ALERGIA A LA PROTEÍNA DE LA LECHE DE VACA. EVALUACIÓN DE SU RESOLUCIÓN ESPONTÁNEA POR MEDIO DE DESAFÍOS DOBLE CIEGO PLACEBO CONTROLADOS

Cows milk allergy. An assesment of its spontaneous resolution through double blind placebo controlled challenges.

Martín Bozzola[1], Paola Marchetti[1], Mariana Cosentino[2] Mariana Corti[2], Natalia Petriz[3], Claudio Parisi[3]

RESUMEN

Introducción. La alergia a la leche de vaca (APLV) es un problema sanitario global. Su diagnóstico adecuado y su seguimiento son esenciales ya que la leche de vaca es un alimento importante en la dieta de muchos lactantes. Los desafíos orales doble ciego controlados por placebo (DDCPC) son la herramienta ideal para el diagnóstico y seguimiento de las alergias alimentarias. Este estudio describe las características evolutivas de pacientes con APLV y las posibles variables que la pudieran modificar.
Material y métodos. Se estudiaron pacientes con diagnóstico de APLV previo con desafíos abiertos. Se catalogaron las reacciones de acuerdo a la normativa DRACMA. Positivas fueron las pruebas en las que se presentaron alteraciones clínicas o variaciones hemodinámicas. Negativas fueron aquellas en las que el paciente toleró la leche. Se consideraron edades de inicio y de realización del DDCPC, sexo y patología de APLV.
Resultados. Se estudiaron 106 pacientes (50 masculinos, 56 femeninos), promedio edad de inicio de síntomas 5,31 m (rango: 1-48 meses) y al procedimiento 23,14 m (5 meses - 5 años), y 13 pruebas positivas. Un conjunto se refirió al mecanismo fisiopatológico y se dividió en IgE mediadas (n=55) con 8 pruebas positivas y mixtas/celulares (n=51) con 5 pruebas positivas. Otro conjunto fueron no gastrointestinales (n=61) con 7 pruebas positivas y gastrointestinales (n=45) con 6 pruebas positivas. Todos los grupos fueron similares en cuanto a las variables demográficas. El sexo masculino y el diagnóstico de anafilaxia fueron factores de riesgo para no resolver su APLV (p=0,0125 y p=0,002 respectivamente).
Conclusiones. El momento de resolución de la APLV es independiente del mecanismo fisiopatológico subyacente o la edad de inicio de los síntomas. En general resuelven el problema de manera espontánea hacia los dos años de vida en más de un 87% de los casos. El sexo masculino (en IgE mediadas) y el antecedente de anafilaxia podrían ser factores de riesgo para tener menos probabilidades de resolver la APLV.

Palabras claves: alergia a la proteína de la leche de vaca, desafío oral doble ciego placebo controlado, evolución de alergia a leche de vaca, sexo, anafilaxia, resolución espontánea.

ABSTRACT

Introduction: Cow´s milk allergy (CMA) is a global health issue. A proper diagnosis and follow up become essential. Double blind placebo controlled challenges (DBPCC) is the gold standard for this purpose. This paper describes clinical evolution and characteristics of CMA, as well as variables that may modify the affection course.
Methods & Material: A group of patients, with a previous diagnosis of CMA by open challenges, has been studied and its results cataloged according to DRACMA guidelines. Tests with hemodynamic changes or clinical symptoms were considered as positives, while those with no clinical reaction were considered as negatives. Variables involved were: age of symptoms starting, age of DBPCC performing, gender and CMA clinical manifestations.
Results: 106 patients has been studied (50 male, 56 female), with a median age of 5,31 mo (range 5 – 48 mo) at the starting symptoms, and a median age of 23,14 mo (range 5 mo – 5 y) at the performing of DBPCC. 13 tests were negative. As regards to the different immune mechanisms, 55 were IgE dependent (8 negative), and 51 were mediated by mixed/cellular (5 negative). Patients were divided into two groups: with gastrointestinal symptoms (n=45) and with no gastrointestinal symptoms (n=61). They showed 6 and 7 negative results, respectively. All groups were similar. Male gender, and anaphylaxis diagnosis turned out to be risk factors not to resolve CMA (p=0,0125 and p=0,002 respectively).
Conclusions: CMA resolution is independent of the immune mechanisms involved or the age of its symptoms starting. CMA is solved spontaneously towards the age of two in 87% of the cases. Male gender, and anaphylaxis may become risk factors not to resolve CMA.

Key words: cow's milk allergy, double blind placebo controlled challenge, cow's milk allergy outcome, sex, anaphylaxis, spontaneous resolution.

ARCHIVOS DE ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA 2015;46(2):44-48

INTRODUCCIÓN

Se calcula que alrededor de 11-26 millones de personas de la población europea sufren alergia alimentaria, lo que representa un problema sanitario global[1]. El estudio EuroPrevall ha sido de gran ayuda en la comprensión de la prevalencia del problema[2].
La alergia a la proteína de la leche de vaca se considera el resultado de un defecto para desarrollar un proceso de tolerancia oral adecuado[3,4]. Como se trata de una reacción de hipersensibilidad determinada por mecanismos inmunitarios específicos, se divide en dos grandes grupos. Por

1. *Sección Alergia e Inmunología Pediátrica, Hospital Británico de Buenos Aires. CABA.*
2. *Servicio de Pediatría. Hospital Británico de Buenos Aires. CABA.*
3. *Sección de Alergia Pediátrica, Hospital Italiano de Buenos Aires. CABA, Rep. Argentina.*

Correspondencia: mbozzola@gmail.com

Los autores declaran no poseer conflictos de intereses.

Recibido: 08/2013 | Aceptado: 08/2014

Tabla 1. Características de los pacientes estudiados según fisiopatología y cuadro clínico.

Todos los pacientes (n=106)		
Edad de inicio de síntomas	Promedio: 5,31 m (5-48 m)	Mediana: 4 m
Sexo	Masculinos: 50 Femeninos: 56	47,16% 52,83%
Edad al DDCPC	Promedio: 23,14 m	Mediana: 19 m
Patología IgE mediadas (n=55)		
Edad de inicio de síntomas	Promedio: 5,36 m (1-48 m)	Mediana: 5 m
Sexo	Masculino: 30 Femenino: 25	54,54% 45,45%
Edad al DDCPC	Promedio: 25,63 m (5 m-5 años	Mediana: 20 m
Patologías mixtas o celulares (n=51)		
Edad de inicio de síntomas	Promedio: 5,39 m (1-48 m)	Mediana: 3 m
Sexo	Masculino: 20 Femenino: 31	39,21% 60,78%
Edad al DDCPC	Promedio: 21,12 m (5 m-5 años)	Mediana 15 m
Patología no gastroenterológica (n=61)		
Edad de inicio de síntomas	Promedio: 5,34 m (1-48 m)	Mediana 5 m
Sexo	Masculino: 32 Femenino: 29	52,45% 47,54%
Edad al DDCPC	Promedio: 25,18 m (5 m-5 años)	Mediana: 20 m
Patología gastroenterológica (n=45)		
Edad de inicio de síntomas	Promedio: 5,42 m (1-48 m)	Mediana: 3 m
Sexo	Masculino: 18 Femenino: 27	40% 60%
Edad al DDPCP	Promedio: 20,82 m (5 m-5 años)	Mediana: 15 m

un lado, esta hipersensibilidad puede estar mediada por la inmunoglobulina E (IgE) y manifestarse como una expresión fenotípica de atopia, junto con (o en ausencia de) dermatitis atópica, rinitis alérgica y/o asma. Este mecanismo es el responsable de la expresión más extrema representada por el *shock* anafiláctico. Por otra parte, un subconjunto de pacientes padecen de una hipersensibilidad no mediada exclusivamente por IgE, sino de tipo mixto (IgE y celular), celular o provocada por otros mecanismos, que se presenta en mayor medida con síntomas gastrointestinales como reacción a la ingestión del alimento[5]. Las proteínas de leche de vaca constituyen los alergenos alimentarios que recibe inicialmente el lactante en forma masiva en su dieta, y por lo tanto son los primeros en entrar en contacto con la mucosa gastrointestinal[6].

Aunque la leche de vaca contiene varias proteínas capaces de provocar hipersensibilidad, las reacciones pueden desencadenarse ante el estímulo de tan solo una de ellas o de uno solo de sus epitopes[7,8]; incluso puede observarse en niños alimentados exclusivamente a pecho materno (aunque con una baja prevalencia del 0,5%) con una presentación leve-moderada, dado que la concentración de la proteína de la leche de vaca consumida por la madre y que pasa a su leche es 100.000 veces menor que en la leche de vaca[9].

La APLV suele tener una evolución favorable con resolución espontánea en un 80% de los casos hacia los 5 años de vida[10].

Aunque existen métodos indirectos para definir la presencia de APLV [8,11,12], el desafío oral, doble ciego, placebo controlado (DDCPC) es considerado el estándar de oro para su diagnóstico[13]. Además es indispensable realizarlo al momento del alta del paciente, ya que de esta manera se garantiza la evidencia del desarrollo de tolerancia hacia el alimento[14].

El objetivo primario de este estudio es verificar el momento de resolución de los síntomas de APLV comparando los diferentes mecanismos fisiopatológicos y según el paciente presentara síntomas gastrointestinales o extra intestinales.

Como objetivos secundarios se evaluarán los posibles factores de riesgo para no presentar resolución espontánea de APLV al momento de realizar las pruebas.

MATERIAL Y MÉTODOS

TIPO DE ESTUDIO

Estudio descriptivo, retrospectivo de una población con APLV diagnosticada previamente por desafíos abiertos no controlados, un método de validez aceptada[14,15], a la que se la somete a una DDCPC con leche de vaca para determinar la generación de tolerancia oral. El estudio contó con el aval del Comité de Revisión Institucional. Debido a que se trataba de un estudio restrospectivo de una metodología reconocida se consideró que no era necesario un consentimiento informado dirigido especialmente para este estudio, sino el general para la realización del procedimiento.

POBLACIÓN:

Se estudiaron pacientes evaluados en dos centros asistenciales de alergia pediátrica que fueron sometidos a un DDCPC de seguimiento para evaluar la persistencia de

TABLA 2. Resultados de las pruebas de seguimiento según el mecanismo subyacente o el cuadro clínico predominante.

	N	Positivas	%	Negativas	%
Todos los pacientes	106	13	12,26	93	87,73
IgE mediadas	55	8	14,54	47	85,45
Mixtas/celulares	51	5	9,80	46	90,20
No gastroenterológicas	61	7	11,47	54	88,52
Gastroenterológicas	45	6	13,33	39	86,66

síntomas relacionados con APLV. Todos los pacientes fueron diagnosticados inicialmente con pruebas de desafíos abiertos no controlados realizados en ambiente domiciliario o institucional luego de un período de eliminación del alimento de 4 a 6 semanas indicado por el mismo grupo de investigación, con excepción de pacientes con patología compatible con anafilaxia a los que, por una cuestión de seguridad, se les realizó la determinación de IgE específica para las proteínas de la leche. Se obtuvieron datos demográficos de los pacientes como la edad de comienzo de síntomas, la edad de realización de la prueba, el resultado de ella, el sexo predominante y el tipo de patología.

CATEGORIZACIÓN DE LAS PATOLOGÍAS PROVOCADAS POR APLV

Las patologías fueron catalogadas según su mecanismo fisiopatológico adaptando la clasificación sugerida por las guías DRACMA de la World Allergy Organization en: a) mediadas por IgE: urticaria, angioedema, síndrome de alergia oral, alergia gastrointestinal inmediata (vómitos, cólicos, diarrea), rinitis, *shock* anafiláctico; b) mixtas: dermatitis atópica, esofagitis eosinofílica, gastroenteritis eosinofílica, asma; c) celular: enterocolitis eosinofílica, proctocolitis alérgica, síndrome de Heiner[14]. En este caso se utilizaron dos categorizaciones. Por un lado las patologías mediadas estrictamente por IgE y por otro el conjunto de mixtas/celulares.

METODOLOGÍA DE LAS PRUEBAS DESENCADENANTES

El momento elegido para realizar las pruebas desencadenantes fue cuando el paciente hubiese alcanzado el año de vida o bien hubieran pasado seis meses desde la última ingesta de leche de vaca que hubiese provocado la aparición de síntomas, lo que sucediese último[13,16].

1. **Pacientes con patología IgE mediada:** las pruebas se iniciaron con placebo (en general el reemplazo lácteo utilizado rutinariamente por el niño) y luego se administraron cantidades crecientes de leche de vaca en polvo, comenzando con dosis que no suelen provocar síntomas y se progresaron duplicando la última cantidad recibida y bien tolerada con intervalos de 20 minutos (500 mg, 1 g, 2 g, 4 g, 8 g). El ciego del paciente se obtuvo enmascarando el alimento en un puré de frutas o verduras preparado de una manera diferente de la que el niño habitualmente consumía. El ciego del observador se obtuvo a través de la evaluación del paciente por una enfermera que desconocía la cantidad de leche administrada y que controló estrictamente los signos vitales y la aparición de síntomas compatibles con el cuadro clínico inicial por el cual se arribó al diagnóstico. El tercer observador lo constituyó el médico tratante que conocía las dosis administradas de manera exacta. En estos casos la evaluación inmediata se realizó a los 30 minutos y la mediata a las 2 hs de finalizada la última dosis.
2. **Pacientes con patología no mediada por IgE:** se administró inicialmente una cantidad de placebo, seguido por dosis de carga de leche de vaca en polvo a razón de 0,15 gramos de proteína/kg de peso en dos dosis, separadas entre sí por un intervalo de una hora. La metodología de realización del ciego fue idéntica a la descripta en el apartado anterior. La lectura inmediata de estas pruebas fue considerada a 2 hs de finalizada la prueba y la mediata a 2 a 7 días, dependiendo de la patología considerada.

INTERPRETACIÓN DE LAS PRUEBAS DESENCADENANTES

Según la denominación de la guía DRACMA de la Organización Mundial de Alergia, se consideraron **positivas** a las pruebas que presentaron un aumento de la frecuencia cardíaca en un 20% y disminución de la tensión arterial del 20%, o bien la aparición de síntomas asociados a los datos clínicos previos del paciente[14]. Los resultados **negativos** correspondieron a aquellas pruebas que no revelaron datos clínicos compatibles con hipersensibilidad.

EVALUACIÓN ESTADÍSTICA

Los datos de los pacientes se reportaron a través de una planilla *online* (https://docs.google.com/spreadsheet/viewform?formkey=dERVZldLUjhhbFVNMTZwb2p6RURBZFE6MQ#gid=0) que automáticamente cargaba los datos a una planilla de cálculo que luego fue utilizada para la obtención cruda de los datos.

Para el análisis de las variables estudiadas se utilizó el programa de estadística STATA9. Para las variables no paramétricas se realizó el *test* de chi cuadrado (χ^2), y *t* de Student para las paramétricas.

RESULTADOS

Se estudiaron en total 106 pacientes. De estos, 50 eran del sexo masculino (47,17%) y 56 del femenino (52,83%). En la **Tabla 1** se resumen las características demográficas de los pacientes según el mecanismo fisiopatológico (IgE me-

TABLA 3. Relación del sexo con la probabilidad de presentar una prueba desencadenante de seguimiento negativa.

Población	χ2	p	IC95%*	Significancia
Todos los pacientes	2,49	0,11	0,058-1,485	ns §
IgE mediadas	6,24	0,0125	**	s †
Mixtas/celulares	0,71	0,4	0,0075-4,42	ns §
No gastrointestinales	3,41	0,064	0,065-51,35	ns §
Gastrointestinales	0,13	0,72	0,058-5,77	ns §

**: intervalo de confianza del 95%. **: al tener un cero en una celda, no se puede realizar un cálculo exacto del IC. §: no significativo estadísticamente (ns). †: significativo estadísticamente (s).*

diada o mixta/celular), y según el tipo de patología presentada (no gastroenterológica cuando las afecciones eran extradigestivas y gastroenterológicas). Todos los grupos fueron estadísticamente similares entre sí.

Del total, 13 pacientes (12,26%) presentaron pruebas de seguimiento positivas y 93 negativas (87,73%). En la **Tabla 2** se resumen los resultados de las pruebas de seguimiento realizadas clasificadas según su mecanismo fisiopatológico o su predominancia de cuadro clínico.

Se analizó la posible relación entre los resultados positivos de seguimiento y el mecanismo fisiopatológico subyacente. Esto dio como resultado χ^2=0,55 (p=0,45) e IC95% de 0,41-6,52. Por otra parte, se compararon los dos grupos de cuadros clínicos separando los netamente gastrointestinales de aquellos ajenos al aparato digestivo. El resultado según el análisis fue χ^2=0,08 (p=0,77) e IC95% de 0,30-4,48.

En la patología mediada por IgE se incluyeron 8 pacientes con antecedentes de anafilaxia. Cuatro de dichos pacientes presentaron una prueba positiva. La evaluación aislada de este antecedente como factor de riesgo para no resolver la APLV sin importar su origen fue χ^2=9,47 (p=0,002) e IC95% de 1,26-42,92 (media: 7,82).

Se evaluó el sexo como posible factor de riesgo de presentar predominantemente alguna de las formas fisiopatológicas o clínicas. Los resultados a través del análisis de χ^2 se puede observar en la **Tabla 3.**

DISCUSIÓN

Los desafíos doble ciego placebo controlados (DDCPC) constituyen el estándar de oro en el diagnóstico de la alergia alimentaria. La leche de vaca (o maternizada) es uno de los alimentos básicos, difícilmente reemplazable en la nutrición infantil y un componente importante en las rutinas sociales alimentarias[17-19]. Por este motivo, es importante hacer un diagnóstico adecuado de APLV[20,21], pero también realizar un estrecho seguimiento para encontrar el momento en que el niño afectado pudiera haber resuelto espontáneamente su condición[14]. Este trabajo busca describir las características evolutivas de una población pediátrica con APLV respecto a su resolución espontánea a través de DDCPC y si existe alguna variable que pudiera influir en este desarrollo.

Como primer dato relevante, encontramos que el 87,73% de los pacientes, sin importar el mecanismo fisiopatológico subyacente o la entidad clínica involucrada, resuelven la APLV en un promedio de edad de 23,14 meses (media 19 m) confirmado a través de una prueba de DDCPC. Si se estratifica según los mecanismos fisiopatológicos o las entidades clínicas, podemos encontrar pequeñas variaciones que no son estadísticamente significativa **(Tabla 1).**

Este dato se contrapone con otros datos que encuentran estos porcentajes de resolución más adelante en la vida[10,22,23]. Aunque no se estudiaron específicamente las bandas de edad de resolución, el rango hasta 48 meses es más corto que la de otros estudios previos. La posible explicación de este problema es que el seguimiento de los pacientes esté sesgado por el centro de atención. De esta manera, centros de menor complejidad suelen tener pacientes con rápida tendencia a la resolución, mientras que los de referencia nacional o internacional presentan una población más compleja, de peor evolución y menores posibilidades de resolución espontánea[24].

Otro punto de interés es que la prevalencia de pacientes con patología IgE mediada fue similar a la mixta o estrictamente celular. Si lo llevamos a patologías específicas, podemos ver que también es similar la presencia de entidades gastrointestinales que las extra digestivas.

Cabe destacar que se realizaron DDCPC en pacientes con anafilaxia. Este procedimiento podría estar contraindicado en estos individuos, pero las evidencias actuales avalan la posibilidad y necesidad de realizarlo para confirmar el diagnóstico de una manera relativamente segura[25,26]. El estudio de este diagnóstico como variable predictora de una evolución negativa, con falta de resolución de síntomas, indicó que aquellos niños que presentan como diagnóstico inicial anafilaxia tienen casi 8 veces más probabilidades de no resolver su APLV que el resto de los individuos que padecen otros tipos de expresiones clínicas (p=0,002).

Cuando se evaluaron las edades de inicio de patología y de resolución de síntomas, no se encontraron diferencias significativas, lo que demuestra que, independientemente del mecanismo fisiopatológico subyacente o la patología expresada, las edades son similares para todos los diferentes grupos.

También se estudió la importancia del sexo en la resolución de la APLV. En este caso, fue significativo que los varones tuvieran una menor tendencia a la resolución espontánea que el sexo femenino cuando la patología era IgE mediada. En pacientes adultos, existiría una mayor percepción (aunque errada) del sexo femenino sobre el padecimiento de alergia alimentaria[27]. No se encontraron diferencias significativas según el sexo en las patologías mixtas/celulares o bien según fueran entidades gastrointestinales o no.

Esto es relevante, ya que este estudio se realizó desde servicios de alergia pediátrica y no desde la gastroenterología. Posiblemente sean de importancia dos cuestiones: la primera es que el médico alergista debería acercarse al conocimiento de las patologías gastroenterológicas y la segunda es que se debería comenzar a trabajar más estrechamente entre alergistas y gastroenterólogos.

Como resumen final, podemos afirmar que en nuestro centro de atención el 87,73% de los niños resuelven espontáneamente su APLV hacia los 2 años de vida, que el sexo masculino es un factor de riesgo de continuar con patología de APLV IgE dependiente y que el antecedente de anafilaxia es un importante factor de riesgo para no resolver la APLV, cualquiera fuera su presentación clínica.

Este trabajo aporta una primera experiencia en Argentina sobre el desarrollo del DDCPC como herramienta para seguimiento de pacientes con APLV. Demuestra que es un procedimiento factible y que es capaz de ofrecer un resultado confiable para el alta de los pacientes con APLV. La debilidad de este ensayo es que el número de pacientes por patología aún es limitado y se requiere de un seguimiento posterior de aquellos pacientes que no hayan resuelto su patología en edades más avanzadas. Por otra parte, es necesario que se profundicen los conocimientos locales sobre la prevalencia y formas de presentación clínica. Esto redundará en un beneficio adicional para la práctica diaria alergológica y gastroenterológica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fiocchi A, Schünemann HJ, Brozek J, Restani P, Beyer K, et al. Diagnosis and Rationale for Action Against Cow□ Milk Allergy (DRACMA): a summary report. J Allergy Clin Immunol 2010;126(6):1119-28.e12.
2. McBride D, Keil T, Grabenhenrich L, Dubakiene R, Drasutiene G, et al. 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(3):230-9.
3. Allen KJ, Martin PE. Clinical aspects of pediatric food allergy and failed oral immune tolerance. J Clin Gastroenterol 2010;44(6):391-401.
4. Berin MC. Mucosal antibodies in the regulation of tolerance and allergy to foods. Semin Immunopathol 2012;34(5):633-42.
5. Boyce JA, Assa□d A, Burks AW, Jones SM, Sampson HA, et al. 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(6 Suppl):S1-58.
6. Chahine BG, Bahna SL. The role of the gut mucosal immunity in the development of tolerance versus development of allergy to food. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2010;10(4):394-9.
7. Cong YJ, Li LF. Identification of the critical amino acid residues of immunoglobulin E and immunoglobulin G epitopes in beta-lactoglobulin by alanine scanning analysis. J Dairy Sci 2012;95(11): 6307-12.
8. Sampson HA. Update on food allergy. J Allergy Clin Immunol, 2004;113(5):805-19; quiz 820.
9. Denis M, Loras-Duclaux I, Lachaux A. Cow□ milk protein allergy through human milk. Arch Pediatr 2012;19(3):305-12.
10. Bishop JM, Hill DJ, Hosking CS. Natural history of cow milk allergy: clinical outcome. J Pediatr 1990;116(6): 862-7.
11. Nocerino R, et al. Atopy patch tests are useful to predict oral tolerance in children with gastrointestinal symptoms related to non-IgE-mediated cow□ milk allergy. Allergy 2013;68(2):246-8.
12. Sampson HA. Improving in-vitro tests for the diagnosis of food hypersensitivity. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2002;2(3):257-61.
13. Sampson HA, et al. Standardizing double-blind, placebo-controlled oral food challenges: American Academy of Allergy, Asthma & Immunology-European Academy of Allergy and Clinical Immunology PRACTALL consensus report. J Allergy Clin Immunol 2012;130(6):1260-74.
14. Fiocchi A, et al. World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow□ Milk Allergy (DRACMA) Guidelines. Pediatr Allergy Immunol 2010;21 Suppl 21:1-125.
15. Mendonca RB, et al. Open oral food challenge in the confirmation of cow□ milk allergy mediated by immunoglobulin E. Allergol Immunopathol (Madr) 2012;40(1):25-30.
16. Toca MC, Sosa PC, Furnes R, Cruchet S. Consenso Iberoamericano en el diagnóstico y tratamiento de la alergia a la proteína de la leche de vaca. http://www.laspghan.org/index.php/documentos/gastroenterologia/item/176-nuevo-aplv-consenso-iberolationamericano. Revisado Julio 2013, 2011.
17. Agostoni C, Turck D. Is cow□ milk harmful to a child□ health? J Pediatr Gastroenterol Nutr 2011;53(6):594-600.
18. Huang F, Kim JS. IgE-mediated cow□ milk allergy in children. Curr Allergy Asthma Rep 2012;12(6):630-40.
19. Pyrhonen K, et al. Occurrence of parent-reported food hypersensitivities and food allergies among children aged 1-4 yr. Pediatr Allergy Immunol 2009;20(4):328-38.
20. Ahrens B, et al. Differential diagnosis of food-induced symptoms. Pediatr Allergy Immunol 2008;19(1):92-6.
21. Terracciano L, et al. How DRACMA changes clinical decision for the individual patient in CMA therapy. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2012;12(3):316-22.
22. Dias A, Santos A, Pinheiro JA. Persistence of cow□ milk allergy beyond two years of age. Allergol Immunopathol (Madr) 2010;38(1):8-12.
23. Wood RA, et al. The natural history of milk allergy in an observational cohort. J Allergy Clin Immunol 2013;131(3):805-12.
24. Wood RA. The natural history of food allergy. Pediatrics 2003;111(6 Pt 3):1631-7.
25. Vlieg-Boerstra BJ, et al. Should children with a history of anaphylaxis to foods undergo challenge testing? Clin Exp Allergy 2008;38(12):1935-42.
26. Simons FE, et al. Risk assessment in anaphylaxis: current and future approaches. J Allergy Clin Immunol 2007;120(1 Suppl):S2-24.
27. Young E, et al., A population study of food intolerance. Lancet 1994;343(8906):1127-30.