



**Desarrollo de una metodología de
aplicación y lectura de parche cutáneo
estandarizado para el diagnóstico y manejo
de la alergia a las proteínas de la leche de
vaca no IgE mediada**

Investigación que presenta la Graduada en Enfermería,
Especialista en Enfermería Pediátrica y Licenciada en
Antropología Social y Cultural para optar al Grado de
Doctor en Enfermería
por la Universidad de Sevilla

Sevilla, 2019



Dpto. de Bioquímica y Biología Molecular

Facultad de Farmacia

Universidad de Sevilla

Desarrollo de una metodología de aplicación y lectura de parche cutáneo estandarizado para el diagnóstico y manejo de la alergia a las proteínas de la leche de vaca no IgE mediada

Memoria de Tesis Doctoral presentada por Dña. M^a DE GRACIA ROMERO RUEDA para optar al grado de Doctor en Enfermería por la Universidad de Sevilla.

Este trabajo ha sido realizado bajo la dirección de las Dras. CAROLINA SOUSA MARTÍN e ISABEL M^a COMINO MONTILLA y tutorizado por el Dr. JUAN D. BAUTISTA PALOMAS.

Directoras

Tutor

Dra. Carolina Sousa Martin

Dra. Isabel M^a Comino Montilla

Juan D. Bautista Palomas

Sevilla, 5 de Junio de 2019



Dpto. de Bioquímica y Biología Molecular

Facultad de Farmacia

Universidad de Sevilla

JUAN D. BAUTISTA PALOMAS, CATEDRÁTICO Y DIRECTOR DEL DEPARTAMENTO DE BIOQUÍMICA Y BIOLOGÍA MOLECULAR DE LA FACULTAD DE FARMACIA DE LA UNIVERSIDAD DE SEVILLA,

CERTIFICA: Que la Tesis Doctoral titulada: “Desarrollo de una metodología de aplicación y lectura de parche cutáneo estandarizado para el diagnóstico y manejo de la alergia a las proteínas de la leche de vaca no IgE mediada”, presentada por la Graduada en Enfermería M^a DE GRACIA ROMERO RUEDA para optar al grado de Doctor, ha sido realizada bajo la dirección de las Dras. CAROLINA SOUSA MARTÍN e ISABEL M^a COMINO MONTILLA y tutorizado por el Dr. JUAN D. BAUTOSTA PALOMAS.

Y para que conste, expido y firmo el presente certificado en Sevilla, a 5 de Junio de 2019.

Juan D. Bautista Palomas

Fdo.: Juan D. Bautista Palomas

AGRADECIMIENTOS

Muchas personas han contribuido a este trabajo, en gran parte debido al largo tiempo empleado en su elaboración. Compatibilizar trabajo asistencial, docencia, familia e investigación dista mucho de ser fácil.

Debo dar las gracias en primer lugar al Dr. Alfonso Rodríguez Herrera, pediatra especialista en digestivo, que contribuyó decisivamente al nacimiento de una idea, que posteriormente sería el objeto de estudio, quien siendo durante un tiempo el director, me ha acompañado y apoyado incondicionalmente hasta el final de este trabajo. Sin él este recorrido hubiera sido imposible.

Al Dr. Antonio Losada Martínez, pediatra especialista en neonatología, y a la Dra. Cristina Rubio, profesora de la Facultad de informática, por su colaboración, disponibilidad y cariño.

A las directoras y ahora, amigas, las Dras. Carolina Sousa Martín e Isabel Comino Montilla, que me han enseñado lo que es un trabajo de investigación, siempre desde el entusiasmo, confianza y perseverancia.

Al tutor, el Dr. Juan D. Bautista y a la presidenta de la Comisión Académica de Doctorado de la Facultad de Farmacia, Josefa Álvarez por estar siempre disponibles y haberme siempre asesorado con una sonrisa.

A todos ellos, mi máxima admiración personal y profesional por demostrar cada día que el trabajo no es un mero medio para obtener un capital económico sino de crecimiento personal.

A los niños, niñas, sus madres, padres o tutores, al fin y al cabo, son los que justifican nuestros esfuerzos.

Finalmente, a mis padres, hermanos, marido, hijo y futura hija, por acompañarme en todo el proceso. Gracias.

RESUMEN

El presente trabajo de investigación surgió de la necesidad de la creación de un plan de cuidados protocolizado y estandarizado que guíe la práctica, ante una prueba diagnóstica (el parche cutáneo estandarizado) tanto a los profesionales sanitarios como a los responsables de los pacientes en el ámbito pediátrico (padres o tutores) que trabajan conjuntamente, para la detección de un tipo de alergia a proteínas de leche de vaca (APLV), concretamente la no mediada por la IgE favoreciendo la eficacia, efectividad y eficiencia de la prueba y así hacer un diagnóstico precoz y evitar las complicaciones asociadas a este tipo de alergia y disminuyendo la probabilidad de reacciones negativas en la prueba de provocación oral.

El objetivo de este trabajo es la elaboración de un protocolo de cuidados sobre el uso del parche cutáneo en el diagnóstico de la APLV no IgE mediada dirigido al personal sanitario y a los padres/tutores de los pacientes.

Se incluyeron en el estudio a 119 pacientes con edades comprendidas entre los 0 y 10 años a los que se le aplicó el dispositivo de parche cutáneo para el estudio de la APLV no IgE mediada en base a una sintomatología asociada de APLV no IgE mediada. Se ha llevado a cabo un estudio cualitativo, observacional, longitudinal, prospectivo, descriptivo, no aleatorizado.

Elaboración de un protocolo de actuación para realizar la prueba de parche cutáneo en donde se estableció la cronología de aplicación del parche al paciente, la metodología de uso y lectura del dispositivo y se describió las pautas a tener en cuenta tanto para el personal sanitario como para los padres/tutores del paciente.

Este estudio demuestra que el parche cutáneo empleado es eficaz para el diagnóstico de la APLV no IgE mediada y que la prueba de provocación oral se puede hacer con una mayor seguridad tras un resultado negativo del parche cutáneo estandarizado implicando a los responsables de los pacientes en el proceso.

ABREVIATURAS

- ALA: alfa lactoalbúmina
- APLV: Alergia a las proteínas de la leche de vaca
- BLG: beta lactoglobulina
- BSA: seroalbúmina bovina
- CPA: células presentadoras del antígeno
- EAACI: Academia Europea de Alergia e Inmunología
- FALCPA: Ley sobre el etiquetado de alérgenos alimentarios y protección al consumidor
- I.H.P. Instituto Hispalense de Pediatría
- IgE: Inmunoglobulina E
- KD: kiloDalton
- kU/l: unidad de medida de la IgE en sangre
- PPOC: Prueba de provocación oral controlada
- RASTs: pruebas radioalergosorbentes
- SCORAD: Valoración de la severidad de la dermatitis atópica
- SEAIC: Sociedad Española de Alergia e Inmunología Clínica
- SEICAP: El Comité de Alergia a Alimentos de la Sociedad Española de Inmunología Clínica y Alergia Pediátrica
- SPT: Skin Prick test -prueba de pinchazo cutáneo
- th2: T helper 2

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	1
1.1. ALERGIAS ALIMENTARIAS: HISTORIA	3
1.2. CONCEPTO DE ALERGIAS E INTOLERANCIAS ALIMENTARIAS	6
1.3. ALERGIA/INTOLERANCIA A LAS PROTEÍNAS DE LA LECHE DE VACA	9
1.3.1 EPIDEMIOLOGÍA DE LAS ALERGIA A LAS PROTEÍNAS DE LA LECHE DE VACA	10
1.3.2 MECANISMOS PATOGENICOS DE LA ALERGIA A LAS PROTEÍNAS DE LA LECHE DE VACA	11
1.3.3 MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LAS ALERGIAS A LAS PROTEÍNAS DE LA LECHE DE VACA	15
1.4. DIAGNÓSTICO DE LA ALERGIA A LAS PROTEÍNAS DE LA LECHE DE VACA	30
1.4.1. HISTORIA CLÍNICA	30
1.4.2. PRUEBAS COMPLEMENTARIAS	31
1.4.3. DIETA DE ELIMINACIÓN-REINTRODUCCIÓN	32
1.4.4. PRUEBA DE PROVOCACIÓN ORAL CONTROLADA (PPOC).....	33
1.4.5. PARCHE CUTÁNEO (APT) O EPICUTÁNEO	34
OBJETIVOS	41
MATERIAL Y MÉTODO.....	45
4.1. DISEÑO DEL ESTUDIO	47
4.2. PACIENTES	47
4.2.1. Criterios de inclusión	47
4.2.2. Criterios de exclusión	47
4.3. VARIABLES DE ESTUDIO.....	48
4.4. PRUEBA EPICUTÁNEA O PARCHE CUTÁNEO (APT)	49
4.5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	50
4.6. ASPECTOS LEGALES.....	50
RESULTADOS	53
5.1. DISEÑO DE UN PROTOCOLO DE CUIDADOS PARA EL USO Y LECTURA DEL DISPOSITIVO DE PARCHE CUTÁNEO EN EL MANEJO DE LA APLV IgE NO MEDIADA.....	55
5.1.1. Cronograma de actuación para la aplicación de la prueba de parche cutáneo (Figura 9).....	55
5.1.2. Metodología de uso y lectura del parche cutáneo	56
5.1.3. Descripción de la información transmitida por parte del personal sanitario a los padres/tutores de los pacientes	59
5.2. ESTUDIO CLÍNICO PARA EVALUAR LA VIABILIDAD DEL PROTOCOLO DIAGNÓSTICO DE APLV NO IgE MEDIADA MEDIANTE PARCHE CUTÁNEO ESTANDARIZADO.....	61
5.2.1. Análisis de las características de los pacientes	61
5.2.2. Aplicación del parche cutáneo en la población de estudio.....	65

5.2.3. Diagnósticos finales y prueba de provocación oral	76
DISCUSIÓN.....	81
CONCLUSIONES	91
BIBLIOGRAFÍA.....	95
ANEXOS.....	113
Anexo I. Consentimiento informado.....	115
Anexo II. Entrevista realizada a la auxiliar de enfermería de la consulta de pediatría especializada en gastroenterología.	119
Anexo III. Tríptico.	121

INTRODUCCIÓN

1.1. ALERGIAS ALIMENTARIAS: HISTORIA

Desde la antigüedad, se sabe que alimentos habitualmente seguros para la mayoría de la población, en ocasiones, pueden ser los responsables de reacciones adversas en algunos individuos. Así, la primera explicación de alergia alimentaria la hizo Hipócrates de Cos (460-370 a.C.), quien se refirió a la presencia de "humores hostiles" (ahora conocidos como anticuerpos IgE) en algunos sujetos después de la ingestión de queso, relatando así los primeros problemas gastrointestinales y habones inducidos por la ingestión de leche en el "*Corpus Hipocraticum*" (siglo V a.C.). Estas observaciones llevaron a escribir a Tito Lucrecio Caro (99-55 a.C.), en "*De Rerum Natura*" que "lo que es alimento para algunos, es veneno para otros (Hugh and Sampson 2016).

Incluso 2000 años antes los emperadores chinos Shen Nong (fecha nacimiento 2735 a.C.) y Huang Di (2698-2597 a.C.) dieron consejos en "Shi Jin-Jing" ("Interdicciones de alimentos") a mujeres embarazadas y a personas con ciertas lesiones cutáneas (posiblemente con dermatitis atópica) para que evitaran el consumo de ciertos alimentos como los camarones, el pollo y ciertas carnes (Cohen, 2008; Hugh y Sampson, 2016).

Las primeras descripciones de reacciones anafilácticas a alimentos como huevo y pescado se remontan a los siglos XVI y XVII. Jean Baptiste van Helmont informó en el año 1662 de ataques asmáticos tras la ingestión de pescado en Oriatrike (John Baptiste et al., 1662). Posteriormente, Robert Willan describió la reacción de urticaria después de la ingestión de almendras, champiñones, pescado, cangrejo, langostas y mejillones, y "*urticaria febrilis*" (fatal anafilaxia) tras la ingestión de mejillones y langostas en "*Treatise on Dermatology*" (Sampson, 2016). En 1912, Schloss introdujo el concepto de uso de proteínas extraídas de los alimentos para las pruebas de rascado de la piel en el diagnóstico de la alergia a los alimentos. (Cohen, 2008). Posteriormente, en 1921, dos médicos austríacos, Prausnitz y Küstner iniciaron la investigación científica de las alergias alimentarias y establecieron la base inmunológica de las mismas (Hugh and Sampson, 2016). Publicaron los resultados de la transferencia pasiva local inyectando el suero de Küstner (alérgico a pescado) en la piel de Prausnitz que no era alérgico. Tras inyectar localmente por vía intradérmica, el extracto de pescado sobre los puntos de transferencia se obtuvo a los 15 minutos una prueba positiva. Este experimento proporcionó las primeras bases de la anafilaxia que precisamente fue inducida con alimentos. Desde entonces, el test de transferencia cutánea pasiva o test de Prausnitz y Küstner (PK), se empleó de forma rutinaria, denominando a la sustancia sérica responsable de la reacción "reagina", la cual no se identificó como anticuerpo de tipo IgE hasta 1967 (Prausnitz, 1921; Johansson et al., 2001; Audicana, 2005;).

De un modo similar cuatro años más tarde, Freeman se sensibilizó pasivamente su cornete nasal con suero de un paciente alérgico al huevo y demostró la inducción de rinitis (rinorrea y estornudos) tras la ingestión de un huevo (Freeman, 1925). Otros estudios iniciales sobre la alergia alimentaria se centraron en los cambios radiológicos asociada a reacciones de hipersensibilidad inmediata en el tracto gastrointestinal. En uno de los primeros de estos informes, la hipertonicidad del ciego y colon se observaron en un paciente con alergia al trigo tras la ingestión de éste (Eyer mann, 1927).

Posteriormente, en un estudio de fluorescencia Rowe y colaboradores (Rowe, 1933) observaron hipotonía gástrica y retención de la comida, un píloro prominente y un aumento o disminución de la actividad peristáltica de los intestinos en niños alérgicos mediante contraste de bario. En 1941, Walzer y colaboradores demostraron que el aumento de la acidez y la presencia de otros alimentos en el intestino disminuyó la absorción de antígenos, mientras que la disminución de la acidez estomacal, los inhibidores de la bomba de protones y la ingesta de alcohol aumentaron la absorción de antígenos (Walzer, 1941). Por su parte, en 1950, Loveless demostró que la clínica y presencia de pruebas cutáneas positivas eran frecuentemente insuficiente para el diagnóstico de la alergia alimentaria (Loveless, 1950).

En un estudio posterior, en 89 niños/as evaluados de la alergia a la leche, Goldman y colaboradores (1963) describieron los criterios sugestivos para el diagnóstico de la alergia a la leche de vaca, los cuales han servido como guía para el diagnóstico de otras alergias alimentarias. Las pruebas de provocación son el principal elemento de los criterios de Goldman, que constituyen una buena guía diagnóstica para la clínica y se basan en:

- Eliminar la leche de vaca, tras lo cual el paciente debe mejorar remitiendo la sintomatología propia de la alergia (reacciones cutáneas, digestivas, respiratorias...)
- Reintroducir la leche de vaca, entonces los síntomas en estudio deben reaparecer 48 horas después.
- Eliminar nuevamente la leche de vaca de la dieta y el paciente nuevamente debe mejorar.
- Tras tres reintroducciones de la leche de vaca con inicio de una sintomatología similar en duración y manifestaciones clínicas se establece entonces, si existe una verdadera relación causa-efecto entre el alimento y los síntomas o no.

Goldman y colaboradores (1963), recomendaron que el diagnóstico de alergia alimentaria sólo se establecería cuando al retirar completamente el alimento de la dieta, hubiera una resolución completa de los síntomas y la ingesta sucesiva de ésta aumentara los síntomas de presentación. Debido a la posible gravedad de las

reacciones que producían los alimentos, este enfoque no fue ampliamente aceptado por la comunidad médica.

A partir de los años 60, se empezó a observar un incremento de las alergias alimentarias, probablemente asociado con un aumento de la exposición a las proteínas procedentes de la leche de vaca debido al descenso en la lactancia materna en los países desarrollados. Por ello, comienzan a aparecer publicaciones sobre la alergia a éstas (Plaza, 2013).

A mediados de los años 70, May y colaboradores propusieron la utilización de la provocación oral a doble ciego, controlada con placebo, como la regla de oro para el diagnóstico de la alergia alimentaria aceptada en la actualidad (May, 1976). Esta técnica fue estandarizada por la *European Academy of Allergology and Clinical Immunology* (EAACI) en el año 2012 (Sampson et al., 2012).

A principios de los años 80, la concepción de la alergia alimentaria era muy diferente a la actual: la alergia alimentaria era menos frecuente, existía poca conciencia pública del problema, la mayoría de los clínicos eran escépticos con los diagnósticos disponibles, y sobre todo había poca investigación activa, porque no lo consideraban un campo de estudio. Las pruebas cutáneas y la determinación de los valores de las inmunoglobulinas E (IgE) séricas específicas de alimentos (pruebas radioalergosorbentes: RASTs), no se consideraron fiables como medios de diagnósticos, dada su escasa correlación con los resultados de las pruebas de provocación oral (Sampson et al., 1984). Además, la falta de unificación de criterios en cuanto a la definición de conceptos y de una metodología diagnóstica unificada y correcta ha provocado que el diagnóstico de las reacciones adversas causadas por alimentos haya sido confuso hasta hace pocos años. Sin embargo, el creciente interés por el estudio de estas patologías está permitiendo que en los últimos años exista un aumento significativo de publicaciones científicas (Cubero et al., 2008).

Tradicionalmente y hasta la publicación del documento elaborado por el Comité de Alergia Alimentaria de la Academia Europea de alergia e Inmunológica clínica (EAACI) en 1995, se consideraba **intolerancia alimentaria** como sinónimo de **reacción adversa a alimentos no IgE mediada**, terminología considerada errónea en la actualidad (Cubero et al., 2008).

En el año 1999, el Comité de Reacciones Adversas a Alimentos de la Sociedad Española de Alergia e Inmunología Clínica (SEAIC) publicó un artículo de opinión sobre la metodología diagnóstica de alergia a alimentos que aún está vigente. En este artículo, se asumía la clasificación de reacciones adversas a alimentos que propuso el Subcomité de Reacciones Adversas a Alimentos de la EAACI en 1995 (Brujinzel-Koomen, 1995;

Cubero et al., 2008) donde **intolerancia alimentaria** es sinónimo de **reacción adversa alimentaria no IgE mediada** (errónea en actualidad).

Posteriormente, el año 2001, a través de un nuevo documento de consenso, fue modificada la nomenclatura y la terminología de la alergia por el grupo de trabajo de la EAACI (Johansson et al., 2001), donde lo que se conocía como intolerancia alimentaria era denominada **alergia alimentaria no mediada por la IgE**.

Es indudable que el gran avance durante los últimos años en el estudio de los alérgenos de alimentos, su implicación en los aspectos clínicos y diagnósticos, y el aumento de la frecuencia de las reacciones adversas a alimentos en la población han permitido un gran avance en los conocimientos científicos sobre el tema.

1.2. CONCEPTO DE ALERGIAS E INTOLERANCIAS ALIMENTARIAS

A menudo hablamos de alergias alimentarias e intolerancias alimentarias indistintamente, sin tener en cuenta que se trata de dos afecciones muy diferentes, que, aunque a veces puedan presentar síntomas parecidos, no tienen nada que ver entre sí. Es muy importante dejar claro ambas definiciones, pues en la bibliografía disponible encontramos referencias en las que utilizan ambos términos de forma indistinta.

Una reacción adversa alimentaria es un término genérico que indica una relación causa-efecto entre la ingestión de un alimento y una respuesta clínica anormal que pueda ser atribuida a la ingestión, contacto o inhalación de un alimento o sus derivados o de un aditivo contenido en el mismo. De esta forma, estas reacciones se clasifican en dos grandes grupos (Cubero, 2008).

- 1. Tóxicas:** En las que la respuesta clínica es independiente del propio individuo. Se producen como consecuencia de la ingesta de una sustancia tóxica, ya sea parte del alimento (intoxicación por setas, bociógenos, etc.), generado por el propio alimento; o añadidos (bacterias, hongos, pesticidas, etc.).

- 2. No Tóxicas:** En las que la respuesta clínica es dependiente del individuo. Se producen en determinados individuos sensibles a la ingestión de un determinado alimento. Éstas se subdividen en dos según si su patogenia es o no inmunológica:
 - 2.1** Reacciones adversas alimentarias en las que se sospecha o identifica un mecanismo inmunológico implicado. Son las denominadas actualmente **alergias alimentarias**, pudiendo estar mediadas por IgE, en donde el anticuerpo

responsable de la reacción alérgica frente al alimento sería la IgE, o pueden no estar mediadas por IgE, sino por un mecanismo inmunológico diferente.

2.2 Reacciones adversas alimentarias no mediadas por mecanismo inmunológico, las denominadas **intolerancias alimentarias**, donde su mecanismo etiopatogénico puede ser muy diverso. Indica la respuesta anormal a un alimento o aditivo que ocurre en algunos individuos en la que no existe o no se ha demostrado mecanismo inmunológico. Puede ser metabólica, en relación con un déficit de enzimas involucradas en el metabolismo de un alimento. Ejemplo de este tipo de intolerancia es la enzima responsable de metabolizar el azúcar de la leche); farmacológica, por efecto de aminas vasoactivas que se encuentran en algunos alimentos de forma natural y que son capaces de desencadenar reacciones clínicas gastrointestinales y neurálgicas (histamina, fenilalanina, tiramina, etc.), o reacciones indeterminadas, en la que participan ambos mecanismos u otros no bien aclarados (incluyen las reacciones frente a aditivos).

La frecuencia de este tipo de reacciones es 5-10 veces mayor que las de tipo alérgico (Zugasti, 2009).

De forma breve, se puede afirmar que en las alergias existe una reacción del sistema inmunitario, mientras que, en las intolerancias, el sistema inmunitario no juega ningún papel con algunas excepciones. Así la **alergia alimentaria** se denomina al efecto adverso de salud compatible con cuadro alérgico a un alimento debido a una respuesta inmunitaria específica que revierte al suprimir el alimento de la dieta y puede reproducirse al volver a dar el alimento". (Plaza, 2016). Se produce porque nuestro sistema inmunitario percibe que una sustancia, en principio inofensiva para nuestro organismo, es nociva, y en consecuencia, actúa de manera desproporcionada, provocando una serie de síntomas.

En la actualidad la **alergia alimentaria** constituye un problema de salud pública y un motivo de preocupación de los consumidores. Hay que tener en cuenta que, en ocasiones, los síntomas pueden resultar de gravedad, llegando incluso a ocasionar la muerte. Esto es debido, en primer lugar, al modo en el que afecta a la calidad de vida de los individuos que la padecen, ya que, con frecuencia, encuentran dificultad en la elección de alimentos adecuados para su alimentación. En segundo lugar, la importancia se debe al aumento de la prevalencia que se viene observando en los últimos años a pesar de la ausencia de datos concretos que permitan calcular la prevalencia de forma precisa debido, entre otros factores, a la falta de uniformidad de los métodos diagnósticos y a la confusión respecto a otras reacciones adversas a los alimentos (Martín, 2007).

Los **alérgenos alimentarios** pueden producir una clínica en la que están involucrados los anticuerpos IgE y otra no relacionada con estos anticuerpos (Armentia, 2015). Pueden ser de origen animal o vegetal. Pueden ser característicos de un alimento particular, estar presentes en especies de la misma o próxima familia (p.ej. pescados, leguminosas) o también pueden estar presentes incluso en familias alejadas filogénicamente. Estos últimos suelen corresponder a proteínas con una función similar por ejemplo profilinas, tropomiosinas, seroalbúminas, etc.

Aunque existen más de 160 alimentos que pueden provocar reacciones alérgicas a las personas con alergias a los alimentos, la ley identifica a los ocho alimentos alérgenos más comunes. Los ocho alimentos identificados por la ley FALCPA, (*Food Allergen Labeling and Consumer Protection Act*), Ley sobre el Etiquetado de Alérgenos Alimentarios y Protección al Consumidor, 2004 de EE. UU. La ley requiere que las etiquetas de alimentos identifiquen claramente los nombres de las fuentes alimentarias de todos los ingredientes que son, o que contienen, alguna proteína derivada de los ocho alérgenos alimentarios más comunes, responsables del 90 por ciento de las reacciones alérgicas a los cuales la ley FALCPA define como los "principales alérgenos alimentarios".

- Leche
- Huevos
- Pescado (por ejemplo, perca, lenguado, bacalao)
- Crustáceos (por ejemplo, cangrejos, langostas, camarones)
- Frutos secos (por ejemplo, almendras, nueces, pacanas, castañas, piñones, pistachos y macadonia)
- Maní/Cacahuete
- Trigo
- Soja

Entre los más frecuentes en nuestro medio se encuentran **la leche de vaca**, el trigo y otros cereales, los huevos, el pescado, los crustáceos y mariscos, las frutas, las leguminosas (en particular el cacahuete y la soja), las nueces y otros frutos secos y las hortalizas, por ejemplo, el apio. Además, algunos aditivos alimentarios (sulfitos, tartracina, glutamato, etc.) pueden provocar reacciones alérgicas (Martín et al., 2007).

Concretamente, el consumo de leche puede producir reacciones de alergia a las proteínas contenidas en la misma o de intolerancia a la lactosa. Aunque se ha demostrado que la leche de varios mamíferos causa reacciones alérgicas, la más frecuente y mejor estudiada es la leche de vaca. En la especie humana, la leche de vaca, o una fórmula derivada, suele ser el primer alimento no homólogo que el individuo

recibe en cantidades importantes. Esto quiere decir que también es el primer antígeno alimentario con que el ser humano entra en contacto de forma conocida. Por ello, no es de extrañar que, en la primera infancia, sea el alimento que produce mayor número de reacciones adversas. En España, los datos de incidencia de alergia inmediata a proteínas de leche de vaca (PLV) en el lactante oscila entre el 0,4 y el 1,9 por 100 (Sanz et al., 2001; García Ara et al., 2003).

Las **intolerancias alimentarias** son un “grupo de reacciones adversas a los alimentos en las que no está involucrado el sistema inmunitario. La causa principal es el déficit parcial o total de alguna enzima que impide metabolizar correctamente algunas de las sustancias presentes en los alimentos, la más frecuente es el déficit de lactasa en la leche de vaca. La clínica concomitante es fundamentalmente digestiva y varía en función de la cantidad ingerida e incluso a lo largo del tiempo. El tratamiento consiste en suprimir o limitar la ingesta del alimento en cuestión y mantener una dieta equilibrada que asegure el aporte suficiente de todos los nutrientes.

Aunque normalmente la mayoría de las reacciones por alergia e intolerancia alimentaria son leves, en ocasiones las alergias pueden desencadenar en un cuadro médico grave, que requiere hospitalización urgente. Otra de las diferencias clave entre ambas afecciones es el tiempo en qué tardan en aparecer los síntomas. En el caso de las alergias alimentarias, se trata de una reacción definida e inmediata, y los síntomas suelen manifestarse a la media hora de haber ingerido el alimento. En las intolerancias alimentarias, los síntomas no son tan claros y pueden tardar hasta un día en aparecer (Zugasti, 2009).

1.3 ALERGIA/INTOLERANCIA A LAS PROTEÍNAS DE LA LECHE DE VACA

Ambos procesos han sido englobados por algunos autores bajo el término “enteropatía sensible a la leche de vaca” (Walker-Smith, 1992). Sin embargo, sus mecanismos de producción son distintos y a efectos de manejo clínico deben ser diferenciados. Se denomina **alergia a las proteínas de la leche de vaca (APLV)**, a todos aquellos cuadros clínicos de mecanismo inmunológico comprobado. Una reacción adversa en cuyo mecanismo patogénico está implicada la respuesta inmune a los antígenos presente en la leche (Koletzko et al., 2012, 2015; Plaza, 2013, 2016;). Se debe correlacionar de forma directa la ingesta con la clínica. La más frecuente es la alergia mediada por IgE, siendo además la más reconocible, ya que la clínica se produce rápidamente tras la ingesta. En este contexto en las reacciones de hipersensibilidad

inmediata habitualmente se demuestra la presencia de anticuerpos de tipo IgE, lo que se conoce como **mediadas por la IgE**.

Existen otros tipos de reacciones alérgicas: las **no mediadas por IgE**, también llamadas tradicionalmente y de forma errónea “intolerancias” a las PLV, donde se incluyen todas las reacciones adversas a proteínas de leche de vaca en las que no se ha comprobado la existencia de IgE frente a éstas.

Las **reacciones mixtas IgE/no IgE**, incluyendo entidades en las que con frecuencia se desarrollan reacciones tanto IgE mediadas como no IgE mediadas (Sojo y Silva, 2008; Plaza-Martín, 2003, 2013, 2016; Coronel et al., 2019) y **las no clasificadas**, que cursan con manifestaciones gastrointestinales menos definidas constituyen otros tipos de alergias que han sido relacionadas, en ocasiones, con la alergia alimentaria, fundamentalmente con APLV (Sojo y Silva, 2008).

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

1.3.1 EPIDEMIOLOGÍA DE LAS ALERGIA A LAS PROTEÍNAS DE LA LECHE DE VACA

La APLV supone un problema de salud pública en los países occidentales, afectando de forma muy importante a la calidad de vida de los pacientes y sus familiares, y, por tanto, un enorme gasto para los sistemas sanitarios y para la economía familiar. Conocer la incidencia de APLV es muy complicado ya que los diferentes estudios epidemiológicos presentan distintas metodologías importantes. Hay acuerdo prácticamente unánime con respecto a su tratamiento, pero no con respecto a su prevención (Montero et al., 2016). Según la bibliografía indica que, a nivel nacional, es la patología por alergia alimentaria más común en el niño pequeño, con una prevalencia entre el 0,5-2%. Debuta en los primeros meses de vida y tiene un carácter transitorio hasta en el 80% de los casos en los primeros cinco años (Lapeña y Naranjo, 2013; Montero et al., 2016) ocupando el segundo lugar como causa de alergia alimentaria y el primero en menores de dos años (Plaza, 2013; Montero et al., 2016).

En un estudio de cohortes realizado en España, con seguimiento de 1.633 neonatos durante 1 año, se constató una incidencia de reacciones adversas a leche de vaca en 56 lactantes (3,3%), confirmándose APLV mediante provocación, sólo en 6 casos (0,36%) (Sanz Ortega, 2001).

Las cifras oscilan en función, principalmente, de la metodología diagnóstica y edades estudiadas. En un estudio, prospectivo, realizado en nuestro país, analizando

sólo el primer año de vida, se sospechó APLV en 3,3% de los niños participantes, y se confirmó únicamente en 0,36% del total (Sanz et al., 2001). En estudios realizados en otros países, se manejan cifras superiores (1,2%), incluyendo como población observada los tres primeros años de vida (Host and Halken, 1990).

Así, en los datos epidemiológicos internacionales, se observa una importante variación en las distintas tasas encontradas en los diferentes países que oscila entre el 1,8% y el 7,5%, posiblemente debido a los criterios diagnósticos, diseño de estudios y diferencias geográficas.

La prevalencia de los distintos cuadros clínicos de APLV no mediada por IgE es muy variable. Mientras que la esofagitis, gastritis y gastroenterocolitis eosinofílicas suelen ser casos esporádicos, el síndrome de malabsorción o enteropatía inducida por PLV frecuente hace unos años con un 1,09% de los recién nacidos vivos, ha disminuido hasta el 0,2% en 1995 (Vitoria et al., 1995).

Sin embargo, los casos de colitis han aumentado mucho, aunque desconocemos su incidencia exacta. Se estima que hasta un 15-20% de los casos de cólico del lactante pueden responder a la dieta de exclusión de PLV (Hill et al., 1995).

1.3.2 MECANISMOS PATOGENICOS DE LA ALERGIA A LAS PROTEÍNAS DE LA LECHE DE VACA

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

El intestino, es un órgano que trabaja constantemente para proteger a nuestro cuerpo de patógenos y proteínas extrañas. La tolerancia oral es un proceso inmunológico activo mediante el cual el intestino no reacciona contra los alimentos, mientras que la alergia alimentaria resulta de un fallo en este proceso (Álvaro y Murano, 2015). El tracto gastrointestinal posee barreras no inmunológicas e inmunológicas para implantar la tolerancia oral y disminuir la exposición a antígenos. Entre las barreras inmunológicas, se distinguen: la superficie mucosa, los jugos gástricos, la peristalsis, las enzimas, etc., además de las Inmunoglobulinas como la IgE secretora y la presencia de tejido linfoide en el intestino. En el desarrollo de una reacción adversa alimentaria de

mecanismo inmunológico, influyen varios factores, siendo indispensable la alteración de esas barreras, así como una sensibilización previa del individuo posiblemente (más frecuente en niños por la inmadurez de su sistema inmunológico), así como de las funciones fisiológicas del aparato digestivo (Coronel et al., 2009). Las barreras epiteliales deberían impedir que las proteínas ajenas entren en el cuerpo y lleguen a las células inmunitarias. Sin embargo, los alérgenos logran penetrar en el epitelio, quizás por una reducción de la función barrera, ya sea por defectos genéticos primario o por la inflamación del epitelio, (por ejemplo, durante las infecciones). Alternativamente, algunos alérgenos también pueden penetrar activamente en el epitelio sano gracias a las enzimas proteolíticas. Una vez que el alérgeno ha atravesado la barrera epitelial es captado y presentado por las denominadas células presentadoras del antígeno (CPA), con lo que se activan los linfocitos T específicos del alérgeno, lo cual, a su vez, favorece la producción de anticuerpos IgE específicos del alérgeno por los linfocitos B (reacción inflamatoria celular predominantemente mediada por los T helper 2, Th2). Los anticuerpos IgE específicos del alérgeno se distribuyen por todo el organismo y existen numerosas células con receptores específicos para el mismo, entre ellas los mastocitos. Cuando el alérgeno entra en el cuerpo a través de las superficies epiteliales es reconocido por los anticuerpos IgE unidos a los mastocitos. La unión de varias moléculas de anticuerpo IgE de este tipo al alérgeno se denomina enlace y activa la liberación de los mediadores de los mastocitos, incluida la histamina. La histamina liberada provoca los síntomas típicos de las reacciones alérgicas inmediatas (Asher et al., 2000; Benhamou et al., 2009).

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

Los alérgenos alimentarios suelen ser proteínas con un peso molecular entre 5 y 100 kiloDalton (kD), resistentes al pH ácido y a las enzimas del aparato digestivo. Cada alimento puede tener diversas fracciones antigénicas (Coronel et al., 2009)

Normalmente la clínica se manifiesta en el primer año de vida. En general los síntomas aparecen al iniciar la lactancia artificial y suelen ser más de uno. El espectro de éstos

incluye alteraciones gastrointestinales, cutáneas y respiratorias. En algunos casos se han comunicado reacciones de anafilaxia (Host et al., 2010; Halcken, 2004), pero los datos epidemiológicos reales se desconocen. Las reacciones pueden ser inmediatas (entre unos minutos y una hora tras la ingesta) que se suelen manifestar como dermatitis atópica o manifestaciones gastrointestinales agudas; o retardadas (entre unas horas hasta varios días) con diarreas crónicas, malabsorción o fallo de medrar. En la patogénesis de las primeras está implicada la IgE y en las segundas, generalmente participan reacciones de hipersensibilidad retardada o del tipo antígeno- anticuerpo. Algunos autores proponen mecanismos mixtos en los que una reacción de hipersensibilidad local puede alterar la barrera mucosa intestinal favoreciendo la absorción de antígenos (Isolauri, 1995). Los síntomas respiratorios suelen aparecer en el contexto de manifestaciones sistémicas y de alergias alimentarias múltiples. Su asociación con PLV son de difícil demostración. Los factores que determinan por qué aparece un determinado cuadro clínico y qué tipo de respuesta inmunológica está interviniendo en cada caso no están bien determinados. Las proteínas de alto peso molecular se absorben intactas a través de la mucosa intestinal y la formación de anticuerpos contra ellas es una respuesta fisiológica. Sin embargo, hay niños en los que este mecanismo induce el desarrollo de sensibilización y la consecuente respuesta patológica al contacto con estas proteínas. En diversos estudios se ha documentado la existencia de una asociación significativa entre la exposición neonatal precoz a la leche de vaca y el desarrollo de alergia (Host et al., 1994).

La cantidad de proteínas de leche de vaca capaz de inducir sensibilización varía considerablemente entre los individuos. En niños genéticamente predispuestos sólo pequeñas cantidades son capaces de inducir una respuesta inmune. La cantidad de proteínas extrañas en la leche humana es muy pequeña, comparadas con las existentes en la leche de vaca, por ejemplo, β -lactoglobulina, 0.9-150 ng/ml frente a 900.000 ng/ml, respectivamente. Estas pequeñas cantidades, procedentes de la dieta de la madre raramente producen sensibilización. Sin embargo, se han descrito casos de desarrollo de sensibilidad con lactancia materna, que algunos autores (Host et al, 1995) defienden que ha podido producirse por una inadvertida exposición a aquellas. Junto a la sensibilización postnatal, también la sensibilización prenatal parece tener un papel en la patogénesis del proceso, habiéndose encontrado IgE específica a proteínas de la leche de vaca en sangre de cordón de recién nacidos que posteriormente han desarrollado APLV.

Los pacientes afectos de APLV pueden presentar un amplio abanico de reacciones tanto mediadas como no mediadas por IgE. Todas las proteínas de la leche de vaca son alérgenos potenciales y la polisensibilización a varias de ellas ocurre en la

mayoría de los pacientes. La leche de vaca contiene más de 40 proteínas, todas ellas pueden actuar como antígenos en la especie humana, siendo las más frecuentes (80%) las caseínas, alfaS1, alfaS2, beta y kappa caseínas y seroproteínas (20%), alfa lactoalbúmina (ALA), beta lactoglobulina (BLG), lactoferrina bovina, seroalbúmina bovina (BSA), e inmunoglobulinas bovinas (Plaza, 2103). La BLG es una proteína que no existe en la especie humana y se encuentra en la leche materna en cantidades de microgramos debido a los lácteos ingeridos por la madre, estas mínimas cantidades son las causantes de que sea la proteína a la cual se encuentran mayor número de sensibilizaciones en el primer momento (13-76%). Para el resto de las proteínas la sensibilización es del 90-100% para caseína (los pacientes casi siempre son sensibles a las caseínas alfa (100%) y kappa (91,7%) y del 0-80% a la lactoalbúmina (Fiocchi et al., 2010).

La proporción de caseínas/seroproteínas es aproximadamente de 80/20 en la leche de vaca, proporción que se modifica artificialmente para conseguir las fórmulas adaptadas para la alimentación del lactante semejándola a la leche materna 40/60 (Plaza, 2013). La cocción modifica la alergenicidad de las seroproteínas especialmente de la BLG, esto puede explicar la mejor tolerancia de la leche extensamente calentada (por ejemplo, leche en productos horneados) (Jarvinen-Seppo et al., 2013); el yogur también se tolera mejor por los individuos sensibilizados únicamente a seroproteínas, debido al fermentado y acidificado de la leche, que disminuye la cantidad de seroproteína intacta (Bock et al., 2010).

También hay que destacar la existencia de reactividad cruzada entre alimentos que contienen estas proteínas; por ello, es frecuente que la sensibilización a un alimento y acompañe de alergia a otros del mismo grupo. La reactividad cruzada tiene lugar cuando las proteínas comparten parte de su secuencia de aminoácidos (al menos la secuencia que contiene el dominio epitópico) o cuando la conformación tridimensional produce dos moléculas similares en la capacidad de unión a anticuerpos específicos (Fiochhi et al., 2010). Se deben conocer estas familias de alimentos con potencialidad alergénica cruzada, entre los más frecuentes, destacar que los niños alérgicos a la proteína de soja pueden tener problemas con otras legumbres (lentejas, judías blancas, garbanzos), **los alérgicos a la leche de vaca pueden no tolerar la leche de otras especies**, cabra u oveja en el 75% de los casos (dado que bueyes, ovejas y cabra son géneros que pertenecen a la familia de rumiantes Bovidae) o la carne de ternera o vaca (20% son alérgicos también) (Coronel et al., 2009; Fiocchi et al., 2010). Las proteínas presentes en sus leches poseen menor similitud estructural que las provenientes de las familias de Suidae (cerdo), Equidae (caballo y burro) y Camelidae (camello y

dromedario) y que las de los seres humanos. Es notable que las leches de camellos y dromedarios y las humanas, no contienen betalactoglobulina (Fiocchi et al., 2010).

El ambiente externo también parece influir en la patogenia de la enfermedad y actualmente se está estudiando mucho sobre este tema para intentar conocer mejor las causas e intentar prevenirlas. Así se piensa que hay una serie de factores externos que son “proalergénicos” como la exposición intermitente de pequeña cantidad de alérgeno conocido como biberón de apoyo o pirata, el nacimiento por cesárea (modifica la flora intestinal con respecto al parto vaginal), ser el primer hijo, recibir lactancia materna, modificar flora intestinal, someter a exposiciones al alérgeno frecuentes y continuadas (Chan and Cummings, 2013; Fleisher et al., 2013; De Silva et al., 2014).

1.3.3 MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LAS ALERGIAS A LAS PROTEÍNAS DE LA LECHE DE VACA

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

1. ALPV IgE mediadas.
2. APLV no IgE mediadas.
3. APLV mixtas IgE/no IgE mediada.
4. No clasificadas.

1.3.3.1 APLV IgE mediada

Habitualmente los síntomas se pueden iniciar tras la primera toma de lactancia artificial (no es raro el inicio del cuadro con el primer biberón) o tras un corto periodo de lactancia artificial o mixta. Este corto intervalo de tiempo entre el comienzo de la lactancia artificial y el comienzo de los síntomas hace que la edad de aparición esté en relación con la edad de comienzo de la lactancia artificial, con un máximo de incidencia entre los 3 y 4 años de edad (Plaza, 2003). Los síntomas suelen aparecer entre los pocos minutos de la ingesta de leche de vaca a las dos horas, casi siempre antes de transcurrida una hora (Plaza, 2013, Lapeña y Naranjo, 2013; Coronel et al., 2009). En otras ocasiones, los síntomas pueden comenzar incluso durante el periodo de lactancia materna exclusiva. En estos casos, las reacciones contra las PLV existentes en la leche

materna suelen ocurrir después de varias horas de la ingesta materna de leche de vaca. La sintomatología es similar a la que aparece en otros niños con APLV aunque la dermatitis atópica parece ser el síntoma predominante (Plaza, 2003).

La intensidad de las reacciones varía desde leve a reacciones que pueden comprometer la vida del niño como la anafilaxia (Plaza, 2013). La cantidad de leche necesaria para provocar clínica varía con el grado de sensibilización. En algunos pacientes bastan unos pocos mililitros y en otros casos sólo se producen problemas cuando se supera una cierta cantidad umbral que puede ser alta.

Con cierta frecuencia, hallamos lactantes con APLV cuya primera e incluso única manifestación es el rechazo intenso a las tomas de biberón de leche de vaca y en algunos lactantes muy pequeños pueden presentarse reacciones de tipo inmediato sin evidencia de presencia de anticuerpos tipo IgE en el momento del diagnóstico (Plaza, 2013).

Los síntomas clínicos pueden afectar a piel, orofaringe, tracto respiratorio superior e inferior, sistema gastrointestinal y síntomas cardiovasculares. La gran mayoría de niños (75-92%) con APLV presentan más de un síntoma (Coronel et al., 2009; Plaza, 2013; Lapeña y Naranjo 2013). Por orden de frecuencia, lo más habitual son los síntomas cutáneos (70%), seguidos de digestivos (13%), asociación de ambos (18%), respiratorios (1%) y anafilaxia (1%) (Lebrero et al., 2001).

Los síntomas pueden ceder espontáneamente o necesitar un tratamiento farmacológico que se adecuará a la gravedad clínica. Una vez que ha cedido el cuadro agudo, el paciente queda totalmente asintomático si no se produce nueva ingestión de PLV (Tabla 1).

Tabla 1. Signos y síntomas inmediatos relacionados con la APLV IgE mediada (Lapeña y Naranjo, 2013).

	Lactante- preescolar	Escolar	Síntomas inmediatos (de minutos a 2 horas tras ingesta)
Digestivos	<ul style="list-style-type: none"> • Disfagia • Regurgitaciones • Dolor cólico • Anorexia • Diarrea con pérdida de proteínas o de sangre • Estreñimiento • Sangre oculta en heces • Anemia ferropénica 	<ul style="list-style-type: none"> • Disfagia • Impactación fecal • Regurgitación • Dispepsia • Náuseas, vómitos • Anorexia 	<ul style="list-style-type: none"> • Vómitos
Respiratorios	<ul style="list-style-type: none"> • Rinorrea • Sibilancias • Tos crónica 		<ul style="list-style-type: none"> • Sibilancias • Estridor • Trabajo respiratorio aumentado
Cutáneos	<ul style="list-style-type: none"> • Urticaria • Dermatitis atópica • Angioedema 		<ul style="list-style-type: none"> • Urticaria • Angioedema
Generales	<ul style="list-style-type: none"> • Anafilaxia • Clínica similar a shock con acidosis • Metabólica, vómitos y diarrea • Enterocolitis sensible a PLV 	<ul style="list-style-type: none"> • Anafilaxia 	<ul style="list-style-type: none"> • Anafilaxia • Enterocolitis sensible PLV

Síntomas cutáneos

La sintomatología dermatológica aguda (eritema, urticaria, angioedema) constituye el cuadro clínico más frecuente. Habitualmente se inicia con eritema o urticaria peribucales, pudiendo generalizarse posteriormente (Plaza, 2003, 2013). La intensidad puede ser variable y pueden presentarse como síntoma único o acompañar a otra sintomatología no cutánea (Coronel et al., 2009). Algunos pacientes presentan sintomatología previa a la introducción de la lactancia artificial con clínica de eritema o urticaria en zonas de contacto con leche a través de roce y besos. Está descrita así mismo, la aparición de síntomas en pacientes con lactancia materna exclusiva.

La APLV se encuentra también relacionada con cuadros de dermatitis atópica (que constituye un problema muy frecuente en los primeros meses de vida) y puede ser provocada o exacerbada por la ingestión de proteínas de leche de vaca.

Síntomas digestivos

Las manifestaciones gastrointestinales agudas, vómitos y diarrea pueden presentarse solas, pero en el 30% de los casos se asocian a otras manifestaciones clínicas. Los vómitos constituyen una manifestación frecuente de alergia IgE mediada, pero es excepcional que una sensibilización de tipo inmediato llegue a causar cuadros de diarrea prolongada. En algún caso a alergia de tipo inmediato puede seguir a un cuadro de diarrea aguda (Plaza, 2003, 2013).

Algunos autores han descrito en menores de 12 años asociación entre reflujo gastroesofágico y APLV IgE mediada (Iacono et al., 1996).

Además, se puede presentar síndrome de alergia oral, (se caracteriza por la presentación de edema en labios, prurito oral, edema en lengua y/o molestias a la deglución); a nivel del estómago y del intestino delgado, produce náuseas, vómitos, dolor abdominal tipo cólico; en intestino grueso dolor abdominal, diarrea y, ocasionalmente heces con sangre. El 50% de los niños con síndrome de intestino corto presentan APLV IgE mediada.

Síntomas respiratorios

Con poca frecuencia y siempre de forma aguda, el cuadro se inicia con dificultad respiratoria y disfonía. Esta sintomatología puede suponer compromiso vital inmediato y debe tratarse con adrenalina. Pueden aparecer asma, sibilancias recurrentes, estridor, tos y rinoconjuntivitis. Son excepcionales como síntomas aislados en la etapa de lactante y suele asociarse a manifestaciones graves, sin embargo, los síntomas en las vías respiratorias superiores, por ejemplo, prurito nasal y congestión, rinorrea y estornudos, aparecen en aproximadamente 70% de los niños que se someten a provocaciones orales con leche. Suelen asociarse a otras manifestaciones sistémicas (Lapeña y Naranjo, 2013 y Plaza, 2013).

El asma y rinitis secundaria a inhalación de proteínas de leche de vaca, y la inhalación de vapor de leche hirviendo puede originar síntomas respiratorios graves. Hay casos descritos, incluso, por la lactosa presente en algunos inhaladores de polvo seco.

La rinoconjuntivitis aguda con secreción nasal serosa, estornudos y lagrimeo, se describe raramente en la anamnesis, pero se observa en provocaciones controladas precediendo a afectación de otros órganos (Ibañez, 1996).

Anafilaxia

Es una reacción alérgica de comienzo agudo, potencialmente grave, que afecta a más de dos órganos o sistemas. Los cuadros severos, con riesgo vital o de afectación multisistémica, constituyen en algunos casos hasta el 1% de las formas de debut y para algunos autores son causa de muerte súbita (Coombs, 1990). Es más frecuente en periodo lactante que a otras edades. No hay datos de incidencia real y prevalencia por APLV, aunque sí se conoce que la LV es uno de los alimentos más frecuentes con reacciones anafilácticas graves o muy graves.

Asocia inicio rápido de síntomas cutáneos (urticaria local o generalizada y angioedema); digestivos (síndrome de alergia oral, dolor abdominal, vómitos y/o diarrea); respiratorios (en el 80% de los casos: disnea, broncoespasmo, estridor e hipoxemia. El edema de glotis se inicia a los pocos minutos de la ingesta); cardiovasculares (en el 20% de las reacciones: hipotensión, síncope y/o shock); y neurológicos (temblores, confusión, convulsiones y síncope). Puede tener curso bifásico en el 10% de los casos, precisando más de 1 dosis de adrenalina. En otras ocasiones, puede presentar la forma de “anafilaxia a leche de vaca inducida por ejercicio”, que está descrita en paciente con antecedentes de APLV (después de desensibilización oral e, incluso, después de haber adquirido tolerancia) que, tras la ingesta de leche, realiza ejercicio físico, presentando en ese momento una reacción anafiláctica (Coronel et al., 2009; Lapeña y Naranjo, 2013; Plaza, 2013;).

Otros

Existen una serie de factores de riesgo que hacen que la anafilaxia sea más frecuente y en ocasiones más grave, como son:

- Edad: en los niños, y en especial en los lactantes, puede ser difícil reconocer la anafilaxia, porque frecuentemente se trata del primer episodio y además el niño no puede describir sus síntomas. Los adolescentes son el mayor grupo de riesgo en la edad pediátrica, por las frecuentes trasgresiones dietéticas y su escasa disposición a llevar los autoinyectores de adrenalina.
- Enfermedades concomitantes: el asma y la mastocitosis sistémica están asociadas a mayor frecuencia y gravedad de la anafilaxia. En la mayoría de los casos de muerte por anafilaxia el paciente era asmático. En pacientes con enfermedades cardiológicas y malformaciones vasculares que se tratan con B-bloqueantes, pueden presentar anafilaxis más graves, ya que no responden adecuadamente a la adrenalina (Echevarría et al., 2013).

Se ha encontrado un mayor número de APLV en pacientes con epilepsia, hipogammaglobulinemia e inmunodeficiencias primarias (por ej., síndrome hiper IgE).

1.3.3.2 APLV no IgE mediada

Las formas no mediadas por IgE son generalmente debidas a reacciones de inmunidad celular, aunque, en la mayoría de los casos no pueda demostrarse la implicación de un mecanismo inmunológico (Espín et al., 2019). Están presentes en algunos niños y en muchos adultos, sin anticuerpos IgE-específicos frente a la leche de vaca. En estos casos, los test cutáneos (Prick) y estudios inmunológicos (RAST: IgE específica en sangre) son negativos (Lapeña y Naranjo, 2013).

Suelen tener su inicio en los primeros meses de vida, con carácter progresivo, y en la mayoría de los casos con curso autolimitado, con tendencia a la remisión espontánea en torno a los 2 años, aunque hay casos descritos de malignización.

El periodo de latencia desde la ingesta a la aparición de los síntomas es variable, desde varias horas a días tras la ingestión de leche de vaca. La APLV no IgE mediada, cursa con una sintomatología más inespecífica y diversa en su extensión y gravedad. Es menos aguda que la mediada por IgE, o crónica. Al parecer, los linfocitos estimulados dan lugar a la aparición del tumor necrosis factor alfa (TNF alfa) causante en parte de las lesiones intestinales, responsables del cuadro clínico más tórpido que en el caso de la APLV IgE mediada (Lapeña y Naranjo, 2013). Las manifestaciones clínicas pueden ser muy variables tanto en gravedad como en relación con la región anatómica afectada. Pueden ser generalizadas y que comprometan el estado general del paciente pudiendo afectar exclusivamente a nivel digestivo, con un cuadro malabsortivo, anorexia, pérdida de peso, vómitos esporádicos, irritabilidad, etc. o con más frecuencia, con síntomas asociados, sobre todo cutáneos (eritema, urticaria y/o eczema) y a veces respiratorios y neurológicos (insomnio y/o irritabilidad) (Pedrón y Alonso, 2002) (Tabla 2).

Tabla 2. Signos, síntomas y síndromes relacionados con la APLV no IgE mediada (Lapeña y Naranjo, 2013; Espín et al., 2019).

	Signos, síntomas y síndromes de aparición retardada (desde 2 horas hasta días después de la ingestión de PLV)	
Digestivos	<ul style="list-style-type: none"> • Esofagitis • Gastritis • Reflujo gastroesofágico • Náuseas • Vómitos • Cólico del lactante • Estreñimiento • Diarrea prolongada • Afectación nutricional • Distensión abdominal • Sangre en heces • Anemia ferropénica • Otros 	<ul style="list-style-type: none"> • Proctocolitis • Enteropatía • Enterocolitis • Gastroenterocolitis • Colitis
Respiratorios	<ul style="list-style-type: none"> • Síndrome de Heiner o hemosiderosis pulmonar 	
Cutáneos	<ul style="list-style-type: none"> • Lesiones cutáneas (eczema, urticaria...) • Dermatitis atópica (entidad acompañante) 	
Otros	<ul style="list-style-type: none"> • Trastorno por déficit de atención con hiperactividad 	

Síntomas digestivos

La enteropatía inducida por proteínas se desarrolla habitualmente antes de los dos años y con frecuencia antes de los 12 meses. La manifestación clínica consiste fundamentalmente en diarreas, aunque puede asociarse a vómitos, que provocan un síndrome malabsortivo en la mayoría de los casos; que se inician pocas semanas después de la introducción del alimento causal. Afecta al crecimiento del lactante tanto en peso como en talla. Provoca una hipoproteinemia con hipoalbuminemia y aumento de alfa1 antitripsina en heces. Es frecuente que esta manifestación clínica aparezca tras un episodio de gastroenteritis aguda. Las manifestaciones clínicas y las lesiones intestinales son similares a las observadas en la enfermedad celíaca, sin embargo, la enteropatía tiende a resolverse hacia los dos años de edad, aunque hay casos descritos de malignización (Plaza, 2016). Suelen predominar los síntomas digestivos con diarrea prolongada fundamentalmente o con la dermatitis atópica como entidad acompañante.

Este tipo de APLV puede presentar una gran variedad de síntomas: náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea, estreñimiento, pérdida de peso y/o fallo de medro. Los cuadros clínicos digestivos más frecuentes, que se suelen resolver a los 2-3 años

de vida, son espasmo cricofaríngeo, reflujo gastroesofágico, esofagitis eosinofílica, estenosis pilórica (Figura 1A) enteropatía sensible a proteínas vacunas, gastroenteritis, proctocolitis (Figura 1B), estreñimiento y colon irritable (Figura 1C y 1D).

El diagnóstico se suele basar en la mejoría con la dieta de supresión de proteínas vacunas: lactancia materna exclusiva con dieta exenta en leche de vaca y derivados o fórmula láctea altamente hidrolizada.

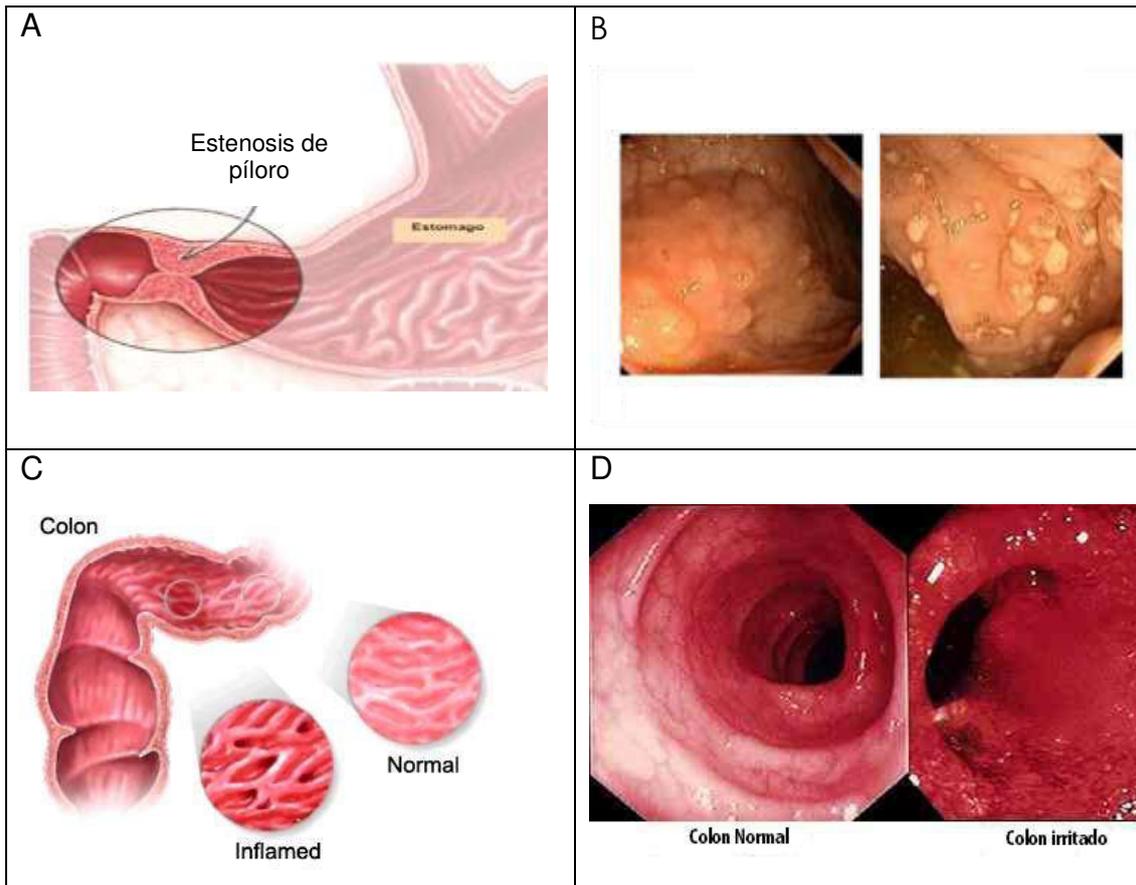


Figura 1. A: Estenosis de píloro; B: Proctocolitis; C y D: Colon irritable.

1. Esofagitis, gastritis y gastroenterocolitis Eosinofílicas

Pueden aparecer a cualquier edad, desde la infancia hasta la adolescencia, con síntomas según el área afectada de tipo disfagia, vómitos postprandiales, rechazo del alimento o anorexia, saciedad temprana, dolor abdominal, irritabilidad, alteración del sueño, hematemesis, falta de respuesta al tratamiento habitual del reflujo, pérdida de peso y/o fallo de crecimiento (Kelly, 2000) (Figura 2A y 2B).

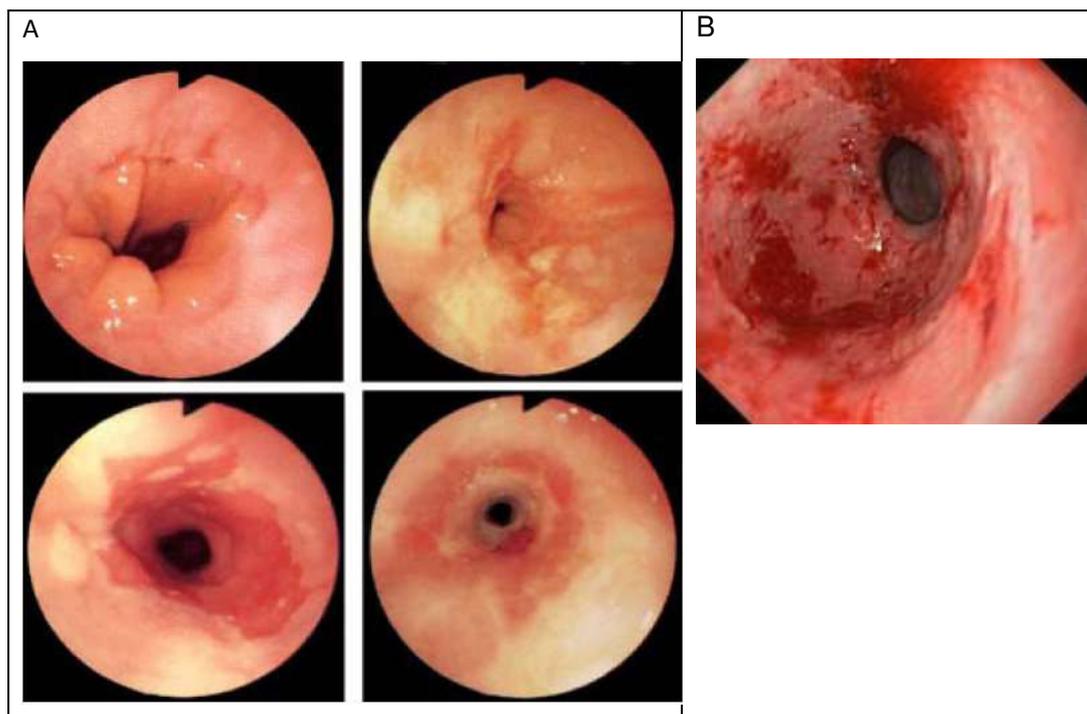


Figura 2. A: Grados endoscópicos de esofagitis por reflujo gastroesofágico; B: Gastritis.

2. Enterocolitis alérgica

Se diagnostica habitualmente en lactantes (primer mes de vida) y representa la patología gastrointestinal alérgica más grave en este grupo de edad. Frecuentemente ocurre como respuesta a leche de vaca, pero puede ocurrir debida a otras proteínas como leche de soja, cereales, especialmente arroz y carnes. Suele iniciarse antes de los nueve meses de edad. La clínica varía dependiendo de la porción intestinal afectada; así, si la afectación es de intestino delgado, la clínica consiste en vómitos intensos tras la ingesta del alimento causante, vómitos de inicio tardío, habitualmente entre dos y cuatro horas tras la ingesta con gran afectación del estado general, palidez, hipotonía deshidratación y letargia, habitualmente sin afectación de la tensión arterial, que pueden ir seguidos o no de deposiciones dispépticas unas horas después y puede llegar a deshidratación.

Si la afectación es en la porción distal de intestino delgado o en el colon, el inicio de los síntomas es mucho más insidioso, con periodos de dispepsia con heces blandas o con heces explosivas y líquidas que pueden llegar a provocar afectación del estado general y aplanamiento de la curva ponderal. Los lactantes están gravemente enfermos, pudiendo llegar a deshidratación y hasta un 46% de ellos precisan ingreso. Los lactantes pueden presentar también irritabilidad y abdominalgias inespecíficas. La lactancia materna parece ser un factor protector para la enterocolitis inducida por proteínas alimentarias y entre ellas las de la leche de vaca. No hay datos descritos de enterocolitis con lactancia materna exclusiva (Plaza 2013, 2016), (Figura 3).



Figura 3. Enterocolitis

3. Colitis o proctocolitiseosinofílicas

Las proctocolitis se caracterizan por un muy buen estado general, sin repercusión en su desarrollo, ganancia de peso y crecimiento normal, ausencia de vómitos y distensión abdominal (aunque puede llegar a observarse anemia si tarda en efectuarse el diagnóstico. La clínica se inicia siempre antes de los seis meses de edad, frecuentemente antes de los tres meses, con deposiciones normales o blandas mucosanguinolentas y posterior sangrado rectal en lactantes alimentados con lactancia materna exclusiva o con fórmula adaptada; aunque puede ser producida por otros alimentos, la leche de vaca es la causa más frecuente. Tras unos días de dieta, la clínica suele remitir y se resuelve tras un periodo variable entre seis meses y un año de dieta, la mayoría antes del año de edad. Se debe a un trastorno inflamatorio del recto y el colon secundario a la ingesta de las proteínas causantes (Lake, 2000, 2016) (Figura 4).

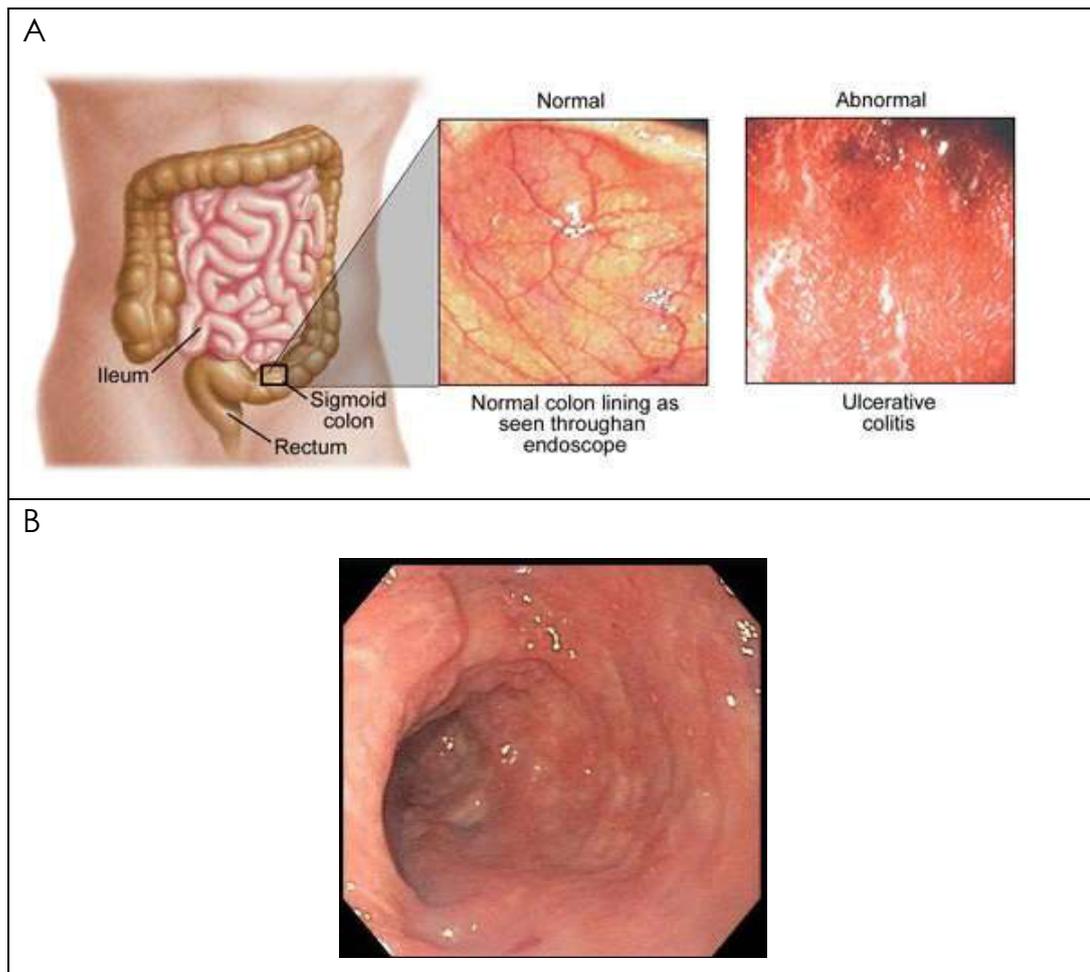


Figura 4. A: Colitis; B: Colitis eosinofílica.

4. Síndrome de malabsorción o enteropatía inducida

Se presenta en los primeros meses de vida con un cuadro de diarrea crónica, vómitos, pérdida de peso y fallo de crecimiento similar a la enfermedad celíaca (Savilahti, 2000).

5. Cólico del lactante

Cuadro de alteración del comportamiento caracterizado por crisis de llanto y agitación con enrojecimiento, encogimiento de piernas y aerocolia, al menos 3 horas al día, 3 días a la semana y durante 3 semanas, en el que no se ha demostrado causa digestiva.

Típicamente se presenta a última hora de la tarde, hecho que en los niños alimentados al pecho podría explicarse por sensibilización a las proteínas de la leche de vaca a través de la lactancia materna, (la beta-lactoglobulina aparece en la leche de mujer 4 horas después de la ingestión, pero la mayor cantidad se segrega 8-12 horas más tarde).

En los niños con lactancia artificial no habría ritmo horario. Se acompaña de alteraciones del sueño e irritabilidad.

6. Estreñimiento

El estreñimiento crónico idiopático se ha descrito como expresión aislada en niños mayores, muchos de ellos con irritabilidad y otros síntomas sugestivos de hipersensibilidad a PLV, transitorios, durante el primer año de vida (Iacono et al., 1998).

Se ha encontrado una clara asociación entre el consumo de proteínas de leche de vaca y el estreñimiento en más de un tercio de los niños de un estudio, donde los parámetros analíticos no demuestran un mecanismo inmunológico mediado por la IgE (Irastorza et al., 2010).

Síntomas cutáneos

Dermatitis atópica y lesiones cutáneas

Un tercio de los pacientes con dermatitis atópica moderada-grave tienen alergia alimentaria y la leche es el segundo alimento implicado con más frecuencia, sobre todo en menores de 2 años. Un correcto diagnóstico y la supresión de alimentos lácteos pueden ayudar a mejorar los síntomas eccematosos (Wood, 2013), (Figura 5A y 5B).

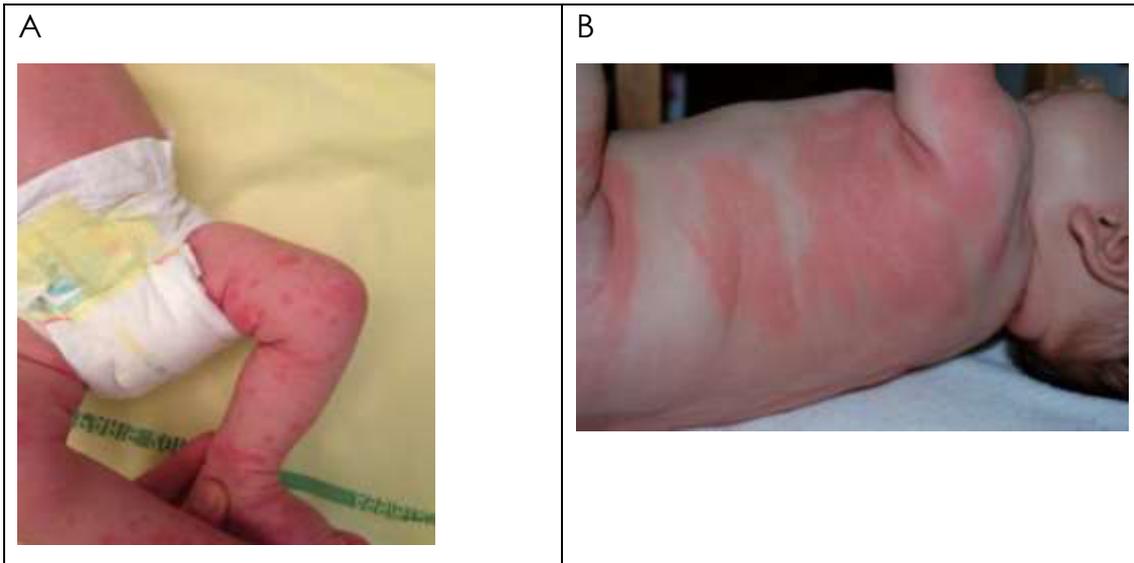


Figura 5. A y B: Dermatitis atópica

Para conocer el grado, intensidad y severidad del eccema atópico, se utiliza a nivel clínico el índice SCORAD “*Severity scoring atopic dermatitis*”. Se valoran los 6 signos clínicos de enrojecimiento, hinchazón, exudación, formación de costras, liquenificación (piel que espesa) y sequedad, seguido de su intensidad con una escala de valores de 1-3 (de suave a severa) y se anotan las diferentes zonas del cuerpo donde hay eccema, calculando el área total afectada. También se tienen en cuenta los síntomas subjetivos relacionados con la calidad de vida de la persona como son el picor y el trastorno del sueño.

Según la puntuación final obtenida, se clasifica la dermatitis atópica: leve (<15 puntos), moderada (14-40 puntos) o grave (>40 puntos) (Coutanceau y Stalder, 2014; Gunduz et al., 2017).

Síntomas respiratorios

Síndrome de Heiner o hemosiderosis pulmonar

El síndrome de Heiner es una forma muy rara de hemosiderosis pulmonar secundaria a la APLV. Es una enfermedad poco frecuente, y los niños de corta edad típicamente presentan infiltrados pulmonares recurrentes asociados con tos crónica, fiebre recurrente, taquipnea, sibilancias y pérdida de peso; en radiografía de tórax, hay infiltrado parcheado, con atelectasias y condensación, y adenopatías hiliares; y en analítica se encuentran anticuerpos precipitantes contra la leche de vaca (González, 2001; Lapeña y Naranjo, 2013) (Figura 6).



Figura 6. Hemosiderosis pulmonar.

Otros síntomas

Se ha encontrado asociación entre APLV no IgE mediada y dolor abdominal recurrente y trastorno por déficit de atención con hiperactividad. Estas asociaciones requieren una interpretación prudente y más estudios que lo certifiquen (González, 2001).

1.3.3.3 Reacciones mixtas IgE/no IgE mediadas

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

1.3.3.4 No clasificadas

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

1. Estreñimiento: estudiando niños con estreñimiento crónico idiopático y sometiéndolos a una dieta exenta de PLV se observó que un alto porcentaje mejoraba con ello, con recaída tras su reintroducción.

Se admite un tratamiento de prueba con una fórmula especial en lactantes estreñidos que no responden a las medidas habituales.

2. Reflujo gastroesofágico: se asocia con frecuencia a APLV, admitiéndose que más del 30% de los casos de RGE en niños (16-42%), sobre todo en caso de enfermedad por reflujo, sea debido a ella. Ambas entidades comparten algunos síntomas y la edad de presentación, lo que sugiere una interrelación entre ellas.

3. Cólicos del lactante: en estudios realizados se han seleccionado niños con cólicos graves sin causa orgánica y que eran alimentados con fórmula, siendo sometidos a una dieta exenta de proteínas vacunas con respuesta favorable y empeoramiento de nuevo tras la prueba de provocación. Se estima que aproximadamente un 15-25% de pacientes mejoran tras la eliminación de dichas proteínas. Los lactantes que presentan APLV tienen una elevada incidencia de cólicos y las fórmulas hipoalérgicas resultan eficaces.

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

1.4 DIAGNÓSTICO DE LA ALERGIA A LAS PROTEÍNAS DE LA LECHE DE VACA

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

1.4.1. HISTORIA CLÍNICA

Para el diagnóstico clínico es esencial elaborar una anamnesis detallada con referencia a la presencia de antecedentes familiares y/o personales de atopia; tipo de

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

1.4.2. PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

- Prueba de pinchazo cutáneo (*Skin prick test*, SPT)

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

- IgE específica sérica

Técnica cuantitativa (mediante RAST o “*test radioinmunoabsorbentem CAP system@ Phadiatop®*”). Permiten confirmar, igual que el SPT la sospecha por la historia

clínica. Adquieren especial importancia cuando las pruebas cutáneas están contraindicadas, como en el caso de la dermatitis atópica severa o antecedentes de anafilaxia. La rentabilidad clínica de la determinación de IgE específica sérica en el diagnóstico de la alergia inmediata a PLV es similar a la de las pruebas cutáneas. Valores de IgE específica superiores a 5 kU/l en menores de 2 años y superiores a 15 kU/l en mayores de 2 años tienen un valor predictivo positivo de un 95% (Jarvinen-Seppo et al., 2013), por lo que puede obviarse la prueba de provocación. También el valor de la IgE específica puede ser un parámetro útil para el seguimiento de niños diagnosticados de alergia inmediata a proteínas de leche de vaca, ya que su descenso se ha asociado al desarrollo de tolerancia. Su positividad indica sensibilización, pero no necesariamente alergia, siendo imprescindible para el diagnóstico de esta última el demostrar la existencia de sintomatología en relación con el contacto con dichas proteínas.

La IgE específica no tiene valor en el diagnóstico de las reacciones tardías ya que, en general, no están mediadas por IgE (Plaza- Martín, 2013).

El diagnóstico de alergia puede resultar complicado porque no todos los autores consideran el mismo punto de corte para la IgE y, además, inicialmente pueden dar negativo. Es importante conocer los valores normales del laboratorio que realiza las pruebas, pero, aun así, los valores de corte varían notablemente entre los distintos autores (32 kU/l y 15 kU/l Sampson et al., 2004; 5kU/l García-Ara et al.2013; 3.5 kU/l Saarien et al. 2005; 88.8 kU/l Celik- Bilgili et al.2005)

Dependiendo del punto de corte que se establezca, va a cambiar la sensibilidad y la especificidad de esta prueba; a medida que aumenta el punto de corte disminuye la sensibilidad (aumentan los falsos negativos) y aumenta la especificidad (disminuyen los falsos positivos). Se suele emplear como punto de corte un valor de IgE específica = 0.35 kU/l (Lapeña y Naranjo, 2013).

1.4.3. DIETA DE ELIMINACIÓN-REINTRODUCCIÓN

Las dietas de eliminación se pueden utilizar en pacientes con síntomas crónicos y prueba cutánea o IgE específica positiva. Si el paciente no ha mejorado después de 2-4 semanas de dieta estricta de exclusión de las proteínas de leche de vaca sea la causa de sus síntomas. Si tras la dieta de exclusión mejora claramente, se debe realizar una prueba de provocación. Las dietas de exclusión son bastante complicadas en niños mayores de un año ya que muchos alimentos pueden tener cantidades de proteínas vacunas no especificadas en las etiquetas (Plaza, 2013, 2016). Las dietas de eliminación son sólo para diagnósticos confirmados. No deben recomendarse en los casos asintomáticos de niños mayores de 1 año que den positivo, pero toleren la leche,

pues existe el riesgo de perder la tolerancia, desarrollando una verdadera alergia secundaria.

1.4.4. PRUEBA DE PROVOCACIÓN ORAL CONTROLADA (PPOC)

Es la prueba “*gold estándar*” y nos permite realizar el diagnóstico de confirmación. Consiste en comprobar si existe o no respuesta clínica, mediante la eliminación del alimento sospechoso de la dieta y la reintroducción controlada posterior. Se puede realizar mediante provocación oral abierta (sobre todo, en reacciones de tipo inmediato), ciego simple o doble ciego controlado con placebo (es lenta, difícil y costosa, aunque de resultado más fiable, se suele utilizar solo en trabajo de investigación o en casos de discordancia clínica y analítica o pruebas cutáneas).

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

La positividad de la prueba puede no ser inmediata, sobre todo si el paciente lleva algún tiempo con dieta estricta exenta de proteínas de leche de vaca, por lo que antes de considerarla negativa debe efectuarse un control tras unos días de estar ingiriendo PLV (Plaza, 2013, 2016). En el caso de los niños alimentados al pecho de forma exclusiva, la prueba se realiza con introducción de leche de vaca a la madre (Coronel et al, 2009). La prueba está contraindicada en el caso de que la clínica hay sido grave y exista riesgo de reproducirse, existiendo una historia clínica clara que relacione la ingesta con los síntomas y siendo la prueba cutánea e IgE específica positivas. En niños con sintomatología crónica (dermatitis atópica, urticaria crónica) con posible implicación de uno o varios alimentos, deben excluirse estos de la dieta durante una o dos semanas, antes de su reintroducción de forma controlada, individual y escalonada (Coronel et al., 2009).

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

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

1.4.5. PARCHE CUTÁNEO (APT) O EPICUTÁNEO

El APT está dirigido para la detección de la alergia retardada o no IgE mediada, en la dermatitis atópica o en trastornos digestivos (Stromberg, 2002 y Canani et al., 2007) y podría constituir un importante método diagnóstico en pacientes con sospecha de alergia alimentaria no IgE mediada pues parece que un APT positivo se correlaciona con la presencia de alergia alimentaria tipo retardada (Jurakic R., et al., 2010 y Yang et al., 2012). Son de lectura tardía, a las 48-72 horas desde su aplicación. Reproducen reacciones de hipersensibilidad de tipo IV. Se aplican en zonas de piel sana, sobre todo en la espalda, y se utilizan sustancias recomendadas con apósitos ideados para la prueba.

Las primeras descripciones de APT datan de 1982, en pacientes con dermatitis atópica aplicando alérgenos alimenticios sobre la piel. Aunque había mostrado eficacia en pacientes con dermatitis atópica (Darsow et al., 1999 y Wistokat- Wülfing et al., 1999) en el diagnóstico de la alergia alimentaria fue investigado más tarde (Isolaauri y Turjanmaa, 1996 y Niggemann et al., 2000), demostrando que algunas pruebas con una respuesta positiva al parche cutáneo se le asociaba una reacción alérgica de tipo retardada a alimentos. Cuando era utilizado con el SPT, aumentaba la tasa de detección. El APT puede identificar a los pacientes con alergias alimentarias con SPT negativo y / o IgE sérica específica negativa.

Varios procedimientos técnicos, destinados a aumentar la permeabilidad de la piel ensayada (incluyendo abrasión, y altas concentraciones de alérgenos vehiculados en especiales disolventes) fueron inicialmente utilizados para facilitar un positivo resultado (Darsow et al., 1995 and Oldhoff et al., 2004). Todos esos procedimientos fueron abandonados posteriormente, porque resultaron ser innecesarias y difíciles de estandarizar.

La APT es un procedimiento ampliamente aplicado en el diagnóstico de alergia alimentaria (Heine et al., 2006 and Hansen et al., 1994). Algunos puntos, sin embargo, siguen sin resolverse como es el de la interpretación de la lectura que requiere una mayor aclaración (Yang H., et al., 2014) En general, en pacientes sanos o sintomáticos, los resultados de APT difieren ampliamente entre los alérgenos probados y dependen estrechamente de las variables (por ejemplo concentración de alérgenos, tamaño de la cámara, tiempo de oclusión y sitio de aplicación de alérgenos) (Heinemann et al, 2002, Oldhoff et al., 2004, Niggemann et al., 2002 and Rance´ F, 2004) y en las características personales de la persona sometida a prueba, por ejemplo la edad (Niggemann et al, 2002 and Rokaite et al., 2004).

Las pruebas de APT se han introducido como una herramienta válida para el diagnóstico de la alergia a alimentos, sin embargo, la interpretación de la lectura requiere una mayor aclaración.

Según estudios realizado por Yang y colaboradores (2014), el APT es un método adecuado para el diagnóstico de la alergia alimentaria en niños chinos menores de dos años, donde el eritema y la infiltración no son indicadores suficientes de positividad de APT. El valor predictivo positivo aumenta con las induraciones y el número de pápulas.

El papel de la APT en el diagnóstico de alergias alimentarias sigue sin resolverse. La prueba en sí y los reactivos no estandarizados, por lo que el tiempo de oclusión, la concentración del alérgeno (ácido leche, leche en polvo) y el medio varían. En los últimos años, la APT ha sido reconocida como método de elección para la confirmación de alergias alimentarias en lactantes y niños pequeños con dermatitis atópica (Mansouri et al., 2018). También tiene un papel en el diagnóstico de alergias alimentarias donde el cuadro clínico está asociado con sistema gastrointestinal (Pustišek et al., 2010). Sin embargo, hay otros estudios que sugieren que no hay pruebas suficientes para el uso rutinario de la prueba para la evaluación de la alergia a la leche de vaca, donde la prueba de prueba de provocación oral controlada sigue siendo el estándar de oro para el diagnóstico de la APLV no IgE mediada y una historia clínica detallada (Caglayan S., et al., 2015, Espín B. et al., 2019) , que el parche cutáneo es específica pero no sensible para diagnosticar la alergia alimentaria en niños, especialmente en niños con síntomas gastrointestinales relacionados con alergias alimentarias (Ying Luo et al., 2019) o que el parche cutáneo utilizando extractos de alérgenos liofilizados es confiable, segura y quizás útil para el diagnóstico de alergias alimentarias con síntomas gastrointestinales pero que todavía se necesita la prueba de provocación oral en la mayoría de los casos (Boonyaviwar O. et al., 2015). Otros estudios, han empleado la APT antes de la prueba de provocación oral, en el caso concreto del síndrome de enterocolitis inducido por proteínas de la dieta para tratar de identificar los pacientes que tienen alto riesgo de

presentar síntomas con resultados dispares (Gonzaga TA. Et al., 2018 y Manti S. et al., 2017), mientras que en la proctocolitis alérgica algunos autores sugieren su utilidad para identificar alimentos implicados en la misma en lactantes alimentados con lactancia materna exclusiva, pero basados en datos de series de pacientes muy pequeñas (Vandeplas Y. et al., 2013).

La selección e interpretación de la prueba racional, basada en la historia clínica y la comprensión de la alergia alimentaria, la epidemiología y la fisiopatología, hace que todas las pruebas sean de valor incalculable (Chokshi y Sicherer, 2016 y Čelakovská, 2017) en la alergia a los alimentos y entre ellas la APLV.

JUSTIFICACIÓN

El presente trabajo de investigación surgió por la necesidad de la creación de un plan de cuidados protocolizado y estandarizado que guíe la práctica clínica ante una prueba diagnóstica, como es el parche cutáneo, en la detección de la APLV no IgE mediada tanto para los profesionales sanitarios como para los responsables de los pacientes (padres o tutores).

La APLV no IgE mediada es un tipo de reacción adversa a alimentos no tóxica que presenta manifestaciones clínicas variables tanto en gravedad como en relación con la región anatómica afectada, que puede incluir desde la boca al ano. Cursa con una sintomatología de aparición retardada y crónica, por lo que su diagnóstico precoz y su prevención deben considerarse entre sus principales intereses.

En el trabajo de investigación se presentan todas las reacciones adversas producidas por la ingesta de proteínas de leche de vaca clasificadas dentro de la APLV no IgE mediada, en las que no hay presencia de anticuerpos IgE específicos.

La existencia de una población de pacientes caracterizada desde el punto de vista clínico, que acude con regularidad a los servicios de urgencias, a las consultas del pediatra de referencia y a continuas revisiones médicas, posibilita en gran medida plantear este estudio. La disponibilidad de material clínico nos permite su utilización con fines de investigación, al mismo tiempo que nos compromete a la consecución de los objetivos planteados.

La aplicación del parche cutáneo estandarizado es un método no invasivo y de fácil utilización. Sin embargo, es necesario llegar a un consenso en cuanto al modo de utilización por parte de los profesionales, así como, en el desarrollo de un protocolo de óptimo para llegar a un diagnóstico fiable y rápido. Los profesionales sanitarios se alejarán del modelo paternalista, primando la explicación y la delegación de cuidados a los verdaderos responsables del paciente, padres/tutores. Este paso se convierte en un hecho innovador y crucial para la consecución de dicha prueba. Por lo tanto, la elaboración de un protocolo de cuidados adecuado, que guíe tanto a los profesionales sanitarios especializados como a los padres/tutores de los pacientes en su utilización, facilitará el diagnóstico precoz de las APLV no IgE mediadas.

El estudio tendrá un enfoque eminentemente práctico. El desarrollo de un protocolo diagnóstico para esta patología generará beneficios en cuanto a que evitará la sintomatología crónica asociada, con la consecuente promoción de la salud en las diferentes etapas de la vida. Además, promoverá una mejor calidad de vida, evitando los continuos gastos económicos que conllevan las reiteradas consultas médicas y de nutricionistas, las pruebas diagnósticas invasivas, como la endoscopia, entre otras, y el consumo de diferentes tipos de leches por la necesidad de cambios en la dieta.

El objeto de la tesis es fruto de un interés personal por la investigación que impregna la práctica profesional diaria, tanto en el ámbito asistencial como en la docencia, lo que permitirá transmitir los conocimientos adquiridos para guiar la praxis profesional de una forma eficiente y eficaz.

OBJETIVOS

El OBJETIVO GENERAL de esta Tesis Doctoral fue la elaboración de un protocolo de cuidados sobre el uso del parche cutáneo en el diagnóstico de la APLV no IgE mediada dirigido al personal sanitario y a los padres/tutores de los pacientes.

Este Objetivo General fue desarrollado en los siguientes **OBJETIVOS CONCRETOS**:

1. Diseño e implantación del protocolo con elaboración de un cronograma de aplicación del parche.
2. Descripción de un protocolo de cuidados que guíe el uso-lectura del parche cutáneo a los profesionales sanitarios.
3. Descripción de la información transmitida, tanto de forma verbal como por escrito, a los padres/tutores de los pacientes.
4. Análisis de las incidencias ocurridas durante el proceso de uso-lectura del parche cutáneo en una muestra de población.

MATERIAL Y MÉTODO

4.1. DISEÑO DEL ESTUDIO

Se llevó a cabo un estudio cualitativo, observacional, longitudinal, prospectivo, descriptivo, no aleatorizado que incluía a niños con sospecha de APLV no IgE medida. Los datos de los pacientes fueron recogidos en una base de datos en la consulta de pediatría y enfermería del Instituto Hispalense de Pediatría (I.H.P.) (Sevilla).

El protocolo de este estudio fue revisado por el Comité ético del hospital y el consentimiento informado fue obtenido a partir de los padres/tutores de los pacientes (Anexo I).

4.2. PACIENTES

Para alcanzar los objetivos propuestos en esta Tesis Doctoral se estudió una población pediátrica con edades comprendidas entre los 0 y 10 años a los que se le aplicó el dispositivo de parche cutáneo para el estudio de la APLV no IgE mediada en base a una sintomatología asociada. Además, a los pacientes se les realizaron pruebas como la determinación de IgE específica de leche de vaca en suero sanguíneo, *skin prick test* y estudio de reflujo gastroesofágico, lo que proporcionó datos complementarios que facilitaron el diagnóstico final.

4.2.1. Criterios de inclusión

Pacientes menores de 10 años con sospecha de APLV no IgE mediada atendidos en la consulta de pediatría de la especialidad en gastroenterología del I.H.P.

4.2.2. Criterios de exclusión

Se excluyeron del estudio a todos aquellos pacientes con las siguientes condiciones:

- Enfermedad exantemática aguda.
- Fiebre por encima de 38° C.
- Lesiones cutáneas activas en la zona de aplicación.
- Tratamiento actual con corticoides.
- No firma del consentimiento informado por parte de los padres/tutores.

Cronograma

La recopilación de información de la muestra se ha efectuado en dos periodos. El primero, que comprende desde el 17 de mayo de 2013 hasta el 18 de diciembre de 2016, donde se efectuó la recogida de información de todas las variables de estudio, se

aplicaron los parches cutáneos a los pacientes, se procedió al registro de los resultados obtenidos y se efectuó un primer análisis de los resultados y un segundo periodo, desde el 11 al 14 de marzo de 2019, donde se completó la información de variables que estaban pendientes de resultados y se revisó el análisis de los resultados. Durante todo el periodo se llevó a cabo una actualización continua de la bibliografía (Tabla 3).

Tabla 3. Cronología del estudio.

Desde el 17 de mayo de 2013 al 16 de mayo de 2014	Búsqueda bibliográfica primaria. Elaboración del consentimiento informado (Anexo I) Entrevista al técnico en cuidados auxiliares de enfermería (Anexo III) Elaboración del tríptico (Anexo III)
Desde el 17 de mayo de 2014 hasta el 19 mayo de 2015	Primer periodo de recogida de datos. - Inclusión de pacientes que cumplen los criterios de inclusión para la colocación de los parches. - Recogida de información de las variables de la muestra.
	Intervención. Aplicación de parches cutáneos y lectura-interpretación de resultados.
	Recogida de datos. Registro de los resultados de los parches.
Del 20 de mayo de 2015 hasta el 18 de diciembre de 2016	Análisis de los resultados.
Desde el 9 de enero de 2019 al 20 de marzo de 2019	Se completa la información de variables que estaban pendientes de resultados al finalizar el primer periodo (segundo periodo). Análisis de los resultados.
Desde el 17 de mayo de 2014 al 14 de marzo de 2019	Actualización continua de bibliografía.

4.3. VARIABLES DE ESTUDIO

- Datos demográficos:
 - Edad: variable continua de medida ordinal. En años.
 - Sexo: variable cualitativa de medida nominal, con dos categorías: niño y niña.
- Sintomatología presentada previa a la aplicación del parche:

Fallo de medro, síndrome emético, dermatitis atópica, regurgitaciones, diarrea, lesiones cutáneas, rectorragia, otitis agudas recurrentes, estreñimiento, trastorno de la alimentación, astenia y distensión abdominal.

- Escala de medida de los resultados obtenidos mediante parche cutáneo en base a la reacción desarrollada en el paciente.
- Resultado final de la lectura de la prueba epicutánea.
- Errores cometidos en el uso-lectura del dispositivo cutáneo que repercuten en el resultado final del diagnóstico del paciente.
- Diagnóstico final del paciente.

4.4. PRUEBA EPICUTÁNEA O PARCHE CUTÁNEO (APT)

Para el estudio del diagnóstico de la APLV no IgE mediada se utilizó la prueba epicutánea estandarizada, Diallertest[®] Milk (DBV–Technologies) (Figura 7A y 7B). Es un dispositivo listo para usar que consta de 2 parches (1 blanco y 1 azul). Ambos están compuestos de tres partes (Figura 8): i) una membrana central transparente (11 mm de diámetro) de polietileno cargado con fuerza electrostática capaz de retener un material durante un largo periodo y permite la visualización directa de las reacciones cutáneas, ii) una mousse bioadhesiva capaz de rodear la cubierta (26 mm de diámetro) y iii) una cubierta adhesiva transparente (Kalach et al., 2005).

Además, el dispositivo blanco contiene leche de vaca en polvo y se usa para probar la reacción tardía a las proteínas de la leche. El dispositivo azul se usa para determinar la reactividad epidérmica y sirve como referencia durante la lectura (control negativo, no contiene leche).

La prueba epicutánea fue realizada a toda la población de estudio de acuerdo con los consejos de uso del fabricante (Diallertest[®] Milk, DBV–Technologies). Los parches cutáneos se colocaron en la parte dorsal de los hombros del paciente. La retirada de los dispositivos se llevó a cabo después de 48 h y la lectura de los resultados 24 h después de su retirada.

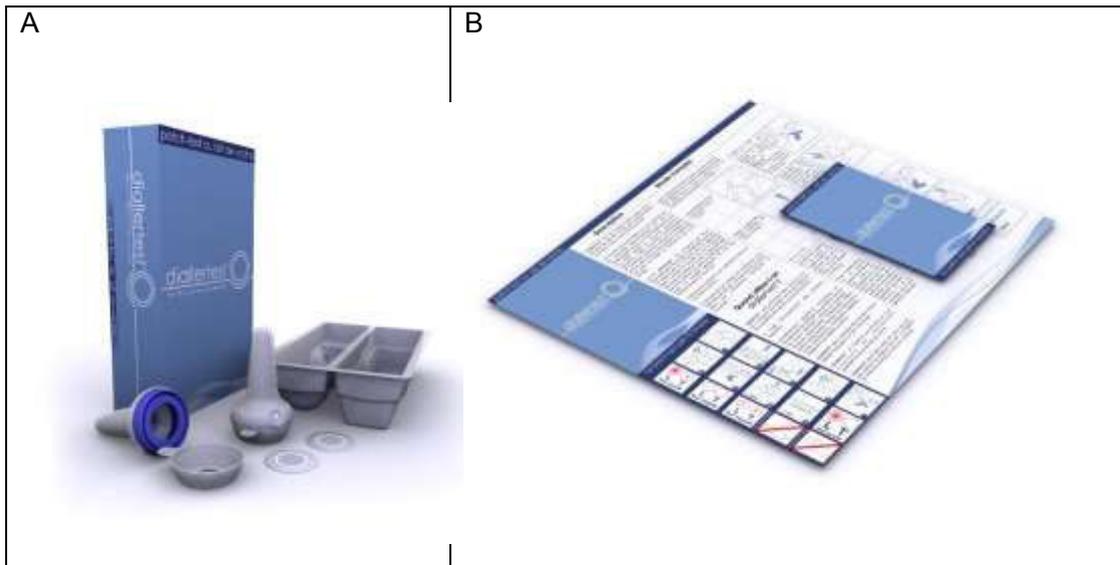


Figura 7. Dispositivo comercial Diallertest®. A. Envase y parches cutáneos. B. Indicaciones de uso.

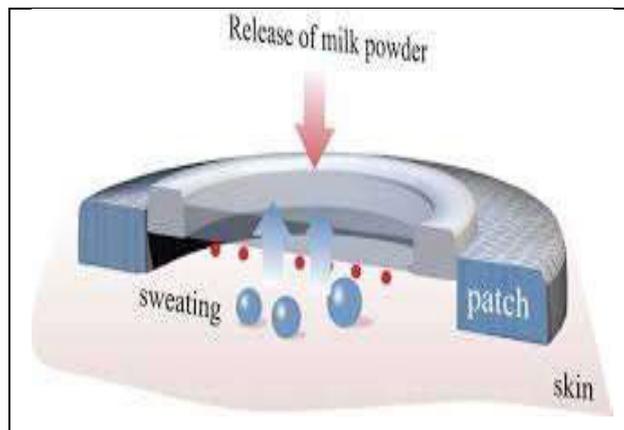


Figura 8: Membrana central transparente de parche cutáneo "L".

4.5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se ha utilizado el Programa Axon, medigest consultres, version 10.1. para la recogida de datos de los pacientes (disponible en el Hospital IHP). Para el análisis de los datos se ha usado el programa IBM SPSS Statistics 25.0 y para su visualización Pandas paquete Python.

4.6. ASPECTOS LEGALES

El estudio se ha llevado a cabo según las directrices de la legislación vigente, con respecto a las normas de Buenas Prácticas Clínicas y a los Principios éticos para las investigaciones en seres humanos enunciados en la Declaración de Helsinki, revisada en Tokio, Venecia, Hong-Kong, Sudáfrica, Edimburgo, Washington, Tokio y Seúl (2008).

Se respetó en todo momento la confidencialidad y el secreto en cualquier fase del tratamiento de la información de carácter personal siguiendo la ley 41/2002, de 14 de noviembre básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica. Asimismo, se ha respetado la normativa de la clínica sobre manejo de la información clínica y la ley orgánica de protección de datos de carácter personal 15/1999, de 13 de diciembre.

Se solicitó y se obtuvo la aprobación por parte del Comité Ético de Investigación Clínica del Instituto Hispalense de Pediatría y el consentimiento de la Universidad de Sevilla. Para la inclusión de pacientes en el estudio, se obtuvo por escrito un consentimiento informado por parte de los padres o tutores del paciente antes de la entrada en el estudio (Anexo I).

Tan sólo el pediatra especialista y el personal de enfermería, encargados de la recogida de datos conocían inicialmente los datos personales del paciente. El nombre del niño era codificado en el momento de incluir las variables recogidas en la base de datos informática, de tal forma que, posteriormente, tan sólo el personal de enfermería (y las autoridades sanitarias si así lo requirieran) podían localizar los datos personales del paciente.

RESULTADOS

5.1. DISEÑO DE UN PROTOCOLO DE CUIDADOS PARA EL USO Y LECTURA DEL DISPOSITIVO DE PARCHES CUTÁNEO EN EL MANEJO DE LA APLV IgE NO MEDIADA

En primer lugar, en este proyecto de Tesis Doctoral se llevó a cabo la elaboración de un protocolo de actuación para realizar la prueba de parche cutáneo en donde se estableció la cronología de aplicación del parche al paciente, la metodología de uso y lectura del dispositivo y se describió las pautas a tener en cuenta tanto para el personal sanitario como para los padres/tutores del paciente (Figura 9).

5.1.1. Cronograma de actuación para la aplicación de la prueba de parche cutáneo

a) 1ª Consulta

El pediatra gastroenterólogo determina la necesidad de utilizar el parche cutáneo como medio diagnóstico para la detección de la APLV no IgE mediadas. Los padres/tutores y el/la paciente son citados en la consulta médica y tras ser éstos informados del proceso, se concreta si se está de acuerdo o no con el método. Si los padres/tutores aceptan, se les hace entrega de un consentimiento informado.

b) 2ª Consulta

Primera consulta de enfermería. Se recibe al paciente acompañado de los padres/tutores, o en su defecto de uno de ellos.

Tras comprobar que el consentimiento ha sido comprendido y firmado, se informa de los cuidados básicos tras la implantación del parche y de la importancia de dar continuidad a éstos en el domicilio hasta la lectura e interpretación de los resultados. Una vez comprendido y firmado, se solicitará la primera cita para la consulta de enfermería, donde se efectuará la aplicación del parche.

c) Domicilio

Entre los cuidados, se instruye a los padres/tutores de la necesidad indispensable de efectuar la retirada del parche por parte de éstos a las 48 horas de su aplicación. Se facilita el número de teléfono de la consulta de enfermería para la aclaración de dudas, si fuese necesario.

d) 3ª Consulta

La segunda consulta de enfermería será aproximadamente a las 72 horas de la primera donde se colocó el parche. En este momento se efectuará la interpretación de

los resultados por parte del técnico en cuidados auxiliares en enfermería o del especialista.

En el caso de que necesite la colocación de un segundo, tercer, cuarto, e incluso quinto parche se procedió de la misma manera.

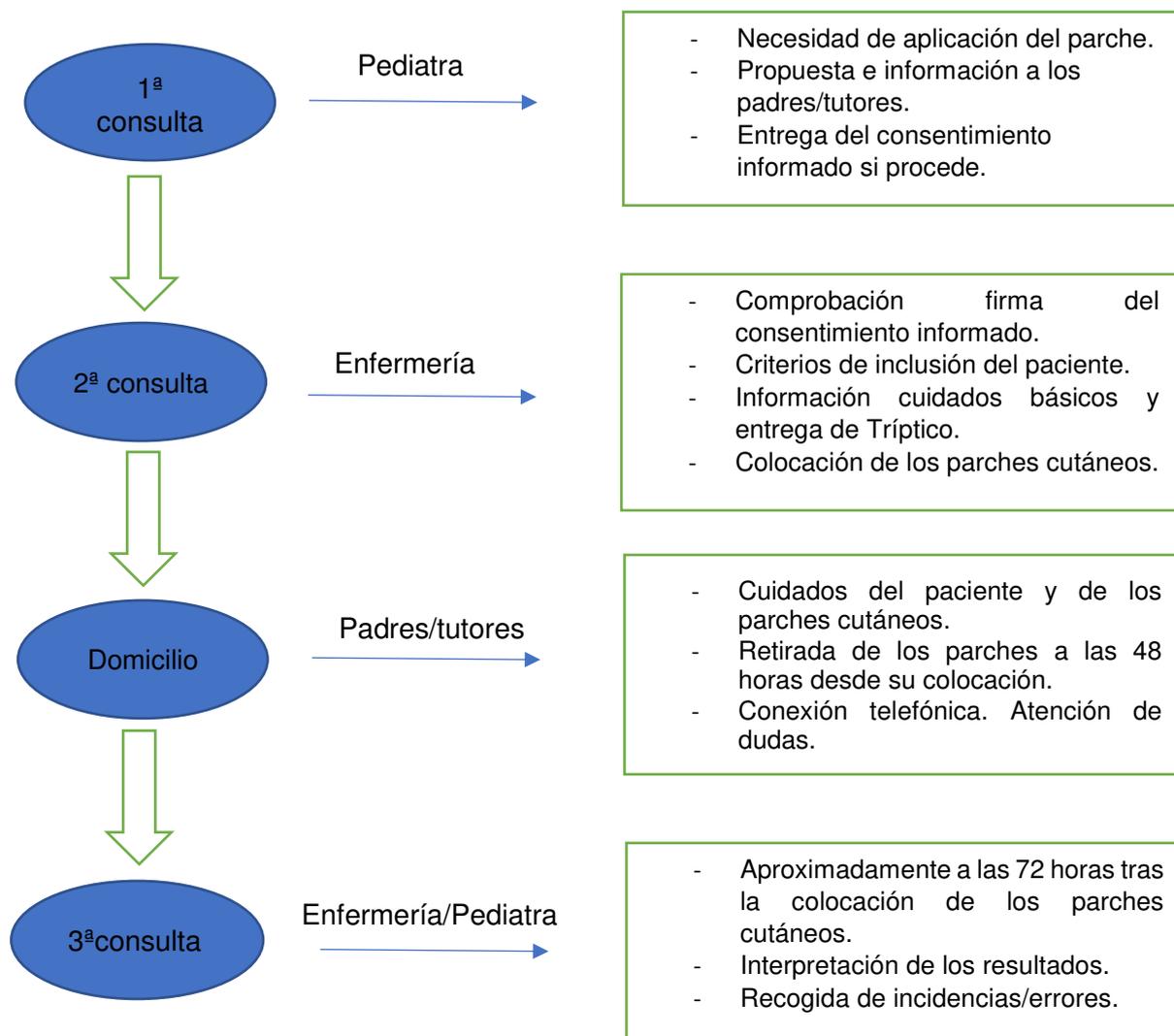


Figura 9. Cronograma de actuación para la realización de la prueba de parche cutáneo.

5.1.2. Metodología de uso y lectura del parche cutáneo

En este proyecto se puso a punto la metodología de colocación de la prueba epicutánea, así como su posterior interpretación de los resultados, de manera que sirviera de guía al personal sanitario en la práctica clínica.

a. Metodología de colocación del parche cutáneo orientada al personal de enfermería

El paciente es atendido en la consulta de enfermería donde se coloca el parche cutáneo tras ser derivado por el pediatra especialista en gastroenterología. El consentimiento informado se recogerá debidamente cumplimentado.

1º. Se explica a los padres/tutores el procedimiento, tanto de forma verbal como por escrito (Anexo III).

2º. La posición del paciente durante la colocación del parche puede ser decúbito prono, sentado o en bipedestación.

3º. Se abre el envase del producto donde vienen los utensilios necesarios para su aplicación. Elementos:

- Dos parches colocados en un dispositivo que facilita su aplicación (Figura 9). Uno contiene extractos de proteínas de leche de vaca. El otro es el parche control, sin contenido de proteínas de leche de vaca (apartado 4, material y método).
- Un rotulador, con el cual se distingue en la espalda del niño/a cuál es el parche control, marcando una "T" y cuál es el parche con contenido de proteínas de leche de vaca, marcando un "L".
- Instrucciones de uso (Figura 7B).

4º. Se sostiene al niño para evitar que se mueva, con la ayuda del padre/tutor.

5º. Se comprueba que en la zona de aplicación la piel está íntegra.

6º. La zona se limpia con agua o alcohol para retirar el posible sudor y/o suciedad y se seca.

7º. Se coloca el parche "L" en el lado izquierdo de la espalda y el parche "T" en el lado derecho (Figura 9).

8º. Se deja la espalda cubierta con la ropa del niño, procurando que no esté excesivamente abrigado para no disminuir la adherencia del parche sobre la piel.

9º. Se indica a los padres/tutores el plan de cuidados a seguir en el domicilio expresado tanto de forma verbal como por escrito (Apartado 1.3 y Anexo II).

10º. Se recuerda tanto verbalmente como por escrito la fecha, hora y lugar de la próxima cita. Se facilita el teléfono de la consulta de enfermería.

Previamente se capacita a los padres/tutores para la retirada de los parches y así, a la consecución de la disminución de sesgos.

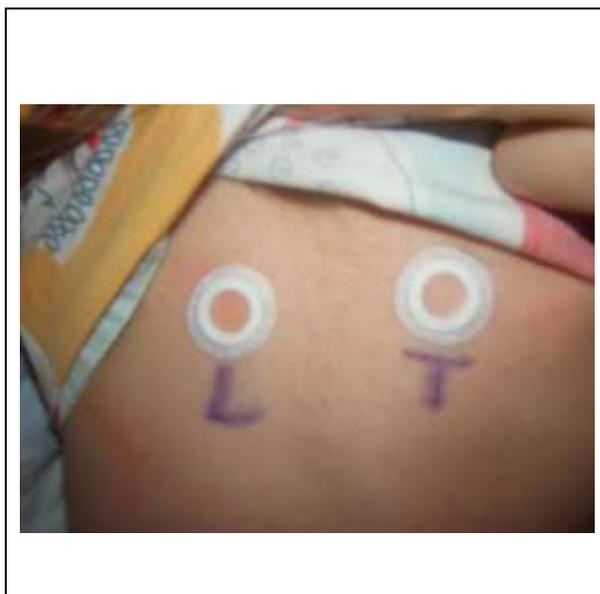


Figura 9. Zona de colocación de parches cutáneos.

b. Metodología de lectura de los resultados del parche cutáneo orientado al pediatra y al personal de enfermería. Escala de lectura

La lectura de los resultados del parche cutáneo se llevó a cabo en la consulta de enfermería a las 72 horas aproximadamente tras su colocación y se estableció un valor en función de dichos resultados (Tabla 4).

Para ello, previamente ha sido necesaria la retirada de ambos parches (a las 48 horas de su colocación por parte de los padres/tutores del niño) con instrucción previa.

Para la interpretación de los resultados del parche cutáneo, se utilizó una escala de valor, elaborada por el pediatra especialista del I.H.P, resultado de la adaptación de otras escalas utilizadas con el mismo objetivo (Niggerrmann B et al., 2000) (Tabla 4). Los resultados de los parches L y T se interpretan de forma independiente para después, tras la combinación de dichos resultados, proceder a la lectura definitiva del dispositivo (Tabla 5).

Tabla 4. Clasificación de las reacciones del parche.

Valor	Resultados
0	Negativo
+	Eritema poco marcado
++	Eritema y sobreelevación de la piel
+++	Eritemas, sobreelevación y pápulas
++++	Eritema, sobreelevación, pápulas y vesículas

Tabla 5. Resultados del parche cutáneo en relación a la combinación entre L y T en el estudio.

Resultado positivo		Resultado negativo	
Parche L	Parche T	Parche L	Parche T
+	0	0	0
++	0	+	+
+++	0	+	++
++++	0	+	+++
++	+	+	++++
+++	+		
++++	+		
++++	+		
++++	++		

Se considera error/incidencia, en relación a la combinación entre L y T, a un resultado positivo en ambos parches con los siguientes grados respectivamente: “++ y ++”, “+++ y +++” y “++++ y ++++”.

5.1.3. Descripción de la información transmitida por parte del personal sanitario a los padres/tutores de los pacientes

Se realiza tanto de forma verbal como por escrito para garantizar que los padres/tutores de los pacientes se impliquen en los cuidados del uso y lectura del método diagnóstico con el menor número de incidencias posible.

a. En la consulta de gastroenterología pediátrica previa a la aplicación del parche cutáneo

El especialista informa que el parche cutáneo es un método de diagnóstico eficaz, fiable, económico y útil para la detección de la APLV no IgE mediada, que combinado o no con otros procedimientos, nos guiará en la formulación de un diagnóstico. El objetivo final en la obtención de un diagnóstico rápido es la prescripción de una dieta adecuada al paciente, donde obligatoriamente deberá optarse entre fórmulas con proteínas vacunas o la exclusión de éstas.

Se hace entrega a los padres/tutores de los pacientes de un consentimiento informado preestablecido y un tríptico informativo, los cuales, fueron elaborados durante el estudio, de forma previa a la colocación del parche cutáneo (Tabla 3, Anexo I y II).

La descripción y transmisión de unos cuidados básicos para la consecución de los objetivos es necesario para la reducción de sesgos en el diagnóstico. Los cuidados básicos son los siguientes:

- Deberá acudir con el niño a las consultas citadas.
- Los parches no podrán ser colocados si el niño padece malestar general, cursa con enfermedad exantemática aguda, fiebre por encima de 38° C, tiene lesiones cutáneas activas en el punto de aplicación y si está en tratamiento con corticoides. Si fuese así, comuníquelo telefónicamente antes de asistir a la consulta de enfermería.
- No se aplicarán los parches si la retirada de éstos, por parte de los padres/tutores no va a poder realizarse a las 48 horas desde su colocación.
- No acudir a la primera consulta de enfermería con cremas aplicadas en la espalda previamente.
- La lectura de los resultados se realizará a las 72 horas desde su aplicación en la consulta de enfermería. Asegúrese de que podrá asistir a la cita acordada.
- El niño no podrá ser sumergido en agua durante las 72 horas que comprende desde la colocación de los parches hasta la lectura de los resultados por lo que se recomienda una higiene general previa.

También se atenderán dudas y aclaraciones que puedan surgir en el contexto de la situación y a través de consultas telefónicas, por ejemplo: “¿Le dará al niño algún tipo de reacción?”

b. En la consulta de enfermería después de la colocación del parche cutáneo

Los cuidados antes descritos serán revisados en la consulta de enfermería antes de la aplicación del parche.

- No olvide retirar los parches a las 48 horas de su aplicación. Puede tirarlos.
- La lectura de los resultados se realizará en la siguiente consulta de enfermería, a las 24 horas desde su retirada, es decir, a las 72 horas aproximadamente desde su aplicación. Deberá acudir con el/la niño/a la consulta.
- El paciente seguirá una dieta habitual, no exenta de proteínas de leche de vaca siempre que el médico no prescriba lo contrario.
- El niño puede realizar vida normal, como acudir a la guardería o colegio teniendo especial cuidado con ciertas actividades extraescolares deportivas como pueden ser la natación, el fútbol o el baloncesto.

- Debe reconocer que el dispositivo puede resultar llamativo para los niños en general, y puede servir como instrumento de juego.
- No usar cremas en la espalda durante las 72 horas.
- Mantener la espalda cubierta de ropa (no abrigar excesivamente, ello evitará el aumento de sudoración).
- Las marcas “L” y “T” deben permanecer distinguibles. La “L” hace referencia al parche con contenido en proteínas vacunas y la “T” la exenta de éstas. Repasar con el rotulador que viene en el envase del producto si se difuminase o borrarse.
- Las alteraciones o lesiones cutáneas que pudieran aparecer tras la colocación del parche no son consideradas como fiables para determinar el diagnóstico hasta las 72 horas desde su aplicación.

También se resolverán dudas, aclaraciones y creencias erróneas como, por ejemplo: “si el niño vomitara, ¿sería consecuencia de la colocación del parche?” o “¿se le debe excluir de la dieta las proteínas de la leche de vaca mientras lleve colocado el dispositivo?”

5.2. ESTUDIO CLÍNICO PARA EVALUAR LA VIABILIDAD DEL PROTOCOLO DIAGNÓSTICO DE APLV NO IgE MEDIADA MEDIANTE PARCHES CUTÁNEO ESTANDARIZADO

Para demostrar la utilidad del protocolo de uso y lectura del dispositivo de parche cutáneo se llevó a cabo un ensayo clínico en una población pediátrica con sospecha clínica de APLV no IgE mediada.

5.2.1. Análisis de las características de los pacientes

En este ensayo clínico se incluyó una población constituida por 119 pacientes, con una edad comprendida entre 0 y 10 años. La edad media fue de 1,6 años, la mediana de 1 año y la desviación típica de 1,6 (Tabla 6). El porcentaje de sexos en el estudio fue de un 48,7% (58/119) de mujeres y un 51,2% (61/119) de hombres.

Tabla 6. Distribución de la población de estudio en función de la edad.

Edad (años)	Número de pacientes	Porcentaje
0-1	57	47,9
1-2	25	21
2-3	11	9,2
3-4	13	10,9
4-5	7	5,9
5-6	4	3,4
6-7	0	0
7-8	1	0,8
8-9	0	0
9-10	1	0,8
Total	119	100,0

El problema más frecuente por el que acuden a la consulta estos pacientes fue el fallo de medro (18,8% de los casos), seguido de síndrome emético en un 14,7%, regurgitaciones (13,1%), diarrea (9,2%) y dermatitis atópica (8,2%), entre otros (Tabla 7). Vemos que el fallo de medro y la dermatitis son más comunes en las mujeres en un 11,7 y 6,5%, respectivamente, mientras que las regurgitaciones y el síndrome emético predominan en los hombres en un 10 y 8%, respectivamente (Figura 10). En el resto de sintomatología parece no haber diferencias entre sexos.

Tabla 7. Sintomatología de la población de estudio previa a la aplicación del parche cutáneo.

Sintomatología	Frecuencia	Frecuencia relativa (%)
Fallo de medro	34	18,8
Síndrome emético	27	14,7
Regurgitaciones	24	13,1
Diarrea	17	9,2
Dermatitis atópica	15	8,2
Estreñimiento	14	7,6
Lesiones cutáneas	12	6,5
Trastorno de la alimentación	11	6
Irritabilidad	10	5,4
Otitis agudas recurrentes	10	5,4
Rectorragia	5	2,7
Distensión abdominal	2	1
Astenia	1	0,5
Broncoespasmo	1	0,5

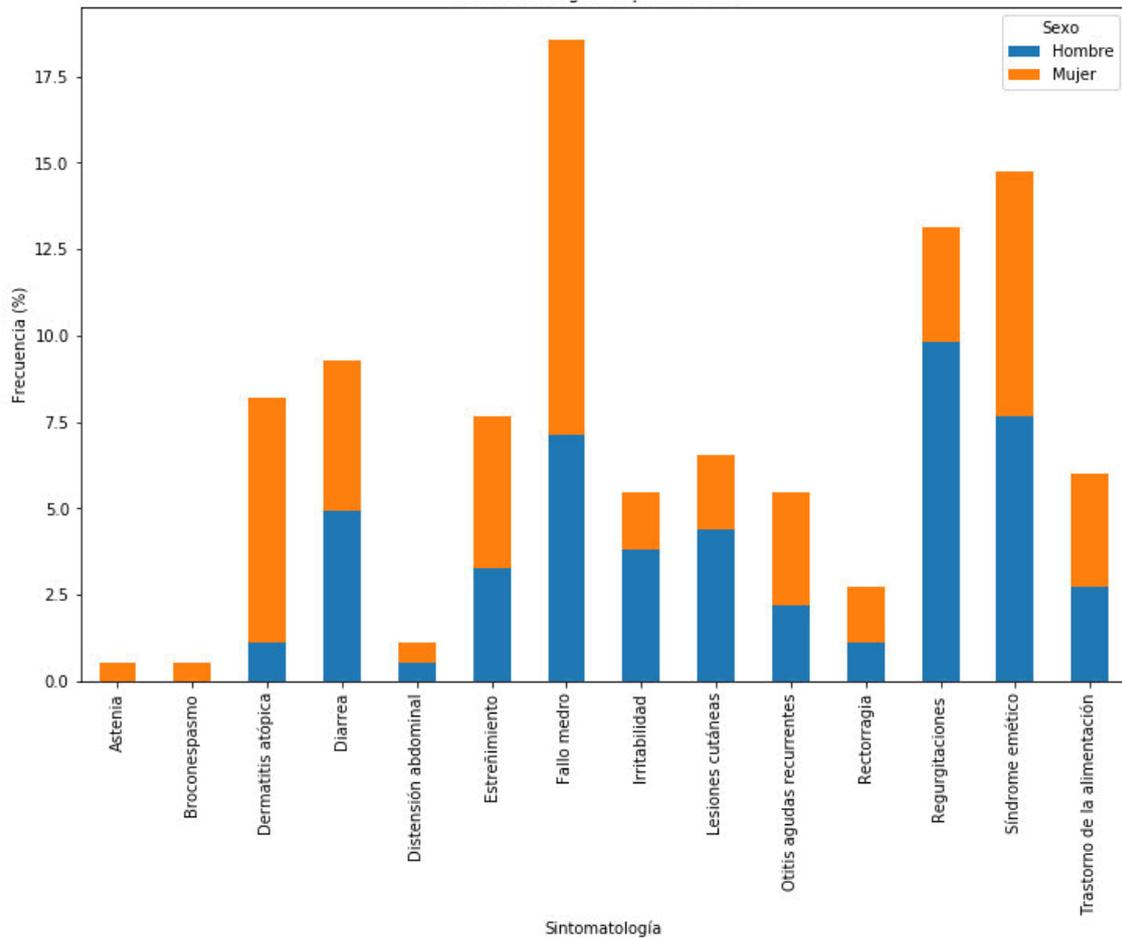


Figura 10. Relación entre la sintomatología por la que acuden los pacientes a consulta y el sexo.

En la relación de la sintomatología con respecto a la edad (Figura 11), podemos observar que, a edades tempranas, entre 0 y 2 años, el fallo de medro (14,8%), el síndrome emético (12%), y las regurgitaciones (12%), son los principales síntomas por los que acuden los pacientes a consulta. No obstante, se puede observar que no existe una sintomatología distintiva en función de la edad del paciente.

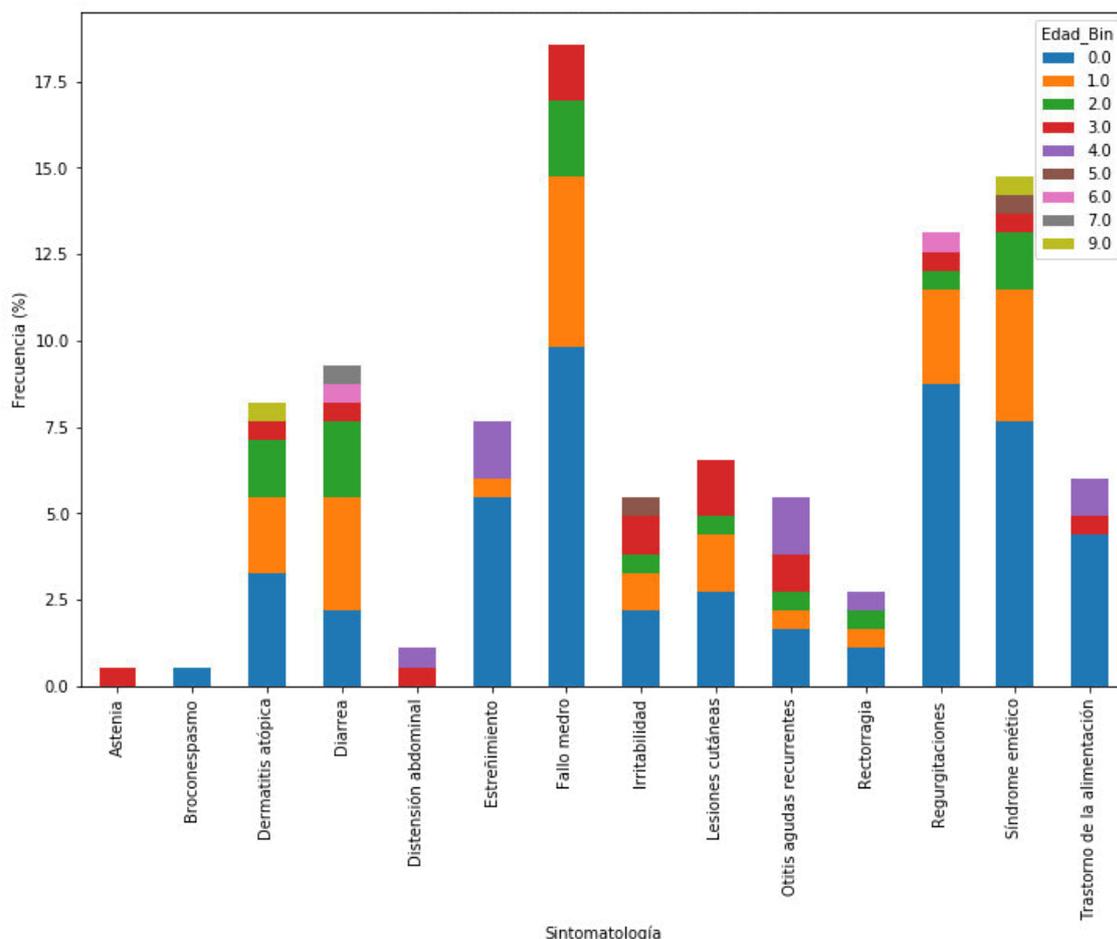


Figura 11. Relación entre la sintomatología por la que acuden los pacientes a consulta y la edad.

5.2.2. Aplicación del parche cutáneo en la población de estudio

La prueba del parche cutáneo, como se ha explicado anteriormente, está compuesta de dos parches, de los cuales uno contiene extractos de proteínas de leche de vaca “L” (parche L) y el otro parche “T” (parche T) es el control negativo. Tras acudir el paciente a la consulta del especialista con una sintomatología asociada a la APLV no IgE mediada, se decide la aplicación del parche cutáneo (parche 1) (Figura X). Si el resultado es negativo, el paciente no es diagnosticado de APLV no IgE mediada y continuará en seguimiento para determinar su diagnóstico. A éste, se le podrá realizar la prueba de provocación oral controlada con una garantía de que se efectúe sin incidencias graves. Si en cambio, el resultado es positivo, se le prescribe un tratamiento que consiste en una dieta de exclusión, exenta de proteínas de leche de vaca. Transcurrido un tiempo, normalmente unos tres meses, a este paciente se le vuelve a colocar otro nuevo parche (parche 2). Si el resultado es negativo se descarta la APLV no IgE y se confirma su remisión. Se podrá realizar la prueba de provocación oral controlada con gran seguridad. Si en cambio el resultado es positivo, se mantiene el

tratamiento de exclusión de proteínas de leche de vaca durante un nuevo periodo y se decide la colocación del nuevo parche (parche 3) y así sucesivamente las veces necesarias hasta que todos los pacientes del estudio han dado negativo, siendo aplicado hasta en 5 ocasiones el parche (Figura 12).

En otros casos, el motivo de la repetición de la prueba ha sido porque en el proceso de uso-lectura del parche, ha ocurrido algún error/incidencia que ha dificultado la correcta colocación del parche o la interpretación de los resultados impidiendo proceder a un diagnóstico rápido y fiable y con ello a la prescripción de un tratamiento adecuado.

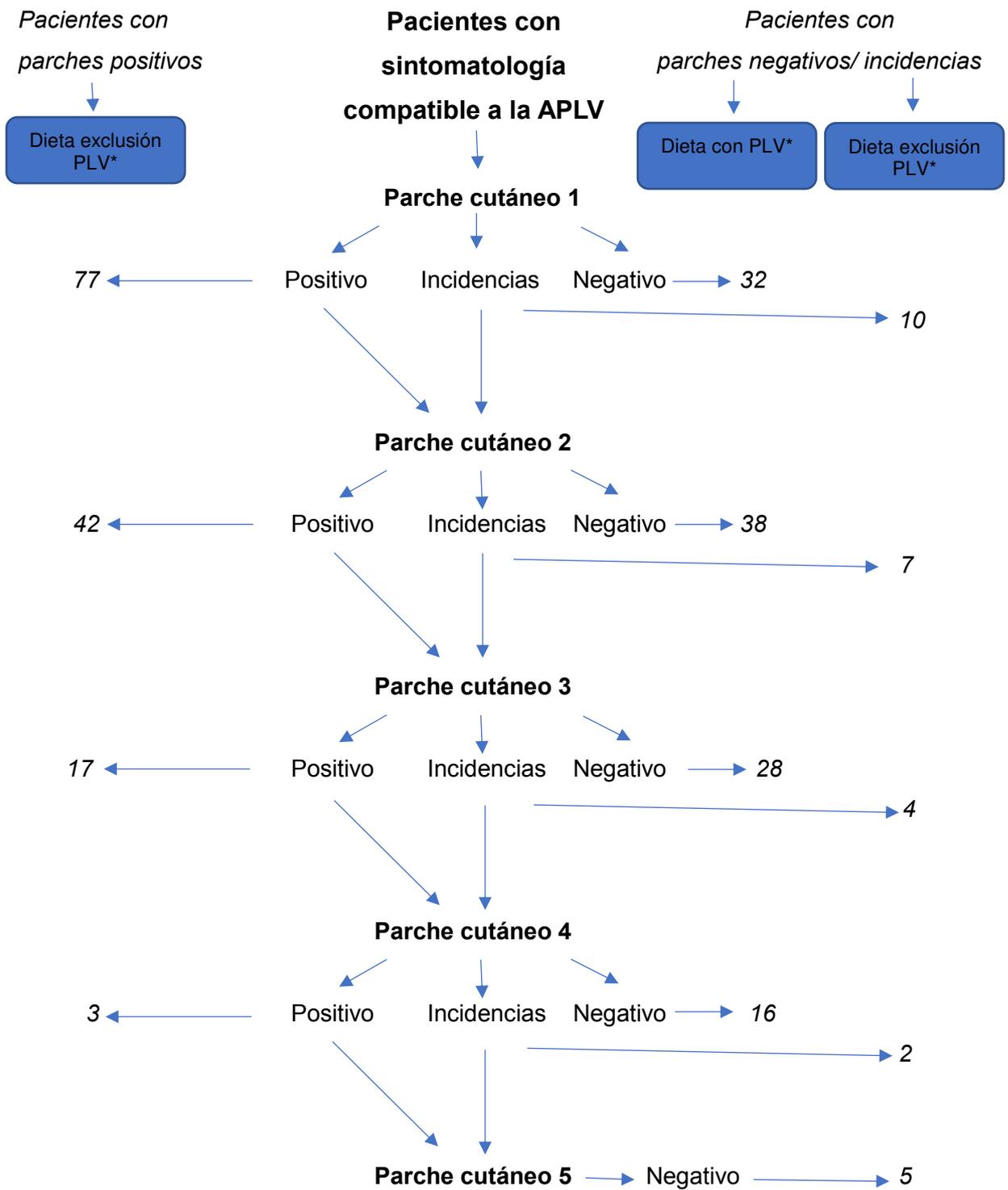


Figura 12. Algoritmo de actuación en la aplicación del dispositivo de parche cutáneo a lo largo del ensayo clínico. Dieta de exclusión de PLV*: leche hidrolizada, de soja, antirreflujo, sin lactosa o la combinación de hidrolizada y soja.

5.2.2.1. Primera prueba de parche cutáneo

Para la lectura del parche cutáneo, se interpretó en primer lugar los resultados del parche con proteínas de leche de vaca “L” (parche L1) y el parche control “T” (parche T1) de manera independiente y, posteriormente, se realizó de forma conjunta la interpretación de los resultados en función de la escala de valor desarrollada (Tabla 7).

La primera prueba se realiza al total de la muestra estudiada. En la lectura de L1, en un 29,4% (35/119) el resultado fue negativo, en un 65,5% (78/119) positivo, siendo el grado determinado como “++” el más predominante con un 44,8% (35/78) seguido del grado “+” con un 41% (32/78) y un total de un 8,4% (10/119) de incidencias ocurridas durante el proceso que no permitió la interpretación de los resultados. (Figura 13). En la lectura T1, un 84,8% (101/119) obtuvo un resultado negativo, un 9,2% (11/119) positivo, todos con el grado determinado como “+” y un total de un 6,7% (8/119) de incidencias, coincidiendo que todos los pacientes que tuvieron incidencias/errores en L1, también los tuvieron en T1.

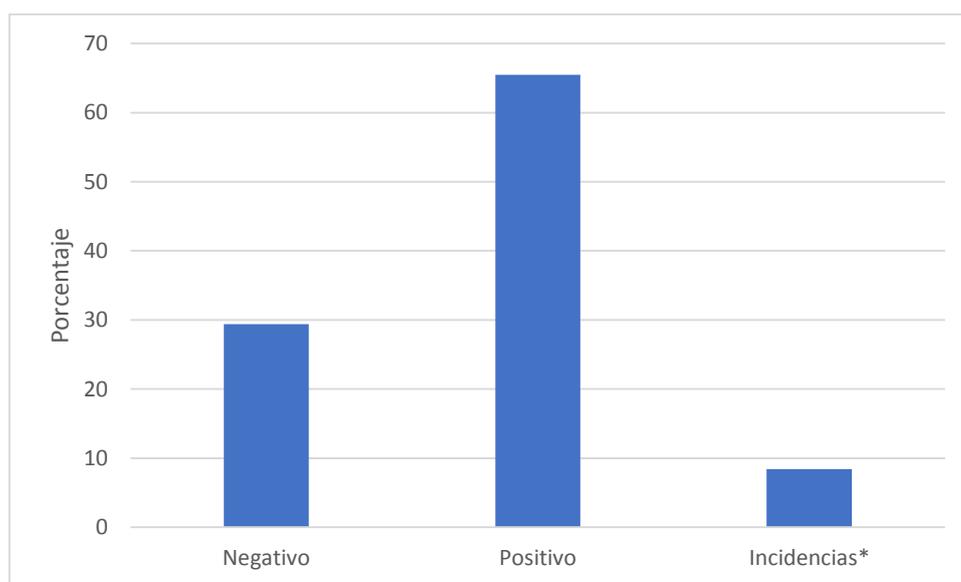


Figura 13. Porcentaje de resultados de la lectura del parche L1. Incidencias*: no se ha podido completar la lectura del parche.

En relación a la lectura definitiva del parche cutáneo 1 (L1 y T1) (Tabla 5, Figura 14 y 15), un 64,7% (77/119) el resultado fue positivo (Figura 14A, B y C), un 26,8% (32/119) negativo (Figura 14D, E y F) y en un 8,4% (10/119) ocurrió algún error que no permitió la obtención de un resultado fiable en esta fase del estudio. De estos errores, como se muestra en la gráfica X, a un 40% (4/10) no le retiraron el parche a las 48 horas de su colocación, a un 40% (4/10) se le desprendió un parche antes de las 48 horas por sudoración tras realizar actividades deportivas, un 10% (1/10) de los pacientes no

podieron acudir a la consulta a las 72 horas de la colocación del parche por lo que no se procedió a la interpretación de los resultados y en un 10% (1/10) el resultado del parche L y T fue el mismo (++) con lo que se decidió repetir el proceso con unos nuevos parches.



Figura 14. Imágenes fotográficas de las distintas reacciones obtenidas tras la aplicación del parche en la población de estudio. A, B y C: Resultado positivo; D, E y F: Resultado negativo.

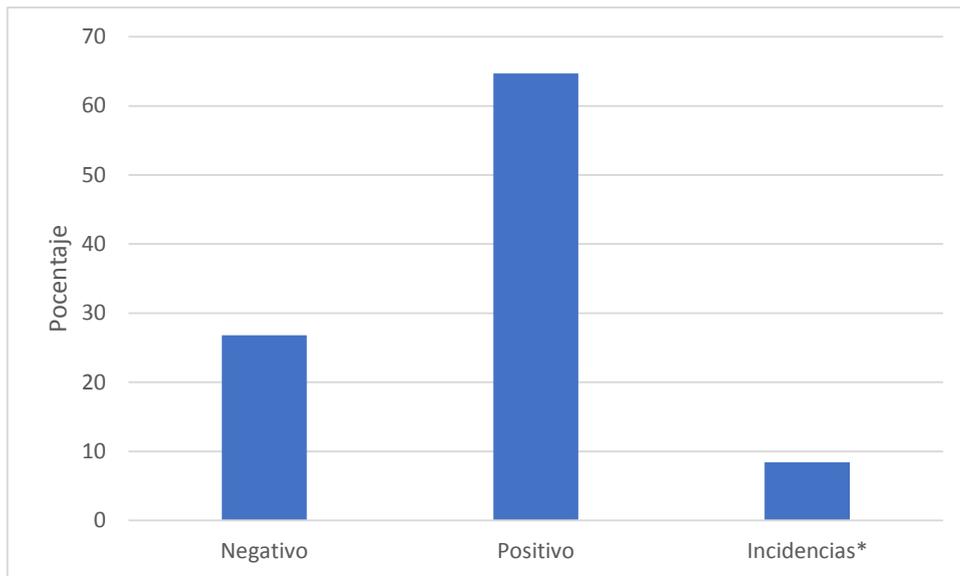


Figura 15. Porcentaje de resultados de la lectura del parche cutáneo 1. Incidencias*: no se ha podido completar la lectura del parche.

En relación a los resultados de la prueba del parche como se muestra en la figura X, el pediatra especialista en digestivo prescribe el tratamiento adecuado. Si es positivo o ha ocurrido alguna incidencia/error, indica una dieta de exclusión de proteínas de leche de vaca (leche hidrolizada, de soja, antirreflujo, sin lactosa o la combinación de hidrolizada y soja) y si es negativo, se procederá a la realización de la prueba de provocación oral controlada, hospitalaria o domiciliaria, según el caso. Si ésta es positiva, se continuará con dieta exenta de proteínas de leche de vaca y si es negativa, como se muestra en la mayoría de los casos, se reintroducen en la alimentación las proteínas de leche de vaca.

5.2.2.2. Segunda prueba de parche cutáneo

La segunda prueba (L2 y T2) se realiza al 73,1% (87/119) de la muestra. En la lectura de L2, en un 43,6% (38/87) el resultado fue negativo, un 48,2% (42/87) positivo, siendo el grado determinado como “++” el más predominante con un 73,8% (31/42) seguido del grado “+” con un 19% (8/42) y un total de un 8% (7/87) de incidencias (Figura 16). En la lectura T2, un 87,3% (76/87) obtuvo un resultado negativo y un 9,1% (8/87) positivo todos con grado “+” y 3,4% de incidencia (3/87).

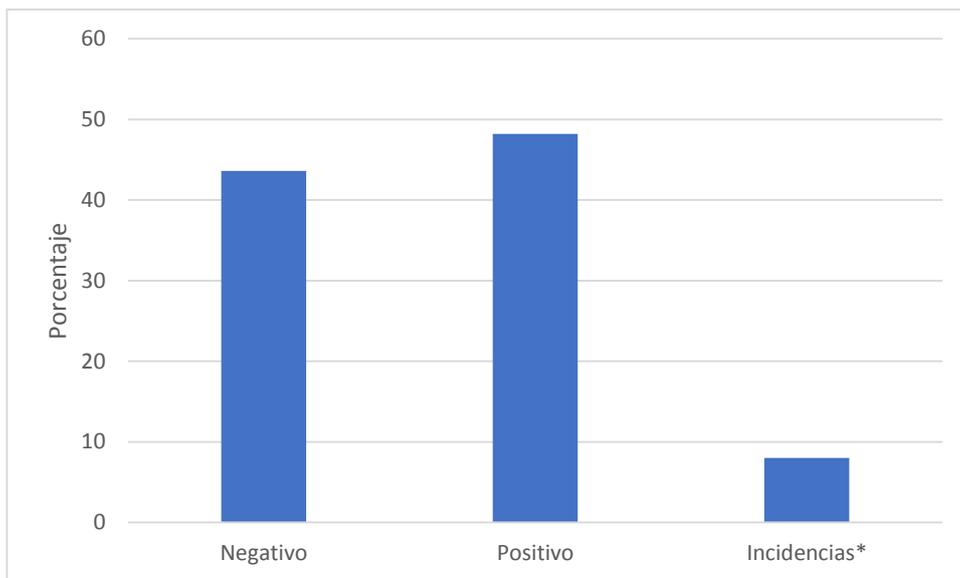


Figura 16. Porcentaje de resultados de la lectura del parche L2.

Incidencias*: no se ha podido completar la lectura del parche.

En relación a la lectura definitiva del parche cutáneo 2 (L2 y T2) (Tabla 5 y Figura 17), se obtuvo un resultado negativo en un 43,6% (38/87), positivo en un 48,2% (42/87) y un 8% (7/87) de errores o incidencias. De éstos, a un 42,8% (3/7) no les retiraron el parche a las 48 horas de su aplicación, un 14,2% (1/7) no pudo ir a la consulta para la lectura de los resultados a las 72 horas aproximadamente acordadas, un 14,2% (1/7) practicó una actividad deportiva y se le desprendió un parche y un 28,5% (2/7) los resultados de L2 y T2 fueron los mismos (“++”) con lo que se repitió el proceso con unos nuevos parches.

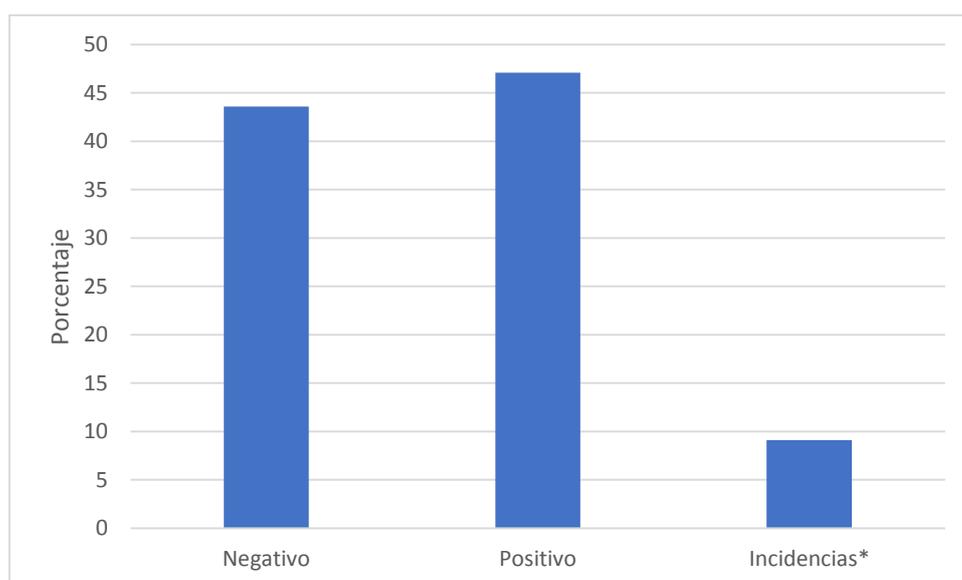


Figura 17. Porcentaje de resultados de la lectura del parche cutáneo 2. Incidencias*: no se ha podido completar la lectura del parche.

5.2.2.3. Tercera-quinta prueba de parche cutáneo

En la lectura de los siguientes parches, se procedió de la misma manera que con los parches 1 y 2 (Tabla 5).

En relación a la lectura definitiva del parche cutáneo 3 (L3 y T3), un 57,1% (28/49) el resultado fue negativo, un 28,5% (17/49) positivo, siendo el grado determinado como “+” el más predominante con un 47% (8/17) seguido del grado “++” con un 23,5% (4/17) y un total de un 8,1% (4/49) de incidencias, donde un 25% (1/4) se despegaron los parches antes de las 72 horas (el paciente realizó actividad deportiva), en un 25% (1/4) el resultado de L3 y T3 fue determinado como grado “++” y en un 50% (2/4) los pacientes no pudieron acudir a la consulta para la interpretación de los resultados el día acordado.

En los resultados de la lectura definitiva del parche cutáneo 4 (L4 y T4) se obtuvo un 76,1% (16/21) de resultados negativos, un 14,2% (3/21) de positivos y un 9,5% (2/21) de incidencias. Las incidencias fueron en un 50% (1/2) debido a que los parches se desprendieron aproximadamente a las 24 horas de su colocación por un baño con inmersión y otro 50% (1/2) por la obtención de un mismo resultado en los parches L4 y T4 igual (positivo con grado “++”).

En cuanto a la lectura definitiva del parche cutáneo 5 (L5 y T5) fue realizada a un 4,2% (5/119) de la muestra obteniéndose en todos los parches un resultado negativo y ninguna incidencia.

Los errores/incidencias ocurridos en el total de los parches queda representado en la Figura 18.

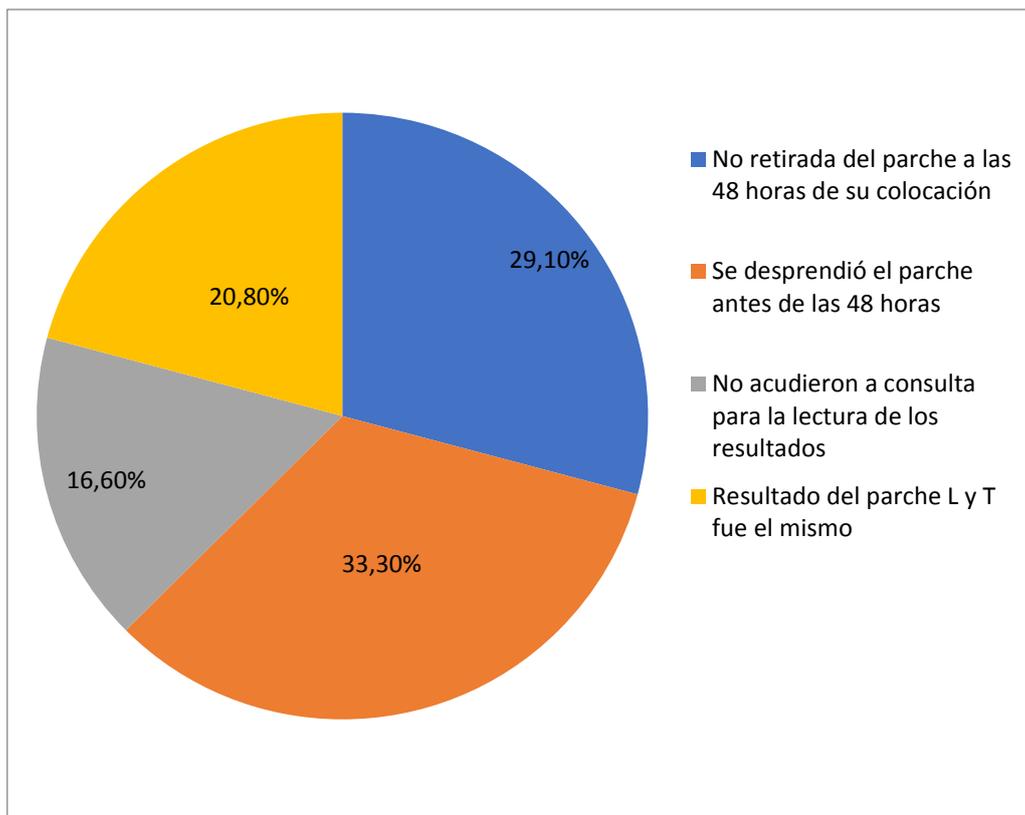


Figura 18: Incidencias/errores en el proceso de uso-lectura del parche cutáneo.

5.2.2.4. Comparativa del resultado del parche cutáneo con el sexo y edad

En relación a la combinación de variables, que relaciona el sexo con el resultado del parche cutáneo 1 (Figura 19A), se puede comprobar que predomina un resultado positivo con un 38% en niños. En relación con el parche cutáneo 2, predominan igualmente los niños en los resultados positivos con un 28%, mientras que en los resultados negativos son similares (Figura 19B). En relación con el parche cutáneo 3, se observa un resultado similar entre sexos en los resultados positivos mientras que en los resultados negativos un mayor porcentaje son niños con un 36% (Figura 19C). En relación con el parche cutáneo 4, observamos un mayor porcentaje de resultados negativos, con predominio de los niños con un 42,5%, seguido de una menor proporción de resultados positivos, donde predominan las niñas con un 9,5% (Figura 19D)

El parche cutáneo 5 es aplicado a 5 pacientes y su relación con el sexo no es significativa. (Figura 19E).

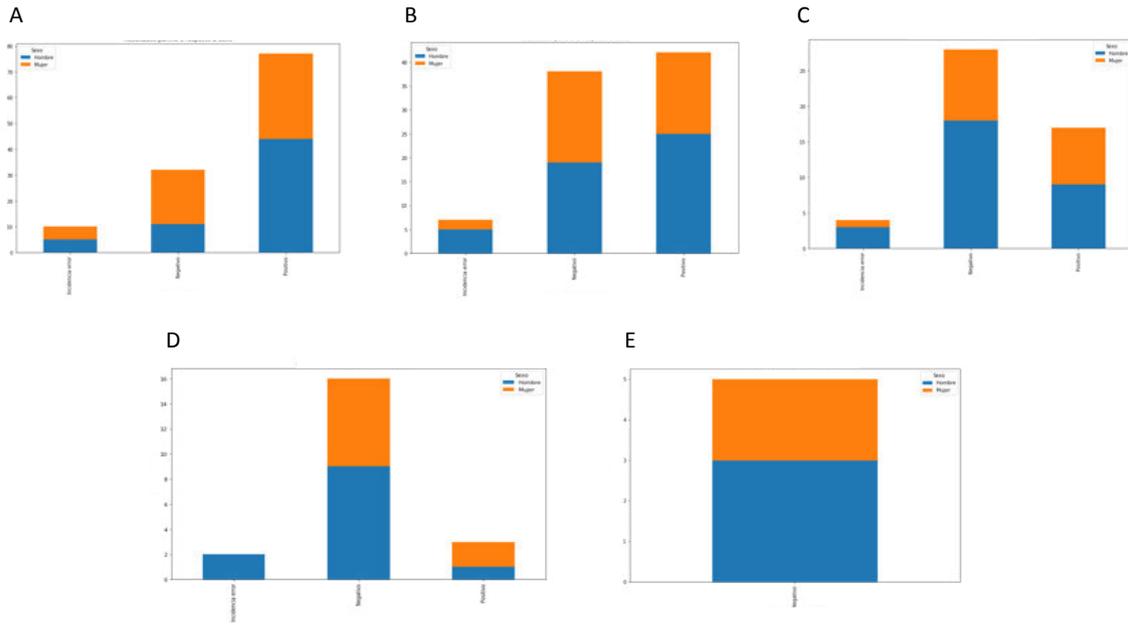


Figura 19: Relación de la prueba de parche y el sexo del paciente. Eje X: Resultado del parche cutáneo; Eje Y: Frecuencia en porcentaje. A. Parche cutáneo 1. B. Parche cutáneo 2. C. Parche cutáneo 3. D. Parche cutáneo 4. E. Parche cutáneo 5.

En la relación edad con el resultado del parche cutáneo 1, observamos un resultado predominantemente positivo en los tres primeros años de vida con un 47,3%, donde existe en la muestra una mayor proporción en el rango de 0-1 años con un 28,5%, seguido de 1-2 años con un 9,8% (Figura 20A), teniendo en cuenta que el número de pacientes que acude a consulta con sintomatología que haga sospechar de APLV no IgE mediada constituye un 47,9% entre los 0-1 año y un 21% entre 1-2 años (Tabla 6).

En relación con el resultado del parche cutáneo 2, sigue existiendo un predominio de resultados positivos en el rango de edad de 0-1 año con un 31% seguido con diferencia del rango 1-2 años con un 11% (Figura 20B). En relación con el resultado del parche cutáneo 3 y 4 (Figura 20C, 20D), predominan un resultado negativo en todas las edades respecto al positivo, predominando en el rango de edad de 0-1 año con un 16,5% y con un 23% respectivamente. En el parche cutáneo 5, todos los resultados fueron negativos con predominio de edades comprendidas entre 0-1 año en el 79% seguido, con diferencia de la edad entre 2-3 años con un 19% (Figura 20E).

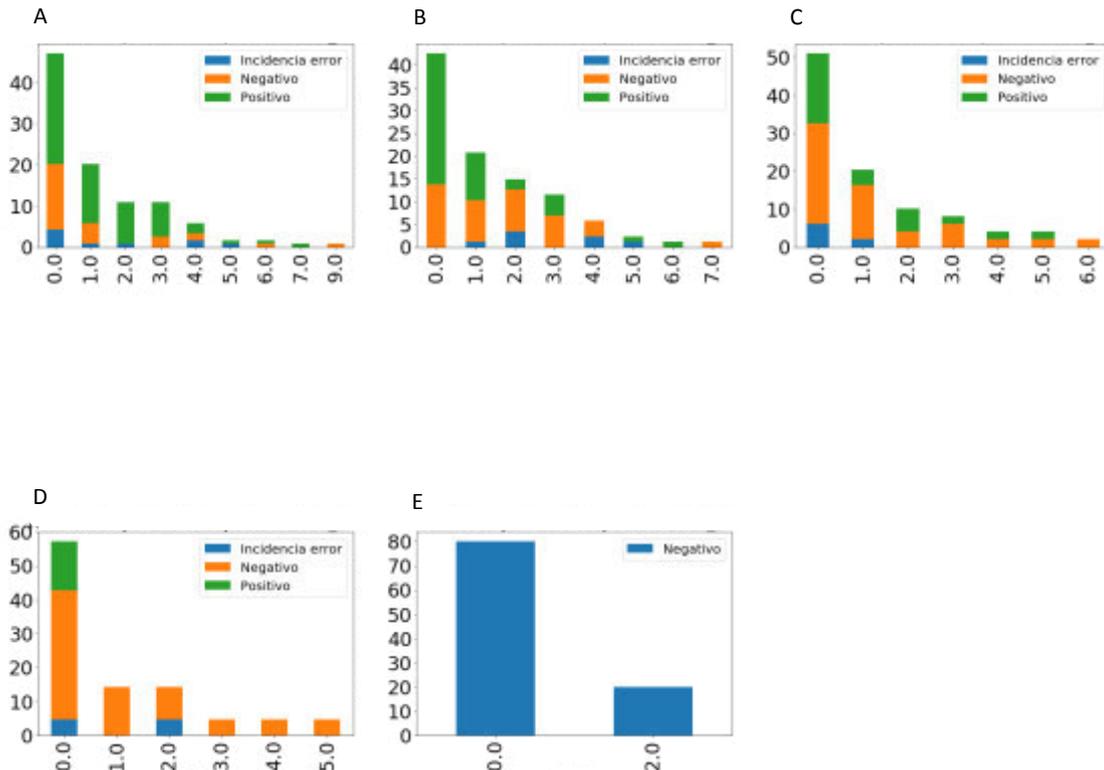


Figura 20: Relación de la prueba de parche y la edad del paciente. Eje X: Edad del paciente; Eje Y: Frecuencia en porcentaje. A. Parche cutáneo 1. B. Parche cutáneo 2. C. Parche cutáneo 3. D. parche cutáneo 4. E. Parche cutáneo 5.

5.2.3. Diagnósticos finales y prueba de provocación oral

Los diagnósticos finales son emitidos por el facultativo tras la realización de diferentes pruebas diagnósticas (prick test, medición de la IgE específica en plasma sanguíneo, colonoscopia, estudio de reflujo gastroesofágico, prueba de provocación oral controlada, test de hidrógeno espirado, aplicación del parche cutáneo, etc.) y cambios de dietas en base a una sintomatología asociada a la alergia a proteínas de leche de vaca.

Tras la aplicación de todos los parches cutáneos (P1, P2, P3, P4 y P5), un 68% (81/119) es diagnosticado de APLV no IgE mediada, un 2.5% de APLV mixta (81/119) y un 31,9% (38/119) tiene un diagnóstico diferente (Tabla 8).

Tabla 8. Diagnósticos finales de la muestra.

Diagnóstico final	Frecuencia	Porcentaje
APLV no IgE mediada	81	68
APLV IgE mediada	12	10
Reflujo gastroesofágico	10	8,4
Sin patología digestiva	3	2,5
Dermatitis atópica	3	2,5
APLV no IgE mediada/APLV IgE mediada	3	2,5
Intolerancia a la lactosa	3	2,5
Alergia a varios alimentos	2	1,6
Estreñimiento	1	0,8
Recién nacido sano	1	0,8

En la relación entre la edad y el diagnóstico final emitido por el especialista (Figura 21), podemos observar que una mayor frecuencia de pacientes diagnosticados de APLV no IgE mediada en todas las edades y con predominio en los rangos de edad de 0-1 y 1-2 años con un 23% y un 15% respectivamente, seguido de reflujo gastroesofágico dentro del mismo rango de edad con un 7,3% y de APLV IgE mediadas en menor medida con un 5%. Dentro del rango de edad entre 1-2 años existe un mayor porcentaje de pacientes diagnosticados de APLV no IgE mediada con un 10,5% seguido de APLV IgE mediada con un 3% del 10,1%.

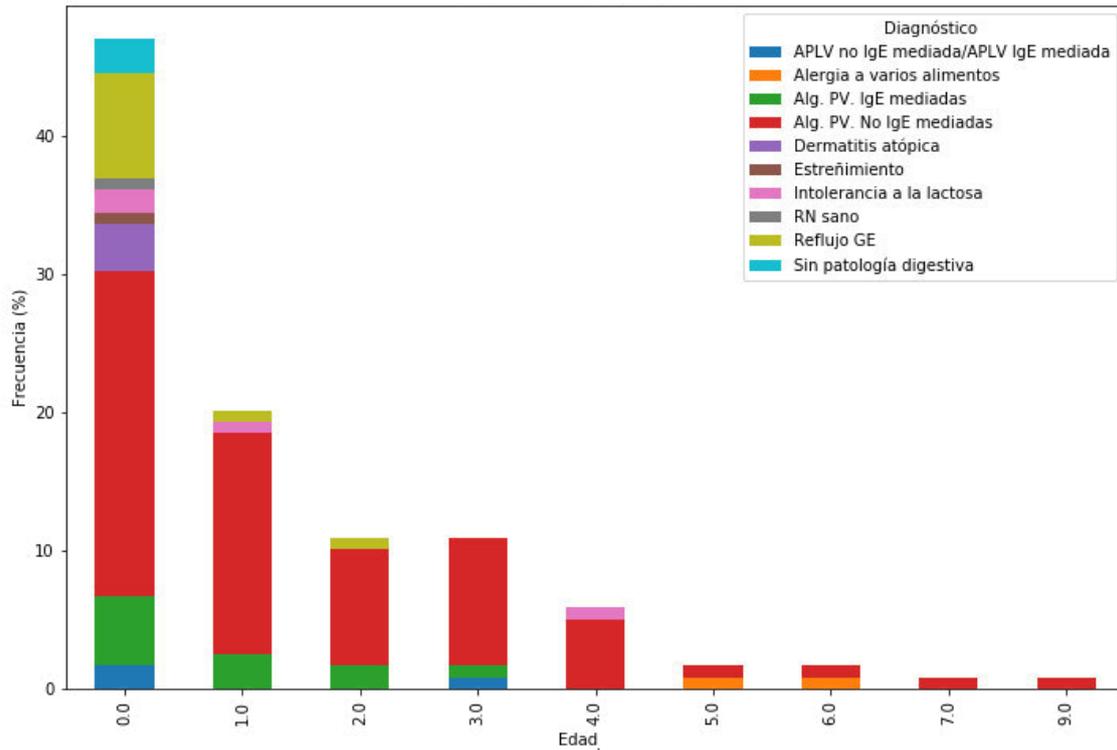


Figura 21. Relación entre el Diagnóstico final y la edad de los pacientes de la muestra.

Con respecto a la relación del diagnóstico emitido y el sexo, se puede visualizar en la Figura 22, que el porcentaje entre ambos sexos es similar en el diagnóstico de la APLV no IgE mediada, el reflujo gastroesofágico y en las APLV IgE mediadas con un 33%, 5% y 5% en los niños respectivamente.

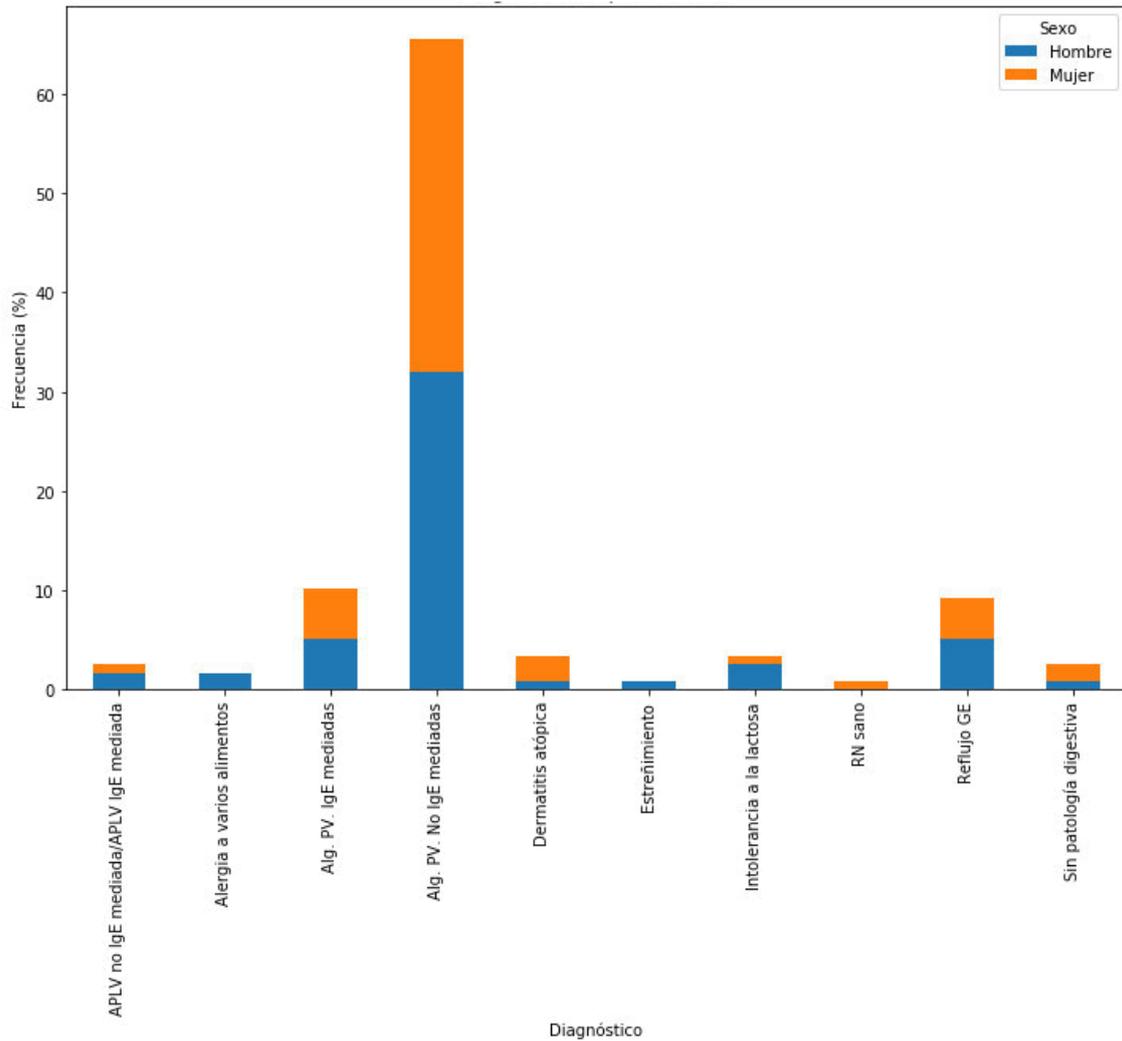


Figura 22. Relación entre el Diagnóstico final y el sexo de los pacientes de la muestra.

En la combinación diagnóstico respecto sintomatología por la que acuden a consulta, concluimos que la muestra de estudio en las APLV no IgE mediadas el motivo más frecuente es el fallo de medro con una frecuencia relativa de 14,5%, seguido con unos porcentajes similares del síndrome emético, las regurgitaciones y la diarrea con porcentajes de entre 7,5-8,5% (Figura 23).

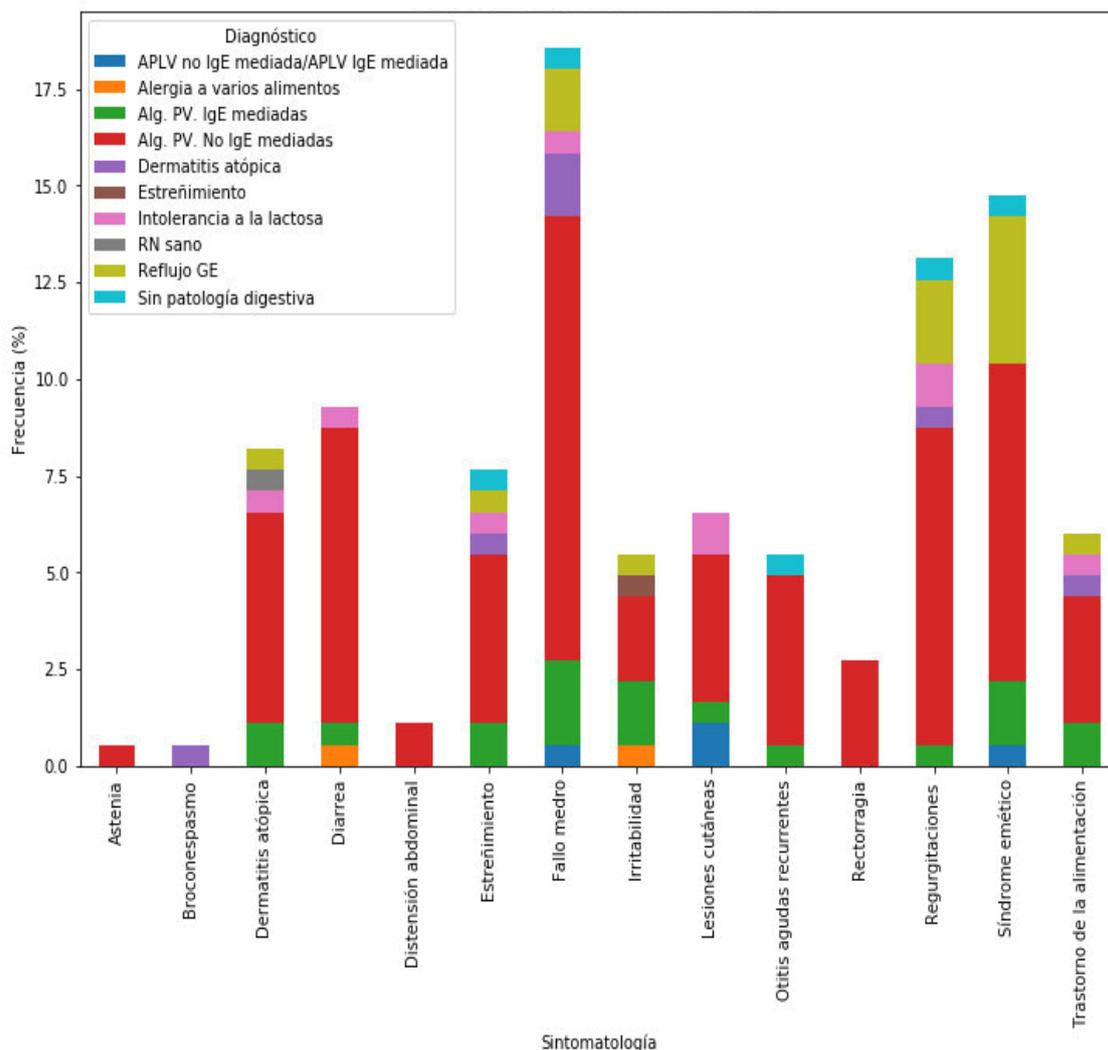


Figura 23. Relación entre el Diagnóstico final y la sintomatología por la que acuden los pacientes a la consulta.

En la combinación de las variables diagnósticos finales con los resultados de los diferentes parches cutáneos, podemos decir que todos los pacientes con resultados positivos eran diagnosticados de APLV no IgE mediada (68%) o de APLV mixta (2,5%) y el resto de APLV IgE mediada (10%), reflujo gastroesofágico (8,4%) entre otros (Tabla 8).

La prueba de provocación oral fue realizada al 100% de los pacientes que componen la muestra distinguiendo entre la realizada a nivel domiciliaria y hospitalaria en función de la clínica por la que acudían los pacientes a la consulta del especialista.

Todos los resultados positivos (1,68%), fueron realizados a nivel hospitalario, y entre edades comprendidas entre los 0-3 años.

DISCUSIÓN

La búsqueda de los resultados del estudio de investigación está basada en la necesidad de la creación de un protocolo de cuidados que guíe la práctica clínica a los profesionales sanitarios, que en colaboración con los padres/tutores de los pacientes en edad pediátrica, lleve a la detección de la APLV no IgE mediada, su diagnóstico y tratamiento precoz para poder evitar así, la progresión de la sintomatología asociada, el gasto económico, sanitario, familiar y social que supone este tipo de alergia alimentaria.

Necesidad que surge como consecuencia de que a diario acuden pacientes a consultas de urgencias, del especialista de digestivo, nutricionistas y otras especialidades con una sintomatología que puede llevar a un diagnóstico inexacto.

El método de diagnóstico del parche cutáneo se comenzó a utilizar en el 2007.

El trabajo de investigación comenzó con una continuada recopilación de información sobre las alergias alimentarias, tipos de alergias, más específicamente la APLV y dentro de ésta la APLV no IgE mediada.

Los resultados del estudio de investigación aportan información útil sobre la metodología de uso-lectura más adecuada para la llegada a un diagnóstico rápido, fiable y no invasivo contrastado con un índice de errores que pueden ser evitados con una mayor atención tanto por parte de los padres/tutores de los pacientes como por los profesionales sanitarios (pediatra y personal de enfermería).

En el estudio, la aplicación del parche cutáneo es realizada por una técnica en cuidados auxiliares de enfermería previamente instruida. La lectura de los resultados es llevada a cabo por el pediatra especialista en digestivo y/o el personal de enfermería.

En la revisión bibliográfica realizada, no se han encontrado artículos ni documentos relacionados con los cuidados necesarios previos y a posteriori de la aplicación del parche cutáneo estandarizado en los pacientes que guíe la práctica clínica a los profesionales sanitarios implicados y a los padres/tutores responsables de los pacientes, que en estos casos son menores de edad.

En parte de la bibliografía, no está clara la definición de la terminología y la diferenciación entre APLV no IgE mediada e intolerancia a las proteínas de la leche de vaca, lo que ha dificultado a los investigadores establecer un diagnóstico fiable y así su tratamiento encontrándose limitaciones a la hora de establecer la prevalencia exacta tanto a nivel nacional como internacional de dicha patología.

Se exponen datos de fiabilidad, validez, especificidad, etc. del parche cutáneo sin mostrar ninguna guía de cuidados. Motivo que constituye la base del objetivo principal, demostrándose que el protocolo de cuidados es efectivo y ayuda a la obtención de un diagnóstico más rápido en la APLV no IgE mediadas tras la aplicación del dispositivo.

La novedad de este método no radica exclusivamente en la elaboración de un diagnóstico final sino que existe un cambio de roles en cuanto a la participación en el proceso y con ello la implicación de los padres/tutores a los que se le delega cierta responsabilidad, teniendo la posibilidad de contactar con la unidad en cualquier momento, bien a través del teléfono de la consulta de enfermería si es en horario de apertura o en su defecto, dejando un mensaje de voz en el contestador telefónico que posteriormente será atendido.

El parche cutáneo estandarizado se ha aplicado a toda la muestra de población (N=119) en base a la sintomatología asociada y relacionada con este tipo de alergia. Una historia clínica detallada y la prueba de exclusión-provocación son herramientas fundamentales para el diagnóstico.

La dieta de exclusión de las proteínas de la leche de vaca es el único tratamiento (Espín B. et al., 2019), donde alcanzar la tolerancia de dichas proteínas es el objetivo final. Ésta se comprueba mediante la prueba de provocación oral, que puede hacerse a nivel hospitalario o domiciliario según las manifestaciones clínica del paciente (Espín B., et al., 2019), la cual se realiza con un alto grado de fiabilidad tras un resultado del parche cutáneo estandarizado negativo en el caso de la APLV no IgE mediada. Las dietas de exclusión para uno o varios alimentos deben ser efectuadas tras un diagnóstico de certeza de alergia al alimento (Plaza, 2016).

La escala de medida de los resultados de parche cutáneo (Tabla 4 y 5, apartado resultados) es resultado de la adaptación de otras escalas publicadas con anterioridad de parches cutáneos no estandarizados (Niggerrmann B et al., 2000) y tomando como base la que viene en el prospecto del producto utilizado, Diallertest® (Figura 7B. Apartado material y método).

En diferentes estudios se muestra la utilización de diferentes modalidades de parches cutáneos en función de la concentración de proteínas vacunas utilizadas en éstos. Así, en Audicana Berasategui M.T., 2005, donde se aplican en niños con síntomas relacionados con alimentos, se utiliza una gota (50 microlitro) de leche fresca de vaca con un contenido de 3,5% de grasa puesta en un filtro de papel y aplicada en la espalda del niño con 12 mm de papel de aluminio en una cinta adhesiva (Finn Chamber son Scanpor, Hermal, Reinbek, Germany). Los resultados eran leídos tras veinte minutos de la retirada del parche a las 48 horas de su aplicación y el resultado final a las 72 horas desde su aplicación. El resultado del parche cutáneo de una muestra de 428 niños fue positivo en 70 (16%) de los casos estudiados.

Las reacciones eran clasificadas como positivas si había eritema junto con infiltración o pápulas (Audicana Berasategui M.T., 2005) La irritación simple no era definida como positivo.

En otro estudio (Walker-Smith JA. 1992), se compara la utilidad y seguridad de la lectura del parche cutáneo con la utilizada por la Cámara Finlandesa en la APLV no IgE mediada. Ésta última, hace una mezcla consistente en dos tercios de un polvo de producto de leche de vaca y un tercio de fórmula de leche de vaca infantil hipoalérgica diluida en agua (13.5 g/100 ml), y una gota era aplicada en la piel de la espalda del paciente con papel de aluminio (Cámara finlandesa, EpitestLtd) y esparadrappo (AlpharmaNorgesplaster AS, Vennessia, Norway). El papel estaba remojado con 880 microgramos de proteínas de leche de vaca. Se empleaba solución salina isotónica en el control negativo.

La misma mezcla de leche de vaca en forma de polvo seco, basada en el producto usado para la comparación del parche cutáneo de la Cámara Finlandesa era depositada en el plástico central en forma de microgránulos (5-10 micrometro), formando una mezcla homogénea retenida en las fuerzas electrostáticas. De esta manera, cada parche cutáneo contiene 250 microgramos de proteínas de leche de vaca con 60% de caseína y 40 % proteínas lácteas (intactas y derivadas).

El dispositivo empleado como control tiene la misma estructura, pero carece del polvo seco de leche de vaca en la parte central.

La oclusión era de 48 horas, y el resultado (Mehl A. y Rolinck-Werninghaus C. 2006) era leído por el investigador 20 minutos después de la retirada del parche y a las 72 horas desde su aplicación. Se llamaba telefónicamente a los padres de los pacientes tras 24 horas desde la aplicación del parche para valorar la seguridad de su lectura y vigilar la reacción a través de la membrana transparente por petición de los padres.

Las reacciones eran consideradas como negativa: irritación (sin infiltración), eritema significativo, y eritema con eczema o edemay como positivas: si a las 72 horas desde su aplicación se exhibía una fuerte reacción en la piel y un claro eritema con palpable infiltración (Majamaa et al, 1999).

Se muestra que el uso del parche cutáneo utilizado en el estudio tiene una significativa más alta sensibilidad (76% versus 44%) y una exactitud (82.9% versus 63.4%) que el parche cutáneo comparado, mientras ambas técnicas exhiben una alta especificidad y positivo valor predictivo.

En otro artículo (Niggerrmann B. et al., 2000) encontramos que se realiza una llamada telefónica a las 24 horas después de la aplicación para garantizar un uso-lectura adecuado del parche, donde los padres/tutores manifiestan las lesiones cutáneas visibles a través de la membrana transparente si procede. Se continúa la oclusión hasta las 48 horas y los resultados son leídos por el mismo investigador a los 20 minutos de la retirada y a las 24 horas después, siendo ésta última la evaluación final y más fiable.

En otro estudio (American Academy of Allergy and Immunology, 1984), el parche cutáneo era aplicado en los niños usando en paralelo, alimentos frescos y extractos de alimentos purificados y liofilizados contenidos en un kit comercial (Allergon AB, Angelholm, Sweden) con un 20% de concentración de proteínas en una mezcla con vaselina. Los parches cutáneos que usan leche fresca de vaca eran realizados usando una gota (50 microlitro) con un contenido de 3.5% de grasa.

Ambas formas de presentación eran puestas en un filtro de papel y aplicado con un adhesivo en la espalda de los niños, usando 12 mm de papel de aluminio (Cámara Finlandesa). Una solución salina isotónica constituía el parche control. Se ocluía 48 horas y los resultados eran leídos 20 minutos después de su retirada y a las 72 horas desde su aplicación.

Entre los resultados, para el parche cutáneo con leche fresca de vaca frente al comercial la sensibilidad es del 64.5% frente al 6.45% y un nivel predictivo negativo de 67.4% frente al 43.1%. Por lo que muestra que el diagnóstico exacto con alimento fresco es mejor que el comercial parche con extractos liofilizados de alimentos.

Kalach y colaboradores, compararon el Diallertest®, con otro dispositivo de parche, Cámara Finlandesa, que fue el dispositivo más comúnmente utilizado, en pacientes alérgicos a la leche de vaca. A todos los niños se le aplicaron ambas técnicas de APT, con una lectura de 72 h después de la aplicación, seguido de una dieta de eliminación de la leche de vaca durante 4 a 6 semanas y la prueba de provocación. Diallertest exhibió una significativa mayor sensibilidad (76% vs 44%) y precisión de la prueba (82.9% vs 63.4%) que el comparador, mientras que ambas técnicas tenían una alta especificidad y predicción positiva y carecían de efectos secundarios.

La Cámara Finlandesa (Hermal, Reinbek, Alemania) también puede ser utilizado para diferentes alérgenos (leche de vaca, huevo de gallina, trigo y soja) (Heine et al., 2006). Los alimentos frescos se distribuyen en papel de filtro y son cubiertos con 6, 8 ó 12 mm de Finn Chamber durante 48 h. La exactitud diagnóstica de la APT utilizando una cámara de 12 mm Finn fue mayor que para la cámara de 6 mm. (Niggemann et al., 2002).

Otro estudio (Rodríguez Martínez A. et al., 2008) realizado en las consultas de pediatría del I.H.P. por el Dr. Alejandro Rodríguez Martínez, mediante un estudio prospectivo a lo largo de 12 meses (enero 2007 a diciembre de 2007) que incluyó a pacientes pediátricos controlados en las Consultas de Gastroenterología por diagnóstico de APLV no IgE mediadas, basaba el empleo de test epicutáneos estandarizados como indicador de riesgo previo a la provocación oral controlada en la APLV no IgE-mediada.

Fue presentado en el XVI Congreso Nacional de la Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica, en mayo de 2008.

Se realizaron 71 test (con el mismo parche que en nuestro estudio) a un total de 62 pacientes, 36 mujeres y 26 hombres. La edad media de la primera consulta de 297,92 días de edad mediana: 130 días). Presentaban clínica digestiva 51 pacientes y clínica exclusivamente cutánea 10. En 13 de los 62 pacientes coexistían la clínica cutánea y los síntomas digestivos.

De los 71 test realizados, fueron positivos 36, débilmente positivos 5 y claramente negativos 30. En dos pacientes con parche cutáneo positivo previo antes de la PO, tras seis meses de exclusión se repitió el procedimiento, negativizándose. A los pacientes con test negativo se les indicó la PO. En el intervalo del estudio se realizaron 25 pruebas de provocación oral controladas donde 24 fueron exitosas y 1 presentó síntomas digestivos diferidos, repitiendo la clínica digestiva que había presentado previamente.

Este estudio demuestra que el parche cutáneo empleado es eficaz para el diagnóstico de la APLV no IgE mediada y que la PPOC se puede hacer con una mayor seguridad.

En nuestro estudio, es de destacar que, tras la puesta en práctica del protocolo de cuidados, la obtención de un diagnóstico rápido y fiable y tras resultados negativos de parches cutáneos, se pudo realizar en los pacientes la prueba de provocación oral, bien controlada a nivel hospitalario, con personal sanitario especializado e infraestructura adecuada o a nivel domiciliario, bajo supervisión y contacto con el facultativo y personal de enfermería con baja probabilidad de incidencias. De hecho, en el 98,3% (117/119) de la muestra, la prueba de provocación oral fue negativa y en el resto, en un 0,98% (2/119) fue positiva y realizada a nivel hospitalario. Sin embargo, para la confirmación diagnóstica de la APLV no IgE mediada, en un documento de consenso entre cuatro de las sociedades científicas implicadas en el abordaje de niños con esta patología (Espín B. et al., 2019) no recomiendan el uso de los parches cutáneos, donde exponen que una historia clínica detallada y la prueba de exclusión-provocación son las únicas herramientas disponibles para diagnosticar la APLV no IgE mediada.

Hay estudios realizados con parches cutáneos no estandarizados, que sugieren que el parche cutáneo es específico, pero no sensible para diagnosticar la alergia alimentaria en niños, especialmente con síntomas gastrointestinales relacionados con la alergia alimentaria (Ying Luo et al., 2019).

En relación a los errores/incidencias ocurridas durante el proceso de uso y lectura del parche cutáneo y tras haber aplicado el protocolo de cuidados, destacar que

en la colocación del parche 1 al total de la muestra, fue de un 8,4% (10/119). De éstos, a un 40% (4/10) no le retiraron el parche a las 48 horas de su colocación, a un 40% (4/10) se le desprendió un parche antes de las 48 horas por sudoración tras realizar actividades deportivas, un 10% (1/10) de los pacientes no pudieron acudir a la consulta a las 72 horas de la colocación del parche por lo que no se procedió a la interpretación de los resultados y en un 10% (1/10) el resultado del parche L y T fue el mismo (++) con lo que se decidió repetir el proceso con unos nuevos parches. En relación con el parche 2, los errores/incidencias fueron de un 8% (7/87). De éstos, a un 42,8% (3/7) no les retiraron el parche a las 48 horas de su aplicación, un 14,2% (1/7) no pudo ir a la consulta para la lectura de los resultados a las 72 horas aproximadamente acordadas, un 14,2% (1/7) practicó una actividad deportiva y un 28,5% (2/7) los resultados de L2 y T2 fueron los mismos (“+”) con lo que se repitió el proceso con unos nuevos parches. En relación con el parche 3, en un total de un 8,1% de los pacientes a los que se le aplicó el parche hubo alguna incidencia, donde un 25% (1/4) se despegaron los parches antes de las 72 horas (el paciente realizó actividad deportiva), en un 25% (1/4) el resultado de L3 y T3 fue determinado como grado “+” y en un 50% (2/4) los pacientes no pudieron acudir a la consulta para la interpretación de los resultados el día acordado. En relación al parche 4, la incidencia fue en un 9,5% (2/21), donde en un 50% (1/2) se le desprendieron aproximadamente a las 24 horas de su colocación por un baño con inmersión y otro 50% (1/2) por la obtención de un mismo resultado en los parches L4 y T4 igual (positivo con grado “+”). En el parche 5, no hubo ningún error/incidencia. Por lo que se comprueba que tras la aplicación de un protocolo de cuidados estandarizado, informando de forma exhaustiva verbalmente (en las consultas y por teléfono) y de forma escrita (tríptico), a los responsables de los pacientes, los cuáles son menores de edad, es posible que el porcentaje de los errores/incidencias sean bajos, si tenemos en cuenta que este procedimiento diagnóstico a pesar de que es sencillo de utilizar con unas buenas instrucciones, necesita de una disponibilidad en el tiempo para la aplicación de los cuidados.

Sería novedoso el hecho de que se delegara totalmente a los padres/tutores de los pacientes la responsabilidad desde la colocación del parche hasta la lectura de los resultados con una adecuada guía del proceso. No se ha encontrado ningún artículo que contemple esta opción.

Un estudio más ambicioso podría abarcar la evaluación de la eficacia del protocolo de cuidados elaborado empleando una muestra más amplia y compararla con los cuidados empleados en otras unidades que utilicen o pretendan utilizar este método diagnóstico.

Sería interesante protocolizar los cuidados del nuevo dispositivo que la compañía biofarmacéutica, DBV technologies, responsable de la creación y difusión del Diallertest®, han desarrollado. Es una nueva clase de inmunoterapia que tiene como objetivo activar el sistema inmune de los pacientes a través de la piel.

Así, desarrollan Viaskin (<https://www.dbv-technologies.com/pipeline/viaskin-milk/>), una nueva plataforma tecnológica que tiene amplias aplicaciones en inmunoterapia. Basada en la inmunoterapia epicutánea, o EPIT, que tiene como objetivo entregar compuestos biológicamente activos al sistema inmune a través de la piel intacta. Es un parche electrostático en desarrollo.

Tiene como objetivo desensibilizar al paciente frente a alérgenos peligrosos mediante la entrega de compuestos en pequeñas cantidades a las capas de la piel y ofreciendo un fuerte perfil de seguridad debido a que funciona a través de la piel y la ausencia del paso del alérgeno a la sangre ya que son capturadas por las células especializadas de la piel, células de Langerhans.

Se está estudiando su uso para la alergia a la leche (Dbv technologies, 2018) al cacahuete y al huevo (<https://www.dbv-technologies.com/>).

En el estudio de investigación, existe el sesgo de que se trata de una consulta especialista privada, en la cual se atienden tanto a pacientes que tienen compañías sanitarias como a pacientes que acuden mediante pago directo y abonan el importe total de la consulta. Esto lleva a deducir que la muestra de población está inserta en un nivel socioeconómico medio-alto y/o que las prioridades económicas van dirigidas a la Salud, con alguna excepción. El nivel de comprensión de la metodología y el uso del parche cutáneo es alto. El hecho de que el pediatra que lleva la unidad y su personal de enfermería, son excelentes comunicadores y se percatan de que todo haya sido comprendido adecuadamente, sumado a la conexión telefónica con los padres/tutores de los pacientes para la atención de dudas hacen que se eviten errores en cuanto a la utilización del parche, seguimiento adecuado del tratamiento, aparición de nueva sintomatología, etc.

CONCLUSIONES

1. El uso del parche cutáneo es un método de diagnóstico novedoso, no invasivo, rápido, efectivo y eficiente que ha supuesto un gran cambio en el tratamiento de pacientes con clínica de APLV no IgE mediada.
2. La elaboración e implementación de un protocolo de cuidados sobre el uso y lectura del parche cutáneo, junto a información transmitida tanto de forma verbal como por escrito a los padres/tutores de los pacientes, acompañado de una guía de la práctica clínica al personal sanitario (médico y personal de enfermería), ha favorecido la eficacia, efectividad y rapidez del diagnóstico.
3. La prueba de provocación oral ha sido realizada al 100% de la muestra tras un resultado negativo del parche cutáneo estandarizado, donde en el 98,3% de los pacientes transcurrió sin incidencias, lo que demuestra que un resultado negativo del dispositivo utilizado permite realizar la prueba de provocación con una seguridad previsible.
4. La metodología diseñada se ha mostrado óptima, constituyendo una herramienta de interés para su aplicación por los profesionales sanitarios.
5. El parche cutáneo estandarizado fue colocado a todos los pacientes que acudían a la consulta del pediatra especialista en base a una sintomatología asociada a la APLV no IgE mediada. Todos los pacientes diagnosticados de APLV no IgE mediada o en remisión, obtuvieron un resultado positivo del parche cutáneo y la baja proporción confirmada de incidencias en la prueba de provocación oral tras un resultado negativo de dicho parche, confirma que este método favorece un diagnóstico rápido, fiable y eficaz favoreciendo un tratamiento precoz, minimizando los riesgos que la evolución de esta patología conlleva.
6. En relación a los errores/ incidencias ocurridas durante el proceso de uso-lectura del parche cutáneo en la muestra de población estudiada, un 33,3% fue porque se desprendió el parche antes de las 48 horas de su colocación, un 29,1% fue por no haberlo retirado a las 48 horas de su colocación, un 20,8% los resultados del parche L y T fueron el mismo y en un 16,6% los pacientes no acudieron a la consulta para la lectura de los resultados. El objetivo es minimizar al mínimo dichos errores mediante la instrucción adecuada de los cuidados relacionados con el dispositivo a los padres/tutores de los pacientes y a los profesionales sanitarios implicados.
7. Coincidiendo con la bibliografía revisada, la sintomatología más frecuente por la que acuden los pacientes a la consulta del pediatra especialista es en primer lugar, por fallo de medro con una frecuencia relativa del 18,8%, síndrome emético (14,7%),

regurgitaciones (13,1%), diarrea (9,2%), dermatitis atópica (8,2%), estreñimiento (7,6%) entre otros (Tabla 7). Estos síntomas pueden ir aislados o asociados entre ellos.

8. El diagnóstico de la APLV no IgE mediada y su diferenciación con otras formas de alergias ha supuesto un importante reto para alergólogos, gastroenterólogos, nutricionistas y otros especialistas pediátricos debido a la confusión del concepto de las diferentes formas de alergias e intolerancias alimentarias, las cuales presentan mecanismos de producción y tratamientos diferenciados. Por lo que, hasta hace relativamente poco, se ha carecido de medios diagnósticos validados y estandarizados que apoyen el diagnóstico clínico, hecho que, ha dificultado su estudio y que los datos epidemiológicos reales no estén estrictamente bien documentados.
9. En la relación edad con el resultado del parche cutáneo, observamos un resultado predominantemente positivo en los dos primeros años de vida como confirma la bibliografía, teniendo en cuenta que el mayor porcentaje de pacientes que acuden a consulta con sintomatología asociada a APLV no IgE está dentro de este rango de edad.
10. En el tratamiento de la alergia alimentaria, y más específicamente en la APLV no IgE mediada, han surgido nuevas formas de tratamiento que aún están en estudio, como es la inmunoterapia epicutánea. El objetivo de ésta es desensibilizar al paciente frente a alérgenos peligrosos. Se está aplicando actualmente para la leche de vaca, el cacahuete y el huevo. Su herramienta es un parche estandarizado electrostático cutáneo de características similares al Diallertest®.

BIBLIOGRAFÍA

A

Akdis CA, Agache I, Editors. Global Atlas of Allergy. Published by European Academy Allergy Clinical Immunology, 2014.

Alberts B, Johnson A, Lewis J, et al. The Adaptive Immune System Molecular Biology of the Cell (4th edición). New York: Garland Science. 24. 2002.

Allen KJ, Davidson GP, Day AS, Hill DJ, Kemp AS, Peake JE, Prescott SL, Shugg A, Sinn JK, Heine RG. Management of cow's milk protein allergy in infants and young children: an expert panel perspective. J Paediatr Child Health. 2009; 45: 481-6.

Alonso Lebrero E, Fernández Moya L, Somoza Álvarez ML. Alergia a leche y huevo en niños. Alergol Immunol Clin 2001; 6: 96-110.

Álvaro M., García-Paba MB., Giner MT, Piquer M., Domínguez O., Lozano J. Tolerance to egg proteins in egg-sensitized infants without previous consumption. Allergy. 2014; 1350-1356 <http://dx.doi.org/10.1111/all.12483>.

Álvaro M., Giner MT., Vázquez M., Lozano J., Domínguez O, Piquer M. Specific oral desensitization in children with IgE-mediated cow's milk allergy. Evolution in one year. Eur J Pediatr, 171. 2012; 1389-1395

Alvaro M y Muraro A. Oral immunotherapy in food allergy: Present and future. An Pediatr 2015; 82:213-5 - Vol. 82 Núm.4.

Armentia, A, Martín-Armentia, S, Martín-Armentia, B, y Santos J, Food Allergy. Comunicación. An Real Acad Med Cir Vall 2015; 52: 143-188.

Asher I, Boner A, Chuchalin A, Custovic A, Dagli E, Haus M. Prevention of allergy and asthma: Interim report. Allergy 2000. 55(11):1069-88. 2002.

Audicana Berasategui M. T. Alergia alimentaria y reacciones adversas a alimentos. Servicio de Alergología e Inmunología. Hospital Santiago Apóstol. Vitoria-Gasteiz. Jornadas 2005.

Ávila-Castañón L, Hidalgo-Castro ME, Del Río-Navarro B, Sienra-Monge J. Alergia a la proteína de la leche de vaca. *Revista Alergia México* 2005; 52:206-212.

B

Batool, T, Reece, P, Schulze K, Morrison, K, Atkinson, S, Anand, S, Cyr M. Prenatal and early life predictors of atopy and allergic disease in Canadian children; Results of the family atherosclerosis monitoring in early life (family) study. December. *Journal of Developmental Origins of Health and Disease*, 2016, 7 (6), 665-671. Doi.10.1017/S2040174416000386.

Bellini F, Ricci G, Remondini D, Pession A. Allergy to cow's milk in children: identification of allergological tests predictive of food allergy. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*, 2014.

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

Bock SA, Muñoz-furlong A, Sampson HA. Further fatalities caused by anaphylactic reactions to food, 2001-2006. *J Allergy Clin Immunol*. 2007; 119:1016.

Bock SA, Sampson HA. Evaluation of food allergy, In: Leging D, Sampson HA, Geha R, Szefer S. *Pediatric allergy: principles and practice*. 2nd edition Saunders Elseviers. 2010; 447-86.

Bousoño C. Mesa redonda: Alergia e intolerancia alimentaria. Principales formas clínicas de presentación. *Bol Pediatr* 1999; 39:148-151.

Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW, Jones SM, Sampson HA, Wood RA, Plaut M, Cooper SF, Fenton MJ, Arshad SH, Bahna SL, Beck LA, Byrd-Bredbenner C, Camargo CA Jr, Eichenfield L, Furuta GT, Hanifin JM, Jones C, Kraft M, Levy BD, Lieberman P, Luccioli S, McCall KM, Schneider LC, Simon RA, Simons FE, Teach SJ, Yawn BP, Schwaninger JM. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: report of the NIAID-sponsored expert panel. *J Allergy Clin Immunol*. 2010; 126: S1-58.

Brujinzel-Koomen C, Ortolani C, Aas K, Brindslev-Jensen C, Björkstén B, Moneret-Vautrin D, Wüthrich B . Adverse reactions to food. Position paper. *Allergy*, 50. 1995, 623-35.

C

Canani RB , Ruotolo S , Auricchio L , Caldore M , Porcaro F , Manguso F , Terrin G , Troncione R. Diagnostic accuracy of the atopy patch test in children with food allergy-related gastrointestinal symptoms. *Allergy*. 2007, 62:738–43.

Caglayan S, Povesi C, Gioia E, Mastroianni C, Rizzuti L, Caffarelli C, Diagnostic accuracy of the skin patch test with food allergy. *Pediatric Allergy Immunol*. 2015. 26(15). 416-22.

Čelakovská J.I., Krcmova J., Bukac and Vaneckova J. Sensitivity and specificity of specific IgE, skin prick test and atopy patch test in examination of food Allergy. In *Food and Agricultural Immunology*. Volume 28, 2017, 238-247.

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

Cilleruelo M.L. y Calvo C. Fórmulas adaptadas para lactantes y modificaciones actuales de éstas. *Fórmulas especiales en Pediatría*. 2017, 339.

Cohen SG. Food allergens: landmarks along a historic trail. *J Allergy Clin Immunol* 2008.

Coombs RRA and Gell PGH. Classification of allergic reactions responsible for clinical hypersensitivity and disease. En: Gell PGH, Coombs RRA, Lachmann PJ, editors. *Clinical aspects of immunology*. 3rd ed. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1975, 761-781.

Coombs RRA, Holgate ST, Allergy and cot death; with special focus on allergic sensitivity to cow's milk and anaphylaxis. *Clin Exp Allergy* 1990; 20:359-366.

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

Coutanceau C, Stalder JF. Analysis of Correlations between Patient Oriented SCORAD (PO-SCORAD) and Other Assessment Scores of Atopic Dermatitis Severity and Quality of Life. *Dermatology* 2014, 229:248–255.

Cuevas-Castillejos, H. y Cuevas-Castillejos J. E. Allergy and hypersensitivity: basic concepts for the pediatrician. *Revista mexicana de pediatría*. Vol. 79, Núm. 4 • Julio-agosto 2012, 192-200.

D

Darsow U, Vieluf D, Ring J. Evaluating the relevance of aeroallergen sensitization in atopic eczema with the atopy patch test: a randomized, double-blind multicenter study. Atopy Patch Test Study Group. *J Am Acad Dermatol*. Darsow U, Vieluf D, Ring J. Atopy patch test with different vehicles and allergen concentrations: an approach to standardisation. *J Allergy Clin Immunol*. 1995; 95:677–84. 1999;40: 187–93.

Dean T. Prevalence of allergic disorders in early childhood. *Pediatr Allergy Immunol* 1991;8(S10):27-31.

E

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

Errázuriz, G, Lucero, Y, Ceresa, S, González, M, Rossel, M. & Vives, A. 2016. Artículo original, “Características clínicas y manejo de lactantes menores de 1 año con sospecha de alergia a proteína de leche de vaca”. *Revista Chilena de Pediatría*, 87, pp. 449-454, Science Direct, EBSCOhost, viewed 12 December 2017.

ESPGAN Committee on Nutrition. Guidelines on infant nutrition I. Recommendation for the composition of an adapted formula. *Acta Paediatr Scand* 1977; 262(Suppl): 1-22. 6.

ESPGAN Committee on Nutrition. Guidelines on infant nutrition II. Recommendation for the composition of followup formula and Beikost. *Acta Paediatr Scand* 1981; 287(Suppl):1-25.

ESPGAN Committee on Nutrition. Comment on the composition of cow’s milk based follow-up formula. *Acta Paediatr Scand* 1990; 79:250-4. 8.

ESPGAN Committee on Nutrition. Comment on the content and composition of lipids in infant formulas. *Acta Paediatr Scand* 1991; 80:887-96.

Espín, B, Díaz J, Blesa L, Claver A, Claver A, Hernández A, García J.I, García M.J, Pinto C, Coronel C, Román E, Ribes C. Alergia a las proteínas de leche de vaca no mediada por IgE: documento de consenso de la Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (SEGHNP), la Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria (AEPAP), la Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria y Atención Primaria (SEPEAP) y la Sociedad Española de Inmunología Clínica, Alergología y Asma Pediátrica (SEICAP). *An Paediatr (Barc)*. 2019 (3): 193.e1-193.e11.

F

Fayyad, U. M, Wierse, A, & Grinstein, G. G. Information visualization in data mining and knowledge discovery. Morgan Kaufmann. 2002.

FDA. U.S. Food & Drug Administration. Hechos sobre Alimentos. Alergias a los alimentos: Lo que usted debe saber. Marzo 2017, pág. 1.

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

Freeman J. Discussion on paroxysmal rhinorrhea. *Proc R Soc Med* 1925; 18: 29-32.

G

García-Ara C, Boyano-Martínez T, Díaz-Pena JM, Martín-Muñoz F, Reche-Frutos M, Martín Esteban M. Specific IgE levels in the diagnosis of immediate hypersensitivity to cow's milk protein in the infant. *J. Allergy Clin Immunol*. 2001;107: 185-90.

García Ara, M.C, Boyano, M.T, Díaz Pena, J.M, Martín Muñoz, F, Pascual, C, García, G. y Martín Esteban, M. Incidencia de alergia a proteínas de leche de vaca en el primer año de vida y su repercusión en el consumo de hidrolizados. *Anales de Pediatría* 2003. 58. pp: 100-105.

García_Ara C, Pedrosa M, Belver MT, Martín-Muñoz MF, Quirce S, Boyano-Martínez T, 2013. "Efficacy and safety of oral desensitization in children with cow's milk Allergy

according to their serum specific IgE level”, in *Ann Allergy Asthma Immunol*. Apr; 110(4):290-4.

García C, El Qutob D, Martorell A, Febrer I, Rodriguez M, Cerdá JC, et al. Sensitization in early age to food allergenes in children with atopic dermatitis. *Allergol Immunopathol*. 2007; 35(1):15-20.

Gonzaga TA, Alves FA, Cheik MFA, de Barros CP, Rezende ERMA, Segundo GRS. Low efficacy of atopy patch test in predicting tolerance development in non-IgE-mediated cow's milk allergy. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2018; 46(3): 241-6.

González Jiménez, D. Más allá de la dieta de exclusión. Tratamiento mediante desensibilización en pacientes con alergia a proteínas de leche de vaca. *Bol Pediatr*. 2001; 51: 245-50.

Gunduz S, Usak E, Ozen S, Gorpelioglu C, Original Article: Obsessive Compulsive Symptoms and Quality of Life in mothers of Children with atopic desrmatitis. *Actas Dermo-sifiliográficas (English edition)*. 2017, June 1.

H

Halken S, Host A, Hansen LG, Osterballe O. Safety of a new, ultrafiltrated whey hydrolysate formula in children with cow milk allergy: a clinical investigation. *Pediatr Allergy Immunol* 1993; 4: 53-59.

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

Hansen TK, Host A, Bindslev-Jensen C. An evaluation of the diagnostic value of different skin tests with egg in clinically eggallergic children having atopic dermatitis. *Pediatr Allergy Immunol*. 2004; 15:428–34.

Heine RG, Verstege A, Mehl A, Staden U, Rolinck-Werninghaus C, Niggemann B. Proposal for a standardized interpretation of the atopy patch test in children with atopic dermatitis and suspected food allergy. *Pediatr Allergy Immunol*. 2006;17: 213–7.

Heinemann C, Schliemann-Willers S, Kelterer D, Metzner U, Kluge K, Wigger-Alberti W, Elsner P. The atopy patch test – reproducibility and comparison of different evaluation methods. *Allergy*. 2002; 57:641–5.

Hill DJ, Hudson IL, Sheffield LJ, Shelton MJ, Hosking CS. A low allergen diet is a significant intervention in infantile colic: results of a community-based study. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 96:886-892.

Hill DJ, Hosking CS, Heine RG. Clinical Spectrum of food allergy in children in Australia and South-East Asia: identification and targets for treatment. *Ann Med* 1999; 31:272-81.

Host, A. Halken S. A prospective study of cow milk allergy in Danish infants during the first 3 years of life. Clinical course in relation to clinical and immunological type of hypersensitivity reaction. *Allergy*, 45 (1990); 587.

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

Host A, Jacobsen HP, Halken S, Holmenlund D. The natural history of cow's milk protein allergy/intolerance. *Eur J Clin Nutr* 1995; 49 Suppl 1: S13-S18.

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

Hugh A. Sampson. Food allergy: Past, present and future. *Allergology International* 65. 2016; 363-369.

Hunter, J. D. Matplotlib: A 2D graphics environment. *Computing In Science & Engineering*, 2007, 9(3); 90-95.

Hussey Freeland D, Fan-Minogue H, Spergel J, Chatila T, Nadeau K. advances in food Allergy oral immunotherapy: toward tolerance. *Current Opinion. In Immunology*. October 1, 2016;42.

I

Iacono G, Carroccio A, Cavataio F, Montalvo G, Kazmierska I, Lorillo D. Gastroesophageal reflux and cow's milk allergy in infants: A prospective study. *J. Allergy Clin Immunol* 1996; 97; 822-827.

Iacono G, Cavataio F, Montalto G, Cantarero MD, Notarbartolo A. Intolerance of cow's milk and chronic constipation in children. *N Engl J Med* 1998; 339: 1100-1104.

Ibañez MD, Martínez M, Muñoz MC, Rosales MJ, Alonso E, Laso MT. Valoración de las pruebas diagnósticas en alergia a alimentos. *Allergol et Immunopathol* 1996; 24:6-17.

Irastorza I, Ibañez B, Delgado-Sanzonetti L, Natalia Maruri N, Vitoria J.C. Cow's-Milk-free Diet as a Therapeutic Option in Childhood Chronic Constipation. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2010. 51(2):171–176.

Isolauri E, Joensuu J, Suomalainen H, Luomala M, Vesikari T. "Improved immunogenicity of oral D x RRV reassortant rotavirus vaccine by *Lacobacillus casei* GG". *in Vaccine*; 1995. 13(3):330-2.

Isolauri E. The treatment of cow's milk allergy. *Eur J Clin Nutr* 1995; 49 Suppl 1: S49-S55.

Isolauri E, Turjanmaa K. Combined skin prick and patch testing enhances identification of food allergy in infants with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 97: 9-15.

J

Jaklin-Kekez A, Ruža F, Šikanić-Dugić N, Mišak Z, Jadrešin O, Kolaček S. Our Experiences with the Use of Atopy Patch Test in the Diagnosis of Cow's Milk Hypersensitivity Nives Pustišek, *Acta Dermatovenerol Croat* 2010;18 (1):14-20.

Jarvinen-Seppo KJ, Sicherer SH. Milk allergy: Clinical features and diagnosis. *Up To Date Sicherer, SH (Ed), UpToDate, Wellesley MA. 2013.*

Johansson SGO, O'B Hourihane J, Bousquet J, Bruijnzeel-Koomen C, Dreborg S, Haachtela T, Kowalski ML, Mygind N, Ring J, van Cauwenberge P, van Hage-Hamsten M, Wüthrich B. A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy* 2001; 56:813-824.

Jones S, Burks A, Dupont C. Reviews and feature article: State of the art on food allergen immunotherapy: Oral, sublingual, and epicutaneous. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. February 1, 2014; 133:318-323. Available from: Science Direct, Ipswich, MA. Accessed October 2, 2017.

Jurakix Tonic R. Role and meaning of the atopy patch test. *Dermatovenerol Croata*, 2010.

K

Kalach, N, Soulaines P. A Pilot study of the usefulness and safety of a Reddy-to-use atopy patch test (Diallertest) versus a comparator (Finn Chamber) Turing cow's milk allergy children. *J Allergy Clin Immunol*, December 2005; 1321-1325.

Kelly KJ. Eosinophilic gastroenteritis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 30(S1): S28-S35.

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

Koletzko S, R.G. Heine. Non-IgE mediated cow's milk allergy in EuroPrevall. *Allergy*, 70. 2015; 1679-1680.

Kulig MR, Bergmann U, Klette V, Wahn U, Tacke, U. Wahn. Natural course of sensitization to food and inhalant allergens during the first six years of life. *J Allergy Clin Immunol.*, 103. 1999; 1173-1179.

L

Lake AM. Food-induced eosinophilic proctocolitis. *J. Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 30(S1): S58-S60.

Lemale J, *Pediatrics: Tratamiento dietético de la alergia a las proteínas de leche de vaca. Tratado de Medicina* (serial on the Internet). 2015, June 1. (cited December 12, 2017); 191-7. Available from ScienceDiret.

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

M

Madera RA, Sicherer SH, Vickery BP, Jones SM, Liu AH, Fleischer DM, Henning AK, Mayer L, Burks AW, Grishin A, Stablein D, Sampson HA. The natural history of milk allergy in an observational cohort. *J Allergy Clin Immunol*. 2013; 131: 805-12.

Mansouri M, Rafiee E, Darougar S, Mesdaghi M, Chavoshzadeh Z. Is thw reliable atopy patch test in the evaluation of atopic dermatitis related to food allergies? *Int Arch Allergy Immunol*. 2018; 175 (1-2): 85-90.

Manti S, Leonardi S, Salpietro A, Del Campo G, Salpietro C, Cuppari C. A systematic review of food protein-induced enterocolitis syndrome from the last 40 years. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2017; 118(4): 411-8.

Majamaa H, Moisió P, Holm K, Kautianen H, Turjanmaa K. Cow's milk allergy: diagnostic accuracy of skin prick and patch tests and specific IgE. *Allergy* 1999; 54: 346-51.

Palou A, Badiola J.J, Anadón A, Bosch A, Cacho J.F, Palomar, Cameán A.M, Cepeda A, Domínguez L, Farré R, Juárez M, Martín F, Martín M, Más Barón A, Ortega T, Otero A, Paseiro P, Vidal D.R, Rodríguez E, Vidal MC, Zurera G. Informe del Comité Científico de la Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición (AESAN) sobre Alergias Alimentarias. *Revista Comité científico*. Número de referencia: AESAN-2007-001.

Martín Esteban M, Boné Calvo J, Martorell Aragonés A, Nevot Falcó S, Plaza Martín AM. Reacciones adversas a proteínas de leche de vaca. *Pediatrika* 1998; 18: 319-354.

Martorell A, De la Hoz B, Ibáñez MD, Bone J, Terrados MS, Michavila A, et al. Oral desensitization as a useful treatment in 2-year-old children with cow's milk allergy. *Clin Exp Allergy*. 2011 Sep;41(9):1297-1304.

Martorell C, Muriel A, Martorell A, De La Hoz Caballer B. Safety and efficacy profile and immunological changes associated with oral immunotherapy for IgE-mediated cow's milk allergy in children: Systematic review and meta-analysis.

Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology Volume 24, Issue 5, 2014, Pages 298-307.

Matencio Esther, Maldonado José, Olza Josune, Mesa M. Dolores, Romero Fernando, Rosa Gaspar, Abellán Pedro, Gil Ángel. A Hypoallergenic Infant Formula Comprising Extensively Hydrolyzed Protein for the Nutritional Treatment of Infants with Cow's Milk Allergy: Safety, Tolerance and Efficacy. *Journal of Human Nutrition & Food Science*. 20 July 2016.

McBride D , Keil T , Grabenhenrich L , Dubakiene R , Drasutiene G , Fiocchi A , Dahdah L , Sprickelman AB , Schoemaker AA , Roberts G , Grimshaw K , Kowalski ML , Stanczyk-Przyluska A , Sigurdardottir S , Clausen M , Papadillo , Mitsias D , Rosenfeld L , Reche M , Pascual C , Reich A , Hourihane J, Wahn U, Mills ES , Mackie A , Beyer K . The EuroPrevall birth cohort study on food allergy: baseline characteristics of 12,000 newborns and their families from nine European countries. *Pediatr Allergy Immunol*. 2012; 23: 230-9.

McKinney, W. Pandas: a foundational Python library for data analysis and statistics. *Python for High Performance and Scientific Computing*, 2011; 1-9.

Mehl A, Rolinck-Werninghaus C. The atopy patch test en the diagnostic work up of suspected food-related symptoms in children. *J Allergy Clin Immunol* October 2006; 924.

Montero A, Galán E y Bobadillo P. Estudio descriptivo e intervencionista sobre alergia a proteínas de leche de vaca IgE mediada en niños del Área .de Salud de Mérida. 2016.

N

Niggerrmann B, Reible S, Wahn U. The atopy patch test (APT), a useful tool for the diagnosis of food allergy in children with atopic dermatitis. *Allergy* 2000; 55: 281-5.

Niggemann B, Ziegert M, Reibel S. Importance of chamber size for the outcome of atopy patch testing in children with atopic dermatitis and food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2002;110: 515–6.

Novak-Wegzyn A, Sampson H. Future therapies for food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2011; 127(3):558-73.

O

Oldhoff JM, Bihari IC, Knol EF, Bruijnzeel-Koomen CAFM, de Bruin-Weller MS. Atopy patch test in patients with atopic eczema/dermatitis syndrome: comparison of petrolatum and aqueous solution as a vehicle. *Allergy*. 2004; 59:451–6.

Osborne NJ, Koplin JJ, Martín PE, Gurrin LC, Lowe AJ, Matheson MC, et al. Prevalence of challenge-proven IgE mediated food allergy using population-based sampling and predetermined challenge criteria in infants. *J Allergy Clin Immunol*. 2011; 127:668.

P

Pascual CY, Crespo JF, Perez PG, Esteban MM. Food allergy and intolerance in children and adolescents, an update. *Eur J Clin Nutr*. 2000; 54; suppl 1:575-8.

Panesar SS, Javad S, de Silva D, Nwaru, BI, Hickstein, L, Muraro, A, Roberts G, Gusano M, Biló MB, Cardona V. The EAACI food Allergy and Anaphylaxis group. The epidemiology of food allergy in Europe: A systematic review and met-analysis. *Allergy*, 69. 2014; 62-75.

Pedrón Giner C, Alonso Lebrero E. Reacciones adversas a las proteínas de la leche de vaca. *del Sistema Nacional de Salud Vol. 26–No 6- 2002*.

Plaza Martín A.M. Alergia a proteínas de leche de vaca. Sección de Alergia e Inmunología. Hospital Sant Joan de Deu. Barcelona. *Protoc diagn ter pediatri*. 2013; 1: 51-61.

Plaza Martín, A.M. Alergia alimentaria en la edad pediátrica, conceptos actuales. *Anales de pediatría. An Pediatr (Barc)*. 2016; 85(1): 50-55.

Prausnitz C, Kustner H. Studies on supersensitivity. *Centrabl Bakteriol* 1921; 86: 160-9.

R

Rance F. What is the optimal occlusion time for the atopy patch test in the diagnosis of food allergies in children with atopic dermatitis? *Pediatr Allergy Immunol*. 2004; 15:93–6.

Robles-Vargas M.T, Sienra-Monge J.J.L, Del Río-Navarro B.E, Alfonso Reyes-López A, Del Río-Chivardi J. Frecuencia de alergia a las proteínas de la leche de vaca y su

asociación con otras enfermedades alérgicas en pacientes del Hospital Infantil de México Federico Gómez. *Revista Alergia México* 2014; 61:288-297.

Rodríguez A. Empleo de tests epicutáneos estandarizados como indicador de riesgo previo a la provocación oral controlada en la APLV no IgE-mediada. Libro de Ponencias y Comunicaciones del XV Congreso de la Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición. Ed Ergón, Madrid. Pag 20. ISBN: 978-84-8473-674-5.2208.

Rokaite R, Labanauskas L, Vaideliene L. Role of the skin patch test in diagnosing food allergy in children with atopic dermatitis. *Medicina (Kaunas)*. 2004; 40:1081–6.

Rona RJ, Keil T, Summers C, Gislason D, Zuidmeer L, Sodergren E, et al. The prevalence of food allergy: a meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120 :638.

Rubio-Escudero, C, Valverde-Fernández, J, Nepomuceno-Chamorro, I, Pontes-Balanza, B, Hernández-Mendoza, Y, & Rodríguez-Herrera A. Data Mining Techniques Applied to Hydrogen Lactose Breath Test. *PloS one*. 2017; 12 (1), e0170385.

S

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

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

Sánchez Pérez, E, Álvarez Ruiz, N. Documentos Técnicos de Higiene y Seguridad Alimentaria nº 1. Reacciones de hipersensibilidad a los alimentos. Normativa de aplicación en el control oficial de alérgenos presentes en los alimentos. Edición: septiembre 2010.

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

Sanz Ortega J, Martorell A, Michavilla A, Nieto A y Grupo de Trabajo para Alergia Alimentaria. Estudio de la incidencia de alergia mediada por IgE frente a la proteína de leche de vaca en el primer año de vida. *An Esp Pediatr* 2001; 53:536-539.

Savilahti E. Food-induced malabsorption syndromes. *J. Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 30(S1): S61-S66.

Sicherer SH. Food allergy: when and how to perform oral food challenges. *Pediatr Allergy Immunol.* 1999; 10:226–34.

Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117: S470.

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

Sindher SAyantani, Fleischer David M. and Spergerl Jonathan M. Advances in the Treatment of Food Allergy. Sublingual and Epicutaneous Immunotherapy. [Immunology and Allergy Clinics of North America](#) February 2016 36(1):39-54.

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

Stromberg L. Diagnostic accuracy of the atopy patch test and the skin-prick test for the diagnosis of food allergy in young children with atopic eczema/dermatitis syndrome. *Acta Paediatr.* 2002; 91:1044–9.

T

Tormo Carnicer, R, Martín de Carpi, J. Alergia e intolerancia a la proteína de la leche de vaca. Hospital Quirón. Barcelona. Hospital San Joan de Deu. Barcelona. 2012.

Tormo Carnicer R, Martín d Carpi J, 2003. Alergia e intolerancia a proteínas de la leche de vaca. En: SEGHNPAEP. Protocolos diagnostic-terapéuticos de gastroenterología, hepatología y nutrición pediátrica. 2ª edición. Madrid: ediciones Ergon, 2010. P.3-9.

Turjanmaa K, Darsow U, Niggemann B, Rance' F, Vanto T, Werfel T. EAACI/GA2LEN position paper: present status of atopy patch test. *Allergy.* 2006; 61:1377–84.

V

Vandenplas Y, Gutierrez-Castrellon P, Velasco-Benitez C, Palacios J, Jaen D, Ribeiro H, et al. Practical algorithms for managing common gastrointestinal symptoms in infants. *Nutrition*. 2013; 29(1): 184-94.

Vázquez-Ortiz M, Álvaro-Lozano M, Alsina L, García-Paba MB, Piquer-Gibert M, Giner-Muñoz MT, et al. Safety and predictors of adverse events during oral immunotherapy for milk allergy: severity of reaction at oral challenge, specific IgE and prick test. *Clin Exp Allergy*. 2013; 43(1):92- 102.

Vázquez-Ortiz, M., Álvaro-Lozano, M. Piquer, O. Domínguez, A. Machinena, M.A. Martín-Mateos. Baseline specific IgE levels are useful to predict safety of oral immunotherapy in egg allergic children. *Clin Expl Allergy*, 44 (2014), pp. 130-141.

Vitoria JC, Dalmau J, Ros L, Olivera JE, SánchezValverde F. Grupo de Trabajo de la Sociedad Española de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica. Enteropatía sensible a proteínas de leche de vaca. *An Esp Pediatr* 1995;42:355-360.

W

Walker-Smith JA. Cow milk-sensitive enteropathy: Predisposing factors and treatment. *J Pediatr* 1992; 121: S111-S115.

Wistokat-Wu'lfing A, Schmidt P, Darsow U, Ring J, Kapp A, Werfel T. Atopy patch test reactions are associated with T lymphocytemediated allergen-specific immune responses in atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy*. 1999; 29:513–21.

Y

Yang H., Xiao YZ, Luo XY, Tan Q, Wang H. Diagnostic accuracy of atopy patch tests for food allergy in children with atopic dermatitis under two years of age. *Allergol immunol pathol (Madr)* 2014. Enero-febrero;42(1) 22-8.

Z

Zugasti, A. Food intolerance. Ana Zugasti Murillo. *Endocrinol Nutr*. Vol. 56.Núm. 5. Mayo 2009;56: 241-50.

Otros:

DBV Technologies Announces Results from Phase II Study of Viaskin Milk in MilkAllergic Patients. Press Release Montrouge, France, February 26, 2018

<https://www.dbv-technologies.com/>

<https://www.dbv-technologies.com/pipeline/viaskin-milk/>.

Ley sobre el Etiquetado de Alérgenos Alimentarios y Protección al Consumidor, 2004 de EE. UU.

ANEXOS

Anexo I. Consentimiento informado.

FORMULARIO DE INFORMACIÓN Y CONSENTIMIENTO INFORMADO ESCRITO

1. DOCUMENTO DE INFORMACIÓN PARA LA ACEPTACIÓN DE PARTICIPACIÓN EN LA INVESTIGACIÓN.

Este documento sirve para usted, o quien lo represente, de su consentimiento para la participación en el trabajo de investigación. Eso significa que nos autoriza a realizarla.

Puede usted retirar este consentimiento cuando lo desee. Firmarlo no le obliga a usted a participar. De su rechazo no se deriva ninguna consecuencia adversa respecto a la calidad del resto de la atención recibida. Antes de firmar, es importante que lea despacio la información siguiente.

Díganos si tiene alguna duda o necesita más información. Le atenderemos con mucho gusto.

LO QUE USTED DEBE SABER.

Consiste en someter a su hijo/a a una prueba diagnóstica no invasiva (colocación de parches cutáneos en la espalda) que facilita el diagnóstico de un tipo de alergia a las proteínas vacunas (no IgE mediadas) en la cual usted debe ser un participante activo en el proceso desde su colocación, retirada y lectura de los resultados.

CÓMO SE REALIZA.

En el momento que se decide la colocación de los parches en la consulta del especialista, usted recibirá información verbal y a través de dicho documento.

Acudirá a la consulta de enfermería con cita previa donde será efectuada la colocación de los parches y se especificarán los cuidados a seguir durante el proceso:

- Deberá acudir con el niño/a siempre a las consultas citadas.
- No aplicar cremas en la espalda del niño/a durante el proceso.
- Los parches no podrán ser colocados si el niño/a padece malestar general, cursa con enfermedad exantemática aguda, tiene fiebre por encima de 38º o lesiones cutáneas activas en los puntos de aplicación o está en tratamiento con corticoides (avisará telefónicamente antes de asistir a la consulta de enfermería)
- La retirada de los parches será realizará por usted a las 48 horas tras su colocación.
- La lectura de los resultados se realizará a las 72 horas desde su colocación en la consulta de enfermería o del especialista.
- El niño/a no podrá ser sumergido en agua durante las 72 horas que comprende desde la colocación del parche hasta la lectura de los resultados.

EN QUÉ BENEFICIARÁ.

El análisis de los resultados del estudio de investigación ayudará a los profesionales sanitarios a mejorar la calidad de la información transmitida en todo el proceso, por lo que la atención integral del paciente y de sus familiares se verá favorecida, ayudará a establecer un diagnóstico y su consecuente tratamiento.

QUÉ RIESGOS TIENE.

El estudio no produce daños indeseables.

2.3. CONSENTIMIENTO

Yo, D/Dña., manifiesto que estoy conforme con la intervención que se me ha propuesto. He leído y comprendido la información anterior. He podido preguntar y aclarar todas mis dudas. Por eso he tomado consciente y libremente la decisión de autorizarla. También sé que puedo retirar mi consentimiento cuando lo estime oportuno.

En..... a..... de.....de

El/la representante legal del paciente

Fdo:

Anexo II. Entrevista realizada a la auxiliar de enfermería de la consulta de pediatría especializada en gastroenterología.

- ¿Cuáles son las ventajas e inconvenientes sobre el uso-lectura del parche cutáneo? ¿Cuáles son las dudas planteadas por los padres/tutores de los pacientes?

Las respuestas clasificadas en ventajas e inconvenientes son las siguientes:

- **Ventajas:**
 - “Es eficaz y fiable”.
 - “Es un dispositivo adhesivo, por lo que no es necesario utilizar esparadrapos”.
 - “Los padres/tutores no suelen poner inconvenientes con relación al precio”.
 - “El niño/ puede hacer vida normal, pues normalmente no se despega el parche, el que se cae es porque viene defectuoso o no se han tenido en cuenta las recomendaciones acordadas”.
 - “Se ahorran tanto los padres como el personal sanitario una tercera consulta para la retirada del parche”.

- **Inconvenientes:**
 - “Es difícil inmovilizar al niño en el momento de la colocación del parche”.
 - “La prueba no se puede realizar en los meses de julio, agosto, hasta finales de septiembre porque los niños/as sudan más y se pueden despegar los parches”.
 - “Las actividades extraescolares como la natación, fútbol, etc. en las cuales el niño se moje la espalda o aumente la sudoración no se pueden realizar”.

- “El parche es objeto de curiosidad de los demás niños, por lo que pueden jugar y despegarlos”.
- “No se puede usar cremas en la espalda ni antes ni después de la retirada del parche hasta la lectura de los resultados”.
- “Se recomienda llevar puesta siempre una camiseta el tiempo en que tengan colocados los parches, para que les sirva de protección”.
- “Insistir que las marcas “L” y “T” pintadas en la espalda se mantengan o volver a rotularlos”.
- “Hay padres que se quejan de que el parche es muy adhesivo”.
- “A otros se le olvidan retirarlos a las 48 horas desde su colocación”.
- “Los padres no suelen ver bien el hecho de que los niños no puedan bañarse hasta la lectura de los resultados e insisten en el por qué”.
- “No suelen leer el consentimiento informado ni las explicaciones escritas dadas, por lo que las verbales deben ser reforzadas”.
- “A veces, hay diferencia en la opinión sobre la lectura de los resultados entre los padres y el profesional sanitario, bien porque hayan visto un grado de coloración más o menos intenso sin tener en cuenta que pueden verse diferentes en función de la postura del niño/a y la inclinación de la luz”.
- “Los padres se preocupan sobre si el parche les dará algún tipo de alergia o reacción no prevista, como fiebre, vómitos, diarrea, etc.”.

Anexo III. Tríptico.

Si tiene alguna duda , contacte
con nosotros:

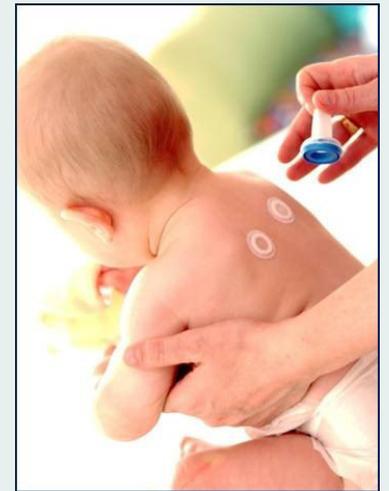
Teléfono: 555-555-5555
Correo electrónico:
mgrueda@example.com



SU LOGOTIPO



Cuidados en la utilización del parche cutáneo



Parche cutáneo: Método eficaz, no invasivo y fácil de usar para el diagnóstico de un tipo de alergia a las proteínas de la leche de vaca



Parche cutáneo

Prueba diagnóstica eficaz, no invasiva, que permitirá al médico diagnosticar un tipo de alergia a las proteínas de leche de vaca (no mediadas por la IgE) en menos de 72 horas.

Facilitará un tratamiento precoz.

Será necesaria su colaboración en relación a los cuidados antes, durante y en la retirada de los parches

CUIDADOS E INFORMACIÓN A TENER EN CUENTA PARA UN CORRECTO USO DEL PARCHÉ CUTÁNEO

- DEBERÁ ACUDIR CON EL NIÑO SIEMPRE A LAS CONSULTAS CITADAS
- ASEGÚRESE QUE PODRÁ ASISTIR A LAS CONSULTAS ACORDADAS
- NO ACUDIR A LA PRIMERA CONSULTA DE ENFERMERÍA CON CREMAS APLICADAS EN LA ESPALDA. AHÍ SERÁN APLICADOS LOS DOS PARCHES
- NO COLOCAR LOS PARCHES SI EL NIÑO TIENE MALESTAR GENERAL, ENFERMEDAD EXANTEMÁTICA AGUDA, FIEBRE ($T^{\circ} \geq 38^{\circ}$), LESIONES CUTÁNEAS EN LA ZONA DE LA APLICACIÓN Y/O TRATAMIENTO CON CORTICOIDES
- EL NIÑO SEGUIRÁ UNA DIETA HABITUAL, NO EXENTA DE PROTEÍNAS DE LECHE DE VACA SIEMPRE QUE EL MÉDICO NO PRESCRIBA LO CONTRARIO
- EL NIÑO PODRÁ REALIZAR UNA VIDA NORMAL MIENTRAS NO SE FAVOREZCA LA HUMEDAD (SUDORACIÓN CON ACTIVIDADES DEPORTIVAS, NATACIÓN, USO DE CREMAS EN LA ESPALDA...).
- MANTENER LA ESPALDA CUBIERTA DE ROPA HASTA LA LECTURA DE LOS RESULTADOS (72 HORAS DESDE SU APLICACIÓN)
- LA RETIRADA DE LOS PARCHES SE EFECTURÁN A LAS 48 HORAS DE SU APLICACIÓN POR PARTE DE LOS PADRES/TUTORES. PODRÁ TIRARLOS. SON DE UN SOLO USO.
- LAS ALTERACIONES O LESIONES CUTÁNEAS QUE PUDIERAN APARECER EN LA ZONA NO SON CONSIDERADAS FIABLES HASTA LAS 72 HORAS DESDE LA APLICACIÓN DEL PARCHÉ

