

Prevención, diagnóstico y tratamiento de la alergia a la proteína de la leche de vaca

Guía de Práctica Clínica (GPC)

2016

614 + 612 + 615 (866)

M665

Ministerio de Salud Pública del Ecuador. Prevención, diagnóstico y tratamiento de la alergia a la proteína de la leche de vaca (APLV). Quito: Ministerio de Salud Pública, Dirección Nacional de Normatización -MSP; 2016.80 p: tabs:gra: 18 x 25 cm

ISBN 978-9942-22-096-7

1. Salud pública

3. Diagnóstico

5. Niños

2. Alergia a la proteína de la leche de vaca

4. Tratamiento

Ministerio de Salud Pública del Ecuador
Av. República del Salvador 36-64 y Suecia
Quito - Ecuador
Teléfono: 593-2 381-4400
www.salud.gob.ec

Edición General: Dirección Nacional de Normatización – MSP

Esta Guía de Práctica Clínica (GPC) ha sido desarrollada por profesionales de las instituciones del Sistema Nacional de Salud y especialistas expertos en la materia, bajo la coordinación de la Dirección Nacional de Normatización del Ministerio de Salud Pública. En ella se reúnen evidencias y recomendaciones científicas para asistir a profesionales de la salud y pacientes en la toma de decisiones acerca del diagnóstico y tratamiento de esta patología.

Esta guía es de carácter general y no define un modo único de conducta procedimental o terapéutica, sino una orientación basada en evidencia científica para la misma. La aplicación de las recomendaciones en la práctica médica deberá basarse además, en el buen juicio clínico de quien las emplea como referencia, en las necesidades específicas y preferencias de cada paciente, en los recursos disponibles al momento de la atención y en las normas existentes.

Los autores han declarado no tener conflictos de interés y han procurado ofrecer información completa y actualizada. Sin embargo, en vista de la posibilidad de cambios en las ciencias médicas, se recomienda revisar el prospecto de cada medicamento que se planea administrar para cerciorarse de que no se hayan producido cambios en las dosis sugeridas o en las contraindicaciones para su administración. Esta recomendación cobra especial importancia en el caso de medicamentos nuevos o de uso infrecuente.

Publicado en 2016

ISBN 978-9942-22-096-7



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento No Comercial Compartir Igual 3.0 Ecuador, y puede reproducirse libremente citando la fuente sin necesidad de autorización escrita, con fines de enseñanza y capacitación no lucrativas, dentro del Sistema Nacional de Salud.

Como citar esta obra: Ministerio de Salud Pública. Prevención, diagnóstico y tratamiento de la alergia a la proteína de la leche de vaca. Guía de Práctica Clínica (GPC) Primera Edición; Quito: Dirección Nacional de Normatización; 2016 Disponible en: <http://salud.gob.ec>

Impreso por: El Telégrafo EP

Hecho en Ecuador – Printed in Ecuador



Ministerio
de Salud Pública



0000069

No.

LA MINISTRA DE SALUD PÚBLICA

CONSIDERANDO:

- Que,** la Constitución de la República del Ecuador, en el artículo 32, dispone que la salud es un derecho que garantiza el Estado, mediante políticas económicas, sociales, culturales, educativas y ambientales; y el acceso permanente, oportuno y sin exclusión a programas, acciones y servicios de promoción y atención integral de salud;
- Que,** el artículo 361 de la citada Constitución prescribe que el Estado ejercerá la rectoría del sistema a través de la Autoridad Sanitaria Nacional, quien será responsable de formular la política nacional de salud, y de normar, regular y controlar todas las actividades relacionadas con la salud; mientras que el artículo 4 de la Ley Orgánica de Salud establece que dicha Autoridad Sanitaria Nacional es el Ministerio de Salud Pública;
- Que,** la Ley Orgánica de Salud, en el artículo 3, señala que la salud es el completo estado de bienestar físico, mental y social y no solamente la ausencia de afecciones o enfermedades;
- Que,** es necesario contar con un instrumento que brinde recomendaciones prácticas y científicas para una adecuada toma de decisiones clínicas del profesional de la salud, en contacto con pacientes con alergia a la proteína de la leche de vaca; y,

En ejercicio de la atribución conferida por el artículo 154, numeral 1, de la Constitución de la República

ACUERDA:

- Art. 1.-** Aprobar la Guía de Práctica Clínica **"Prevención, diagnóstico y tratamiento de la alergia a la proteína de la leche de vaca"**.
- Art. 2.-** Disponer que la Guía de Práctica Clínica **"Prevención, diagnóstico y tratamiento de la alergia a la proteína de la leche de vaca"**, se aplique con el carácter obligatorio para el Sistema Nacional de Salud.
- Art. 3.-** De la ejecución y difusión de este Acuerdo Ministerial encárguese a la Subsecretaría Nacional de Provisión de Servicios de Salud a través de la Dirección Nacional de Primer Nivel de Atención en Salud y de la Dirección Nacional de Hospitales; y, a la Subsecretaría



Nacional de Gobernanza de la Salud, a través de la Dirección Nacional de Articulación de la Red Pública y Complementaria de Salud.

Art. 4.- El presente Acuerdo Ministerial entrará en vigencia a partir de su publicación en el Registro Oficial.

DADO EN LA CIUDAD DE QUITO, DISTRITO METROPOLITANO a, **18 JUL. 2016**




Dra. Margarita Beatriz Guevara Alvarado
MINISTRA DE SALUD PÚBLICA

	Nombre	Área	Cargo	Sumilla
Aprobado	Dra. Verónica Espinosa	Viceministerio de Gobernanza y Vigilancia de la Salud	Viceministra	
	Dra. Jacqueline Calle	Subsecretaría Nacional de Gobernanza de la Salud	Subsecretaria	
	Dra. Paul Proaño	Subsecretaría Nacional de Provisión de Servicios de Salud	Subsecretario	
Revisado	Dra. Sonia Bizarres	Dirección Nacional de Medicamentos y Dispositivos Médicos	Directora	
	Dra. Carmen Guerrero	Dirección Nacional de Articulación de la Red Pública y Complementaria de Salud	Directora	
	Dra. Juan Chacabaca	Dirección Nacional de primer Nivel de Atención en Salud	Director	
	Dra. Edgar Bravo	Dirección Nacional de Hospitales	Director	
	Dra. Juan Alvarado	Dirección Nacional de Consultoría Legal	Director	
	Dra. Martha Gordon	Dirección Nacional de Normatización	Directora	
Elaboración del Acuerdo	Dra. Elina Herrera	Dirección Nacional de Consultoría Legal	Coordinadora de Gestión Interna	
Validación de la GPC	Dra. Norma Raza	Dirección Nacional de Normatización	Analista	
Elaboración de la Guía	Md. Esteban Benilla	Dirección Nacional de Normatización	Analista	

Autoridades del Ministerio de Salud Pública del Ecuador

Dra. Margarita Guevara, Ministra de Salud Pública
Dra. Verónica Espinosa, Viceministra de Gobernanza y Vigilancia de la Salud
Dra. Jakeline Calle, Subsecretaria Nacional de Gobernanza de la Salud
Dr. Paúl Proaño, Subsecretario Nacional de Provisión de Servicios
Dra. Martha Gordón, Directora Nacional de Normatización

Equipo de redacción y autores

Dra. Carol Merino, médica pediatra. IESS. Quito.
Dra. Ximena Fuertes, médico general. Centro de la piel. Quito.
Dra. Rocío Caicedo, médica nutrióloga. Ministerio de Salud Pública. Quito.
Dra. Gabriela Acosta, médica alergóloga. Hospital General del Puyo. Puyo.
Dra. Dora Ortiz, médica alergóloga. Hospital Baca Ortiz. Quito
Dra. Sonia Endara, médica pediatra. Hospital Baca Ortiz. Quito
Dr. Ramiro Campuzano, médico dermatólogo. Hospital Baca Ortiz. Quito
Dra. Fanny Rosas, médica pediatra. Hospital Militar. Quito.
Dra. Ma. Eugenia Arauz, médica pediatra neumóloga. Hospital Baca Ortiz. Quito.
Dra. Lesnin Tapia, médica general. Hospital IESS Puyo. Puyo.
Md. Esteban Bonilla, analista, Dirección Nacional de Normatización

Equipo de colaboradores (orden alfabético)

Lcda. Janeth Ron, enfermera. Hospital Carlos Andrade Marín. Quito
Dr. Santiago Palacios, médico dermatólogo. CEPI. Quito.
Dr. Marcelo Vera, médico epidemiólogo. Hospital Dermatológico González

Equipo de revisión y validación externa (orden alfabético)

Dra. Luz Arguello, médica pediatra, Hospital Voz Andes Quito.
Dr. Sergio Barba, médico alergólogo, Sociedad Ecuatoriana de Alergia e Inmunología.
Dra. Rosa Batallas, médica general, Centro de Salud Gatazo MSP.
Dra. Stefanie Castro, médica familiar, Hospital Voz Andes Quito.
Dr. Iván Dueñas. Gerente Institucional de Implementación de Medicina Familiar y Comunitaria en el Sistema Nacional de Salud. Subsecretaría Nacional de Provisión de Servicios de Salud.
Lcda. Alexandra Freire, enfermera, Centro de Salud Promoción Familiar. Dirección Distrital de Salud N17D06 – Promoción Familiar.
Dra. Nancy Garzón, médica pediatra, Unidad Operativa Centro Histórico MSP.
Dra. Daniela Guevara, médica familiar, Hospital Voz Andes Quito.
Dra. Diana Molina, analista, Dirección Nacional de Articulación de la Red Pública y Complementaria de Salud.
Lcda. Alicia Montoya, enfermera, Centro de Salud Pisullí MSP.

Lcda. Andrea Moreno, analista, Gestión Interna de Seguimiento y Control de los Servicios de Salud de Primer Nivel de Atención.

Dra. Rosa Naranjo, médica internista. Hospital Eugenio Espejo.

Dr. Fernando Pazmiño, inmunólogo, Sociedad Ecuatoriana de Alergia e Inmunología.

Lcda. Pamela Piñeiros, analista, Gestión Interna de Promoción de la Nutrición, Seguridad y Soberanía Alimentaria.

Dr. Héctor Villalba, médico tratante de emergencia y trauma, Hospital Eugenio Espejo.

Lcda. Patricia Villarreal, analista, Proyecto de Nutrición en el Ciclo de Vida - Desnutrición Cero. Subsecretaría Nacional de Provisión de Servicios de Salud.

Dr. Ricardo Mora, médico internista, Hospital Pablo Arturo Suárez.

Dra. Sonia Yugsi, médica pediatra, Responsable de Pediatría en Centro de Salud Chimbacalle MSP.

Dr. Edison Zapata, médico alergólogo, Hospital Voz Andes Quito.

Dra. Ximena Raza, magister en salud pública, Coordinadora de la DNN-MSP

Lcda. Ximena Pinto, especialista, Dirección Nacional de Medicamentos y Dispositivos Médicos.

Bq. Cl. Brenda Atti, analista, Dirección Nacional de Medicamentos y Dispositivos Médicos.

Bqf. Patricia Rojas, especialista, Dirección Nacional de Medicamentos y Dispositivos Médicos.

Contenido

1. Descripción general de esta Guía de Práctica Clínica.	09
2. Preguntas que responde esta guía	10
3. Clasificación CIE-10	12
4. Introducción	12
5. Justificación	13
6. Alcance	14
7. Objetivos	14
8. Aspectos que cubre esta guía	15
9. Aspectos metodológicos	15
10. Definiciones relevantes utilizadas en esta GPC	16
11. Historia natural de la enfermedad	20
Periodo prepatogénico	21
Periodo patogénico	23
12. Presentación de evidencias y grados de recomendación	25
13. Evidencias y recomendaciones	26
Factores de riesgo y prevención	27
Sospecha y diagnóstico de la alergia a la proteína de la leche de vaca	28
Pruebas de ayuda diagnóstica	32
Confirmación diagnóstica	37
Manejo de la alergia a la proteína de la leche de vaca	38
Manejo en caso de anafilaxia	38
Manejo del paciente estable con alergia a la proteína de la leche de vaca	42
Leches de fórmula hipoalergénicas	43
Fórmulas que NO son hipoalergénicas	45
Reactividad cruzada con leches de otros mamíferos	46
Inmunoterapia	46
Manejo de probióticos	47
Seguimiento	47
Criterios de referencia y contrarreferencia	48
14. Abreviaturas utilizadas	49
15. Referencias	49
16. Anexos	61
Anexo 1. Proceso de inclusión de Guías de Práctica Clínica sobre alergia a la proteína de la leche de vaca	61
Anexo 2. Pruebas de provocación oral	62
Anexo 3. Productos con proteína de leche de vaca	64
Anexo 4. Medicamentos avalados en esta Guía de Práctica Clínica	65

Índice de tablas

Tabla 1. Población afectada por la alergia a la proteína de la leche de vaca.	12
Tabla 2. Tipos de presentación de la alergia a la proteína de la leche de vaca.	13
Tabla 3. Principales alérgenos de la leche de vaca.	22
Tabla 4. Factores de riesgo para desarrollar alergia a la proteína de la leche de vaca y factores que aumentan la persistencia de alergia a la proteína de la leche de vaca.	22
Tabla 5. Manifestaciones clínicas importantes en la alergia a la proteína de la leche de vaca mediada por IgE.	23
Tabla 6. Manifestaciones clínicas importantes en la alergia a la proteína de la leche de vaca no mediada por IgE.	24
Tabla 7. Escala de Shekelle modificada.	25
Tabla 8. Manifestaciones clínicas de la anafilaxia.	39
Tabla 9. Productos comunes con proteína de la leche de vaca.	64

Índice de gráficos

Gráfico 1. Fisiopatología de la alergia a la proteína de la leche de vaca no mediada por IgE.	21
Gráfico 2. Sospecha de alergia a la proteína de la leche de vaca.	28
Gráfico 3. Sospecha de alergia a la proteína de la leche de vaca leve a moderada.	30
Gráfico 4. Criterios clínicos para un alta sospecha de anafilaxia.	40
Gráfico 5. Consideraciones básicas para el manejo de una reacción anafiláctica en los establecimientos del primer o segundo nivel de atención en salud.	41

1. Descripción general de esta Guía de Práctica Clínica.

Título de la Guía	Prevención, diagnóstico y tratamiento de la alergia a la proteína de la leche de vaca (APLV).
Temas que cubre esta guía	Para establecimientos de primer y segundo nivel de atención en salud: prevención, sospecha y seguimiento de la alergia a la proteína de la leche de vaca. Para establecimientos del tercer nivel: diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la alergia a la proteína de la leche de vaca. Esta GPC trata la prevención, el diagnóstico y el tratamiento para la alergia a la proteína de la leche de vaca en pacientes menores de 5 años.
Clasificación Internacional de Enfermedades CIE 10	T 78.1 Otra reacción adversa a alimentos, no clasificada en otra parte. No incluye otras reacciones adversas a la leche, como la intolerancia a la lactosa
Usuarios potenciales de la guía	Médicos generales, rurales, especialistas y subespecialistas relacionados con la atención de la población pediátrica: pediatras, dermatólogos, gastroenterólogos, inmunólogos, alergólogos, nutriólogos y neonatólogos; personas en formación respecto a estos ámbitos. Personal responsable del planeamiento, gerencia y dirección de los servicios de salud relacionados con la atención de la población pediátrica.
Organización desarrolladora	Ministerio de Salud Pública del Ecuador. Dirección Nacional de Normatización.
Población blanco	Niños (hasta los 5 años).
Fuente de financiamiento	Ministerio de Salud Pública del Ecuador: los aportes financieros no han influido en el contenido de esta guía. Dirección Nacional de Normatización.
Intervenciones y acciones consideradas	Prevención, diagnóstico y manejo integral de la alergia a la proteína de la leche de vaca APLV en pacientes menores de 5 años; con énfasis en la sospecha de un paciente con alergia a la proteína de la leche de vaca en los establecimientos de primer y segundo nivel de atención, la detección y diagnóstico temprano, la sustitución adecuada y seguimiento en los tres niveles de atención.
Metodología	Esta Guía fue adaptada mediante la metodología ADAPTE 2.0, (1) a partir de las Guías de Práctica Clínica (GPC) internacionales: 1. México. Secretaría de Salud. Manejo de la Alergia a la proteína de la leche de vaca. Guía de Práctica Clínica 2011. ⁽²⁾ 2. Chile. Subsecretaría de Salud Pública. Guía Clínica Alergia a Proteína de Leche de Vaca. Ministerio de Salud 2012 ⁽³⁾ Los contenidos fueron actualizados a partir de la evidencia científica publicada desde el periodo 2010 - 2016 con énfasis en el uso de revisiones sistemáticas y metaanálisis de ensayos clínicos controlados aleatorizados. El proceso de adaptación incluyó la revisión por pares de la guía para su adaptación al contexto nacional y reuniones de consenso y validación interna y externa.
Validación	Revisión y validación por pares clínicos. Validación interna: Dirección Nacional de Normatización y Ministerio de Salud Pública. Validación externa: Sistema Nacional de Salud.
Conflicto de interés	Todos los miembros involucrados en el desarrollo de esta GPC han declarado no tener conflictos de interés en relación a la información, objetivos y propósitos de la presente guía.
Actualización	A partir de la fecha de edición cada 3 años, o antes según avances científicos en el tema evaluados por la Dirección Nacional de Normatización.

2. Preguntas que responde esta Guía de Práctica Clínica

Prevención:

1. ¿Cuáles son las medidas de prevención primaria para la alergia a la proteína de la leche de vaca en menores de 5 años?
2. ¿Qué aspectos deben ser fortalecidos para favorecer la prevención primaria de alergia a la proteína de la leche de vaca en menores de 5 años?
3. ¿Qué aspectos no se recomiendan en la prevención primaria de alergia a la proteína de la leche de vaca en menores de 5 años?
4. ¿Cuáles son las medidas de prevención secundaria y terciaria para la alergia a la proteína de la leche de vaca en menores de 5 años?
5. ¿Qué aspectos deben ser fortalecidos para favorecer la prevención secundaria y terciaria de alergia a la proteína de la leche de vaca en menores de 5 años?
6. ¿Qué aspectos no se recomiendan en la prevención secundaria y terciaria de alergia a la proteína de la leche de vaca en menores de 5 años?

Sospecha y diagnóstico

7. ¿Qué aspectos de la historia clínica se toman en cuenta para sospechar de alergia a la proteína de la leche de vaca en menores de 5 años?
8. ¿Qué criterios clínicos se usan para sospechar de alergia a la proteína de la leche de vaca en pacientes menores de 5 años?
9. ¿Qué pasos hay que seguir cuando se sospecha de alergia a la proteína de la leche de vaca en menores de 5 años?
10. ¿En qué momento se debe referir al paciente al especialista si se sospecha de alergia a la proteína de la leche de vaca en menores de 5 años?
11. ¿Qué conductas, acciones y/o intervenciones se deben seguir en caso de sospecha de alergia a la proteína de la leche de vaca en menores de 5 años, según el nivel de atención en salud?
12. ¿Qué estudios diagnósticos deben realizarse para confirmar o descartar alergia a la proteína de la leche de vaca en menores de 5 años?
13. ¿Cuál es el método estándar (gold standard) para confirmar el diagnóstico de alergia a la proteína de la leche de vaca en menores de 5 años?
14. ¿Qué pruebas de ayuda diagnóstica existen para pacientes menores de 5 años con alergia a la proteína de la leche de vaca?
15. ¿Cuál es el valor y cuándo se usan las pruebas de ayuda diagnóstica en pacientes menores de 5 años con alergia a la proteína de la leche de vaca?
16. ¿Cuándo no se deben realizar estudios diagnósticos específicos en pacientes con sospecha o confirmación de alergia a la proteína de la leche de vaca en menores de 5 años?

Tratamiento

17. ¿Qué conducta debe adoptarse y que recomendación debe instituirse ante la sospecha o confirmación de alergia a la proteína de la leche de vaca en pacientes menores de 5 años?
18. ¿Qué aspectos socio-culturales deben considerarse para el manejo de la sospecha o confirmación de alergia a la proteína de la leche de vaca en pacientes menores de 5 años?
19. ¿Qué diferencias existen en el manejo para pacientes que están alimentados con lactancia materna exclusiva y aquellos con leches de fórmula, cuando hay sospecha o confirmación de alergia a la proteína de la leche de vaca en menores de 5 años?
20. ¿Cuáles son los aspectos fundamentales en el manejo de la sospecha o diagnóstico de alergia a la proteína de la leche de vaca en menores de 5 años?
21. ¿Cuáles son las fórmulas de leche que se usan para el manejo de la sospecha o diagnóstico de alergia a la proteína de la leche de vaca en menores de 5 años?
22. ¿Cuáles son los criterios de uso de leches de fórmula en pacientes con sospecha o confirmación de alergia a la proteína de la leche de vaca en menores de 5 años?
23. ¿Cuáles son los riesgos y contraindicaciones de uso de las leches de fórmula en pacientes con sospecha o diagnóstico de alergia a la proteína de la leche de vaca en menores de 5 años?
24. ¿Cuál es el periodo de tiempo para reevaluar la conducta terapéutica en niños con alergia a la proteína de la leche de vaca?
25. ¿Cuál es el tratamiento en el primer nivel de atención en salud en caso de anafilaxia en niños con alergia a la proteína de la leche de vaca?
26. ¿Qué valor tienen las aproximaciones terapéuticas no convencionales como la inmunoterapia y el uso de probióticos en pacientes con alergia a la proteína de la leche de vaca en menores de 5 años?

Seguimiento

27. ¿Cuándo se considera que un paciente con alergia a la proteína de la leche de vaca adquiere tolerancia?
28. ¿Hasta cuándo se deben mantener las acciones terapéuticas de restricción y sustitución en pacientes con alergia a la proteína de la leche de vaca en menores de 5 años?
29. ¿Con qué frecuencia y con qué métodos se evalúa tolerancia en pacientes con alergia a la proteína de la leche de vaca en menores de 5 años?
30. ¿Qué aspectos se deben tomar en cuenta respecto a la alimentación complementaria en pacientes con alergia a la proteína de la leche de vaca en menores de 1 año?
31. ¿Cuáles son los criterios de referencia y contrarreferencia según el nivel de atención en salud en pacientes con alergia a la proteína de la leche de vaca en menores de 5 años?

3. Clasificación Internacional de Enfermedades CIE-10

T 78.1 Otra reacción adversa a alimentos, no clasificada en otra parte (4)

Exclude: dermatitis debida a alimentos (L27.2)

*en contacto con la piel (L23.6, L24.6, L25.4)

Intoxicaciones alimentarias bacterianas (A05)

4. Introducción

Dentro de las alergias alimentarias, la alergia a la proteína de la leche de vaca es la más frecuente en menores de 5 años,⁽⁵⁻⁸⁾ principalmente porque la proteína de la leche de vaca suele ser la primera proteína a la cual se exponen los niños alimentados con lactancia materna exclusiva o con fórmula.⁽⁹⁻¹²⁾ La alergia a la proteína de la leche de vaca constituye la forma de alergia alimentaria más frecuente en los primeros meses de la vida y su prevalencia oscila entre 1 a 17.5 % en este grupo de edad.^(10,13) Esta prevalencia cae a menos del 1 % en niños de seis años o más,⁽¹³⁾ y hacia la edad adulta disminuye progresivamente (tabla 1).^(5,6)

Tabla 1. Población afectada por la alergia a la proteína de la leche de vaca (APLV).

Población	Niños	Adolescentes	Jóvenes y Adultos
Prevalencia	1 a 17.5 %	1 a 13.5 %	1 a 4 %

Grupos etarios separados de acuerdo a la Guía de Supervisión de Salud del Adolescente 2014 en el Ecuador (14): niños hasta 9 años, adolescentes de 10 a 19 años y jóvenes y adultos desde 20 años en adelante. Los rangos expuestos representan los valores mínimos y máximos de una variedad de estudios internacionales. Fuentes: Branum AM & Lukacs S (2009) (6); Ludman S, Shah N & Fox A (2013) (9); Koletzko S et al. (2012) (13); Sicherer SH (2011) (15); García A et al. (2003) (16); Eggesbø M, Halvorsen R, Tambs K & Botten G (1999) (17); Høst A & Halken S (1990) (18); Schrandt JJ, van den Bogart JP, Forget PP, Schrandt-Stumpel CT, Kuijten, RH & Kester AD (1993) (19); Frongia O et al. (2005) (20); Roehr CC et al. (2004). (21) Elaboración propia.

Esta alergia se origina por una reacción inmunológica de hipersensibilidad a una o más de las proteínas de la leche de vaca. Al ser una reacción de hipersensibilidad, la alergia a la proteína de la leche de vaca se diferencia de la intolerancia a la lactosa en que el mecanismo fisiopatológico de esta última patología no es mediado por el sistema inmunológico.⁽²²⁾

Existen tres tipos de presentación de la alergia de la proteína de la leche de vaca (tabla 2): a) mediada por la inmunoglobulina E (IgE), b) no mediada por IgE, y c) reacción que puede estar o no mediada por IgE (mecanismo mixto).

Tabla 2. Tipos de presentación de la alergia a la proteína de la leche de vaca (APLV).

TIPOS DE PRESENTACIÓN		DESCRIPCIÓN
a)	Reacción mediada por Inmunoglobulina E	Detección de IgE en prueba cutánea y/o suero
b)	Reacción no mediada por Inmunoglobulina E	No se detecta IgE específica
c)	Reacciones que pueden estar o no mediadas por IgE	Mecanismo Mixto

Se describen las tres conocidas presentaciones de la APLV. **Fuentes:** Venter C et al. (2008) (5); Branum AM et al. (2009) (6); Fiocchi A et al. (2010) (22); Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica (2010) (23); Kemp AS et al. (2008). (24)

Si bien la alergia a la proteína de la leche de vaca no mediada por IgE es benigna, esta alergia mediada por IgE constituye un factor de riesgo para otro tipo de atopias,⁽²⁵⁾ de ahí la necesidad de un diagnóstico y tratamiento efectivo. El manejo del o la paciente con alergia a la proteína de la leche de vaca depende de una detallada elaboración de su historia clínica para orientar tomas de decisiones claras y específicas (por ejemplo ante reacciones agudas tipo IgE, la provocación oral puede ser omitida, lo que no sucede cuando la IgE es negativa).⁽¹⁶⁾

El propósito de este trabajo es elaborar una herramienta para la prevención, el diagnóstico y el manejo integral de la alergia a la proteína de la leche de vaca, basada en: las necesidades de los pacientes afectados por la alergia a la proteína de la leche de vaca, la realidad nacional, la mejor evidencia científica disponible y la capacidad y alcance del Sistema Nacional de Salud. Para este fin se ha realizado este esfuerzo multidisciplinario, dedicado a aliviar los síntomas y ofrecer una mejor calidad de vida a niños que padezcan de alergia a la proteína de la leche de vaca en el Ecuador.

5. Justificación

En el Ecuador la alergia a la proteína de la leche de vaca es un motivo frecuente de consulta, donde los profesionales de la salud se enfrentan a un número cada vez mayor de pacientes con esta patología. En los establecimientos del primer y segundo nivel de atención esta enfermedad es generalmente subdiagnosticada, lo cual se traduce en una afectación de la salud de los pacientes, basada en la persistencia de los síntomas y el deterioro nutricional. Aunque no se cuenta con datos precisos a nivel nacional, se estima que su prevalencia es similar a la de los datos mundiales y latinoamericanos, los cuales alcanzan niveles de prevalencia de hasta un 17.5 % en niños y de hasta un 4 % en adultos que padecen esta enfermedad.^(7,9,10,13,17–22,26–28)

A nivel nacional, de acuerdo a la última Encuesta de Salud y Nutrición (ENSANUT 2011-2013), solo un 54 % de los recién nacidos reciben lactancia materna de inicio temprano (primera hora de vida). Adicionalmente, 52,4 % reciben lactancia materna exclusiva en el primer mes de vida, 48 % hasta los 3 meses y tan solo un 37 % lo hace hasta los 5 meses de edad.⁽²⁹⁾ El resto de la población de menores de 5 meses está expuesta directamente al consumo de leche de vaca, ya sea a través de fórmulas infantiles o a través de preparados caseros en los que se agrega leche de vaca, aumentando así el riesgo de padecer alergia a la proteína de la leche de vaca.

La alergia a la proteína de la leche de vaca genera un alto impacto social y económico en pacientes y familiares debido a la compra de suplementos, de fórmulas nutricionales y consultas con diferentes especialistas ante la ausencia de un diagnóstico apropiado.^(13,22) Los pacientes con esta patología tardan entre 4 a 6 semanas en mejorar su condición y liberarse de la sintomatología,⁽²²⁾ pero los costos son altos y recaen no solo en el sistema de salud, sino también en la familia (en especial en casos de restricción de lactancia materna).^(13,22)

La alergia a la proteína de la leche de vaca es una enfermedad temporal que a través de una detección temprana basada en una valoración clínica adecuada, puede ser manejada inicialmente por el médico de primer contacto (generalmente en la atención primaria en salud). La mayoría de los niños pueden retomar el consumo de leche de vaca cuando sea comprobada la tolerancia.⁽²⁵⁾

Es importante contar con una Guía de Práctica Clínica para la alergia a la proteína de la leche de vaca, basada en la mejor evidencia científica y adecuada a la realidad nacional, que facilite el diagnóstico, el tratamiento oportuno y el seguimiento de esta patología, que evite complicaciones y que mejore la calidad de vida de los pacientes que padecen esta enfermedad.

6. Alcance

La Guía de Práctica Clínica de la alergia a la proteína de la leche de vaca está adaptada para su aplicación a nivel nacional por todos los establecimientos de primer, segundo y tercer nivel de atención que pertenecen al Sistema Nacional de Salud. Su ámbito de aplicación y pertinencia debe ser juzgada de acuerdo a las instancias específicas donde se realice la atención en salud.

7. Objetivos

Objetivo general

Brindar recomendaciones prácticas y científicamente sustentadas para una adecuada y sistematizada toma de decisiones clínicas del profesional de la salud, en contacto con pacientes y potenciales pacientes con alergia a la proteína de la leche de vaca.

Objetivos específicos

1. Estandarizar las herramientas teóricas y prácticas para el diagnóstico y manejo de pacientes con alergia a la proteína de la leche de vaca en el Ecuador.
2. Proporcionar una aproximación integral de la alergia a la proteína de la leche de vaca desde el Modelo de Atención Integral de Salud.
3. Reducir la variabilidad en la práctica clínica de la alergia a la proteína de la leche de vaca.
4. Proporcionar criterios clínicos que permitan mantener uniformidad en los registros estadísticos y de esta forma ayudar al fortalecimiento del sistema nacional de vigilancia epidemiológica.

8. Aspectos que cubre esta Guía de Práctica Clínica

Grupos poblacionales y aspectos que cubre la GPC:

- Niños desde el nacimiento hasta los 5 años de edad.
- Lineamientos actualizados para la prevención, el diagnóstico, el manejo integral y el seguimiento de la alergia a la proteína de la leche de vaca.
- Definiciones y términos utilizados en la alergia a la proteína de la leche de vaca.

Grupos poblacionales y aspectos que NO cubre la GPC:

- Adolescentes y adultos.
- Alergia a otros alimentos diferentes a la leche de vaca.
- Intolerancia a la lactosa.
- Otros trastornos metabólicos.
- Tratamiento especializado de síntomas específicos de la alergia a la proteína de la leche de vaca.

9. Aspectos metodológicos

Esta GPC incorpora un conjunto de recomendaciones desarrolladas en forma sistemática y sustentadas en el mejor nivel de evidencia científica actualizada, cuyo propósito es optimizar y estandarizar el manejo, evitar el mal uso de los recursos y delinear mecanismos de referencia y contrarreferencia en pacientes con alergia a la proteína de la leche de vaca. Por tanto, la presente Guía está elaborada con las mejores prácticas clínicas y recomendaciones disponibles adaptadas a nuestro medio para el manejo de la enfermedad.

El grupo adaptador de la Guía (GAG) comprende un grupo multidisciplinario de profesionales y personal de apoyo metodológico del equipo de la Dirección Nacional de Normatización del MSP. Todos los miembros del GAG declararon sus respectivos conflictos de interés, los cuales se encuentran adjuntos en la información suplementaria *en línea* de la presente GPC.

La metodología de esta guía se elaboró a través de las recomendaciones de la colaboración internacional ADAPTE,⁽¹⁾ las cuales contienen los lineamientos generales para los procesos de adaptación de Guías de Práctica Clínica.

El presente documento fue realizado a partir de las preguntas clínicas, las cuales se basaron en el formato PICO: paciente, intervención, comparación y resultado (*patient or population, intervention, comparison and outcome*)^(30,31); las mismas que fueron elaboradas por el grupo adaptador de la guía (GAG). Estas preguntas clínicas se realizaron para guiar el proceso de búsqueda de la literatura científica y facilitar el desarrollo de las recomendaciones dirigidas a la prevención, diagnóstico y manejo de la alergia a la proteína de la leche de vaca en niños.

El grupo adaptador de la guía (GAG) estableció una secuencia estandarizada para la búsqueda de Guías de Práctica Clínica, a partir de las preguntas clínicas formuladas en las siguientes bases de datos seleccionadas: *Fisterra, Guidelines International Network, National Guideline Clearinghouse, National Institute for Health and Care Excellence, New Zealand Clinical Guidelines Group, Primary Care Clinical Practice Guidelines* y *Scottish Intercollegiate Guidelines Network*. También realizó un proceso específico de búsqueda en *Pubmed, Tripdatabase* y *Cochrane Library*.

El GAG seleccionó como material de partida Guías de Práctica Clínica con los siguientes criterios:

1. En idiomas inglés y español.
2. Metodología de medicina basada en evidencia.
3. Consistencia y claridad en las recomendaciones.
4. Publicación y actualización reciente (2010-2016).

Se excluyeron las guías en las que no se comprobó la metodología basada en evidencia (ver anexo 1), tras lo cual se procedió a la calificación metodológica con la herramienta AGREE (32) y se seleccionaron las Guías de Práctica Clínica a ser adaptadas:

1. México. Secretaría de Salud. Manejo de la Alergia a la proteína de la leche de vaca. Guía de Práctica Clínica 2011.⁽²⁾
2. Chile. Subsecretaría de Salud Pública. Guía Clínica Alergia a Proteína de Leche de Vaca. Ministerio de Salud 2012.⁽³⁾

10. Definiciones relevantes utilizadas en esta GPC

Alérgeno: antígeno que produce una hipersensibilidad mediada por un mecanismo inmunológico (alergia). La mayoría de alérgenos que reaccionan con anticuerpos IgE e IgG son proteínas que usualmente tienen cadenas laterales de carbohidratos.^(33,34)

Alergia: reacción de hipersensibilidad iniciada por mecanismos inmunológicos, tras la exposición a un antígeno (alérgeno) y que produce reacciones inmunitarias peligrosas en las exposiciones posteriores. Puede ser mediada por anticuerpos o células. Es alimentaria la alergia producida por la ingestión de antígenos alimentarios. Se denomina hipersensibilidad a cualquier reacción adversa a los alimentos, pero alergia alimentaria cuando la misma es mediada por mecanismos inmunológicos.^(33,34)

Alimentación complementaria: proceso que comienza cuando la leche materna por sí sola ya no es suficiente para satisfacer las necesidades nutricionales del lactante, y por tanto se necesitan otros alimentos y líquidos, además de la leche materna. Normalmente abarca el período que va de los 6 a los 24 meses de edad.⁽³⁵⁾

Anafilaxia: reacción de hipersensibilidad sistémica severa, generalizada y que amenaza la vida de la persona que la padece.⁽³⁴⁾

Angioedema: reacción vascular que afecta a la dermis profunda o al tejido subcutáneo o submucoso y que representa un edema localizado causado por la dilatación y el aumento de la permeabilidad vascular de los capilares: se caracteriza por el desarrollo de habones gigantes.⁽³³⁾

Antígeno: cualquier sustancia que, en las circunstancias adecuadas, es capaz de inducir una respuesta inmunitaria específica y que reacciona con los productos de dicha respuesta, es decir, con los anticuerpos específicos, los linfocitos T sensibilizados específicamente, o ambos.⁽³³⁾

Asma: enfermedad caracterizada por crisis recidivantes de disnea paroxística, con inflamación de la vía respiratoria y sibilancias, debido a la contracción espasmódica de los bronquios.⁽³³⁾ Se denomina asma alérgico cuando está mediado por mecanismos inmunológicos.⁽³⁴⁾

Atopia: predisposición genética al desarrollo de reacciones de hipersensibilidad frente a antígenos ambientales comunes (alergia atópica). La manifestación clínica más habitual es la rinitis alérgica, siendo menos frecuentes el asma bronquial, la dermatitis atópica y la alergia alimentaria. (33) La denominada dermatitis atópica o eccema atópico se refiere a las reacciones ecematosas de hipersensibilidad en la piel, pero es parte integral del síndrome de atopia.⁽³⁴⁾

Caseína: fosfoproteína, principal proteína de la leche, que es la base de la cuajada y del queso. Se añade caseína, habitualmente en forma de sus sales cálcica, potásica o sódica, a otros ingredientes de la dieta para incrementar su contenido en proteínas. Cabe recalcar en la nomenclatura británica, la caseína se denomina *caseinógeno* y la paracaseína *caseína*.⁽³³⁾

Citrato de calcio: producto para reponer el calcio que se administra por vía oral en el tratamiento y la profilaxis de la hipocalcemia; también se usa en el tratamiento de la hiperfosfatemia en la osteodistrofia renal.⁽³³⁾

Complejo inmunitario: complejo formado por la unión no covalente de un anticuerpo y un antígeno. Los complejos antígeno-anticuerpo son mediadores de las respuestas inmunitarias tipo III.⁽³³⁾

Complemento: todo el sistema funcionalmente relacionado que engloba al menos 20 proteínas secas distintas, sus receptores celulares y las proteínas reguladoras relacionadas. El sistema del complemento es efector no solo de la citólisis inmunitaria, sino también de otras funciones biológicas que comprenden anafilaxia, fagocitosis, opsonización y hemólisis.⁽³³⁾

Dermatitis atópica: enfermedad inflamatoria crónica de la piel que cursa con prurito, piel seca, eritema y exudado; se caracteriza por lesiones cutáneas localizadas en zonas específicas de acuerdo al grupo de edad en el que se presenta, con mayor frecuencia en niños menores de 5 años de edad y tiene predisposición hereditaria, puede acompañarse de otros síntomas de atopia como asma, rinitis

alérgica y alergia alimentaria. El prurito extremo suele dar lugar a rascado e irritación, que a su vez provocan las lesiones típicas de eccema (lo que se conoce como eccema atópico, una dermatitis papulovesicular pruriginosa).^(2,33,36)

Desensibilización: prevención o reducción de las reacciones de hipersensibilidad inmediata mediante la administración de dosis graduales de alérgeno.⁽³³⁾

Dieta de eliminación o restricción: técnica para identificar una alergia alimentaria mediante la omisión secuencial de alimentos para de este modo detectar el factor responsable de los síntomas.⁽³³⁾

Enterocolitis: inflamación que afecta al intestino delgado y al colon.⁽³³⁾

Epítotope: determinante antigénico o sitio del antígeno que interactúa con anticuerpos específicos.⁽³⁷⁾

Fórmulas basadas en aminoácidos: fórmulas libres de péptidos que contienen mezcla de aminoácidos esenciales y no esenciales.⁽³⁸⁾

Fórmulas extensamente o altamente hidrolizadas: fórmulas con contenido de péptidos con un peso molecular inferior a 3 000 Da.⁽³⁸⁾

Fórmulas hidrolizadas de proteína de arroz: fórmulas extensamente hidrolizadas en las que se utiliza un aislado de proteína de arroz.⁽³⁹⁾

Fórmulas hipoalergénicas: fórmulas oligoméricas o fórmulas con alto grado de hidrólisis, *necesariamente* con péptidos menores a 5 000 Da, con ausencia de proteínas nativas integrales. Estas fórmulas deben contar la debida documentación de un test de provocación oral doble ciego controlado frente a placebo negativo en al menos 20 niños con alergia a proteínas vacunas IgE mediada.⁽⁴⁰⁾

Fórmulas parcialmente hidrolizadas: fórmulas con contenido de oligopéptidos con un peso molecular generalmente menos a 5 000 Da.⁽³⁸⁾

Gluconato de calcio: sal cálcica de ácido glucónico, que se administra por vía intravenosa u oral en el tratamiento y la profilaxis de hipercalcemia y como suplemento nutricional. También se administra como complemento en el tratamiento de la parada cardíaca y de la hiperpotasemia.⁽³³⁾

Inmunoensayos de fluorescencia enzimática: cualquier de los diversos inmunoanálisis que utilizan como marcador una enzima unida de forma covalente a un antígeno o un anticuerpo marcado con fluorocromos, siendo los dos más conocidos el ELISA (análisis de inmunoabsorción ligado a enzimas) y la EMIT (técnica de inmunoanálisis amplificada por enzimas).⁽³³⁾

Inmunoensayos tipo inmunoCAP: prueba de laboratorio específica para detectar alérgenos específicos mediados por IgE.⁽⁴¹⁾

Inmunoglobulina E: inmunoglobulina asociada a los mastocitos. Su sobreexpresión está asociada a la reacción de hipersensibilidad inmediata.⁽⁴²⁾

Intolerancia a la lactosa: intolerancia a los disacáridos específica para la lactosa, debida por lo general a una deficiencia hereditaria de la actividad de la lactasa en la mucosa intestinal. No está mediada por mecanismos inmunológicos.^(33,34)

Leche no modificada: leche que no ha sufrido un proceso o un efecto de cambio de la forma o sus características.⁽³³⁾

Microbiota intestinal: conjunto de microorganismos presentes en el intestino, que se desarrollan a la par del huésped y que están sujetos a las características del mismo (genoma, nutrición, estilo de vida, estrés, etc.) La microbiota intestinal está involucrada en la regulación de múltiples funciones metabólicas, ya que interactúa a través del eje inmuno-inflamatorio con el hígado, los músculos y el cerebro.⁽⁴³⁾

Probióticos: suplemento dietético con microorganismos vivos que afectan beneficiosamente al huésped mejorando su equilibrio microbiano intestinal.⁽⁴⁴⁾

Prueba cutánea de hipersensibilidad inmediata: prueba en la que se aplica un antígeno a la piel para observar la respuesta del paciente, denominada, según el método de aplicación, como pruebas de parches, pruebas de rascado y pruebas transdérmicas. Se usa para determinar la exposición previa o la inmunidad frente a una enfermedad infecciosa, para identificar alérgenos que producen reacciones alérgicas y para valorar la respuesta inmunitaria celular (con batería de antígenos que producen resultados positivos en la mayoría de las personas sanas).⁽³³⁾

Prurito: sensación cutánea desagradable que provoca el deseo de frotarse o rascarse para obtener alivio.⁽³³⁾

Quimosinas (*CCL5*, *CCL7*, *CCL13* y *eotaxina*): enzimas de la clase hidrolasa que cataliza la escisión de un solo enlace de la caseína para formar paracaseína soluble, que reacciona con calcio para generar un cuajo, que es la paracaseína insoluble.⁽³³⁾

Reacción alérgica tipo I: reacción de hipersensibilidad de tipo I o reacción de hipersensibilidad inmediata; reacción que tiene lugar varios minutos después de la reexposición de un individuo sensibilizado a un antígeno, debido a la interacción entre la IgE y el antígeno: las manifestaciones clínicas oscilan desde dermatitis localizada, urticaria o angioedema, hasta anafilaxia generalizada, pasando por rinitis alérgica o asma.⁽³³⁾

Reacción alérgica tipo II: reacción de hipersensibilidad de tipo II o reacción de hipersensibilidad mediada por anticuerpos o reacción de hipersensibilidad citotóxica. Lesión hística o celular secundaria a la interacción de los anticuerpos y los antígenos en la superficie celular; la IgG o la IgM específica frente a los antígenos de la superficie celular o de la matriz extracelular, o frente a los receptores de la superficie celular, se une y daña el lugar de unión a través de cualquiera de los mecanismos basados en la activación y la lisis del complemento o en la opsonización mediada por los receptores de Fc o C3b, lo cual origina fagocitosis y destrucción por parte de los macrófagos y neutrófilos.⁽³³⁾

Reacción alérgica tipo III: reacción de hipersensibilidad de tipo III o reacción de hipersensibilidad mediada por inmunocomplejos; respuesta inflamatoria local o general secundaria a la formación de complejos antígeno-anticuerpo circulantes que se depositan en los tejidos. Estos complejos activan el complemento y otros mediadores inflamatorios, iniciando así procesos como el aumento de la permeabilidad vascular, la estimulación de la degranulación de los mastocitos y la quimiotaxis de los neutrófilos, además de la acumulación y agregación de las plaquetas. El resultado es la lesión de los tejidos.⁽³³⁾

Reacción alérgica tipo IV: reacción de hipersensibilidad de tipo IV o hipersensibilidad celular o hipersensibilidad mediada por linfocitos T; reacción de inmunidad celular en la que la respuesta inmunitaria se desencadena por linfocitos T específicos y del antígeno. A diferencia de las reacciones de hipersensibilidad inmediata, las de tipo IV tardan de uno a varios días en aparecer y pueden transmitirse por los linfocitos, pero no por el suero. La participación de los linfocitos T consiste en la liberación de citocinas y citólisis directa.⁽³³⁾

Reacción cruzada: interacción de un antígeno con un anticuerpo formado contra un antígeno diferente, con el que el primer antígeno comparte determinantes antigénicos idénticos o muy parecidos.⁽³³⁾

Reactividad cruzada: grado en el cual un anticuerpo o antígeno participa en reacciones cruzadas.⁽³³⁾

Rinitis alérgica: cualquier reacción de hipersensibilidad de la mucosa nasal mediada inmunológicamente.⁽³³⁾

Sensibilidad: probabilidad condicionada de que una persona que tiene una enfermedad es identificada correctamente mediante una prueba clínica, es decir, el cociente entre el número de verdaderos positivos y el número total de personas con la enfermedad.⁽³³⁾

Sensibilización: exposición a un alérgeno que tiene como resultado el desarrollo de hipersensibilidad.⁽³³⁾

Staccato: se refiere a la tos seca en accesos, conocida como tos “convulsiva”.⁽⁴⁵⁾

Tolerancia (inmunitaria): respuesta inmunitaria que consiste en el desarrollo de una ausencia de reactividad específica a un antígeno determinado que, en otras circunstancias, induciría una respuesta inmunitaria humoral o celular. Es consecuencia de un contacto previo con el antígeno y no tiene efecto alguno sobre la respuesta a los antígenos que no tienen reacciones cruzadas con el primero.⁽³³⁾

Urticaria de contacto: respuesta transitoria, localizada o generalizada, consistente en una erupción con habones e intenso prurito, desencadenada por la exposición a sustancias que producen urticaria rápidamente absorbible. (33) La urticaria de contacto puede ser no alérgica o alérgica si es mediada por mecanismos inmunológicos.⁽³⁴⁾

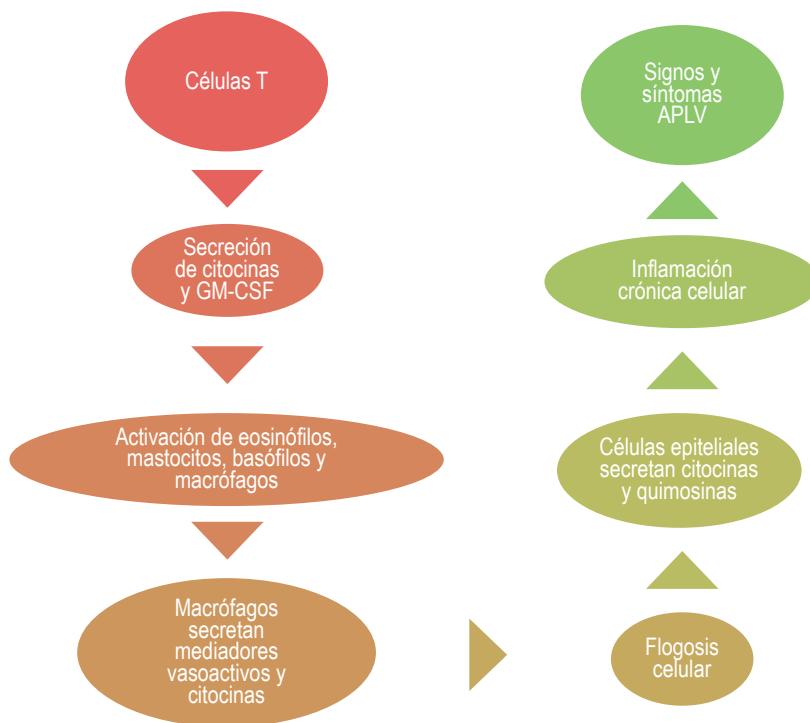
11. Historia natural de la enfermedad

La alergia a la proteína de la leche de vaca (APLV) mediada por IgE es una reacción alérgica tipo I y de hipersensibilidad inmediata (menos de 1 hora), mientras que la APLV no mediada por IgE comprende los otros 3 tipos de reacciones inmunológicas tipo II (citotóxicas), tipo III (complejos inmunitarios antígenos – anticuerpo – complemento) y tipo IV (mediada por células T), y por tanto es de carácter tardío (horas o días).⁽²²⁾

La alergia a la proteína de la leche de vaca mediada por IgE ocurre en 2 etapas: la primera, que acontece cuando el sistema inmunitario es erróneamente programado para producir anticuerpos IgE contra las proteínas de la leche, los cuales se adhieren a la superficie de mastocitos y basófilos. De esta manera, cuando se produce la exposición a las proteínas de la leche, la IgE asociada a las células se unen a los epítopes alérgicos en dichas proteínas (PLV) y se produce la activación y liberación rápida de mediadores inflamatorios.⁽²²⁾

El mecanismo inmunológico preciso de la alergia a la proteína de la leche de vaca (APLV) no mediada por IgE permanece poco claro, tanto así que incluso se ha sugerido que además de los mecanismos inmunológicos existen otros factores, como alteraciones en la motilidad secundarios a la interacción entre linfocitos, mastocitos y el sistema nervioso (gráfico 1).^(22,46,47)

Gráfico 1. Fisiopatología de la alergia a la proteína de la leche de vaca no mediada por IgE.



Se cree que la activación de células T hace que éstas produzcan citocinas como IL-3, IL-4, IL-5, IL-13 y GM-CSF. La consecuente activación de macrófagos conlleva a que estos produzcan mediadores vasoactivos como el PAF y los leucotrienos y citocinas como la IL-1, IL-6, GM-CSF y el TNF-alfa. Posteriormente, citocinas similares son secretadas por las células epiteliales, además de quimosinas (CCL5, CCL7, CCL13 y eotaxina) y otros mediadores (leucotrienos, PGs, 15-HETE y endotelina). Todo esto conlleva a una inflamación celular crónica a nivel gastrointestinal, cutáneo y respiratorio, produciendo los signos y síntomas de la APLV. GM-CSF: factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos por sus siglas en inglés; IL: interleucina; IgE: inmunoglobulina E; PAF: factor de activación plaquetario por sus siglas en inglés; TNF: factor de necrosis tumoral por sus siglas en inglés; flogosis: inflamación; CCL5: secuencia C-C ligando 5; CCL7: secuencia C-C ligando 7; CCL13: secuencia C-C ligando 13; PGs: prostaglandinas; 15-HETE: ácido 15-hidroxicosatetranoico. **Fuente:** Fiocchi A et al. (2010). (22) **Elaboración propia.**

Periodo prepatogénico

Las proteínas de la leche de vaca (tabla 3) son los alérgenos alimentarios iniciales a los cuales se expone el niño, por lo que suelen ser las responsables de las primeras reacciones alérgicas a alimentos que se manifiestan en los menores de 2 años.^(2,48) Aunque la mayoría de niños con alergia a la proteína de la leche de vaca (APLV) adquieren tolerancia a la misma espontáneamente, la exposición neonatal

a fórmulas que contienen leche de vaca puede provocar la posterior alergia e incluso intolerancia a la leche de vaca. Cabe recalcar que, en la leche humana, pequeñas cantidades de proteínas de la leche de vaca suelen estar presentes, tales como la *beta*-lacto globulina y la caseína.⁽¹⁸⁾

Tabla 3. Principales alérgenos de la leche de vaca.

Tipo	Proteína	Prevalencia	Alérgenos
Suero	Alfa-lacto albúmina	Alta	Bos d 4
	Beta-lacto globulina	Alta	Bos d 5
	Albumina de suero bovino	Baja	Bos d 6
	Inmunoglobulinas bovinas	Baja	Bos d 7
Caseína	Alfas ¹	Alta	Bos d 8
	Alfas ²	Alta	Bos d 8
	Beta	Baja	Bos d 8
	Kappa	Alta	Bos d 8

Las proteínas de la leche de vaca se clasifican en las relacionadas con el suero y aquellas vinculadas a la caseína. Se describen las principales causantes de reacciones alérgicas con el nombre del alérgeno. Colectivamente, a los alérgenos de la caseína se los conoce como *Bos d 8*. **Fuente:** Fiocchi A et al. (2010). (22) **Elaboración propia.**

Existen factores de riesgo para desarrollo y persistencia de alergia a la proteína de la leche de vaca (APLV) (tabla 4):

Tabla 4. Factores de riesgo para desarrollar alergia a la proteína de la leche de vaca y factores que aumentan la persistencia de APLV.

Factores de riesgo para desarrollar APLV	Factores de riesgo que aumentan la persistencia de APLV
Padre o hermano con atopía	Historia familiar de atopía
Nacimiento por cesárea	Atopía o diagnóstico clínico de enfermedades con componente alérgico
Alergia materna	Enfermedades respiratorias tempranas
Inicio de alimentación con fórmula	Afecciones dermatológicas
Edad materna >30 años de edad	Sintomatología gastrointestinal
Lactancia materna < a 3 meses	Cuadro severo inicial
Introducción temprana* de huevos, cereales, carne, pescado y leguminosas	Diagnóstico de APLV mediada por IgE
Consumo temprano* de leche de vaca	Diagnóstico temprano**
	Reacción cutánea importante tras prueba de alergia cutánea***
	Hipersensibilidad a alérgenos específicos de la leche de vaca****

*consumo o introducción temprana de acuerdo a los parámetros nacionales (6 meses); ** menos de 30 días de nacido, especialmente ante menos de 10 ml de leche de vaca; ***ampollas mayores a 5 mm; ****como la lacto globulina (*beta* y *alfa*)

y la caseína. **Fuentes para el desarrollo de APLV:** Metsala J, Lundqvist A, Kaila M, Gissler M, Klaukka T & Virtanen SM (2010) (49); Acevedo C, Latorre F, Cifuentes L, Díaz-Martínez L & Garza O (2009) (50); Kramer MS & Kakuma R (2002) (51); Björkstén B (2005) (52); Eggesbø M, Botten G, Stigum H, Samuelsen SO, Brunekreef B & Magnus P (2005) (53); Dioun AF, Harris, SK & Hibberd P (2003). (54) **Fuentes para el riesgo de persistencia:** Saarinen KM, Peikonen AS & Mäkelä et al (2005) (25); Sorea S, Dabadie A, Bridoux-Henno L, Balançon-Morival M, Jouan H & Le Gall E (2003) (55); Vanto T et al. (2004) (56); Ruiter B et al. (2007) (57); Sampson HA & Scanlon SM (1989) (58); Hill DJ, Firer MA, Ball G & Hosking CS (1993) (59); Flocchi A et al. (2008) (60); Elizur A, Rajuan N, Goldberg MR, Leshno M, Cohen A & Katz Y (2012). (61) **Elaboración propia.**

Cabe mencionar que existe evidencia que indica que la microbiota se encuentra alterada en pacientes con alergias en general. Esto conllevaría a una alteración en el equilibrio del sistema inmune gastrointestinal a través de la expresión de linfocitos T reguladores (Threg). En teoría, a través de la expresión reguladora de linfocitos, la tolerancia a la proteína de la leche de vaca podría lograrse, lo que ha llevado a que se dediquen mayores esfuerzos en el estudio de probióticos y prebióticos en busca de su aparente papel de reguladores inmunes.^(62,63)

Periodo patogénico

La liberación de histamina gobierna las manifestaciones clínicas que afectan a los pacientes con alergia a la proteína de la leche de vaca (APLV) mediada por IgE: cutáneas (prurito, urticaria y eritema, llegando al angioedema), respiratorias (rinitis, asma, laringoedema), gastrointestinales (náusea, vómito, dolor abdominal, diarrea) y sistema cardiovascular (choque anafiláctico) (tabla 5). En el caso de la APLV no IgE (tabla 6), los signos y síntomas son más heterogéneos con predominio en la afectación gastrointestinal y dermatológica, con mediación de las células T e involucramiento de linfocitos, mastocitos y el sistema nervioso: prurito, eritema, eccema atópico, reflujo gastroesofágico, aversión a la comida, constipación, dolor abdominal, cólico infantil, diarrea, decaimiento, embotamiento, entre otros. A pesar de lo mencionado, existen casos donde hay manifestaciones tempranas y tardías.^(9,13,22)

Tabla 5. Manifestaciones clínicas importantes en la alergia a la proteína de la leche de vaca mediada por IgE.

Reacciones sistémicas (anafilaxia)	• Potencialmente fatal. • Afectación de piel y mucosa (urticaria, angioedema), síntomas respiratorios (disnea, broncoespasmo, estridor, hipoxemia, disminución en el pico del flujo espiratorio), caída de la presión arterial, síntomas de disfunción orgánica, síntomas gastrointestinales (cólico, vómito) y choque. • Se dan reacciones inmediatas tras minutos después de la ingestión, o reacciones tardías horas o días tras la ingestión.
Reacciones gastrointestinales	• Síndrome de alergia oral (reacción cruzada con alérgenos del polen no tan prominente en niños, aunque en la prueba de provocación oral suele observarse edema en labios). • Alergia gastrointestinal inmediata (vómito y diarrea horas o días tras la ingestión).
Reacciones respiratorias	• Manifestaciones clínicas severas (anafilaxia y ataques asmáticos). • Asma y rinitis asociadas a ingesta o inhalación de PLV (raro).
Reacciones cutáneas	• Inmediatas: urticaria aguda o angioedema, urticaria de contacto. • Tardías: dermatitis atópica.

Se describen las manifestaciones clínicas importantes de la APLV mediada por IgE. PLV: proteína de la leche de vaca. **Fuentes:** Way-Seah L et al. (2012) (48); Flocchi et al. (2010) (22); Sugii K, Tachimoto H, Syukuya A, Suzuki M & Ebisawa M (2006) (64);

Bahna S (2001) (65); Bock S (1992) (66); James JM, Bernhisel-Broadbent J & Sampson HA (1994) (67); James JM (2003) (68); James JM, Eigenmann PA, Eggleston PA & Sampson HA (1996); Sicherer SH (2000) (69); Bahna S (1994) (70); Ramírez DA & Bahna S (2009). (71) **Elaboración propia.**

A corto plazo, la alergia a la proteína de la leche de vaca (APLV) puede causar reacciones anafilácticas, poniendo en riesgo la vida del paciente. A largo plazo, más de la mitad de los pacientes que sufren de APLV mediada por IgE superan su enfermedad a los 5 años, (9,61) pero su pronóstico es peor ante comorbilidades como rinitis alérgica y asma. ⁽²²⁾ La mayoría de pacientes con APLV no mediada por IgE toleran la leche de vaca a los dos años y medio, pero prácticamente todos lo hacen a los 5 años. ^(9,25)

Tabla 6. Manifestaciones clínicas importantes en la alergia a la proteína de la leche de vaca no mediada por IgE.

Dermatitis atópica	• Enfermedad inflamatoria de la piel crónica y recurrente que produce prurito. • Eczema severo e inicio temprano se correlacionan con altos niveles de IgE específica para PLV. • Hay reacciones inmediatas y tardías.
Reacciones gastrointestinales	• Reflujo gastroesofágico (aproximadamente el 50 % de estos pacientes tiene APLV), puede encontrarse disritmia gástrica y retardo en su vaciamiento. • Espasmo cricofaríngeo. • Estenosis pilórica. • Esofagitis eosinofílica alérgica (se presenta con dificultad al tragar, problemas en la alimentación, poco aumento de peso, mala respuesta a tratamiento anti reflujo, vómito postprandial, diarrea, pérdida de sangre e hipersensibilidad a varios alimentos). • Gastroenteritis y proctocolitis inducida por proteína alimentaria (puede confundirse con la enfermedad de Hirschsprung, se presenta usualmente al segundo mes de vida, el paciente desarrolla normalmente diarrea leve, escaso sangrado rectal). • Síndrome de enterocolitis inducida por proteína alimentaria: poco común, se presenta entre 1 y 3 horas tras la ingesta de proteína de la leche de vaca (PLV) (vómito en proyectil, hipotonía, palidez, diarrea, deshidratación y choque), puede producirse por otras proteínas, no se ha observado en pacientes con lactancia materna exclusiva. • Enteropatía inducida por PLV: puede presentarse intolerancia secundaria a la lactosa, clínica variable (diarrea, problemas en el desarrollo, vómito, hipoproteinemia y anemia). • Irritabilidad de colon severa: paroxismos inexplicables de irritabilidad y episodios de llanto (de más de 3 horas de duración, al menos 3 veces por semana, durante 3 semanas). • Constipación: aunque controversial, cuando se retira la PLV en pacientes con constipación crónica, éstos muestran una mejoría clínica importante.
Reacciones respiratorias	• Síndrome de Heiner: forma rara de enfermedad pulmonar crónica caracterizada por infiltrados pulmonares recurrentes asociados a una clínica específica (tos crónica, taquipnea, sibilancias, rales, problemas del desarrollo), con antecedente familiar de alergia a la proteína de la leche de vaca (APLV). Debe considerarse en infantes con infiltrados pulmonares inexplicables.

Se describen las manifestaciones clínicas de la APLV no mediada por IgE. PLV: proteína de la leche de vaca; APLV: alergia a la proteína de la leche de vaca. **Fuentes:** Way-Seah L, et al; 2012. (48);

Eigenman PA, Sicherer SH, Borkowski TA, Cohen BA & Sampson HA (1998) (72); Hill DJ, CS, de Benedictis FM, Oranje AP, Diepgen TL & Bauchau V (2008) (73); Ravelli AM, Tobanelli P, Volpi S & Ugazio AG (2001) (74); Nielsen RG, Bindslev-Jensen C, Kruse-Andersen S & Husby S (2004) (75); Liacouras CA & Ruchelli E (2004) (76); Faber MR, Rieu P, Semmekrot BA, Van Krieken JHJM, Tolboom JJM & Draaisma JMT (77); Kawai M et al. (2005) (78); Sicherer SH (2003) (79); Lake AM (2000) (80); Sicherer SH (2005) (81); Savilahti E (2000) (82); Siu LY, Tse K & Lui YS (2001) (83); Lake AM (2001) (84); Clifford TJ, Campbell MK, Speechley KN & Gorodzensky F (2002) (85); Carroccio A & Iacono G (2006) (86); Crowley E, Williams L, Roberts T, Jones P, Dunstan R (2008) (87); Turunen S, Karttunen TJ & Kokkonen J (2004); Heiner DC & Sears JW (1960). (88) **Elaboración propia.**

En términos generales, es decir para todos los tipos de alergia a la proteína de la leche de vaca (APLV), 9 de cada 10 pacientes con APLV toleran la leche de vaca a los 16 años de edad.

En concordancia con todo lo mencionado, la APLV puede persistir en alrededor del 4 % de los adultos, especialmente en aquella mediada por IgE.^(13,89) Sin embargo, hay que tener en cuenta que recientes reportes que han usado criterios más estrictos, muestran que en general, las tasas de resolución de la APLV alcanzan un porcentaje de tan solo el 55 % a los 16 años de edad.^(90,91)

12. Presentación de evidencias y grados de recomendación

En este documento, el lector encontrará, en la sección de evidencia y recomendaciones, la calidad de la evidencia y/o el grado de fuerza de las diferentes recomendaciones presentadas. Las recomendaciones se encuentran sustentadas por evidencia calificada. Para la evidencia y recomendaciones se colocó la escala modificada de Shekelle, utilizada después del número o letra del nivel de evidencia y recomendación:

Tabla 7. Escala de Shekelle modificada.

Categoría de la evidencia	Fuerza de la recomendación
Ia. Evidencia para metaanálisis de estudios clínicos aleatorios.	A. Directamente basada en evidencia categoría I.
Ib. Evidencia de por lo menos un estudio clínico controlado aleatorio.	
IIa. Evidencia de por lo menos un estudio controlado sin aleatorizar.	B. Directamente basada en evidencia de categoría II, o en recomendaciones extrapoladas de evidencia I.
IIb. Evidencia de al menos otro tipo de estudio cuasi experimental o estudios de cohorte.	
III. Evidencia de un estudio descriptivo no experimental: estudios comparativos, estudios de correlación, revisiones clínica, casos y controles.	C. Directamente basada en evidencia de categoría III o en recomendaciones extrapoladas de evidencia de categoría I o II.
IV. Evidencia de comité de expertos, reportes, opiniones o experiencia clínica de autoridades en la materia o ambas.	D. Directamente basadas en evidencia categoría IV o en recomendaciones extrapoladas de evidencia categorías II o III.

La escala de Shekelle modificada clasifica la evidencia en niveles (categorías) e indica el origen de las recomendaciones emitidas por medio del grado de fuerza. Para establecer la categoría de la evidencia utiliza

números romanos de I a IV y las letras a y b (minúsculas). En la fuerza de recomendación se usa las letras mayúsculas de la A a la D. **Adaptado de:** Shekelle PG, Woolf SH, Eccles M & Grimshaw J (1999). (92)

Esta GPC, presenta las evidencias y las recomendaciones de la siguiente manera:

Evidencias ...		Nivel
Evidencias de diferente nivel (fuente o bibliografía entre paréntesis)		Ia, Ib, IIa, IIb, III, IV

Fuerza de la recomendación	Recomendaciones ...
A, B, C, D	Recomendaciones con diferente fuerza de recomendación (fuente o bibliografía entre paréntesis).

✓	Puntos de buena práctica ...

El símbolo de marca de verificación (✓) representa un consejo o punto de buena práctica clínica sobre el cual el grupo adaptador de la guía acuerda. Por lo general, estos puntos son aspectos prácticos sobre los que se quiere hacer énfasis y para los cuales probablemente no existe suficiente evidencia científica que los sustente, sea por ausencia o pertinencia. Estos aspectos de buena práctica clínica no son una alternativa a las recomendaciones basadas en la evidencia científica; deben considerarse únicamente cuando no existe otra manera de destacar dicho aspecto y siempre a criterio médico.

13. Evidencias y recomendaciones

A continuación se emiten recomendaciones a partir de diferentes grados de evidencia para la prevención, diagnóstico y manejo de la alergia a la proteína de la leche de vaca (APLV). En la mayoría de casos, se emite primero el nivel de evidencia encontrado en un hecho específico y a continuación la recomendación en base a dicha evidencia. En aspectos específicos solo se emite la recomendación con su fuente correspondiente.

Las referencias son usadas principalmente en los cuadros de evidencias. La formulación de las recomendaciones está basada en dichas evidencias, por lo que en ocasiones no se colocan referencias en las recomendaciones. Cuando éstas están presentes, usualmente es debido a que tal o cual recomendación está directamente adaptada de otra guía de práctica clínica.

Factores de riesgo y prevención

Evidencias para <u>factores de riesgo y prevención*</u> de la APLV	Nivel
El parto por cesárea es un factor de riesgo para desarrollar APLV mediada por IgE. ⁽⁹³⁾	IIb
Iniciar la lactancia materna con fórmulas de leche aumenta el riesgo para desarrollar APLV. ⁽⁹³⁾	III
Se ha observado reacción cruzada con leche de otros mamíferos cuando hay APLV. ^(94,95)	III
Existen otros factores de riesgo asociados para desarrollar APLV por la relación que guardan con alteración en el estado inmunológico y/o alteración de la microbiota intestinal: ser producto pretérmino, tener bajo peso al nacer, nacimiento por vía abdominal; ausencia de lactancia materna y lactancia mixta; exceso de higiene familiar; uso abusivo de antibióticos, antiácidos e inhibidores de la secreción gástrica y otras patologías que producen inflamación intestinal. ^(22,93)	IIb
La lactancia materna exclusiva hasta los 6 meses de edad es el único factor modificable que puede aplicarse en la prevención primaria de la APLV en pacientes de alto riesgo. ^(2,10,13,96,97)	IIb
Evitar el consumo de alimentos alérgenos (huevo, leche, pescado) durante el embarazo no ha demostrado protección contra la APLV ni contra dermatitis atópica. ^(98,99)	Ia
La prevención primaria se aplica a niños con alto riesgo de desarrollo de alergia, que son aquellos que tienen predisposición atópica. Casi un tercio de los niños con dermatitis atópica tiene APLV, y de ellos el 40 – 50 % de los niños menores de 1 año de edad tienen este tipo de alergia. ⁽²²⁾	IV
La hipersensibilidad a la proteína de la leche de vaca suele ser el primer síntoma de una enfermedad atópica. ⁽¹⁰⁰⁾	III
La restricción de la leche de fórmula retrasa la aparición de dermatitis atópica. ^(101–103)	III
Se han reportado reacciones adversas a soya en una 10-35 % de los pacientes menores de un año con APLV. ^(3,104,105)	IIb

*Prevención primaria o secundaria.

Fuerza de la recomendación	Recomendaciones para <u>factores de riesgo y prevención de la APLV en cualquier nivel de atención en salud</u>
A	No se recomienda restringir el consumo de huevo, leche y pescado durante el embarazo normal. ^(98,99)
B	Se recomienda reservar el parto por cesárea sólo para aquellos casos en los que exista una indicación absoluta o relativa según criterio del especialista. ⁽⁹³⁾
B	Se debe fomentar la lactancia materna exclusiva y la restricción de alimentación complementaria al menos hasta los 6 meses de edad. ^(3,95)
B	La suspensión de la lactancia materna está contraindicada mientras la madre cumpla con la dieta de eliminación de lácteos y sus derivados cuando la APLV ya está instaurada. ⁽⁹³⁾
B	No se recomienda el uso de leche de fórmula de soya en pacientes menores de un año. ^{3,104,105)}
C	Se recomienda restringir el uso de leches de fórmula, especialmente en el recién nacido. ⁽⁹⁵⁾
C	En caso de ser necesario administrar leches de fórmula, preferir aquellas que son extensamente hidrolizadas. ⁽⁹⁵⁾
C	Evitar la exposición al humo del tabaco desde el embarazo. ⁽⁹⁵⁾

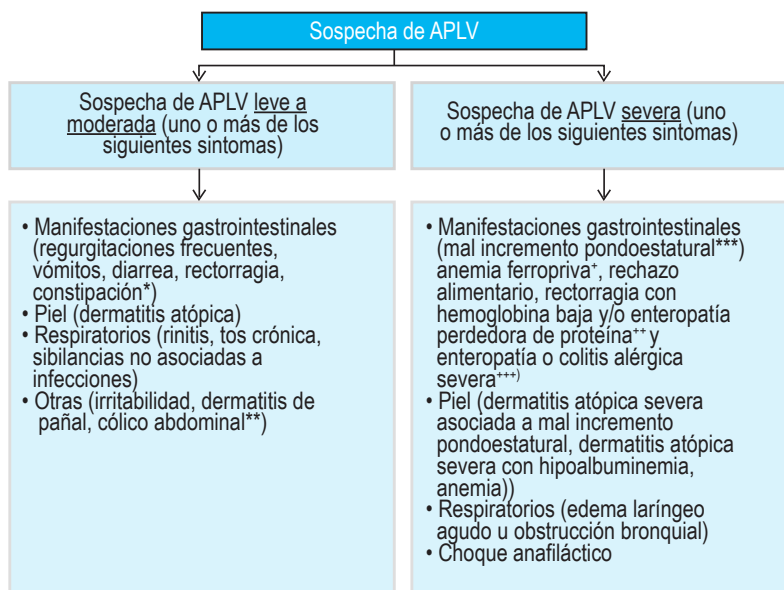
C	Se recomienda fortalecer la prevención primaria en niños con dermatitis atópica a través de la lactancia materna y la restricción de leches de fórmula. ⁽⁹⁵⁾
C	Se recomienda realizar una historia clínica detallada con referencia a los antecedentes familiares de atopia y factores de riesgo. ⁽⁹⁵⁾
C	No se recomienda administrar leche de otros mamíferos a pacientes con APLV. ⁽⁹⁵⁾

Puntos de buena práctica para factores de riesgo y prevención de la APLV en cualquier nivel de salud	
✓	Se recomienda hacer seguimiento en el primer nivel y aplicar todas las recomendaciones de prevención primaria cuando existan factores de riesgo para desarrollar APLV (ver tabla 5).
✓	Se recomienda el uso de leches de fórmula parcial o extensamente hidrolizada solo para inducir la tolerancia oral en pacientes con diagnóstico de APLV.
✓	Se debe mantener un adecuado desarrollo del niño o niña con APLV, enfocándose en el aspecto nutricional para tener una dieta equilibrada hasta lograr tolerancia.

Sospecha y diagnóstico de la APLV

Los elementos de sospecha de alergia a la proteína de la leche de vaca (APLV) generalmente se presentan en los primeros años de vida y a nivel de atención primaria en salud. Antes que nada, el médico de primer contacto que sospeche de APLV, debe descartar un cuadro severo (gráfico 2):

Gráfico 2. Sospecha de APLV.



Esta sospecha se clasifica de acuerdo a los síntomas que presenta el paciente (uno más del respectivo cuadro subordinado). *con o sin eritema perianal; **definido como dolor, quejido e irritabilidad de por lo menos 3 horas al

día, 3 días de la semana, en un período mayor a 3 semanas; ***por diarrea, regurgitaciones o vómito; *secundaria a sangrado digestivo macro o microscópico; **hipoalbuminemia; ***confirmadas por endoscopia e histología.
Adaptado de: Miquel E & Arancibia M (2012). (105)

Fuerza de la recomendación	Recomendaciones para la sospecha de APLV en cualquier nivel de atención
C	Realizar una historia clínica y un examen físico exhaustivo en caso de sospecha de APLV (manifestaciones clínicas y/o factores de riesgo). ⁽¹⁰⁵⁾
C	Cuando se sospecha de APLV es importante considerar la referencia al especialista y la eliminación de los productos que contengan PLV de la dieta de la madre. ⁽³⁾
C	Se recomienda clasificar a los pacientes con sospecha de APLV en aquellos con cuadro leve a moderado y en aquellos con cuadro severo (gráfico 2)

Punto de buena práctica para la sospecha de APLV en cualquier nivel de atención	
✓	El primer paso ante la sospecha de un caso de APLV debe enfocarse en descartar un cuadro severo, especialmente anafilaxia.

Fuerza de la recomendación	Recomendaciones para la sospecha de APLV severa en el primer o segundo nivel de atención* en salud
C	En sospecha de APLV severa se recomienda iniciar dieta de eliminación y derivar al siguiente nivel de atención en salud que cuente con especialista alergólogo. ^(3,105)
C	El uso de leches de otros mamíferos o aquellas no modificadas de soya o arroz no se recomienda para niños menores de un año ya que no cubren los requerimientos nutricionales y aumenta el riesgo de reacciones alérgicas cruzadas. ^(3,105-107) Entre las leches de otros mamíferos se incluyen la leche de vaca no modificada, de oveja, de cabra, de búfalo, de caballo o leche no modificada de soya o arroz.
C	En caso de que la referencia al siguiente nivel se prolongue por unos días, se recomienda lo siguiente ^(3,105) : • La madre debe recibir dieta de eliminación prolongada, consejería nutricional y suplemento de calcio adicional de 1gr al día (citrato** o carbonato, descartando el uso de gluconato de calcio) por 4 semanas (especialmente en casos de dermatitis atópica o colitis alérgica con deposiciones líquidas con moco y/o sangre) • Monitoreo continuo y diario de los síntomas del paciente. • Referencia a siguiente nivel apenas ésta sea posible.

*Algunas recomendaciones para el primer y segundo nivel de atención son aplicables para el tercer nivel. La distinción se la ha hecho para describir las limitaciones del médico no especialista en el diagnóstico y/o manejo del paciente con APLV.

****Medicamento no consta en la lista de medicamentos esenciales del Cuadro Nacional de Medicamentos Básicos. Conforme la norma vigente, requiere justificación técnica para evaluar pertinencia de adquisición y financiamiento por parte de la Red Pública Integral de Salud.**

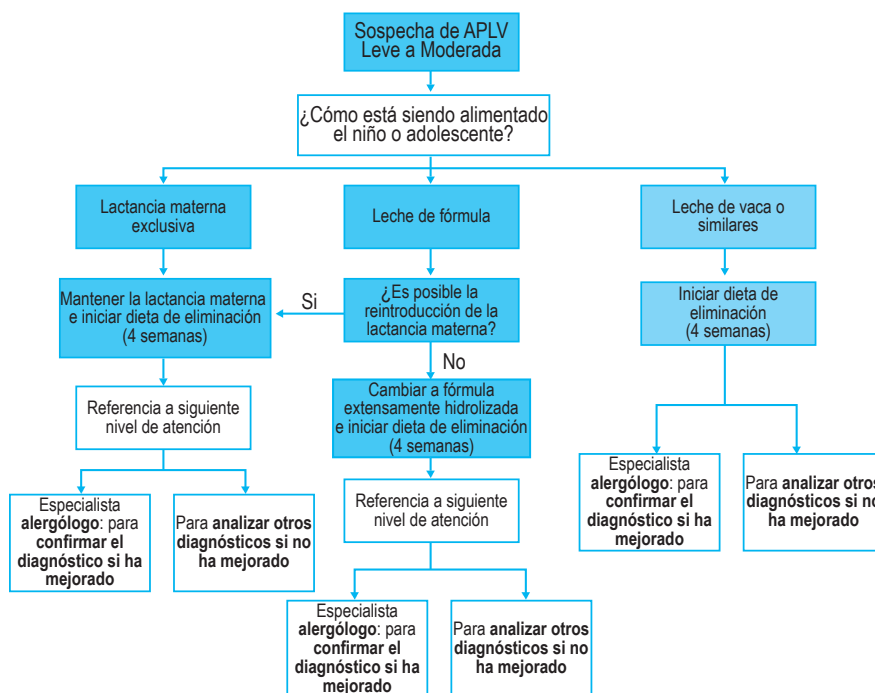
Punto de buena práctica para la sospecha de APLV severa en el primer o segundo nivel de atención* en salud	
✓	Si el paciente presenta un cuadro sugestivo de anafilaxia se recomienda comunicarse con el siguiente nivel de atención en salud e iniciar manejo del cuadro anafiláctico de manera inmediata (ver manejo de la APLV más adelante en esta GPC).

Puntos de buena práctica para la sospecha de APLV severa en el tercer nivel de atención* en salud	
✓	Si el paciente presenta un cuadro sugestivo de anafilaxia se recomienda iniciar manejo del cuadro anafiláctico de manera inmediata (ver manejo de la APLV más adelante en esta GPC).
✓	Si se sospecha de un cuadro severo de APLV se debe comunicar al especialista alergólogo para confirmar el diagnóstico y decidir tratamiento.
✓	En caso de que el cuadro severo haya pasado, el mismo debe ser tratado como leve a moderado.

*Estas recomendaciones son exclusivas para el tercer nivel de atención, a menos que en el segundo nivel exista médico alergólogo, circunstancia bajo la cual estas recomendaciones también serían aplicables al segundo nivel.

Si se ha descartado la sospecha de alergia a la proteína de la leche de vaca (APLV) severa, estamos ante un paciente con sospecha de APLV leve a moderada. En este caso, se debe indagar sobre los hábitos alimentarios de él o la paciente (gráfico 3).

Gráfico 3. Sospecha de APLV leve a moderada.



En líneas generales, para los casos de sospecha de APLV leve a moderada, se inicia la dieta de eliminación. En caso de lactancia materna exclusiva se continúa con la misma. En caso de uso de fórmula, se debe fomentar la reintroducción de la lactancia materna, caso contrario se debe cambiar a una fórmula extensamente hidrolizada. Cualquier respuesta del paciente a las 4 semanas requiere valoración por especialista en el siguiente nivel de atención en salud. **Fuente:** Miquel E, et al; 2012. (105)

Fuerza de la recomendación	Recomendaciones la sospecha de APLV leve a moderada en niños con lactancia materna exclusiva en el primer o segundo nivel de atención* en salud.
C	Si se sospecha de APLV leve a moderada se recomienda mantener la lactancia materna y eliminar los productos que contengan proteína de leche de vaca (PLV) de la dieta de la madre por 4 semanas (dieta de eliminación) (ver anexo 3). ^(2,3)
C	No se recomienda suspender la lactancia materna.
C	En el caso de destete parcial o total utilizar siempre una fórmula láctea extensamente hidrolizada. ^(3,105)
C	La madre debe recibir dieta de eliminación prolongada, consejería nutricional y suplemento de calcio adicional de 1gr al día (citrato** o carbonato, descartando el uso de gluconato de calcio) por 4 semanas. La suplementación de calcio es especialmente importante en casos de dermatitis atópica o colitis alérgica con deposiciones líquidas con moco y/o sangre. ^(3,105)
C	La o el paciente debe ser referido al siguiente nivel de atención que cuente con especialista alergólogo para confirmar el diagnóstico o analizar otras patologías, independientemente de si mejora o no con la dieta de eliminación inicial. ^(3,105)
C	Iniciar sólidos cocinados a los 6 meses de edad. Los sólidos deben ser libres de proteína láctea hasta los 12 meses de edad y al menos durante 6 meses después de realizado el diagnóstico.

*Algunas recomendaciones para el primer y segundo nivel de atención son aplicables para el tercer nivel. La distinción se la ha hecho para describir las limitaciones del médico no especialista en el diagnóstico y/o manejo del paciente con APLV.

****Medicamento no consta en la lista de medicamentos esenciales del Cuadro Nacional de Medicamentos Básicos. Conforme la norma vigente, requiere justificación técnica para evaluar pertinencia de adquisición y financiamiento por parte de la Red Pública Integral de Salud.**

Punto de buena práctica para la sospecha de APLV leve a moderada en niños con lactancia materna exclusiva en el tercer nivel de atención* en salud.
✓ Si se sospecha de un cuadro leve a moderado de APLV se debe comunicar al especialista alergólogo para confirmar el diagnóstico y decidir tratamiento.

*Estas recomendaciones son exclusivas para el tercer nivel de atención, a menos que en el segundo nivel exista médico alergólogo, circunstancia bajo la cual estas recomendaciones también serían aplicables al segundo nivel.

Fuerza de la recomendación	Recomendaciones para la sospecha de APLV leve a moderada en niños alimentados con leche de fórmula en el primer o segundo nivel de atención* en salud.
C	Si la o el paciente presenta sospecha de APLV leve a moderada se debe indicar fórmula extensamente hidrolizada (con proteína de suero, caseína u otra). ^(3,105)
C	La o el paciente debe ser referido al siguiente nivel de atención que cuente con especialista alergólogo para confirmar el diagnóstico o analizar otras patologías, independientemente de si mejora o no con la dieta de eliminación inicial y el uso de fórmulas extensamente hidrolizadas. ^(3,105)

*Las recomendaciones para el primer y segundo nivel de atención son aplicables para el tercer nivel. La distinción se la ha hecho para describir las limitaciones del médico no especialista en el diagnóstico y/o manejo del paciente con APLV.

Punto de buena práctica para la <u>sospecha de APLV leve a moderada en niños alimentados con leche de fórmula en el primer o segundo nivel de atención* en salud.</u>	
✓	Se recomienda indagar las causas del por qué la o el paciente no consumen leche materna, tratar de reintroducir la leche materna en la dieta del o la paciente siempre que sea pertinente y adecuado para la edad, y fomentar la lactancia materna en todo momento.

Fuerza de la recomendación	Recomendación para la <u>sospecha de APLV leve a moderada en niños alimentados con leche de fórmula en el tercer nivel de atención* en salud.</u>
C	Se recomienda que el especialista sea el encargado de recomendar probar dieta de eliminación con fórmula basada en aminoácidos cuando las fórmulas extensamente hidrolizadas fracasan. ^(3, 105)

*Estas recomendaciones son exclusivas para el tercer nivel de atención.

Punto de buena práctica para la <u>sospecha de APLV leve a moderada en niños alimentados con leche de fórmula en el tercer nivel de atención* en salud.</u>	
✓	Si se sospecha de un cuadro leve a moderado de APLV se debe comunicar al especialista alergólogo para confirmar el diagnóstico y decidir tratamiento.

Pruebas de ayuda diagnóstica

En muchos casos, una historia clínica detallada del paciente puede sugerir de manera clara que tipo de alergia y alérgenos presenta el paciente. Más importante aún, tal minuciosidad direcciona de mejor manera las rutas diagnósticas a seguir después del primer contacto. Por lo tanto, hay que tener en cuenta que el diagnóstico de la alergia a la proteína de la leche de vaca (APLV) no es solo clínico y su confirmación va más allá de la consulta médica del primer nivel de atención en salud.⁽⁴⁸⁾

El primer acercamiento al diagnóstico de la APLV es eminentemente empírico: observar la respuesta del paciente a la exclusión del presunto alérgeno. Este acercamiento inicia el proceso diagnóstico el cual debe ser secuencial.

La prueba cutánea de hipersensibilidad inmediata (*skin prick test* o SPT por sus siglas en inglés) es usada en casos de sospecha de APLV mediada por IgE, en base a la historia clínica de cada paciente. Esta prueba consiste en aplicar extractos estandarizados diluidos del alérgeno y de solución salina para control.⁽⁴⁸⁾

Existen varias limitaciones para la realización de esta prueba: no existen extractos estandarizados de muchos alérgenos alimentarios, hay tendencia a dar resultados falsos positivos en niños menores de 1 año y en atópicos, y el uso de antihistamínicos puede incrementar el nivel de resultados falsos negativos.⁽⁴⁸⁾

Evidencia para las <u>pruebas cutáneas de hipersensibilidad inmediata para APLV</u>	Nivel de evidencia
La precisión predictiva positiva de las pruebas cutáneas de hipersensibilidad inmediata es menor al 50 %. ⁽¹⁰⁸⁾	IIb
La positividad de una prueba cutánea de hipersensibilidad no prueba una relación causal, solo sugiere presencia de alergia alimentaria. ⁽¹⁰⁸⁾	IIb
La precisión predictiva negativa de las pruebas cutáneas de hipersensibilidad cutánea generalmente es mayor al 95 %, excluyendo alergias alimentarias mediadas por IgE. ⁽¹⁰⁸⁾	IIb

Fuerza de la recomendación	Recomendaciones para las <u>pruebas cutáneas de hipersensibilidad inmediata en el tercer nivel de atención* en salud</u>
B	De acuerdo a la disponibilidad, las pruebas cutáneas de hipersensibilidad inmediata pueden ser consideradas en el paciente con alergia a la proteína de la leche de vaca (APLV). Son especialmente útiles para casos en los que las pruebas de provocación oral no se las pueda realizar o se requiera descartar la mediación de IgE. ⁽¹⁰⁸⁾
B	Se recomienda usar las pruebas cutáneas de hipersensibilidad inmediata asociadas al contexto clínico especialmente para excluir APLV mediada por IgE. ⁽¹⁰⁸⁾
C	Las pruebas cutáneas de hipersensibilidad inmediata deben ser interpretadas de acuerdo al contexto clínico. ⁽⁴⁸⁾
C	Se recomienda en lo posible el uso de pruebas de hipersensibilidad cutánea para determinar el momento para hacer contrapruebas o pruebas de provocación oral. ⁽³⁾

Puntos de buena práctica para para las <u>pruebas cutáneas de hipersensibilidad inmediata en el tercer nivel de atención*</u> en salud	
✓	Se recomienda el uso de pruebas como la del parche o la cutánea intradérmica en pacientes con APLV de acuerdo a criterio del especialista y disponibilidad del medio.
✓	Las pruebas cutáneas de hipersensibilidad solo deben ser realizadas por médicos alergólogos o inmunólogos con experiencia en las mismas.

*Estas recomendaciones son exclusivas para el tercer nivel de atención, a menos que en el segundo nivel exista médico alergólogo, circunstancia bajo la cual estas recomendaciones también serían aplicables al segundo nivel, siempre y cuando exista el ambiente adecuado para realizar pruebas diagnósticas.

El diagnóstico se confirma con la denominada prueba de provocación oral o contraprueba realizada en el tercer nivel de atención y por el médico alergólogo o inmunólogo, la cual consiste en reintroducir el supuesto alérgeno para reproducir la sintomatología alérgica.^(3,105) Esta contraprueba puede ser abierta, o con provocación ciego o doble ciego (anexo 2).

Las pruebas de provocación oral (OFC por sus siglas en inglés – *oral food challenge*), representan un componente integral del diagnóstico de la alergia a la proteína de la leche de vaca (APLV) y constituyen la herramienta actual más fiable para guiar dicho diagnóstico⁽⁴⁸⁾:

1. *La prueba de provocación oral abierta* se da cuando no existe placebo de por medio y tanto el paciente como el médico conocen de la administración del alérgeno. Las pruebas abiertas pueden ser usadas como un acercamiento inicial cuando la probabilidad de APLV es bastante baja. Cuando hay reacciones agudas mediadas por IgE, la prueba abierta suele ser suficiente para el diagnóstico.^(48,109)
2. *La prueba de provocación oral ciego* se da cuando el paciente (o su familiar) desconoce la administración del alérgeno pero el médico la conoce. Puede existir cierto sesgo por parte del médico. Esta prueba no se usa en casos sospechosos de APLV.⁽⁴⁸⁾
3. *La prueba de provocación a doble ciego*, también llamada prueba comparativa a doble ciego contra placebo, es la prueba más específica para diagnosticar APLV e idealmente, es la que debería aplicarse en sospecha de APLV. Consiste en que solo un tercero conoce cuando el alérgeno es administrado. Sin embargo, dado que su costo es alto y su implementación compleja, en la mayoría de situaciones la prueba de provocación oral abierta suele ser suficiente.^(3,48,109)

El tipo de prueba de provocación oral a elegir depende del riesgo que haya en el sesgo, de la edad del paciente, del tiempo disponible, del contexto social y médico y si la prueba tiene fines clínicos o de investigación. Existen ciertos criterios para seleccionar aquellos pacientes que deben pasar por las pruebas de provocación oral (ver anexo 2).⁽¹⁰⁹⁾

Evidencia para el uso de pruebas de provocación oral para APLV	Nivel
Existen casos donde la probabilidad de alergia a la proteína de la leche de vaca (APLV) es muy alta (por ejemplo historia de anafilaxia en un niño sensibilizado previamente) y la prueba de provocación o contraprueba es muy riesgosa. ^(13,105)	III
La prueba de provocación oral doble ciego o prueba comparativa a doble ciego contra placebo (DBPCFC por sus siglas en inglés – double-blind placebo-controlled food challenge) minimiza la cantidad de falsos positivos. ⁽⁴⁸⁾	III

Fuerza de la recomendación	Recomendaciones para el uso de pruebas de provocación oral en el tercer nivel de atención* en salud.
C	Se recomienda realizar la prueba de provocación oral (contraprueba, ver anexo 4) para confirmar el diagnóstico de APLV. ^(3,105)
C	En pacientes menores a 3 años de edad, se recomienda realizar una prueba de provocación oral abierta para el diagnóstico de la APLV. ⁽⁴⁸⁾
C	Siempre que sea posible y se cuente con personal entrenado, se recomienda realizar prueba de provocación oral doble ciego para el diagnóstico de APLV.
C	La prueba de provocación oral abierta puede ser considerada como alternativa a la prueba de provocación oral doble ciego. Se recomienda confirmar el diagnóstico a través de esta prueba con leche de vaca (bajo observación médica). ^(3,105)
C	La prueba de provocación oral abierta se realiza anualmente para evaluar la tolerancia a la APLV. ⁽⁴⁸⁾

C	La prueba de provocación oral ciego no ofrece ventajas sobre la prueba de provocación oral doble ciego y no se la recomienda para el diagnóstico de la APLV. ⁽⁴⁸⁾
C	Se recomienda realizar la prueba de provocación oral doble ciego en los siguientes escenarios ⁽⁴⁸⁾ : • Estudiar reacciones tardías o síntomas crónicos (como eczema atópico, reacciones gastrointestinales tardías o urticaria crónica). • En caso de síntomas subjetivos inducidos por la PLV (migraña, fatiga, dolor articular, etc.) • Si el resultado de una prueba de provocación oral abierta es ambiguo.
C	Una prueba de provocación oral doble ciego negativa debe ser siempre seguida por una prueba de provocación oral abierta.
	Las pruebas de provocación oral en pacientes con sospecha de alergia a la proteína de la leche de vaca (APLV) severa deben realizarse bajo estricta observación médica y solo en tercer nivel*. ^(3,105)

*Estas recomendaciones son exclusivas para el tercer nivel de atención, a menos que en el segundo nivel exista médico alergólogo, circunstancia bajo la cual estas recomendaciones también serían aplicables al segundo nivel, siempre y cuando exista el ambiente adecuado para realizar pruebas diagnósticas.

Puntos de buena práctica para el uso de pruebas de provocación oral en el tercer nivel de atención* en salud.	
✓	Cualquier prueba de provocación oral debe ser realizada solamente por el especialista alergólogo, con un equipo entrenado y en un ambiente adecuado y con capacidad para manejo de choque anafiláctico y reanimación cardiopulmonar avanzada.
✓	Se debe siempre indagar sobre medicamentos que él o la paciente puedan estar usando para postergar las pruebas de provocación oral (por ejemplo para antihistamínicos se debería esperar al menos 72 horas y para corticoides orales una semana).

Evidencia para la <u>seguridad del uso de pruebas de provocación oral para APLV</u>	Nivel de evidencia
El asma inestable es una contraindicación para las pruebas de provocación oral. ⁽¹⁰⁹⁾	III
Pacientes con condiciones médicas como el asma y la rinitis no controlada no son buenos candidatos para las pruebas de provocación oral. ⁽¹⁰⁹⁾	III
Existen casos donde la probabilidad de alergia a la proteína de la leche de vaca (APLV) es muy alta (por ejemplo historia de anafilaxia en un niño sensibilizado previamente) y la prueba de provocación o contraprueba es muy riesgosa. ^(13,105)	III

Fuerza de la recomendación	Recomendaciones para el uso de pruebas de provocación oral en el tercer nivel de atención* en salud.
C	No se recomienda realizar la prueba de provocación o contraprueba en casos donde la probabilidad de APLV es muy alta según criterio del especialista. ⁽⁴⁸⁾
C	No se recomienda realizar pruebas de provocación oral en pacientes con reacciones repetitivas a mínimas cantidades de proteína de leche de vaca (PLV) con positividad a IgE específica. ⁽⁴⁸⁾

C	No se recomienda realizar pruebas de provocación oral en pacientes con antecedentes de reacciones anafilácticas o sistémicas, salvo criterio excepcional del especialista y bajo estricta observación médica y hospitalaria. ⁽⁴⁸⁾
C	No se recomienda realizar pruebas de provocación oral en pacientes con reciente reacción sistémica severa o anafilaxia. ⁽⁴⁸⁾
C	No se recomienda realizar pruebas de provocación oral en pacientes con enfermedad atópica crónica como asma o eczema atópico. La única excepción aplica cuando dicha enfermedad se encuentra estable y a bajo nivel. ⁽⁴⁸⁾
C	No se debe realizar pruebas de provocación oral en pacientes con asma inestable o rinitis no controlada. ⁽¹⁰⁹⁾

*Estas recomendaciones son exclusivas para el tercer nivel de atención, a menos que en el segundo nivel exista médico alergólogo, circunstancia bajo la cual estas recomendaciones también serían aplicables al segundo nivel, siempre y cuando exista el ambiente adecuado para realizar pruebas diagnósticas.

Puntos de buena práctica para el uso de pruebas de provocación oral en el tercer nivel de atención* en salud.	
✓	Cualquier prueba de provocación oral debe ser realizada solamente por el especialista alergólogo, con un equipo entrenado y en un ambiente adecuado y con capacidad para manejo de choque anafiláctico y reanimación cardiopulmonar avanzada.
✓	Se debe siempre indagar sobre medicamentos que él o la paciente puedan estar usando para postergar las pruebas de provocación oral (por ejemplo para antihistamínicos se debería esperar al menos 72 horas y para corticoides orales una semana).
✓	Si un paciente presenta positividad a pruebas cutáneas de hipersensibilidad, el uso de pruebas de provocación oral queda a criterio del especialista alergólogo.

*Estas recomendaciones son exclusivas para el tercer nivel de atención, a menos que en el segundo nivel exista médico alergólogo, circunstancia bajo la cual estas recomendaciones también serían aplicables al segundo nivel, siempre y cuando exista el ambiente adecuado para realizar pruebas diagnósticas.

Las pruebas de provocación oral se deben adecuar al contexto del paciente. En casos de alergia a la proteína de la leche de vaca (APLV) severos, con sintomatología sistémica, o en casos donde haya sospecha de reacción anafiláctica, estas pruebas deben ser guiadas por un especialista y en un ambiente hospitalario. Además, se debe considerar la reintroducción progresiva y controlada del alérgeno.⁽³⁾

Otra prueba útil para casos donde se sospeche de APLV mediada por IgE es la determinación sérica de IgE específica. Sin embargo, su sensibilidad es menor a las pruebas cutáneas y al igual que ellas, tienen mayor valor predictivo negativo que positivo. Es sobretodo aplicable para casos específicos (enfermedades cutáneas severas, dermatografismo o uso de antihistamínicos).⁽⁴⁸⁾

Los resultados positivos de esta prueba pueden ser ocasionados por reactividad cruzada con alérgenos similares. Además, este tipo de pruebas suelen ser mal interpretadas por la arbitrariedad en la presentación de los resultados pues los niveles de IgE en los resultados no se correlacionan necesariamente con los niveles séricos. Por otro lado, los niveles de IgE en los resultados indican especialmente sensibilización previa al alérgeno más que determinación de la enfermedad actual.⁽⁴⁸⁾

Evidencias sobre las <u>pruebas séricas de IgE para APLV</u>	Nivel
Las pruebas séricas de IgE específica para alergia a la proteína de la leche de vaca (APLV) representan una herramienta diagnóstica útil cuando las pruebas cutáneas o las pruebas de provocación oral no se pueden realizar. ⁽⁴⁸⁾	III
Generalmente las pruebas séricas de IgE basadas en inmunoensayos de fluorescencia enzimática o tipo inmunoCAP son predictivos de APLV sintomática. ⁽⁴⁸⁾	III

Fuerza de la recomendación	Recomendaciones para las <u>pruebas séricas de IgE en el tercer nivel de atención* en salud.</u>
C	Se recomienda realizar pruebas séricas de IgE cuando el especialista sospeche APLV mediada por IgE por la historia clínica, y cuando las pruebas cutáneas o de provocación oral sean necesarias y no sea posible realizarlas. ⁽⁴⁸⁾
C	Los resultados séricos de IgE deben ser interpretados dentro del contexto clínico de cada paciente. ⁽⁴⁸⁾

Confirmación diagnóstica

Si bien en ocasiones se hacen pruebas de hipersensibilidad cutánea antes de las pruebas de provocación oral, estas últimas son las que determinan el diagnóstico de APLV.

Fuerza de la recomendación	Recomendaciones para la <u>confirmación diagnóstica</u> y el uso de pruebas diagnósticas de la APLV en el <u>tercer nivel de atención* en salud.</u>
B	Se recomienda confirmar alergia a la proteína de la leche de vaca (APLV) mediante dieta de eliminación y prueba de provocación oral en niños con sospecha de APLV leve a moderada. ^(3,48,105)
C	No se recomienda realizar estudios diagnósticos de alergia alimentaria previos a la introducción de PLV en niños que no han presentado síntomas sospechosos de APLV. ⁽¹⁰⁵⁾
C	Se recomiendan estudios especializados en presencia de síntomas gastrointestinales de APLV tardía que no ceden con el manejo indicado. ⁽³⁾
C	Las pruebas séricas se deben reservar para casos específicos en los que las pruebas de provocación oral no puedan ser realizadas y/o se sospeche de APLV mediada por IgE o detectada por pruebas cutáneas de hipersensibilidad. ^(48,105)
C	Si al realizar la prueba de provocación oral los síntomas atribuibles a la alergia no se presentan, indicar a la madre dieta normal y realizar seguimiento continuo por si los síntomas reaparecen. ^(3,105)
C	Si los síntomas reaparecen al realizar la prueba de provocación oral, los lácteos deben ser eliminados de la dieta materna mientras dure el período de lactancia. De este modo se confirma el diagnóstico de APLV. ^(3,105)
C	Si en las pruebas de provocación oral no hay síntomas de alergia se recomienda reiniciar proteína láctea en la dieta y dar seguimiento a criterio del especialista. ^(3,105)

C	Al realizar el diagnóstico de APLV se recomienda mantener la dieta de eliminación hasta los 12 meses o al menos 6 meses después de realizado el diagnóstico (antes de probar tolerancia). ^(3,105)
----------	--

*Estas recomendaciones son exclusivas para el tercer nivel de atención, a menos que en el segundo nivel exista médico alergólogo, circunstancia bajo la cual estas recomendaciones también serían aplicables al segundo nivel, siempre y cuando exista el ambiente adecuado para realizar pruebas diagnósticas.

Puntos de buena práctica para la confirmación diagnóstica y el uso de pruebas diagnósticas de la APLV en el tercer nivel de atención* en salud.



Cualquier prueba diagnóstica para APLV debe ser realizada solamente por el especialista alergólogo, con un equipo entrenado y en un ambiente adecuado y con capacidad para manejo de choque anafiláctico y reanimación cardiopulmonar avanzada.



En pacientes con sospecha de APLV severa, se recomienda dieta de eliminación y la estabilización clínica del paciente antes de realizar cualquier prueba diagnóstica.

*Estas recomendaciones son exclusivas para el tercer nivel de atención, a menos que en el segundo nivel exista médico alergólogo, circunstancia bajo la cual estas recomendaciones también serían aplicables al segundo nivel, siempre y cuando exista el ambiente adecuado para realizar pruebas diagnósticas.

Manejo de la alergia a la proteína de la leche de vaca (APLV)

El manejo de la alergia a la proteína de la leche de vaca (APLV) es multidisciplinario, incluyendo a pediatras médicos de atención primaria, médicos familiares, dermatólogos y alergólogos. El primer paso es retirar el alérgeno, es decir la proteína de la leche de vaca (PLV). Sin embargo, lo más importante es descartar un cuadro severo, particularmente si se trata de anafilaxia.

Manejo en caso de anafilaxia

La alergia alimentaria es la causa más común de anafilaxia en los niños y está caracterizada por una reacción de hipersensibilidad sistémica que pone en riesgo la vida del paciente.^(2,22,110) La anafilaxia es una reacción alérgica severa de inicio rápido y potencialmente mortal,^(111,112) de la cual hay que sospechar en distintos escenarios clínicos.

El diagnóstico de anafilaxia en los casos de alergia a la proteína de la leche de vaca (APLV) se basa en una historia detallada del episodio, que incluya información sobre la exposición a algún alimento con proteína de la leche de vaca (PLV). La clave del diagnóstico radica en un patrón de reconocimiento con inicio repentino de síntomas y signos característicos (ver tabla 8) minutos a horas después de la exposición. Usualmente, con el transcurso de las horas las manifestaciones clínicas empeoran.⁽¹¹³⁾

Tabla 8. Manifestaciones clínicas de la anafilaxia.

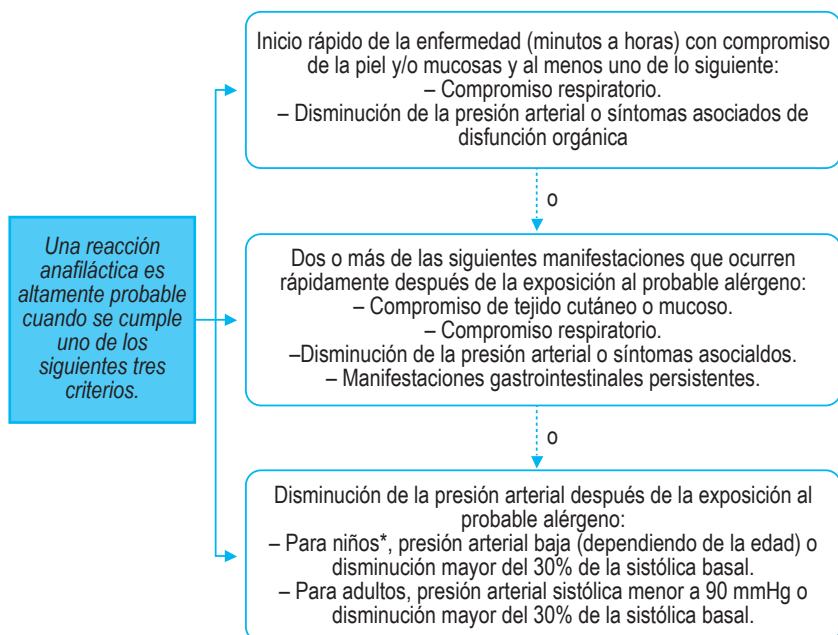
Manifestaciones en piel y mucosas	Manifestaciones respiratorias	Manifestaciones gastrointestinales
Rubor	Prurito nasal	Dolor abdominal
Urticaria	Congestión nasal	Náusea
Angioedema	Rinorrea	Vómito
Rash morbiliforme	Estornudos	Diarrea
Prurito periorbital	Picazón y opresión de garganta	Disfagia
Eritema y edema	Disfonía	Manifestaciones neurológicas
Eritema conjuntival	Ronquera	Dolor
Prurito de labios, lengua, paladar y canal auditivo externo	Estridor	Aura de fatalidad inminente
Prurito genital, de palmas y plantas	Tos seca de <i>staccato</i>	Inquietud (en niños irritabilidad, cesación del juego)
Erección pilosa	Taquipnea	Cefalea pulsátil
Manifestaciones cardiovasculares	Dificultad para respirar	Estado mental alterado
Dolor torácico	Opresión de pecho	Mareo
Taquicardia	Sibilancias	Confusión
Bradicardia	Broncoespasmo	Visión en túnel
Otras arritmias	Disminución del pico de flujo espiratorio	
Palpitaciones	Cianosis	
Hipotensión	Paro respiratorio	
Síncope	Otras manifestaciones	
Incontinencia fecal o urinaria	Sensación metálica en el gusto	
Choque	Calambres	
Paro cardíaco		

En líneas generales se describen las manifestaciones más importantes que se presentan en las reacciones anafilácticas. Los pacientes pueden presentar pocos de estos síntomas y signos. Es común que un paciente se presente con el compromiso de un solo sistema (por ejemplo urticaria generalizada). **Fuente:** Simons FER et al. (2011). (113) **Elaboración propia.**

Ante las manifestaciones clínicas mencionadas, y con una breve historia clínica, el personal de salud puede sospechar de una reacción anafiláctica. Ante este escenario se pueden usar criterios clínicos para detectar una alta probabilidad de diagnóstico (gráfico 4) o en caso de una sospecha fuerte direccionar rápidamente el manejo del o la paciente.

Hay que recordar que a menor edad hay mayor probabilidad de desarrollar compromiso respiratorio sobre hipotensión o choque. Esto es especialmente cierto para menores de 2 años, en los cuales el choque se presenta inicialmente con taquicardia en lugar de hipotensión, la mayoría de las veces. ⁽¹¹³⁾

Gráfico 4. Criterios clínicos para una alta sospecha de anafilaxia.



Una reacción anafiláctica es altamente probable cuando se cumple al menos uno de los criterios descritos en los 3 cuadros con bordes azules. *Una presión arterial sistólica baja, en niños, se define como menor a 70 mmHg desde el mes de edad al año; menor que $[70 \text{ mmHg} + (2 \times \text{edad})]$ de 1 a 10 años; menor de 90 mmHg desde los 11 años en adelante. Fuente: Simons FER et al. (2011). (113) Elaboración propia.

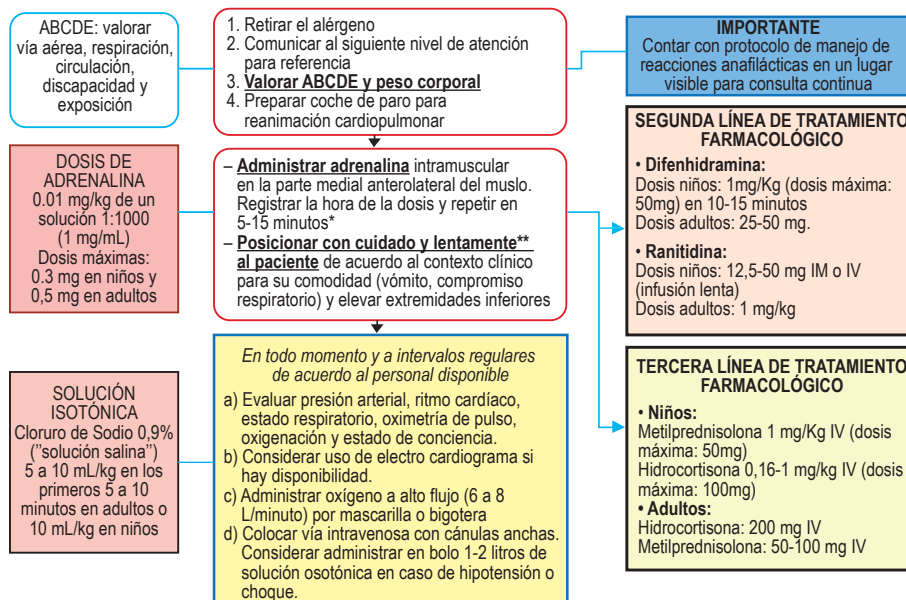
El inicio del manejo de un paciente con sospecha alta de reacción anafiláctica debe ser inmediato. La primera acción es retirar el alérgeno si la exposición persiste. Todo servicio de salud debería contar con un protocolo de manejo para reacciones anafilácticas en un lugar visible para todo el personal de salud. A continuación se presenta un algoritmo básico para el manejo de la anafilaxia en el primer o segundo nivel de atención en salud (gráfico 5). El mismo puede ser útil para el tercer nivel de atención cuando no se cuente con un protocolo ya establecido.

Evidencias para el manejo de la anafilaxia en pacientes con APLV	Nivel
La alergia a la proteína de leche de vaca se presenta con manifestaciones clínicas de anafilaxia en un 0.8 a 9 % de los casos. ^(2,22,110)	IV
Las reacciones anafilácticas comprometen varios órganos y sistemas, pero las manifestaciones cutáneas (urticaria, prurito, angioedema, rubor) suelen ocurrir en el 80 a 90 % de niños. ^(114–116)	III
Las manifestaciones respiratorias se presentan en 60 a 70 % de niños con anafilaxia. ^(114–116)	III
El compromiso cardiovascular (mareo, hipotensión, síncope) se presenta en 10 a 30 % de los niños con anafilaxia. ^(114–116)	III

Fuerza de la recomendación	Recomendaciones para el <u>manejo de la anafilaxia en pacientes con APLV en todos los niveles de atención en salud.</u>
C	En caso de anafilaxia causada por la ingesta de proteína de la leche de vaca, la adrenalina es el medicamento de primera línea para su manejo y puede asociarse al uso de broncodilatadores, glucocorticoides y antihistamínicos (gráfico 5). ⁽¹¹⁷⁾
D	Se recomienda el manejo de las reacciones anafilácticas estén basadas los principios del soporte vital general ⁽¹¹⁴⁾ : • Usar la aproximación ABCDE (vía aérea, respiración, circulación, discapacidad y exposición) para reconocer y manejar el problema. • Contacto para referencia al siguiente nivel. • Tratar en primer lugar la mayor amenaza de muerte. • No se debe demorar el tratamiento por una historia clínica incompleta o un diagnóstico de anafilaxia no confirmado.

Puntos de buena práctica para el <u>manejo de la anafilaxia en pacientes con APLV en todos los niveles de atención en salud.</u>	
✓	Se recomienda indicar a cuidadores y padres de familia de pacientes con APLV el uso de pulseras o cualquier tipo de identificación con datos sobre su condición clínica. Esta sugerencia se aplica especialmente a aquellos con APLV mediada por IgE.
✓	Se sugiere educar a padres y cuidadores sobre el potencial uso de adrenalina en caso de anafilaxia.
✓	Se recomienda capacitar al personal de salud (auxiliares, médicos y enfermeras) que viva cerca a pacientes con APLV para la administración de adrenalina en casos de emergencia.
✓	Se recomienda la coordinación desde los establecimientos de salud con la comunidad, padres y cuidadores de niños con APLV para desarrollar un plan de manejo en caso de anafilaxia, y para contar con la medicación adecuada cerca al o la paciente.

Gráfico 5. Consideraciones básicas para el manejo de una reacción anafiláctica en el primer o segundo nivel de atención en salud.



Las primeras acciones de respuesta inmediata ante la alta sospecha de una reacción anafiláctica están descritas en los cuadros con borde rojo. En los cuadros del lado izquierdo y derecho se indican acciones específicas respecto a dosis de medicamentos y valoración inicial. En el cuadro amarillo se detallan acciones complementarias que dependen de la evolución de él o la paciente. El uso de corticoides o medicamentos anti H1 por vía intravenosa o intramuscular queda a criterio médico en una etapa subaguda. *generalmente se obtienen buenas respuestas con solo dos dosis de adrenalina. **hay riesgo de mortalidad ante cambios de postura violentos. **Fuente:** Simons FER et al. (2011) (113); American Society of Health System Pharmacists (2016). (118) **Elaboración propia.**

Manejo del paciente estable con alergia a la proteína de la leche de vaca

Es necesario recordar que la eliminación de la proteína de la leche de vaca (PLV) de la dieta puede resultar complicada dependiendo del entorno social, cultural y familiar. Además de esto, basado en la omnipresencia de la proteína de la leche de vaca (PLV) en diversos productos, la total eliminación de los lácteos en pacientes con alergia a la proteína de la leche de vaca (APLV) puede ocasionar déficits nutricionales a menos que se tomen los correctivos nutricionales necesarios (ver anexo 3).^(2,119) Por tanto, las dietas de restricción o eliminación deben tener el equilibrio adecuado para mantener los aportes nutricionales necesarios al momento del diagnóstico y por grupo de edad.⁽¹¹⁷⁾

El abordaje óptimo de la alergia a la proteína de la leche de vaca (APLV) debe considerar la severidad de la enfermedad y su presentación clínica al momento del diagnóstico, debe ser abordada de manera multidisciplinaria, y debe considerar los aspectos sociales, culturales y familiares que rodean al o la paciente.⁽⁹⁶⁾

A continuación se presentan las evidencias y recomendaciones para el manejo de la alergia a la proteína de la leche de vaca (APLV). Aunque la mayoría de recomendaciones van dirigidas a menores de dos años, cabe recordar que para los niños que no estén en etapa de lactancia materna el manejo se basa en la dieta de eliminación en su alimentación.

Evidencia para el <u>manejo de la APLV</u>	Nivel
El tratamiento de la APLV en pacientes alimentados con leche de fórmula, se centra en la suspensión de la ingesta de la proteína de la leche de vaca de manera estricta. ^(2,120)	IV

Fuerza de la recomendación	Recomendaciones para el <u>manejo de la APLV en todos los niveles de atención en salud.</u>
D	Como parámetro general, ante la sospecha o confirmación de APLV, se recomienda la suspensión de la ingesta absoluta de la PLV hasta el desarrollo de tolerancia. ^(2,119,120)
D	En pacientes con APLV, el médico deberá entrenar y capacitar a los padres y/o cuidadores primarios (familiares cercanos o lejanos), así como a los actores fuera del entorno familiar (personal de guardería, profesores, comunidad, etc.) en la identificación de alimentos que contengan PLV (suero de leche, caseína, lacto albúmina, etc.) (ver anexo 3). Se recomienda el uso de distintos métodos, pero principalmente aquellos a través de la revisión de etiquetas de la información nutricional de los productos. ^(2,120)
D	Si la o el paciente es alimentado con lactancia materna exclusiva, y se sospecha o se diagnostica APLV, se recomienda que continúe con la lactancia materna bajo dieta de eliminación de PLV para la madre. Si el niño evoluciona con remisión del cuadro clínico en un lapso de 4 semanas, debe continuarse con una dieta ausente de PLV para la madre mientras dure la lactancia. ^(2,10,96)

D

En el caso de diagnóstico de APLV en pacientes con lactancia materna exclusiva, y si se elimina la PLV en la madre, se recomienda consejería nutricional para la madre y suplemento con calcio (citrato** o carbonato, descartando el uso de gluconato de calcio) para la misma con 1 gr dividido en varias dosis (idealmente dos).^(2,96)

**Medicamento no consta en la lista de medicamentos esenciales del Cuadro Nacional de Medicamentos Básicos. Conforme la norma vigente, requiere justificación técnica para evaluar pertinencia de adquisición y financiamiento por parte de la Red Pública Integral de Salud.

Leches de fórmula hipoalergénicas

El nombre de leches de fórmula hipoalergénica es dado a aquellas que han demostrado eliminar los síntomas de la APLV. Estas son las fórmulas extensamente hidrolizadas o las fórmulas de aminoácidos.^(2,10,96) Hay que tener en cuenta que en otros países y en nuestro medio, la denominación de hipoalergénica se la suele dar a aquellas leches parcialmente hidrolizadas. Esta es una denominación incorrecta y el médico, así como los cuidadores de los pacientes con APLV, deben tener en cuenta que las únicas leches de fórmula hipoalergénicas son las basadas en aminoácidos y las extensamente hidrolizadas.

Las fórmulas extensamente o altamente hidrolizadas de suero o de caseína contienen por lo menos el 85 % de sus oligopéptidos con pesos moleculares menores a 1 500 Da.^(2,121) Estudios de seguimiento a largo plazo en pacientes con este tipo de fórmulas demuestran que las mismas son nutricionalmente adecuadas, pues se relacionan con un correcto crecimiento y desarrollo del niño.^(2,122) Sin embargo, existen desventajas puntuales que limitan el uso de fórmulas extensamente hidrolizadas, principalmente su alto costo y su sabor desagradable.^(2,122) Cuando no se pueden usar fórmulas extensamente hidrolizadas, se pueden usar fórmulas hidrolizadas de proteína de arroz. Esta es una fórmula hipoalergénica con 8 % de péptidos cercanos a los 5 000 Da y 70 % con menos de 2 000 Da.^(2,123)

Evidencias para el manejo de la APLV con leches de fórmula extensamente hidrolizada e hidrolizadas basadas en arroz	Nivel de evidencia
Se ha demostrado con estudios comparativos doble ciego contra placebo que el 90 % de los niños que consumen leches de fórmula extensamente hidrolizada no presentan reactividad alérgica. ^(2,10,96) Un pequeño porcentaje de pacientes con alergia a la proteína de la leche de vaca (APLV) puede mostrar sensibilidad a fracciones proteicas contenidas en las fórmulas extensamente hidrolizadas. ^(2,122)	IV
Las fórmulas extensamente hidrolizadas a partir de proteínas del suero y caseína o mixtas son toleradas por el 90 % de los niños con alergia a la proteína de la leche de vaca. ^(2,124)	IV
Los pacientes con APLV se benefician de la leche de fórmula extensamente hidrolizada cuando no presentan mejoría clínica con alimentación de leche materna exclusiva y dieta de restricción de proteína de la leche en la madre. ^(2,121)	IV
Las fórmulas hidrolizadas de arroz se han probado en ensayos clínicos terapéuticos con seguimiento a dos años y se han reportado buenas respuestas en relación con la remisión de los síntomas y adecuado crecimiento de los pacientes. ^(2,123)	IIb

Fuerza de la recomendación	Recomendación para el <u>manejo de la APLV con leches de fórmula extensamente hidrolizadas e hidrolizadas basadas en arroz en todos los niveles de atención en salud.</u>
B	Se recomienda el uso de fórmulas hidrolizadas de proteína de arroz cuando no se pueden usar fórmulas extensamente hidrolizadas en la APLV, siempre y cuando la o el paciente sea mayor de 6 meses. ^(2,123)

Punto de buena práctica para el <u>manejo de la APLV con leches de fórmula extensamente hidrolizadas e hidrolizadas basadas en arroz en todos los niveles de atención en salud</u>	
✓	No se recomienda el uso sistemático y rutinario de las fórmulas extensamente hidrolizadas de proteínas de suero o caseína como sustitutos de la leche materna. Esta decisión debe tomarse solamente cuando el médico esté seguro de que la madre ha cumplido con la dieta de eliminación durante 4 semanas. Frente a una respuesta no favorable, deberán ser evaluados nuevamente y se recomienda revisar la dieta de la madre y reevaluar en otras 4 semanas.

Las fórmulas de aminoácidos son superiores a las extensamente hidrolizadas y aquellas basadas en arroz, en base a que tiene menor porcentaje de reacciones adversas y mayor efectividad a largo plazo. Son particularmente útiles cuando no se toleran las fórmulas extensamente hidrolizadas. El problema con las fórmulas de aminoácidos radica en su mayor osmolaridad, mayor costo respecto a las fórmulas mencionadas y su sabor desagradable. (2,122)

Evidencias para el <u>manejo de la APLV con leches de fórmula en base a aminoácidos</u>	Nivel de evidencia
Se ha demostrado que las fórmulas de aminoácidos son toleradas en 99 % de los pacientes con APLV y alergia a múltiples proteínas. ^(2,119)	IV
Las fórmulas de aminoácidos han demostrado ser toleradas en los niños con sensibilidad a las fórmulas extensamente hidrolizadas de proteínas de suero y de caseína. ^(2,122)	IV
Las fórmulas de aminoácidos han demostrado ser nutricionalmente adecuadas al reportar adecuado crecimiento y desarrollo en los niños en estudios con seguimiento a largo plazo. ^(2,122)	IV

Fuerza de la recomendación	Recomendación para el <u>manejo de APLV con leches de fórmula en base a aminoácidos en el tercer nivel de atención* en salud.</u>
D	Los niños con sospecha o diagnóstico de APLV, que no toleren las fórmulas extensamente hidrolizadas de caseína o proteínas del suero, o bien que cursen con alergia a múltiples proteínas y que no reciban lactancia materna, deberán alimentarse con fórmula de aminoácidos hasta lograr la tolerancia. ^(2,122)

*Estas recomendaciones son exclusivas para el tercer nivel de atención, a menos que en el segundo nivel exista médico alergólogo, circunstancia bajo la cual estas recomendaciones también serían aplicables al segundo nivel.

Punto de buena práctica para el manejo de APLV con leches de fórmula en base a aminoácidos en el tercer nivel de atención* en salud.



Las fórmulas en base de aminoácidos se las debe usar en menores de 6 meses que no toleren o en los que no se pueda usar fórmulas extensamente hidrolizadas. Se recomienda que estas fórmulas sean prescritas solamente por el especialista alergólogo o por el pediatra o neonatólogo después de consultar con el especialista alergólogo. Se debe enfatizar a familiares y/o cuidadores que tras el uso de las fórmulas en base a aminoácidos será difícil alcanzar la posterior tolerancia.

*Estas recomendaciones son exclusivas para el tercer nivel de atención, a menos que en el segundo nivel exista médico alergólogo, circunstancia bajo la cual estas recomendaciones también serían aplicables al segundo nivel.

Fórmulas que NO son hipoalergénicas

Otra fórmula de uso común es la fórmula de soya. La fórmula de soya en realidad no es una fórmula hipoalergénica, y aunque la fórmula es más barata respecto a otras fórmulas, y es la mejor aceptada por los niños, su uso debe restringirse en casos específicos a criterio del especialista alergólogo.

(2,96,104,122,125)

Evidencias para el manejo de la APLV con leches de fórmula de soya	Nivel
La fórmula de soya no es una fórmula hipoalergénica. Se ha documentado la alergia a la proteína de la soya en 10 a 50 % de los pacientes con diagnóstico de alergia a la proteína de la leche de vaca. (2,96,122,125)	IV
Se ha reportado menor tolerancia de la fórmula de soya en pacientes con APLV con manifestaciones de enterocolitis. (2,104)	Ib
Se han documentado reacciones adversas frecuentes y menor tolerancia en pacientes menores de 6 meses de edad. (2,104)	Ib

Fuerza de la recomendación	Recomendaciones para el manejo de la APLV con leches de fórmula de soya en el tercer nivel de atención* en salud.
A	No se recomienda el uso de fórmulas de soya en menores de 6 meses de edad. (2,104)
A	No se recomienda el uso de fórmula de soya como una primera opción en pacientes con APLV, ya que existe el riesgo que el niño desarrolle alergia a la proteína de la soya adicionalmente a la alergia a la proteína de la leche de vaca, principalmente en los menores de 6 meses de edad. (2,104)

*Estas recomendaciones son exclusivas para el tercer nivel de atención, a menos que en el segundo nivel exista médico alergólogo, circunstancia bajo la cual estas recomendaciones también serían aplicables al segundo nivel.

Punto de buena práctica para el manejo de la APLV con leches de fórmula de soya en el tercer nivel de atención* en salud.



Se recomienda dejar a criterio del especialista alergólogo la decisión del uso de fórmulas de soya para pacientes con APLV.

*Estas recomendaciones son exclusivas para el tercer nivel de atención, a menos que en el segundo nivel exista médico alergólogo, circunstancia bajo la cual estas recomendaciones también serían aplicables al segundo nivel.

Otras fórmulas de uso común son las fórmulas parcialmente hidrolizadas, originalmente diseñadas para pacientes con dermatitis atópica. Al igual que las fórmulas de soya, no son hipoalergénicas, y por tanto se las debe restringir en los pacientes con alergia a la proteína de la leche de vaca (APLV). Aunque la industria las comercialice como fórmulas hipoalergénicas, en realidad no cumplen las características de dichos componentes. (2,122)

Evidencia para el <u>manejo de la APLV con leches de fórmula parcialmente hidrolizada</u>	Nivel
Las fórmulas parcialmente hidrolizadas no son fórmulas hipoalergénicas. En estudios realizados en niños con alergia a la proteína de la leche de vaca (APLV), del 32 % al 65 % muestran pruebas cutáneas positivas para la detección de anticuerpos específicos a la proteína parcialmente hidrolizada y de 36 a 45 % presentan reacción a dichas proteínas a través de la prueba de provocación oral. (2,122)	IV

Fuerza de la recomendación	Recomendación para el <u>manejo de la APLV con leches de fórmula parcialmente hidrolizada en todos los niveles de atención de salud.</u>
D	No se recomienda el uso de fórmulas parcialmente hidrolizadas en el tratamiento de la APLV ya que contienen PLV intacta. (2,122)

Reactividad cruzada con leches de otros mamíferos

Evidencia sobre <u>reactividad cruzada de otros mamíferos</u>	Nivel
Se ha reportado que cerca de 90 % de los niños con alergia a la leche de vaca mediada por IgE presentan reacción cruzada con la leche no modificada de otros mamíferos como cabra, oveja, burra, búfala o yegua. (2,96)	IV

Fuerza de la recomendación	Recomendación sobre <u>reactividad cruzada de otros mamíferos en todos los niveles de atención en salud.</u>
D	No se recomienda el uso de leche de otros mamíferos como cabra, oveja, burra, búfala o yegua para el tratamiento de niños con APLV. (2,96)

Inmunoterapia

La inmunoterapia consiste en la desensibilización o inducción de tolerancia al alérgeno que en este caso es la proteína de la leche de vaca (PLV). En la APLV, la inmunoterapia consiste en un tratamiento alternativo para los pacientes que no alcanzan la tolerancia de manera espontánea. (2,126)

Evidencia para la <u>inmunoterapia en la APLV</u>	Nivel
La desensibilización a la proteína de la leche de la vaca permite una ingesta reducida de al menos 150 ml en forma segura en una tercera parte de los casos. (2,126)	IV

Fuerza de la recomendación	Recomendación para <u>la inmunoterapia en la APLV en el tercer nivel de atención* en salud.</u>
D	La desensibilización debe realizarse en pacientes mayores de 2 años que presenten reacciones graves de APLV (incluyendo anafilaxia) y/o tengan APLV persistente, siempre por un experto y en una unidad hospitalaria en la primera fase del tratamiento. (2,126)

*Estas recomendaciones son exclusivas para el tercer nivel de atención, a menos que en el segundo nivel exista médico alergólogo, circunstancia bajo la cual estas recomendaciones también serían aplicables al segundo nivel.

Manejo de probióticos

A pesar de diversos estudios realizados a nivel mundial en busca de un papel preventivo de los probióticos en la alergia en general y la APLV en particular, no se han obtenido resultados concluyentes y por tanto no se puede emitir ninguna recomendación al respecto.⁽¹²⁷⁾

Seguimiento

Se considera que un paciente con alergia a la proteína de la leche adquiere tolerancia cuando es capaz de consumirla sin presentar sintomatología.^(2,117)

Evidencias para el <u>seguimiento y la tolerancia en APLV</u>	Nivel
Se ha reportado que el desarrollo de tolerancia en pacientes con alergia a la proteína de leche de vaca (APLV) mediada por inmunoglobulina E al año es de 31 %. (2,119,128) A largo plazo, más de la mitad de los pacientes que sufren de APLV mediada por IgE superan su enfermedad a los 5 años, (9,61) pero su pronóstico es peor ante comorbilidades como rinitis alérgica y asma. ⁽²²⁾	IIb
En alergia no mediada por Inmunoglobulina E las tasas de tolerancia al año son 64 %, a los dos años 92 % y a los 3 años 96 %. (2,119,128) La mayoría de pacientes con APLV no mediada por IgE toleran la leche de vaca a los dos años y medio, pero prácticamente todos lo hacen a los 5 años. ^(9,25)	IIb
En términos generales para todos los casos, 9 de cada 10 pacientes con APLV toleran la leche de vaca a los 16 años de edad. Se sabe que a los 15 años tan solo el 3 % de los pacientes no habrán logrado la tolerancia a la proteína de la leche de vaca. ^(2,119,128)	IIb
La frecuencia con que debe realizarse la prueba de tolerancia no se encuentra debidamente establecida. Algunos protocolos han utilizado la prueba de provocación oral al año de edad y en caso de no haber tolerancia cada 6 meses hasta los tres años y posteriormente cada año hasta los 15 años. ^(2,128)	IIb

Fuerza de la recomendación	Recomendaciones para el <u>seguimiento y la tolerancia en APLV en todos los niveles de atención en salud.</u>
B	La duración del tratamiento con la dieta de restricción y el uso de sustitutos de las fórmulas elaboradas con proteína de la leche de vaca se deberá mantener hasta el desarrollo de tolerancia. ^(2,119,128)
B	Se recomienda realizar la prueba de tolerancia al año de edad y de no tolerar cada 6 meses hasta los tres años y cada año hasta los 15 años. ^(2,128)

B	Con respecto a la introducción de la alimentación complementaria, en niños con APLV, se recomienda iniciarla idealmente después de los 6 meses de edad y nunca antes de los 4 meses. ^(10,95)
----------	---

Puntos de buena práctica para el <u>seguimiento y la tolerancia en APLV en todos los niveles de atención en salud.</u>	
✓	Se sugiere individualizar la frecuencia de la realización de la prueba de tolerancia según criterio de especialista cuando así lo amerite.
✓	Las pruebas de tolerancia deben ser realizadas solamente por el médico alergólogo en un ambiente seguro.

Criterios de referencia y contrarreferencia

Puntos de buena práctica para la <u>referencia y contrarreferencia de pacientes con APLV en el Ecuador</u>	
✓	Se recomienda la referencia al especialista alergólogo a todo paciente con sospecha de alergia a la proteína de la leche de vaca (APLV) para confirmación del diagnóstico y manejo integral.
✓	Cuando la referencia a corto plazo no es posible, en caso de pacientes estables con sospecha de APLV, se recomienda inicio de dieta de eliminación por al menos 4 semanas, mientras se planifica el momento de la referencia.
✓	Todo paciente con sospecha o diagnóstico de anafilaxia debe ser tratado inmediatamente (gráfico 5) y trasladado al siguiente nivel de atención en salud.
✓	Se recomienda la referencia al siguiente nivel de atención en salud en los siguientes casos: a. Paciente sin mejoría o remisión de la sintomatología utilizando dieta de eliminación estricta de PLV por al menos 4 semanas. b. Paciente con falta de ganancia ponderal a pesar de tratamiento instituido. c. Paciente con dermatitis atópica o eczema severo que no responden a tratamiento convencional.
✓	Se recomienda la referencia inmediata al siguiente nivel de atención en salud en los siguientes casos: a. Paciente con desnutrición grave. b. Paciente con alergia a múltiples alimentos. c. Paciente que haya presentado cuadros de anafilaxia previamente. d. Paciente con enfermedad por reflujo gastroesofágico sin respuesta a manejo. e. Paciente con síndrome de enterocolitis. f. Paciente con síntomas respiratorios severos (edema laríngeo agudo u obstrucción bronquial).
✓	Contrarreferencia del tercer al segundo nivel: a. Paciente en el cual se ha establecido el diagnóstico definitivo. b. Paciente en el que se ha logrado una ganancia ponderal adecuada. c. Paciente con mejoría sintomática con el tratamiento establecido. d. Paciente estable con diagnóstico de APLV para seguimiento. e. Paciente con cuadro severo (incluyendo anafilaxia) que ha remitido.
	Envío del segundo al primer nivel: a. Paciente en completa remisión sintomática y adecuado estado de nutrición que requiera continuar con manejo y seguimiento.

14. Abreviaturas utilizadas

15-HETE:	Ácido 15-hidroxicosatetranoico
AGREE:	<i>Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation</i> (Valoración de Guías para Investigación y Evaluación)
APLV:	Alergia a la proteína de la leche de vaca
CCL13:	Secuencia C-C ligando 13
CCL5:	Secuencia C-C ligando 5
CCL7:	Secuencia C-C ligando 7
Da:	Daltons
DNN:	Dirección Nacional de Normatización
GAG:	Grupo adaptador de la guía
GM-CSF:	Factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos por sus siglas en inglés
GPC:	Guía de Práctica Clínica
IgE:	Inmunoglobulina E
IgG:	Inmunoglobulina G
IL:	Interleucina (s)
MAIS:	Modelo de Atención Integral en Salud
MSP:	Ministerio de Salud Pública
PAF:	Factor de activación plaquetario por sus siglas en inglés
PGs:	Prostaglandinas
PLV:	Proteína (s) de la leche de vaca
SNS:	Sistema Nacional de Salud
Threg:	Linfocitos T reguladores
TNF:	Factor de necrosis tumoral por sus siglas en inglés

15. Referencias

1. The ADAPTE Manual Collaboration. The ADAPTE Process: Resource toolkit for Guideline Adaptation. Version 2.0 [Internet]. 2009 [cited 2015 Dec 17]. Available from: <http://www.g-i-n.net/document-store/working-groups-documents/adaptation/adapte-resource-toolkit-guideline-adaptation-2-0.pdf>
2. Secretaría de Salud. Manejo de la Alergia a la Proteína de la Leche de Vaca. México; 2011.
3. Ministerio de Salud Santiago de Chile. Guía clínica alergia a proteína de leche de vaca. 2012;
4. Organización Panamericana de la Salud. Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas Relacionados con la Salud. Décima Rev. Washington D.C; 2008.

5. Venter C, Pereira B, Voigt K, Grundy J, Clayton CB. Prevalence and cumulative incidence of food hypersensitivity in the first 3 years of life. *Allergy*. 2008;63:354–9.
6. Branum AM, Lukacs SL. Food allergy among children in the united states. *Pediatrics*. 2009;124(6):1549–55.
7. Rona RJ, Keil T, Summers C, Gislason D, Zuidmeer L, Sodergren E, et al. The prevalence of food allergy: A meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120(3):638–46.
8. Infosan LA, Red Internacional de Autoridades en materia de Inocuidad de los Alimentos. *Alergias Alimentarias*. Organization. 2006.
9. Ludman S, Shah N, Fox AT. Managing cows' milk allergy in children. *BMJ*. 2013;347(September):f5424.
10. Orsi M, Fernández A, Follett FR, Marchisone S, Saieg G, Busoni VB, et al. Alergia a la proteína de la leche de vaca: Propuesta de Guía para el manejo de los niños con alergia a la proteína de la leche de vaca. *Arch Argent Pediatr. Sociedad Argentina de Pediatría*; 2009;107(5):459–67.
11. Kemp AS, Hill DJ, Allen KJ, Anderson K, Davidson GP, Day AS, et al. protein allergy : an Australian consensus panel opinion.
12. Mukoyama T, Nishima S, Arita M, Ito S, Urisu A, Ebisawa M, et al. Guidelines for diagnosis and management of pediatric food allergy in Japan. *Allergol Int. Elsevier Masson SAS*; 2007;56(4):349–61.
13. Koletzko S, Niggemann B, Arato A, Dias JAA, Heuschkel R, Husby S, et al. Diagnostic Approach and Management of Cow's-Milk Protein Allergy in Infants and Children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012;55(2):221–9.
14. Ministerio de Salud Pública del Ecuador. Salud de Adolescentes. Guía de Supervisión. Quito; 2014.
15. Sicherer SH. Epidemiology of food allergy. *J Allergy Clin Immunol. Elsevier Ltd*; 2011;127(3):594–602.
16. García Ara M aC. C, Boyano Martínez MT. T, Â Díaz Pena JM, Martín Muñoz F, Pascual Marcos C, García Sánchez G, et al. Incidencia de alergia a proteínas de leche de vaca en el primer año de vida y su repercusión en el consumo de hidrolizados. *An Pediatría. Elsevier*; 2003 Jan;58(2):100–5.
17. Eggesbø M, Halvorsen R, Tambs K, Botten G. Prevalence of parentally perceived adverse reactions to food in young children. *Pediatr Allergy Immunol*. 1999 May;10(2):122–32.

18. Høst A, Halken S. A prospective study of cow milk allergy in Danish infants during the first 3 years of life. Clinical course in relation to clinical and immunological type of hypersensitivity reaction. *Allergy*. 1990;45 (8):587–96.
19. Schrandt JJ, van den Bogart JP, Forget PP, Schrandt-Stumpel CT, Kuijten RH, Kester AD. Cow's milk protein intolerance in infants under 1 year of age: a prospective epidemiological study. *Eur J Pediatr*. 1993 Aug;152(8):640–4.
20. Frongia O, Bellomo A, Giorgio G Di, et al. Intolleranze e allergie alimentari nella prima infanzia. *Med e Bambino*. 2005 Oct;24(8):533.
21. Roehr CC, Edenharter G, Reimann S, Ehlers I, Worm M, Zuberbier T, et al. Food allergy and non-allergic food hypersensitivity in children and adolescents. *Clin Exp Allergy*. 2004 Oct;34(10):1534–41.
22. Fiocchi A, Schünemann HJ, Brozek J, Restani P, Beyer K, Troncone R, et al. World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guidelines. *J Allergy Clin Immunol*. 2010 Dec;126(6):1–125.
23. Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica. *Alergia a los Alimentos*. Equalmás; 2010.
24. Kemp AS, Hill DJ, Allen KJ, Anderson K, Davidson GP, Day AS, et al. Guidelines for the use of infant formulas to treat cows milk protein allergy: an Australian consensus panel opinion. *Med J Aust*. 2008 Jan;188(2):109–12.
25. Saarinen KM, Pelkonen AS, Mäkelä MJ, Savilahti E. Clinical course and prognosis of cow's milk allergy are dependent on milk-specific IgE status. *J Allergy Clin Immunol*. 2005 Oct;116(4):869–75.
26. Bahna SL. Cow's milk allergy versus cow milk intolerance. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2002 Dec;89(6 Suppl 1):56–60.
27. Sladkevicius E, Guest JF. Modelling the health economic impact of managing cow milk allergy in South Africa. *J Med Econ*. 2010 Jan;13(2):257–72.
28. Rancé F, Grandmottet X, Grandjean H. Prevalence and main characteristics of schoolchildren diagnosed with food allergies in France. *Clin Exp Allergy*. 2005 Feb;35(2):167–72.
29. Freire W, Ramírez MJ, Belmont P, Mendieta MJ, Silva K, Romero N, et al. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición ENSANUT-ECU 2011-2013. Quito; 2013.
30. García-Doval I, Naldi L. Introducción a la investigación clínica en Dermatología. Un nexo entre clínica e investigación. *Actas Dermosifiliogr*. 2009 Nov;100(9):749–55.

31. Martín Muñoz P, Ruiz-Canela Cáceres J. Guías de práctica clínica (I): conceptos básicos. Evidencias en pediatría. Asociación Española de Pediatría; 2008. p. 14.
32. Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, et al. AGREE II: Advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. *J Clin Epidemiol*. 2010;63(12):1308–11.
33. Andreoli T, Behrman R, Bhattacharya B, Al E. Dorland. Diccionario Enciclopédico Ilustrado de Medicina. 30.a ed. Méndez R, et al, editors. Madrid: Elsevier Imprint; 2005.
34. Johansson SG, Hourihane JO, Bousquet J, Bruijnzeel-Koomen C, Dreborg S, Haahtela T, et al. A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy*. 2001;56(9):813–24.
35. Organización Mundial de la Salud. Alimentación complementaria [Internet]. 2015. [cited 2016 Apr 7]. Available from: http://www.who.int/elena/titles/complementary_feeding/es/
36. Bologna JL, Jorizzo JL, Schaffer J V. Dermatology. Third. China: Elsevier; 2012.
37. National Center for Biotechnology Information. Epitopes [Internet]. U.S. National Library of Medicine. 1996 [cited 2016 Apr 7]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/68000939>
38. Orsi M, Fernández A, Follett F, Al E. Cow's milk protein allergy. Proposed guidelines for the management of children with cow's milk protein allergy. *Arch Argent Pediatr* [Internet]. 2009 [cited 2016 Apr 7];107(5):459–70. Available from: <http://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/archivosarg/2009/v107n5a17.pdf>
39. Cilleruelo M, Fernández S. Fórmulas especiales. *Rev Pediatría Atención Primaria* [Internet]. 2006 [cited 2016 Apr 7];VIII(1):51–67. Available from: <http://www.pap.es/files/1116-528-pdf/553.pdf>
40. López G, Hernández M, MD G. Fórmulas infantiles especiales. *An Esp Pediatr* [Internet]. 1997 [cited 2016 Apr 7];47:455–65. Available from: <https://www.aeped.es/sites/default/files/anales/47-5-2.pdf>
41. Centers for Disease Control and Prevention. Laboratory Procedure Manual [Internet]. 2006 [cited 2016 Apr 11]. Available from: http://www.cdc.gov/nchs/data/nhanes/nhanes_05_06/al_ige_d_met_specific_ige_total_ige.pdf
42. National Center for Biotechnology Information. Immunoglobulin E [Internet]. U.S. National Library of Medicine. 2002 [cited 2016 Apr 7]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/68007073>

43. Nicholson JK, Holmes E, Kinross J, Burcelin R, Gibson G, Jia W, et al. Host-gut microbiota metabolic interactions. *Science*. American Association for the Advancement of Science; 2012 Jun;336(6086):1262–7.
44. National Center for Biotechnology Information. Probiotics [Internet]. U.S. National Library of Medicine. 1998 [cited 2016 Apr 7]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/?term=probiotic>
45. Reyes MA, Duque GA, Quevedo FL. *Neumología Pediátrica. Infección, alergia y enfermedad respiratoria en el niño*. Ed. Médica Panamericana; 2006. 755 p.
46. Restani P, Ballabio C, Di Lorenzo C, Tripodi S, Fiocchi A. Molecular aspects of milk allergens and their role in clinical events. *Anal Bioanal Chem*. 2009 Sep;395(1):47–56.
47. Wal J-M. Bovine milk allergenicity. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2004 Nov;93(5 Suppl 3):S2–11.
48. Way Seah L, Kim Mun A, Abdul Latiff A, Pei Fan C, Hon Kin C. Guidelines for the management of cow's milk protein allergy in children. 2012.
49. Metsala J, Lundqvist A, Kaila M, Gissler M, Klaukka T, Virtanen SM. 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 May;171(12):1310–6.
50. Acevedo Villafañe C, Latorre Latorre F, Cifuentes Cifuentes L, Díaz-Martínez LA, Garza Acosta O. [Influence of breastfeeding and diet in the development of allergies in children]. *Aten primaria / Soc Española Med Fam y Comunitaria*. 2009 Dec;41(12):675–80.
51. Kramer MS, Kakuma R. Optimal duration of exclusive breastfeeding. *Cochrane database Syst Rev*. 2002 Jan;(1):CD003517.
52. Björkstén B. Genetic and environmental risk factors for the development of food allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2005 Jun;5(3):249–53.
53. Eggesbø M, Botten G, Stigum H, Samuelsen SO, Brunekreef B, Magnus P. Cesarean delivery and cow milk allergy/intolerance. *Allergy*. 2005 Sep;60(9):1172–3.
54. Dioun AF, Harris SK, Hibberd PL. Is maternal age at delivery related to childhood food allergy? *Pediatr Allergy Immunol*. 2003 Aug;14(4):307–11.
55. Sorea S, Dabadie A, Bridoux-Henno L, Balançon-Morival M, Jouan H, Le Gall E. Colite hémorragique chez les nourrissons en allaitement maternel exclusif. *Arch Pédiatrie*. 2003 Sep;10(9):772–5.

56. Vanto T, Helppilä S, Juntunen-Backman K, Kalimo K, Klemola T, Korpela R, et al. Prediction of the development of tolerance to milk in children with cow's milk hypersensitivity. *J Pediatr*. 2004 Feb;144(2):218–22.
57. Ruiter B, Knol EF, van Neerven RJJ, Garssen J, Bruijnzeel-Koomen CAFM, Knulst AC, et al. Maintenance of tolerance to cow's milk in atopic individuals is characterized by high levels of specific immunoglobulin G4. *Clin Exp Allergy*. 2007 Jul;37(7):1103–10.
58. Sampson HA, Scanlon SM. Natural history of food hypersensitivity in children with atopic dermatitis. *J Pediatr*. 1989 Jul;115(1):23–7.
59. Hill DJ, Firer MA, Ball G, Hosking CS. Natural history of cows' milk allergy in children: immunological outcome over 2 years. *Clin Exp Allergy*. 1993 Feb;23(2):124–31.
60. Fiocchi A, Terracciano L, Bouygue GR, Veglia F, Sarratud T, Martelli A, et al. Incremental prognostic factors associated with cow's milk allergy outcomes in infant and child referrals: the Milan Cow's Milk Allergy Cohort study. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2008 Aug;101(2):166–73.
61. Elizur A, Rajuan N, Goldberg MR, Leshno M, Cohen A, Katz Y. Natural course and risk factors for persistence of IgE-mediated cow's milk allergy. *J Pediatr*. Elsevier; 2012 Sep;161(3):482–7.e1.
62. Maslowski KM, Mackay CR. Diet, gut microbiota and immune responses. *Nat Immunol*. 2011 Jan;12(1):5–9.
63. Rook GAW, Brunet LR. Microbes, immunoregulation, and the gut. *Gut*. 2005 Mar;54(3):317–20.
64. Sugii K, Tachimoto H, Syukuya A, Suzuki M, Ebisawa M. [Association between childhood oral allergy syndrome and sensitization against four major pollens (Japanese cedar, orchard grass, short ragweed, alder)]. *Arerugi = [Allergy]*. 2006 Nov;55(11):1400–8.
65. Bahna SL. Unusual presentations of food allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2001 Apr;86(4):414–20.
66. Bock SA. Respiratory reactions induced by food challenges in children with pulmonary disease. *Pediatr Allergy Immunol*. 1992 Dec;3(4):188–94.
67. James JM, Bernhisel-Broadbent J, Sampson HA. Respiratory reactions provoked by double-blind food challenges in children. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994 Jan;149(1):59–64.
68. James JM. Respiratory Manifestations of Food Allergy. *Pediatrics*. 2003 Jun;111(Supplement_3):1625–30.

69. Sicherer S. Is food allergy causing your patient's asthma symptoms? *J Respir Dis.* 2000;21:127–36.
70. Bahna SL. Exquisite food allergy without eating. *Allergy.* 1994 Feb;49(2):129–30.
71. Ramirez DA, Bahna SL. Food hypersensitivity by inhalation. *Clin Mol Allergy.* 2009 Jan;7:4.
72. Eigenmann PA, Sicherer SH, Borkowski TA, Cohen BA, Sampson HA. Prevalence of IgE-mediated food allergy among children with atopic dermatitis. *Pediatrics.* 1998 Mar;101(3):E8.
73. Hill DJ, Hosking CS, de Benedictis FM, Oranje AP, Diepgen TL, Bauchau V. Confirmation of the association between high levels of immunoglobulin E food sensitization and eczema in infancy: an international study. *Clin Exp Allergy.* 2008 Jan;38(1):161–8.
74. Ravelli AM, Tobanelli P, Volpi S, Ugazio AG. Vomiting and gastric motility in infants with cow's milk allergy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2001 Jan;32(1):59–64.
75. Nielsen RG, Bindslev-Jensen C, Kruse-Andersen S, Husby S. Severe gastroesophageal reflux disease and cow milk hypersensitivity in infants and children: disease association and evaluation of a new challenge procedure. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2004 Oct;39(4):383–91.
76. Liacouras CA, Ruchelli E. Eosinophilic esophagitis. *Curr Opin Pediatr.* 2004 Oct;16(5):560–6.
77. Faber MR, Rieu P, Semmekrot BA, Van Krieken JHJM, Tolboom JJM, Draaisma JMT. Allergic colitis presenting within the first hours of premature life. *Acta Paediatr.* 2005 Oct;94(10):1514–5.
78. Kawai M, Kubota A, Ida S, Yamamura Y, Yoshimura N, Takeuchi M, et al. Cow's milk allergy presenting Hirschsprung's disease-mimicking symptoms. *Pediatr Surg Int.* 2005 Oct;21(10):850–2.
79. Sicherer SH. Clinical Aspects of Gastrointestinal Food Allergy in Childhood. *Pediatrics.* 2003 Jun;111(Supplement_3):1609–16.
80. Lake AM. Food-induced eosinophilic proctocolitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2000 Jan;30 Suppl:S58–60.
81. Sicherer SH. Food protein-induced enterocolitis syndrome: case presentations and management lessons. *J Allergy Clin Immunol.* 2005 Jan;115(1):149–56.
82. Savilahti E. Food-induced malabsorption syndromes. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2000 Jan;30 Suppl:S61–6.

83. Siu LY, Tse K, Lui YS. Severe cow's milk protein allergy in a Chinese neonate. *Hong Kong Med J*. 2001 Dec;7(4):442-4.
84. Lake AM. Dietary protein enterocolitis. *Curr Allergy Rep*. 2001 Jan;1(1):76-9.
85. Clifford TJ, Campbell MK, Speechley KN, Gorodzinsky F. Sequelae of infant colic: evidence of transient infant distress and absence of lasting effects on maternal mental health. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2002 Dec;156(12):1183-8.
86. Carroccio A, Iacono G. Review article: Chronic constipation and food hypersensitivity--an intriguing relationship. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006 Nov;24(9):1295-304.
87. CROWLEY E, WILLIAMS L, ROBERTS T, JONES P, DUNSTAN R. Evidence for a role of cow's milk consumption in chronic functional constipation in children: Systematic review of the literature from 1980 to 2006. *Nutr Diet*. 2008 Mar;65(1):29-35.
88. HEINER DC, SEARS JW. Chronic respiratory disease associated with multiple circulating precipitins to cow's milk. *Am J Dis Child*. 1960;100(4):500-2.
89. Skripak JM, Matsui EC, Mudd K, Wood RA. The natural history of IgE-mediated cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol*. Elsevier; 2007 Nov;120(5):1172-7.
90. Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. Elsevier Ltd; 2010;125(2):S116-25.
91. Sicherer SH. The Natural History of IgE-Mediated Cow's Milk Allergy. *Pediatrics*. 2008 Nov;122(Supplement):S186-S186.
92. Shekelle PG, Woolf SH, Eccles M, Grimshaw J. Clinical guidelines: developing guidelines. *BMJ [Internet]*. 1999 Feb 27 [cited 2015 Nov 8];318(7183):593-6. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1115034&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
93. Sánchez-Valverde F, Gil F, Martínez D, Fernández B, Aznal E, Oscoz M, et al. The impact of caesarean delivery and type of feeding on cow's milk allergy in infants and subsequent development of allergic march in childhood. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2009 Jun;64(6):884-9.
94. Ballabio C, Chessa S, Rignanese D, Gigliotti C, Pagnacco G, Terracciano L, et al. Goat milk allergenicity as a function of α s₂-casein genetic polymorphism. *J Dairy Sci*. 2011 Feb;94(2):998-1004.

95. Montijo-Barrios E, López-Ugalde MV, Ramírez-Mayans J, Anaya-Flórez MS, Arredondo-García JL, Azevedo-Tenorio I, et al. [Guía latinoamericana para el diagnóstico y tratamiento de alergia a las proteínas de la leche de vaca (GL-APLV)]. *Rev Invest Clin*. 2014 Aug;66(Supl. 2):S9–72.
96. Vandenplas Y, Koletzko S, Isolauri E, Hill D, Oranje AP, Brueton M, et al. Guidelines for the diagnosis and management of cow's milk protein allergy in infants. *Arch Dis Child*. 2007 Oct;92(10):902–8.
97. Saarinen UM, Kajosaari M. Breastfeeding as prophylaxis against atopic disease: prospective follow-up study until 17 years old. *Lancet (London, England)*. 1995 Oct;346(8982):1065–9.
98. Kramer MS, Kakuma R. Maternal dietary antigen avoidance during pregnancy or lactation, or both, for preventing or treating atopic disease in the child. *Cochrane database Syst Rev*. 2012 Jan;9:CD000133.
99. Zeiger RS, Heller S. The development and prediction of atopy in high-risk children: follow-up at age seven years in a prospective randomized study of combined maternal and infant food allergen avoidance. *J Allergy Clin Immunol*. 1995 Jun;95(6):1179–90.
100. Oranje AP, Wolkerstorfer A, de Waard-van der Spek FB. Natural course of cow's milk allergy in childhood atopic eczema/dermatitis syndrome. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2002 Dec;89(6 Suppl 1):52–5.
101. Szajewska H. Early nutritional strategies for preventing allergic disease. *Isr Med Assoc J*. 2012 Jan;14(1):58–62.
102. Greer FR, Sicherer SH, Burks AW. Effects of early nutritional interventions on the development of atopic disease in infants and children: the role of maternal dietary restriction, breastfeeding, timing of introduction of complementary foods, and hydrolyzed formulas. *Pediatrics*. 2008 Jan;121(1):183–91.
103. Committee on Nutrition. Hypoallergenic Infant Formulas. *Pediatrics*. 2000 Aug;106(2):346–9.
104. Klemola T, Vanto T, Juntunen-Backman K, Kalimo K, Korpela R, Varjonen E. Allergy to 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 Feb;140(2):219–24.
105. Miquel E I, Arancibia S ME. Alergia a proteína de leche de vaca en el menor de un año. *Rev Chil pediatría. Sociedad Chilena de Pediatría*; 2012 Feb;83(1):78–83.

106. Spuerger P, Walter M, Schiltz E, Deichmann K, Forster J, Mueller H. Allergenicity of alpha-caseins from cow, sheep, and goat. *Allergy*. 1997 Mar;52(3):293–8.
107. Restani P, Gaiaschi A, Plebani A, Beretta B, Cavagni G, Fiocchi A, et al. Cross-reactivity between milk proteins from different animal species. *Clin Exp Allergy*. 1999 Jul;29(7):997–1004.
108. porik R, Hill DJ, Hosking CS. Specificity of allergen skin testing in predicting positive open food challenges to milk, egg and peanut in children. *Clin Exp Allergy*. 2000 Nov;30(11):1540–6.
109. Järvinen KM, Sicherer SH. Diagnostic oral food challenges: procedures and biomarkers. *J Immunol Methods*. 2012 Sep;383(1-2):30–8.
110. Muraro A, Roberts G, Clark A, Eigenmann PA, Halken S, Lack G, et al. The management of anaphylaxis in childhood: position paper of the European academy of allergology and clinical immunology. *Allergy*. 2007 Aug;62(8):857–71.
111. Sampson HA, Muñoz-Furlong A, Campbell RL, Adkinson NF, Bock SA, Branum A, et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report--Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. *J Allergy Clin Immunol*. 2006 Feb;117(2):391–7.
112. Cheng A, Farrell C, Friedman J, Gauthier M, Mikrogianakis A, Ortiz-Alvarez O. Emergency treatment of anaphylaxis in infants and children. *Paediatr Child Health (Oxford)*. 2011;16(1):35–40.
113. Simons FER, Arduoso LRF, Bilò MB, El-Gamal YM, Ledford DK, Ring J, et al. World allergy organization guidelines for the assessment and management of anaphylaxis. *World Allergy Organ J*. 2011 Feb;4(2):13–37.
114. Resuscitation Council (UK). Resuscitation Council (UK) Emergency treatment of anaphylactic reactions Guidelines for healthcare providers. *Reactions*. 2008;(286360):1–50.
115. Brown AF, McKinnon D, Chu K. Emergency department anaphylaxis: A review of 142 patients in a single year. *J Allergy Clin Immunol*. 2001 Nov;108(5):861–6.
116. Bernstein IL, Li JT, Bernstein DI, Hamilton R, Spector SL, Tan R, et al. Allergy diagnostic testing: an updated practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2008;100(3 Suppl 3):S1–148.
117. Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW, Jones SM, Sampson HA, Wood RA, et al. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: summary of the NIAID-sponsored expert panel report. *Nutr Res*. 2011 Jan;31(1):61–75.

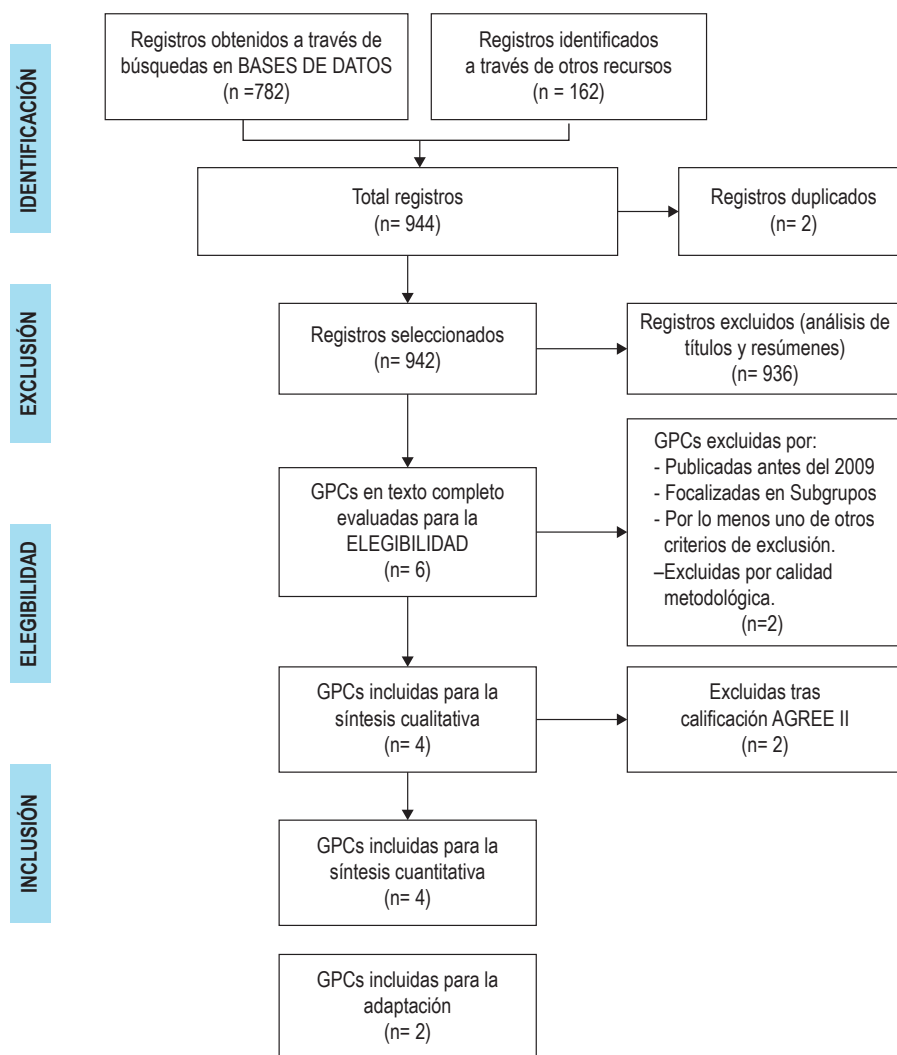
118. American Society of Health System Pharmacists INC. Anaphylaxis [Internet]. DynaMed. 2016. Available from: <http://web.b.ebscohost.com/dynamed/detail?vid=4&sid=127db2f9-d176-4101-b55a-72f968bfa415%40sessionmgr198&hid=125&bdata=JnNpdGU9ZHluYW1lZC1saXZlJnNjb3BIPXNpdGU%3d#AN=113858&db=dme&anchor=Glucocorticoids>
119. Brill H. Approach to milk protein allergy in infants. *Can Fam physician Médecin Fam Can.* 2008 Sep;54(9):1258–64.
120. Kattan JD, Cocco RR, Järvinen KM. Milk and soy allergy. *Pediatr Clin North Am.* 2011 Apr;58(2):407–26, x.
121. Caffarelli C, Baldi F, Bendandi B, Calzone L, Marani M, Pasquinelli P. Cow's milk protein allergy in children: a practical guide. *Ital J Pediatr.* 2010 Jan;36:5.
122. Bahna SL. Hypoallergenic formulas: optimal choices for treatment versus prevention. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2008 Nov;101(5):453–9; quiz 459–61, 481.
123. Reche M, Pascual C, Fiandor A, Polanco I, Rivero-Urgell M, Chifre R, et al. The effect of a partially hydrolysed formula based on rice protein in the treatment of infants with cow's milk protein allergy. *Pediatr Allergy Immunol.* 2010 Jun;21(4 Pt 1):577–85.
124. Kneepkens CMF, Meijer Y. Clinical practice. Diagnosis and treatment of cow's milk allergy. *Eur J Pediatr.* 2009 Aug;168(8):891–6.
125. Reda SM. Gastrointestinal Manifestations of Food Allergy. *Pediatr Heal.* 2009;3(3):217–29.
126. Nowak-Węgrzyn A, Muraro A. Food allergy therapy: is a cure within reach? *Pediatr Clin North Am.* 2011 Apr;58(2):511–30, xii.
127. Cuello-Garcia C a., Brożek JL, Fiocchi A, Pawankar R, Yepes-Nuñez JJ, Terracciano L, et al. Probiotics for the prevention of allergy: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;1–10.
128. Høst A, Halken S, Jacobsen HP, Christensen AE, Herskind AM, Plesner K. Clinical course of cow's milk protein allergy/intolerance and atopic diseases in childhood. *Pediatr Allergy Immunol.* 2002 Jan;13 Suppl 1:23–8.
129. Urrútia G, Bonfill X. PRISMA declaration: A proposal to improve the publication of systematic reviews and meta-analyses. *Med Clin.* 2010;135(11):507–11.

130. WebMD. Living With a Milk Allergy. Allergies Health Center.
131. Indorato D. Kids with food allergies. A Division of the Asthma and Allergy Foundation of America. Milk Allergy. 2015.
132. Consejo Nacional de Salud. Comisión Nacional de Medicamentos e Insumos. Cuadro Nacional de Medicamentos Básicos. Novena. Quito: Ministerio de Salud Pública del Ecuador; 2014. 894 p.

16. Anexos

Anexo 1. Proceso de inclusión de Guías de Práctica Clínica sobre alergia a la proteína de la leche de vaca (APLV)

Se presentan los resultados de la búsqueda sistemática de la información para obtener Guía de Práctica Clínica (GPC). El reporte está basado en la declaración PRISMA. (129)



Anexo 2. Pruebas de provocación oral

Las pruebas de provocación oral (OFC por sus siglas en inglés – *oral food challenge*), representan un componente integral del diagnóstico de la alergia a la proteína de la leche de vaca (APLV) y constituyen la herramienta actual más fiable para guiar dicho diagnóstico (48):

- La prueba de provocación oral abierta se da cuando no existe placebo de por medio y tanto el paciente como el médico conocen de la administración del alérgeno. El alimento se lo da en su forma natural y de manera gradual en proporciones adecuadas para la edad. Los síntomas objetivos (urticaria, vómitos, sibilancias, angioedema, etc.) son bastante fiables. Aunque hay una alta probabilidad de sesgo, en principio, las pruebas abiertas pueden ser usadas como un acercamiento inicial cuando la probabilidad de APLV es bastante baja. Cuando hay reacciones agudas mediadas por IgE, la prueba abierta suele ser suficiente para el diagnóstico. (48,109)
- La prueba de provocación oral ciego se da cuando el paciente (o su familiar) desconoce la administración del alérgeno pero el médico la conoce. Puede existir cierto sesgo por parte del médico. Esta prueba no se usa en casos sospechosos de APLV. (48)
- La prueba de provocación a doble ciego, también llamada prueba comparativa a doble ciego contra placebo, es la prueba más específica para diagnosticar APLV e idealmente, es la que debería aplicarse en sospecha de APLV. Consiste en que solo un tercero conoce cuando el alérgeno es administrado. Sin embargo, dado que su costo es alto y su implementación compleja, en la mayoría de situaciones la prueba de provocación oral abierta suele ser suficiente. (3,48,109)

El tipo de prueba de provocación oral a elegir depende del riesgo que haya en el sesgo, de la edad del paciente, del tiempo disponible, del contexto social y médico y si la prueba tiene fines clínicos o de investigación. (109)

Aspectos generales sobre la prueba de provocación oral (109):

- Se la debe realizar tras al menos dos semanas de completar la dieta de eliminación o de evitar el consumo del alérgeno.
- Se la puede realizar, dependiendo del contexto (riesgo de reacción alérgica, nivel de monitoreo y capacidad para lidiar con reacciones anafilácticas): en un hospital ambulatorio, en un servicio de emergencias o en una unidad de cuidados intensivos. Es muy raro que un consultorio esté equipado con lo necesario para una prueba de este tipo.
- La comida para la prueba puede ser traída de casa del paciente cuando es abierta, de lo contrario debe ser provista por el equipo clínico.
- Para pruebas de ciego y doble ciego, se pueden usar cápsulas opacas para esconder cualquier alimento. El problema con el uso de cápsulas es la incertidumbre del momento de liberación del alérgeno.
- Otra opción para pruebas ciego y doble ciego, es usar diferentes vehículos como salsas o pudines. En estos casos la porción del placebo es el vehículo sin el alérgeno.

Existen ciertos criterios para seleccionar aquellos pacientes que deben pasar por las pruebas de provocación oral (109):

- Para pacientes de cualquier edad con antecedente de reacciones adversas a alimentos
 - Establecer o excluir el diagnóstico.
 - Probar tolerancia.
- Para pacientes sin antecedentes específicos de reacciones adversas a los alimentos
 - Sospecha de síntomas crónicos provocados por reacciones adversas a los alimentos.
 - Para casos de dietas de eliminación inapropiadas o en casos de sospecha de reacciones adversas tras reintroducción de alérgenos.
 - Diagnóstico de sensibilización a algún alimento sin conocimiento de su tolerancia actual.

Anexo 3. Productos con proteína de leche de vaca

Tabla 9. Productos comunes con proteína de la leche de vaca.

Productos derivados de la leche	Productos con leche	Ingredientes con leche	Productos que presenten las siguientes sustancias:
Mantequilla	Pudín	Saborizantes artificiales de mantequilla y queso	Las proteínas de la leche de vaca pueden aparecer bajo diversas denominaciones: Caseinato de sodio Caseinato de calcio Caseinato potásico Caseinato magnésico Hidrolizado proteico Caseína Suero láctico H4511 (caseinato cálsico) H4512 (caseinato sódico) Lactalbúmina Lactoglobulina
Grasa de mantequilla	Flan	Caseína o caseinatos	
Queso (todos los tipos)	Platos gratinados y salsas blancas	Cuajada, cuajo	
Crema	Productos horneados (pan, bizcochos, galletas, pasteles)	Lactoalbúmina, fosfato de lactoalbúmina	
Crema agria	Mezcla para tortas	Hidrolizados	
Natilla	Cereales	Lactosa	
Leche entera, semidescremada y descremada	Goma de mascar	Lactoglobulina, lactoferrina, lactulosa	
Suero de leche	Caramelos de chocolate y crema	Mantequilla clarificada	
Leche en polvo	Cremas para el café	Harina con alto contenido de proteína	
Leche evaporada	Alimentos con crema	Productos que pueden tener leche	
Leche condensada	Donuts	Queso de arroz	
Yogurt (todos los tipos)	Malteadas	Queso de soya	
	Margarina	Productos libres de leche pueden tener caseína	
	Puré de papas	Cultivo de ácido láctico	
	Carnes enlatadas y procesadas (incluyendo embutidos y fiambres)	Papas fritas congeladas	
	Turrón		
	Aderezos para ensaladas		
	Sorbete		

La tabla expone algunos ejemplos de alimentos que contienen o pueden contener proteína de leche de vaca, por lo que es fundamental que el equipo, multidisciplinario, que trate al paciente realice una tabla de alimentos restringidos según los productos de la zona y de su cultura culinaria. Es importante recalcar que se debe evitar productos procesados de leche de otras especies de mamíferos como cabras, ovejas, búfala, etc. Fuentes: Derrer D (2014) (130); Indorato D (2015). (131) Elaboración propia.

Anexo 4. Medicamentos avalados en esta Guía de Práctica Clínica

Carbonato de calcio

ATC	A12AA03
Indicaciones avaladas en esta GPC	En el caso de diagnóstico de APLV en pacientes con lactancia materna exclusiva, y si se elimina la PLV en la madre.
Forma farmacéutica y concentración	Sólido oral 500 mg.
Dosis	Adultos: 1 g dividido en varias dosis (idealmente dos).
Precauciones	En pacientes con aclorhidria o hipoclorhidria, disminuye la absorción de calcio. Se deberá administrar con los alimentos. El tratamiento a largo plazo puede dar lugar a hipercalcemia e hipercalcemia. En caso de presentar signos sugestivos de intoxicación por Digoxina, se recomienda descartar este diagnóstico antes de administrar calcio.
Contraindicaciones	Hipersensibilidad al medicamento o alguno de sus componentes. Hipercalcemia e Hipercalcemia. Cálculos renales. Hipofosfatemia.
Reacciones adversas	Raros: Hipercalcemia e hipercalcemia, estreñimiento, flatulencia, náuseas, dolor abdominal y diarrea. Prurito y exantema.
Interacciones	Disminución de la eficacia: Tetraciclinas, bifosfonatos: la administración concomitante con carbonato cálcico puede disminuir la absorción de este medicamento. Levotiroxina, quinolonas: la absorción de este medicamento puede verse disminuida. Aumento en los efectos adversos: Los diuréticos tiazídicos: reducen la excreción urinaria de calcio. Glucósidos cardíacos: incrementan el riesgo de cardiotoxicidad. Vitamina D: incrementa la absorción del calcio. Puede producir hipercalcemia. Útil como ventaja terapéutica.
Categoría en el embarazo	Categoría B
Uso en la lactancia	Se excreta en la leche materna. Seguro en este periodo.

Fuente: Consejo Nacional de Salud. Comisión Nacional de Medicamentos e Insumos. Cuadro Nacional de Medicamentos Básicos. Quito, 2014.(132)

Difenhidramina

ATC	R06AA02
Indicaciones avaladas en esta GPC	Choque anafiláctico.
Forma farmacéutica y concentración	Sólido oral 50 mg Líquido oral 10 mg/5ml Líquido parenteral 50 mg/ml
Dosis	Niños: 1 mg/Kg (dosis máxima 50 mg) Intravenoso en 10 a 15 minutos. Adultos: 25-50 mg Intravenoso en 10 a 15 minutos.

Precauciones	- En pacientes menores de 6 años. - En adultos mayores. - En uso concomitante con depresores del SNC. - En glaucoma de ángulo cerrado. - Hipertiroidismo. - Enfermedades cardiovasculares. - Asma, EPOC. - Infecciones respiratorias inferiores. - Obstrucción gastrointestinal. - Hipertrofia prostática. - Temperatura ambiental alta. - Estenosis uretral. - En personas que manejen maquinaria pesada.
Contraindicaciones	Hipersensibilidad al medicamento o a sus componentes. Pacientes menores de 2 años. Lactancia.
Reacciones adversas	<u>Frecuentes</u>: somnolencia, incoordinación, cefalea. Dolor epigástrico. Espesamiento de las secreciones, desecamiento de las membranas mucosas. <u>Poco frecuentes</u>: estimulación del SNC paradójico, fotosensibilidad. Constipación. Disuria, retención urinaria, disfunción eréctil. Hipotensión, visión borrosa, diplopía, palpitaciones, taquicardia, diaforesis, <u>Raros</u>: disminución de la función cognitiva en adultos mayores, psicosis tóxica. Xerostomía. Agranulocitosis, anemia hemolítica, trombocitopenia, pancitopenia. Convulsiones. Taquicardia, arritmias. Anafilaxia.
Interacciones	Aumento de los efectos adversos: - Tioridazina: difenhidramina incrementa los niveles y efectos de tioridazina. No administrar en forma conjunta. - Tranilcipromina: incrementa los efectos de difenhidramina, con potenciación del efecto sedante y prolongación de los efectos anticolinérgicos de los antihistamínicos. - Potasio (fosfato ácido, clorhidrato, citrato, fosfato): incrementan el riesgo de úlceras gástricas, pues aumenta el tiempo de tránsito intestinal. - Haloperidol, codeína, dihidrocodeína, fentanilo, hidrocodona, hidromorfina, meperidina, metadona, morfina, remifentanilo: al inhibir el metabolismo hepático, incrementan el riesgo de prolongación del intervalo QT y la producción de arritmias cardíacas. - Alfentanilo, disopiramida, haloperidol, loperamida, codeína, antidepresivos tricíclicos: incrementa el riesgo de constipación, íleo paralítico y depresión del SNC. - Pentazocina, benzodiazepinas, barbitúricos, antihistamínicos sedantes, droperidol, apomorfina, alcohol, relajantes musculares de acción central, dextropropoxifeno, anestésicos inhalatorios, anestésicos locales, metoclopramida, ácido valproico, hidrato de cloral, alprazolam, carbamazepina, ciclobenzaprina, dantroleno, metoclopramida: incrementan el riesgo de depresión del SNC por efecto aditivo. - Amantadina, atropina, flavoxato, butilscopolamina: incrementan los efectos anticolinérgicos.
Categoría en el embarazo	Categoría B.
Uso en la lactancia	Seguro continuar con la lactancia materna.

Fuente: Consejo Nacional de Salud. Comisión Nacional de Medicamentos e Insumos. Cuadro Nacional de Medicamentos Básicos. Quito, 2014.(132)

Epinefrina (adrenalina)

ATC	C01CA24
Indicaciones avaladas en esta GPC	Choque anafiláctico.
Forma farmacéutica y concentración	Líquido parenteral 1 mg/mL
Dosis	Solución inyectable al 1:1000 = 1 mg/mL = 1000 mcg/mL Para preparar una solución de 1:10.000 = dilución inicial: 1 mL de epinefrina + 9 mL de agua destilada = 100 mcg/mL. *Las siguientes administraciones se realizan a intervalos de 5 minutos, de acuerdo con los valores de presión arterial, pulso y función respiratoria. Subcutáneo o intramuscular en la región lateral externa del muslo. Niños: < 6 años: 150 mcg (1.5 mL de la solución 100 mcg/mL.) Subcutáneo o intramuscular 6-12 años: 300 mcg (3 mL de la solución 100 mcg/mL.) Subcutáneo o intramuscular >12 años: 500 mcg (5 mL de la solución 100 mcg/mL.) Subcutáneo o intramuscular. Adultos: 200 mcg – 500 mcg (2-5 mL de la solución 100 mcg/mL) Subcutáneo o intramuscular.
Precauciones	- Administrar con monitoreo hemodinámico y electrocardiográfico. - No inyectar epinefrina o productos que la contengan en los dedos de las manos y pies, nariz, orejas o genitales pues su efecto vasoconstrictor puede disminuir la perfusión sanguínea y ocasionar necrosis tisular. - En adultos mayores hay mayor tendencia a efectos secundarios (HTA, arritmias, eventos cerebrovasculares, isquemia miocárdica, etc.): hipertiroidismo, enfermedades psiquiátricas. - En enfermedades cardíacas: fibrilación auricular, acidosis metabólica, hipercapnia, hipoxia, enfermedad de Raynaud, infarto del miocardio y taquiarritmias o arritmias ventriculares. - En choque hipovolémico: recuperar la hipovolemia antes de administrar epinefrina. - En pacientes con diabetes: controlar glicemia. - Uso con precaución en pacientes con hipertrofia prostática, hospitalización por cuadro asmático. - Monitorizar concentraciones de potasio sérico.
Contraindicaciones	Valorar el riesgo/beneficio en situaciones de emergencia (glaucoma de ángulo estrecho, insuficiencia coronaria, labor de parto, choque e hipersensibilidad al medicamento).
Reacciones adversas	<u>Frecuentes:</u> angina, ansiedad, arritmia cardíaca, mareo, disnea, cefalea, hipertensión, náusea, palpitaciones, taquicardia. <u>Poco frecuentes:</u> vasoconstricción y necrosis tisular, sudoración localizada, cansancio, temblores, ansiedad. <u>Raros:</u> edema pulmonar, hemorragia cerebral.

Interacciones	<u>Disminución de la eficacia:</u> Bloqueadores alfa y beta adrenérgicos, haloperidol, diuréticos y antihipertensivos: por efecto antagónico reducen el efecto vasoconstrictor y aumentan el riesgo de bradicardia severa. Metformina, glimepirida, glibenclamida u otros hipoglucemiantes orales, insulina: disminuye actividad hipoglucemiante por efecto simpaticomimético antagónico. <u>Aumento de los efectos adversos:</u> - Antidepresivos tricíclicos, agonistas beta adrenérgicos, digitálicos, ergotamina, ergonovina, levodopa, inhibidores de la MAO, sevoflurano, isoflurano, doxapram, resagilina: aumentan el riesgo de arritmias y/o el efecto vasoconstrictor con incremento exagerado de la presión arterial. Los agentes anestésicos inhalatorios pueden aumentar el riesgo de arritmias ventriculares debido a un aumento de la sensibilidad del miocardio.
Categoría en el embarazo	Categoría C. Medicamento de soporte vital, valore el riesgo/beneficio.
Uso en la lactancia	Muy segura, continuar con la lactancia.

Fuente: Consejo Nacional de Salud. Comisión Nacional de Medicamentos e Insumos. Cuadro Nacional de Medicamentos Básicos. Quito, 2014.(132)

Hidrocortisona

ATC	H02AB09
Indicaciones avaladas en esta GPC	Choque anafiláctico
Forma farmacéutica y concentración	Sólido parenteral 100 mg y 500 mg
Dosis	Niños: 0.16 mg/Kg – 1 mg /Kg (dosis máxima: 100 mg) Intravenoso Adultos: 200 mg Intravenoso.
Precauciones	Similares a metilprednisolona: - Los corticoides aumentan las concentraciones de glucosa en sangre, pueden ser necesarios ajustes de la dosificación de los agentes hipoglucemiantes. - Puede reducirse al mínimo las reacciones adversas utilizando la dosis mínima eficaz durante el periodo más corto requerido. - Atrofia cortico-suprarrenal cuyas concentraciones plasmáticas han superado a las fisiológicas por un periodo mayor a 3 semanas. - El retiro del glucocorticoide posterior al uso prolongado del mismo podría provocar una insuficiencia renal aguda. - Es necesario informar al anestesiista si el paciente está recibiendo glucocorticoides para prever una caída de la presión arterial durante un procedimiento quirúrgico o inmediatamente después. - Insuficiencia suprarrenal. - Arritmia cardíaca, bradicardia, colapso circulatorio y parada cardíaca en la administración intravenosa de cantidades elevadas y de forma rápida. - Signos de infección activa, cirrosis herpes simple ocular, hipertensión, diverticulitis, hipotiroidismo, miastenia gravis, úlcera péptica, osteoporosis, colitis ulcerativa, insuficiencia renal, diabetes, patologías tromboembólicas. - Epilepsia, Glaucoma.

Precauciones	- Infecciones virales (varicela, sarampión, herpes simple ocular, HIV). La varicela es un motivo de gran preocupación, ya que esta enfermedad, que normalmente no es grave, puede ser mortal en los pacientes inmunosuprimidos. - Anastomosis intestinales recientes. - Psicosis aguda y trastornos afectivos. - Niños y Adultos mayores, son más susceptibles a efectos adversos. En niños hay mayor riesgo de hipertensión intracraneal y retardo en el crecimiento. - Síndrome de supresión, especialmente luego de uso prolongado, con insuficiencia suprarrenal aguda y grave, que puede poner en peligro la vida. - No efectivo en síndrome de dificultad respiratoria en neonatos. - Mínima actividad de retención de sodio, pero puede incrementarse con altas dosis. - Considerar el uso de un mineralocorticoide en insuficiencia suprarrenal. - Puede ocasionar reactivación de infecciones latentes o la exacerbación de infecciones recurrentes, dar tratamiento en la amebiasis activa antes de iniciar el tratamiento con glucocorticoides. - Incremento de la presión intracraneal en niños después de suspender la terapia. - Promueve la reactivación de tuberculosis latente. - Aumenta el riesgo de perforación en úlceras activas, latentes diverticulitis, anastomosis intestinales recientes, colitis ulcerosa inespecífica. - Aumento de la excreción de calcio. - La administración de este medicamento en pacientes con trauma craneoencefálico aumenta la mortalidad a las 2 y 6 semanas, por lo que aún no están claras las indicaciones en esta circunstancia.
Contraindicaciones	Hipersensibilidad a los corticoesteroides, infecciones sistémicas sin terapia antimicrobiana adecuada, shock séptico, vacunación con virus vivos en pacientes que requieren dosis inmunosupresoras de corticoides, infecciones oftálmicas causadas por bacterias, hongos o virus, pues puede exacerbar la infección.
Reacciones adversas	<u>Frecuentes:</u> visión borrosa, incremento del apetito, indigestión, nerviosismo, náusea, vómito, dispepsia, hiporexia, retención hídrica y de sodio, edema, cefalea, mareo, vértigo, insomnio, ansiedad, hipertensión arterial, hipokalemia, hiperglicemia, Síndrome Cushing, atrofia de la piel, acné, hirsutismo, miopatías, ruptura de tendones y cicatrización deficiente de heridas por uso crónico, irregularidades menstruales, equimosis, reacción anafiláctica, angioedema, dermatitis alérgica. <u>Poco frecuente:</u> insuficiencia suprarrenal, inmunosupresión, fracturas y osteoporosis con uso prolongado, artralgias. Psicosis. Úlcera péptica. ICC. Anafilaxia. Pseudo tumor cerebral, alteraciones de crecimiento, osificación y pancreatitis en niños. Cambios en la coloración de la piel. Cataratas. Convulsiones. Diabetes mellitus. <u>Raros:</u> reacciones alérgicas, urticaria. Delirio, desorientación, euforia, episodios maniaco depresivos, paranoia, psicosis, ceguera súbita, impotencia.
Interacciones	<u>Disminución de la eficacia:</u> - Carbamazepina, barbitúricos, fenitoína, rifampicina: por inducción enzimática, disminuyen niveles plasmáticos de corticoesteroides. - Anticonceptivos orales: pueden disminuir sus concentraciones plasmáticas y ocurrir falla contraceptiva. - Hormona de crecimiento: pueden disminuir sus concentraciones. - Hormona tiroidea y antitiroideos: ajustar las dosis del corticoide, porque la metabolización del mismo esta aumentada en hipertiroidismo y disminuida en hipotiroidismo.

Interacciones	- Neostigmina: Posible efecto antagónico, disminuye respuesta estimuladora de neostigmina sobre placa mioneural. - Vacunas vivas (Sarampión, rubéola, parotiditis, varicela, rotavirus): puede disminuir la respuesta inmunológica. Vacunar luego de 3 meses de recibir corticoides sistémicos. <u>Aumento de los efectos adversos:</u> - AINES (incluyendo selectivos COX2): efectos aditivos, incrementan riesgo de sangrado GI y edema por retención hidrosalina. - Albendazol: mayor riesgo de toxicidad, por mecanismo desconocido. - Andrógenos: efecto aditivo aumenta riesgo de hipercalcemia, edema y otros efectos adversos. - Anticonceptivos orales y estrógenos: aumentan los efectos tóxicos de los corticoesteroides. - Amiodarona, amfotericina B, agonistas beta 2 adrenérgicos (salbutamol): por efectos aditivos, mayor riesgo de efectos adversos e hipokalemia. - Diazóxido: efectos aditivos, aumenta riesgo de hiperglicemia. - Digoxina: por hipokalemia, mayor riesgo de arritmias. - Diuréticos tiazídicos: disminuye eficacia diurética pero aumenta riesgo de hipokalemia. - Imidazoles, macrólidos, quinolonas (ofloxacina, norfloxacin, levofloxacin y otras): mayor riesgo de arritmia cardíaca por hipokalemia y prolongación del intervalo QT. Con quinolonas aumenta también riesgo de ruptura del tendón de Aquiles. - Inhibidores de la proteasa: por inhibición del P450 aumentan efectos tóxicos de corticoesteroides. - Metformina, sulfonilureas, insulina: disminuye eficacia de hipoglucemiantes por efecto antagónico. - Metotrexato y otros inmunosupresores: por efecto sinérgico aumenta riesgo de infecciones. - Paracetamol: aumenta riesgo de hepatotoxicidad. - Warfarina: incrementan riesgo de sangrado gastrointestinal.
Categoría en el embarazo	Categoría C.
Uso en la lactancia	Muy seguro durante la lactancia.

Fuente: Consejo Nacional de Salud. Comisión Nacional de Medicamentos e Insumos. Cuadro Nacional de Medicamentos Básicos. Quito, 2014.(132)

Metilprednisolona

ATC	H02AB04
Indicaciones avaladas en esta GPC	Choque anafiláctico
Forma farmacéutica y concentración	Líquido parenteral 40 mg/mL y 80 mg/mL
Dosis	Niños: 1 mg/Kg (dosis máxima 50 mg) Intravenoso Adultos: 50 – 100 mg Intravenoso
Precauciones	- Los corticoides aumentan las concentraciones de glucosa en sangre, pueden ser necesarios ajustes de la dosificación de los agentes hipoglucemiantes.

Precauciones	- Puede reducirse al mínimo las reacciones adversas utilizando la dosis mínima eficaz durante el periodo más corto requerido. - Atrofia cortico-suprarrenal cuyas concentraciones plasmáticas han superado a las fisiológicas por un periodo mayor a 3 semanas. - El retiro del glucocorticoide posterior al uso prolongado del mismo podría provocar una insuficiencia renal aguda. - Es necesario informar al anestesista si el paciente está recibiendo glucocorticoides para prever una caída de la presión arterial durante un procedimiento quirúrgico o inmediatamente después. - Insuficiencia suprarrenal. - Arritmia cardíaca, bradicardia, colapso circulatorio y parada cardíaca en la administración intravenosa de cantidades elevadas y de forma rápida. - Signos de infección activa, cirrosis herpes simple ocular, hipertensión, diverticulitis, hipotiroidismo, miastenia gravis, úlcera péptica, osteoporosis, colitis ulcerativa, insuficiencia renal, diabetes, patologías tromboembólicas. - Epilepsia, Glaucoma. - Infecciones virales (varicela, sarampión, herpes simple ocular, HIV). La varicela es un motivo de gran preocupación, ya que esta enfermedad, que normalmente no es grave, puede ser mortal en los pacientes inmunosuprimidos. - Anastomosis intestinales recientes. - Psicosis aguda y trastornos afectivos. - Niños y adultos mayores, son más susceptibles a efectos adversos. En niños hay mayor riesgo de hipertensión intracraneal y retardo en el crecimiento. - Síndrome de supresión, especialmente luego de uso prolongado, con insuficiencia suprarrenal aguda y grave, que puede poner en peligro la vida. - No efectivo en síndrome de dificultad respiratoria en neonatos. - Mínima actividad de retención de sodio, pero puede incrementarse con altas dosis. - Considerar el uso de un mineralocorticoide en insuficiencia suprarrenal. - Puede ocasionar reactivación de infecciones latentes o la exacerbación de infecciones recurrentes, dar tratamiento en la amebiasis activa antes de iniciar el tratamiento con glucocorticoides. - Incremento de la presión intracraneal en niños después de suspender la terapia. - Promueve la reactivación de tuberculosis latente. - Aumenta el riesgo de perforación en úlceras activas, latentes diverticulitis, anastomosis intestinales recientes, colitis ulcerosa inespecífica. - Aumento de la excreción de calcio.
Contraindicaciones	No por vía intravenosa, infecciones fúngicas sistémicas, hipersensibilidad a los corticoesteroides, infecciones sistémicas sin terapia antimicrobiana adecuada, vacunación con virus vivos en pacientes que requieren dosis inmunosupresoras de corticoides, infecciones oftálmicas causadas por bacterias, hongos o virus, pues puede exacerbar la infección.
Reacciones adversas	<u>Frecuentes:</u> visión borrosa, incremento del apetito, indigestión, nerviosismo, náusea, vómito, dispepsia, hiporexia, retención hídrica y de sodio, edema, cefalea, mareo, vértigo, insomnio, ansiedad, hipertensión arterial, hipokalemia, hiperglicemia, Síndrome Cushing, atrofia de la piel, acné, hirsutismo, miopatías, ruptura de tendones y cicatrización deficiente de heridas por uso crónico, irregularidades menstruales, equimosis, reacción anafiláctica, angioedema, dermatitis alérgica. <u>Poco frecuente:</u> insuficiencia suprarrenal, inmunosupresión, fracturas y osteoporosis con uso prolongado, artralgias. Psicosis. Úlcera péptica. ICC. Anafilaxia. Pseudo tumor cerebral, alteraciones de crecimiento, osificación y pancreatitis en niños. Cambios en la coloración de la piel.

Reacciones adversas	Cataratas. Convulsiones. Diabetes mellitus. <u>Raros:</u> reacciones alérgicas, urticaria. Delirio, desorientación, euforia, episodios maniaco depresivos, paranoia, psicosis, ceguera súbita, impotencia.
Interacciones	<u>Disminución de la eficacia:</u> - Carbamazepina, barbitúricos, fenitoína, rifampicina: por inducción enzimática, disminuyen niveles plasmáticos de corticoesteroides. - Anticonceptivos orales: pueden disminuir sus concentraciones plasmáticas y ocurrir falla contraceptiva. - Hormona de crecimiento: pueden disminuir sus concentraciones. - Hormona tiroidea y antitiroideos: ajustar las dosis del corticoide, porque la metabolización del mismo esta aumentada en hipertiroidismo y disminuida en hipotiroidismo. - Neostigmina: Posible efecto antagónico, disminuye respuesta estimuladora de neostigmina sobre placa mioneural. - Vacunas vivas (Sarampión, rubéola, parotiditis, varicela, rotavirus): puede disminuir la respuesta inmunológica. Vacunar luego de 3 meses de recibir corticoides sistémicos. <u>Aumento de los efectos adversos:</u> - AINES (incluyendo selectivos COX2): efectos aditivos, incrementan riesgo de sangrado GI y edema por retención hidrosalina. - Albendazol: mayor riesgo de toxicidad, por mecanismo desconocido. - Andrógenos: efecto aditivo aumenta riesgo de hipercalcemia, edema y otros efectos adversos. - Anticonceptivos orales y estrógenos: aumentan los efectos tóxicos de los corticoesteroides. - Amiodarona, amfotericina B, agonistas beta 2 adrenérgicos (salbutamol): por efectos aditivos, mayor riesgo de efectos adversos e hipokalemia. - Diazóxido: efectos aditivos, aumenta riesgo de hiperglicemia. - Digoxina: por hipokalemia, mayor riesgo de arritmias. - Diuréticos tiazídicos: disminuye eficacia diurética pero aumenta riesgo de hipokalemia. - Imidazoles, macrólidos, quinolonas (ofloxacino, norfloxacin, levofloxacina y otras): mayor riesgo de arritmia cardíaca por hipokalemia y prolongación del intervalo QT. Con quinolonas aumenta también riesgo de ruptura del tendón de Aquiles. - Inhibidores de la proteasa: por inhibición del P450 aumentan efectos tóxicos de corticoesteroides. - Metformina, sulfonilureas, insulina: disminuye eficacia de hipoglucemiantes por efecto antagónico. - Metotrexato y otros inmunosupresores: por efecto sinérgico aumenta riesgo de infecciones. - Paracetamol: aumenta riesgo de hepatotoxicidad. - Warfarina: incrementan riesgo de sangrado gastrointestinal.
Categoría en el embarazo	Categoría C.
Uso en la lactancia	Seguro durante la lactancia.

Fuente: Consejo Nacional de Salud. Comisión Nacional de Medicamentos e Insumos. Cuadro Nacional de Medicamentos Básicos. Quito, 2014.(132)

Ranitidina

ATC	A02BA02
Indicaciones avaladas en esta GPC	Protector gástrico/choque anafiláctico
Forma farmacéutica y concentración	Líquido parenteral 25 mg/ml.
Dosis	Niños: 12.5 mg a 50 mg Intramuscular o Intravenoso lento Adultos: 1 mg/kg Intramuscular o Intravenoso
Precauciones	- Respuesta inadecuada al tratamiento de enfermedad por reflujo gastroesofágico. - La terapia con ranitidina se asocia con un incremento del riesgo de enterocolitis necrotizante y desenlace fatal en prematuros de muy bajo peso al nacer. (valorar el riesgo beneficio en su utilización). - Riesgo de enmascarar cáncer gástrico - Insuficiencia renal (ajustar la dosis). - Antes de comenzar tratamiento en pacientes con úlcera gástrica debe excluirse la posible existencia de un proceso maligno, ya que el tratamiento con ranitidina podría enmascarar los síntomas del carcinoma gástrico.
Contraindicaciones	Hipersensibilidad a los componentes. Porfiria, daño hepático, daño renal, alteración renal, EPOC, diabetes mellitus, inmunocomprometidos, fenilcetonuria.
Reacciones adversas	<u>Frecuentes</u>: cefalea, mareo. <u>Poco frecuentes</u>: agitación, confusión, estreñimiento, diarrea, náusea, dolor abdominal, vómito. <u>Raros</u>: pancreatitis aguda, bradicardia, broncoespasmo, depresión; alucinaciones (en edad avanzada o enfermos graves); reacciones de hipersensibilidad; alteraciones hematológicas como agranulocitosis, leucopenia, pancitopenia, trombocitopenia), hepatotoxicidad, alopecia e impotencia (en tratamientos prolongados).
Interacciones	<u>Disminuye eficacia de</u>: - Sales de hierro, cefuroxima, captopril, ketoconazol e itraconazol: disminuye su absorción oral al aumentar el pH gástrico. Por tanto disminuye su eficacia; administrar 1 hora antes de ranitidina. <u>Aumenta efectos adversos de</u>: - Metformina: disminuye su excreción renal por competencia con el transporte activo para la excreción tubular, aumentan los niveles de metformina y sus efectos adversos, incluyendo acidosis láctica. Se recomienda vigilar la función renal. - Triazolam: incremento de absorción por alcalinización gástrica, con niveles altos de triazolam, con riesgo de depresión y alteraciones del SNC. - Warfarina: Inhibe su metabolismo hepático y aumenta riesgo de sangrado. Puede aumentar el INR. Monitorización constante.
Categoría en el embarazo	Categoría B, los fabricantes recomiendan evitar su uso, a menos que sea indispensable.
Uso en la lactancia	Seguro continuar con lactancia materna.

Fuente: Consejo Nacional de Salud. Comisión Nacional de Medicamentos e Insumos. Cuadro Nacional de Medicamentos Básicos. Quito, 2014.(132)

Anexo 5 Dispositivos médicos

Lista de dispositivos médicos esenciales para prevención, diagnóstico y tratamiento de la alergia a la proteína de la leche de vaca		
Código único de dispositivos médicos-CUDIM	Nombre genérico	Especificaciones técnicas
12-779	Biberón, 2,4,5,8 onzas	Material de polipropileno, libre de 2,2-bis(4-hidroxifenil) propano (Bisfenol A) (BPA), 4,4-(metiletilideno) bisfenol), 4,4-(isopropilidenidifenol) y di-2-etilhexil ftalato (DEHP), rosca, tapa y frasco único, chupón de silicona, anatómico, corte en cruz, protector y con escala volumétrica.
13-367	Bolsa respiratoria para reanimación, pediátrica	Bolsa de reanimación de 750 ml, silicona y PVC, autoinflable con válvula paciente, válvula de peep, válvula de admisión, válvula reservorio, con mascarilla neonatal y pediátrica transparente, anatómica, con tubo de conexión a oxígeno sin rosca, con reservorio de oxígeno, libre de látex.
18-331	Catéter intravenoso 20 G, 22 G, 24 G	Teflón o poliuretano, radiopaco, con bisel biangulado y trifacetado, con mandril, cámara de flujo transparente, con flujo igual o mayor a 96-105 ml/min, con dispositivo antipinchazos, libre de látex, estéril, descartable.
12-700	Cánula nasal de oxígeno, pediátrico	Bigotera con diámetro de puntas 3.00 mm, silicón, tubuladura de PVC transparente, longitud mínima 100 cm - 200 cm, con dispositivo regulador de ajuste, libre de látex, descartable.
11-439	Electrodo, pediátrico	Hidrogel adhesivo, corchete de cloruro de plata, lámina protectora individual, impermeable, radiopaco, libre de látex, descartable.
16-649	Equipo de venoclisis	Polivinil, cámara cuentagotas, 20 gotas/ml, filtro de 15 micras, línea de 150 cm (+/- 30 cm) de longitud, conector Luer Lock, regulador de flujo roller, puerto de acceso en Y, punzón universal con tapa de protección, libre de látex, estéril, descartable.

13-940	Jeringa 3 ml, 5 ml, 10 ml	Polipropileno, aguja, desmontable con rosca, émbolo extremo distal de goma que no permita filtraciones, graduado cada ml, estéril, descartable.
12-448	Mascarilla de oxígeno, pediátrica	PVC flexible grado médico, orificios laterales, extensión de tubo 2 m, tira elástica para sujeción, libre de látex, estéril, descartable.
14-085	Tubo endotraqueal I.D. 4.0 mm, 4.5 mm, 5.0 mm, 5.5 mm. con balón	Polivinil siliconizado, termosensible, línea radiopaca, conector universal de 15 mm, marcado cada 10 mm, marca de profundidad visible, extremo en bisel, punta atraumática, balón de baja presión, válvula luer, libre de látex, estéril, descartable.
17-371	Reactivos/Kits para determinación de inmunoglobulina E (IgE)	Reactivos listos para usar. Puede incluir su propio calibrador.
12-736	Agujas para extracción de sangre al vacío (Toma múltiple)	Aguja de doble punta, de acero inoxidable, empaque individual plastificado, posee sello de seguridad. Estéril y descartable.
14-183	Tubo para extracción de sangre al vacío	Sellado al vacío, posee etiquetado de identificación de paciente, cierre hermético y doble tapón de seguridad. Estéril y descartable.
	Equipo Biomédico	
	• Oxímetro de pulso • Fonendoscopio • Tensiómetro • Laringoscopio • Bomba de infusión • Monitor Cardíaco • Equipos de laboratorio	

ISBN 978-9942-22-096-7



Sistema Nacional de Salud
SNS
CONASA
Consejo Nacional de Salud

