

INFLUENCIA DEL TIPO DE ALIMENTACIÓN EN EL DESARROLLO DE LA ALERGIA A LA LECHE DE VACA. FACTORES INVOLUCRADOS EN EL PROCESO POR EL CUAL SE ADQUIERE LA ENFERMEDAD

Influence of the type of feeding in the development of cow's milk allergy. Factors involved in the process by which the disease is acquired

Raúl Vicente Boudet^{1,5}, Juan Carlos Copioli², Gabriela Damilano,³ Juan Carlos Muiño⁴, Nélida Gérez¹, María Rosa Chaig¹

RESUMEN

Antecedentes. Los resultados de las investigaciones sobre la historia natural de la alergia a la leche de vaca (ALV) no han provisto aún, de un cuadro claro y consistente que ayude en la práctica al médico tratante. **Objetivo.** Identificar los factores involucrados en el desarrollo de la enfermedad en lactantes pequeños, con el fin de determinar perfiles específicos e índices predictivos. **Lugar de realización:** Río Cuarto, Córdoba, Argentina. **Diseño.** Análisis observacional y retrospectivo. **Población.** 91 niños con diagnóstico de ALV y 91 controles, de ambos sexos, menores de 6 años. **Método.** Análisis de factores seleccionados de las historias clínicas, su relación individual con el diagnóstico (prueba X², Odds Ratios, diferencias de medias) y su incidencia conjunta en la probabilidad de ser ALV para determinar perfiles (análisis de correspondencias múltiple y regresión logística). **Elaboración de 3 índices predictivos basados en:** odds ratios individuales, los correspondientes a la regresión logística y la identificación de criterios mayores y menores, con su respectiva evaluación de efectividad diagnóstica (sensibilidad, especificidad, valores predictivos y curva ROC). **Resultados.** Se encontró que la edad de inicio de los síntomas, el tipo de alimentación recibida hasta el 3er mes de vida, la exposición al humo de cigarrillo, los antecedentes alérgicos maternos y el tipo de manifestaciones clínicas con que comienza la ALV son factores que con mayor probabilidad inciden en su desarrollo. **Conclusión.** La utilidad de estos perfiles e índices predictivos radica en una temprana identificación de pacientes con riesgo de padecer ALV.

Palabras claves: alergia a la leche de vaca, niños, tipo de alimentación, factores genéticos, ambientales y dieta, índices clínicos predictivos.

ABSTRACT

Background: The results of the research on the natural history of allergy to cow's milk allergy (CMA) still have not provided a clear picture and consistent that in practice helps the attending physician. **Objective:** to identify the factors involved in the development of the disease in young infants, in order to determine specific profiles and predictive clinical indexes. **Setting:** Río Cuarto, Córdoba, Argentina. **Design:** observational and retrospective analysis. **Population:** 91 children with a diagnosis of CMA and 91 controls, of both sexes, under the age of 6 years. **Methods:** analysis of selected factors of the clinical histories, their relationship with the individual diagnosis (test X², Odds Ratios, differences in average) and their combined impact on the probability of being CMA to determine profiles (multiple correspondence analysis and logistic regression). **Elaboration of 3 predictive indices based on:** individual Odds Ratios, corresponding to the logistic regression and the identification of greater and smaller criteria, with its respective evaluation of effectiveness diagnoses (predictive sensitivity, specificity, values and ROC curve). **Results:** we found that the age of onset of symptoms, the type of feeding received until the 3rd month of life, exposure to cigarette smoke, the maternal allergy history and the type of clinical manifestations with that begins the CMA, are factors that most likely have an impact on its development. **Conclusion:** the utility of these profiles and predictive clinical indexes lies in an early identification of patients at risk of CMA.

Key words: cow's milk allergy, children, feed type, genetic factors, environmental and diet, profiles and predictive clinical indexes.

ARCHIVOS DE ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA 2015;46(1):20-26

1 Cátedra de Bioquímica y Biología Molecular, Universidad Nacional de Río Cuarto (UNRC), Río Cuarto, Córdoba.

2 Cátedra de UHMI N°1, Universidad Nacional de Córdoba (UNC), Córdoba.

3 Facultad de Ciencias Humanas, UNRC.

4 Cátedra de UHMI N°4 HM. FCM, UNC.

5 GEAlA, Grupo de Estudio de Alergia Alimentaria, Córdoba. Rep. Argentina.

Correspondencia: rulovboudet@yahoo.com.ar

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

INTRODUCCIÓN

La hipersensibilidad a la leche de vaca conforma un grupo de entidades clínico-patológicas con asiento único en el aparato digestivo o que involucran a otras aéreas tales como la piel y el sistema respiratorio que, habitualmente, tienen en común una exagerada producción de anticuerpos IgE específicos (comprobables en casi el 60% de los casos). También son responsables de la enfermedad las reacciones mediadas por células y, en orden decreciente, las citotóxicas y las inducidas por complejos inmunológicos¹. Entre otras alergias alimentarias, la historia natural de la

alergia a la leche de vaca (ALV) es la más ampliamente estudiada hasta la actualidad^{2,3}. A partir del clásico estudio de Bishop y colaboradores, el grado de predicción se fundamenta en los conocimientos que se tienen sobre su evolución natural⁴. Las investigaciones sobre su marcha y resolución presentan marcadas discrepancias que podrían deberse a distintos criterios de selección de los pacientes y a variaciones étnicas y geográficas.

Desafortunadamente, los resultados de los estudios sobre la historia natural de la ALV no han provisto aún de un cuadro sintomático o sindrómico claro y consistente que ayude al abordaje de la enfermedad^{5,6}. Como consecuencia, el manejo del niño ALV permanece como un gran desafío para el médico tratante. Sin dudas, indicar la supresión del alimento acarrea riesgo para el estado nutricional del paciente y genera gran preocupación en sus padres. En todos los casos, el desarrollo de la ALV es dependiente de la calidad de los epitopes antigénicos de las proteínas de la leche responsables de la hipersensibilidad y de la presencia de una serie de factores genotípicos y fenotípicos involucrados en la regulación de la permeabilidad intestinal. Estos factores estarían comprometidos en su fisiopatogenia y en otros tipos de inflamación intestinal⁷. Por otra parte, la sensibilización es más probable cuanto más temprano se incluyen las proteínas lácteas en la dieta. Más aún, los procesos digesto-absorptivos de antígenos alimentarios y el sistema inmune mucosal muestran marcados cambios según el tipo de alimentación y el desarrollo del niño⁸⁻¹⁰.

Por lo antes expuesto, tanto el tipo de alimentación recibida durante los primeros meses de la vida como la edad del lactante al tiempo en que comienzan las manifestaciones clínicas de hipersensibilidad a la leche de vaca parecen constituir fuerzas que dirigirán la marcha alérgica, aunque no excluyentes. La evolución de la ALV parece estar determinada, además de las características del huésped, por la influencia conjunta de genes y factores epigenéticos.

El objetivo de esta investigación fue identificar aquellos factores de riesgo que adquieren mayor peso en el desarrollo de la ALV en lactantes pequeños con el fin de determinar perfiles e índices predictivos específicos que ayuden a alcanzar un precoz diagnóstico y tratamiento.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un análisis observacional y retrospectivo de historias clínicas, tomadas al azar, de 91 niños con diagnóstico de ALV y de 91 controles de ambos sexos, menores de 6 años de edad. Los datos de los controles fueron extraídos de historias clínicas, también tomadas al azar, pertenecientes a niños que no tenían diagnóstico de enfermedad alérgica ni de enfermedad crónica alguna. Todos los pacientes provenían de zonas urbanas y suburbanas de la ciudad de Río Cuarto y fueron asistidos en el Servicio de

Alergia del Hospital San Antonio de Padua. Este estudio fue evaluado y autorizado institucionalmente y no requirió del consentimiento informado de los padres de los pacientes debido a que se realizó en forma retrospectiva.

Como criterio de inclusión se tomaron los casos cuyo diagnóstico se basó en una prueba de provocación oral abierta positiva. Se excluyeron niños que tenían alguna patología sistémica y aquellos cuyas madres hubieran estado bajo dieta restrictiva o algún tipo de control ambiental durante el embarazo y/o la lactancia. Los pacientes fueron agrupados teniendo en cuenta el tipo de alimento recibido hasta los 3 meses de edad en: 1) grupo F (alimentados con fórmulas a base de leche de vaca), 2) grupo P (alimentados exclusivamente con pecho materno) y 3) grupo M (alimentados con fórmulas a base de leche de vaca y con pecho materno). Adicionalmente, para cada paciente se registraron: a) la edad (en meses) en la que se presentan los primeros síntomas, b) la existencia o no de historia familiar de atopía (rinitis, asma, eczema), tanto para el padre como para la madre, c) si hubo exposición al humo de cigarrillo, d) la ausencia o presencia de diarrea, vómitos, cólicos, eritema, urticaria, dermatitis atópica/eccema, asma y/o rinitis y e) la categorización positiva o negativa en función de la ratificación o no de la etiología, luego de excluir de la dieta a la leche de vaca por un lapso de 14 días y reintroducirla (prueba de desafío oral abierto).

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se efectuó un análisis estadístico descriptivo de todas las variables consideradas en el estudio; las continuas se resumen como media \pm desviación estándar y mediana con rango intercuartílico, y las categóricas como porcentajes. Para determinar la relación de cada factor con el diagnóstico, se realizaron análisis bivariados a través de la prueba χ^2 de independencia, cálculo de *odds ratio* (OR), contrastes para diferencias de medias paramétricos (test t para muestras independientes) y no paramétricos (pruebas de Kolmogorov-Smirnov y de Mann-Whitney), según fuera apropiado. Las técnicas multivariadas de análisis de correspondencias múltiples y regresión logística se emplearon para el estudio de los factores que inciden de manera conjunta en la probabilidad de ser ALV y posterior determinación de perfiles clínicos. Adicionalmente, se elaboraron tres índices predictivos de riesgo de alergia a leche de vaca basados en la ponderación de cada factor según los OR individuales, los correspondientes a la regresión logística y en la identificación de criterios mayores y menores; la efectividad diagnóstica de cada uno se evaluó mediante el área bajo la curva ROC, sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo.

Para los contrastes se consideró un nivel de significación del 5% ($p < 0,05$) y un 95% de confianza para la construcción de los intervalos informados (IC).

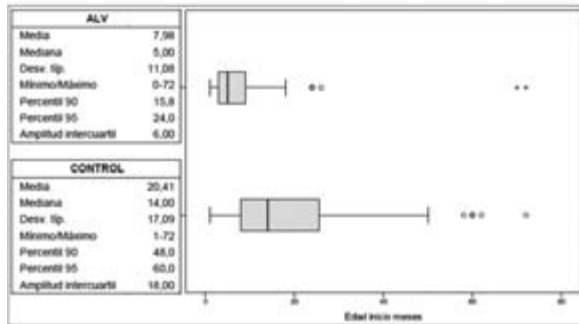


Figura 1. Edad en meses de los primeros síntomas según diagnóstico. ALV: grupo de niños alérgicos a la leche de vaca. Control: grupo de niños sanos

RESULTADOS

Se estudiaron 182 pacientes, con 86 niñas (47%) y 96 niños (53%). De los 91 pacientes ALV, 58% eran varones, mientras que en los controles hubo mayor proporción de mujeres (53%). El género no resultó un factor significativo en el diagnóstico de la ALV ($p=0,138$). La mayoría de los niños del grupo ALV recibieron alimentación mixta (M) 54%, seguida de alimentación materna exclusiva (P) 32%, mientras los controles recibieron mayoritariamente P (45%), seguida de M (40%). Para ambos grupos la proporción de pacientes que recibió fórmulas a base de leche de vaca (F) fue la más baja 14% y 15%, respectivamente. No se observó una asociación estadísticamente significativa entre el tipo de alimentación y el diagnóstico ($p=0,13$). Reagrupadas las categorías en P y en F más M, tampoco se encontró asociación significativa al 5%, aunque sí existió al 7% (OR=1,75; IC95%: 0,98-3,21; $p=0,067$).

Dentro de las manifestaciones clínicas que aparecían al inicio de la enfermedad, el sistema respiratorio estaba afectado en el 86% de los niños del grupo control y sólo en el 17% del grupo ALV (OR=0,18; IC95%: 0,09-0,37; $p<0,001$). Estas diferencias se revirtieron para el sistema gastrointestinal: 28% de los ALV y 3% de los controles (OR=38,23; IC95%: 12,85-113,65; $p<0,001$) y para las manifestaciones dérmicas 14% de los ALV y 10% de los controles (OR=3,84; IC95%: 1,69-8,75; $p=0,001$). La combinación de dos o más manifestaciones clínicas se presentó en el 42% de los ALV y en el 1% de los controles (OR=64,53; IC95%: 8,61-483,71; $p<0,001$).

Los tipos de síntomas al inicio de la enfermedad fueron en orden de frecuencia para el grupo ALV: 1) combinación de dos o más (42%), divididos en a) diarrea + rinitis (26%); b) rinitis + dermatitis atópica/eccema (6%), c) diarrea + dermatitis atópica/eccema + sibilancias (6%) y d) diarrea + vómitos + dermatitis atópica/eccema (4%); 2) gastrointestinales como: diarrea, vómitos, reflujo gas-

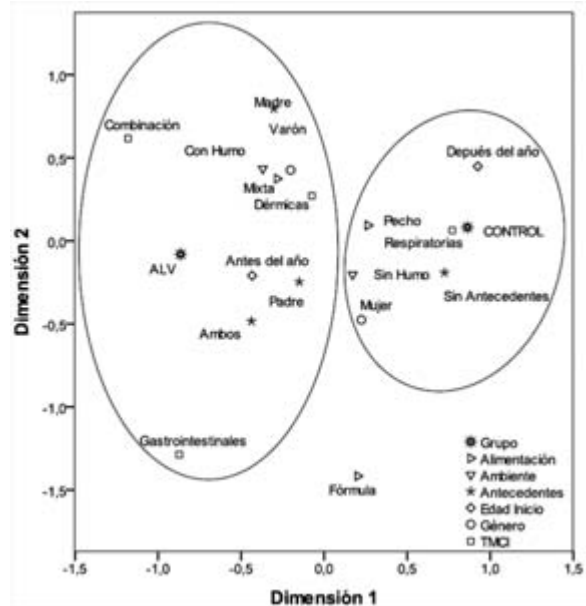


Figura 2. Análisis de Correspondencias Múltiple: diagrama conjunto de puntos de categorías. ALV: grupo de niños alérgicos a la leche de vaca. Control: grupo de niños sanos

Mayores	Menores
- Edad de Inicio antes de año	- MCI Dérmicas
- Alimentación con fórmula o mixta	- MCI Gastrointestinales
	- MCI Combinación de MC
	- Antecedentes maternos
	- Ambiente con humo de cigarrillo

Figura 3. Factores de riesgo de desarrollar ALV según criterios mayores y menores. ALV: alergia a la leche de vaca. MCI: manifestaciones clínicas al inicio

troesofágico, cólicos (28%); 3) respiratorias: rinitis y/o sibilancias (16%) y 4) dérmicas: dermatitis atópica/eccema y/o eritema (14%). El 45% de los controles presentaron rinitis, el 35% sibilancias y el 11% dermatitis sin eccema, entre los más relevantes.

Sólo 11 pacientes de los 182 estudiados tuvieron diagnóstico de reflujo gastroesofágico (73% de ellos pertenecían al grupo ALV).

La prueba de provocación fue positiva en todos los niños ALV y en sólo 7 pacientes fue necesario repetirla con el fin de confirmar el diagnóstico.

Las diferencias entre las medias de la edad al inicio de los síntomas para el grupo ALV y para el grupo control resultaron significativas al 1% ($p<0,001$), tanto en la aplicación de contrastes paramétricos como no-paramétricos (Figura 1).

Según el tipo de alimentación recibida por cada grupo, el inicio de la enfermedad en los lactantes ALV se ordenó como sigue: F (5 meses), M (8 meses) y P (9 meses) y P (18 meses), F (21 meses) y M (23 meses) en los controles. No se

TABLA I. Asignación de puntajes basados en los OR individuales de factores significativos para la construcción de un índice predictivo del riesgo de ALV

Factores de Exposición		Grupo		Total
		ALV	Controles	
Tipo alimentación OR=1,75 (*) Ptos=2	Fórmula o mixta	62	50	112
	Sólo pecho	29	41	70
Edad de inicio 1° síntomas OR=9,04 (***) Ptos=9	Antes del año	81	43	124
	Después del año	10	48	58
Exposición al humo de cigarrillo OR=1,85 (**) Ptos=2	Sí	35	23	58
	No	56	68	124
Antecedentes maternos OR=2,13 (***) Ptos=2	Sí	52	35	87
	No	39	56	95
TMC gastrointestinales OR=38,23 (***) Ptos=38	Sí	58	4	62
	No	33	87	120
TMC dérmicas OR=3,84 (***) Ptos=4	Sí	27	9	36
	No	64	82	146
TMC combinaciones OR=64,53 (***) Ptos=64	Sí	38	1	39
	No	53	90	143

ALV: grupo conformado por niños alérgicos a la leche de vaca. Controles: grupo de niños sanos.

TMC: tipo de manifestaciones clínicas al inicio. OR: odds ratio. Ptos: puntaje de impacto asignado al factor.

(*) Significativo al 10% ($p < 0,10$); (**) Significativo al 5% ($p < 0,05$); (***) Significativo al 1% ($p < 0,01$)

CRITERIO: clasificar como alergia a leche de vaca los casos con 15 puntos o más, sobre un total de 121

registraron diferencias estadísticamente significativas (prueba ANOVA) entre las medias de la edad de inicio de la enfermedad según el tipo de alimentación recibida dentro del grupo ALV ($p=0,12$) ni en los controles ($p=0,13$).

El 80% de los niños ALV tenían antecedentes familiares de alergia, la mayoría eran maternos 32%, 25% de ambos progenitores y 23% del padre, mientras que el 63% de los controles los presentaban, correspondiendo el 24% al padre, el 22% a la madre y el 17% a ambos. Hubo asociación significativa entre antecedentes familiares de alergia y diagnóstico de ALV ($p=0,04$) y entre los pacientes con o sin antecedentes maternos de alergia (OR=2,13; IC95%: 1,18-3,85; $p=0,01$).

El 32% de los pacientes estudiados vivían en ambientes de fumadores y el 60% de ellos, pertenecían al grupo ALV. Dentro de los niños ALV, el 39% eran expuestos al humo de cigarrillo vs. 25% de los controles (OR=1,85; IC95%: 1,04-3,48; $p=0,049$).

A través del modelo de regresión logística binaria se obtuvieron los factores significativos que de manera conjunta pueden incidir en la probabilidad de ser ALV: a) la alimentación en base a Fórmula o Mixta (OR=3,75; IC95%: 1,58-8,89; $p=0,003$); b) retardo en un mes en la aparición de los primeros síntomas (OR=0,96; IC95%: 0,93-0,99; $p=0,007$); c) presencia de antecedentes maternos (OR=2,58; IC95%: 1,12-6,03; $p=0,028$); d) exposición al humo de cigarrillo (OR=2,74; IC95%: 1,10-6,91; $p=0,031$); e) manifestaciones gastrointestinales (OR=14,71; IC95%: 5,29-40,00; $p < 0,001$); f) combinaciones de síntomas (OR=10,64; IC95%: 1,35-83,81; $p=0,025$) y g) manifestaciones dérmicas (OR=11,46; IC95%: 3,54-37,11; $p < 0,001$).

DISCUSIÓN

La edad de inicio de la enfermedad fue marcadamente menor en los lactantes del grupo ALV que en los controles, esto independientemente del tipo de alimentación recibida durante el primer trimestre de vida. Nuestros resultados coinciden con lo comunicado por otros autores en que la exposición oral a proteínas foráneas en las primeras etapas de la vida tiende a inducir sensibilización más que tolerancia y podría determinar hipersensibilidad en individuos predispuestos¹¹⁻¹³. Por otro lado, se han encontrado en el suero de lactantes con alimentación materna exclusiva, alérgenos relacionados con las distintas proteínas de la leche de vaca, huevo, trigo y maní, entre otros^{14,15}. De esta manera, los alérgenos ingeridos por la madre y transferidos en mínimas dosis, vía leche materna, podrían favorecer la respuesta Th2 y activar la producción exagerada de IgE en niños con riesgo alérgico^{16,17}. Sin embargo, otros investigadores señalan como no beneficiosa a la exclusión de alimentos probablemente alérgicos de la dieta de la madre durante el embarazo o la lactancia¹⁸. El presente estudio revela que la alimentación con leche materna exclusiva (P) proporcionada por madres sin dietas restrictivas, comparada con la alimentación con fórmulas a base de leche de vaca (reunidos F y M), mostró tener cierto efecto protector contra la aparición temprana de la hipersensibilidad a la leche de vaca. Este efecto protector es conocido de ser moderado, limitado y quizás restringido a lactantes con alto riesgo de atopia y no hay datos que demuestren si varía de acuerdo a la herencia genética^{19,20}.

Entre las manifestaciones clínicas que tuvieron lugar al inicio de la enfermedad prevalecieron las combinaciones (gastrointestinales y/o dérmicas y/o respiratorias) se-

TABLA 2. Perfiles clínicos según la probabilidad estimada de ALV por el modelo de regresión logística.

Antecedentes	Alimentación	Edad IMC	Ambiente humo	Manifestaciones clínicas dérmicas	Manifestaciones clínicas gastrointestinales	Manifestaciones clínicas combinadas	p(ALV)
No	Pecho	26	No	No	No	No	0,023
Madre/ambos	Fórmula/mixta	2	Si	Si	Si	Si	0,993
Madre/ambos	Pecho	3	Si	Si	No	No	0,831
No	Pecho	18	Si	No	Si	No	0,564
Madre/ambos	Fórmula/mixta	10	No	No	No	No	0,303

El grupo pronosticado clasifica como ALV (alérgico a la leche de vaca) si la probabilidad estimada a partir del modelo considerado es superior a 0,50 (punto de corte 0,5).

TABLA 3. Evaluación diagnóstica del índice predictivo basado en la combinación de criterios.

Estado real vs. grupo estimado	OR* (IC95%)	Global ROC* % (IC95%)	Sensibilidad %	Especificidad %	Predictivo (+) %	Predictivo (-) %
1 mayor y 2 menores	16 (8-35)	79,1 (72,3-86,0)	71,4	86,8	35,7	43,4
2 mayores y 1 menor	13 (6-28)	75,3 (68,0-82,5)	61,5	89,0	30,8	44,5
2 mayores y 1 menor o 1 mayor y 2 menores	22 (10-48)	81,9 (75,4-88,3)	86,8	76,9	43,4	38,5

TABLA 4. Comparación de la efectividad diagnóstica de los índices predictivos de riesgo de padecer ALV.

Estado Real Vs. Grupo Estimado	OR* (IC95%)	Global ROC* % (IC95%)	Sensibilidad %	Especificidad %	Predictivo (+) %	Predictivo (-) %
OR individuales	49 (20-120)	86,8 (81,1-92,5)	82,4	91,2	41,2	45,6
Regresión Logística	40 (17-94)	85,7 (79,8-91,6)	81,3	90,1	40,7	45,1
Criterios (2 mayores y 1 menor o 2 menores y 1 mayor)	22 (10-48)	81,9 (75,4-88,3)	86,8	76,9	43,4	38,5

(*) $p < 0,001$ ALV: alergia a la leche de vaca.

guidas por las gastrointestinales y luego las dérmicas. Coincidiendo con estos resultados, en la mayoría de los estudios sobre poblaciones de niños ALV, existe una superposición en la presentación de síntomas que son a menudo confirmados con el desafío oral⁶.

La rinitis y/o sibilancias también estuvieron presentes al inicio de la enfermedad en los lactantes ALV. Actualmente, esta presentación clínica es considerada como predictiva de la persistencia de ALV²¹.

Por otro lado, la ALV ha sido asociada con la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) y en ocasiones hasta responsabilizada de inducirla. Estos datos obligan a los pediatras a investigar esta posible concomitancia en todos los niños menores de 1 año que tienen ERGE^{7,22}. Nosotros hallamos un número bajo de lactantes con diagnóstico de RGE, aunque la mayoría de ellos pertenecían al grupo ALV. Coincidentemente, un estudio reciente en niños con ALV y sospecha de ERGE, demostró que la exposición a las proteínas lácteas aumenta poco el número de episodios de reflujo ácido²³.

Por razones prácticas y por la edad de los niños, el desafío oral abierto resultó el método adecuado para alcanzar el diagnóstico ya que las pruebas diagnósticas para clasificar a la ALV en mediada o no por IgE poseen baja sensibilidad en lactantes menores de 12 meses de edad²⁴⁻²⁶.

La historia familiar de atopia y en especial la materna fue un potente factor de riesgo asociado con el diagnóstico de ALV. Estudios provenientes de gemelos confirman la im-

portancia de la variación genética y más aún cuando ésta se asocia con otras enfermedades atópicas²⁷⁻²⁹. Sin embargo, los genotipos asociados con la ALV son desconocidos y podrían ser responsables de la marcada variabilidad de la respuesta clínica individual a las proteínas lácteas⁶. En este sentido, la predisposición genética conduce a la producción de citoquinas predominantemente Th2 (IL-4, IL-5, IL-9 y IL-13) que contribuyen a la sensibilización alérgica, originada en defectos intrínsecos de células T o de células presentadoras de antígenos^{30,31}.

La exposición ambiental al humo de cigarrillo se asoció con el diagnóstico de ALV. Esto sugiere que este factor epigenético podría estar involucrado en el desarrollo de la enfermedad en las etapas tempranas de la vida, especialmente en individuos genéticamente predispuestos³².

Del análisis de correspondencia múltiple, se desprende claramente que los pacientes diagnosticados como ALV se agrupan en torno a varones con una alimentación de tipo mixta que presentan antecedentes familiares de alergia (madre, padre o ambos) y manifestaciones clínicas combinadas o de tipo dérmicas o gastrointestinales, viven en ambientes expuestos al humo de cigarrillo y la edad de los primeros síntomas es anterior a los 12 meses de edad. Los controles por su parte, conforman el grupo de niñas alimentadas exclusivamente con pecho, que no tienen antecedentes familiares alérgicos, viven en ambientes libres de humo

de cigarrillo, los primeros síntomas se presentan después del año de vida y las manifestaciones clínicas son respiratorias (**Figura 2**).

Lo anterior permite determinar distintos perfiles clínicos como por ejemplo, si el lactante no tiene antecedentes maternos de alergia, vive en un ambiente libre de humo de cigarrillo, se alimentó exclusivamente con pecho materno, presenta manifestaciones clínicas respiratorias y los primeros síntomas se dieron a los dos años, la probabilidad estimada de ser ALV es 0,023 (2%); por el contrario, si tiene antecedentes maternos de alergia, su alimentación fue con fórmula o mixta, vive en un ambiente expuesto al humo de cigarrillo, presentó los primeros síntomas en el 1º mes de vida y además tuvo manifestaciones dérmicas, gastrointestinales y combinaciones al inicio de la enfermedad, la probabilidad estimada de ser ALV es de 0,993 (99%). Estos resultados sirvieron para diseñar distintos tipos de modelos que permiten predecir para un perfil clínico de paciente determinado y en función de los factores seleccionados, cuál es la probabilidad que tiene el niño de sufrir ALV (**Tabla 1 y Tabla 2**). Adicionalmente, nosotros agrupamos aquellos factores fácilmente obtenibles en la práctica clínica diaria y en cualquier nivel de atención, con el fin de elaborar un ín-

dice clínico predictivo que facilite al médico tratante la identificación de pacientes con riesgo de desarrollar la enfermedad (**Figura 3**). Concretamente, el índice identifica como posible ALV aquellos pacientes que presenten 2 criterios mayores y al menos 1 menor ó 1 mayor y al menos 2 menores (**Tabla 3**).

En la **Tabla 4** se resume y compara los principales indicadores de la efectividad diagnóstica de los tres índices considerados para predecir el riesgo futuro de padecer ALV: a) grupo estimado en base a los OR individuales de cada factor, b) grupo pronosticado de la regresión logística y c) grupo estimado según la identificación de criterios mayores y menores.

La utilidad práctica de estos perfiles radica en una temprana identificación de pacientes con riesgo, con el fin de realizarle una prueba de desafío oral abierto para confirmar el diagnóstico y evitar dietas y/o rutinas sociales innecesarias. Futuros estudios en esta dirección, enriquecidos con la experiencia clínica de médicos que asistan a niños pequeños, especialmente en centros con nutrida casuística, permitirán la validación de esta herramienta. Sin duda, las características genéticas y ambientales propias de las distintas poblaciones que se atiendan podrían conducir a reordenar y/o incorporar modificaciones en los factores de riesgo considerados en este estudio.

BIBLIOGRAFÍA

1. Chedane M, Mayer LL, Oral tolerance and its relation to food hypersensitivities. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115:3-12.
2. Businco L, Benincori N, Cantani A, Tacconi L, Piccrazi A, Chronic diarrhea due to cow's milk allergy. A 4 to 10 year follow-up study. *Ann allergy* 1985; 55:844-47.
3. Hill DJ, Firer MA, Ball G, Hosking CS, Natural history of cow's milk allergy in children immunological outcome over 2 years. *Clin Exp Allergy* 1993; 23:124-31.
4. Bishop JM, Hill DJ, Hosking CS, Natural history of cow milk allergy: clinical outcome. *J Pediatr* 1990; 116:862-7.
5. 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* 1990; 45:587-96.
6. Fiocchi A, Brozek J, Schunemann H, 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.
7. Vanella LM. La leche de vaca como factor de sensibilización en la infancia. Tesis doctoral Universidad Nacional de Córdoba 1973.
8. Saarinen KM, Savilahti E, Infant feeding patterns affect the subsequent immunological features in cow's milk allergy. *Clin Exp Allergy* 2000; 30:400-6.
9. Bock SA, Natural history of severe reactions to foods in young children. *J Pediatr* 1985; 107: 676-80.
10. Obihara CC, Marais BJ, Gie RP, Potter P, Bateman E.D, Lombard C.J, et al, The association of prolonged breastfeeding and allergic disease in poor urban children. *Eur resp J* 2005; 25:970-77.
11. Wood RA, The natural history of food allergy. *Pediatrics* 2003; 111:1631-37.
12. Chedane M, Mayer LL, Oral tolerance and its relation to food hypersensitivities. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115:3-12.
13. Strobel S, Mowat AM, Oral tolerance and allergic responses to food proteins. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2006; 6:207-13.
14. Isolauri E, Tahvanainen A, Peltola T, Arvola T, Breast-feeding of allergic infants. *J Pediatr* 1999; 134:5-7.
15. Vadas P, Wai Y, Burks W, Perelman B. Detection of peanut allergens in breast milk of lactating women. *JAMA* 2001; 285:1746-8.
16. Saarinen K, Juntunen Backman K, Jarvenpaa AL, Kultunen P, Lope L, Renlund N, et al, Supplementary feeding in maternity hospitals and the risk of cow's milk allergy: a prospective study of 6209 infants. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104:457-61.
17. Exl BM, Muller-Teicher G, Vandenplas Y, Preventive possibilities within the context of cow's milk allergy. *Allergy Clin Immunol Int: J World Allergy Org* 2000; 12:68-76.
18. Warner JO, Can we prevent allergies and asthma? *Allergy Clin Immunol Int - J World Allergy Org* 2004; 16:186-91.
19. Verhasselt V, Neonatal tolerance under breastfeeding influence. *Curr Opin Immunol*. 2010; 22:623-30.
20. Hong X, Wang G, Liu X, Kumar R, Tsai HJ, Arguelles L, et al, Gene polymorphisms, breast-feeding, and development of food sensitization in early childhood. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128:374-81.
21. Fiocchi A, Terracciano L, Bouygue GR, Veglia F, Sarratut T, Martelli A, et al, Incremental prognostic factors associated with cow's milk allergy outcomes in infant and child referrals: the Milan Cow's Milk Allergy Cohort study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008; 101:166-73.

22. Salvatore S, Vandenplas Y, Gastroesophageal reflux and cow milk allergy: is there a link? *Pediatrics* 2002; 110:972-84.
23. Borrelli O, Mancini V, Thapar N, Giorgio V, Elawad M, Hill S, et al, Cow's milk challenge increases weakly acidic reflux in children with cow's milk allergy and gastroesophageal reflux disease. *J Pediatr* 2012; 161:476-81.
24. Bock SA, Sampson HA, Food allergy in infancy. *Pediatr Clin North Am* 1994; 41:1047-67.
25. Høst 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. *Allergy* 1990; 45:587-96.
26. Eller E, Kjaer HF, Høst A, Andersen K, Bindslev-Jensen C, Food allergy and food sensitization in early childhood: results from the DARC cohort. *Allergy* 2009; 64:1023-29.
27. Sicherer SH, Furlong TJ, Maes HH, Desnick RJ, Sampson HA, Gelb BD, Genetics of peanut allergy: a twin study. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106(Part 1):53-6.
28. Liu X, Zhang S, Tsai HJ, Hong X, Wang B, Fang Y, et al, Genetic and environmental contributions to allergen sensitization in a Chinese twin study. *Clin Exp Allergy* 2009; 39:991-98.
29. Tsai HJ, Kumar R, Pongracic J, Liu X, Story R, Yu Y, et al, Familial aggregation of food allergy and sensitization to food allergens: a family-based study. *Clin Exp Allergy* 2009; 39:101-9.
30. Umetsu DT, DeKruyff RH, TH1 and TH2 CD41 cells in human allergic diseases. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 100:1-6.
31. Ortolani C, Pastorello EA, Food allergies and food intolerances. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2006; 20:467-83.
32. Dotterud CK, Storø O, Simpson MR, Johnsen R, Øien T. The impact of pre- and postnatal exposures on allergy related diseases in childhood: a controlled multicentre intervention study in primary health care *BMC Public Health* 2013; 13:123.