

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN**

**FACULTAD DE MEDICINA**



**PREVALENCIA DE SENSIBILIZACIÓN A PROTEÍNAS DE LA  
LECHE DE VACA EN NIÑOS CON DERMATITIS ATÓPICA EN UN  
CENTRO DE REFERENCIA PARA LA ATENCIÓN DE  
ENFERMEDADES ALÉRGICAS**

Por

**DRA. DULCE MARÍA RIVERO ARIAS**

COMO REQUISITO PARCIAL PARA OBTENER EL GRADO DE  
ESPECIALISTA EN ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA

FEBRERO 2016

**PREVALENCIA DE SENSIBILIZACIÓN A PROTEÍNAS DE LA  
LECHE DE VACA EN NIÑOS CON DERMATITIS ATÓPICA EN UN  
CENTRO DE REFERENCIA PARA LA ATENCIÓN DE  
ENFERMEDADES ALÉRGICAS**

**Aprobación de la tesis:**



---

**Dr. med. María del Carmen Zárate Hernández**  
Director de la tesis



---

**Dr. med. Gabriela Galindo Rodríguez**  
Coordinadora de Enseñanza



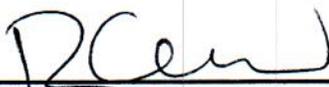
---

**Dr. Alfredo Arias Cruz**  
Coordinador de Investigación



---

**Dr. med. Sandra Nora González Díaz**  
Jefe de Servicio o Departamento



---

**Dra. med. Raquel Garza Guajardo**  
Subdirector de Estudios de Posgrado

# **Prevalencia de sensibilización a hongos en pacientes con alergia respiratoria atendidos en el servicio de alergia del Hospital Universitario de Monterrey, N.L.**

**Dra. Dulce María Rivero Arias**

## **1. RESUMEN**

La dermatitis atópica (DA) es una enfermedad inflamatoria, crónica y recidivante de la piel que afecta con mayor frecuencia la población pediátrica. En el grupo de edad pediátrico, la alergia a las proteínas de la leche de vaca (APLV) es la alergia alimentaria más común entre los niños menores de dos años y también en este grupo está reconocido que se asocia con otras enfermedades atópicas. Existen opiniones distintas en cuanto a la relación de la dermatitis atópica con alergia a alimentos, las cuales varían desde considerar que no juega un papel importante, hasta el considerar la alergia alimentaria como la principal responsable de las exacerbaciones de la DA en algunos pacientes.

El objetivo de este estudio fue determinar la prevalencia de sensibilización a la proteínas de la leche de vaca en los niños con dermatitis atópica de un centro de referencia y de esta forma valorar su potencial papel como factor de riesgo en el desarrollo de dicho trastorno de la piel.

Se incluyó de forma prospectiva a todos los pacientes menores de 5 años que acudieron a consulta al Centro Regional de Alergia e Inmunología Clínica, quienes contaran con diagnóstico de dermatitis atópica definida por criterios clínicos de Hanifin y Rajka captados durante los meses de agosto a noviembre del 2015. Se aplicaron pruebas epicutáneas para leche entera, caseína,  $\alpha$ -lactoalbúmina y  $\beta$ -lactoglobulina. Se

recabaron variables y practicaron pruebas para proteína de la leche de vaca en 24 niños con edad máxima de 5 años que reunieron criterios clínicos de dermatitis atópica.

Se identificó una prevalencia de sensibilización (positividad para cualquiera de los antígenos) de 37.5%, (9 de 24). Se identificó  $\alpha$ -lactoalbúmina como la proteína para la que se identificó la mayor frecuencia de reacciones positivas, con 7 pacientes (29.1%). En orden decreciente de frecuencia, fue seguida por  $\beta$ -lactoglobulina, con 6 pacientes (25%), caseína con 5 pacientes (20.8%) y leche entera con 4 pacientes (16.6%). Se identificó una diferencia significativa ( $P=0.04$ ) entre la mediana de tiempo de exposición a la lactancia materna de los pacientes sensibilizados, con 7 meses, (RIQ de 3 a 12) vs 1.5 meses (RIQ de 0.75 a 6) para los no sensibilizados. Los pacientes no sensibilizados mostraron una frecuencia más alta de síntomas gastrointestinales, con un 73% (11 de 15) vs 44.4% (4 de 9) de los sensibilizados.

**Conclusión:** La prevalencia de sensibilización a proteínas de leche de vaca en niños con dermatitis atópica en un centro de referencia de enfermedades alérgicas del Noreste de México es de 37.5%, siendo la más frecuente la  $\alpha$ -lactoalbúmina.

## 2. INTRODUCCIÓN

La dermatitis atópica (DA) es una enfermedad inflamatoria, crónica y recidivante de la piel, causante de intenso prurito y que afecta a una amplia cantidad de niños y adultos en los países industrializados. La DA afecta con mayor frecuencia a la población pediátrica, afectando a un 5 a 20% de los niños a nivel mundial, además de encontrarse en aumento.<sup>1</sup>

A pesar de su nombre, la dermatitis atópica no es una alergia por mecanismo de hipersensibilidad de tipo I, ni se asocia de forma necesaria con sensibilización alérgica. Se sabe que la sensibilización a alérgenos alimentarios y ambientales está asociada con el desarrollo de dermatitis atópica.<sup>2</sup> Sin embargo, un papel como potencial agente causal no está por completo establecido. Existe evidencia científica que indica que la alergia desempeña un papel como factor etiológico en un grupo de pacientes con dermatitis atópica,<sup>3</sup> pero no de manera general. Y existe también evidencia de que no se comporta como un factor causal, sino más bien, un factor contributivo en un subgrupo de pacientes con enfermedad grave.<sup>2</sup> El defecto de barrera presente en niños con dermatitis atópica se considera un factor causal potencial en el desarrollo de enfermedades alérgicas. Esto debido al paso de antígenos sensibilizantes a través del epitelio, que inclina al sistema inmunitario en dirección de una respuesta de tipo Th2.<sup>4</sup>

Existen opiniones distintas en cuanto a la relación de la dermatitis atópica con alergia a alimentos, las cuales varían desde considerar que no juega un papel importante, hasta

el considerar la alergia alimentaria como la principal responsable de las exacerbaciones de la DA en algunos pacientes.<sup>3</sup>

Se ha detectado que en pacientes con dermatitis atópica, la tasa de sensibilización a alimentos varía ampliamente, desde un 30 hasta un 80%, dependiendo de la población considerada. Sin embargo, la tasa de diagnóstico confirmado de alergia a alimentos es menor<sup>5 6</sup> y estas variables continúan siendo objeto de estudio.

En el grupo de edad pediátrico, la alergia a las proteínas de la leche de vaca (APLV) es la alergia alimentaria más común entre los niños menores de dos años y también en este grupo está reconocido que se asocia con otras enfermedades atópicas. En México, Robles-Vargas y colaboradores, reportan una incidencia aproximada de 5 a 7% de alergia a las proteínas de la leche de vaca, dicho grupo identificó incidencia de 15.1% de APLV confirmada por provocación oral.<sup>6</sup>

### **3. HIPÓTESIS**

La sensibilización a proteínas de la leche de vaca es más frecuente en niños con dermatitis atópica valorados en un centro de referencia de alergias.

#### **Hipótesis nula**

No existe una mayor frecuencia de sensibilización a las proteínas de la leche de vaca en niños con dermatitis atópica valorados en un centro de referencia de alergias.

## **4. OBJETIVOS**

### **4.1 Objetivo General**

Determinar si existe una mayor prevalencia de sensibilización a proteínas de la leche de vaca entre los pacientes con dermatitis atópica.

### **4.2 Objetivos Secundarios**

- Determinar la frecuencia con la que coexiste en nuestra población la dermatitis atópica con sensibilización proteínas de la leche de vaca
- Conocer la edad más frecuente de referencia a nuestro centro en pacientes con dermatitis atópica
- Determinar la prevalencia de comorbilidad alérgica: asma, rinitis alérgica (RA) y diagnóstico de APLV en los niños con dermatitis atópica.
- Determinar la prevalencia de síntomas gastrointestinales entre los pacientes con sensibilización a proteínas de la leche de vaca.

## **5. MATERIAL Y MÉTODOS**

### **Diseño del Estudio**

- Diseño del estudio: estudio de prevalencia
- Clasificación del estudio: original
- Tipo de investigación: observacional
- Características del estudio: longitudinal
- Tipo de análisis: descriptivo
- En relación al tiempo: prospectivo

### **Metodología**

#### Población

Pacientes atendidos en el Centro Regional de Alergia e Inmunología Clínica, que tenían diagnóstico de dermatitis atópica. Se reclutaron pacientes con edad igual o menor de 5 años que acudieron a consulta y contaron con diagnóstico de dermatitis atópica del 1º de agosto de 2015 al 30 de noviembre del 2015.

#### Criterios de Selección

##### Inclusión

- Niños atendidos en consulta del Centro Regional de Alergia e Inmunología Clínica
- Niños con criterios clínicos de dermatitis atópica con edades de 0 a 5 años de edad al momento del diagnóstico.

## Exclusión

- Niños de quienes no se pudiera completar la información requerida en cuanto a resultados de las pruebas epicutáneas
- Niños en quienes el diagnóstico de dermatitis atópica se considerara dudoso por existir sospecha de otra enfermedad cutánea como causante de las lesiones.
- Niños con diagnóstico establecido de otras enfermedades de la piel, distintas de la dermatitis atópica que dificultara el diagnóstico clínico certero
- Niños con antecedente de reacción anafiláctica al consumo de leche o reacciones de broncoespasmo al consumo de leche.
- Niños con diagnóstico concomitante de enfermedad inflamatoria intestinal (Crohn, CUCI)
- Niños con diagnóstico de enfermedad celíaca

## Eliminación

- Pacientes de quienes no se lograra completar los datos requeridos para el estudio.
- Pacientes quienes en un punto hicieran saber al equipo investigador su deseo de ser retirados del estudio

## Procedimiento

- Se incluyó de forma prospectiva a todos los pacientes menores de 5 años que acudieron a consulta al Centro Regional de Alergia e Inmunología Clínica, quienes

contaran con diagnóstico de dermatitis atópica definida por criterios clínicos de Hanifin y Rajka captados durante los meses de agosto a noviembre del 2015.

- Se comentó a detalle con los padres, el objetivo y procedimiento de la pruebas epicutáneas. Una vez que se aclararon todas sus dudas, se solicitó la firma del consentimiento informado. Posteriormente se aplicó al menor la prueba epicutánea para leche entera, caseína,  $\alpha$ -lactoalbúmina y  $\beta$ -lactoglobulina. Se obtuvo información con respecto a variables de interés general. Las variables exploradas fueron: edad al diagnóstico, género y comorbilidades alérgicas. Se midió la prevalencia del fenómeno “sensibilización a proteínas de la leche de vaca”, definido como aquellos niños con pruebas positivas a cualquiera de los cuatro antígenos. Se consideraron como positivas aquellas pruebas que contaron con pápula de diámetro mayor o igual a 5 x 5 mm por encima del testigo negativo y mayor o igual a 2 mm por encima del testigo negativo en lactantes menores (de 0 a 12 meses), con base en lineamientos para el diagnóstico y manejo de alergia a la proteína de la leche de vaca de la Sociedad Británica de Alergia e Inmunología Clínica<sup>7</sup>.
- Por medio de una encuesta, se interrogó sobre la presencia de síntomas gastrointestinales, diagnóstico conocido de APLV y comorbilidad alérgica (asma y RA) entre todos los participantes del estudio.

### Variables

- **Dermatitis atópica:** entendida como 3 o más de los 4 criterios mayores de Hanifin y Rajka, así como 3 o más de los criterios menores.

- **Sensibilización proteínas de la leche de vaca:** se consideró en aquellos pacientes con pruebas epicutáneas positivas, esto es, aquellas pruebas que presentaron pápula de diámetro mayor o igual a 5 x 5 mm por encima del testigo negativo y mayor o igual a 2 mm por encima del testigo negativo en lactantes menores (con base en los lineamientos para el diagnóstico y manejo de alergia a proteínas de la leche de vaca de la Sociedad Británica de Alergia e Inmunología Clínica)<sup>7</sup>.
- **Síntomas gastrointestinales:** se interrogó a todos los participantes sobre la presencia de síntomas gastrointestinales en los 3 meses previos, que a juicio de los padres se hubieran presentado en un periodo de tiempo desde menos de 30 minutos hasta 2 horas después del consumo de leche. Los síntomas evaluados fueron: dolor y distensión abdominal; episodios de vómito y disminución en la consistencia de las evacuaciones.

### **Universo, muestra y tamaño de muestra**

- Universo: pacientes que acudieron a la consulta de Alergia del Centro Regional de Alergia e Inmunología Clínica.
- Muestra: pacientes de hasta 5 años de edad con diagnóstico de dermatitis atópica
- Muestreo no probabilístico, por conveniencia.
- Se midió un tamaño de muestra para una proporción esperada de 30%, con nivel de confianza de 90% y rango de variación esperada de la proporción  $\pm 15\%$ , determinándose un total de 25 participantes.

**Financiamiento:** no se requirieron fuentes externas de financiamiento.

### **Análisis estadístico**

Las variables cualitativas se describieron mediante frecuencias y porcentajes. En el caso de las variables cuantitativas, se analizó su distribución (paramétrica contra no paramétrica) mediante la revisión de su asimetría y curtosis. De acuerdo a esto, fueron descritas con medias (y desviación estándar) o medianas (y rangos intercuartiles).

### **Consideraciones éticas**

La dermatitis atópica es una entidad para el cual, desde la perspectiva de Alergología, la práctica de pruebas epicutáneas forma parte del abordaje diagnóstico habitual. Se trata de un procedimiento estándar en la evaluación de la dermatitis atópica. Como prueba diagnóstica, su perfil de seguridad está bien establecido y forma parte de la práctica diaria de una clínica de Alergología. Por estos motivos, se consideró un estudio con riesgo mínimo.

Antes de la práctica de las pruebas epicutáneas, se solicitó a los padres de los participantes su consentimiento de forma verbal, después de haber explicado detalladamente en qué consistían las pruebas, explicar su objetivo y de contestar todas sus dudas. Una vez establecido el consentimiento verbal, se solicitó la firma de un consentimiento informado, con el formato utilizado como parte del estándar de práctica previo a la práctica de pruebas cutáneas por punción en el Centro Regional de Alergia e Inmunología Clínica.

Esta investigación fue sometida y aprobada por el Comité de Ética en Investigación y el Comité de Investigación Clínica de la Subdirección de Investigación de la Facultad de Medicina y Hospital Universitario de la Universidad Autónoma de Nuevo León.

## **6. RESULTADOS**

Se recabaron variables y practicaron pruebas para proteínas de la leche de vaca en 24 niños con edad máxima de 5 años que reunieron criterios clínicos de dermatitis atópica. De estos, 11 (45.8%) fueron de sexo masculino y 13 (54.1%) fueron de sexo femenino.

Prevalencia por grupo de edad. La mayor parte de los pacientes reclutados tenían entre 3 y 5 años de edad con 14 pacientes, lo que representó el 58.3%. El 29.1% de los pacientes tenían entre 1 y 3 años cumplidos. Solo 3 pacientes tuvieron una edad de menos de 12 meses (12.5%). (Tabla 1).

Incidencia de desnutrición. (Tabla 2) Se identificó este diagnóstico en un 29.1% de los pacientes estudiados (7 de 24), con la mayor parte de los pacientes en el grupo de peso normal para la edad (54.1%, 13 de 24 pacientes). Se identificó a 4 pacientes con sobrepeso (16.6%) (Tabla 2).

Comorbilidad alérgica. Se identificó rinitis alérgica en 6 pacientes (25%), asma en 6 pacientes (25%), la combinación de rinitis alérgica y asma en 4 (16.6%) y un diagnóstico conocido de APLV en 6 (25%) (Tabla 3).

Incidencia de síntomas gastrointestinales. Se recabaron frecuencias en cuanto a la prevalencia de estos síntomas tanto en los casos en los que los padres los identificaron en el marco de tiempo de 30 a 120 minutos después del consumo de leche, como

aquellos que expresaron estos síntomas fuera de dicho marco de tiempo. De los pacientes que refirieron síntomas dentro del marco de tiempo de 30 a 120 minutos, 2 de ellos refirieron dolor/distensión abdominal (40%), 2 vómito (40%), 2 presentaron evacuaciones disminuidas de consistencia (40%) y 1 paciente refirió “otros síntomas” (20%). En el grupo fuera de este marco de tiempo, 6 refirieron dolor y distensión abdominal (60%), 2 refirieron vómito (20%), 1 refirió evacuaciones disminuidas de consistencia y 1 paciente refirió “otros síntomas” (10%) (Tabla 4).

Duración de la lactancia materna. Los datos de esta variable no se comportaron de acuerdo a la distribución normal, por lo que se identificó su mediana, que fue de tres meses (RIQ 1 a 9). La exposición a lactancia materna por menos de 6 meses fue la característica en la mayoría de los pacientes, con 14 (58.3%). Una duración de lactancia de 6 meses o más fue referida por 10 pacientes (41.6%) (Tabla 5).

Duración de lactancia y sensibilización. Se identificó una diferencia significativa para la mediana de tiempo de exposición a la lactancia materna entre los pacientes sensibilizados, contra los no sensibilizados. La mediana para los sensibilizados fue de 7 (RIQ 3 a 12) mientras que la mediana en meses para los no sensibilizados fue de 1.5 (RIQ de 0.75 a 6). La *P* identificada para esta relación fue de 0.04, lo que indica una exposición significativamente más alta a la leche materna entre los pacientes sensibilizados (Tabla 9).

Duración de lactancia y diagnóstico de APLV. La mediana de duración de lactancia materna entre los pacientes con diagnóstico de APLV fue de 1.5 meses (RIQ 1 a 3.5), mientras que entre los no sensibilizados la mediana de duración de

lactancia materna fue de 4.5 meses. Sin embargo, esta diferencia no fue estadísticamente significativa, con una  $P$  de 0.29 (Tabla 10).

Edad de inicio de alimentación con fórmula. También para esta variable se identificó mediana, que fue de 1 mes (RIQ 0 a 6.25). La mayor parte de los pacientes se encontraron en el grupo que inició más tempranamente alimentación con fórmula (0 a 2 meses) con 13 pacientes (54.1%), inicio entre los 3 y 4 meses de edad con 3 pacientes (12.5%), inicio entre 5 y 6 meses de edad con 2 pacientes (8.3%) y más de 6 meses de edad, 6 pacientes (25%) (Tabla 6).

Perfil de sensibilización. Se realizaron pruebas para 4 antígenos diferentes, siendo la  $\alpha$ -lactoalbúmina la proteína para la que se identificó la mayor frecuencia de reacciones positivas, en 7 pacientes (29.1%). En orden decreciente de frecuencia, fue seguida por  $\beta$ -lactoglobulina, con 6 pacientes (25%), caseína con 5 pacientes (20.8%) y finalmente leche entera con 4 pacientes (16.6%). Se identificó una prevalencia de sensibilización (positividad para cualquiera de los antígenos) de 37.5%, esto es 9 de los 24 pacientes reclutados (Tabla 7).

Características comparativas entre grupos de sensibilizados, contra no sensibilizados. Se detectaron 9 pacientes con pruebas positivas (sensibilizados) para distintas proteínas de la leche de vaca entre la población estudiada de niños con dermatitis atópica.

**Edad.** La mediana de edad en meses para sensibilizados fue de 26.4, menor a la identificada entre no sensibilizados, con mediana de 47.8. Sin embargo, no se identificó una diferencia significativa entre estas variables.

**Desnutrición.** Entre el grupo de pacientes sensibilizados, hubo una mayor proporción de desnutrición, con un 33.3% (3 de 9) contra un 26.6% (4 de 15) en el grupo de los no sensibilizados.

**Comorbilidad alérgica.** En cuanto a la coexistencia de la dermatitis atópica y otras enfermedades alérgicas, hubo una mayor proporción de rinitis alérgica entre los sensibilizados, con 33% (3 de 9) vs 20% (3 de 15) entre los no sensibilizados. Sin embargo, la proporción de pacientes con asma entre los sensibilizados fue de 11% (1 de 9) contra un 33% de los no sensibilizados (5 de 15). El diagnóstico establecido de APLV fue notablemente mayor entre los pacientes sensibilizados con un 44.4% (4 de 9) contra 13.3% (2 de 15) entre los no sensibilizados. Sin embargo, la diferencia no fue estadísticamente significativa ( $p=0.15$ ).

**Síntomas gastrointestinales.** Fue mayor la proporción de síntomas gastrointestinales entre los pacientes no sensibilizados, con un 73% (11 de 15) vs 44.4% (4 de 9) de los sensibilizados. El dolor/ distensión abdominal fue el síntoma más prevalente en ambos grupos con un 33% (5 de 15) entre los no sensibilizados vs 22% (2 de 9) entre los sensibilizados. Entre los no sensibilizados a proteínas de la leche, la proporción del resto de los síntomas explorados fue de 20% para vómito (3 pacientes) y 20% para diarrea, mientras que entre los sensibilizados hubo un 11.1% para vómito (1 paciente) y ningún paciente reportó diarrea.

En la Tabla 8 se presentan los valores con el correspondiente valor de  $p$ . Ninguna de las proporciones identificadas mostró una diferencia significativa entre las poblaciones de pacientes sensibilizados vs no sensibilizados.

## 7. DISCUSIÓN

La dermatitis atópica mostró una mayor frecuencia en el género femenino. Este hallazgo, se considera en acuerdo con lo reportado en literatura internacional por el estudio ISAAC en la población tanto de 6 a 7 años, como la población de trece a 14 años<sup>8</sup>

Se identificó como un hallazgo particular para la población del Centro Regional de Alergia e Inmunología Clínica mayor frecuencia de sensibilización a  $\alpha$ -lactoalbúmina y  $\beta$ -lactoglobulina, tanto en la población general como entre el grupo de pacientes con diagnóstico conocido de APLV. Ávila-Castañón y colaboradores reportaron a la caseína como la más frecuente. Esto puede ser relacionado con la existencia de diferencias regionales en la prevalencia de las enfermedades alérgicas en nuestro país, de acuerdo a lo reportado previamente en estudios epidemiológicos.<sup>8</sup> Por encima de este hallazgo, con base en la patógenesis de la APLV, se reconoce que es común la co-sensibilización a múltiples proteínas, aun cuando se desconozca el valor clínico de las pruebas positivas para proteínas menos frecuentes, como las inmunoglobulinas y lactoferrina bovinas.<sup>9</sup>

Se identificó una diferencia estadísticamente significativa en la duración de la lactancia materna, con una mayor duración entre los pacientes sensibilizados, con mediana de 7 contra mediana de 1.5 en los no sensibilizados. Esto podría hacer pensar en la lactancia como un factor de riesgo para la enfermedad alérgica, hallazgo reportado previamente y considerado un motivo de debate en la comunidad médica dedicada a la Alergología.<sup>10,11</sup> Sin embargo, fue notable también que la mayor parte de los pacientes no tenían reactividad clínica al consumo de leche y, por lo tanto, no podían ser considerados alérgicos. Seis de los 9 pacientes que mostraron sensibilización, consumían lácteos en

sus dietas sin presentar síntomas, eso es, sensibilización sin alergia clínica. Este hallazgo ha sido previamente reportado por Eller y colaboradores, quienes consideran la sensibilización sin alergia a alimentos, un fenómeno frecuente en niños.<sup>5</sup>

El asma mostró una frecuencia de 25% (diagnóstico en 6 de 24 pacientes). Esta prevalencia se considera alta, sin embargo, es lo que cabe esperar para una población seleccionada, esto es, todos nuestros pacientes contaban con diagnóstico de enfermedad alérgica de base (dermatitis atópica) y ha sido ya establecido que la presencia de una enfermedad alérgica aumenta el riesgo de padecer otras manifestaciones de este tipo. La frecuencia de coexistencia de asma y dermatitis atópica en estudios poblacionales se reporta entre 1.0% y 1.1%.<sup>8</sup> La población de niños con dermatitis atópica muestra prevalencias notablemente más altas, de acuerdo a Eichenfield y colaboradores, quienes reportan que hasta el 80% de los niños con DA desarrollan asma y rinitis alérgica con el tiempo.<sup>12</sup>

El hallazgo de una mayor sensibilización entre pacientes con dermatitis atópica y APLV (4 de 6 con un 66.6%) en comparación con los niños con dermatitis atópica sin diagnóstico de APLV (5 de 18, 27.7%) se puede considerar como una consecuencia del diagnóstico concomitante de alergia a alimentos. Es en este punto en donde se evidencia una de las principales limitaciones metodológicas del presente estudio. El determinar la forma en que la sensibilización a alimentos desempeña un papel en la patogénesis o fisiopatología de la dermatitis atópica requiere explorar más allá de la frecuencia con la que el fenómeno de sensibilización se presenta en estos niños. Se considera un abordaje metodológico superior un diseño de estudio en el que exista un grupo control de pacientes con dermatitis atópica y sin otra comorbilidad alérgica, de donde se pueda

extraer información sobre el papel que juega la alergia a alimentos en el fenotipo de dermatitis atópica, sin el factor de confusión que ejerce la presencia de otros padecimientos alérgicos como son rinitis alérgica y asma. El presente estudio tuvo como objetivo determinar prevalencia, sin establecer asociaciones causales. Es por este motivo que se dificulta la interpretación del hallazgo de sensibilización a proteínas de la leche de vaca desde una perspectiva de potencial patogénesis, ya que puede tratarse de una manifestación del conocido estado de sesgo hacia la respuesta inflamatoria de tipo Th2 de todos los pacientes con enfermedades alérgicas.

Un hallazgo llamativo fue que 6 de los 9 niños sensibilizados consumían proteína de la leche de vaca como parte de su dieta sin evidencia de manifestaciones clínicas, es decir, sensibilización asintomática. Hay escasos estudios que establezcan la prevalencia de sensibilización asintomática a alérgenos en población general. Bodtger en el 2004 reporta una prevalencia de 8 a 30% de sensibilización para aeroalérgenos en un estudio realizado en población general, declarándolo como un hallazgo frecuente y un factor de riesgo para el posterior desarrollo de alergia.<sup>13</sup> Con un enfoque a la sensibilización a alérgenos alimentarios, Nicolau en el 2010 estudia la sensibilización a cacahuete en una cohorte de 1085 niños seguidos desde el nacimiento, un estudio poblacional. La sensibilización se diagnosticó con base en niveles de IgE sérica específica y pruebas epicutáneas, comparando estas pruebas con el estándar de oro en el diagnóstico de alergia alimentos, el reto oral. En este estudio, de 933 niños estudiados, 110 mostraron sensibilización. De los 79 pacientes evaluados con prueba de reto oral, 7 resultaron positivos, 6 inconclusos y 66 fueron negativos.<sup>14</sup> Esto es una prevalencia de sensibilización asintomática aproximada de 77.6%. De esta forma, resulta evidente que

la sensibilización asintomática a alérgenos alimentarios es frecuente. Por lo tanto, la sensibilización entendida como pruebas epicutáneas o IgE sérica específica positiva, resulta una forma insuficiente de explorar el papel patogénico que la alergia a alimentos pueda desempeñar en la dermatitis atópica.

Dicha investigación se une al conjunto de estudios que de forma reciente han recurrido al uso de pruebas de diagnóstico por componentes como una forma más confiable de evaluar la sensibilización con relevancia clínica. Dentro de los estudios que han explorado la prevalencia de sensibilización a alérgenos alimentarios con esta modalidad diagnóstica en relación con la dermatitis atópica, Rockman y colaboradores exploraron el patrón de sensibilización a alimentos en pacientes adultos con dermatitis atópica y su relación con la gravedad. Este grupo reporta que 74.4% de los pacientes adultos con dermatitis atópica tienen sensibilización a alimentos, de entre quienes 54 % contaban con historia clínica confiable de alergia a alimentos y 20.4% representaron sensibilización asintomática.<sup>15</sup> La sensibilización a un alimento específico fue 2 a 3 veces más frecuente que una historia consistente de alergia al alimento en cuestión. Esto es consistente con lo establecido previamente: la necesidad de una historia clínica cuidadosa para interpretar correctamente el resultado de una prueba epicutánea positiva. Llama la atención que la prevalencia que Rockman y colaboradores reportan de sensibilización a cualquier antígeno animal está muy cercana a la identificada en nuestro estudio con 35.5%, agregando además que este porcentaje fue significativamente mayor en pacientes con DA grave (51.4%) en comparación con las formas leve/moderada de la enfermedad (27.7%) sin que este hallazgo se correlacione con marcadores séricos. Entre los pacientes con dermatitis atópica grave fue más frecuente la sensibilización a

alérgenos de la leche de vaca, con un 35.7% en comparación con los pacientes con DA leve/moderada. Dicho grupo reporta *nBos d lactoferrina* como la más frecuente. Dicho equipo de investigadores concluye que existe una tasa más alta de sensibilización a alimentos de origen animal, en particular, a la leche de vaca en pacientes con la forma *grave* dermatitis atópica e insisten en la importancia de considerar la gravedad como un factor decisivo cuando se estudia la relación entre dermatitis atópica y sensibilización a alimentos. Este estudio sin embargo, fue realizado en población adulta.

También Ott y colaboradores recurren al análisis por técnica de micromatrices como una herramienta para estudiar la prevalencia de sensibilización a alimentos en dermatitis atópica, aplicándolo a la población pediátrica.<sup>16</sup> Dicho equipo practicó pruebas a 140 niños con dermatitis atópica con edad media de 74 meses, describiendo el perfil de sensibilización de forma independiente a la gravedad. Ellos identificaron la sensibilización al huevo como la más común con 35%, seguida de sensibilización a la manzana con 23%, avellana con 22%, kiwi 15% y leche en último lugar, con 14%. El abordaje de la sensibilización a alimentos por técnica de análisis de micromatrices se convierte progresivamente en una herramienta que aporta información útil sobre el perfil de sensibilización del paciente, además de ofrecer información sobre la gravedad de las reacciones clínicas. Sin embargo, y como declara también Ott y colaboradores, permanece aún como una herramienta limitada a centros de investigación y su utilidad en la práctica clínica diaria está aún por establecerse.

Wood y colaboradores en un estudio observacional de seguimiento de 244 niños con diagnóstico de alergia a las proteínas de la leche de vaca señala que los niveles de IgE específica para leche se correlacionan con la historia natural de la enfermedad. Indican

que 154 niños con este diagnóstico (52.6%) habían resuelto a una media de edad de 63 meses, estableciendo que un 50% de los niños que reciban diagnóstico de APLV tendrán resolución de sus síntomas para los 5 años de edad. Este equipo señala que la resolución está *altamente asociada* con niveles más bajos de IgE específica para leche. Así establecen que la dermatitis atópica moderada a grave es altamente predictiva de APLV persistente.<sup>17</sup>

El estudio de Eigenman, también un estudio de prevalencia, pero desarrollado antes de la disponibilidad de pruebas de diagnóstico molecular, reporta un 37% (23/63) de prevalencia de alergia a alimentos mediada por IgE entre niños con dermatitis atópica.<sup>18</sup> En este caso no se evaluó de forma exclusiva la sensibilización, sino que se consideró el diagnóstico de alergia a alimentos con base en los siguientes criterios: 1) reacción al alimento en una prueba de provocación, 2) valor de IgE específica por CAP que estuviera por encima los considerados como predictivos con intervalo de confianza de 95%, 3) historia convincente de reacción aguda (urticaria, síntomas respiratorios) después de un consumo de un alimento para el cual se contara con pruebas de CAP o epicutáneas positivas. El objetivo de este estudio, de forma similar a nuestra investigación, fue determinar el papel que la alergia a alimentos desempeña en la patogénesis de la dermatitis atópica en pacientes pediátricos. Otra de sus similitudes fue el haber sido desarrollado en un centro de referencia. Concluyen que una tercera parte de los pacientes con dermatitis atópica moderada a grave tienen también reactividad clínica a proteínas de los alimentos. Declaran la prevalencia de alergia a alimentos en esta población mayor a la de la población general y por lo tanto, indican se trata de un grupo en el cual debe investigarse la alergia a alimentos intencionadamente.

Así la literatura coincide en ese punto: la alergia a alimentos desempeña un papel en el grupo de pacientes con dermatitis atópica *grave*, contribuyendo a dicho estado de gravedad y, de acuerdo al estudio observacional de Wood, también participando en la persistencia de los síntomas. En el presente estudio de investigación, no se exploró la gravedad de la dermatitis atópica, lo cual constituye una limitación.

Entre las limitaciones metodológicas del presente estudio, se debe considerar también el tamaño de muestra pequeño. Esto debido a que fue realizado en un centro de referencia, donde la mayor parte de los pacientes con dermatitis atópica se presenta en edades mayores, lo que se convirtió en una dificultad para captar pacientes dentro del grupo de edad establecido, así como la duración del tiempo de reclutamiento.

Otra importante limitación es el sesgo de memoria, que afecta en particular a la variable de duración de la lactancia materna; esto puede ser difícil de recordar para las madres y por lo tanto los valores no ser del todo precisos. Este tipo de sesgo afecta también al interrogatorio de síntomas gastrointestinales en el lapso de tiempo interrogado (los tres meses previos) así como el intervalo de tiempo transcurrido entre el consumo de leche y los síntomas. En las manifestaciones clínicas de alergia a alimentos, el tiempo es una variable importante, sobre todo cuando se pretende valorar el papel de la IgE, precisamente el explorado en este estudio en donde se practica una prueba epicutánea que depende del mecanismo de hipersensibilidad de tipo inmediato. La forma más confiable de valorar los síntomas gastrointestinales requeriría un estudio prospectivo. Asimismo, los diagnósticos de asma y rinitis alérgica explorados se basaron tan solo en lo declarado por los padres de los pacientes como diagnóstico establecido por un médico, sin interrogar por manifestaciones específicas.

Finalmente, la exploración se llevó a cabo solo con la prueba epicutánea, sin confirmarse con niveles séricos de IgE específica para proteínas de la leche de vaca.

Se considera la menor duración de la lactancia materna en pacientes con diagnóstico conocido de APLV una consecuencia directa de este diagnóstico, más que una causa del fenómeno de sensibilización con reactividad clínica. A este respecto, la evidencia se considera motivo de debate, como se indicó previamente, existiendo estudios que han asociado la lactancia materna a enfermedad alérgica,<sup>10,11</sup> así como investigaciones que indican esta forma de nutrición como un factor protector.<sup>19,20</sup> Es probable que más investigaciones sean publicadas en el futuro próximo que aclaren el papel que la lactancia materna desempeña en la patogénesis de las enfermedades alérgicas. Hasta el momento se sabe que la lactancia es un factor protector para otros problemas de salud, tales como la obesidad.<sup>21</sup> Desde una perspectiva nutricional, Schneider y colaboradores han atribuido esta controversia a fallas de diseño y diferencias metodológicas en las poblaciones estudiadas, pero consideran que una de las principales razones del papel discutible de la leche materna en el desarrollo de alergia son las complejas interacciones entre la leche materna como un alimento de complejidad inmunológica, el microambiente intestinal y el sistema inmunológico.<sup>22</sup> De forma más reciente, Jarvinen y colaboradores han demostrado la existencia del “vínculo entero-mamario” esto es, la exposición a la leche materna se comporta como un factor protector debido a su contenido de IgA, sintetizada por células B presentes en el tejido mamario y migradas ahí directamente desde el intestino materno. Este equipo propone que la IgA presente en la leche humana desempeña un papel protector en la excesiva captación de antígenos alimentarios en la luz intestinal del lactante y es así como contribuye a *prevenir* la APLV.<sup>23</sup>

El estudio de Rockman ha puesto de manifiesto una nueva línea de investigación en la patogénesis de la alergia a alimentos y su relación con la dermatitis atópica, señalando los alérgenos alimentarios de origen animal como factores asociados con una forma más grave de presentación de la enfermedad. El presente estudio reporta la prevalencia de sensibilización a leche, una proteína de origen animal, en los niños con dermatitis atópica.

## 8. CONCLUSIONES

La prevalencia de sensibilización a proteínas de la leche de vaca en niños menores de 5 años con dermatitis atópica es de 37.5%, siendo  $\alpha$ -lactoalbúmina la proteína que con mayor frecuencia mostró un resultado positivo. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de pacientes con dermatitis atópica sensibilizados y no sensibilizados a proteínas de la leche de vaca. El estudio aquí presentado contribuye con información epidemiológica de sensibilización a proteína de origen animal en la población con dermatitis atópica del Noreste de México, sobre la cual estudios prospectivos podrán trabajar en el futuro próximo.

## 9. ANEXOS

### 9.1 Forma de recabado de datos

Forma de recabado de datos			
1.	Fecha de nacimiento del paciente:	_____	
2.	Género:	masculino	femenino
3.	Peso:	_____	Talla: _____
4.	Comorbilidad alérgica distinta de dermatitis atópica		
	a.	Rinitis alérgica	
	b.	Asma	
	c.	Rinitis y asma	
5.	Edad al diagnóstico de dermatitis atópica: (en meses)	_____	
6.	Síntomas gastrointestinales		
	a.	en los últimos 3 meses	SI NO
	b.	lapso desde 30 minutos hasta 120 minutos después el consumo de leche	SI NO
	c.	Síntomas:	
		i.	dolor abdominal / distensión abdominal
		ii.	vómito
		iii.	evacuaciones disminuidas de consistencia
		iv.	otro síntoma no mencionado: _____
7.	Lactancia materna:	SI NO	duración en meses: _____
8.	Edad en meses al inicio de fórmula:	_____	
9.	Fórmula consumida:	_____	
10.	Prueba epicutánea positiva:		
	a.	Positiva para $\alpha$ -lactoalbúmina	SI NO
	b.	Positiva para $\beta$ -lactoglobulina	SI NO
	c.	Positiva para leche entera	SI NO
	d.	Positiva para caseína	SI NO

## 10. BIBLIOGRAFIA

1. Asher MI, Montefort S, Björkstén B, et al. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet*. 2006;368(9537):733-743.
2. Williams H, Flohr C. How epidemiology has challenged 3 prevailing concepts about atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;118(1):209-213.
3. Caubet J-C, Eigenmann PA. Allergic triggers in atopic dermatitis. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2010;30(3):289-307.
4. Agrawal R, Woodfolk JA. Skin barrier defects in atopic dermatitis. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2014;14(5):433.
5. Eller E, Kjaer HF, Høst A, Andersen KE, Bindslev-Jensen C. Food allergy and food sensitization in early childhood: results from the DARC cohort. *Allergy*. 2009;64(7):1023-1029.
6. Robles-Vargas MT, Sienra-Monge JJ, Del Río-Navarro BE, Reyes-López A, Del Río-Chivardi J. [Frequency of allergy to cow's milk proteins and its association to other allergic diseases in patients of Hospital Infantil de Mexico Federico Gomez]. *Rev Alerg Mex* 2014;61(4):288-297.
7. Luyt D, Ball H, Makwana N, et al. BSACI guideline for the diagnosis and management of cow's milk allergy. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol*. 2014;44(5):642-672.
8. Mallo J, Crane J, von Mutius E, Odhiambo J, Keil U, Stewart A. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase Three: a global synthesis. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 41(2):73-85.
9. Wal J-M. Bovine milk allergenicity. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2004;93(5 Suppl 3):S2-S11.
10. Bergmann RL, Diepgen TL, Kuss O, et al. Breastfeeding duration is a risk factor for atopic eczema. *Clin Exp Allergy*. 2002;32(2):205-209.
11. Sears MR, Greene JM, Willan AR, et al. Long-term relation between

- breastfeeding and development of atopy and asthma in children and young adults: a longitudinal study. *Lancet (London, England)*. 2002;360(9337):901-907.
12. Eichenfield LF, Hanifin JM, Beck LA, et al. Atopic dermatitis and asthma: parallels in the evolution of treatment. *Pediatrics*. 2003;111(3):608-616.
  13. Bodtger U. Prognostic value of asymptomatic skin sensitization to aeroallergens. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2004;4(1):5-10.
  14. Nicolaou N, Poorafshar M, Murray C, et al. Allergy or tolerance in children sensitized to peanut: prevalence and differentiation using component-resolved diagnostics. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125(1):191-197.e1-e13.
  15. Röckmann H, van Geel MJ, Knulst AC, Huiskes J, Bruijnzeel-Koomen CA, de Bruin-Weller MS. Food allergen sensitization pattern in adults in relation to severity of atopic dermatitis. *Clin Transl Allergy*. 2014;4(1):9.
  16. Ott H, Weißmantel S, Kennes LN, Merk HF, Baron JM, Fölster-Holst R. Molecular microarray analysis reveals allergen- and exotoxin-specific IgE repertoires in children with atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014;28(1):100-107.
  17. Wood RA, Sicherer SH, Vickery BP, et al. The natural history of milk allergy in an observational cohort. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131(3):805-812.
  18. Eigenmann PA, Sicherer SH, Borkowski TA, Cohen BA, Sampson HA. Prevalence of IgE-mediated food allergy among children with atopic dermatitis. *Pediatrics*. 1998;101(3):E8.
  19. Kull I, Almquist C, Lilja G, Pershagen G, Wickman M. Breast-feeding reduces the risk of asthma during the first 4 years of life. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114(4):755-760.
  20. Kull I, Wickman M, Lilja G, Nordvall SL, Pershagen G. Breast feeding and allergic diseases in infants-a prospective birth cohort study. *Arch Dis Child*. 2002;87(6):478-481.
  21. Yan J, Liu L, Zhu Y, Huang G, Wang PP. The association between breastfeeding and childhood obesity: a meta-analysis. *BMC Public Health*. 2014;14(1):1267. doi:10.1186/1471-2458-14-1267.
  22. Schneider AP, Stein RT, Fritscher CC. The role of breastfeeding, diet and nutritional status in the development of asthma and atopy. *J Bras Pneumol publicação Of da Soc Bras Pneumol e Tisiologia*. 33(4):454-462.

23. Järvinen KM, Westfall JE, Seppo MS, et al. Role of maternal elimination diets and human milk IgA in the development of cow's milk allergy in the infants. *Clin Exp Allergy*. 2014;44(1):69-78.

## TABLAS

**Tabla 1. Prevalencia DA por grupos de edad.**

Diagnóstico de DA en meses	Frecuencia
Primeros 12 meses de vida	3 (12.5%)
De 1 año cumplido hasta 3 años	7 (29.1%)
De > 3 años cumplidos hasta los 5 años	14 (58.3%)

**Tabla 2. Incidencia de desnutrición.**

Estado nutricional	Frecuencia
Peso normal para la edad	13 (54.1%)
Desnutrición	7 (29.1%)
Sobrepeso	4 (16.6%)

**Tabla 3. Comorbilidades alérgicas.**

Comorbilidad	Frecuencia
Rinitis alérgica	6 (25%)
Asma	6 (25%)
Rinitis alérgica y asma	4 (16.6%)
Diagnóstico conocido de APLV	6 (25%)

**Tabla 4. Incidencia de síntomas gastrointestinales**

Síntomas Gastrointestinales	No relacionados con leche	Relacionados con leche
Dolor / distensión abdominal	6 (60%)	2 (40%)
Vómito	2 (20%)	2 (40%)
Evacuaciones diarreicas	1 (10%)	2 (40%)
Otros	1 (10%)	1 (20%)

**Tabla 5. Duración de lactancia materna**

Duración en meses	Frecuencia
Menos de 6 meses	14 (58.3%)
Mayor o igual a 6 meses	10 (41.6%)

**Tabla 6. Edad de inicio de alimentación con fórmula**

Edad	Frecuencia
De 0 a 2 meses	13 (54.1%)
Inicio 3 – 4 meses	3 (12.5%)
Inicio 5 – 6 meses	2 (8.3%)
Más de 6 meses	6 (25%)

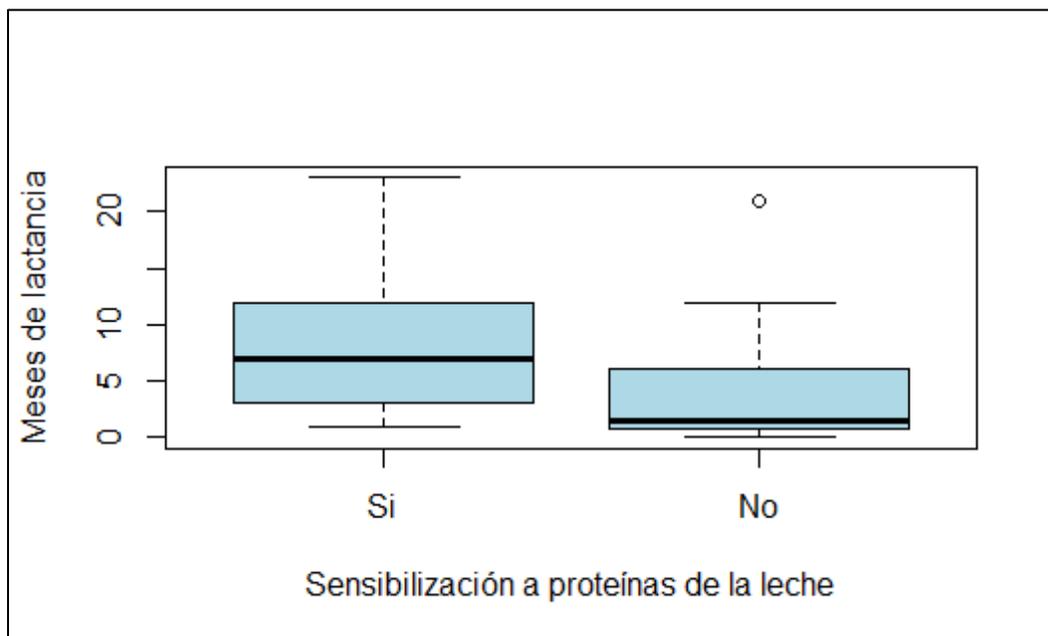
**Tabla 7. Perfil de sensibilización**

Proteína	General (n=24)	Sensibilizados (n=9)
Alfa	7 (29.1%)	7 (77.7%)
Beta	6 (25.0%)	6 (66.6%)
Leche	4 (16.6%)	4 (44.4%)
Caseína	5 (20.8%)	5 (55.5%)
Cualquier proteína	9 (37.5%)	9 (100%)

**Tabla 8. Características comparativas entre grupos de sensibilizados y no sensibilizados**

	Sensibilizados (n=9)	No sensibilizados (n=15)	<i>P</i>
Edad (meses)	26.4 (RIQ 26.4 a 64.1)	47.8 (RIQ 22.45 a 67.15)	1.00
Género (femenino)	4 (44.4%)	9 (60%)	0.67
Desnutrición	3 (33.3%)	4 (26.6%)	1.00
Rhinitis alérgica	3 (33%)	3 (20%)	0.63
Asma	1 (11.1%)	5 (33.3%)	0.35
APLV	4 (44.4%)	2 (13.3%)	0.15
Síntomas GI	4 (44.4%)	2 (13.3%)	0.21
Dolor / distension	2 (22%)	5 (33%)	0.66
Vómito	1 (11.1%)	3 (20%)	1.00
diarrea	0	3 (20%)	0.26

**Tabla 9. Duración de lactancia y sensibilización**

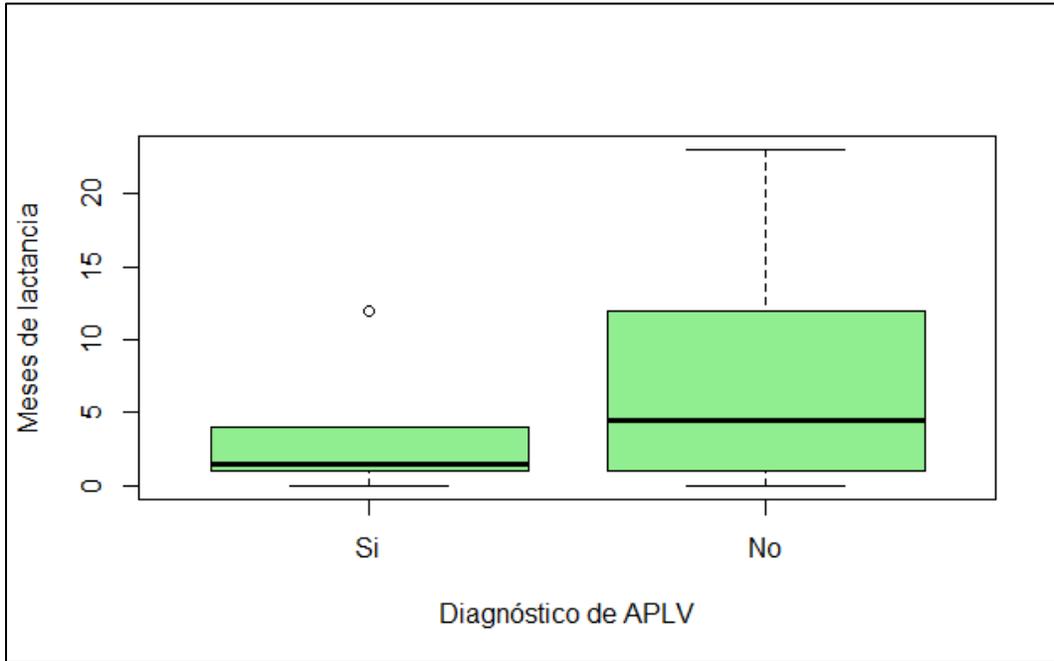


Mediana en sensibilizados 7 (RIQ 3 a 12)

Mediana en no sensibilizados 1.5 (RIQ 0.75 a 6)

$P = 0.04$

**Tabla 10. Duración de lactancia y APLV**



Mediana en APLV 1.5 (RIQ 1 a 3.5)  
Mediana en no APLV 4.5 (RIQ 1.12 a 11)  
 $P = 0.029$

## 11. RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO

Dulce María Rivero Arias

Datos personales: Nacida en Monterrey, Nuevo León el 23 de febrero de 1983.

Hija de Eric de Jesús Rivero Muñoz y María del Carmen Arias Ruiz.

Educación:

Bachillerato Bilingüe en la Universidad de Monterrey, Unidad San Pedro de 1998 a 2001.

Egresada de la Escuela de Medicina de la Universidad de Monterrey en Julio de 2007, beca de liderazgo.

Especialidad en Pediatría por Programa Multicéntrico de Residencias Médicas (Instituto Tecnológico y de Estudios Superiores de Nuevo León y Secretaría de Salud de Nuevo León) de febrero de 2010 a febrero de 2014.

Certificada por el Colegio Mexicano de Pediatría en Enero de 2014.

Entrenamiento en Alergia e Inmunología Clínica en Centro Regional de Alergia e Inmunología Clínica del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” de la Universidad Autónoma de Nuevo León de febrero de 2014 a febrero de 2016.