



Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Medicina
División de Estudios de Posgrado

Hospital Infantil de México Federico Gómez

“Ensayo doble ciego controlado, cruzado, para evaluar la tolerancia de leche de camello en niños con alergia a la proteína de leche de vaca.”

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:

ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA
PEDIÁTRICA

PRESENTA:

DR. LUIS ALBERTO RÍOS VILLALOBOS

DIRECTOR DE TESIS:

DRA. BLANCA ESTELA DEL RIO NAVARRO



CIUDAD DE MÉXICO, FEBRERO 2017



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DRA. REBECA GÓMEZ CHICO VELASCO
Directora de Enseñanza y Desarrollo Académico
Hospital Infantil de México Federico Gómez

DIRECTOR DE TESIS:



DRA. BLANCA ESTELA DEL RÍO NAVARRO
Jefa de Servicio de Alergia e Inmunología Clínica
Profesor Titular del Curso Universitario de la especialidad de
Inmunología Clínica y Alergia
Hospital Infantil de México Federico Gómez
Blancadelrionavarro@gmail.com

TUTOR:



DRA. ELSY MAUREEN NAVARRETE RODRÍGUEZ
Departamento de Alergia e Inmunología Clínica
Hospital Infantil de México Federico Gómez
elsice21@hotmail.com

ASESORES DE INVESTIGACIÓN

DR. JAIME MARIANO DEL RIO CHIVARDI
Servicio de Alergia e Inmunología Clínica
Hospital Infantil de México Federico Gómez



DR. OMAR SAUCEDO RAMIREZ
Servicio de Alergia e Inmunología Clínica
Hospital Infantil de México Federico Gómez



DR. JUAN JOSE LUIS SIENRA MONGE
Sub Director de Pediatría Ambulatoria
Hospital Infantil de México Federico Gómez

DEDICATORIAS

A Jesús : Mi guía, por no dejarme desistir.

“Quien mueve montañas empezó apartando piedrecitas” Confucio

A mis padres: quienes me dieron las herramientas, su amor, su comprensión para lograr mis objetivos profesionales.

A mis maestros, Dra. Blanca, Dra. Elsy, Dr. Jaime, Dr. Omar por tenerme la paciencia y guiarme por el camino del conocimiento.

“Lo importante es no dejar de hacerse preguntas” A. Einstein

A mis compañeros en especial C. Gallo mayor! Por confiar en mi y hacerme participe de su proyecto.

***“ Hay una fuerza motriz más poderosa que el vapor, la electricidad y la energía atómica:
LA VOLUNTAD”***

ÍNDICE

1. Resumen	1
2. Introducción.....	6
3. Marco Teórico	7
4. Antecedentes.....	24
5. Planteamiento del Problema.....	25
6. Pregunta de Investigación	25
7. Justificación	26
8. Objetivos	27
9. Hipótesis	27
10. Metodología.....	28
11. Descripción de Variables	31
12. Plan de Manejo y Análisis de Datos	39
13. Consideraciones Éticas	40
14. Resultados	41
15. Discusión.....	43
16. Conclusión.....	44
17. Limitación del Estudio.....	44
18. Cronograma de Actividades.....	45
19. Bibliografía.....	47
20. Anexos	48

1. RESUMEN

Título.- “Ensayo doble ciego controlado, cruzado, para evaluar la tolerancia de leche de camello en niños con alergia a la proteína de leche de vaca.”

Objetivos Generales y Específicos

Objetivo General

Comparar la tolerancia de leche de camello vs fórmula aminoacídica en pacientes con APLV.

Objetivos específicos

Identificar si la diferencia de la tolerancia entre la fórmula amnioacídica y la leche de camello es de más del 15%.

Planteamiento del Problema

Las enfermedades alérgicas en los últimos años han aumentado considerablemente hasta en un 20% de la población en general⁽¹⁾. Tal es su magnitud que se ha considerado actualmente un problema de salud pública en diversos países desarrollados. La Alergia a la proteína de la leche de vaca (APLV) se estima en un 2-4% de la población infantil⁽¹⁾.

En niños con APLV se han utilizado se usan fórmulas maternizadas con proteínas extensamente hidrolizadas o aminoacídicas, y otras derivadas de arroz, almendra y soya. Los problemas de este tipo de sustitutos son su costo elevado, el mal sabor que tienen y el más importante que muchas de ellas no cuentan con el valor nutricional adecuado para satisfacer las necesidades de este grupo de edad³⁵.

La fórmula que se utiliza como sustituto es a base de aminoácidos y se caracteriza por ser costosa y además tiene un muy mal sabor. Se han reportado en diferentes estudios mala adherencia a las fórmulas hidrolizadas y aminoacídicas por mala aceptación ⁽³⁷⁾.

Así mismo otra desventaja en el uso de estas es su alto costo que representa un problema importante para la economía familiar.

Se han realizado diversos estudios comparando la secuencia de aminoácidos entre leche de vaca vs leche de camello, y no se observaron similitudes secuenciales de estos aminoácidos, esto quiere decir que no existe reactividad cruzada de leche de vaca con la leche de camello.^(31,32)

Justificación

El aumento de la prevalencia de las enfermedades alérgicas entre ellas la alergia alimentaria, manifestada por APLV ha ido a la alza en los últimos años. Los sustitutos alimenticios para los niños con APLV tienen varias desventajas sin embargo la principal es la baja aceptabilidad por su mal sabor.

A pesar de que después del 1er año de vida, la proteína de leche de vaca no es esencial para la dieta, se ha evidenciado que aquellos niños con restricción de este alimento y sus derivados, ingieren una menor cantidad de proteínas y calorías totales aun con una adecuada intervención por parte de profesionistas en nutrición. ⁽⁴⁶⁾

La fórmula aminoacídica es tolerada al 95% por lo pacientes con APLV ^(3,4) por lo que no podríamos encontrar un sustituto que sea mejor tolerado, sin embargo; el contar con un sustituto de proteína de leche de vaca que sea igualmente tolerado que la fórmula aminoacídica con base en la falta de respuestas tanto inmediatas como tardías pero que aporte beneficios adicionales como una mejor palatibilidad sin dejar atrás el adecuado valor biológico de sus proteínas, nos permitiría proporcionar una alternativa para los pacientes con APLV; lo que a la larga, podría contribuir a un mejor apego a la dieta, mejoría de la calidad de vida del pacientes y de sus familiares.

Hipótesis

La diferencia de la tolerancia entre la fórmula aminoacídica y la leche de camello no supera el 15%.

La diferencia mínima clínicamente importante se estableció con base en el consenso realizado por expertos concluyendo que una diferencia de mas del 16% entre la tolerancia de ambas fórmulas no sería aceptable.

Diseño del Estudio

Ensayo clínico de no inferioridad, doble ciego, controlado, cruzado.

Tamaño de la Muestra

Se realizó el cálculo del tamaño de muestra para probar la siguiente hipótesis nula de no inferioridad:

$$H_0: p_A - p_B \leq -\Delta$$

$$H_1: p_A - p_B \geq -\Delta$$

Análisis y Métodos Estadísticos de los Datos

Los datos serán colectados manualmente por el Investigador principal, el investigador almacenará la información en SPSS versión 22 en 2 dispositivos con el fin de evitar pérdidas de información.

Cada quince días el investigador revisará la base de datos en busca de errores en la información (ausencia de datos en alguna variable, duplicación de los participantes) y posterior a la revisión volverá a respaldar la información en los dispositivos antes indicados, esto con la finalidad de obtener calidad en los datos colectados.

Además se revisarán los expedientes de los pacientes incluidos en el estudio cada 2 semanas para verificar que se esté cumpliendo con las citas de revisiones establecidas.

Análisis de datos

Análisis univariado: Se obtendrán medidas de tendencia central y dispersión para las variables cuantitativas y frecuencias para las variables categóricas. Análisis bivariado mediante Chi cuadrada para comparar proporciones de pacientes con síntomas tanto inmediatos como tardíos.

Se realizará un análisis con hipótesis de 1 cola

Se obtendrán riesgos relativos para la comparación de la tolerancia entre ambos grupos con los respectivos intervalos de confianza.

Se realizará un análisis intermedio de los datos al llegar al 50% de la N total, para tal fin, se contará con dos investigadores alternos, los cuales serán independientes al grupo de trabajo de este protocolo. Se realizará un análisis por intención a tratar así como por protocolo.

Población del Estudio

Criterios de inclusión

- Cualquier sexo
- Pacientes entre 1 y 5 años
- Pacientes que cuenten con seguimiento en la consulta externa de Alergia e Inmunología del HIMFG con diagnóstico de alergia a la proteína de leche de vaca mediante reto doble ciego placebo controlado
- Pacientes que acepten participar en el estudio con firma de consentimiento informado

Criterios de exclusión

- Pacientes con sospecha de alergia a otro alimento además de la proteína de leche de vaca (que presenten síntomas abdominales dolor abdominal, diarrea, vómito en mas de 2 ocasiones por semana a pesar de la dieta estricta de eliminación a leche y derivados)
- Pacientes con desnutrición moderada o grave tanto aguda como crónica de acuerdo a los percentiles para la edad establecidos por la CDC.
- Pacientes con antecedente de administración de leche de camello previa
- Pacientes con participación en algún otro protocolo de investigación 90 días previos
- Pacientes con antecedente de enfermedades crónicas cardiovasculares, hepáticas, renales, hematológicas, oncológicas o autoinmunes.
- Pacientes en tratamiento de enfermedades oncológicas.
- Pacientes con uso de medicamentos inmunosupresores, beta bloqueadores, inhibidores de enzima convertidora de angiotensina o antidepresivos tricíclicos.
- Pacientes con antecedente de retraso mental
- Pacientes con cualquier contraindicación absoluta o relativa para reto doble ciego placebo controlado
- Pacientes con antecedente de anafilaxia
- Pacientes con asma no controlada

Criterios de eliminación

- Pacientes que decidan retirar el consentimiento durante el estudio.
- Pacientes que durante el seguimiento transgredan la dieta y consuman proteína de leche de vaca. (Para este motivo se realizará un recordatorio de alimentación en cada visita)

Los criterios de selección de los participantes no son diferentes de la población en la que se ha probado la eficacia de la fórmula aminoacídica para la sustitución de la proteína de leche de vaca.

Debido a que se pretende realizar tanto un análisis por protocolo como una análisis por intención a tratar no se eliminarán pacientes que no concluyan los retos.

La única especificación es que se eliminaran aquellos que transgredan la dieta de eliminación de proteína de leche de vaca, ya que en caso de consumirla se podrían manifestar síntomas que constituirían un sesgo diferencial para nuestra investigación.

Validez Interna y Externa

Dentro del estudio se probarán que nuestros resultados de la leche de camello es una opción viable para los pacientes con APLV y que esto será probado estadísticamente, así mismo tendrá una repercusión clínica favorable a nuestros pacientes.

La validez externa se podría extrapolar a la población mexicana sabiendo la prevalencia aproximada gracias al estudio MEXIPREVAL y en un estudio previo realizado por nuestro servicio, se tendrá un grupo control ya que será una prueba cruzada. Y nos apoyaremos de la escala modificada por Bock-Nowak-Wegrzyn y cols. De esta manera podríamos extrapolar nuestros resultados a la población con alergia a la proteína de vaca.

2. Introducción

La alergia alimentaria se define: “Efecto adverso para la salud derivado de una respuesta inmune específica, producida por la exposición a un determinado alimento y se caracteriza por ser reproducible”.

Parace ser una idea extraña “si el niño es alérgico a la leche, ¿Cómo puede sugerir leche de camello?”.

Hasta el momento la leche de Camelidae (camellos y dromedarios) resulta una buena alternativa para los pacientes con alergia a la leche de vaca por su baja homología secuencial y por carecer de beta lactoglobulina (Bosd 5).

APLV afecta del 2-4% de la población infantil, el tratamiento es la dieta de restricción total y el uso de formulas extensamente hidrolizadas y aminoacídicas.

Las otras fórmulas como la parcialmente hidrolizada y la extensamente, no son 100% seguras para APLV. Las limitantes de estos son el sabor, el costo y la tolerancia al 100%.

3. Marco Teórico

La alergia alimentaria se define como “efecto adverso para la salud derivado de una respuesta inmune específica, producida por la exposición a un determinado alimento”⁽¹⁾; Su incidencia se estima en 1 a 2%,⁽²⁾ afectando aproximadamente de 250 a 520 millones de personas a nivel mundial; es más frecuente a edad tempranas, siendo la alergia a la proteína de la leche de vaca (APVL) su principal exponente.

La APLV afecta a un 2-6% de la población pediátrica antes de los 4 años, y es la tercera causa de anafilaxia por alimentos;^(3,4) sus manifestaciones pueden ser tanto inmediatas, como tardías.

En la leche de vaca están contenidas más de 40 proteínas y todas ellas pueden actuar como antígenos; en general estas proteínas se dividen en caseínas que corresponden del 76-86% de las proteínas totales y proteínas del suero 20%. En la tabla 1 se muestra la composición de las proteínas de la leche de vaca.

Tabla 1. Composición de las proteínas de la leche de vaca

CASEÍNAS (Bos d 8) 80%		SUERO 20%	
α_s1 caseína	29%	β lactoglobulina (Bos d 5)	10%
α_s2 caseína	8%	α lactoalbumina (Bos d 4)	5%
β caseína	27%	Albumina del suero (Bos d 6)	1%
K caseína	10%	Inmunoglobulinas (Bos d 7)	3%
Gamma caseínas (1,2,3)	1%		

La alfa lactoalbúmina (Bos d 4), es una proteína de suero perteneciente a la superfamilia de lizosimas, su concentración se encuentra en un 5% de las proteínas del suero. La alergenicidad de esta proteína es controversial, pues existen estudios que la relacionan entre un 0 a un 80% de prevalencia con reactividad a esta proteína.⁽²⁾ Por estudios de

inmunoensayo se ha comprobado su fijación a inmunoglobina E (IgE) específica en un (90%)(5).

La beta lactoglobulina (Bos d 5) es la proteína de suero de leche de vaca más abundante, su concentración se encuentra en un 10%; esta se encuentra en la leche de muchas otras especies de mamíferos pero no así en la leche humana, esta pertenece a los alérgenos de la familia lipocalina, su función es incierta hasta el momento, aunque se cree que podría estar involucrada en el transporte del retinol. Esta proteína, se ha considerado desde mucho tiempo atrás, como el alérgeno más importante de la leche de vaca, debido a que la leche humana carece de esta proteína. En la literatura se puede encontrar prevalencia alérgica a esta proteína entre un 13 a 76%. Por estudios de inmunoensayo se ha comprobado su fijación a IgE específicas en (>90%)(5).

La Albúmina de suero bovina (Bos d 6) es la principal proteína de suero. Su función principal es la regulación de la presión osmótica a nivel circulatorio. Esta proteína además de estar relacionada con la alergia a la leche de vaca también puede presentar reacciones alérgicas a la carne de res, y los síntomas se han presentado de manera inmediata en niños alérgicos a la carne de res cuando se les realizó reto oral doble ciego placebo controlado. La prevalencia de los pacientes con alergia a la leche de vaca que reaccionan a esta proteína en particular varía de 0 a 88%.

Las inmunoglobulinas bovinas (Bos d 7) o IgG bovina se encuentran en la sangre, y otros fluidos, en tejidos y en secreciones como la leche. La frecuencia que involucra sensibilización alérgica a la leche de vaca de esta proteína es desconocida.

Las caseínas (Bos d 8) tienen su función biológica caracterizada en el transporte de fosfato de calcio al recién nacido. Las caseínas consisten en 4 diferentes proteínas, que comparten una homología secuencial pequeña. Ellas son la α_{s1} , α_{s2} , beta, y kappa caseína. (6)

Por estudios de inmunoensayo se ha comprobado su fijación a IgE específicas en un (58-92%) con una media del 63%(5). Estos pacientes cuando se encuentran sensibilizados es mayormente a caseínas alfa en un 100% y kappa en un 91.7%.(2)

En un estudio usando microarreglos se ha demostrado que estas son conocidas como el alérgeno mayor específicamente α_{s1} ya que se ha encontrado más alergenidad de esta.

Otro grupo, las gamma caseínas se encuentran en muy pequeñas cantidades en la leche.

Un distintivo que tienen las caseínas es su baja solubilidad, tienen un pH de 4.6; otra de sus características principales es que son proteínas conjugadas, la gran mayoría con grupos fosfatos esterificados al aminoácido serina. A pesar de la poca homología en secuencia entre las proteínas por su fracción de caseína, la polisensibilización a estas se ha observado frecuentemente, esto se debe a la reacción cruzada entre sus epítopes relacionados.

Dentro de las proteínas que contiene la leche de vaca, los alérgenos mayores son: caseínas (58-92%) media 62%, beta lactoglobulina (>90%) y alfa lactoalbúmina (90%).^(5,8) Los pacientes que presentan APLV pueden reaccionar tanto a 1 como a diversas proteínas, lo que se conoce como co-sensibilización.

Tabla 2. Alérgenos mayores en la leche de vaca

Bos d 4	90%
α lactoalbumina	
Bos d 5	>90%
β lactoglobulina	
Bos d 8	58-92% media 63%
Caseínas	

La alergia a la proteína de leche de vaca se divide de acuerdo a sus manifestaciones clínicas y fisiopatología en:

- Mediada por IgE (Anafilaxia, urticaria y angioedema)
- No mediada por IgE (Enterocolitis inducida por proteínas de los Alimentos, Proctocolitis y Enteropatía Inducida por proteínas de los Alimentos.
- Mixta (Dermatitis Atópica y Esofagitis Eosinofílica)

La diferencia entre estos tipos de manifestaciones radica tanto en el tiempo en presentarse posterior a la ingesta así como en el mecanismo inmunológico subyacente.

La historia natural de la alergia alimentaria y por lo tanto de la APLV es su aparición temprana, generalmente en el primer año de vida, y la adquisición de tolerancia en la edad preescolar, definiéndose como tolerancia a la ausencia de síntomas con la exposición en los últimos 12 meses. (2-7)

Diagnóstico para alergia a la proteína de leche de vaca

El diagnóstico de APLV, se basa en la historia clínica. En el interrogatorio; se debe de incluir antecedentes familiares y personales de atopia, alimentación materna, uso de fórmulas lácteas con inicio de introducción, edad del comienzo de los síntomas, tiempo entre la ingesta y la aparición de los síntomas, reproducibilidad, cantidad y forma de ingesta (horneada y/o derivado de la leche).

El diagnóstico de APLV no es sencillo, cuando se sospecha que la reacción es mediada por IgE (hipersensibilidad tipo I), se pueden realizar pruebas cutáneas o se puede medir la IgE específica en sangre, las pruebas cutáneas tienen una sensibilidad de 69% y especificidad de 91% y la determinación sérica de IgE específica, tiene una sensibilidad de 58% y especificidad de 88 a 90%; cuando la sospecha es más bien de un mecanismo tardío (hipersensibilidad IV), la herramienta disponible es la prueba de parche que tiene una sensibilidad de 76% y especificidad de 93 a 95%. Si se utilizan en combinación las 3 pruebas, tiene un valor predictivo positivo de 76% y un valor predictivo negativo del 100%. En el caso de una IgE específica los valores de corte en menores de 2 años son de 5 KU/dl, y en mayores de 2 años 15 KU/dl.(2)

Es importante mencionar que estas pruebas pueden mostrar falsos positivos en pacientes que toleran la leche de vaca, o por otro lado, puede ser negativo aún en presencia de una respuesta retardada no mediada por IgE. Actualmente, el reto alimentario oral y particularmente el reto oral doble ciego placebo controlado es el estándar de oro para el diagnóstico de las alergias alimentarias, y de esta manera se puede minimizar los diagnósticos falsos positivos. (2)

La manera de realizar el reto alimentario oral a la leche de vaca puede ser llevado a cabo en tres maneras distintas:

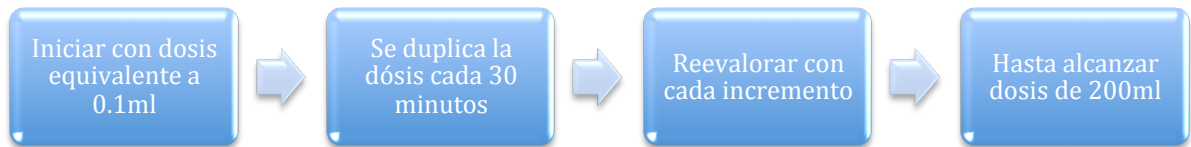
1. Abierto, todos los involucrados en el reto están informados de la leche de que se llevará el día de la prueba
2. Simple ciego, cuando los pediatras están informados del contenido, pero tanto los padres como los niños no lo saben.
3. Reto oral doble ciego placebo controlado, cuando ni el pediatra ni los niños o padres saben que día se administrará la leche de vaca. (2)

El resultado tras un reto alimentario oral con reacciones clínicas se debe reportar como reto “positivo” ó “fallo”, y cuando se presenta un reto alimentario oral sin reacciones clínicas posteriores se reporta como reto “negativo” ó “aprobado”.

Reto oral doble ciego placebo controlado

Para el procedimiento de este método diagnóstico, solamente un personal capacitado deberá preparar la prueba y debe estar informado del alimento que se administrará en tiempo y forma: leche de vaca ó placebo. Este personal encargado, no deberá estar en contacto con los padres del paciente, el paciente, ni con el personal que hará la prueba, y será el encargado de preparar los alimentos. El código será aleatorio y puesto en envolturas cerradas. Uno de los problemas principales durante la realización de esta prueba es evitar otros alimentos a los que se esté sensibilizado. En general, para evitar este problema se emplea habitualmente una fórmula de aminoácidos, y esto disminuirá interpretaciones erróneas. Si se usa otro placebo, se debe de corroborar que no existe sensibilización mediante pruebas cutáneas. Una vez que se concluya el reto, la envoltura donde se encuentra el código se deberá abrir, descubriendo el contenido de los retos y posteriormente comentarlo con los pacientes o sus familiares. (2)

Las dosis se incrementan de acuerdo al protocolo EAACI 2004:



- El reto termina si el paciente presenta síntomas o alcanza la dosis máxima del alimento.
- Se recomienda continuar con la dosis máxima 200ml, y esperar 72 horas para descartar reacciones no mediadas por IgE y continuar con reto abierto de forma ambulatoria.

Tratamiento para la alergia a la proteína de leche de vaca

El único tratamiento para la alergia a la leche de vaca es la restricción estricta de cualquier alimento que contenga proteínas de la leche de vaca. El planear una dieta, con una restricción estricta de esta proteína, debe ser un programa en conjunto con los padres, cuidadores y médicos para lograr buenos resultados y apego.

La fórmula de sustitución debe de llenar los requerimientos nutricionales en todo niño menor de 6 meses, ya que a esta edad la leche constituye el principal y único alimento administrado; posterior a la ablactación, la inclusión de alimentos diferentes de la leche evita la necesidad absoluta de este alimento, ya que sus nutrientes pueden ser sustituidos por el resto de la dieta, sin embargo un gran número de alimentos preparados contienen proteína de leche de vaca como ingrediente base y una alta proporción de la dieta de niños en todo el mundo contiene leche.

Las principales fórmulas de sustitución utilizadas son productos aminoacídicos, aunque también se pueden utilizar en algunos casos fórmulas extensamente hidrolizadas siempre teniendo en mente que el 10% de los pacientes no la tolerarán.

La leche de otros mamíferos o fórmulas basadas en carne de cordero o pollo se han empleado como sustitutos de leche para el manejo de la alergia a la proteína de la leche de

vaca. Sin embargo, el sustituto empleado en cada caso, tiene una denotación cultural, de disponibilidad y costos. (2)

Otra opción para la sustitución de proteína de leche son las fórmulas de soya, sin embargo, se ha documentado en este grupo de pacientes hasta un 10-14% de co-alergia lo que puede limitar su uso. (2-15)

Siempre que se preescriba una dieta libre de proteínas de leche de vaca, esta debe ser nutricionalmente adecuada, por lo que el objetivo deberá llegar a un balance protéico-calórico y composición de aminoácidos adecuado, así como una fuente adecuada de calcio.(2)

Se ha visto que la baja aceptación organoléptica, entendiendo ésta como la percepción sensorial de las características físicas de la materia, limita en gran parte su uso, así como la adherencia.(2) M. Pedrosa y cols, realizaron un estudio doble ciego placebo controlado con 52 voluntarios sanos, con el objetivo de establecer la palatabilidad de diferentes tipos de leche en individuos sanos, concluyendo que entre menor era el tamaño de la proteína administrada peor era el sabor y por lo tanto la aceptación; las fórmulas con mejor palatabilidad fueron las de soya y arroz, sin embargo estas fórmulas tienen limitaciones en su uso en pacientes con APLV. (44)

En muchas partes del mundo, como en Reino Unido, Medio Oriente, el noreste de África y en China, la leche de camello es empleada como sustituto de leche humana. La leche de camello se ha convertido en una alternativa para individuos con APLV, ya que presenta fracciones de proteínas con baja homología secuencial a leche de vaca y además carece de beta lactoglobulina (Bos d 5). (2)

Reactividad cruzada entre las proteínas de leche entre diferentes especies de mamíferos

La reactividad cruzada puede darse bajo algunas situaciones. Cuando dos proteínas comparten alguna parte de la secuencia de sus aminoácidos o al menos, la secuencia que esta en el dominio del epítipo, o cuando la conformación tridimensional hace 2 moléculas similares con la capacidad de unirse a anticuerpos específicos.

La reactividad cruzada entre proteínas de otros mamíferos refleja la relación filogenética entre las especies de animales y sus proteínas conservadas evolutivamente que algunas veces pueden presentar reactividad cruzada.⁽²⁾

Tabla 3.- Se describe la homología secuencial entre las proteínas de la leche de mamíferos

Proteína	Cabra	Oveja	Bufalo	Cerdo	Yegua	Burro	Dromedario	Humano
ALA	95.1	97.2	99.3	74.6	72.4	71.5	69.7	73.9
BLG	94.4	93.9	96.7	63.9	59.4	56.4	Ausente	Ausente
Alb.Seric	-	92.4	-	79.9	74.5	74.1	-	76-6
a								
α_{s1} CAS	87.9	88.3	-	47.2	-	-	42.9	32.4
α_{s2} CAS	88.3	89.2	-	62.8	-	-	58.3	-
β CAS	91.1	92.0	97.8	67.0	60.5	-	69.2	56.5
κ CAS	84.9	84.9	92.6	54.3	57.4	-	58.4	53.2

ALA: alfa lactoalbúmina BLG: beta lactoglobulina CAS: caseína

Tomado de DRACMA 2010

Como se observa anteriormente, la mayor homología ocurre entre las proteínas de la leche de vaca, borrego y oveja; por otro lado, las proteínas que menos tienen similitud estructural son las provenientes de Suidae (cerdo) Equidae (yegua y burro) y Camelidae (camello y dromedario). Es notable que la leche de los camellos y dromedarios carecen de beta lactoglobulina.⁽²⁾ Existen estudios controversiales en donde sujetos con alergia a la proteína a la leche de vaca toleran la leche de cabra y oveja, sin embargo, en otros estudios no

existió dicha tolerancia. Además, la alergia a la leche de oveja puede evolucionar a alergia a leche de vaca. Hasta el momento la leche de Camelidae (camellos y dromedarios) resulta una buena alternativa para los pacientes con alergia a la leche de vaca por su baja homología secuencial y por carecer de beta lactoglobulina (Bos d5), que hasta el momento los problemas que se han suscitado para su promoción son principalmente de disponibilidad y el control higiénico.⁽²⁾

Se han hecho estudios comparativos de caseínas entre varias leches de especies de camellos con las de vaca en los que se ha reportado que la leche de vaca contiene más proteínas de caseínas que las especies de camello, así mismo se encontró que el peso molecular de las caseínas de las especies de camello son mayores comparadas con las de vaca. El contenido de aminoácidos esenciales y no esenciales es significativamente mayor en las caseínas de leche de vaca comparado con la leche de las especies de camello.⁽⁸⁾

Leche de Camelidae

La composición de la leche de animales de granja ha sido ampliamente estudiada por la relación que tiene con el consumo humano. Aproximadamente el 85% del consumo de leche es de vaca, mientras que para otros animales de granja, entre ellos los camellos, se considera raro, a pesar de su interés nutricional. Hasta el momento existen pocas referencias que hablen sobre la producción y composición de la leche de camello. La leche de camello es considerada hipo-alérgica debido a la baja cantidad de β caseína (Bos d8) y ausencia de β lactoglobulina (Bos d5). Mientras que otros componentes como lactoferrina, inmunoglobulinas, lisosima ó vitamina C son parte esencial de su composición. ⁽⁹⁾

Los camellos son pertenecientes al orden de Artiodactyla, del suborden Tylopoda y familia Camelidae. La mayor característica de la especie *C. Dromedarius* es la que tiene una joroba mientras que la especie *C. Bactrianus* tiene dos jorobas, pelaje largo y patas cortas. Los camellos son grandes economizadores de agua y comida ya que viven en áreas áridas y semiáridas, eso se refleja en su producción de leche de baja densidad sobre todo debido al bajo contenido de lípidos, esto con el objetivo de mantener a su cría en adecuado estado de hidratación. En general, una camella produce alrededor de 2 a 25 litros de leche al día. ^(9,10)

Hay grandes variaciones en los constituyentes de la leche de camello que en la leche de vaca. El camello aún en climas cálidos y con escasas de agua, produce leche diluida y la gran diferencia entre la leche de camello y la de vaca se encuentra en las características fisiológicas y químicas de sus componentes. (8)

Composición de la leche de camello y el estudio comparativo nutricional de otros lácteos

La composición de la leche de camella respecto a la leche de vaca y la leche humana, presenta diferencias nutricionales especialmente respecto al contenido de lípidos y proteínas, dando como resultado un menor aporte calórico el equivalente a la fórmula extensamente hidrolizada y la aminoacídica, presentando mejor sabor, y se podría asegurar mayor ingesta de este lácteo.

Tabla 4.- Se describe el contenido de macronutrientes de diferentes tipos de leche y fórmulas lácteas.(11-12)

Componentes	Leche de Camello	Leche de vaca	Leche de Humana	Fórmula Extensamente Hidrolizada	Fórmula Aminoacídica
Grasa	2	3.5	3.2	3.76	3.7
Proteínas	2.2	3.2	0.9	2.2	2
Relación suero/caseínas	30:70	20:80	80:20	100:0 *	**
Hidratos de carbono	4.6	4.6	7.4	8	8.55
Energía (kcal)	45	62.7	62	75	75

Contenido por 100ml (11) Etiquetado nutrimental del producto.

(12) Nutrition of Normal Infants Samuel J. Fomon 1993

* Proteína de suero hidrolizada

** Fórmula a base de aminoácidos

El pH de la leche de camello varia desde 6.5 a 6.82 (leche humana: 7.12; leche de vaca 6.7), con densidad de 1.025 a 1.032 (leche humana: 1.027; leche de vaca 1.040).

Proteínas

En cuanto a su proporción de proteínas la concentración varia desde 2.2g/dL a 4-5 g/dL (leche humana: 1.2 g/dL; leche de vaca: 3.25 g/dL).

Grasas

La leche de camello tiene un contenido de grasa de 1.8 g/dL a 2.0 g/dL en su mayoría ácidos grasos insaturados de cadena larga (leche humana y leche de vaca: 4 g/dL) en su mayoría ácidos grasos insaturados de cadena corta.

Carbohidratos

En cuanto a carbohidratos la lactosa en la leche de camello es el carbohidrato principal, esta leche de camello contiene 4.6g/dL (leche humana: 7.4g/dL, leche de vaca 4.6 g/dL). (9)

Tabla 5.- Se describe los elementos minerales por cada 100ml de leche de humano, leche de camello y algunas fórmulas lacteas.(12)

Elementos	Leche de Camello	Leche Humana	Leche de Vaca	Fórmula Extensamente Hidrolizada	Fórmula Aminoacidica
Fosforo	51.5mg	14mg	91mg	34.4mg	40mg
Magnesio	14.2mg	2.8mg	9.6mg	7.96mg	7mg
Calcio	117mg	28mg	115mg	51.3mg	60mg
Potasio	60mg	45mg	140mg	83.4mg	86.6mg
Cloro	163mg	39mg	97mg	59.6mg	63mg
Sodio	69mg	14mg	51.5mg	33mg	26.3mg
Cobre	1.4mcg	35mcg	3mcg	54mcg	61.3mcg
Hierro	39mcg	76mcg	0.05mcg	0.6mg	0.76mg
Zinc	121mcg	240mcg	0.4mcg	0.6mg	076mg

Tomado de Almeida R y Cols. 2011; Nutrition of Normal Infants Samuel J. Fomon 1993

Sabemos que su contenido energético proteico es menor, así mismo con menor contenido de hierro respecto a la leche materna, es por ello que dentro de los criterios de inclusión la edad se modifico a 1-5 años en lo que la leche humana y /o vaca no forman parte de la alimentación primordial para cubrir sus requerimientos nutricionales, así mismo otro criterio de inclusión es que no presenten desnutrición de acuerdo a P/E y T/E percentilado.

Tabla 6.- Se describe la composición de Aminoácidos en la leche de camello y la leche humana (g/100g)⁽¹²⁾

Aminoácido	Leche de Camello	Leche Humana	Leche de Vaca	Fórmula Extensamente Hidrolizada	Fórmula Aminoacidica
Alanina	3.3	4.2	3.2	6.0	4.7
Arginina	5.1	3.9	3.4	2.9	8.3
Aspartico	7.2	6.8	7.2	13.3	14.3
Cistina	1.5	1.2	0.8	3.2	3.0
Glutamico	21.1	16.6	19.8	18.6	10.3
Glicina	1.2	1.5	1.9	2.1	7.3
Histidina	2.9	2.6	2.6	2.1	4.7
Isoleucina	4.9	4.0	5.8	5.6	7.3
Leucina	9	8.9	9.5	14.4	12.5
Lisina	6.6	11.1	7.8	12.2	8.5
Metionina	2.6	1.3	2.5	2.3	1.9
Fenilalanina	3.7	3.2	4.7	4.0	5.6
Prolina	13	10.2	9.2	4.8	8.9
Serina	3.0	3.2	5.1	4.1	5.4
Treonina	5.3	8.6	4.6	5.7	6.1
Tirosina	3.0	2.6	4.8	3.8	5.6
Triptófano	1.8	0.7	1.3	2.6	2.4
Valina	4.8	9.4	6.2	5.6	8.1

Tabla tomada Shamsia 2009, Nutrition of Normal Infants Samuel J. Fomon 1993

Tabla 7.- Se describe el contenido de vitaminas en leche de camello y la humana (mg/100ml) ⁽¹²⁾

Vitamina	Leche de Camello	Leche Humana	Leche de Vaca	Fórmula Extensamente Hidrolizada	Fórmula Aminoacídica
Vitamina C	4.6	3.5	3	8.7	10
Tiamina (B₁)	0.05	0.013	0.03	0.47	0.07
Riboflavina (B₂)	0.07	0.04	0.09	0.09	0.16
Niacina	0.52	0.21	0.16	0.66	0.62

Tabla tomada Shamsia 2009, Nutrition of Normal Infants Samuel J. Fomon 1993

La tolerancia a la leche de camella solo se ha reportado en una serie de casos limitados a niños con alergia a la leche de vaca, sin embargo dichos estudios tienen deficiencias científicas.⁽²⁾

Características físico químicas de diferentes leches de uso clínico (100ml)

La leche de camello no forma coagulos tan firmes como lo hace la leche de vaca, lo hace con pequeñas hojuelas, ya que la coagulación de la leche depende primariamente por la acción de la caseína. ⁽⁹⁾

Leche de camello y la intolerancia a la lactosa

La leche de camello tiene casi la misma cantidad de lactosa que la leche de vaca, pero en menor cantidad que la leche humana. Se ha visto, aunque sin razón clara que los sujetos con intolerancia a la lactosa son capaces de tolerar la leche de camello sin síntomas adversos

característicos de su padecimiento, aunque no hay explicación para tal dato se cree que la lactosa en la leche de camello es fácilmente metabolizada. (9)

Efecto del calor en la leche de camello

Hasta la fecha existen muy pocos estudios que evalúen el efecto del calor sobre las proteínas de la leche de camello, sin embargo, se tienen datos que indican que las proteínas de suero de la leche de camello resisten más el calor que las de leche de vaca. Se tiene por entendido que existe inestabilidad en la leche de camello tras someterla a temperaturas altas, y esto debido al bajo contenido de κ caseína y ausencia total de β lactoglobulina, que por otro lado, en la leche de vaca estas proteínas proporcionan esta estabilidad en altas temperaturas. (8)

Comercialización e higiene de la leche de camello

En los países de África oriental, la leche de camello juega un papel central en la seguridad de alimentos. Actualmente con la creciente urbanización, se ha aumentado el consumo y comercialización de la leche de camello en áreas urbanas. Sin embargo, la manera clásica de comercialización, es mediante pastores nómadas que se desplazan a centros de comercio localizados a cientos de kilómetros, y durante el trayecto la leche de camello puede sufrir contaminación y putrefacción debido al medio de transporte empleado, en contenedores no higiénicos, y tiempos de transporte prolongados. Actualmente se sugiere optimizar la higiene de la leche bajo condiciones de pastoreo, uno de los métodos más prometedores es la activación del sistema de lactoperoxidasa en la leche de camello; ésta siempre se encuentra presente en la leche de camello en adecuadas concentraciones. La concentración de tiocinato es más variable, dependiendo de la etapa de lactación en la que se encuentre, el tercer componente del sistema es el peróxido de hidrógeno, que muchas veces no se detecta en la leche de camello; y cuando se activa la lactoperoxidasa produce iones hipotiocinatos que son un agente antimicrobial potente. Este sistema puede ser activado añadiendo una cantidad definida de tiocinatos y peróxido de hidrógeno a la leche. (8)

La leche de camello tiene una gran presencia en poblaciones de medio oriente; ahora se produce en éstos países en cantidades industriales con tecnología, plantas de producción

sofisticadas con los estándares de calidad más altos, y actualmente tienen exportaciones a la unión europea y otros países lejanos del medio oriente.

Empleo de leche de camello como alternativa terapéutica en pacientes con alergia a la proteína de leche de vaca

La alergia a la leche de vaca es la alergia más frecuente durante la niñez y en etapas tempranas de la vida. Actualmente el tratamiento consiste en la restricción de la leche de vaca y sus componentes proteicos de la dieta, y por lo tanto se introducen otras fórmulas alternativas. Se ha propuesto el uso clínico de leche de otro origen, ya sea de borrego, cabra, burro y bufalo. Hasta el momento hay pocas fuentes en la literatura que traten sobre el uso clínico de la leche de camello en pacientes con alergia a la proteína de leche de vaca. Ehlayel et al, mostró que el 80% de los sujetos con alergia a la proteína de leche de vaca toleraron la leche de camello sin ninguna reacción, indicando que existe poca reacción cruzada con las proteínas de leche de vaca. (6) Además las proteínas de la leche de camello tienen más nitrógeno que las de la leche bovina, así como su contenido de proteínas y amino ácidos hacen a la leche de camello apropiada para el consumo humano.(13)

La poca cantidad de β caseína (Bosd 8) y la ausencia de β lactoglobulina (Bosd 5) se ven relacionados con las propiedades de la leche de camello de ser hipoalergénica inclusive para el uso de fórmulas infantiles. Abderrahmane et al, confirmó que las proteínas de suero presentan mejor digestibilidad que las proteínas bovinas, mostrando que las proteínas de suero de camello tienen un mayor grado de hidrólisis. Mediante electroforesis se muestra la presencia de proteínas específicas de camello (proteína básica de suero de camello, proteína de reconocimiento de peptidoglucano y proteína acidica del suero) con mayor degradación de estas proteínas comparadas con las de vaca. (14)

Otro aspecto importante es que la α lactoalbúmina es la proteína primaria de la leche humana, por lo que se consiedera de mucha importancia para la nutrición infantil. Una de las ventajas de la leche de camello sobre la de vaca, es que en su α lactoalbúmina (21.6%) tiene mayor contenido de aminoácidos (triptófano, cisteína y lisina), mientras que en la de

vaca es de un 19.6%. Otro punto de ventaja a favor del alto contenido de α lactoalbúmina es que esta actúa como antioxidante en el sistema inmune del neonato; es esta una de las razones por las que juega un papel muy importante en la inmunidad del neonato. Se debe mencionar que, la concentración media de α lactoalbúmina en la leche de camello es de 2.2 gL^{-1} y en la leche humana de 2.45 g gL^{-1} , mientras que en la leche bovina es de 0.5 gL^{-1} ; teniendo una homología de la α lactoalbúmina entre la leche de camello con la leche humana de un 72%. Se ha evaluado la digestibilidad in vitro de la α lactoalbúmina empleando tripsina y quimiotripsina, dando como resultado una α lactoalbúmina con mayor grado de hidrólisis, que la misma proteína en la leche de vaca, tanto en estado nativo como en estado de glóbulo fundido. Se sugiere que la α lactoalbúmina de leche de camello es mejor sustrato que en su contraparte bovina para las enzimas intestinales como tripsina y quimiotripsina, a sabiendas que estas enzimas juegan un rol muy importante para la digestión en la niñez, cuando la actividad intrínseca de la pepsina es baja.

Por lo tanto la alta digestibilidad y gran actividad antioxidante que se tiene por parte de la α lactoalbúmina de la leche de camello, así como mayor contenido de aminoácidos de esta proteína, abre un gran panorama para presentar a la α lactoalbúmina de la leche de camello como posible alternativa para la elaboración de fórmulas infantiles. (14)

Mediante análisis electroforéticos, la leche de camello, de vaca y la humana revelan ciertas proteínas en la leche, y cada una tiene sus propias características debido al comportamiento que tienen en cuanto a migración de posición y masas moleculares, y se propone que este comportamiento se debe a la composición estructural y a los aminoácidos distintos. (13)

Por otro lado, mediante inmunoblot se ha visto ausente la reactividad cruzada entre la leche de camello y la de vaca. (13)

Se han hecho investigaciones empleando IgE específicas a proteínas de leche de vaca en niños con APLV en busca de epítopes en proteínas de leche de camello mediante inhibición de ELISA, empleando caseínas y proteínas de suero de vaca y de camello como antígenos, mostrando que las proteínas de leche de vaca se encontrarán elevados en IgE específicos

con todos los sueros examinados, con un rango entre 41 a 83% (media 65.8%) y de 23 a 59% (media 39.8%) para la caseínas y proteínas de suero respectivamente; mientras tanto las proteínas de leche de camello fueron empleadas, la reactividad de IgE específicas contra las caseínas y proteínas de suero de camello fueron de cero. (13)

Mediante patrones electroforéticos se ha visto un radio mayor para α_s caseínas (Bosd 8) en la leche de vaca, mientras mas alta su concentración es más alta la incidencia de alergia en los pacientes. Por lo tanto, significa que la leche humana es más hipoalergénica debido a su baja concentración de α_s caseínas y niveles altos de β caseínas. También en este estudio y con el método de electroforesis se reveló que la β lactoglobulina (Bos d5) está presente en la leche de vaca, pero ausente en la leche humana y en la de camello. (11) Por otro lado mediante análisis de western blot se ha determinado una ausencia de propiedades antigénicas cruzadas entre las caseínas de la leche de camello y la de vaca ya que cada una tiene sus propios determinantes debido a su estructura propia. También la leche de camello y la de vaca muestran similitudes inmunológicas limitadas, por lo que la albúmina sérica bovina comparte una secuencia limitada en su estructura primaria. (13)

De acuerdo al estudio que realizo Mohammad Ehlayel en 2011 de 35 niños con APLV, 7 pacientes tuvieron una Prueba Cutánea positiva y los padres se negaron a realizar un reto doble ciego placebo controlado de leche de camella, es por ello que no sabemos que manifestaciones clínicas hubieran podido tener para que se realice diagnóstico de alergia.(6) En nuestra población sería poco probable ya que no tenemos proteínas de camello en nuestra dieta que pudieran ocasionar una sensibilización.

Así mismo S. Al-Hammadi en 2010 publico un caso de anafilaxia a la leche de camello en un niño atopico de 6 años de edad, el que tenía otras comorbilidades que valen la pena mencionar, Asma mal controlada con antecedente de 4 visitas por exacerbación a urgencias una de ellas amerito cuidados intensivos, alergia alimentaria múltiple (ajonjolí, cacahuete, coco) y dermatitis Atópica. Es por ello que este paciente en particular tenía alto riesgo de anafilaxia, es por esto que agregamos en nuestros criterios de exclusión pacientes con Asma grave, o descontrolada, con riesgo de anafilaxia.(46)

4. Antecedentes

Leche de camello opción terapéutica

Ausencia de β lactoglobulina y su baja cantidad de α 1s y β caseína. (Los niños APLV no responden).

Yosef Shabo cols, a las 24hrs de iniciar reto de leche camello no presentan síntomas inmediatos ni tardíos.

Mohammad S. Ehlayel y cols, en un grupo de 35 pacientes al 80% se les dio leche de camello, se refiere que permanecieron asintomáticos.

Estos estudios tienen varias limitantes ya que no utilizan el estándar diagnóstico para alergia alimentaria que es el Reto doble ciego placebo controlado (RDCPC).

La leche de camello se ha propuesto como una alternativa a la fórmula con proteína de leche de vaca en virtud de la diferencia en la secuencia de aminoácidos de estas dos, identificándose nula reactividad entre ambas.^(31,32)

Se han realizado pocos estudios de tolerancia con leche de camello en pacientes con APLV sin embargo los resultados hasta ahora obtenidos son alentadores, evidenciándose una falta de manifestaciones inmediatas o tardías; cabe mencionar que estos estudios cuentan con muestras pequeñas (35, 38, 8 niños) y en algunos casos con limitantes científicas que nos impiden la generalización de los resultados. ^(6,13,16)

5. Planteamiento del Problema

La prevalencia de la alergia a la proteína de la leche de vaca (APLV) se estima actualmente en un 4% de la población infantil⁽¹⁾ cifra que se ha incrementado en las últimas décadas.

El tratamiento de la APLV implica la suspensión total de la ingesta de esta proteína.

Los alimentos que contienen proteína de leche de vaca constituyen una fuente importante de nutrientes en todas las edades, sin embargo sólo en aquellos menores de 1 año se considera necesaria la sustitución de este alimento; posterior al año de edad, aunque no necesarios, los alimentos que contienen proteína de leche de vaca siguen conformando una parte importante de la dieta.

El estándar para la sustitución de este alimento es la fórmula aminoacídica, sin embargo el problema principal que se tiene con este producto es la mala palatabilidad, lo que condiciona en muchos casos poca aceptación y por lo tanto mala adherencia a la dieta. ⁽³⁷⁾.

Se han utilizado otras alternativas como sustitutos a la leche de vaca, dentro de las que tenemos fórmulas maternizadas con proteínas extensamente hidrolizadas y otras derivadas de arroz, almendra y soya. Los principales problemas de este tipo de sustitutos es que muchas de ellas no cuentan con el valor nutricional adecuado para satisfacer las necesidades de este grupo de edad.³⁵

6. Pregunta de Investigación

¿Existe diferencia entre la tolerancia de la fórmula aminoacídica y la leche de camello en niños con APLV?

7. Justificación

El aumento de la prevalencia de las enfermedades alérgicas entre ellas la alergia alimentaria, manifestada por APLV ha ido a la alza en los últimos años. Los sustitutos alimenticios para los niños con APLV tienen varias desventajas sin embargo la principal es la baja aceptabilidad por su mal sabor.

A pesar de que después del 1er año de vida, la proteína de leche de vaca no es esencial para la dieta, se ha evidenciado que aquellos niños con restricción de este alimento y sus derivados, ingieren una menor cantidad de proteínas y calorías totales aun con una adecuada intervención por parte de profesionistas en nutrición. (47)

La fórmula aminoacídica es tolerada al 95% por lo pacientes con APLV₍₃₋₄₎ por lo que no podríamos encontrar un sustituto que sea mejor tolerado, sin embargo; el contar con un sustituto de proteína de leche de vaca que sea igualmente tolerado que la fórmula aminoacídica con base en la falta de respuestas tanto inmediatas como tardías pero que aporte beneficios adicionales como una mejor palatibilidad sin dejar atrás el adecuado valor biológico de sus proteínas, nos permitiría proporcionar una alternativa para los pacientes con APLV; lo que a la larga, podría contribuir a un mejor apego a la dieta, mejoría de la calidad de vida del pacientes y de sus familiares. El costo de la leche de camello por litro es de 15 Dirhams (moneda de uso corriente en Emiratos Árabes), se revizo el costo de la fórmula extensamente hidrolizada en dirhams son 100 Dirhams, y el costo de la fórmula aminoacídica es de 200-224 Dirhams, teniendo en cuenta este costo estimamos que en nuestro país, considerando el costo de la importación y otros aranceles será más económica que las fórmulas terapéuticas. En caso de demostrar buena tolerancia, garantizaremos un aporte diario de 250ml de leche de camello por 6 meses gracias a una donación de leche de camello en polvo.

8. Objetivos

Objetivo General

Identificar la frecuencia de APLV en niños con sospecha de este padecimiento mediante reto doble ciego placebo controlado.

Comparar la tolerancia de leche de camello vs formula aminoacidica en pacientes con APLV

Objetivos específicos

Identificar la frecuencia de APLV mediada por IgE en niños con sospecha de este padecimiento mediante reto doble ciego placebo controlado.

Identificar la frecuencia de APLV con síostomas tardi en niños con sospecha de este padecimiento mediante reto doble ciego placebo controlado.

Identificar si la diferencia de la tolerancia entre la fórmula amnioacidica y la leche de camello es de más del 15%

Objetivos secundarios

Comparar la frecuencia de manifestaciones gastrointestinales tempranas posteriores a la administracion de leche de camello en pacientes con APLV comparadas con fórmula aminoacidica

Comparar la frecuencia de manifestaciones gastrointestinales tardías posteriores a la administracion de leche de camello en pacientes con APLV comparadas con fórmula aminoacidica.

9. Hipótesis

La diferencia de la tolerancia entre la fórmula aminoacidica y la leche de camello no supera el 15%.

La diferencia mínima clínicamente importante se estableció con base en el consenso realizado por expertos concluyendo que una diferencia de más del 16% entre la tolerancia de ambas fórmulas no sería aceptable.

10. Metodología

Diseño del Estudio

Ensayo clínico de no inferioridad, doble ciego, controlado, cruzado.

Lugar del Estudio

El estudio se realizará en el Hospital Infantil de México Dr. Federico Gómez que es un hospital de tercer nivel de atención médica, centro de referencia de pacientes con alergia a proteína de leche de vaca que brinda métodos de detección, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de pacientes y que cuenta con un área de consulta externa de especialidades y subespecialidades de pediatría y alergia e inmunología.

Se llevará a cabo específicamente en el Departamento de Alergia e Inmunología.

Los retos se realizarán específicamente en el Laboratorio de Alergia e Inmunología del HIMFG.

Población Objetivo

Niños con sospecha de alergia a la proteína de leche de vaca

Población Elegible

Niños de 1 a 5 años con sospecha de alergia a la proteína de la leche de vaca por síntomas abdominales, cutáneas o respiratorios y que cuenten con seguimiento en la consulta externa del servicio de Alergia e Inmunología Clínica del HIMFG.

Criterios de Selección

Criterios de Inclusión

- Cualquier sexo
- Pacientes entre 1 y 5 años
- Pacientes que cuenten con seguimiento en la consulta externa de Alergia e Inmunología del HIMFG con sospecha de alergia a la proteína de leche de vaca
- Pacientes que acepten participar en el estudio con firma de consentimiento informado

Criterios de exclusión

- Pacientes con sospecha de alergia a otro alimento además de la proteína de leche de vaca (que presenten síntomas abdominales dolor abdominal, diarrea, vómito en mas de 2 ocasiones por semana a pesar de la dieta estricta de eliminación a leche y derivados)
- Pacientes con desnutrición moderada o grave tanto aguda como crónica de acuerdo a los percentiles para la edad establecidos por la CDC.
- Pacientes con antecedente de administración de leche de camello previa
- Pacientes con participación en algún otro protocolo de investigación 90 días previos
- Pacientes con antecedente de enfermedades crónicas cardiovasculares, hepáticas, renales, hematológicas, oncológicas o autoinmunes.
- Pacientes en tratamiento de enfermedades oncológicas.
- Pacientes con uso de medicamentos inmunosupresores, beta bloqueadores, inhibidores de enzima convertidora de angiotensina o antidepresivos tricíclicos.
- Pacientes con antecedente de retraso mental
- Pacientes con cualquier contraindicación absoluta o relativa para reto doble ciego placebo controlado
- Pacientes con antecedente de anafilaxia
- Pacientes con asma no controlada

Criterios de eliminación

- Pacientes que decidan retirar el consentimiento durante el estudio.
- Pacientes que durante el seguimiento transgredan la dieta y consuman proteína de leche de vaca. (Para este motivo se realizará un recordatorio de alimentación en cada visita)

Los criterios de selección de los participantes no son diferentes de la población en la que se ha probado la eficacia de la fórmula aminoacídica para la sustitución de la proteína de leche de vaca.

Debido a que se pretende realizar tanto un análisis por protocolo como una análisis por intención a tratar no se eliminarán pacientes que no concluyan los retos.

La única especificación es que se eliminaran aquellos que transgredan la dieta de eliminación de proteína de leche de vaca, ya que en caso de consumirla se podrían manifestar síntomas que constituirían un sesgo diferencial para nuestra investigación.

Tamaño de Muestra

Se realizó el cálculo del tamaño de muestra para probar la siguiente hipótesis nula de no inferioridad:

$$H_0: p_A - p_B \leq -\Delta$$

$$H_1: p_A - p_B \geq \Delta$$

Utilizando la siguiente fórmula:

$$n = (z_{1-\alpha} + z_{1-\beta})^2 [p_A(1-p_A) + p_B(1-p_B)] / \Delta^2$$

Donde:

$$z_{1-\alpha} = 1.645$$

$$z_{1-\beta} = 1.28$$

p_A y p_B son la frecuencia de un desenlace desfavorable (es decir de no tolerancia). Descrita en un 5%.

Δ = La máxima diferencia clínicamente aceptable entre ambos grupos. Se utilizó un valor de 15% de acuerdo a consenso de expertos.

Con estos parámetros se obtuvo una n por grupo de 78. Se asumió un 20% de pérdidas obteniéndose una n final de 93 por grupo. Al ser un estudio cruzado en total se incluirán sólo 93 pacientes que estarán en un momento dado en el grupo control y en otra ocasión en el grupo con leche de camello.

Brazos de Tratamiento

Grupo experimental.- Pacientes que recibirán leche de camello

Grupo control.- Pacientes que recibirán fórmula aminoacídica

Durante todo el tiempo del estudio se mantendrá la dieta de eliminación completa a cualquier otro tipo de leche y derivados

Medidas de Resultado

Tolerancia: Si tolera o no tolera

De acuerdo al Score de Reto modificado por Bock y Nowak-Wegrzyn y cols⁽⁴⁰⁾ y en el que se establece que todos los signos acotados deberán permanecer en “verde” para que se considere como tolerancia.

Ver anexos para score de reto

11. Descripción de Variables

Variables Independientes

1. Alergia a proteína de leche de vaca
2. Administración de leche de camello
2. Administración de fórmula aminoacídica

Variables Dependientes

1. Tolerancia
2. Síntomas abdominales tempranos

3. Síntomas abdominales tardíos

Variables Concurrentes

1. Edad de diagnóstico de alergia a la proteína de leche de vaca
2. Tiempo de eliminación de proteína de leche de vaca

Variables de Seguridad

1. Durante la realización de los retos se proporciona la hoja de síntomas por aparatos y sistemas. De resultar positivo con 3 o más áreas de puntuación naranja o con síntomas objetivos en puntuación roja el reto se detiene y se ofrecen tanto medidas generales como farmacológicas para mitigar la reacción.

Descripción de variables:

Alergia a la proteína de leche de vaca

Definición conceptual.- Es una reacción adversa que ocurre posterior a la ingesta de leche de vaca que es mediada por un mecanismo inmunológico.

Definición operacional.- Es una reacción adversa que ocurre posterior a la ingesta de leche de vaca que es mediada por un mecanismo inmunológico y que se corrobora mediante Reto Doble Ciego Placebo Controlado (RDPC).

Tipo de variable.- Cualitativa nominal

Unidad de medición.- Positivo, negativo

Temporalidad de las mediciones.-Previo a la inclusión

Administración de leche de camello

Definición conceptual y operacional.- Ingesta de leche de camello reconstituida a partir de polvo.

La leche de camello se administrará con la siguiente receta:

Fórmula aminoacídica 106ml, leche de camello 106ml, + 18 gr de azúcar + saborizante de vainilla 7ml que brinda 2.62gr de proteína de leche de camello.

Bajo el siguiente esquema:

Fecha 1			
Paso	Tiempo	Cantidad	Tolera
1	00:00	0.1ml	
2	00:30	0.2ml	
3	01:00	0.5ml	
4	01:30	1.5ml	
5	02:00	4.5ml	
6	02:30	15ml	
7	03:00	40ml	
8	03:30	60ml	
8	04:00	97.2ml	
Total	06:00	Total: 219ml	

Si en la valoración se presentan datos de no tolerancia, se suspendera en ese momento la administración de la leche de camello y se acotara en la hoja correspondiente.

En caso de terminar las 9 admisnitraciones sin síntomas, se procedera a la administración diaria de 250ml de leche de camello durante los siguientes 7 dias en el laboratorio de alergia e inmunología.

En todo momento se continuará con la dieta de restriccion a leche y derivados.

Tipo de variable.- Cualitativa nominal

Unidad de medición.- Si administración, no administración

Temporalidad de las mediciones.- Por el investigador posterior a la aleatorización en el grupo con intervención o en el caso del grupo control por el investigador posterior a 6 semanas de lavado

Administración de fórmula aminoacídica

Definición conceptual y operacional.- Ingesta de leche aminoacídica reconstituida a partir de polvo.

La fórmula aminoacídica se administrará con la siguiente receta:

Fórmula aminoacídica 212ml, + 18 gr de azúcar + saborizante de vainilla 7ml que brinda 2.62gr de proteína.

Bajo el siguiente esquema:

Fecha 1			
Paso	Tiempo	Cantidad	Tolera
1	00:00	0.1ml	
2	00:30	0.2ml	
3	01:00	0.5ml	
4	01:30	1.5ml	
5	02:00	4.5ml	
6	02:30	15ml	
7	03:00	40ml	
8	03:30	60ml	
8	04:00	97.2ml	
Total	06:00	Total: 219ml	

Si en la valoración se presentan datos de no tolerancia, se suspendera en ese momento la administración de la fórmula aminoacidica y se acotara en la hoja correspondiente.

En caso de terminar las 9 administraciones sin síntomas, se procedera a la administración diaria de 250ml de fórmula aminoacidica durante los siguientes 7 dias en el servicio de alergia. En todo momento se continuara con la dieta de restriccion a leche y derivados.

Tipo de variable.- Cualitativa nominal

Unidad de medición.- Si administración, no administración

Temporalidad de las mediciones.- Por el investigador posterior a la aleatorización en el grupo con intervención o en el caso del grupo control por el investigador posterior a 6 semanas de lavado.

La razón de comparar la tolerancia de leche de camello contra un grupo control que utilizará fórmula aminoacídica de forma cegada, esta en relación de disminuir el sesgo que se puede presentar por la valoración de los síntomas tanto del familiar como del médico evaluador; bajo este punto, no se sabrá que fórmula se esta administrando y por lo tanto podremos saber si realmente existen síntomas relacionados a una u otro fórmula.

El tratamiento de referencia es el utilizado por la literatura para los pacientes con alergia a proteína de leche de vaca.

Tolerancia:

Definición conceptual.- Ausencia de síntomas con la exposición a la proteína sospechosa.

Definición operacional.- Ausencia de síntomas con la exposición a la proteína sospechosa.

Los síntomas se evaluarán mediante los criterios de Brock y cols y se considerara como tolerancia si no se presentan síntomas inmediatos (evaluados durante el reto progresivo) ni síntomas tardíos (evaluados durante los 7 días siguientes) (Todos los síntomas evaluados deberán de aparecer en verde)

Tipo de variable.- Cualitativa nominal

Unidad de medición.- Tolerancia, Alergia

Temporalidad de las mediciones.- Por el investigador posterior a cada reto. Se aplicara el cuestionario durante el primer día y además cada uno de los 7 días siguientes.

Tiempo de eliminación de proteína de leche de vaca

Definición conceptual y operacional.- Tiempo en meses a partir de la ingesta de leche o cualquier derivado lácteo.

Para términos del presente protocolo se verificara en cada visita la evitación de los alimentos incluidos en los anexos que conocemos contienen proteínas de leche de vaca.

Tipo de variable.- Cuantitativa, discreta

Unidad de medición.- Meses

Temporalidad de las mediciones.- Por el investigador al momento de la inclusión.

Descripción de la Investigación

Se realizará pesquisa de pacientes de 1 a 5 años que con sospecha de alergia a la proteína de la leche de vaca por síntomas gastrointestinales, cutáneos o respiratorios y que se encuentren en seguimiento en la consulta externa del servicio de alergia e inmunología.

Se realizará una entrevista con los padres en donde se solicitará la autorización para la participación en el presente estudio, en caso de aceptar se solicitará la firma de consentimiento informado por parte de los tutores.

Se realizará reto doble ciego placebo controlado para establecer el diagnóstico de alergia a proteína de leche de vaca.

En todos los casos se revisarán los expedientes clínicos y se obtendrá información respecto a antecedentes demográficos, clínicos, de tratamiento y de seguimiento.

A los pacientes que cuenten con diagnóstico de alergia a la proteína de leche de vaca se les aleatorizará en 2 grupos:

1.- Administración de leche de camello

2.- Administración de fórmula aminoacídica

Los pacientes recibirán ya sea la leche de camello o la fórmula aminoacídica de acuerdo al protocolo establecido, posterior a lo cual se dará un periodo de lavado de 6 semanas para posteriormente realizar el cruzado de ambos grupos.

Aleatorización

Para evitar inclusión desbalanceada de pacientes y con el fin de poder realizar un análisis preliminar se realizará una aleatorización por bloques. El método utilizado para este fin será una tabla de números aleatorios de Excel. El punto cero para realizar la aleatorización de los pacientes será después de establecer el diagnóstico de APLV y sólo se incluirán en la aleatorización pacientes con diagnóstico de APLV decidiéndose en este momento a que brazo del protocolo pertenecerán sin posibilidad de cambio alguno por preferencias del investigador o del paciente; posterior al periodo de 6 semanas de lavado se realizará el cruce de ambos grupos.

Los bloques serán de 6 pacientes y el mecanismo para ocultar la asignación será mediante sobres a los que sólo tendrá acceso el investigador encargado de administrar la maniobra.

Se mantendrá el cegamiento tanto del familiar como de los investigadores encargados de la evaluación hasta el análisis de los datos.

Descripción de la intervención:

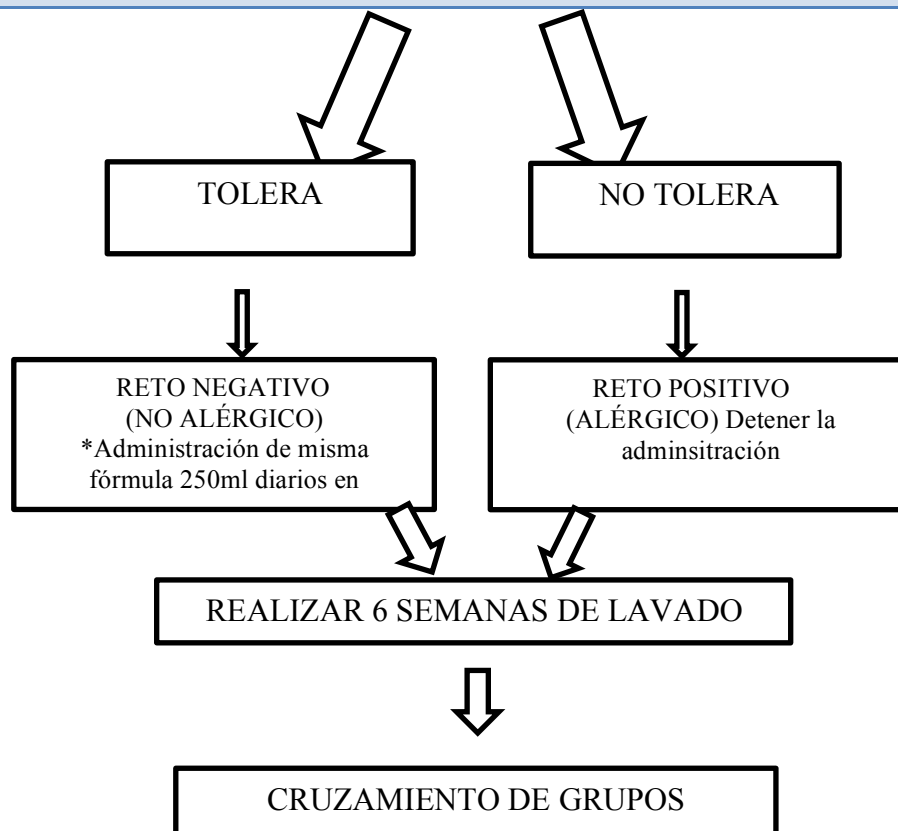
La intervención consistirá en la administración de fórmula que podrá contener fórmula elemental exclusiva o leche de camello bajo el siguiente esquema:

ADMINISTRACIÓN L. CAMELLO
(GRUPO DE INTERVENCIÓN)

ADMINISTRACIÓN FÓRMULA
ELEMENTAL (GRUPO CONTROL)

Forma de Administración

PASO	TIEMPO	CANTIDAD	TOLERA
1	00:00	0.1ml	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
2	00:30 min	0.2ml	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
3	01:00 hr	0.5ml	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
4	01:30 hr	1.5ml	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
5	02:00 hr	4.5ml	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
6	02:30 hr	15ml	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
7	03:00 hr	40ml	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
8	03:30 hr	60ml	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
9	04:40 hr	97.2ml	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
TOTAL	06:00 hr	219ml	



Durante todo el tiempo que permanezcan en el protocolo será necesario mantener dieta libre de leche y lácteos.

Se verificará en cada visita que no se consuman alimentos que contengan derivados de proteína de leche de vaca de acuerdo a los anexos.

En ningún momento el investigador encargado de ofrecer los alimentos conocerá la naturaleza de la receta. Las recetas están hechas bajo el concepto de mantener el mismo color, olor, sabor y consistencia en ambos grupos.

Se considerará positivo el reto utilizando la escala modificada por Bock y cols., Nowak-Wegrzyn y cols.⁽⁴⁰⁾ Al confirmarse el diagnóstico se procederá a la segunda parte de nuestra investigación. Se programarán en 6 semanas el RDCPC con leche de camella.

Cegamiento

Existirá una tercera persona encargada de preparar tanto la administración de leche de camello como la fórmula aminoacídica, la cual no tendrá ningún tipo de contacto o intercambio de información con los investigadores.

Evaluación de apego al tratamiento

Para ambos grupos se realizará una llamada telefónica cada 7 días con la finalidad de preguntar acerca de posibles dudas que se tengan con la administración ya sea de la leche de camello o la fórmula aminoacídica así como para realizar un recordatorio de alimentos del día previo para evaluar que continúen con dieta completa de eliminación a otro tipo de leche y derivados.

Muestreo

Se realizará por conveniencia en pacientes que acudan a la consulta externa de el servicio de Alergia e Inmunología HIMFG

12. Plan de manejo y Análisis de Datos

Los datos serán colectados manualmente por el Investigador principal, el investigador almacenará la información en SPSS versión 22 en 2 dispositivos con el fin de evitar pérdidas de información.

Cada quince días el investigador revisará la base de datos en busca de errores en la información (ausencia de datos en alguna variable, duplicación de los participantes) y posterior a la revisión volverá a respaldar la información en los dispositivos antes indicados, esto con la finalidad de obtener calidad en los datos colectados.

Además se revisarán los expedientes de los pacientes incluidos en el estudio cada 2 semanas para verificar que se esté cumpliendo con las citas de revisiones establecidas.

Análisis de datos

Análisis univariado: Se obtendrán medidas de tendencia central y dispersión para las variables cuantitativas y frecuencias para las variables categóricas. Análisis bivariado mediante Chi cuadrada para comparar proporciones de pacientes con síntomas tanto inmediatos como tardíos.

Se realizará un análisis con hipótesis de 1 cola

Se obtendrán riesgos relativos para la comparación de la tolerancia entre ambos grupos con los respectivos intervalos de confianza.

Se realizará un análisis intermedio de los datos al llegar al 50% de la N total, para tal fin, se contará con dos investigadores alternos, los cuales serán independientes al grupo de trabajo de este protocolo.

Se realizará un análisis por intención a tratar así como por protocolo.

Monitorización provisional de variables de resultado del ensayo

Con el objetivo de monitorizar la seguridad de los participantes y la evolución del ensayo clínico se utilizará el método de O'Brien y Fleming considerando una a final de las 3 mediciones de 0.05.

Factibilidad

Para la realización de este estudio se utilizará la infraestructura existente en el servicio de Alergia e Inmunología.

Se obtuvo donación de leche de camello por lo que ya contamos con el insumo.

No se cuenta con ningún apoyo de industria privada para la realización de este proyecto.

No contamos con apoyo para transportación de pacientes y familiares.

13. Consideraciones Éticas

Con base en las disposiciones del reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud (DOF 02-04-2014), esta investigación se clasifica como una categoría III con riesgo mayor que el mínimo. No se extraerá sangre durante el procedimiento.

Este estudio se apega a los principios de buena práctica clínica basados en la declaración de Helsinki. Dado que este estudio involucra población vulnerable, se toman las siguientes medidas: Se solicitará la firma de la carta de consentimiento informado por escrito al cuidador primario (anexo) en todos los pacientes incluidos en el estudio. Se brindará información acerca de los objetivos, métodos, beneficios e incomodidades del proyecto, respetando la decisión de salir del protocolo en el momento que lo decidiera, y fomentando en todo momento la seguridad del sujeto y su familia.

Este proyecto será sometido a revisión por el Comité de Ética local para su estudio y aprobación, en forma escrita y previo al inicio del estudio.

La información de los sujetos es confidencial y será resguardada en un lugar seguro. Los expedientes del protocolo no contendrán el nombre del sujeto, sino un número consecutivo, cuyo correspondencia al nombre del paciente solo la sabrán los investigadores. Cuando se publiquen los resultados no se hará referencia particular a los sujetos o a sus nombres.

Los eventos adversos serán reportados por el cuidador primario a través de un formato entregado para tales propósitos y en su caso evaluados y corroborados por investigador.

14. Resultados

Durante el período de Noviembre 2015 - Junio 2016 se incluyeron 47 pacientes con un diagnóstico probable de APLV. De los cuales tuvieron: Dermatitis Atópica 63.8% (N=30/47)(IC95% 77.6-50.1), Rinitis Alérgica 42.6% (N=20/47) (IC95% 56.7-28.4), Otra Alergia Alimentaria 36.2% (N=17/47) (IC95% 49.9-22.4), Asma 31.9% (N=15/47) (IC 95% 45.2-18.6). Con una diferencia significativa del mayor número de dermatitis vs asma y de Dermatitis Atópica vs alergia a otros alimentos. **Ver Tabla 1 de Resultados en Anexos.**

De los 47 pacientes de nuestra muestra, 24 pacientes fueron del sexo masculino frecuencia de 51.1% (IC 95% 65.4-36.8), y 23 del sexo femenino frecuencia de 48.9% (IC95% 63.2-34.6).

Al realizar el Gold Estándar diagnóstico en Alergia Alimentaria RDCPC diagnosticamos 9 pacientes (7 masculinos, 2 femeninos) con APLV que constituye un 19%. Con una edad media de 43.0 meses.

En el grupo de niños con APLV comprobada por RDCPC, tuvieron diagnóstico de base al ingreso de asma el 66.7% (N=6/9) (IC 95% 97.5-35.9), Rinitis Alérgica 55.6% (N=5/9) (IC 95% 88-23.1), Dermatitis Atópica 33.3% (N=3/9) (IC 95% 64.1-2.5), Otras Alergias Alimentarias 11.1% (N=1/9) (IC 95% 31.6-1), Síntomas gastrointestinales (GI) 88.9% (N=8/9) (IC 95% 109.4-68.4). Con diferencia significativa ($p<0.05$ por Fisher) los que tenían Asma VS Otras Alergias Alimentarias y los Síntomas Gastrointestinales VS Dermatitis Atópica y Otras Alergias Alimentarias. Con predominio más alto en síntomas gastrointestinales. **Ver tabla 2 de resultados en anexo**

Cuando se realizaron los RDCPC a los 47 pacientes, los nueve positivos a APLV tuvieron los siguientes síntomas: GI 88.9% (N=8/9) IC 95% (109.4-68.4), Respiratorios 22.2% (N=2/9) (IC 95% 49.4-1), Dermatológicos 88.9% (N=8/9) (IC 95% 109.4-68.4), Nasaes 66.7% (N=6/9) (IC95% 97.5-35.9). Observando una significancia estadística ($p<0.05$ Fisher) en la presentación de los síntomas GI VS Respiratorios y entre síntomas Dermatológicos VS Respiratorios. Sin diferencia entre los GI y dermatológicos. **Ver tabla 3 de Resultados en Anexos.**

La frecuencia de Síntomas Gastrointestinales en el grupo de niños con APLV (comprobado por RDCPC) fue: Dolor Abdominal 100% (N=8/8) (IC 95% 100-100), Diarrea 37.5% (N=3/8) (IC95% 71-4), Vómito 37.5% (N=3/8) (IC95% 71-4), Reflujo GI 50% (N=4/8) (IC95% 84.5-15-4); Con diferencia significativa ($p < 0.05$ Fisher) en el de Dolor abdominal VS Diarrea, Vómito, Reflujo GI. **Ver tabla 4 de Resultados en Anexos.**

La frecuencia de síntomas respiratorios en los niños con APLV (por RDCPC) fue : Tos 100% (N=2/2) (IC95% 100-100), Dificultad respiratoria 50% (N=1/2) (IC95% 50-50). Sin diferencia estadística entre ellos. **Ver tabla 5 de Resultados en Anexos.**

La presencia de Síntomas Dermatológicos en la prueba de reto (RDCPC) positiva fue: Urticaria 88.9% (N=7/8) (IC95% 109.4-64.6), Angioedema 12.5% (N=1/8) (IC95% 35-1). La urticaria fue de más frecuente significativamente que el angioedema ($p < 0.05$ Fisher).

Ver tabla 6 de Resultados en Anexos.

De acuerdo al tiempo de las manifestaciones que se presentaron durante los retos positivos, se puede inferir que el mecanismo inmuno-patológico involucrado en la aparición de síntomas en el RDCPC en un grupo de niños con APLV al realizar el reto con verum, fue Mecanismo Tipo I (IgE) 77.8% (N=7/9) (IC 95% 104.9-50.6), Mecanismo Tipo IV (Mediado por células) 22.2% (N=2/9) (IC 95% 49.4-1). Con diferencia significativa entre el mecanismo tipo I VS mecanismo tipo IV, que predominó. **Ver tabla 7 de Resultados en Anexos.**

A 9 pacientes con diagnóstico de APLV se les realizó un RDCPC con leche de camello como verum con la técnica adecuada señalada previamente con dosis acumuladas más altas se valoraron síntomas cutáneos, dermatológicos, respiratorios, gastrointestinales y sistémicos. Y no se evidenciaron síntomas mediados por IgE (inmediatos) 2 horas posterior a alcanzar una dosis acumulada de 219ml. A estos 9 se les capacito y se les proporciono un hoja con el score de síntomas y se les administro una dosis de 200ml por 2 semanas para valorar respuesta tardía (Tipo IV) con seguimiento telefónico abierto y presencial después de 15 días del reto. Y los resultados fueron que no presentaron ninguna manifestación gastrointestinal, respiratoria, dermatológica o nasal tanto Tipo I como tipo IV o mixta.

15. Discusión

Como bien sabemos la alergia alimentaria se define como “efecto adverso para la salud derivado de una respuesta inmune específica, producida por la exposición a un determinado alimento”⁽¹⁾; sus manifestaciones pueden ser tanto inmediatas, como tardías. Las Inmediatas son mediadas por IgE tipo I (Anafilaxia, urticaria y angioedema), las no mediadas por IgE o tipo IV y mixta son tardías (Dermatitis Atópica y Esofagitis Eosinofílica).

De los 47 niños con sospecha a APLV los síntomas comúnmente fueron tanto lesiones cutáneas como síntomas abdominales lo cual concuerda con lo reportado por Sampson et al⁽¹⁾ y Fiocchi et al⁽²⁾ que refieren que hasta en el 92% de los pacientes con este padecimiento presentan una combinación de manifestaciones siendo de las más frecuentes los síntomas dermatológicos con 30-40%.⁽¹⁾

Al realizar el RDCPC nuevamente los síntomas que mas teníamos fueron dermatológicos como lo reportado por Sampson et al. en donde dice que los diagnósticos más frecuentes son urticaria aguda y eccema hasta un 30-40%. También encontramos alta proporción de síntomas gastrointestinales, también descrito por Sampson et al, refiriendo que las manifestaciones gastrointestinales también son frecuentes.

Encontramos diagnósticos concurrentes en los 9 pacientes con APLV, 88.9% padecía dermatitis atópica que es compatible con el punto reportado por Sampson et al. En el practice parameter 2014 se menciona que la alergia alimentaria tiene una alta concurrencia con otras enfermedades alérgicas como dermatitis atópica, asma y rinitis entre otras.

También demostramos que del total de la muestra (N=47) al realizar el método diagnóstico adecuado gold estándar solo el 19% se corroboró el diagnóstico, este porcentaje es alto comparado con una población general, en donde se reporta que la prevalencia de APLV es del 6%, pero es compatible con el tipo de pacientes que atendemos en nuestra consulta. Sin embargo al aplicar el método diagnóstico estricto un reto doble ciego la incidencia disminuye hasta más de un 70% como se pudo demostrar y reporto Sampson et al en PRACTALL de retos doble ciego placebos controlados.⁽⁴⁰⁾

No encontramos síntomas mediados por IgE y no mediados por IgE, a la administración de la leche de camello, no encontramos diferencia en la tolerancia de fórmula aminoacídica vs leche de camello. El 100% de los pacientes no tuvieron ninguna manifestación clínica

posterior al reto con leche de camello, esto concuerda con lo reportado por Ehlayel et al. en un grupo de niños 28 pacientes con diagnóstico confirmado de APLV se les administro leche de camello sin presentar manifestaciones clínicas.

16. Conclusiones

Gracias a nuestros resultados observamos que las manifestaciones gastrointestinales son las más frecuentes en alergia alimentaria, seguida de las dermatológicas, y son desencadenadas por mecanismo inmunológico tipo I.

Concordamos que el gold estándar diagnóstico en alergia alimentaria es el RDCPC, ya que aplicando el método diagnóstico estricto del 100% de una muestra disminuye de un 10-20% el diagnóstico.

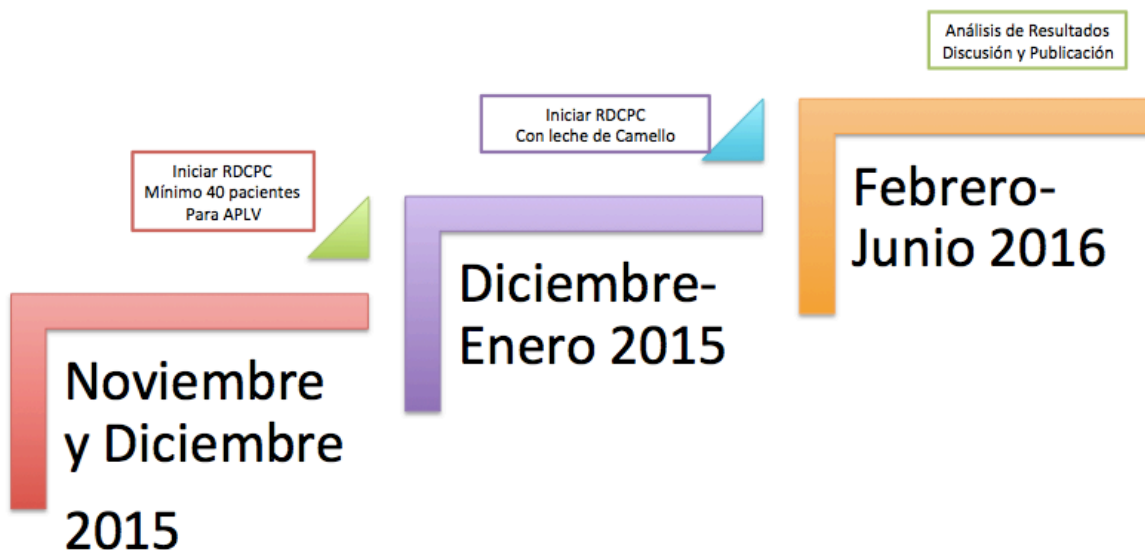
La leche de camella fue igual de segura y tolerada como la fórmula aminoacídica.

La leche de camello podría considerarse una alternativa para pacientes con APLV presentando el beneficio de mejor sabor.

17. Limitaciones del Estudio

La principal limitación es que contamos con un límite de abastecimiento de leche de camello que esta previsto para una muestra de máximo 40 pacientes por lo que no podremos incluir una mayor cantidad de individuos.

18. Cronograma de Actividades



19. Bibliografía

1. Sampson HA, Aceves S, Bock SA, James J, Jones S, Lang D, et al; Food allergy: A practice parameter update—2014, *J Allergy Clin Immunol.* 2014 Nov;134(5):1016-25.
2. Fiocchi A, Brozek J, Schunemann H, Bahna S.L., von Berg A, Beyer K: World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cows milk Allergy (DRACMA) Guidelines. *Pediatr Allergy Immunol* 2010; 21 (Suppl. 21): 1-125
3. Järvinen KM, Sicherer SH, Sampson HA, Nowak-Wegrzyn A, Use of multiple doses of epinephrine in food-induced anaphylaxis in children. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122:133.
4. Uguz A, Lack G, Pumphrey R, Ewan P., Warner J., Dick J., et al. Allergic reactions in the community: a questionnaire survey of members of the anaphylaxis campaign. *Clin Exp Allergy* 2005; Jun: 35(6); 746-50.
5. Allergen nomenclature WHO/IUIS
6. Ehlayel M.S., Hazeima K.A., Al-Mesaifri F., Bener A.; Camel Milk: An alternative for cow's milk allergy in children, *Allergy Asthma Proc* 2011; 32:255-258
7. Rona RJ, Keil T, Summers C, Gislason D., Zuidmeer L., Sigurdardottir ST., et al. The prevalence of food allergy: a meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol*: Sep; 120 (3) 2007;638-43.
8. Z Farah. Camel Milk. Swiss Federal of Technology. 2011 Elsevier

9. Ronald de Almeida R. Camel Milk: Characteristics and Perspectives for use in clinical Practice. *Rev Chil Nutr*; JUN 2011 Vol. 38, N2, 211-216
10. Konuspayeva G, Faye B, Loiseau G. The composition of camel milk: A meta-analysis of the literatura data; *Journal of food composition and analysis* 22 (2009) 95-101
11. Etiquetado Nutricional del Producto
12. Nutrition of Normal Infants Samuel J. Fomon 1993
13. Ehlayel M, Bener A, Hazeima K., Al-Mesaifri; Camel Milk Is a Safer Choice tan Goat Milk for feeding Children with Cow milk Allergy. *International Scholarly Research Network ISNR Allergy*. Vol 2011, ID 391641
14. Abderrahmane F., Mezmaze F, Chekroun A., Saidi D.,Kheroua O., In vitro Digestibility of the Dromedary whey proteins: potential uses in infant mil allergies; *Int J Pharm Pharm Sci*; 2015; Vol 7, 115-120.
15. Jatinder Bathla. Use of Soy Protein-Based Formulas in Infant Feeding, *American Academy of Pediatrics*, 2008; 121, 1062.
16. Shabo Y, Barzel R., Margoulis M., Yagil R; Camel Milk for Food Allergies in Children. *IMAJ* 2005;7: 796-798.
17. Bock A.S., Sampson H.A., Atkins F.M., Zeiger R., Lehrer S., Sachs M. Et al Double-blind, placebo-controlled food challenge (DBPCFC) as an office procedure: A manual; *J Allergy Clin Immunol* December 1988: 82: 986-97.
18. Colver AF, Nevantaus H, Macdougall CF, Cant AJ. Severe food-allergic reactions in children across the UK and Ireland, 1998-2000. *Acta Paediatr* 2005; 94:689.
19. Huang F, Kim J.S.; IgE-Mediated Cow's Milk Allergy in Children; *Curr Allergy Asthma Rep* (2012) 12:630–640.
20. Abdalla E.B., El-Halim A., Farouk M., El-Rahman Salama O., Khalil F.A., Seioudy A.F. Milk production potential in Maghrebi she-camels; *Small Ruminant Research* 123(2015)129-135.
21. Restani P., Gaiaschi A., Plebani A., Beretta B., Cavagni G., Fiocchi A. Cross-reactivity between milk proteins from different animal species, *Clinical and Experimental Allergy* 1999, Volume 29, 997-1004.
22. El-Hatmi H., Girardet J.M., Gaillard J.L., Yahyaoui M.H, Attia H., Characterisation of whey proteins of camel (*Camelus dromedarius*) milk and colostrum, *Small Ruminant Research* 70 (2007) 267-271.
23. Najeeb S. Al-Zoreky, Mutlag M. Suitability of Camel Milk for Making Yogurt; *Food Sci. Biotechnol.* 24(2): 601-606 (2015).
24. Khabiri A.A., Tahmoospur M., Nassiri M.R., Sekhavati M.H., Mapping of transcription factor binding Region of kappa casein (CSN3) gene in Iranian Bacterianus and Dromedaries camels; *International journal of Advanced Biological and Biomedical Research*; Volume 2, Issue 5, 2014: 1726-1733.
25. De Greef E., Bruno Hauser, Diagnosis and management of cow's milk protein allergy in infants; *World J Pediatr*, Vol 8 No 1, February 15, 2012.
26. Merin U, Bernstein S, A comparative study of milk serum proteins in camel (*Camelus dromedarius*) and bovine colostrum, *Livestock Production Science* 67 (2001) 297-301.
27. Faye B., Bengoumi M., Comparative milk and serum colessterol content in dairy cow and camel, *Journal of King Saud University- Science* (2015) 27, 168-175.

28. Shamsia S.M., Nutritional and therapeutic properties of camel and human milks, *International Journal of Genetics and Molecular Biology* ; July 2009; Vol. 1 (2), 52-58.
29. Shafiur M., , Thermal characteristics of freeze-dried camel milk and its major components, *Thermochimica Acta* 549 (2012) 116-123.
30. Almeida Cardoso R, Protective Action of Camel Milk in Mice Inoculated with *Salmonella enterica*, *IMAJ*, Vol 15, January, 2013.
31. Restani P., Barbara Beretta, Cross-reactivity between mammalian proteins, *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002; 89 11-15.
32. Elsayed I. El-Agamy, Are camel milk proteins convenient to the nutrition of cow milk allergic children?; *Small Ruminant Research* 82(2009) 1-6.
33. Nikkhah A, Milk for Humans: Evolving Perceptions of an All-Time Mother Science, *Russian Agricultural Sciences*, 2012, Vol 38, No.4, 328-336.
34. Ronald RA, Cardoso, Consumption of camel's milk by patients intolerant to lactosa. A preliminary study, *Revista Alergia México* 2010; 57(1) 26-32.
35. Saleh H. Salem, Amino acids content and electrophoretic profile of camel milk casein from different camel breeds in Saudi Arabia, *Saudi Journal of Biological Sciences* (2012) 19,177-183.
36. Salami M, Reza Y.; Enzymatic digestion and antioxidant activity of the native and molten globule states of camel α -lactoalbumina: Possible significance for use in infant formula; *International Dairy Journal* 19 (2009) 518-523.
37. Osborn DA, Sinn JKH; Formulas containing hydrolysed protein for prevention of allergy and food intolerance in infants (Review); *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 4. Art. No.: CD003664.
38. Sami L. Bahna , Hypoallergenic formulas: optimal choices for treatment versus prevention; *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2008; 101: 453-459.
39. Van Erp F., Knulst A.C., Meijer Y., Gabriele C., Van der Ent C.; Standardized food challenges are subject to variability in interpretation of clinical symptoms; *Clinical and Translational Allergy* 2014; 4:43.
40. Sampson H.A., van Wijk R.G., Bindslev-Jensen C., Sicherer S, Teuber S.S. et al; Standardizing double blind, placebo- controlled oral food challenges: American Academy of Allergy and Clinical Immunology PRACTALL consensus report; *JACI*; 2012.10.017, 1260-1274
41. Nowak-Wegrzyn A., Katz Y.,Mehr S.S; Non-IgE-mediated gastrointestinal food allergy; *J Allergy Clin Immunol* 2015;135:1114-24.
42. Gaudin J-C, Rabesona, H.,Choiset Y., Yeretssian G., Chobert J-M., Sakanyan V. ; Assessment of the immunoglobulin E-mediated immune response to milk-specific proteins in allergic patients using microarrays; *Clinical and Experimental Allergy*, (2008) 38 : 686–693. 42.
43. Tsabouri S., Douros K, Priftis N.; Cow's Milk Allergenicity; *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders - Drug Targets*, 2014, 14, 16-26.
44. Pedrosa M., Pascual. CY., Larco JI., Esteban MM.; A Comparative Study of Taste, Smell, and Texture Evaluated by Healthy Volunteers; *J Investig Allergol Clin Immunol* 2006; Vol. 16(6): 351-356
45. Bhatia J., Greer Frank, Use of Soy Protein-Based Formulas in Infant Feeding; *Pediatrics*; Mayo 2008; Volume 121, Number 5.1062-1068.

46. Al-Hammadi S., El Hassan T., Al- Reyami L.; Anaphylaxis to camel milk in an atopic Child; Allergy 65 (2010) 1622-1629.
47. Maslin K, Oliver E.M., Scally K.S., Atkinson J., Foote Keith, Venter Carina et al Nutritional adequacy of a cows' milk exclusion diet in infancy; Clinical and Translational Allergy, 2016, 6 (20)2-8.

20. Anexos

SCORE O PUNTUACIONES DE RETO (MODIFICADO POR BOCK, NOWAK- WEGRZYN Y COLS.)(40)

1. Piel

A. Rash o eritema % de área corporal afectada_____

B. Prurito

0 = Ausente

1 = Verde Leve, prurito ocasional

2 = Verde Moderado, prurito continuo por más de 2 minutos

3 = Anaranjado Grave, prurito persistente con lesiones de rascado

C. Urticaria/Angioedema

0 = Verde Ausente

1 = Anaranjado Leve, < 3 habones, o edema leve en labios

2 = Rojo Moderado, < 10 habones, > 3 habones o edema significativo en labios

3 = Rojo Grave, compromiso generalizado

D. Rash

0 = Ausente

1 = Verde Leve, Algunas áreas con débil eritema

2 = Anaranjado Moderado, áreas con eritema

3 = Rojo Grave, Eritema marcado generalizado >50%

II. Vías respiratorias superiores

A. Estornudos/ prurito nasal

0 = Ausente

1 = Verde Leve, estornudos y prurito ocasional

2 = Anaranjado Moderado, estornudos < 10, prurito nasal intermitente, compromiso ocular

3 = Rojo Grave, prurito nasal y ocular continuo, hieperemia periocular, estornudos continuos, rinorrea persistente

III. Vías respiratorias inferiores

A. Sibilancias

0 = Ausente

1 = Rojo Leve, sibilancias espiratorias a la auscultación

2 = Rojo Moderado, sibilancias espiratorias o inspiratorias a la auscultación

3 = Rojo Grave, uso de músculos accesorios, sibilancias audibles

B. Laringe

0 = Ausente

1 = Anaranjado Leve, > 3 episodios discretos de aclarar la garganta o tos, o prurito persistente en garganta / dolor de garganta

2 = Rojo Moderado, ronquera o tos frecuente

3 = Rojo Grave, estridor

IV. Gastrointestinal

A. Molestias subjetivas

0= Ausente

1 = Anaranjado Leve, dolor abdominal o náuseas, prurito en boca o garganta

2 = Anaranjado Moderado, dolor abdominal o náuseas frecuentes con actividad normal

3 = Anaranjado Grave, dolor abdominal o náuseas con aflicción y disminución de la actividad

B. Molestias objetivas

0= Ausente

1 = Anaranjado Leve, 1 vómito o diarrea

2 = Rojo Moderado, 2-3 episodios de vómito o diarrea o 1 de cada uno

3 = Rojo Grave, > 3 episodios de vómito o diarrea o más de 2 de cada uno

V. CARDIOVASCULAR / NEUROLOGICO

0= Frecuencia cardiaca normal o presión arterial de base o normal para la edad

1 = Anaranjado Leve, respuesta subjetiva (débil o mareado) o taquicardia

2 = Rojo Moderado, caída de la presión arterial > 20% de base, o cambios significativos en estado neurológico

3 = Rojo Grave, colapso cardiovascular o signos de alteración de la circulación o inconsciencia

INTERPRETACIÓN

Verde

- No suele ser una indicación para detener la dosificación.
- No es generalmente suficiente para considerar un reto positivo.

Naranja

- Precaución, la dosificación podría proceder, o se retrasa una dosis, o una dosis repetida en lugar de aumentar.

POSITIVO

- Si está clínicamente indicado, la dosis se detiene.
- Los síntomas que se repiten por 3 dosis, o persisten (por ejemplo, 40 minutos) son más propensos de una reacción que cuando estos síntomas son transitorios y no reproducibles.
- 3 o más áreas de puntuación en naranja es más probable que presenten una verdadera respuesta.

Rojo

POSITIVO

- Objetivo síntomas que indican una verdadera reacción
- Por lo general, es una indicación para detener la dosificación.

ALIMENTOS CON PROTEÍNA DE LECHE DE VACA

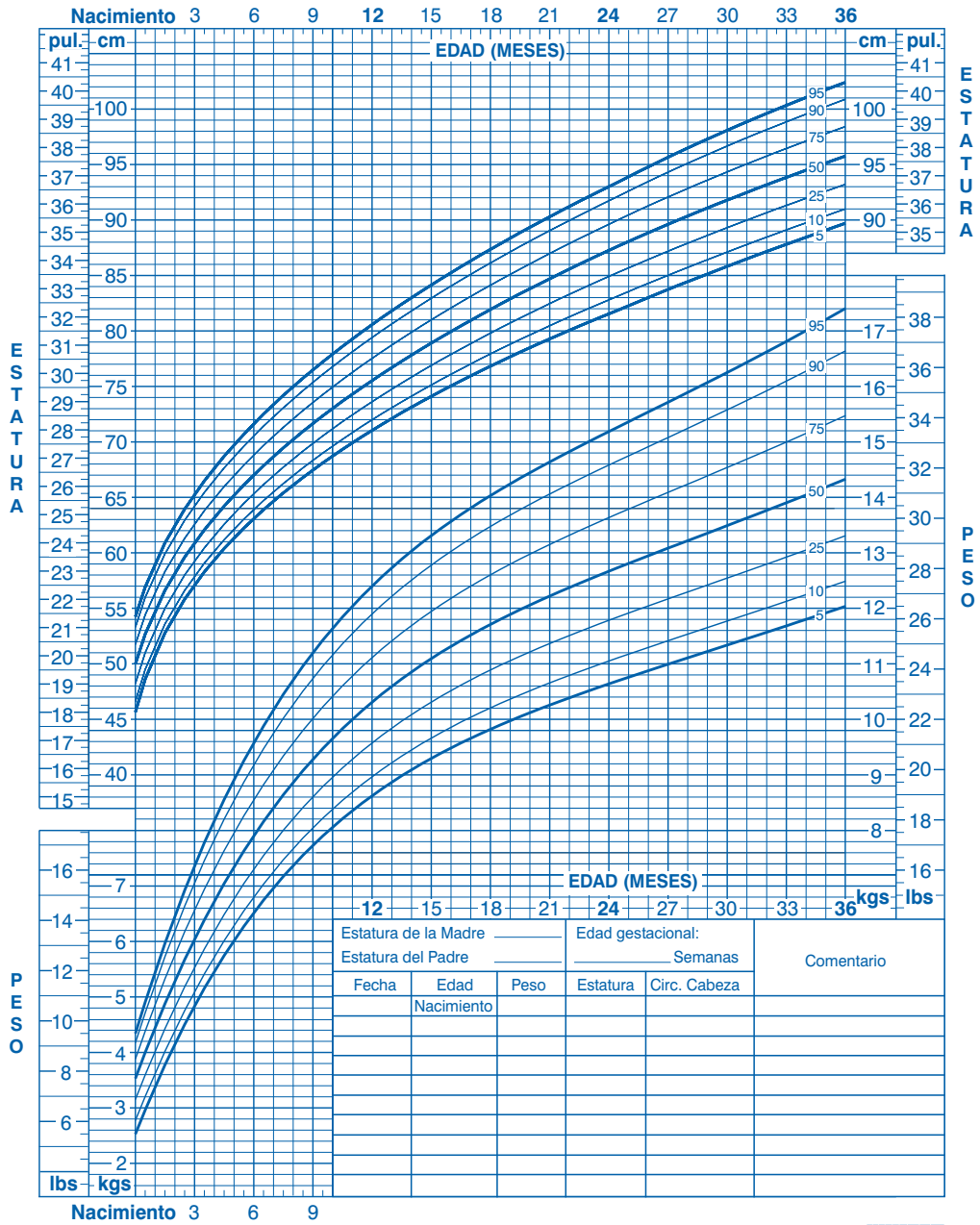
Leche fresca o evaporada	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
Leche en polvo o evaporada	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
Leche maternizada incluso HA	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
Todas las leches (entera, descremada o semidescremada)	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
Queso todos sus tipos o presentaciones	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
Nata	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
Crema	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
Caramelos	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>

Suero de Leche	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
Yogur (natural o con frutas)	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
Crema light	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
Postres preparados con leche	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
Mantequillas	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
Pasteles	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
Los Purés	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
Mayonesa	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
Pan	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
Salchichas y embutidos	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
Hamburguesas (Carne empanizada)	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
Alimentos empanizados (Pescado)	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
<p>O alimentos con presencia de : Sólidos lácteos, suero lácteo, Proteínas lácteas, caseína, caseinatos, lactoalbúmina, lactosa, lactoglobulina, lactoferrina, lactato, ácido láctico, lactulosa. Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/></p>	

Nacimiento a 36 meses: Niños
Percentiles de Estatura por edad y Peso por edad

Nombre _____

de Archivo _____



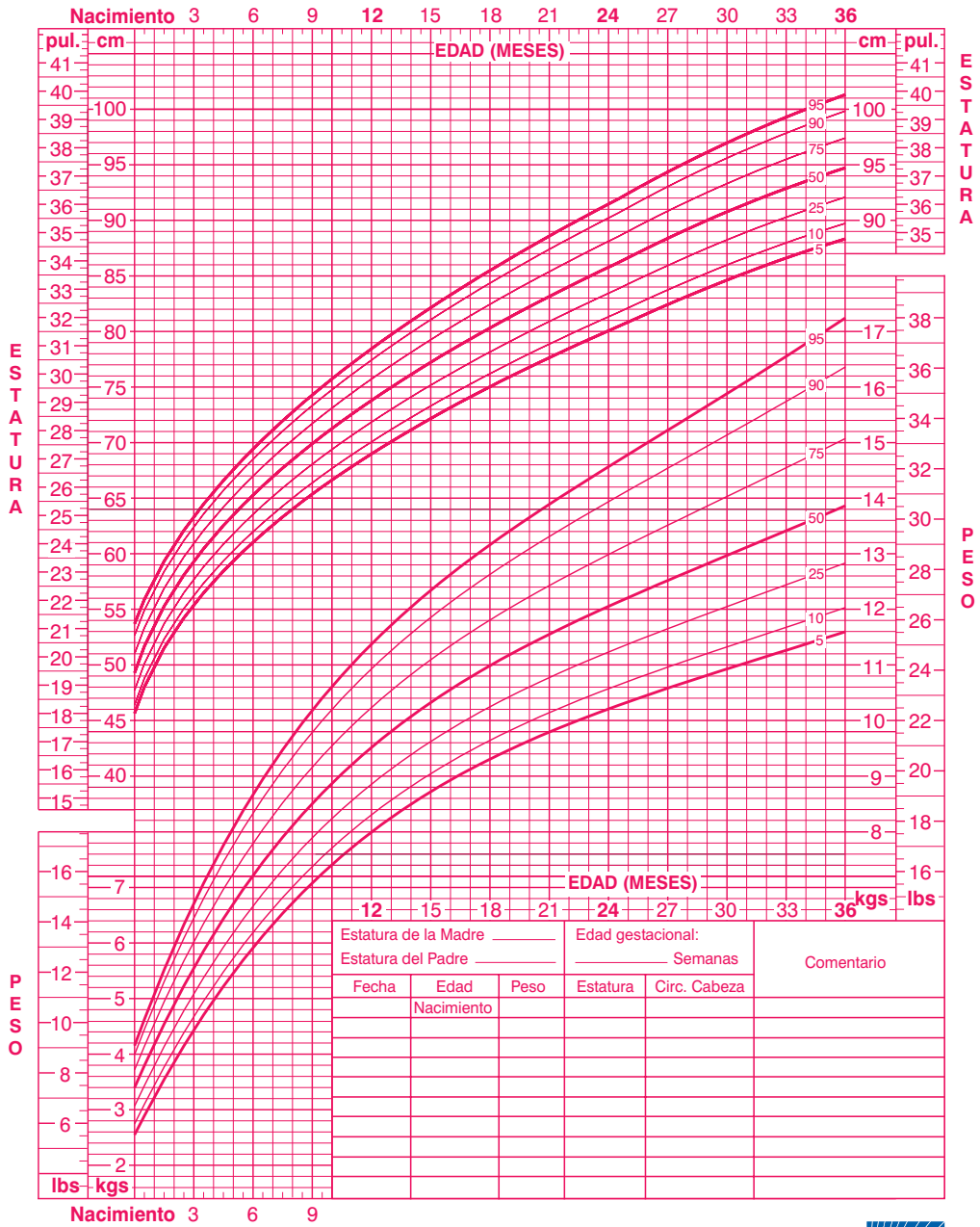
Publicado el 30 de mayo del 2000 (modificado el 20 de abril del 2001).
 FUENTE: Desarrollado por el Centro Nacional de Estadísticas de Salud en colaboración con el Centro Nacional para la Prevención de Enfermedades Crónicas y Promoción de Salud (2000).
<http://www.cdc.gov/growthcharts>



Nacimiento a 36 meses: Niñas
Percentiles de Estatura por edad y Peso por edad

Nombre _____

de Archivo _____



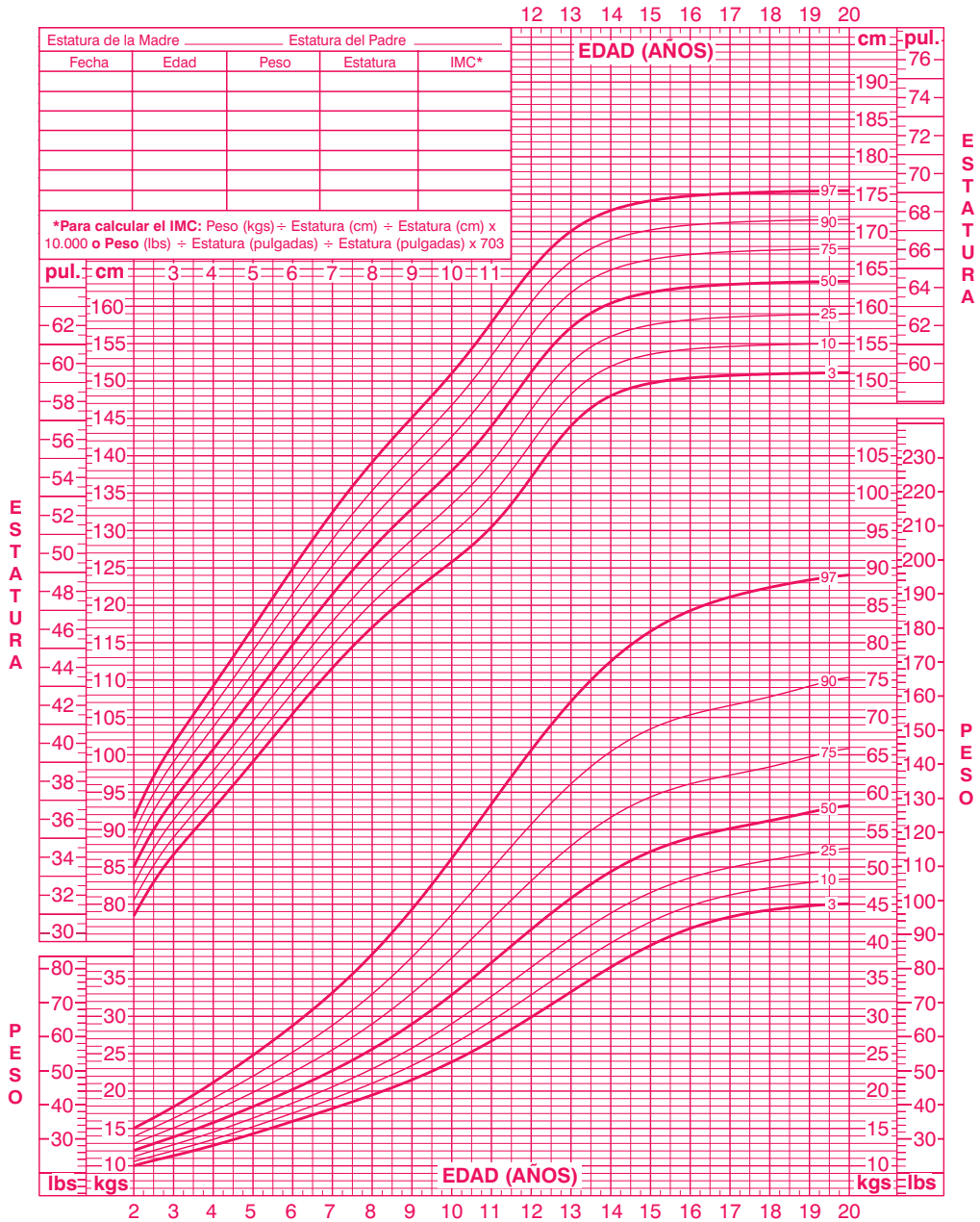
Publicado el 30 de mayo del 2000 (modificado el 20 de abril del 2001).
 FUENTE: Desarrollado por el Centro Nacional de Estadísticas de Salud en colaboración con el Centro Nacional para la Prevención de Enfermedades Crónicas y Promoción de Salud (2000).
<http://www.cdc.gov/growthcharts>



2 a 20 años: Niñas
Percentiles de Estatura por edad y Peso por edad

Nombre _____

de Archivo _____



Publicado el 30 de mayo del 2000 (modificado el 21 de noviembre del 2000).
 FUENTE: Desarrollado por el Centro Nacional de Estadísticas de Salud en colaboración con el Centro Nacional para la Prevención de Enfermedades Crónicas y Promoción de Salud (2000).
<http://www.cdc.gov/growthcharts>



SAFER • HEALTHIER • PEOPLE™



**ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
SECRETARÍA DE SALUD
COMISION FEDERAL PARA LA PROTECCION
CONTRA RIESGOS SANITARIOS
COMISION DE AUTORIZACION SANITARIA**

Oklahoma No. 14, Col. Nápoles, CP. 03810, México D.F.

PERMISO SANITARIO PREVIO DE IMPORTACION				Fecha de Expedición: 15 de julio de 2015			
Número de Autorización: 153300102B0237				Vigencia Desde: 15/07/2015 Hasta: 13/08/2015			
CON FUNDAMENTO EN LOS ARTICULOS 29 FRACC. XII Y XXI DE LA LEY ORGANICA DE LA ADMINISTRACION PUBLICA FEDERAL, 194, 283, 284, 285 Y 369 DE LA LEY GENERAL DE SALUD, 228 Y 232, DEL REGLAMENTO DE CONTROL SANITARIO DE PRODUCTOS Y SERVICIOS Y 14 DEL REGLAMENTO DE LA COMISION FEDERAL PARA LA PROTECCION CONTRA RIESGOS SANITARIOS, SE EXPIDE EL PRESENTE PERMISO EN FAVOR DE:							
HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO FEDERICO GOMEZ (ACTOS QUIRURGICOS Y/O OBSTETRICOS) R.F.C.: HIM 871203BS0				ORIGEN: ARE			
ADUANA: AEROPUERTO INTERNACIONAL DE LA CIUDAD DE MEXICO				PROCEDENCIA: ARE			
DESCRIPCION DE LA MERCANCIA	FRACCION	LOTE	CANTIDAD	UNIDAD	CANTUM	UMT	
LECHE DE CAMELLO EN POLVO PASTEURIZADA DESCREMADA	04021001	S.M.P.A. 24.0-15 PZ.20	20	Kilogramos	20	KILO	
REQUISITOS QUE SE DEBERAN CUMPLIR: IMPORTACION SIN RESTRICCION							
EN ATENCION A SU SOLICITUD RECIBIDA EL 08 DE JULIO DEL AÑO EN CURSO, MEDIANTE EL CUAL SOLICITA PERMISO SANITARIO PREVIO DE IMPORTACION DE MUESTRAS SIN VALOR COMERCIAL Y QUE SERAN UTILIZADAS EXCLUSIVAMENTE PARA REALIZAR EL PROTOCOLO DE ESTUDIO-TOLERANCIA A LA LECHE DE CAMELLO EN PACIENTES CON ALERGIA A LA PROTEINA DE LECHE DE VACA, ME PERMITO INFORMARLE QUE ESTA COMISION FEDERAL, CON FUNDAMENTO EN LOS ARTICULOS CITADOS ARRIBA, ASI COMO EL 285 DE LA LEY GENERAL DE SALUD, 1 Y 234 DEL REGLAMENTO DE CONTROL SANITARIO DE PRODUCTOS Y SERVICIOS Y SIN INTERFERIR CON LAS DISPOSICIONES DE OTRAS DEPENDENCIAS OFICIALES, AUTORIZA LA IMPORTACION DEL PRODUCTO Y CANTIDAD YA LISTADO, UNA VEZ QUE CUBRA LA CANTIDAD AMPARADA EN EL PRESENTE PERMISO; EL ORIGINAL DEBERA QUEDAR EN PODER DE LA ADUANA.							
LA SECRETARÍA DE SALUD CON FUNDAMENTO EN LOS ARTICULOS 378 DE LA LEY GENERAL DE SALUD, PODRA INVALIDAR LA PRESENTE AUTORIZACION, PUDIENDO APLICAR LAS MEDIDAS DE SEGURIDAD SANITARIA POR INCUMPLIMIENTO DE ESTA LEY, SUS REGLAMENTOS Y DEMAS DISPOSICIONES LEGALES APLICABLES.							
ATENTAMENTE							
 J. B. JANNOR HENDRICK HERNÁNDEZ CESAR GERENTE DE IMPORTACIONES Y EXPORTACIONES DE ALIMENTOS, PLASTIC Y OTROS En ejercicio de la facultad delegada por el artículo noveno, del Acuerdo por el que se delegan las facultades que se señalan, en los órganos administrativos que en el mismo se indican, publicado con fecha 7 de Abril de 2010 en el DOF.							

ESTE DOCUMENTO ES DE CARACTER INDIVIDUAL E INTRANSFERIBLE. NO SERA VALIDO SI PRESENTA BORRADURAS O EMBENDADURAS DE NO SER UTILIZADO ESTE PERMISO DEBE RECURSARSE A ESTA AUTORIDAD PARA SU CANCELACION



3 de septiembre del 2015

MYZ. JOAQUÍN BRAULIO DELGADILLO ÁLVAREZ
DIRECTOR GENERAL
DIRECCIÓN GENERAL DE SALUD ANIMAL
SENASICA
PRESENTE:

En seguimiento al oficio No. 800.02.03.01.03.-0300/2015 del 8 de julio del 2015. Donde se pide atender la solicitud de parte del Hospital Infantil de México "Federico Gómez" particularmente sobre la autenticidad del certificado número FHCR-31082015-0037 de fecha 31/08/2015, emitido por DUBAI MUNICIPALITY FOOD CONTROL DEPARTMENT, P.O. BOX: 67 DUABIA/UAE, el cual se anexa una copia escaneada ya que el original es muy difícil de obtener, siendo estampado por el Ministerio de Relaciones Exteriores de los Emiratos Árabes Unidos se verifica su veracidad con la cual el proceso de retiro puede continuar con la mayor rapidez para que el paquete sea retirado lo más pronto posible.

- El contenido a retirar consta de 20 paquetes de 1kg cada uno conteniendo leche de camello en polvo descremada y pasteurizada de la marca Camelicious®, No. de lote S.M.P.A-24-D-15.P2
 1. Se anexa la copia escaneada a color la cual esta embajada toma como original. Y la califica como veraz y válida para el proceso.
 2. Nombre: EMIRATES INDUSTRY FOR CAMEL MILK AND PRODUCTS
Dirección: P.O. Box: 294236, Tel: 042281034, Fax:042281039, e-mail: info@camelicious.ae, United Arab Emirates
 3. El país está libre de fiebre AFTOSA.
 4. Los animales de donde proviene el producto son sanos y cumplen con todas las normas establecidas en el país.
 5. El producto fue elaborado en un establecimiento bajo el control de las autoridades municipales de Dubai, una de las autoridades más específicas en cuanto a control de sanidad se refiere.
 6. El producto de leche de camello fue pasteurizado calentándolo a una temperatura mínima de 72 grados centígrados por un mínimo de 15 segundos.
 7. Siendo esta leche para consumo humano. Y no presentando ningún inconveniente para ser consumido.

Embajada de los Emiratos Árabes Unidos





**SERVICIO NACIONAL DE SANIDAD, INOCUIDAD
Y CALIDAD AGROALIMENTARIA
DIRECCION GENERAL DE SALUD ANIMAL
HOJA DE REQUISITOS ZOOSANITARIOS**



1816306163

DATOS DEL SOLICITANTE		
Nombre ó Razón Social HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO "FEDERICO GOMEZ"		
DATOS DE LA COMBINACION A IMPORTAR		
Especie : CAMELIDA Función / Producto : LECHE DE CAMELLA PARA INVESTIGACIÓN País de Origen : EMIRATOS ARABES UNIDOS País de Procedencia : EMIRATOS ARABES UNIDOS Combinación : 18-1-8306-ARE-ARE		
REQUISITOS A CUMPLIR POR EL IMPORTADOR		
<p>El Hospital Infantil de México "Federico Gómez", importa el siguiente producto:</p> <p>* 20 paquetes de 1 kg cada uno conteniendo leche de camello en polvo descremada y pasteurizada de la marca Camelocious®, Na. de lote S.M.P.A.-24-D-15.P2.</p> <p>1. Presentar Certificado Sanitario Oficial No. FHCR-31082015-0037 de fecha 31/08/2015 original expedido por la autoridad correspondiente del país de origen que señala:</p> <p>a) Indicar el nombre y domicilio del importador y exportador. b) Que el producto ha sido inspeccionado y cumple con los estándares y especificaciones. c) Que el producto leche de camello fue pasteurizado a una temperatura mínima de 72°C por un mínimo de 15 segundos. d) Que será destinado al Hospital Infantil Federico Gómez, Alergia e Inmunología Clínica Pediátrica, Calle Dr. Márquez, No. 162, Cuauhtémoc, doctores 06720 Ciudad de México D.F.</p> <p>2.- Presentar original y copia simple del certificado de control de calidad, o bien de análisis de los lotes a importar, emitido por la empresa fabricante. Para el caso de presentar la copia esta deberá venir firmada en original por el Dr. Christian Rodrigo Alcocer Arreguin (especificando claramente: nombre, cargo, firma y fecha). El personal de la oficina de Inspección de Sanidad Agropecuaria retendrá únicamente la copia después de cotejarla.</p> <p>3.- Presentar lista de empaque o "invoice" de fecha 31 de agosto del 2015, en el que indique al producto a importar, cantidades y lote. El personal de la Oficina de Inspección de Sanidad Agropecuaria retendrá únicamente la copia después de cotejarla.</p> <p>4.- Presentar copia del documento emitido por la Embajada de los Emiratos Árabes Unidos de fecha 3 de septiembre del presente, en el que confirma la autenticidad del certificado número FHCR-31082015-0037 de fecha 31/08/2015 y que además señala:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Que los animales de donde proviene el producto son sanos y cumplen con todas las normas establecidas en el país, - El producto fue elaborado en un establecimiento bajo el control de las autoridades municipales de Dubái, una de las autoridades más específicas en cuanto al control de sanidad se refiere. - Siendo esta leche para consumo humano. Y no presentando ningún inconveniente para ser consumida. <p>5.- El material debe ser utilizado bajo estrictas medidas de bioseguridad y antes de ser desechado junto con cualquier material con el que haya tenido contacto, deberá ser sometido a esterilización en autoclave. Lo anterior deberá quedar asentado en el registro de bitácora de trabajo correspondiente.</p> <p>6.- Queda estrictamente prohibida la importación de material que contenga en cualquier forma los agentes causales de las enfermedades citadas en el artículo 2 del "Acuerdo mediante el cual se enlistan las enfermedades y plagas de los animales, exóticas y endémicas de notificación obligatoria en los Estados Unidos Mexicanos", publicado en el Diario Oficial de la Federación el 20 de septiembre de 2007.</p> <p>7.- El Oficial de Sanidad Agropecuaria, Acuicola y Pesquera (OSAAP) retendrá el original de la Hoja de Requisitos Zoonosantarios (HRZ) una vez realizada la importación.</p> <p>La presente Hoja de Requisitos Zoonosantarios no exime al importador de dar cumplimiento con trámites y/o documentos requeridos por otras autoridades.</p>		
ADUANAS AUTORIZADAS		
Fecha de Expedición : 14-09-2015	Vigencia al : 13-11-2015	Pago de Derechos : Pag. : 1



SECRETARÍA DE AGRICULTURA,
GANADERÍA, DESARROLLO
RURAL, PESCA Y ALIMENTACIÓN

SERVICIO NACIONAL DE SANIDAD, INOCUIDAD
Y CALIDAD AGROALIMENTARIA
DIRECCION GENERAL DE SALUD ANIMAL
HOJA DE REQUISITOS ZOOSANITARIOS



1816305163

DATOS DEL SOLICITANTE		
Nombre ó Razón Social HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO "FEDERICO GOMEZ"		
DATOS DE LA COMBINACION A IMPORTAR		
Especie : CAMELIDA		
Función / Producto : LECHE DE CAMELLA PARA INVESTIGACIÓN		
País de Origen : EMIRATOS ARABES UNIDOS		
País de Procedencia : EMIRATOS ARABES UNIDOS		
Combinación : 18-1-8205-ARE-ARE		
AEROPUERTO INT. CD. MEXICO		

CARTA DE CONSENTIMIENTO

“Ensayo doble ciego controlado, cruzado, para evaluar la tolerancia de leche de camello en niños con alergia a la proteína de leche de vaca.”

Nombre del Niño: _____ Fecha: _____
N^o Registro: _____ N^o Paciente del estudio: _____

Su hijo(a) ha sido invitado(a) a participar en este estudio junto con otros niños. Sabemos que su hijo(a) tiene alergia a la proteína de la leche de vaca; si usted y su niño(a) desean participar, se le dará leche de camello para ver si puede tolerar este alimento.

¿Porqué se está haciendo este estudio?

El propósito del estudio es para evaluar si los niños con alergia a la proteína de leche de vaca pueden tolerar leche de camello.

¿Qué procedimientos se le realizarán a mi hijo(a)?

Se le realizarán a usted algunas preguntas con respecto a la salud de su hijo, y se le realizara un reto con leche de camello para poder ver si su hijo(a) la tolera o no, la forma de realizar este reto es que un día la(o) citaremos para darle a su hijo(a) leche de camello y otro una formula aminoacídica (que es una leche que se les da a los niños con este problema). Ni usted ni su hijo (a), ni el médico que la administra sabrán cuando le dan uno u otro alimento. Durante la administración se realizará una exploración física completa de su hijo(a) y se le preguntará acerca de síntomas que tenga.

En caso de que tolere la primera leche, se le administrará diariamente 250ml de la misma durante 1 semana posterior a lo cual se le darán los resultados.

¿Qué riesgos o daños tiene mi hijo al tomar leche de camello?

El riesgo que presenta su hijo es que no tolere la leche de camello y manifiesta síntomas con su administración como dolor abdominal, diarrea, vomito, o ronchas en el cuerpo, las reacciones graves como anafilaxia se pueden presentar en un número muy bajo de pacientes. Siempre se realizará la administración de la leche en el Servicio de Alergia por lo que de tener algún síntoma verificaremos su correcto tratamiento.

¿Qué beneficios obtengo al participar en este estudio?

Durante el tiempo del estudio y en caso de tolerar leche de camello se le proporcionará una dotación suficiente para que su hijo (a) la tome por 6 meses.

Se les informará al final del estudio los resultados obtenidos.

Usted no está bajo ninguna obligación de participar en el estudio. Si usted y el niño(a) no desean participar, simplemente indíquelo al médico y la atención que se brinda en la Clínica de Alergia del Hospital no cambiará en lo absoluto.

Entiendo que yo _____ estoy permitiendo que mi hijo(a) participe voluntariamente en el estudio. Yo puedo retirarlo(a) en cualquier momento sin perjuicio o pérdida de cualquier beneficio, que por otro lado, el niño(a) y yo tenemos derecho.

Cualquier pregunta que yo tenga relacionada con algún aspecto de este estudio o con mi derechos como persona en investigación, será contestada por la **Dra. Blanca E. Del Rio Navarro** (Médico Alergólogo e Investigador Principal) al **52289917 ext. 2150**

---/---/----

Nombre y firma del padre o tutor

---/---/----

Nombre y firma del Investigador

---/---/----

Nombre y firma del testigo 1

Dirección: _____

Relación con el paciente: _____

---/---/----

Nombre y firma del testigo 2

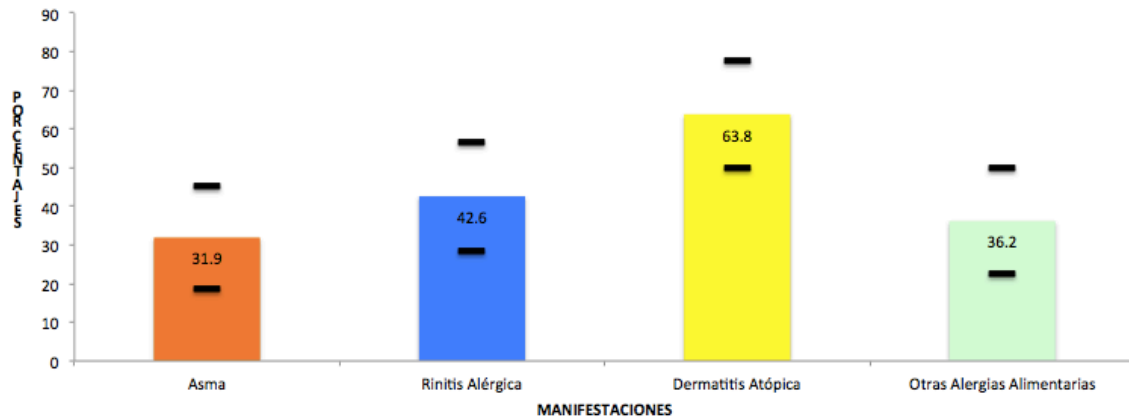
Dirección: _____

Relación con el paciente: _____

Lugar y Fecha: _____

Tabla 1 de Resultados.-

Frecuencia de enfermedades alérgicas en un grupo de niños con probable diagnóstico de APLV



Frecuencia e IC 95%

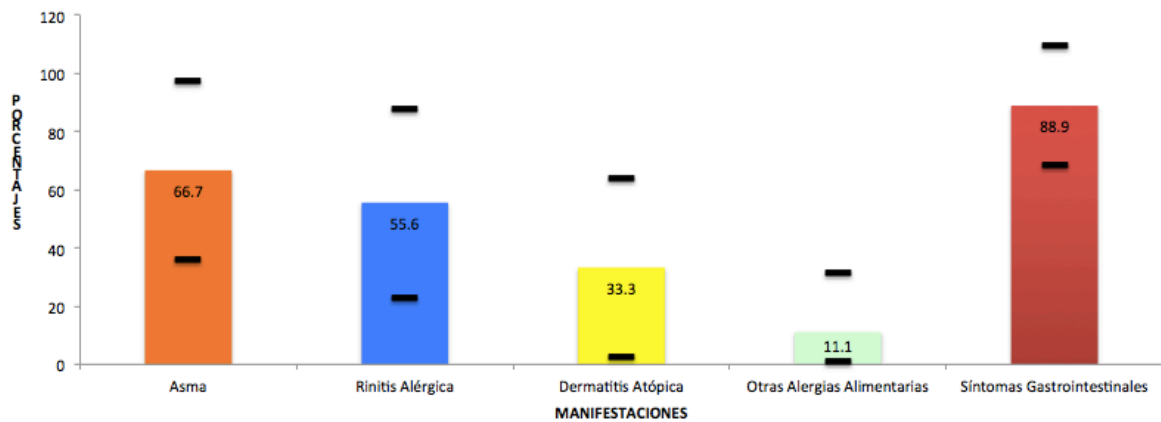
N= 47 de 1 a 5 años

*p<0.05 Asma VS Dermatitis Atópica por Chi 2

*p<0.05 Dermatitis Atópica vs alergia a otros alimentos

Tabla 2 de Resultados.-

Frecuencia de enfermedades alérgicas en un grupo de niños con APLV comprobada con reto doble ciego controlado por placebo



Frecuencia e IC 95%

N= 9 de 1 a 5 años

*p<0.05 Asma VS Otras Alergias Alimentarias por Fisher

*p<0.05 Síntomas Gastrointestinales VS Dermatitis Atópica y Otras Alergias Alimentarias

Tabla 3 de Resultados.-

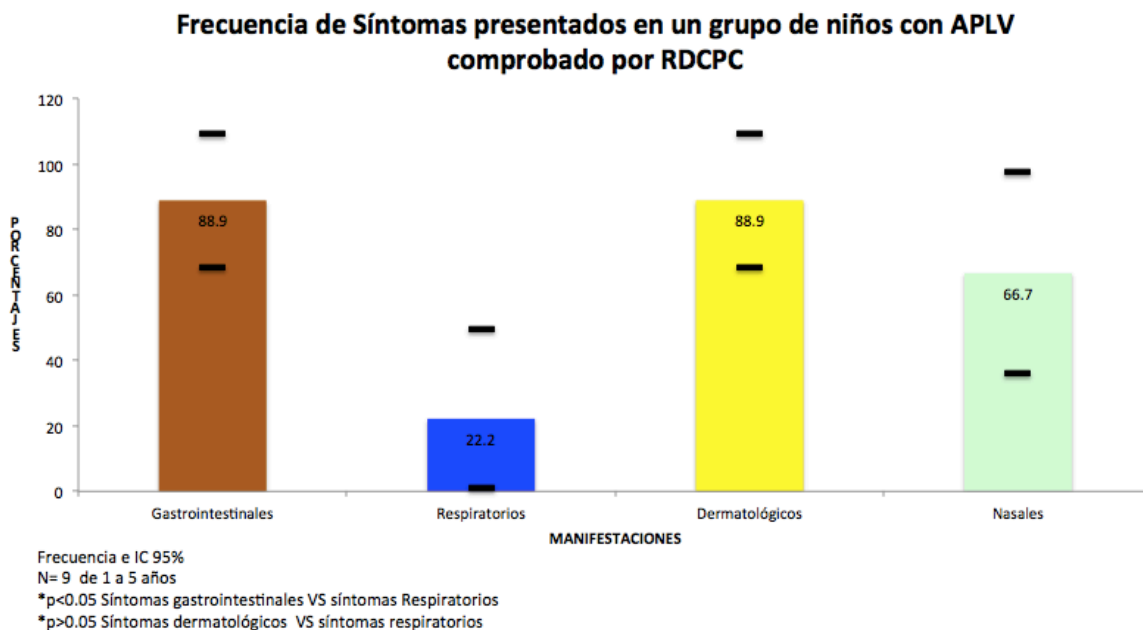


Tabla 4 de Resultados.-

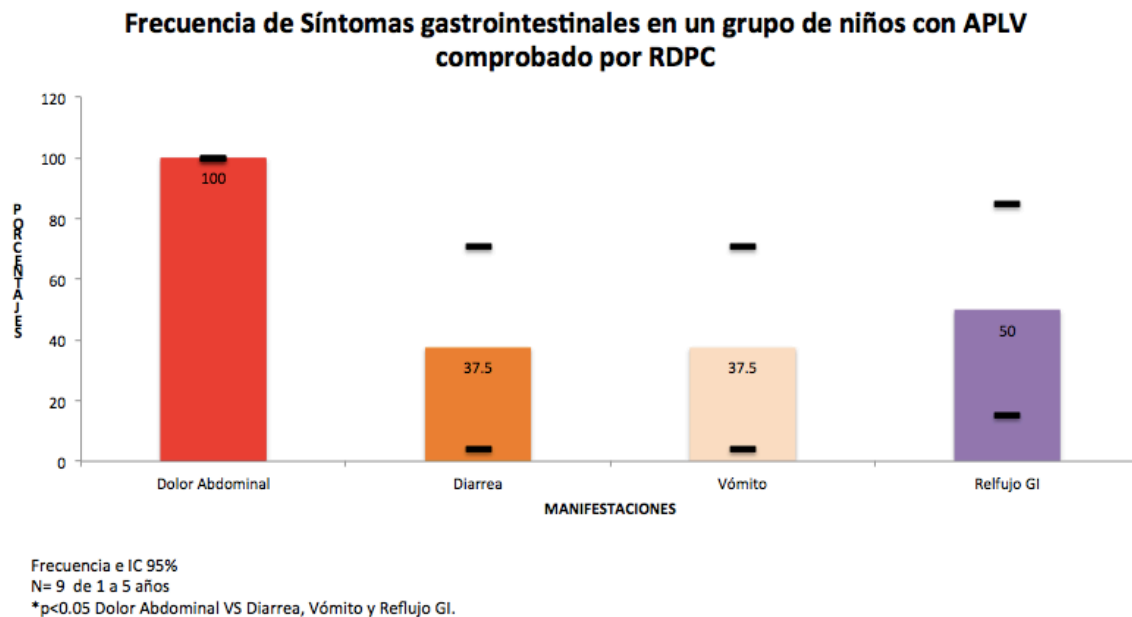
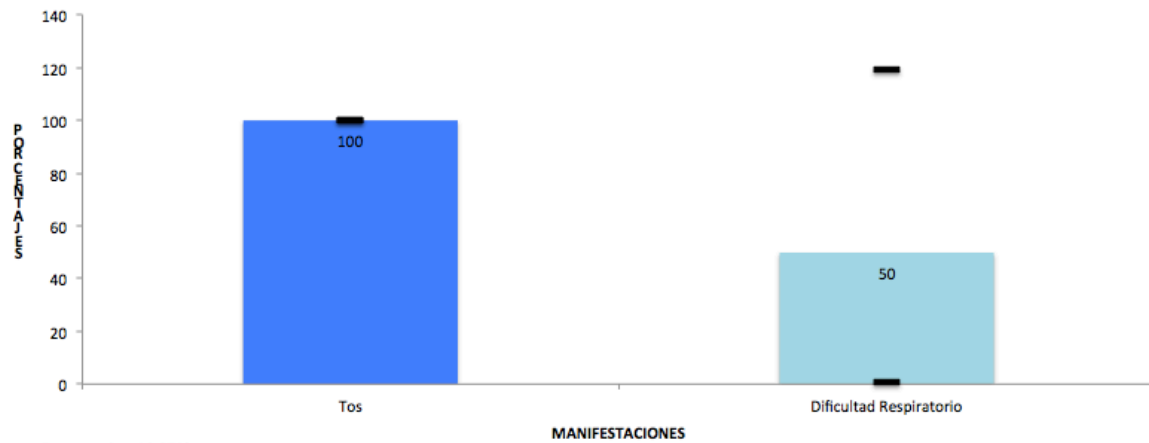


Tabla 5 de Resultados.-

Frecuencia de Síntomas Respiratorios en un grupo de niños con APLV comprobado por RDPC



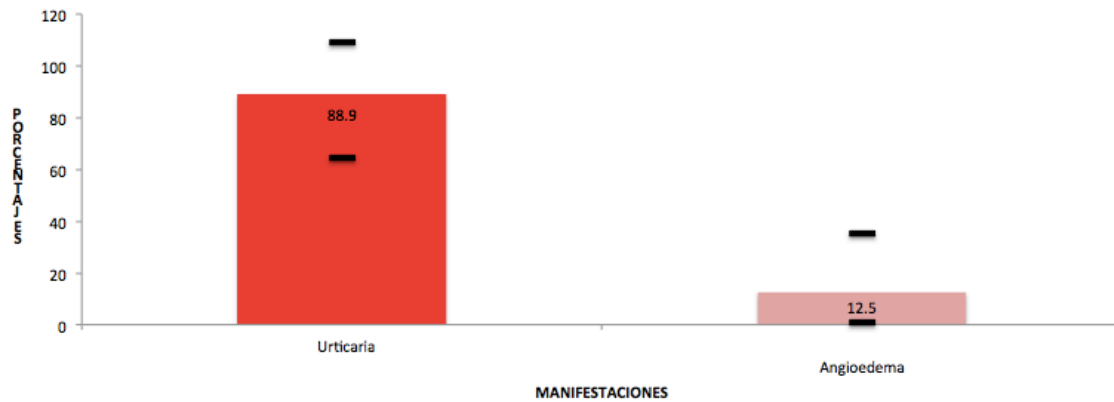
Frecuencia e IC 95%

N= 2 de 1 a 5 años

*No se encontró diferencia estadísticamente significativa.

Tabla 6 de Resultados.-

Frecuencia de Síntomas Dermatológicos en un grupo de niños con APLV comprobado por RDPC



Frecuencia e IC 95%

N= 8 de 1 a 5 años

* $p < 0.05$ Urticaria VS Angioedema.

Tabla 7 de Resultados.-

Frecuencia de mecanismo patológico involucrado en la aparición de síntomas en un grupo de niños con APLV comprobado por RDPC

