

## Revisión

# Manifestaciones gastrointestinales de alergia alimentaria

C. BOUSOÑO GARCÍA, E. RAMOS POLO, M. GARCÍA GONZÁLEZ, E. TABORGA DÍAZ,  
S. JIMÉNEZ TREVIÑO, M. CRESPO HERNÁNDEZ

*Sección de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Infantil. Hospital Universitario Central de Asturias*

### RESUMEN

Se revisan las manifestaciones clínicas digestivas más habituales de la alergia alimentaria en pediatría existiendo tres tipos: aguda mediada por IgE (Hipersensibilidad gastrointestinal inmediata y el síndrome alérgico oral), de comienzo tardío y mecanismo mixto IgE/celular (gastroenteropatía eosinofílica) y crónica mediada por células (enterocolitis, proctitis y enteropatía por proteínas de la dieta y enfermedad celíaca). Debe pensarse en alergia alimentaria ante reacciones alimentarias inmediatas (prurito oral, vómitos, diarrea), rectorragia mucosa en lactantes, enteropatía pierde proteínas y/o malabsorción intestinal, reacciones subagudas o crónicas (vómitos, diarrea, disfagia), dificultad para medrar, síntomas gastrointestinales en paciente atópico (por ej., dermatitis atópica), cólico refractario del lactante, constipación y finalmente reflujo gastroesofágico rebelde. El diagnóstico se hará, fundamentalmente, por la prueba de provocación controlada en el hospital, aunque otros estudios pueden apoyarlo como niveles de IgE específica, *prick test*, estudios *in vitro* para predecir la tolerancia oral y empleo de alérgenos recombinantes en las alergias IgE mediadas o bien *patch test*, test de proliferación linfoblástica *in vitro*, liberación de citocinas bajo estimulación de alimentos, determinación de citocinas proinflamatorias en suero/heces (IL-4 IL-5 y TNF  $\alpha$ ) y marcadores de activa-

ción eosinofílica en heces (proteína catiónica eosinofílica), en las alergias no-IgE mediadas.

**Palabras clave:** Alergia alimentaria; Manifestaciones gastrointestinales de alergia; Alergia a proteínas vacunas; Gastroenteropatía eosinofílica.

### ABSTRACT

Clinical signs and symptoms of digestive nature in alimentary allergy are reviewed. There are three types of process: Acute mediated by IgE ( Immediate Gastrointestinal Hypersensitivity and Oral allergy Syndrome), delayed and mixed IgE/cellular mechanism ( Eosinophilic gastroenteropathy), and chronic mediated by cells ( Enterocolitis, Proctitis and enteropathy by dietary proteins and coeliac disease). We must think "allergy " when immediate reactions to diet foods ( pruritus, vomits and diarrhea), mucoid hematochezia, protein-losing enteropathy, intestinal malabsorption, acute or chronic reactions ( vomits, diarrhoea, dysphagia), failure to thrive, or gastrointestinal symptoms in atopic patients ( atopic dermatitis), refractory colic in infants, constipation and finally persistent gastroesophageal reflux. Diagnosis is made basically by provocation test controlled in Hospital, although other studies can help to support it, like specific IgE, Prick test, *in vitro* studies to predict oral tole-

*Correspondencia:* Carlos Bousoño García. Urbanización Las Alondras 20. 33013 Oviedo  
*Correo electrónico:* carlos.bousono@sespa.princast.es

© 2007 Sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria, Castilla y León  
Este es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la licencia Reconocimiento-No Comercial de Creative Commons (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/2.5/es/>), la cual permite su uso, distribución y reproducción por cualquier medio para fines no comerciales, siempre que se cite el trabajo original.

rance and recombinant allergens in IgE-allergies, or "Patch test", lymphoblastic proliferation test *in vitro*, cytokine liberation under food stimuli, proinflammatory cytokines in sera/feces (IL-4, IL-5 and TNF $\alpha$ ) and markers of eosinophilic activation in feces (cationic eosinophilic protein) in non-IgE mediated allergy.

**Key words:** Food allergy; Gastrointestinal aspects of food allergy; Cow's milk protein allergy; Eosinophilic gastroenteropathy.

## INTRODUCCIÓN

Actualmente entendemos que existe *alergia alimentaria* cuando aparece una reacción inmunológica mediada o no por IgE, como respuesta a la ingesta de un determinado alimento. La reacción alérgica es una reacción inmunológica frente a un antígeno de la dieta, no una reacción tóxica, por lo que excluimos de este estudio los trastornos enzimáticos, metabólicos o farmacológicos que deben recibir el término de *intolerancia alimenticia*. No debe confundirse

más este último término al hablar de las alergias no mediadas por IgE<sup>(1)</sup>.

Las alergias IgE mediadas pueden expresarse mediante una reacción de hipersensibilidad gastrointestinal inmediata, que engloba tanto a la anafilaxia como a la enteropatía inmediata y por otro lado al llamado *síndrome alérgico oral*. Las alergias no IgE mediadas son más complejas, y estarían inducidas por células con una respuesta retardada o incluso crónica, lo que a nivel digestivo abarca diferentes trastornos: enfermedad celíaca, enteropatía, enterocolitis y proctocolitis alérgica<sup>(3)</sup>.

Las manifestaciones clínicas de las reacciones adversas a alimentos no mediadas por IgE y especialmente la alergia a proteínas de leche de vaca suele presentarse con frecuencia durante el primer año de vida y en muchos casos se resuelve antes de los 3 años. Su prevalencia no está bien establecida, pero parece mayor que el de la alergia mediada por IgE y, en todo caso, decrece a medida que aumenta la edad (4,4% en el 1º año, 1,2% en el 2º y 0,4% en > 4 años).

A medio camino entre ambas estarían las denominadas gastroenteropatías eosinofílicas, que comparten posible-

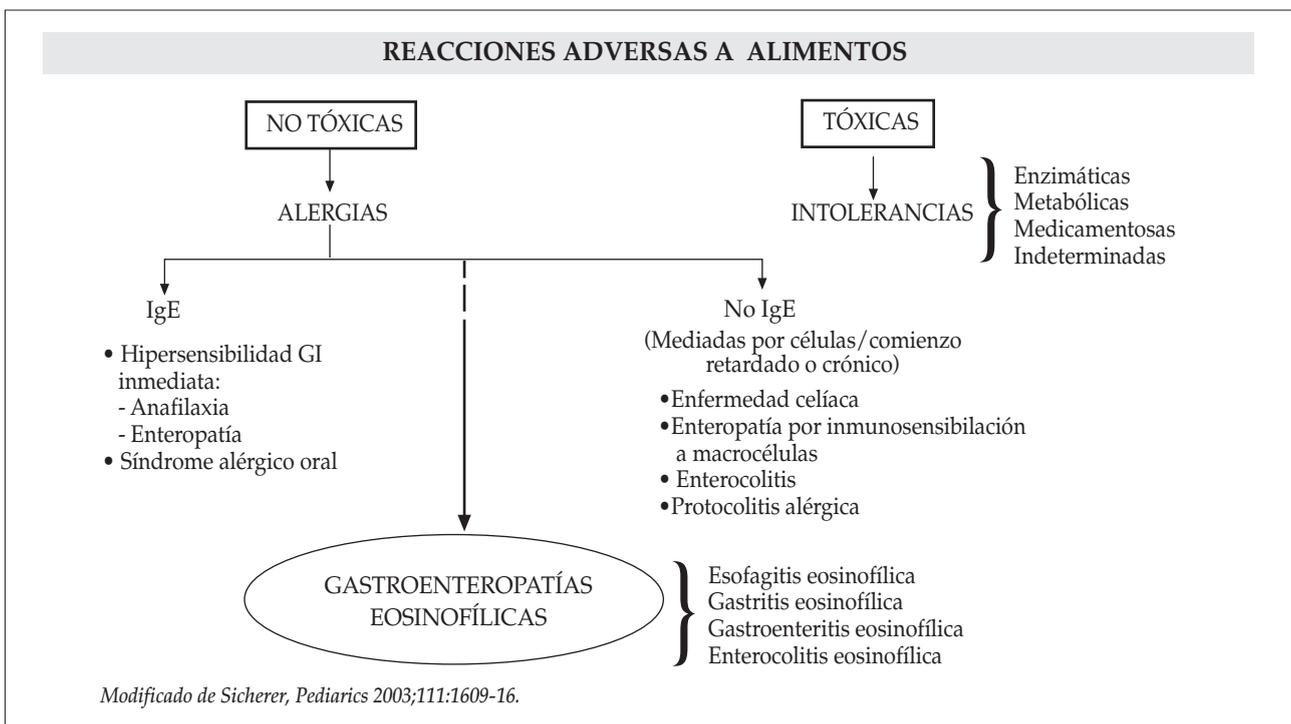


Figura 1.

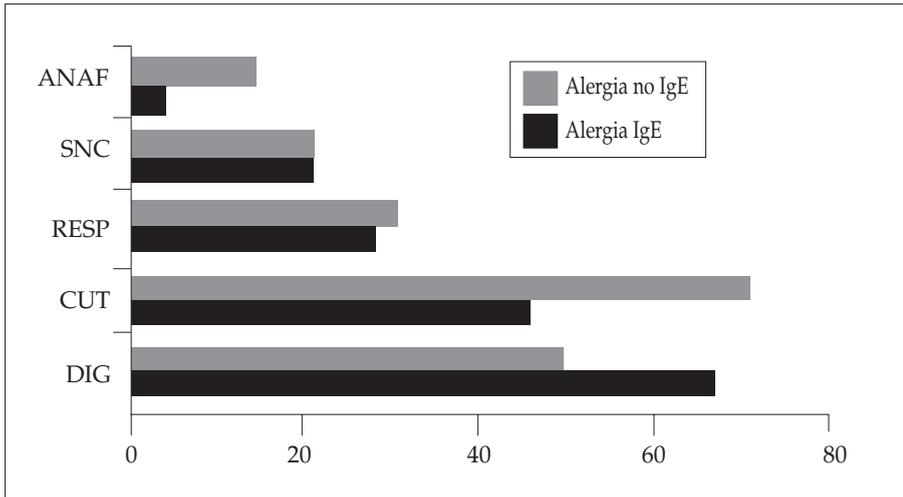


Figura 2. Clínica.

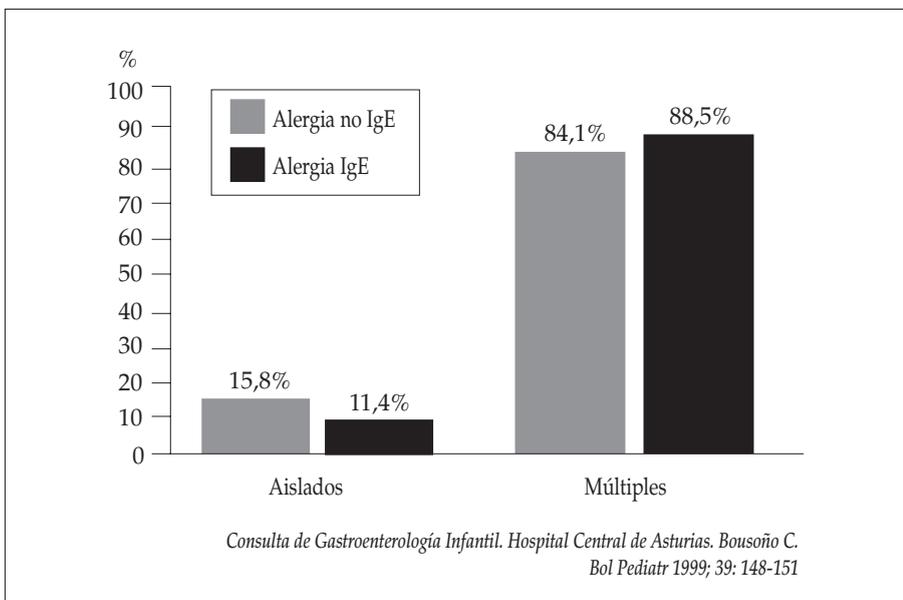


Figura 3. Manifestaciones clínicas.

mente ambos mecanismos (IgE/No IgE) y tienen una base autoinmune asociada al eosinófilo (esofagitis, gastritis, enteropatía y colitis eosinofílica) (Fig. 1).

Característicamente las alergias no-IgE mediadas son muy variables, no solo de un niño a otro, sino también en su extensión y gravedad, desde cuadros que simulan una reacción sistémica hasta manifestaciones aisladas o múltiples de naturaleza digestiva, dermatológica, respiratoria y neurológica por orden de frecuencia<sup>(4,5)</sup> (Fig 2).

Las manifestaciones clínicas suelen ser múltiples, al igual que ocurre con las alergias mediadas por IgE (Fig. 3):

En contraste a la variedad de reacciones adversas alimentarias causadas por toxinas, agentes farmacológicos (cafeína) e intolerancia, los trastornos incluidos bajo el término alergia alimentaria son aquellos secundarios a las respuestas adversas de tipo inmunológico contra las proteínas de la dieta, y que producen numerosos trastornos gastrointestinales en la infancia (Tabla I).

TABLA I. TRASTORNOS DE ALERGIA GASTROINTESTINAL ALIMENTARIA EN LA EDAD PEDIÁTRICA

**I. Mediados por anticuerpos IgE, comienzo agudo**

*Hipersensibilidad gastrointestinal inmediata:* comienzo agudo con náuseas, vómitos y dolor abdominal; puede seguirse con diarrea; alimentos: leche, huevo, trigo, soja, maní, nueces, mariscos

*Síndrome alérgico oral:* prurito, edema leve limitado a la cavidad oral causado por anticuerpos IgE inducidos originalmente por sensibilidad al polen que reaccionan con proteínas homólogas de ciertas frutas y vegetales no cocidos

**II. Asociados a anticuerpos IgE en algunos casos/mediados por células, de comienzo tardío/crónico**

*Gastroenteropatía eosinofílica:* los síntomas varían de acuerdo al sitio y al grado de inflamación eosinofílica; esófago: disfagia, dolor; distribución generalizada: ascitis, pérdida de peso, enteropatía pierde proteínas, edema, obstrucción; múltiples alimentos.

**III. Mediada por células, comienzo tardío/crónico**

*Enterocolitis por proteínas de la dieta:* exposición crónica: vómitos, diarrea, retraso de crecimiento, letargia; reexposición después de la restricción: vómitos, diarrea, hipotensión (15%) 2 horas después de la ingestión; alimentos: leche, soja, cereales

*Proctitis por proteínas de la dieta:* deposiciones mucosas, sanguinolientas; causas, leche materna con ingestión materna de leche de vaca, bebé alimentado con leche de vaca

*Enteropatía por proteínas de la dieta:* malabsorción, edema, vómitos, retraso de crecimiento, usualmente causado por leche de vaca

*Enfermedad celíaca:* malabsorción, diarrea, respuesta al gluten asociada a HLA-DQ2

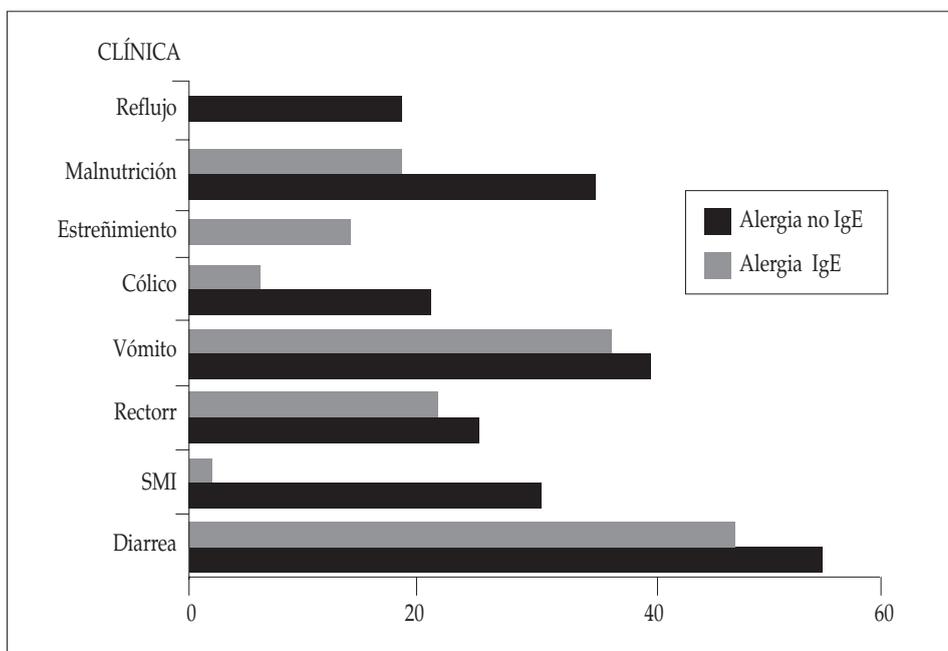


Figura 3. Clínica.

El diagnóstico de alergia se hace actualmente en base a la historia clínica, apoyado mediante pruebas inmunológicas (Prick y Rast), y confirmandose mediante pruebas de exclusión y provocación (Tabla II, Fig. 4).

Además existen unos escenarios clínicos sugerentes de alergia como: reacciones alimentarias inmediatas (prurito oral, vómitos, diarrea), rectorragia mucosa en lactantes, enteropatía pierde proteínas y/o malabsorción intestinal, reac-

ciones subagudas o crónicas (vómitos, diarrea, disfagia), dificultad para medrar, síntomas gastrointestinales en paciente atópico (por ej., dermatitis atópica), cólico refractario del lactante, constipación y finalmente reflujo gastroesofágico rebelde<sup>(3)</sup>.

En todo caso, se hace necesario el con curso de nuevas armas diagnósticas para el estudio de las manifestaciones alérgicas, especialmente, las no IgE-mediadas. En la tabla III

TABLA II. HISTORIA CLÍNICA EN APLV

- Antecedentes familiares de atopia
- Antecedentes personales de atopia
- Alimentación:
  - Materna
  - Mixta
  - Artificial
- Biberón esporádico
- Edad de comienzo de los síntomas
- Intervalo entre el inicio de la lactancia y los síntomas
- Intervalo entre la ingesta y la aparición de síntomas:
  - Inmediato: inferior a 1 hora
  - Intermedio: entre 1 y 24 horas
  - Tardío: superior a 24 horas
- Síntomas:
  - Cutaneomucosos
  - Gastrointestinales
  - Respiratorios
  - Choque anafiláctico

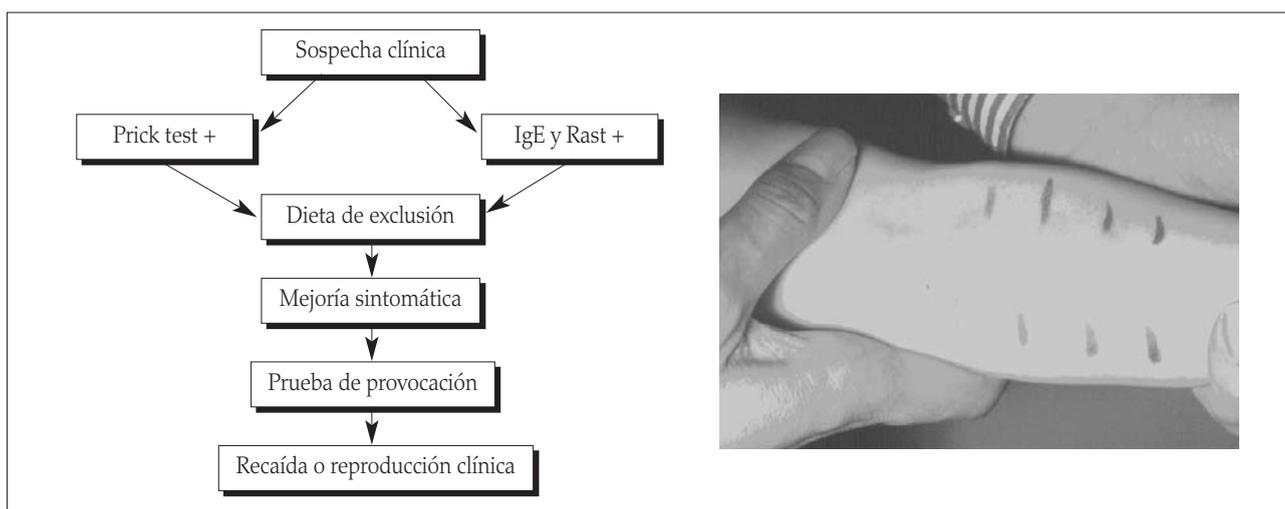


Figura 4. Diagnóstico de alergia alimentaria.

TABLA III. NUEVOS ESTUDIOS DIAGNÓSTICOS EN ALERGI A ALIMENTARIA

**IgE mediadas**

- Niveles de IgE específica
- Prick test
- Test *in vitro* para predecir la tolerancia oral
- Empleo de alérgenos recombinantes

**No IgE mediadas**

- Patch test
- Test de proliferación linfoblástica *in vitro*
- Liberación de citocinas bajo estimulación de alimentos
- Determinación de citocinas proinflamatorias en suero/heces (IL-4 IL-5 y TNF  $\alpha$ )
- Marcadores de activación eosinofílica en heces (proteína catiónica eosinofílica)

Modificado de: Anna Nowak-Wegrzyn. *Future Approaches to Food Allergy. Pediatrics* 2003; 111;1672-1680.

se hace alusión a las perspectivas futuras de estudio de estos problemas<sup>(6)</sup>.

**REFLUJO GASTROESOFÁGICO**

El reflujo gastroesofágico (RGE) se asocia en el 50% de las ocasiones a alergia a proteínas vacunas (APLV). La leche de vaca contiene una cantidad muy elevada de determinantes antigénicos, siendo el primer producto en entrar en contacto con el sistema inmune gastrointestinal del lactante. Así pues, no es raro que se admita que más del 30% de RGE del niño (16-42%), especialmente en caso de enfermedad (ERGE), sea debido a APLV<sup>(7,8)</sup>. Cavataio y cols.<sup>(9)</sup> refieren en lactantes con RGE inducido por ALV, que la pH-

metría demuestra un patrón "fásico" con una caída gradual y prolongada del pH después de la ingestión de leche. Este patrón contrasta con el patrón del RGE típico, en el cual los descensos en el pH son múltiples, aleatorios y agudos<sup>(10)</sup>. Sin embargo, otros investigadores no han demostrado este patrón fásico y encuentran, en cambio, reflujo de naturaleza alcalina<sup>(11)</sup>.

Kelly y cols.<sup>(12)</sup> en 1995 publican una serie pediátrica de 10 niños con ERGE rebelde al tratamiento (6 habían sido incluso intervenidos mediante funduplicatura), de larga evolución (6-38 meses), a quienes demuestran histopatológicamente una inflamación eosinofílica significativa (> 40 eosinófilos (Eo) por campo de gran ampoliación) y en quienes demuestran una resolución del proceso (8 casos) o, al menos, una remisión provisional (2 casos) tras una dieta elemental y exclusión de lácteos.

Teniendo en cuenta estos estudios, parece evidente que la ALV contribuye al RGE en algunos lactantes, pero también deben ser consideradas otras causas (obstrucción, trastornos metabólicos y enfermedades inflamatorias). Particularmente, cuando existen síntomas adicionales de ALV y/o una pobre respuesta a otras medidas terapéuticas, está indicada una prueba terapéutica de eliminación.

#### ESOFAGITIS EOSINOFÍLICA (EE), PRIMARIA O ALÉRGICA

Es una inflamación crónica del esófago, caracterizada por una infiltración grave de eosinófilos (más de 20 por campo) con sintomatología muy similar a la del RGE, pero que no mejora con tratamientos habituales (procinéticos, antiácidos, antiseoretos), en pacientes con estudios de pH-metría sin anomalías significativas y que presentan una buena respuesta al tratamiento con dietas de exclusión y/o corticoides<sup>(13,14)</sup>.

Es una enfermedad emergente de diagnóstico generalmente tardío (preadolescencia), si bien es muy posible que se inicie en torno a los primeros años de vida en esos pacientes con RGE rebelde al tratamiento habitual, con una base inmunoalérgica, ya que comparte con las alergias alimentarias la mayor parte de los supuestos: asociación con alergias a otros niveles, eosinofilia (50%), hiper-IgE (60-80%), variabilidad estacional y fracasos terapéuticos con terapias

convencionales, además de mejoría clínica tras retirada de la proteína responsable, respuesta terapéutica frente a corticoides, similitudes con síndromes clínicos alérgicos conocidos y confirmación por pruebas de provocación.

De hecho la mayoría de los pacientes tienen evidencia tanto de hipersensibilidad a alimentos, como a neumoaérgenos, y solo una minoría tienen historia de anafilaxis. Además se ha demostrado experimentalmente que guarda relación con la inflamación pulmonar mediante administración de alérgenos inhalados o ingeridos o la IL-13 TH2 específica que induce EE en ratones. Más aún, los pacientes con EE muestran variaciones estacionales en sus síntomas. Junto a los eosinófilos, también se observan linfocitos T y mastocitos en el infiltrado inflamatorio intraepitelial, lo que sugiere también una inflamación crónica TH2. Consistente con esta hipótesis, la sobreexpresión de IL-5 induce EE, y la neutralización de la misma bloquea absolutamente la EE inducida por alérgenos o IL-13 en el ratón<sup>(15)</sup>. El poder inflamatorio de los eosinófilos ha sido bien demostrado por su habilidad para sintetizar gránulos secretorios citotóxicos y una gran variedad de mediadores lipídicos y citocinas.

Las manifestaciones clínicas dependerán de la edad del paciente y, así, en niños preescolares son comunes los vómitos, náuseas y rechazo de tomas, el fallo de medro, y/o dolor abdominal, mientras que en mayores de 7 años predomina la disfagia a sólidos, la impactación alimentaria y en menor medida, la historia de dispepsia<sup>(16)</sup>.

El diagnóstico obliga a un estudio endoscópico extenso junto a la toma de múltiples biopsias a distintos niveles. Los hallazgos endoscópicos más característicos son el aspecto corrugado, en anillos concéntricos sucesivos o *traquealización esofágica*, junto a la existencia de pápulas blanquecinas diseminadas y erosiones longitudinales e incluso aspecto en empedrado, pero a veces el estudio es "normal". La histopatología muestra diferentes grados de inflamación de la mucosa, tanto en esófago proximal como distal, con intensa infiltración eosinofílica (siempre mayor de 20 Eo por campo), localizada en el epitelio superficial y lámina propia, dando lugar a pseudomembranas y abscesos eosinofílicos que protruyen a la luz. Para el diagnóstico diferencial es crucial tener presente todos los procesos susceptibles de inducir infiltración eosinofílica intraesofágica como gastroenteropatía eosinofílica (se asocia a EE en un 30% de los casos), esofagitis péptica, infecciosa

**TABLA IV.** SEMIOLOGÍA SUGERENTE DE ALERGIA ALIMENTARIA

1. Relación temporal entre síntomas característicos e ingesta del alimento
2. Exclusión otras causas (anatómicas, metabólicas, infecciosas, etc.)
3. Eosinofilia
4. Evidencia de Ac. IgE frente a algún alimento
5. Asociación con otras enfermedades atópicas
6. Fracasos terapéuticos con terapias convencionales frente a otras causas
7. Mejoría clínica tras la retirada de la proteína responsable
8. Respuesta terapéutica frente a corticoides
9. Similitudes con síndromes clínicos alérgicos conocidos
10. Confirmación por pruebas de provocación

*Adaptado de Sampson y Anderson (AAA)*

(*Candida*, CMV, herpes), Enfermedad de Crohn. y otras (enf. colágeno, vasculitis, tóxicos, bulimia, etc.)<sup>(17)</sup>

Como tratamiento se han ensayado dietas de eliminación dirigidas mediante estudios inmunoalérgicos (*Prick*, RAST y PATCH test), hasta fórmulas elementales administradas por sonda nasogástrica durante 6-8 semanas. Esta política dietética resulta especialmente exitosa en niños donde el empleo de corticoterapia sistémica es extraordinariamente problemática, aunque en adultos se halla demostrado temporalmente resolutoria, y este indicado en caso de exacerbaciones. Los resultados con dietas elementales alcanzan tasas de remisión definitiva en torno al 75-80% de los casos y remisión parcial en el resto<sup>(18)</sup>.

Asociado a ello o de forma individualizada se preconiza el empleo de propionato de fluticasona deglutida tras inhalación, habiéndose demostrado su eficacia en 20 pacientes pediátricos seguidos durante 6 meses, con una mejoría global endoscópica, histológica e inmunológica<sup>(19)</sup>. Sin embargo los pacientes alérgicos a determinados alérgenos que no seguían de forma conjunta una dieta de exclusión no mejoraron o lo hicieron solo de forma parcial. Alternativas esperanzadoras son el empleo de cromoglicato disódico o ketotifeno y más recientemente el montelukast en los casos refractarios a la dieta. Como estrategias de futuro se han planteado ensayos experimentales con anti IL-5 (Mepolizumab®), el inhibidor de la tirosín cinasa "*Imatinib mesylate*", antagonistas de efectores eosinofílicos, como CCR3 e inhibidores de IL-4 e IL-13.

## CÓLICO DEL LACTANTE

Se trata de un trastorno típico de lactantes jóvenes que experimentan llanto más o menos intenso durante más de 3 horas, al menos 3 días por semana y no menos de 3 semanas –Criterios de Wessel–. Se supone, aunque no ha sido establecido aún, que la causa del cólico es gastrointestinal, especialmente porque el lactante suele encoger las piernas, o presentar síntomas asociados, como distensión, aerocolia y regurgitación. Su prevalencia es muy variable de unos estudios a otros (5-20%). El cólico, en todo caso, es una entidad clínica frecuente, aunque posiblemente esté sobrediagnosticado. Entre un 15 y un 20% de estos niños mejorarían tras la exclusión de la leche de vaca, y recaerían clínicamente tras provocación con la misma, lo que ha dado como resultado que a menudo se empleen dietas semielementales de prueba durante una semana, al menos, en estos niños. Los lactantes que presentan síntomas de alergia a la leche de vaca ALV tienen una elevada incidencia de cólicos (44%) y las fórmulas hipoalérgicas son más eficaces que los antiácidos o las fórmulas con bajo contenido de lactosa. Sin embargo, el rol de la alergia como causa de cólicos en pacientes sin otros síntomas de alergia alimentaria sigue siendo causa de controversia y necesita estudios adicionales. La gran mayoría se relaciona con alteraciones psicoafectivas, familias inestables y otras alteraciones del comportamiento, por lo que la selección de niños a los que se someta a prueba dietética de exclusión debe ser muy rigurosa, constatando antes la no mejoría tras la modificación conductual en los padres antes, así como otras causas habituales<sup>(4,5)</sup>.

## CONSTIPACIÓN

Ha sido incluido como expresión aislada de un síndrome de hipersensibilidad alimentaria no mediado por IgE, tras una revisión de Iacono y cols.<sup>(20)</sup>, de 65 niños de 11-72 meses con constipación crónica, a quienes aplicaron un ensayo doble ciego cruzado con placebo demostrando que el 68% de ellos mejoraban tras la eliminación de leche de vaca y su reemplazo por fórmula de soja. Muchos presentaban fisuras anales e inflamación rectal, lo que daba origen a una defecación dolorosa, retención fecal y estreñimiento. De ellos

**TABLE.** NUMBER OF GASTROINTESTINAL SYMPTOMS IN PATIENTS WITH A GASTROENTEROLOGICAL CLINICAL PRESENTATION (N= 510), DIVIDED ACCORDING TO THE FINAL DIAGNOSIS INTO CMPI AND-NON CMPI PATIENTS

CMPI	CMPI Patients (n = 198)	Non-CMPI patients (n = 312)	Symptom due to CMPI	Symptom not due to
Umbilical and periumbilical erythema	16/198 (8)	0/312 (0)	16/16 (100)	0/16 (0)
Chronic constipation	32/198 (16)	57/312 (18)	32/89 (36)	57/89 (64)
Gastroesophageal reflux	49/198 (25)	74/312 (24)	49/123 (40)	74/123 (60)
Chronic diarrhea with malabsorption	23/198 (12)	59/312 (19)	23/82 (28)	59/82 (72)
Bloody diarrhea	42/198 (21)	39/312 (13)	42/81 (52)	39/81 (48)
Failure to thrive	28/198 (14)	22/312 (8)	28/55 (51)	27/55 (49)
Infantile colic	24/198 (12)	56/312 (18)	24/80 (30)	56/80 (70)

The percentage of cases due or not due to CMPI is given for each symptom (in parentheses).

Several patient showed more than 1 symptom, but they were classified only according to the main symptom (the one leading to the clinical consultation)



Iacono G, Di Prima L, D'Amico D et al. The Red Umbilicus: A diagnostic sign of cow's milk protein intolerance, *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006; 42: 535-534

**Figura 5.**

solo un 25% tenía otras manifestación atópicas. Actualmente se admite un tratamiento de prueba mediante un hidrolizado de proteínas vacunas o de soja de una semana de duración en lactantes estreñidos que sufren debido a ello y no responden con las medidas habituales.

#### OMBLIGO ROJO

Recientemente Iacono y cols.<sup>(21)</sup> ha observado una serie de 384 niños alérgicos a proteínas vacunas (18 meses de media): 120 con semiología fundamentalmente respiratoria 75 dermatológica y 198 gastrointestinal. De ellos, 36 pacientes (10 meses de media) presentaban eritema umbilical 16 (8%) del grupo gastrointestinal, 9 (7,5%) del de asma recurrente y 11 (15%) del de dermatitis atópica. Ninguno de los del grupo control sintomático tenía dicho signo. Tras la exclusión de las proteínas vacunas, el eritema desaparecía por término medio hacia la segunda semana, reapareciendo a las 24 horas de la provocación. Concluyen diciendo que este signo es muy útil como marcador de alergia a proteínas vacunas en el lactante (Fig. 5).

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Sampson HA. Update on food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 805-20.
2. Sicherer SH. Clinical Aspects of Gastrointestinal Food Allergy in Childhood. *Pediatrics* 2003; 111: 1609-16.
3. Bischoff S & Crowe S. Gastrointestinal Food Allergy: New Insights Into Pathophysiology and Clinical Perspectives. *Gastroenterology* 2005; 128: 1089-113.
4. Sampson HA, Anderson JA. Summary and recommendations: classification of gastrointestinal manifestations due to immunologic reactions to foods in infants and young children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 30: S87-S94.
5. Bousño C. Manifestaciones gastrointestinales alérgicas. *Bol Pediatr* 1999; 39: 148-51.
6. Nowak-Wegrzyn A. Future Approaches to Food Allergy. *Pediatrics* 2003; 111: 1672-80.
7. Salvatore S, Vandenplas Y. Gastroesophageal Reflux and Cow Milk Allergy: Is There a Link? *Pediatrics* 2002 ;110 (5): 972-84.
8. Iacono CF, Carroccio A, Cavataio F, et al. Gastroesophageal reflux and cow's milk allergy in infants: a prospective study. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 97: 822-7.
9. Cavataio F, Carroccio A, Iacono G. Milk-induced reflux in infants less than one year of age. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 30 (Suppl): S36-44.

10. Nielsen RG, Bindslev-Jensen C, Kruse-Andersen S, Husby S. Severe Gastroesophageal Reflux Disease and Cow Milk Hypersensitivity in Infants and Children: Disease Association and Evaluation of a New Challenge Procedure. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004; 39: 383-91.
11. Sant'Anna A, Rolland S, Fournet JC, et al. Eosinophilic Esophagitis in Children: Symptoms, Histology and pH Probe Results *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004 ; 39: 373-7.
12. Kelly KJ, Lazenby AJ, Rowe PC, et al. Eosinophilic esophagitis attributed to gastroesophageal reflux: improvement with an amino acid-based formula. *Gastroenterology* 1995; 109 (5):1503-12.
13. Martín de Carpi J, Gómez M, Castejón ML, et al. Aumento del diagnóstico de esofagitis eosinofílica en nuestro medio. *An Esp Ped* 2005; 62: 333-9.
14. Rothenberg ME. Eosinophilic gastrointestinal disorders (EGID). *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 11-28.
15. Mishra A, Rothenberg ME. Intratracheal IL-13 induces eosinophilic esophagitis by an IL-5, eotaxin-1, and STAT6-dependent mechanism. *Gastroenterology* 2003; 125: 1419-27.
16. Liacouras CA, Spergel JM, Ruchelli E, et al. Eosinophilic esophagitis: a 10-year experience in 381 children. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3 (12): 1198-206.
17. Barret Dahms B. Reflux Esophagitis. Sequelae and Differential Diagnosis in Infants and Children Including Eosinophilic Esophagitis.; *Pediatric and Developmental Pathology* 2004; 7: 5-16.
18. Markowitz JE, Spergel JM, Ruchelli E, et al. Elemental diet is an effective treatment for eosinophilic esophagitis in children and adolescents. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 777-82.
19. Noel RJ, Putnam PE, Collins MH, et al. Clinical and immunopathologic effects of swallowed fluticasone for eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2 (7): 568-75.
20. Iacono G, Cavataio F, Montalto G, et al. Intolerance of cow's milk and chronic constipation in children. *N Engl J Med* 1998; 339 (16): 1100-4.
21. Iacono G, Di Prima L, D'Amico D, et al. The Red Umbilicus: A Diagnostic Sign of Cow's Milk Protein Intolerance, *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006; 42: 531-4.