Revista Alergia México

Revista Alergia México 2013;60:145-151

Artículo original

Alergia a las proteínas de leche de vaca en niños con discapacidad

Ivonne Audiffred-González,[1] Blanca María Morfin-Maciel,[5] Rafael José García-Juárez,[2] Cristina Simón-Gómez,[3] Magaly Flores-Fuentes[4]

RESUMEN

Antecedentes: la alergia a las proteínas de la leche de vaca es la alergia alimentaria más frecuente en niños. Sin embargo, se desconoce la prevalencia de ésta en niños con discapacidad.
Objetivo: conocer la frecuencia de alergia a las proteínas de la leche de vaca en niños con discapacidad y evaluar la mejoría clínica posterior a una dieta de supresión.
Material y método: estudio de cohorte efectuado en pacientes con datos clínicos de alergia a las proteínas de la leche de vaca, de seis meses a cinco años de edad, atendidos en el Centro de Rehabilitación Infantil Teletón de Puebla, de enero a septiembre de 2012. Se aplicó un cuestionario de manifestaciones clínicas de alergia a las proteínas de la leche de vaca antes y después de una dieta de supresión de proteínas de leche de vaca.
Resultados: se identificaron 26 casos entre 145 niños evaluados (18%). La media de edad fue de 2 años y 7 meses. Todos los niños tenían antecedentes de múltiples manifestaciones clínicas; las más frecuentes fueron las respiratorias, seguidas por las digestivas, que incluyeron regurgitaciones, lo que sugiere asociación con reflujo gastroesofágico. Todos los pacientes mostraron mejoría clínica después de la dieta de supresión.
Conclusiones: la alergia a las proteínas de la leche de vaca es frecuente en niños con discapacidad. Las manifestaciones respiratorias y digestivas fueron las más comunes. La dieta de supresión de proteínas de leche de vaca resultó en un procedimiento diagnóstico y de tratamiento de gran valor en este grupo de niños.

Palabras claves: alergia, proteínas de leche de vaca, discapacidad.

ABSTRACT

Background: Cow's milk protein allergy (CMPA) is the most common food allergy in children. However, the prevalence of CMPA in disability children is unknown.
Objective: To know the frequency of CMPA in disability children and to assess the clinical improvement after a suppression diet.
Material and methods: We conducted a cohort study at the Children's Rehabilitation Center Telethon of Puebla, in which children aged 6 months to 5 years with clinical symptoms of CMPA were included, between January and September 2012. An exploratory questionnaire about clinical symptoms of CMPA was applied before and after the cow's milk proteins suppression diet.
Results: We identified 26 cases among 145 assessed children (18%). The mean age was 2 years and 7 months. All children had a history of multiple clinical symptoms. Respiratory symptoms were the most common, follows for gastrointestinal symptoms, including regurgitation, which suggests the association with gastroesophageal reflux.
Conclusions: CMPA is frequent in disability children. Respiratory and gastrointestinal symptoms were the most common. Cow's milk proteins suppression diet was a useful diagnostic and therapy tool for these children.

Key words: allergy, cow's milk protein, disability.

[1] Servicio de Pediatría.
[2] Servicio de Rehabilitación Pulmonar.
[3] Directora médica.
[4] Servicio de Rehabilitación Pediátrica.
Centro de Rehabilitación Infantil Teletón, Puebla, Pue.
[5] Servicio de Inmunología y Alergología Pediátrica, Hospital Ángeles Mocel, México, DF.

Correspondencia: Dra. Ivonne Audiffred González
audiffred@teleton-pue.org.mx

Recibido: 25 de noviembre 2013
Aceptado: 10 de diciembre 2013

Este artículo debe citarse como: Audiffred-González I, Morfin-Maciel BM, García-Juárez RJ, Simón-Gómez C, Flores-Fuentes M. Alergia a las proteínas de leche de vaca en niños con discapacidad. Revista Alergia México 2013;60:145-151.

La alergia alimentaria es una de las enfermedades crónicas más comunes durante la infancia. Su prevalencia en la población pediátrica es de 6 a 8%.[1,2] La alergia a las proteínas de la leche de vaca es la alergia alimentaria más frecuente en niños, principalmente en los menores de tres años de edad.[3] Es una reacción de hipersensibilidad inmunológica contra las proteínas de la leche de vaca, que incluyen: beta-lactoglobulina, alfa-lacto albúmina o caseína. Las reacciones inmediatas se deben a hipersensibilidad tipo I mediada por IgE y ocurren en 10 a 25% de los pacientes con alergia a las proteínas de la leche de vaca. Las reacciones inmunológicas no mediadas por IgE están implicadas en 75 a 90% de los casos y suelen manifestarse en forma más insidiosa, lo que puede dificultar su diagnóstico.[4-9] Aunque se estima que entre 5 y 15% de los lactantes menores de 24 meses muestran algún tipo de reacción de hipersensibilidad inmunológica contra las fórmulas derivadas de la leche de vaca, sólo en 3% se comprueba la participación de anticuerpos IgE específicos.[10-12] No obstante que la alergia a las proteínas de la leche de vaca es uno de los principales motivos de consulta en hospitales de tercer nivel de atención, los datos estadísticos a este respecto son limitados en México. Su detección y diagnóstico son comúnmente tardíos en el primer y segundo nivel de atención, lo que se relaciona con deterioro de la salud de los pacientes.[6,7] Entre los factores de riesgo de la alergia a las proteínas de la leche de vaca se encuentran: introducción temprana de alimentos, predisposición genética, nacimiento por cesárea, edad materna mayor de 35 años, prematurez, infección por rotavirus, enterocolitis, inflamación hipóxica- isquémica intestinal , desnutrición y deficiencia de IgA.[8,12-15]

Las manifestaciones clínicas relacionadas con la alergia a las proteínas de la leche de vaca pueden involucrar diferentes órganos y sistemas, pero los más frecuentemente afectados son la piel, el aparato gastrointestinal y el respiratorio. La afectación de dos o más órganos o sistemas incrementa la probabilidad de alergia a las proteínas de la leche de vaca.[3] Los síntomas gastrointestinales representan entre 50 y 60% de las manifestaciones clínicas de alergia a las proteínas de la leche de vaca.[9,16-19] En más de la mitad de los casos, la alergia a las proteínas de la leche de vaca puede coexistir con enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE).[20-23] Las manifestaciones dermatológicas están presentes en 30-70% de los casos y son seguidas en frecuencia por las respiratorias (20 a 30%). El choque anafiláctico ocurre en menos de 1% de los casos. Algunos pacientes pueden tener manifestaciones neurológicas.[4,18,19,25-26] El diagnóstico depende de la gravedad de las manifestaciones clínicas, el tiempo de evolución y los factores de riesgo asociados. Actualmente, las pruebas de reto doble ciego y controladas con placebo (DBPCFC por sus siglas en inglés), con sensibilidad y especificidad de más de 95% son el patrón de referencia para el diagnóstico. Sin embargo, estas pruebas, además de ser costosas y de tener que ser realizadas en un centro hospitalario, no permiten establecer el tipo de reacción alérgica asociada. Por tal motivo, una alternativa para el diagnóstico es la prueba de supresión del alimento y observación de la respuesta clínica. El periodo de supresión del alimento para evaluar la reducción de las manifestaciones clínicas varía de tres días a cuatro semanas.[3,8,12,25,27]

En niños con discapacidad suelen coexistir diferentes factores de riesgo de alergia a las proteínas de la leche de vaca. Sin embargo, actualmente no hay estudios que evalúen esta forma de alergia en niños con discapacidad física o mental. El retraso en el diagnóstico en estos niños conduce a la generación de problemas digestivos, respiratorios o dermatológicos crónicos relacionados con alergia a las proteínas de la leche de vaca, lo que ocasiona mayor deterioro de su calidad de vida. Este estudio se realizó con el objetivo de investigar la frecuencia de alergia a las proteínas de la leche de vaca en niños con discapacidad atendidos en el Centro de Rehabilitación Infantil Teletón (CRIT) de Puebla. Además, se evaluó la respuesta clínica a la dieta de supresión en los casos identificados de alergia a las proteínas de la leche de vaca.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio de cohorte efectuado en pacientes con datos clínicos de alergia a las proteínas de la leche de vaca, de seis meses a cinco años de edad, atendidos en el Centro de Rehabilitación Infantil Teletón de Puebla, de enero a septiembre de 2012. El estudio fue revisado y autorizado por el comité de ética e investigación del CRIT de Puebla.

Para la identificación de casos probables de alergia a las proteínas de la leche de vaca, se aplicó un cuestionario explorador de manifestaciones clínicas relacionadas.

Los niños con datos clínicos de alergia a las proteínas de la leche de vaca se incluyeron en una cohorte. Se analizaron las características demográficas y clínicas y se identificaron factores de riesgo de este tipo de alergia. A todos los niños se les indicó una dieta de supresión de proteínas de leche de vaca durante 12 meses. Después de la intervención con la dieta de supresión, todos los niños se evaluaron clínicamente mediante el cuestionario explorador utilizado en la evaluación inicial. En los casos de niños con dermatitis atópica, su gravedad se evaluó con el índice SCORAD (Score para Dermatitis Atópica).

Los datos se analizaron mediante estadística descriptiva. Se utilizó la prueba de χ^2 para diferencias de proporciones, con el apoyo del programa estadístico SigmaStat 3.5.

RESULTADOS

De 145 niños de 6 meses a 5 años de edad atendidos durante el periodo de estudio, se detectaron 26 casos con datos clínicos de alergia a las proteínas de la leche de vaca, lo que representó una frecuencia de 18%. El 69% de esos niños fueron de género masculino y la edad promedio de 2 años y 7 meses.

La principal causa de discapacidad en niños con manifestaciones clínicas de alergia a las proteínas de la leche de vaca fue la parálisis cerebral (69%). Cuadro 1

Los principales factores de riesgo de alergia a las proteínas de la leche de vaca identificados incluyeron: antecedente de manifestaciones clínicas persistentes en dos o más órganos y sistemas (100%), nacimiento por cesárea (77%), desnutrición (77%), antecedentes familiares de atopia (65%) y alimentación al seno materno durante menos de seis meses (65%). Cuadro 2

El 88% de los niños había recibido tratamientos previos sin alivio de los síntomas relacionados con la alergia a las proteínas de la leche de vaca. En 73% de los casos los padres refirieron múltiples cambios de fórmulas durante el primer año de vida. Diecinueve niños (73%) tuvieron un incremento ponderal variable. De siete niños (27%) que no mostraron incremento ponderal, dos tuvieron acidosis tubular renal relacionada con alergia a las proteínas de la leche de vaca.

Cuadro 1. Diagnóstico de discapacidad

Diagnóstico	*Frecuencia (%)*
Parálisis cerebral	69
Disgenesia cerebral	8
Síndrome genético en estudio	8
Asfixia al nacimiento	8
Síndrome de Down	4
Lesión cerebral axónica	4

Cuadro 2. Factores de riesgo de alergia a las proteínas de la leche de vaca identificados en los pacientes

Factores de riesgo	*Frecuencia (%)*
Afectación sugerente de atopia en dos o más órganos o sistemas	100
Nacimiento por cesárea	77
Desnutrición actual (percentil <3)	77
Alimentación al seno materno menor a seis meses	65
Familiar de primer grado con atopia	65
Prematurez (<37 semanas de gestación)	42
Ablactación temprana (antes de los seis meses)	27
Antecedente de enterocolitis necrotizante	19
Edad materna avanzada (>35 años)	11

Las manifestaciones más frecuentes asociadas con alergia a las proteínas de la leche de vaca en los niños evaluados en nuestro estudio, fueron las respiratorias (Cuadro 3). Veinticuatro pacientes tenían antecedente de infecciones respiratorias recurrentes, en la mayoría de los casos sin fiebre asociada. Posterior al retiro de las proteínas de la leche de vaca, las familias de todos los pacientes reportaron una disminución importante en la frecuencia de los síntomas respiratorios (p=0.001). Además, en los niños que recibían rehabilitación pulmonar por terapeutas profesionales del CRIT, se observó una disminución importante en la cantidad de secreciones expulsadas durante las terapias de higiene bronquial, aunada a mejoría en la saturación basal de oxígeno. La segunda manifestación respiratoria más frecuente fue la tos crónica.

Las manifestaciones digestivas más frecuentes incluyeron: estreñimiento (20/26), dolor abdominal

Cuadro 3. Frecuencia de síntomas sugerentes de alergia a la proteína de leche de vaca antes y después de una dieta de supresión

	Antes	*Después*	*Z, p*
Síntomas digestivos			
Disfagia	7	0*	(-2.646, 0.016)
Regurgitación frecuente	19	0*	(-4.359, 0.001)
Cólicos abdominales	20	0*	(-4.472, 0.001)
Dolor abdominal	11	0*	(-3.317, 0.001)
Vómito	6	0*	(-2.449, 0.031)
Anorexia	7	1*	(-2.449, 0.031)
Rechazo al alimento	20	1*	(-4,359, 0.001)
Diarrea crónica	8	0*	(-2.828, 0.008)
Diarrea con moco	6	0*	(-2.449, 0.031)
Sangrado en heces	4	0	(-2.000, 0.125)
Estreñimiento	20	2*	(-4.243, 0.001)
Lesiones perianales	8	0*	(-2.828, 0.008)
Síntomas respiratorios			
Congestión nasal	19	2*	(-4.123, 0.001)
Sibilancias	11	0*	(-3,317, 0.001)
Infecciones respiratorias crónicas	24	0*	(-4.899, 0.001)
Neumopatías	14	0*	(-3.742, 0.001)
Tos crónica	20	1*	(-4.359, 0.001)
Apnea	1	0	(-1.000, 1.000)
Laringoespasmo	5	0	(-2.236, 0.063)
Rinorrea anterior	13	0*	(-3.606, 0.001)
Rinorrea posterior	10	0*	(-3.162, 0.002)
Respiración oral	17	2*	(-3.873, 0.001)
Disnea	1	0	(-1.000, 1.000)
Otitis	2	0	(-1.414, 0.05)
Síntomas dermatológicos			
Dermatitis atópica	13	0*	(-3.606, 0.001)
Angioedema	1	0	(-1.000, 1.000)
Urticaria	4	0	(-2.000, 0.125)
Síntomas neurológicos			
Irritabilidad	17	0*	(-4.123, 0.001)
Llanto nocturno	17	1*	(-4.000, 0.001)
Alteraciones en el patrón de sueño	12	0*	(-3.464, 0.001)
Sistémicos			
Anafilaxia	0	0	-

Las frecuencias se obtuvieron de observaciones de 26 pacientes con diagnóstico de alergia a la proteína de leche de vaca antes y después de una dieta de supresión.
* Las diferencias se consideraron estadísticamente significativas cuando se obtuvo un nivel de significación ($p < 0.05$). Prueba de Wilcoxon.

tipo cólico (20/26), rechazo al alimento (20/26) y regurgitaciones (19/26). La mayoría de los niños con estreñimiento habían recibido tratamiento con laxantes sin obtener respuesta. Después de la dieta de supresión, el estreñimiento persistió en sólo dos pacientes y el rechazo al alimento en uno, mientras que el dolor abdominal y las regurgitaciones cedieron en todos los pacientes previamente afectados (p=0.001).

Otras manifestaciones incluyeron: irritabilidad (65%), llanto nocturno (65%), alteraciones del sueño (46%) y trastornos dermatológicos (50%). La dermatitis atópica leve fue la manifestación cutánea más común. Todas estas manifestaciones desaparecieron o disminuyeron significativamente después de la dieta de supresión de proteínas de leche de vaca (p=0.001).

DISCUSIÓN

En México los datos epidemiológicos de la alergia a las proteínas de la leche de vaca son limitados. Aunque es una entidad frecuente, comúnmente es subdiagnosticada. La prueba DBPCFC es actualmente el patrón de referencia para el diagnóstico, pero la prueba de supresión del alergeno con observación de la respuesta clínica es una alternativa útil.[3,6,8,28,29] En la práctica clínica es difícil diferenciar las reacciones medidas por IgE de las generadas por otros mecanismos. En una proporción importante de pacientes con alergia a las proteínas de la leche de vaca no se identifican anticuerpos anti-IgE contra proteínas de la leche de vaca.[30,31]

La alergia a las proteínas de la leche de vaca ocasiona una gran variedad de manifestaciones clínicas con intensidad variable. De acuerdo con diferentes autores, las manifestaciones más frecuentes de la alergia a las proteínas de la leche de vaca son las digestivas, que ocurren incluso en 60% de los pacientes. Con menor frecuencia ocurren las dermatológicas y las respiratorias.[16-19,31] Sin embargo, en nuestra población las manifestaciones reportadas con más frecuencia fueron las respiratorias (92%), principalmente las infecciones recurrentes, que disminuyeron después de la supresión de la leche de vaca en todos los pacientes afectados.

En nuestro grupo de estudio, las manifestaciones digestivas ocuparon el segundo lugar en frecuencia (77%). Se ha reportado mayor prevalencia de ERGE patológica en niños con alergia a las proteínas de la leche de vaca en comparación con los niños sin alergia (50 y 10%, respectivamente).[3,8,20,23] En este estudio, incluso 76% de los pacientes tenía datos clínicos sugerentes de ERGE, principalmente regurgitaciones y en algunos casos vómito. En un estudio realizado en niños con estreñimiento sin respuesta a laxantes administrados durante dos meses, se encontró que 77.7% padecía alergia a las proteínas de la leche de vaca. De manera similar, en nuestro estudio encontramos que 77% de los niños con datos clínicos de alergia a las proteínas de la leche de vaca tenían estreñimiento resistente al tratamiento con laxantes.[5,32,33] Asimismo, si bien no hay descripciones previas al respecto, encontramos que los niños de nuestro estudio tenían con frecuencia irritabilidad, llanto nocturno y alteraciones del sueño, que consideramos manifestaciones neurológicas, si bien en algunos casos podrían haber sido secundarios a afectación a otros órganos o sistemas. Finalmente, a diferencia de los datos epidemiológicos derivados de muchos otros estudios, las manifestaciones dermatológicas ocuparon el tercer lugar en frecuencia en el nuestro, y de manera similar a otros estudios, la dermatitis atópica fue el trastorno más común.

Aunque hay factores de riesgo de alergia a las proteínas de la leche de vaca difíciles de modificar, diversas intervenciones pueden implementarse para ayudar a reducir riesgos. En este estudio observamos que 77% de los niños había recibido fórmulas infantiles desde el nacimiento, y en algunos casos más de seis fórmulas diferentes durante el primer año. Además, 65% recibieron alimentación al seno materno durante un periodo menor al recomendado por la Organización Mundial de la Salud (más de seis meses). Estos datos resaltan la necesidad de mayor promoción de la alimentación al seno materno en nuestra población.[3,6,34]

La mayoría de los pacientes con datos clínicos de alergia a las proteínas de la leche de vaca en nuestro estudio había recibido múltiples tratamientos para el control de las manifestaciones crónicas respiratorias, digestivas o dermatológicas, sin conseguir mejoría clínica significativa, lo que se relacionó con la falta de diagnóstico oportuno. Esta situación contribuye al deterioro clínico y de la calidad de vida de los pacientes afectados. Sin embargo, en todos los casos observamos un alivio notable de las manifestaciones clínicas después de seguir una dieta de supresión de proteínas de leche de vaca, lo que resalta la utilidad diagnóstica y terapéutica de este procedimiento. Asimismo, la reducción en la irritabilidad y la mejoría en la calidad del sueño en estos niños, obtenidas mediante la dieta de supresión, permiten mejor apego y mayor rendimiento de sus terapias físicas, favoreciendo en gran medida a su proceso de rehabilitación.

CONCLUSIONES

La alergia a las proteínas de la leche de vaca es frecuente en niños con discapacidad. Las manifestaciones más frecuentes fueron las respiratorias, seguidas por las digestivas, neurológicas y dermatológicas. La dieta de supresión de proteínas de leche de vaca en todos los casos con datos clínicos de alergia a las proteínas de la leche de vaca que fue un procedimiento útil para el diagnóstico y control de las manifestaciones clínicas relacionadas con este tipo de alergia alimentaria.

Agradecimientos

Agradecemos de manera especial al M.C. Guillermo Castellanos Barroso y M.C. Dulce Maria Castro Coyotl por la revisión y el análisis de este artículo.

REFERENCIAS

1. Schnabel E, Sausenthaler S. Prospective association between food sensitization and food allergy: results of the LISA birth cohort study. Clin Exp Allergy 2010;40:450-7.
2. Ostblom E, Nilsson C. Diagnosing food allergy in children is a challenge. Clin Exp Allergy 2010;40:368-9.
3. Koletzko S, Niggeman B, Arato A. Diagnostic approach and management of cow's-milk protein allergy in Infants and children: ESPGHAN GI committee practical guidelines. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2012;55:221-7.
4. Kneepkens F, Meijer Y. Clinical Practice. Diagnosis and treatment of cow's milk allergy. Eur J Pediatr 2009;168:891-6.
5. EL-Hodhod M, Younis N, Zaitoun Y. Cow's Milk Allergy Related pediatric constipation: appropriate time of milk tolerance. Pediatr Allergy Immunol 2010;21:e407-e12.
6. Comité Nacional de Guías de Práctica Clínica. Manejo de la Alergia a la proteína de la leche de vaca. Guías de práctica clínica. México: Secretaría de Salud, 2011.
7. Kemp AS, Hill DJ, Allen KJ, et al. Guidelines for the use of infant formulas to treat cow's milk protein allergy: an Australian consensus panel opinion. Med J Aust 2008;188:109-12.
8. Cervantes-Bustamante R, Sanchez-Pérez MP, Bacarreza Nogales D. Actualidades en alergia a la proteína de leche de vaca. Rev Enfer Infec Ped 2007;21:51-9.
9. Vanto T, Helppilä S, Juntunen-Backman K, et al. Prediction of the development of tolerance to milk in children with cow's milk hypersensitivity. J Pediatr 2004;144:218-22.
10. Fernández-Rivas M. Food allergy in alergológica-2005. J Investig Allergol Clin Immunol 2009;19:37-44.
11. Caffarelli C, Baldi F, Calzone L, et al. Cow's milk protein allergy in children: a practical guide. Ital J Pediatr 2010;36:5
12. Cadena-León JF, Cervantes-Bustamante R, Montijo-Barrios E. Métodos diagnósticos de alergia a la proteína de la leche de vaca. Revisión cualitativa de la literatura. Alerg, Asma Inmunol Pediatr 2009;18:113-20.
13. Sabra A, Bellanti JA, Rais JM. IgE and non-IgE food allergy. Ann Allergy Asthma Immunol 2003;90:71-6.
14. Koplin J, Allen K, Gurrin L. Is Caesarean Delivery associated with sensitization to food allergens and IgE-mediated food allergy: a systematic review. Pediatr Allergy Immunol 2008;19:682-7.
15. Metsälä J, Lundqvist A, Kaila M. Maternal and perinatal characteristics and the risk of cow's milk allergy in Infants up to 2 years of age: a case-control study nested in the Finnish population. Am J Epidemiol 2010;171:1310-6.
16. Kattan JD. Milk and soy allergy. Pediatr Clin North Am 2011;58:407-26.
17. Sampson HA, Anderson JA. Summary and recommendations: classification of gastrointestinal manifestations due to immunologic reactions to foods in infants and young children. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2000;30:S87-S94.
18. American Academy of Pediatrics. Committee on Nutrition. Hypoallergenic infant formulas. Pediatrics 2000;106:346-9.
19. Magazzú G, Scoglio R. Gastrointestinal Manifestations of cow's milk allergy. Ann Allergy Asthma Immunol 2002; 89(Suppl): 65-8.
20. Salvatore S, Vandenplas Y. Gastroesophageal reflux and cow milk allergy: is there a link? Pediatrics 2002;110:972-84.
21. Iacono G, Carroccio A, Cavataio F, et al. Gastroesophageal reflux and cow's milk allergy in infants: A prospective study. J Allergy Clin Immunol 1996;97:822-7.
22. ESPGAN Working Group. Diagnostic criteria for food allergy with predominantly intestinal symptoms. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1992;14:108-12.
23. Vandenplas Y, Goyvaerts H, Helven R et al. Gastroesophageal reflux as measured by 24-hour pH monitoring in 509 healthy infants screened for risk of sudden death syndrome. Pediatrics 1991;88:834-40.
24. Iacono G, Carroccio A, Montalto G. Severe infantile colic and food intolerance: a long-term prospective study. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1991;12:332-5.
25. Bahna SL. Clinical expressions of food allergy. Ann Allergy Asthma Immunol 2003;90(Suppl 3):41-4.
26. Host A. Cow's Milk allergy and intolerance in infancy. Some clinical, epidemiological and immunological aspects. Pediatr Allergy Immunol 1994;5(Suppl 5):1-36.
27. Sicherer SH. Food Allergy: When and how to perform oral challenges. Pediatr Allergy Immunol 1999;10:226-34.
28. Schander J, Oudsen S, Forget P. Follow up study of cow's milk protein intolerance infants. Eur J Pediatr 1992;151:783-5.
29. Fiocchi A, Brozek J, Schünemann H, et al. World Allergy Organization (WAO) diagnosis and rationale for action against cow's milk allergy (DRACMA) guidelines. Pediatr Allergy Immunol 2010;21(Suppl 21):1-125.
30. Klemola T, Vanto T, Juntunen-Backman K. Allergy soy formula and to extensively hydrolyzed whey formula in infants with cow's milk allergy: a prospective, randomized study with a follow-up to the age of 2 years. J Pediatr 2002;140:219-24.
31. Eggesbo M, Botten G, Halvorsen R. The prevalence of CMA/CMPI in young children: the validity of parentally perceived reactions in a population-based study. Allergy 2001;56:393-402.

32. Biggs WS, Dery WH. Evaluation and treatment of constipation in infants and children. Am Fam Physician 2006;73:469-77.
33. Andiran F, Dayi S, Mete E. Cow's milk consumption in constipation and anal fissure in infants and young children. J Paediatr Child Health 2003;39:329-31.
34. Shek LP, Bardina L, Castro R, et al. Humoral and cellular responses to cow milk proteins in patients with milk-induced IgE-mediated and non-IgE-mediated disorders. Allergy 2005;60:912-9.