

# Alergia a la leche de vaca: ¿se pueden evitar las pruebas de provocación oral? Un análisis probabilístico basado en datos clínicos

María C. Díaz<sup>a</sup> , Pablo Slullitel<sup>a</sup> , María V. Souza<sup>a</sup> 

## RESUMEN

**Introducción.** La prueba de provocación oral (PPO) para el diagnóstico de alergia a las proteínas de la leche de la vaca (APLV) presenta riesgos y requiere de recursos. Nuestro objetivo fue evaluar condiciones y pruebas complementarias para identificar una alta probabilidad de APLV.

**Población y métodos.** Análisis secundario sobre estudio de pacientes atendidos en una unidad de alergia entre 2015 y 2018. Se determinaron las probabilidades prepruebas asociadas a los síntomas y sus combinaciones, y las probabilidades pospruebas luego de realizadas pruebas cutáneas y determinación de inmunoglobulina E (IgE) sérica.

**Resultados.** Se evaluó la información de 239 pacientes. Se observaron probabilidades mayores al 95 % en pacientes con angioedema y combinación de urticaria y vómitos. Usando puntos de corte propuestos por Calvani *et al.*, la combinación de vómitos con rinitis, sin angioedema, también superó el 95 %.

**Conclusión.** Se ofrece una metodología para identificar pacientes en los que puede diagnosticarse APLV sin realización de PPO.

**Palabras clave:** alergia a leche; diagnóstico clínico; valor predictivo de las pruebas.

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022-02850>

doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022-02850.eng>

**Cómo citar:** Díaz MC, Slullitel P, Souza MV. Alergia a la leche de vaca: ¿se pueden evitar las pruebas de provocación oral? Un análisis probabilístico basado en datos clínicos. *Arch Argent Pediatr* 2023;121(6):e202202850.

<sup>a</sup> Unidad de Alergia, Hospital General de Niños Pedro de Elizalde, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

**Correspondencia para María C. Díaz:** [dramcdiaz@hotmail.com](mailto:dramcdiaz@hotmail.com)

**Financiamiento:** ninguno.

**Conflicto de intereses:** ninguno que declarar.

**Recibido:** 8-9-2022

**Aceptado:** 10-3-2023



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Atribución-No Comercial-Sin Obra Derivada 4.0 Internacional. Atribución — Permite copiar, distribuir y comunicar públicamente la obra. A cambio se debe reconocer y citar al autor original. No Comercial — Esta obra no puede ser utilizada con finalidades comerciales, a menos que se obtenga el permiso. Sin Obra Derivada — Si remezcla, transforma o crea a partir del material, no puede difundir el material modificado.

## INTRODUCCIÓN

Las alergias alimentarias se incrementaron a nivel mundial;<sup>1,2</sup> la alergia a las proteínas de la leche de vaca (APLV) es la más frecuente durante la niñez. El diagnóstico requiere de un proceso sistemático, pero la prueba de estimulación alimentaria oral es el estándar de referencia.<sup>3,4</sup> No obstante, su implementación requiere de una cantidad considerable de recursos y no está exenta de riesgos, incluida la anafilaxia.<sup>5</sup>

Para evitar el riesgo inherente a la prueba de provocación oral (PPO) en algunos pacientes, se sugiere que tanto las condiciones particulares como los resultados de la SPT (prueba cutánea por punción, por sus siglas en inglés)/IgE sérica específica (sIgE) pueden ayudar a identificar pacientes con una mayor probabilidad de sufrir APLV, descartando la realización de estudios adicionales.

Varios autores,<sup>5,6</sup> durante el proceso de toma de decisiones, proponen usar un umbral de probabilidad del 95 %. Sin embargo, aunque se han utilizado distintas formas para dilucidar este punto, la metodología para calcular la probabilidad previa a la PPO no está claramente establecida.<sup>5</sup>

Recientemente, realizamos un análisis de utilidad de las pruebas diagnósticas para diagnosticar APLV en la población que asistió a nuestra unidad entre 2015 y 2018, con pacientes que recibían un diagnóstico final después de la PPO.<sup>7</sup> En el mismo conjunto de datos, obtuvimos información sobre condiciones presentes al acudir a la consulta que ayudan a determinar la probabilidad previa a la prueba de tener APLV debido a alguna de ellas. Esta información se podría utilizar en combinación con las SPT y los resultados de la sIgE para calcular la probabilidad de APLV antes de realizar la PPO.

## POBLACIÓN Y MÉTODOS

### Origen de los datos

Este es un análisis secundario que utilizó los datos del mismo grupo de pacientes comunicado en nuestro estudio previamente publicado: "Utilidad de las pruebas analíticas en el diagnóstico de alergia a las proteínas de la leche de vaca",<sup>7</sup> que se trató de un análisis retrospectivo transversal sobre 239 historias correspondientes a pacientes que habían realizado la PPO. La metodología empleada en nuestro servicio está basada en la sugerida en DRACMA,<sup>8</sup> con algunas modificaciones ya descritas en nuestra publicación previa (Figura 1).<sup>7</sup>

## Variables

Como variables de análisis, utilizamos los síntomas, signos y condiciones presentes al acudir a la consulta (diarrea, vómitos, sangrado intestinal, cólicos, urticaria, angioedema, retardo en el crecimiento, llanto excesivo o anafilaxia) y la edad del paciente. Algunos pacientes arribaron a la consulta derivados por otros equipos profesionales, presentando condiciones previamente diagnosticadas (dermatitis atópica, reflujo gastroesofágico o rinitis). Estas condiciones fueron incluidas como variables en el análisis, ya que estaban presentes al momento de la consulta.

## Estadística

En todo el análisis, utilizamos un enfoque bayesiano, según el cual cualquier combinación de condiciones al momento de la consulta permite establecer una probabilidad inicial de APLV (denominada "prepruebas") que luego será modificada, aumentando o disminuyendo, de acuerdo al resultado de las pruebas realizadas, lo cual dará una nueva probabilidad (denominada "posprueba"). Para convertir entre ambos valores se utilizaron las razones de verosimilitud (LR) que se obtuvieron como resultado del estudio anterior.<sup>7</sup>

Para establecer las probabilidades preprueba, utilizamos una regresión logística, lo que nos permitió extraer la probabilidad estimada en cada paciente del conjunto de datos.

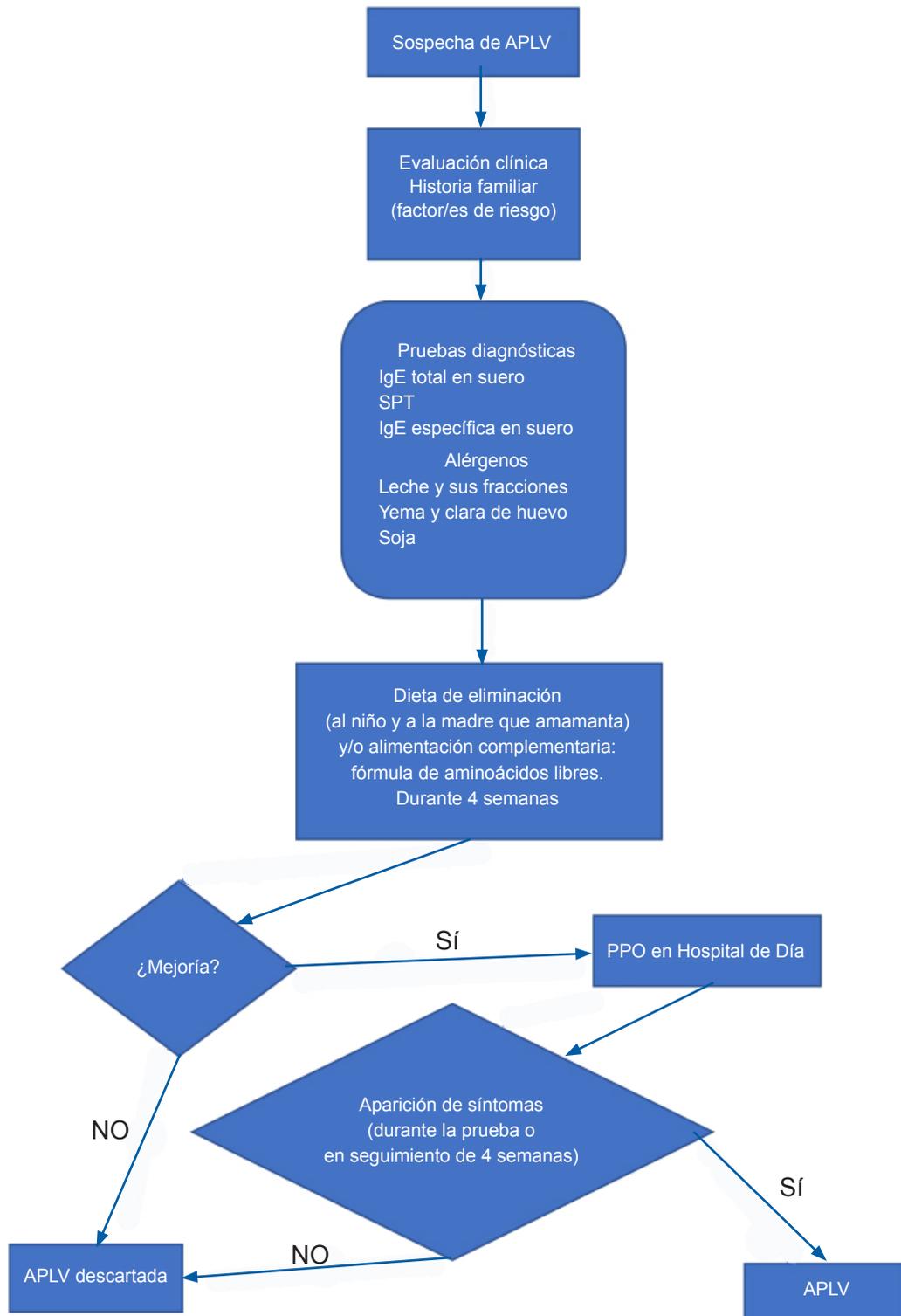
Para segmentar los pacientes en grupos según las probabilidades, condiciones y edad, usamos un árbol de decisión con probabilidades estimadas en sus hojas. Usamos estas probabilidades estimadas para aplicar razones de verosimilitud positivas (LR+) y razones de verosimilitud negativas (LR-) para obtener probabilidades posteriores a la prueba. También utilizamos diferentes puntos de corte (SPT leche: 8 mm; SPT alfa: 4,9 mm; SPT beta: 5,6 mm; SPT caseína: 4,3 mm) obtenidos de Calvani *et al.*,<sup>5</sup> para evaluar los cambios en las probabilidades posteriores a la prueba. Nos basamos en un valor de probabilidad del 95 % como umbral de decisión para evitar la PPO.

## RESULTADOS

Identificamos la presencia de urticaria, angioedema, rinitis y vómitos como predictores independientes significativos (Tabla 1).

Obtuvimos una visualización de árbol de decisión que nos permitió extraer fácilmente las

**FIGURA 1. Algoritmo diagnóstico utilizado en la Unidad de Alergia del Hospital Elizalde para la evaluación de pacientes con sospecha de alergia a las proteínas de la leche de vaca (basado en las guías DRACMA)**



*IgE: inmunoglobulina E. SPT: prueba cutánea por punción. PPO: prueba de provocación oral. APLV: alergia a las proteínas de la leche de vaca.*

**TABLA 1. Coeficientes de la regresión logística multivariada para condiciones asociadas con alergia a las proteínas de la leche de vaca**

Variable	Estimación	Error estándar	Valor de z	Pr(> z )
(Intersección)	-0,75	0,37	-2,05	*0,04085
Vómitos	0,98	0,33	2,30	**0,00274
Angioedema	1,98	0,71	2,78	**0,00549
Rinitis	1,06	0,47	2,25	*0,02438
Urticaria	0,73	0,34	2,15	*0,03199
Edad	-0,0007	0,0004	-1,73	0,08377
Llanto excesivo	1,003	0,98	1,02	0,30700
Anafilaxia	1,26	1,27	0,99	0,32217
Retardo en el crecimiento	0,31	0,38	0,80	0,42127
Cólicos	0,18	0,49	0,37	0,71124
Diarrea	0,23	0,32	0,72	0,47151
Sangrado intestinal	-0,24	0,34	-0,71	0,48102
Dermatitis atópica	-0,19	0,39	-0,50	0,61873
Reflujo gastroesofágico	0,10	0,38	0,26	0,79195

Pr(>|z|): probabilidad de obtener un valor mayor al valor absoluto de z.

\*  $p < 0,05$ .

\*\*  $p < 0,01$ .

probabilidades en cualquier vía de condiciones (Figura 2).

Usando esas probabilidades asociadas a las condiciones, aplicamos la LR+ máxima y la LR- mínima obtenidas durante el trabajo informado previamente (4,46 para la SPT de caseína y 0,69 para la SPT y la slgE combinadas, respectivamente), y calculamos las probabilidades posteriores a la SPT y la slgE para las probabilidades máximas asociadas a las condiciones (angioedema con una probabilidad de APLV del 88 %, y la combinación de urticaria y vómitos con una probabilidad de APLV del 80 %). Las combinaciones de síntomas mostraron un valor posterior a la prueba del 97 % y el 95 %, respectivamente (Tabla 2).

Luego de aplicar modificaciones en los puntos de corte según lo sugiere Calvani *et al.*,<sup>5</sup> obtuvimos mejores valores predictivos positivos (VPP), especificidades y LR+. La mejor LR+ se obtuvo para la SPT de leche y fue 6,8, con una LR- = 0,94.

De nuevo, utilizando las probabilidades máximas asociadas a las condiciones (angioedema con una probabilidad de APLV del 88 %, la combinación de urticaria y vómitos con una probabilidad de APLV del 80 %, y vómitos y rinitis ante la ausencia de angioedema o urticaria con una probabilidad previa a la prueba de APLV del 76 %), se obtuvieron probabilidades posteriores a la prueba del 97,8 %, el 96,2 % y el 95 %, respectivamente (Tabla 2).

## DISCUSIÓN

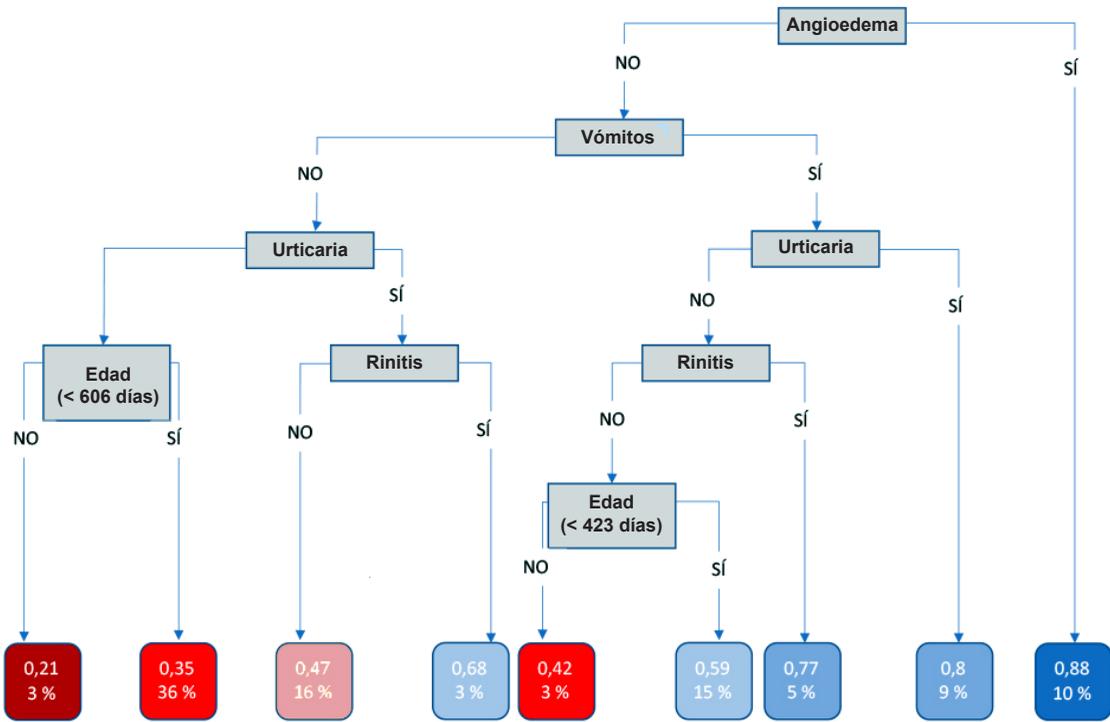
En este trabajo, utilizamos las condiciones del paciente presentes al acudir a la consulta para determinar las probabilidades de APLV previas a la prueba. Aplicamos LR+ previamente determinada y calculamos las probabilidades de APLV posteriores a la prueba para evaluar si podían alcanzar el umbral de probabilidad propuesto del 95 %. De esta manera, pudimos observar que los pacientes que presentaban antecedentes de angioedema o urticaria más vómitos, en el contexto de la exposición a la leche de vaca, tenían una probabilidad posterior a la prueba que se encontraba en este umbral de decisión clínica o por encima de él.

Nuestra prevalencia general al momento de la consulta inicial era del 52,7 %. Por lo tanto, estos resultados pueden ser útiles para servicios con una frecuencia de enfermedad similar. Muchos estudios muestran prevalencias en valores cercanos a la nuestra.<sup>6,9-15</sup>

Las probabilidades previas a la prueba, basadas en síntomas, pueden ser difíciles de determinar.<sup>5</sup> Utilizando una metodología como la que aquí presentamos, otros autores también podrían hacer una estimación.

Asimismo, exploramos diferentes puntos de corte, como se sugiere en otros trabajos.<sup>5</sup> Después de hacerlo, obtuvimos mejores probabilidades posteriores a la prueba, permitiéndonos incluir más pacientes por encima del umbral de decisión propuesto.

**FIGURA 2. Árbol de predicción para determinar las probabilidades de ser diagnosticado como alérgico a las proteínas de la leche de vaca asociadas a edad, condiciones de presentación y/o combinaciones**



\* Los puntos de corte de edad surgen, en el proceso del árbol de decisión, de la división de un nodo padre en dos nodos hijos, entre los que se busca maximizar la diferencia respecto la probabilidad de ser diagnosticado con alergia a las proteínas de la leche de vaca.

El color azul más intenso implica la más alta probabilidad de diagnóstico de APLV y el color rojo intenso, a la más baja. Los colores más claros corresponden a los valores intermedios. El punto de corte para el cambio de coloración es de 0,5.

Una limitación es la presencia de casos diagnosticados en casa antes de que se realizara la PPO en el hospital. Sin embargo, creemos que este trabajo refleja la realidad de la práctica cotidiana en nuestra región, por lo que nuestros resultados podrían ser útiles incluso en el escenario mencionado. Además, consideramos

que usar fórmulas a base de aminoácidos desde el principio nos permitió descartar el diagnóstico de APLV con mayor confianza.

Estas herramientas analíticas podrían ser utilizadas por otros equipos profesionales para agregar información útil en la toma de decisiones clínicas con respecto a los pacientes con APLV. ■

**TABLA 2. Valores de probabilidad pre- y posprueba ante diferentes combinaciones de condiciones iniciales y luego de aplicar las razones de verosimilitud positiva correspondientes a las pruebas, según puntos de corte originales y modificados propuestos por Calvani**

Puntos de corte	Prueba	LR+	Condiciones	Probabilidad preprueba	Probabilidad posprueba
Originales	SPT caseína	4,46	Angioedema	88,0 %	97,0 %
			Urticaria y vómitos	80,0 %	95,0 %
Calvani	SPT leche	6,80	Angioedema	88,0 %	97,8 %
			Urticaria y vómitos	80,0 %	96,2 %
			Vómitos y rinitis, sin angioedema	77,0 %	95,0 %

LR+: razón de verosimilitud positiva.

SPT: prueba cutánea por puntura.

## Agradecimientos

Dedicado a la memoria del Dr. Alberto Jorge Lavrut, quien fue en vida jefe de la Unidad de Alergia del Hospital General de Niños Pedro de Elizalde y uno de los contribuidores principales en este trabajo, además de nuestro amigo.

Agradecemos al Dr. Francisco Fernández por su colaboración en el análisis de datos y la revisión del manuscrito.

## REFERENCIAS

1. Prescott SL, Pawankar R, Allen KJ, Campbell DE, et al. A global survey of changing patterns of food allergy burden in children. *World Allergy Organ J*. 2013; 6(1):21.
2. Flom JD, Sicherer SH. Epidemiology of Cow's Milk Allergy. *Nutrients*. 2019; 11(5):1051.
3. Sampson HA, Aceves S, Bock SA, James J, et al. Food allergy: A practice parameter update-2014. *J Allergy Clin Immunol*. 2014; 134(5):1016-25.e43.
4. Nowak-Węgrzyn A, Assa'ad AH, Bahna SL, Bock SA, et al. Work Group report: oral food challenge testing. *J Allergy Clin Immunol*. 2009; 123(6 Suppl):S365-83.
5. Calvani M, Bianchi A, Reginelli C, Peresso M, Testa A. Oral Food Challenge. *Medicina (Kaunas)*. 2019; 55(10):651.
6. Sampson HA, Ho DG. Relationship between food-specific IgE concentrations and the risk of positive food challenges in children and adolescents. *J Allergy Clin Immunol*. 1997; 100(4):444-51.
7. Díaz MC, Lavrut AJ, Slullitel P, Souza MV. Utilidad de las pruebas analíticas en el diagnóstico de alergia a las proteínas de la leche de vaca. *Arch Argent Pediatr*. 2022; 120(1):21-9.
8. Fiocchi A, Schünemann HJ, Brozek J, Restani P, et al. Diagnosis and Rationale for Action Against Cow's Milk Allergy (DRACMA): a summary report. *J Allergy Clin Immunol*. 2010; 126(6):1119-28.e12.
9. Keskin O, Tuncer A, Adalioglu G, Sekerel BE, et al. Evaluation of the utility of atopy patch testing, skin prick testing, and total and specific IgE assays in the diagnosis of cow's milk allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2005; 94(5):553-60.
10. Saarinen KM, Suomalainen H, Savilahti E. Diagnostic value of skin-prick and patch tests and serum eosinophil cationic protein and cow's milk-specific IgE in infants with cow's milk allergy. *Clin Exp Allergy*. 2001; 31(3):423-9.
11. Verstege A, Mehl A, Rolinck-Werninghaus C, Staden U, et al. The predictive value of the skin prick test wheal size for the outcome of oral food challenges. *Clin Exp Allergy*. 2005; 35(9):1220-6.
12. Majamaa H, Moisiö P, Holm K, Kautiainen H, Turjanmaa K. Cow's milk allergy: diagnostic accuracy of skin prick and patch tests and specific IgE. *Allergy*. 1999; 54(4):346-51.
13. Ott H, Baron JM, Heise R, Ocklenburg C, et al. Clinical usefulness of microarray-based IgE detection in children with suspected food allergy. *Allergy*. 2008; 63(11):1521-8.
14. Roehr CC, Reibel S, Ziegert M, Sommerfeld C, et al. Atopy patch tests, together with determination of specific IgE levels, reduce the need for oral food challenges in children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2001; 107(3):548-53.
15. Mehl A, Rolinck-Werninghaus C, Staden U, Verstege A, et al. The atopy patch test in the diagnostic workup of suspected food-related symptoms in children. *J Allergy Clin Immunol*. 2006; 118(4):923-9.