

Alergia a proteínas de leche de vaca

S. Lapeña López de Armentia, D. Naranjo Vivas

Unidad de Alergia y Respiratorio Infantil. Servicio de Pediatría.
Complejo Asistencial Universitario de León



Resumen

La prevalencia de la alergia alimentaria está aumentando en todo el mundo, siendo la leche de vaca el alimento que produce sensibilización con más frecuencia en los lactantes. Las manifestaciones clínicas más habituales son las reacciones inmediatas, con síntomas cutáneos (angioedema, urticaria, dermatitis) y digestivos (vómitos, diarrea aguda), siendo los síntomas respiratorios y sistémicos menos frecuentes. El diagnóstico de sospecha se basa en la historia clínica, que se debe confirmar con la mejoría al suprimir la leche y derivados de la alimentación y, si es posible, con la reaparición de síntomas al reintroducirlo después de un periodo variable de tiempo. Es recomendable realizar estudio alergológico en el paciente que mejora tras la supresión, para confirmar si la alergia a proteínas vacunas está o no mediada por IgE. El único tratamiento que ha demostrado ser eficaz es la dieta de supresión, que debe ser lo más estricta posible, a base de lactancia materna con dieta de exclusión de leche y derivados en la madre, o con fórmulas con proteínas lácteas extensamente hidrolizadas o con proteínas de soja. El pronóstico suele ser bueno y la mayoría tolerarán las proteínas de leche de vaca a los dos años de edad, siendo más precoz cuando se presenta de forma aislada; en cambio, en los pacientes polisensibilizados suele tardar más años en desaparecer. En el caso de no alcanzar la tolerancia, la inmunoterapia oral es una opción, pero de momento limitada a investigación.

Abstract

Prevalence of food allergy is increased worldwide and cow's milk is the food that sensitization occurs more frequently in infants. The most common clinical manifestations are immediate reactions, with skin (angioedema, urticarial, dermatitis) and digestive symptoms (vomiting, acute diarrhea); respiratory and systemic symptoms are less frequent. The suspected diagnosis is based on clinical history, which must be confirmed with the improvement by milk food derivate elimination from the diet and if possible, a positive challenge test after variable period of time. It is recommended perform allergic tests in the improvement patient after the suppression, to confirm whether milk allergy is IgE or non-IgE mediated. The only treatment that has proven effective is elimination diet, which must be as strict as possible, in exclusively breast-fed infants with maternal milk food derivatives avoidance diet, and in formula-fed with extensively hydrolyzed cow milk protein or soy protein-based formulas. The prognosis is usually good and most will tolerate milk proteins at two years of age, earlier when presented in isolation; in contrast, in the polysensitized patient usually takes more years to disappear. In the case of not reaching the tolerance, oral immunotherapy is one option, but still limited to research.

Palabras clave: Hipersensibilidad alimentaria; Alergia a leche de vaca; Tratamiento; Desensibilización; Prevención.

Key words: Hypersensitivity food; Cow's milk allergy; Treatment; Immunotherapy; Prevention.

Pediatr Integral 2013; XVII(8): 554-563

Introducción

La alergia alimentaria es una reacción de hipersensibilidad a alimentos mediada por mecanismo inmunológico, con una prevalencia en aumento, entre 1-10%.

La alergia alimentaria es un importante problema de salud que afecta a adultos y niños, con clínica variable, síntomas digestivos, respiratorios y cutáneos, y que oscila desde leve hasta grave o, incluso, mortal⁽¹⁾. Su prevalencia está aumentando, con un incremento también en las reacciones graves, como la reacción anafiláctica⁽²⁾.

En el año 2001, con el fin de unificar conceptos, la EAACI (*European Academy of Allergy and Clinical Immunology*) propuso un conjunto de definiciones para estas reacciones, basadas en los mecanismos que inician y median en estas respuestas⁽³⁾:

- Hipersensibilidad: cualquier tipo de síntoma y/o signo reproducible e iniciado tras la exposición a un estímulo definido, como un alimento, y a una dosis tolerada por sujetos normales.
- Alergia: reacción de hipersensibilidad con mecanismo inmunológico demostrado o muy probable y que, a su vez, puede ser: mediada o no mediada por IgE.

En el caso de un alimento, cualquier tipo de reacción adversa es una hipersensibilidad alimentaria y, si se demuestra mecanismo inmunológico, se cataloga como alergia alimentaria, que puede ser mediada o no por IgE. Para el resto de las reacciones, donde no se demuestra mecanismo inmune (intolerancia, respuesta farmacológica, tóxica, etc.) se propone el término hipersensibilidad alimentaria no alérgica (Fig. 1)⁽³⁾; en lo que antes se conocía como intolerancia alimentaria, ahora se recomienda emplear el término alergia alimentaria no mediada por IgE.

En Europa existe un estudio de cohortes, estudio EuroPrevall, realizado desde 2005 a 2010, en 9 países, incluyendo a más de 12.000 neonatos, donde se constatan cifras de prevalencia de alergia alimentaria muy variables según los países: 32% (Polonia), 26% (Holanda), 14-17% (Islandia, Inglaterra, Alemania), 9-11% (Italia, España, Lituania) y 5% (Grecia)⁽⁴⁾.

En un metaanálisis que revisa 51 estudios publicados, refieren alergia a alimentos el 3-35% de los pacientes, pero sólo 6 trabajos confirman el diagnóstico por prueba de provocación oral (prueba ideal para el diagnóstico de alergia alimentaria), con una frecuencia de 1-10,8%. Los alimentos que con más frecuencia están implicados en esta reacción son leche, huevo, y el tercero está más en relación con la dieta local: p. ej., pescado en España, cacahuete en Estados Unidos o Inglaterra⁽⁵⁾.

Se han identificado unos factores de riesgo para el desarrollo de alergia alimentaria: factores hereditarios (antecedentes familiares de alergia, mutaciones en el gen de la filagrina), obstétricos (primer hijo, parto por cesárea), microbianos (la flora intestinal del lactante alérgico tiene más bacterias, anaerobios y menos levaduras que la del niño sano), dietéticos (bajos niveles de vitamina D, consumo reducido de ácidos grasos poliinsaturados), exposición a alérgenos (intraútero, alimentación de la madre durante la lactancia materna)⁽²⁾.

La alergia alimentaria es más frecuente en la edad pediátrica, debido a que los alimentos más implicados son leche y huevo, que se suelen tolerar en los primeros años de la vida hasta en el 80% de los pacientes.

Alergia a proteínas de leche de vaca

En los últimos años, se están publicando numerosas guías basadas en artículos y en opiniones de expertos, tanto nacionales como internacionales, sobre el diagnóstico y el manejo de la alergia a proteínas de leche de vaca (APLV). Así, en 2008, la Organización Mundial de Alergia declaró la APLV como un área que necesita una revisión basada en la racionalidad según los conocimientos de las últimas décadas, publicando posteriormente una guía: DRACMA (*Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy*) para establecer unas recomendaciones basadas en las evidencias disponibles⁽⁶⁾. Pero también, hay guías realizadas en países, como Estados Unidos⁽¹⁾, Australia⁽⁷⁾ o por sociedades científicas como, además de la Sociedad Mundial de Alergia, la Sociedad Europea de Gastroenterología Pediátrica (ESPGHAN)⁽⁸⁾.

Epidemiología

La prevalencia de alergia a proteínas de leche de vaca está entre 0,5-2%; debuta en los primeros meses de vida y tiene un carácter transitorio hasta en el 80% de los casos.

Las proteínas de leche de vaca son el primer alérgeno alimentario al que se expone el niño; por lo que, suele ser responsable de las primeras reacciones alérgicas a alimentos que se manifiestan en el lactante⁽⁹⁾.

Su prevalencia es difícil de establecer, con una amplia variación entre publicaciones debido a la diferente metodología empleada, tanto en la definición de alergia (cualquier reacción adversa, mediada por mecanismo inmunológico o mediada por IgE) como en el diseño del estudio (encuesta, provocación oral)⁽¹⁾. La frecuencia de reacciones adversas frente a proteínas de leche de vaca oscila entre 1-17,5% en los preescolares, 1-13,5% entre 5 y 16 años y 1-4% en adultos; tras la realización de pruebas de provocación oral con leche, los valores bajan a 0,5-2%, 0,5% y menos del 0,5%, respectivamente⁽⁶⁾. En un estudio de cohortes realizado en España, con seguimiento de 1.633 neonatos durante 1 año, se constató una incidencia de reacciones adversas a leche de vaca en 56 lactantes (3,3%), confirmándose APLV mediante provocación, sólo en 6 casos (0,36%)⁽¹⁰⁾.

Suele presentarse antes de los 3 años, pero lo más frecuente es en los primeros meses de la vida⁽⁶⁾.

Alérgenos de la leche de vaca

Las proteínas de la leche son termo-resistentes y con reacción cruzada con las proteínas de la leche de otros mamíferos. La sensibilización más frecuente es a la caseína.

La leche de vaca contiene más de 40 proteínas; los alérgenos principales son⁽⁶⁾:

- Caseína (Bos d 8): representa al 80% de la proteína contenida en la leche de vaca, con 4 diferentes tipos; la mayoría de los pacientes están sensibilizados a α -caseína (100%) y κ -caseína (91,7%).
- Proteínas séricas:
 - α -lactoalbúmina (Bos d 4): es el 5%; pertenece a la superfamilia

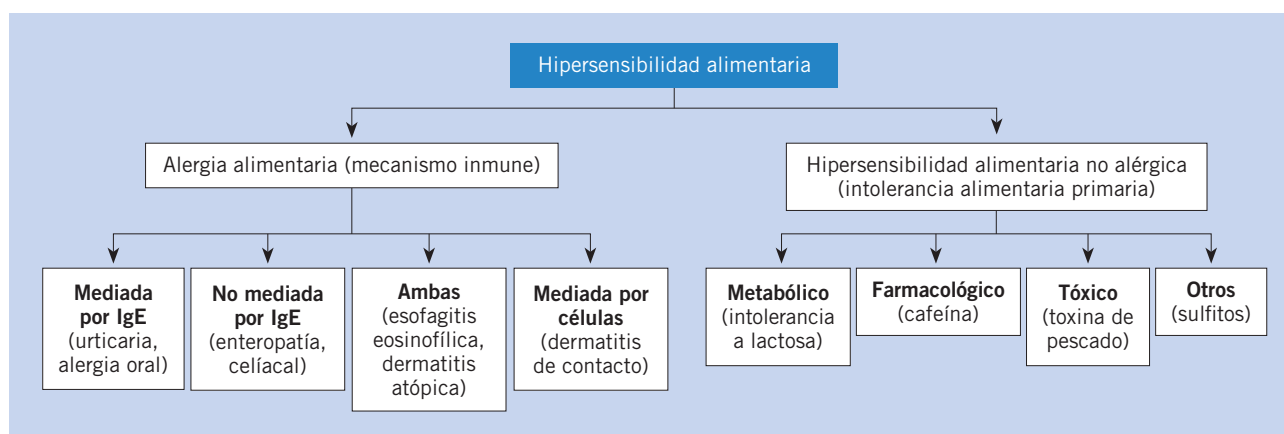


Figura 1. Clasificación de la hipersensibilidad alimentaria⁽¹⁾.

Tabla I. Síntomas y signos relacionados con alergia a proteínas de leche de vaca⁽⁸⁾

	<i>Lactante-preescolar</i>	<i>Escolar</i>	<i>Síntomas inmediatos (de minutos a 2 horas tras ingesta)</i>
Digestivos	Disfagia Regurgitaciones frecuentes Dolor cólico Anorexia, poco apetito Diarrea con pérdida de proteínas o de sangre Estreñimiento Sangre oculta en heces Anemia ferropénica	Disfagia Impactación fecal Regurgitación Dispepsia Náuseas, Vómitos Anorexia	Vómitos
Respiratorios	Rinorrea Sibilancias Tos crónica (no relacionada con infecciones)		Sibilancias Estridor Trabajo respiratorio
Cutáneos	Urticaria (no relacionada con infecciones, fármacos u otras causas) Dermatitis atópica Angioedema		Urticaria Angioedema
Generales	Anafilaxia Clínica similar a shock con acidosis metabólica, vómitos y diarrea: enterocolitis sensible a proteínas de leche de vaca	Anafilaxia	Anafilaxia Enterocolitis sensible a proteínas de leche de vaca

de las lisozimas. Están sensibilizados a esta proteína entre el 0-80% de los APLV.

- β -lactoglobulina (Bos d 5): es la proteína sérica más abundante (10% de la proteína total), pero no está presente en la leche humana. Pertenece a la familia de las lipocalinas y su función es todavía desconocida. El porcentaje de alérgicos que responden frente a esta proteína está entre 13-76%.
- Seroalbúmina bovina (Bos d 6): es la proteína principal del suero y está involucrada en la alergia a leche y también a la carne de ternera. Están sensibilizados el

0-88% de los pacientes, pero con síntomas clínicos sólo en el 20%.

Son proteínas resistentes a la temperatura y en algunas ocasiones, como con calentamiento vigoroso (121° durante 20 minutos), pueden incluso aumentar algunas características alergénicas, sobre todo en la β -lactoglobulina, formándose nuevas estructuras inmunológicamente reactivas⁽⁶⁾.

Existe reactividad cruzada entre las proteínas de leche de mamíferos, principalmente entre bóvidos (vaca, cabra y oveja), y son menos frecuentes con suidos (cerda), équidos (yegua, mula) o camélidos (su leche, como la leche humana, no tiene β -lactoglobulina)⁽⁶⁾.

Clínica

La clínica más frecuente en las reacciones inmediatas es la cutánea y la más grave es la reacción anafiláctica. Entre las reacciones tardías, predominan las manifestaciones digestivas y cutáneas (dermatitis atópica).

La APLV suele ser la primera alergia que se diagnostica en el lactante y, a menudo, precede a otras alergias alimentarias, como el huevo o el pescado. El espectro de reacciones adversas a la leche es muy amplio, y siguiendo la clasificación propuesta por la EAACI y refrendada por otros autores^(1,3,8,11) (Tabla I):

- I. **Reacciones alérgicas inmediatas.** Suele ocurrir desde unos minutos

a dos horas después de la ingesta de leche; suele presentar sensibilización mediada por IgE (con pruebas cutáneas o IgE específica positivas) y frecuente sensibilización a otros alimentos. Los síntomas pueden ser:

- a. Anafilaxia. Es la manifestación más grave de APLV. Asocia inicio rápido de síntomas cutáneos (urticaria local o generalizada, angioedema), digestivos (síndrome de alergia oral, dolor abdominal, vómitos o diarrea), respiratorios (en 80% de los casos: disnea, broncoespasmo, estridor, hipoxemia), cardiovasculares (en 20% de las reacciones: hipotensión, síncope, shock) y neurológicos (temblores, confusión, convulsiones y síncope). Puede tener curso bifásico en el 10% de los casos, precisando más de 1 dosis de adrenalina. En otras ocasiones puede presentar la forma de “anafilaxia a leche de vaca inducida por ejercicio”, que está descrita en paciente con antecedente de APLV (después de desensibilización oral e, incluso, después de haber adquirido tolerancia) que, tras ingesta de leche, realiza ejercicio físico, presentando en ese momento una reacción anafiláctica.
- b. Reacciones gastrointestinales. Puede tener síntomas desde boca hasta intestino distal. Tras la ingesta de leche, puede presentar síndrome de alergia oral (edema en labios, prurito oral, edema en lengua, molestias a la deglución); a nivel del estómago y del intestino delgado, produce náuseas, vómitos, dolor abdominal tipo cólico; en intestino grueso: dolor abdominal, diarrea y, ocasionalmente, heces con sangre. El 50% de los niños con síndrome de intestino corto presentan APLV.
- c. Síntomas respiratorios.
 1. **Asma y rinitis secundaria a ingesta de leche de vaca.** Es rara como presentación aislada y suele asociarse a manifestaciones graves; la rinitis es frecuente durante la prueba de provocación (70% de los

Tabla II. Valores de sensibilidad y especificidad en el estudio de alergia a proteínas vacunas en función del punto de corte del RAST⁽⁶⁾

RAST	Sensibilidad (IC 95%)	Especificidad (IC 95%)	CP+	CP-
≥0,35 kUI/L	0,77 (0,71-0,83)	0,52 (0,45-0,59)	1,6	0,4
≥0,7 kUI/L	0,58 (0,52-0,65)	0,76 (0,70-0,81)	2,4	0,5
≥2,5 kUI/L	0,48 (0,35-0,60)	0,94 (0,88-0,98)	8,0	0,5
≥3,5 kUI/L	0,25 (0,17-0,33)	0,98 (0,94-1)	12,5	0,8
≥5 kUI/L	0,30 (0,19-0,42)	0,99 (0,94-1)	30,0	0,7

CP+: cociente de probabilidades positivo; CP-: cociente de probabilidades negativo.

- casos): prurito nasal, congestión, rinorrea, estornudos.
 2. **Asma y rinitis secundaria a inhalación de proteínas de leche de vaca.** La inhalación de vapor de leche hirviendo puede originar síntomas respiratorios graves. Hay casos descritos, incluso, por la lactosa presente en algunos inhaladores de polvo seco.
 - d. Síntomas cutáneos. Son las manifestaciones más frecuentes. Incluye exantema máculo-papular, eritema y angioedema. Se puede presentar tanto por ingestión como por inhalación o por contacto accidental.
 - e. Otros. Se ha encontrado un mayor número de APLV en pacientes con epilepsia, hipogammaglobulinemia e inmunodeficiencias primarias (p. ej., síndrome hiper IgE).
- II. **Reacciones tardías.** Presentes en algunos niños y en muchos adultos, sin anticuerpos IgE-específicos frente a leche (pruebas cutáneas y RAST negativos); aparecen los síntomas desde 2 horas a días después de la ingestión de leche, siendo los más frecuentes los cutáneos y digestivos:
- a. Dermatitis atópica. Tanto por ingesta como por contacto con leche. Un tercio de los pacientes con dermatitis atópica moderada-grave tienen alergia alimentaria y la leche es el segundo alimento implicado con más frecuencia, sobre todo en menores de 2 años. Un correcto diagnóstico y la supresión de alimentos lácteos pueden ayudar a mejorar los síntomas ecematosos.
 - b. Síntomas digestivos. La APLV puede presentar una gran variedad de síntomas: náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea, estreñimiento, pérdida de peso, fallo de medro. Los cuadros clínicos digestivos más frecuentes, que se suelen resolver a los 2-3 años de vida, son espasmo cricofaríngeo, reflujo gastroesofágico, esofagitis eosinofílica, estenosis pilórica, enteropatía sensible a proteínas vacunas, gastroenteritis y proctocolitis, estreñimiento y colon irritable. El diagnóstico se suele basar en la mejoría con la dieta de supresión de proteínas vacunas: lactancia materna exclusiva con dieta exenta en leche y derivados o fórmula láctea altamente hidrolizada.
 1. **Enteropatía sensible a proteínas de leche de vaca.** Poco frecuente, presenta vómitos proyectivos, hipotonía, palidez, diarrea entre 1 y 3 horas después de la ingesta de fórmula artificial, que evolucionan a pérdida de peso, hipoalbuminemia, anemia, aumento de α -1-antitripsina en heces, deshidratación e, incluso, shock. No se ve durante la lactancia materna exclusiva, hasta que no se introduce fórmula láctea. Puede producirse con otros alimentos, como soja, y remite en los 3 primeros años de vida. El tratamiento es mediante fórmula altamente hidrolizada o, incluso, fórmula elemental a base de aminoácidos.
 2. **Proctocolitis sensible a proteínas de leche de vaca.** Suele aparecer a partir del 2º mes

- de vida; las heces pueden ser normales o con diarrea leve, con hemorragia rectal leve y buen desarrollo ponderal.
- c. Síndrome de Heiner o hemodiosis pulmonar inducida por proteínas de leche de vaca. Es una enfermedad poco frecuente, con infiltrados pulmonares recurrentes asociados con tos crónica, fiebre recurrente, taquipnea, sibilancias y pérdida de peso; en radiografía de tórax, hay infiltrado parcheado, con atelectasias y condensación y adenopatías hiliares, y, en analítica, se encuentran precipitinas a proteínas de leche de vaca.
 - d. Otros. Se ha encontrado asociación entre APLV y dolor abdominal recurrente y trastorno por déficit de atención con hiperactividad. Estas asociaciones requieren una interpretación prudente y más apoyo bibliográfico.

Diagnóstico

El diagnóstico de alergia a proteínas de leche de vaca se establece en una historia clínica compatible, presencia de sensibilización a leche de vaca (mediante *prick* o RAST) y mejoría al suprimir la leche y derivados de la alimentación. La prueba ideal o "gold standard" para confirmar el diagnóstico es la provocación oral.

El diagnóstico de APLV comienza con la sospecha clínica y termina con la prueba de provocación oral. Incluye la realización de una buena historia clínica, estudio del mecanismo inmunológico mediante la demostración de IgE específica y la comprobación de la relación entre mejoría de los síntomas tras la supresión de los lácteos y la reaparición de síntomas al introducirlo de nuevo⁽¹¹⁾.

Historia clínica

Tiene que ser detallada, incluyendo: antecedentes familiares y/o personales de atopia, tipo de alimentación (materna, artificial, presencia de biberones esporádicos), tipo y edad de inicio de los síntomas, frecuencia, tiempo desde ingesta hasta aparición de síntomas, cantidad de leche necesaria para producirlos,

reproductibilidad de esta reacción, intervalo desde última reacción, influencia de factores externos (ejercicio, estrés, cambios hormonales), repercusión en crecimiento, tratamientos realizados y efecto de la dieta de supresión. Debe completarse con una exploración física detallada, con valoración del estado nutricional⁽¹²⁾. Ante un lactante o niño que presente alguno de los síntomas reseñados en la tabla I y que no pueda ser explicado por otra causa, hay que considerar la APLV como un diagnóstico potencial⁽⁸⁾.

Prueba de supresión

Ante síntomas compatibles con reacción alérgica a proteínas vacunas hay que suprimir leche y derivados de la alimentación para constatar la desaparición de los síntomas. Si no hay mejoría en 2-4 semanas, hay que reintroducir la leche; pero si hay mejoría al suprimir los lácteos, hay que remitir al paciente a la unidad de alergia pediátrica de referencia para completar el estudio alergológico⁽⁶⁾.

Se debe evitar la ingesta accidental, así como la inhalación o el contacto cutáneo con leche, evitar las proteínas que tengan reacción cruzada (leche de cabra o de oveja hasta en el 75% de los APLV, carne de ternera en el 20% de los mismos) y valorar el estado nutritivo. Si está con lactancia materna, la madre tiene que evitar lácteos de vaca y de otros mamíferos (oveja, cabra) y si está con fórmula artificial, se cambiará, en los menores de 2 años, por leche extensamente hidrolizada o por leche de soja⁽⁶⁾.

Presencia de sensibilización mediada por IgE

Ante la sospecha de APLV por presentar síntomas compatibles y mejoría tras la supresión de lácteos, hay que evaluar la presencia de sensibilización mediada por IgE frente a proteínas de leche de vaca. A la vista de los datos publicados, el uso de estas pruebas diagnósticas está en relación con los datos clínicos, la probabilidad pretest de enfermedad (basada en la clínica: alta o baja sospecha) y las características de la unidad de alergia (si la prueba de provocación oral es considerada como un requerimiento para establecer el diagnóstico en todos los pacientes o no)⁽⁶⁾.

Los tipos de pruebas a realizar son:

- Pruebas cutáneas. Se realizan mediante *prick test*; es una técnica rápida, barata, aunque no exenta de riesgos (es prueba *in vivo*). Consiste en colocar una gota del alérgeno comercial que queremos estudiar en la cara anterior del antebrazo, pinchar con una lanceta encima de cada gota para que la solución penetre en la capa superficial de la piel y a los 15 minutos medir el tamaño de la pápula. Se recomienda emplear los preparados comerciales de leche de vaca, α -lactoalbúmina, β -lactoglobulina, caseína, histamina (control positivo) y suero salino (control negativo); se recomienda también realizar la prueba a carne de vaca para excluir su sensibilización (presente en 20% de pacientes con APLV) y estudiar otros alimentos no introducidos (huevo y pescado). Se considera positivo un tamaño de pápula superior a 3 mm⁽⁶⁾; una pápula superior a 10 mm se asocia con alergia persistente⁽⁸⁾. El valor predictivo negativo del *prick test* ante un paciente con reacción inmediata está en el 90-95% y, si se emplea leche fresca (leche de vaca entera pasteurizada) mediante *prick-prick test* (pinchar con la lanceta el alimento y después pinchar la piel), puede llegar hasta el 97%⁽¹¹⁾.
- Pruebas analíticas. La rentabilidad de la determinación de IgE específica en suero para el diagnóstico de alergia inmediata es similar al *prick test*. Dependiendo del punto de corte que se establezca, va a cambiar la sensibilidad y la especificidad de esta prueba (Tabla I); a medida que aumenta el punto de corte disminuye la sensibilidad (aumentan los falsos negativos) y aumenta la especificidad (disminuyen los falsos positivos). Se suele emplear como punto de corte un valor de IgE específica $\geq 0,35$ kU/L^(6,13). Valores superiores a 2,5 tienen un alto valor predictivo positivo, por lo que se podría obviar la prueba de provocación y un progresivo descenso en el seguimiento va asociado a tolerancia⁽⁶⁾.

Prueba de provocación oral

El diagnóstico de APLV debería ser confirmado con una prueba de provo-

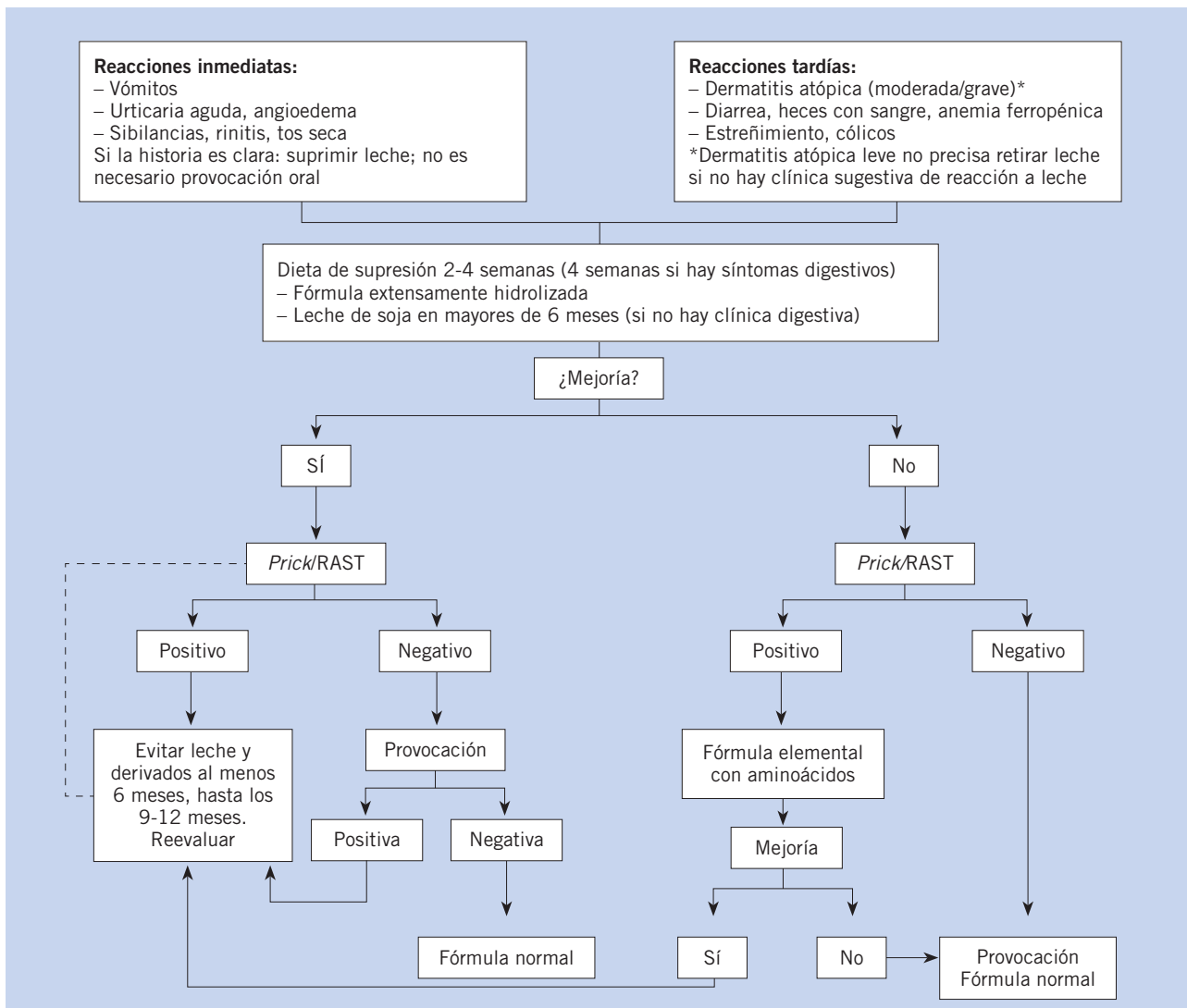


Figura 2. Algoritmo diagnóstico ante lactante menor de 1 año con síntomas leves o moderados de alergia a proteínas de leche de vaca⁽¹¹⁾.

cación oral abierta o ciega controlada con placebo, dependiendo de la historia clínica, síntomas y edad del niño; sin embargo, hay circunstancias en que la prueba de provocación oral puede omitirse: si hay probabilidad alta de APLV o si la prueba de provocación puede tener riesgo elevado de presentar síntomas (p. ej., antecedente de anafilaxia)⁽⁸⁾.

Es la prueba “gold standard” para confirmar la existencia de APLV, pero es laboriosa, consume tiempo, recursos y puede tener riesgos para el paciente⁽⁶⁾. Se realiza en medio hospitalario, por personal preparado y habituado a valorar y tratar las reacciones alérgicas e, incluso, si hay riesgo de reacción grave se hará en una unidad de cuidados intensivos.

Consiste en dar dosis crecientes de leche, cada 30 minutos: 0,1 ml, 0,3 ml, 1 ml, 3 ml, 10 ml, 30 ml, 100 ml (total: 144 ml) y mantenerle en observación durante 2 horas, para constatar la presencia de reacciones inmediatas (2 horas después de la ingesta) y/o tardías (de 2 horas a incluso 14 días)^(6,8). El Comité de Alergia a Alimentos de la Sociedad Española de Inmunología Clínica y Alergia Pediátrica (SEICAP) propone también otra pauta segura, con la administración de leche cada 60 minutos: 2 ml, 5 ml, 10 ml, 25 ml, 50 cc y 100 ml (total: 192 ml), con supervisión durante 3 horas después de la última dosis y que se puede realizar en 1, 2 o 3 días⁽¹⁴⁾.

En la figura 2, se propone un algoritmo diagnóstico ante la sospecha de

APLV con reacciones leves o moderadas^(8,11). En el caso de reacción inmediata con síntomas graves, como una reacción anafiláctica, se recomienda supresión de proteínas vacunas en su alimentación y derivar a consulta de alergia pediátrica, recomendando provocación, como pronto después del año y no antes de 6-12 meses de la reacción grave; en reacción tardía con síntomas graves, como diarrea crónica, enteropatía pierde proteínas, esofagitis eosinofílica, se recomienda supresión de proteínas vacunas (no dar fórmula de soja) y, si hay mejoría, realizar prueba de provocación después del año y no antes de 6-12 meses de la reacción pero, si no existe mejoría, hay que realizar estudio alérgico y, si las pruebas son ne-

gativas, volver a reintroducir la fórmula adaptada⁽¹¹⁾.

Evolución y pronóstico

El pronóstico es bueno; a los 5 años, la tolerancia es completa en los casos de alergia no mediada por IgE y del 80% en la alergia mediada por IgE. Son factores de mal pronóstico: inicio precoz y con síntomas intensos, sensibilización a caseína, sensibilización a otros alimentos y/o neumoaérgenos, *prick test* a leche de vaca fresca superior a 10 mm, exposición sintomática a cantidades de leche inferiores a 10 ml.

La historia natural es favorable; tras un periodo variable de evitación, el paciente puede llegar a tolerar la leche, aun manteniendo algún grado de sensibilización (cutánea o analítica)⁽⁹⁾. El 50% de los pacientes toleran leche de vaca a los 2 años del diagnóstico y el 80% a los 3-5 años; el 15% de los niños con APLV mediada por IgE eran todavía alérgicos después de los 8 años, mientras que todos los que presentaban reacciones no mediadas por IgE eran tolerantes a los 5 años⁽⁶⁾. Se asocian con persistencia de la sensibilización: antecedentes familiares positivos de enfermedad atópica (asma, rinitis, dermatitis atópica), síntomas respiratorios, síntomas intensos en el momento del diagnóstico, sensibilización a caseína, co-sensibilizaciones a otros alimentos o neumoaérgenos⁽⁶⁾; más recientemente se han implicado más factores: exposición sintomática con dosis menores de 10 ml de leche, inicio de los síntomas antes del mes, *prick-prick test* a leche fresca superior a 10 mm⁽¹⁵⁾ y gravedad en la dermatitis atópica⁽¹⁶⁾.

Otra posible influencia en la evolución es la genética. Los niños que comienzan pronto con síntomas respiratorios, con sensibilización a múltiples alimentos y, posteriormente, a neumoaérgenos, suelen tener una APLV más prolongada. Estos datos justifican que el modelo de la marcha alérgica puede aparecer en determinados fenotipos y no en todos los individuos atópicos⁽⁶⁾.

Tratamiento

El pilar fundamental del tratamiento es la supresión de leche y derivados de la

alimentación. Se recomienda, si está con lactancia materna, que la madre no tome lácteos; en caso de lactancia artificial, debe tomar fórmula láctea extensamente hidrolizada o en mayores de 6 meses y sin clínica digestiva puede tomar fórmula de soja. En el 75% de los casos, asocia sensibilización a leche de otros mamíferos, por lo que se recomienda su supresión, y en el 20% hay sensibilización a carne de vaca.

El principal tratamiento y el más habitual es el tratamiento pasivo, con la supresión completa de leche y derivados de la alimentación. Hay que prevenir tanto la inhalación como el contacto cutáneo con leche. La alergia a carne de vaca implica alergia a leche de vaca en la mayoría de los casos, pero no al contrario; sin embargo, es frecuente la sensibilización cruzada a leche de otros rumiantes (cabra, oveja)⁽⁶⁾. Deben eliminarse de la alimentación, además de los lácteos, alimentos en cuya composición figuren: lactoalbúmina, lactoglobulina, suero, proteínas de suero, caseína o caseinatos (H4511, H4512) y aditivos que empiezan por raíz lact-(E325, E326, E327, E472, E480, E481, E482, E575, E585, E966).

Las recomendaciones son⁽⁶⁾:

- Lactancia materna. Continuar con lactancia materna siempre que sea posible. La madre debe evitar al máximo la ingesta de leche y derivados; debe recibir un suplemento de calcio: 1 g/día, en varias dosis. La prolongación de la lactancia materna es el mejor método de prevención y tratamiento de las reacciones adversas a la PLV; sólo debe recurrirse a fórmulas especiales cuando aquella deba suplementarse o no pueda llevarse a cabo⁽¹⁷⁾.
- Fórmula adaptada. No sería necesaria durante la lactancia materna ni a partir de los 2 años. Se empleará fórmula extensamente hidrolizada (tolerada por el 90% de los lactantes con APLV) o fórmula de soja (aunque no es hipoalérgica, se puede emplear para tratar APLV, pero no antes de los 6 meses, salvo que esté hidrolizada); no se pueden emplear como tratamiento de alergia las fórmulas parcialmente hidrolizadas, ni la leche de otros rumiantes, como oveja o cabra. En pacientes con altos

niveles de sensibilización o, si hay antecedente de reacción anafiláctica, puede ser recomendable la administración de fórmula elemental (aminoácidos).

Puede haber fracasos en el tratamiento en el 10% de los casos, debido a la presencia de restos de alérgenos en la fórmula extensamente hidrolizada, con síntomas fundamentalmente gastrointestinales, aunque también hay descritas reacciones inmediatas.

- Otros alimentos. Introducir alimentos nuevos de forma individual, en pequeñas cantidades, doblando la cantidad diariamente hasta conseguir la cantidad adecuada a su edad. Se empieza con alimentos con baja alergenicidad: manzana, pera, arroz, patata, calabaza, zanahoria, calabacín, pollo y cordero; se recomienda retrasar los alimentos más alergénicos: pescado, legumbres, yema de huevo a partir del año y clara a partir de los 18 meses y no introducir frutos secos hasta los 3 años⁽¹⁴⁾.
- Tipos de fórmulas de sustitución. Se emplean varios tipos de fórmulas (Tabla III)⁽¹⁴⁾:
 - Proteína de soja. La soja pertenece a la familia de las leguminosas y no tiene reacción cruzada con la leche de vaca pero, al ser proteína entera, existe el riesgo de sensibilización (desaparece en la fórmula de hidrolizado de soja); son fórmulas más baratas y con mejor sabor que la fórmula de proteína láctea hidrolizada. Las necesidades nutritivas están bien cubiertas en el niño y en adulto, pero no en el recién nacido y necesita ser suplementada con aminoácidos azufrados (metionina); la presencia de fitatos, manganeso, aluminio y fitoestrógenos (isoflavonas) en su composición requiere estudios a largo plazo que documenten la falta de efectos adversos. Las fórmulas de soja pueden utilizarse en el tratamiento de la APLV en todas sus manifestaciones, excepto en lactantes menores de 6 meses (salvo que esté hidrolizada), cuando exista enteropatía o malabsorción y tampoco están

Tabla III. Fórmulas especiales para emplear en paciente con alergia a proteínas de leche de vaca⁽¹⁴⁾

Fuente proteica	Nombre y laboratorio	
Fórmulas de soja	Almirón Pregomín® (Nutricia) Blemil Plus soja 1 y 2® (Ordesa) Isomil® (Abbott) Miltina soja® (Milte) Nutribén soja® (Alter) Nutrisoja® (Nutricia) Prosobee® (Mead-Johnson) Som 1 y 2® (Milupa) Velactín® (Sanutri) Velactín soja crecimiento® (Sanutri)	
Fórmulas extensamente hidrolizadas de soja y colágeno de cerdo	Peptide® (SHS) Peptide 1+® (SHS) Peptide MCT® (SHS) Pregomín® (Milupa)	
Fórmula vegetal a base de arroz	Blemil plus arroz 1 y 2® (Ordesa) Damira arroz hidrolizado® (Sanutri)	
Seroproteína 100%	Alfaré® (Nestlé) Almirón Pepti Allergy® (Nutricia) Nieda Plus® (Abbott) Peptinaut Junior Allergy® (Nutricia)	40% MCT Con lactosa 20% MCT 50% MCT
Caseína 100%	Blemil plus FH 1® (Ordesa) Blemil plus FH 2® (Ordesa) Damira Atopy® (Sanutri) Damira 2000® (Sanutri) LactoDamira 2000® (Sanutri) Nutramigén 1 y 2® (Mead-Johnson) Nutribén hidrolizada® (Alter) Pregestimil® (Mead-Johnson)	Con lactosa 15% MCT 15% MCT 15% MCT Con LGG 55% MCT
Seroproteína/caseína 60/40	Althera® (Nestlé)	Con lactosa
Fórmula elemental a base de aminoácidos libres	Damira elemental® (Sanutri) Elemental 028 polvo® (SHS) Elemental 028 extra polvo® (SHS) Elemental 028 extra líquido® (SHS) Emsogen® (SHS) Neocate® (SHS) Neocate advance® (SHS) Nutri 2000 Pediátrico® (Nutricia)	

indicadas con fines preventivos^(12,17).

- Proteína de arroz hidrolizada. Ofrece ventajas sobre la proteína de soja: tiene poco valor alérgico (su proteína está hidrolizada) y carece de fitoestrógeno.
- Proteína de leche de vaca extensamente hidrolizada. La Academia Americana de Pediatría considera una fórmula como extensamente hidrolizada si el peso molecular de los péptidos residuales no excede de 3.000 daltons⁽¹⁸⁾. Son más caras, con sabor y olor desagradables. Rara vez

producen reacciones alérgicas, pero en lactante muy sensibilizado y antes de la administración de esta fórmula, se recomienda realizar *prick-prick test* con esta leche fresca y provocación oral abierta. Las fórmulas parcialmente hidrolizadas o fórmulas HA, cuyos péptidos tienen un peso molecular generalmente menor de 5.000 daltons, nunca deben emplearse para el tratamiento de lactantes con APLV⁽⁶⁾.

- Fórmula elemental, a base de aminoácidos sintéticos. No existe riesgo de reacción adversa. Sus

inconvenientes principales son el precio y el sabor. Se emplearán en el lactante que no tolera ninguno de los preparados anteriores (reacciones anafilácticas graves), en alergias alimentarias múltiples y diarreas intratables⁽¹⁹⁾.

- Reevaluación. No hay evidencia suficiente para recomendar intervalos óptimos. La duración de la exclusión dependerá de la edad, severidad de los síntomas y positividad en IgE específica. Se recomienda realizar provocación a los 3 meses si los síntomas son leves y las pruebas alérgicas negativas o, incluso, después de estar 12 meses con dieta especial si los síntomas son intensos o las pruebas alérgicas son claramente positivas; el objetivo es evitar una dieta restrictiva durante tiempo innecesario. Si la prueba de provocación es positiva, se puede continuar la dieta de supresión durante 6-12 meses⁽⁸⁾.
- Inmunoterapia oral. La inducción de tolerancia oral es un tratamiento activo en el paciente con APLV; consiste en la administración diaria de leche, al principio con dosis muy bajas (dilución 1/100) y, posteriormente, crecientes hasta conseguir la tolerancia a las dosis habituales y que se suele conseguir hasta en el 80% de las ocasiones. La probabilidad de tolerar 150 ml de leche de vaca es 17 veces más frecuente en el paciente que recibe inmunoterapia oral con leche que en el individuo control; la tolerancia parcial (entre 5 y 150 ml), también es 20 veces más frecuente si se realiza desensibilización oral, pero se produce prurito en labios y en la boca en un alto porcentaje de pacientes. La revisión DRACMA recomienda a los clínicos no realizar inmunoterapia oral, salvo con fines de investigación⁽⁶⁾.

Medidas preventivas

La medida más eficaz en el lactante para prevenir la aparición de enfermedades alérgicas es prolongar la lactancia materna exclusiva más de 4 meses.

No hay un acuerdo en cuanto a las medidas de prevención primaria; por otro lado, la alta prevalencia de la APLV

hace que gran número de lactantes reciban fórmulas alimentarias especiales y dietas restrictivas, ya sea para su tratamiento o para prevención. A efectos prácticos, los Comités de Nutrición de la Academia Americana de Pediatría, ESPGHAN y de la Asociación Española de Pediatría, han hecho unas recomendaciones basadas en estudios clínicos y que han sido revisadas por la Sección de Pediatría de la Academia Europea de Alergia⁽²⁰⁾:

- Para todos los lactantes:
 - La madre no debe realizar ninguna dieta especial durante el embarazo ni durante la lactancia.
 - La lactancia materna debe ser exclusiva, por lo menos, durante 4 meses y, si es posible, durante 6 meses, siguiendo las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS).
 - Si necesita un suplemento se recomienda una fórmula adaptada de leche de vaca.
 - Retrasar la introducción de alimentación complementaria hasta los 6 meses o, al menos, hasta los 4 meses.
- Para los lactantes con alto riesgo de alergia (con al menos uno de los padres o un hermano con enfermedad alérgica documentada):
 - Si necesitan un suplemento para la lactancia materna, se recomienda utilizar una fórmula extensamente hidrolizada hasta los 4 meses de edad. A partir de los 4 meses, el niño de alto riesgo puede ser alimentado como el que no tiene riesgo de alergia.
 - Si el niño recibe lactancia artificial, no se precisa ningún tipo de fórmula especial.

Junto con estas medidas se deben realizar otras no dietéticas; la más importante es evitar la exposición al humo del tabaco desde el embarazo.

Es muy importante advertir acerca del empleo inadecuado e injustificado de dietas durante la lactancia que, junto a problemas nutricionales, pueden conducir a la pérdida de tolerancia en lactantes de riesgo alérgico.

Bibliografía

Los asteriscos reflejan el interés del artículo a juicio del autor.

1. Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW, Jones SM, Sampson HA, Wood RA, et al. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: report of the NIAID-sponsored expert panel. *J Allergy Clin Immunol.* 2010; 126: S1-58.
2. Santos AF, Lack G. Food allergy and anaphylaxis in pediatrics: update 2010-2012. *Pediatr Allergy Immunol.* 2012; 23: 698-706.
- 3.** Johansson SGO, Hourihane JO, Bousquet J, Bruijnzeel Koomen C, Dreborg S, Hahtela T, et al. A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy.* 2001; 56: 813-24.
4. McBride D, Keil T, Grabenhenrich L, Dubakiene R, Drasutiene G, Fiocchi A, et al. The EuroPrevall birth cohort study on food allergy: baseline characteristics of 12,000 newborns and their families from nine European countries. *Pediatr Allergy Immunol.* 2012; 23: 230-9.
5. Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2010; 125: S116-25.
- 6.*** Fiocchi A, Brozek J, Schünemann HJ, Bahna SL, Von Berg A, Beyer K, et al. World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guidelines. *Pediatr Allergy Immunol.* 2010; 21: 1-125.
7. Allen KJ, Davidson GP, Day AS, Hill DJ, Kemp AS, Peake JE, et al. Management of cow's milk protein allergy in infants and young children: an expert panel perspective. *J Paediatr Child Health.* 2009; 45: 481-6.
- 8.*** Koletzko S, Niggemann B, Arato A, Dias JA, Heuschkel R, Husby S, et al. Diagnostic Approach and Management of Cow's-Milk Protein Allergy in Infants and Children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012; 55: 221-9.
9. González Jiménez, D. Más allá de la dieta de exclusión. Tratamiento mediante desensibilización en pacientes con alergia a proteínas de leche de vaca. *Bol Pediatr.* 2011; 51: 245-50.
10. Sanz Ortega J, Martorell Aragonés A, Michavila Gómez A, Nieto García A. Estudio de la incidencia de alergia mediada por IgE frente a la proteína de la leche de vaca en el primer año de vida. *An Esp Pediatr.* 2001; 54: 536-9.
- 11.** Caffarelli C, Baldi F, Bendandi B, Calzone L, Marani M, Pasquinelli P. Cow's milk protein allergy in children: a practical guide. *Ital J Pediatr.* 2010; 36: 5.
12. Plaza Martín AM. Alergia a proteínas de leche de vaca. Protocolos Diagnósticos y Terapéuticos en Pediatría. En <http://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/5-APLV.pdf> (acceso en febrero 2013).
13. Mehl A, Niggemann B, Keil T, Wahn U, Beyer K. Skin prick test and specific serum IgE in the diagnostic evaluation of suspected cow's milk and hen's egg allergy in children: does one replace the other? *Clin Exp Allergy.* 2012; 42: 1266-72.
- 14.** Moreno García L. Alergia a las proteínas de leche de vaca. *Bol SPAO.* 2010; 4: 55-67.
15. Elizur A, Rajuan N, Goldberg MR, Leshno M, Cohen A, Katz Y. Natural Course and Risk Factors for Persistence of IgE-Mediated Cow's Milk Allergy. *J Pediatr.* 2012; 161: 482-487.e1.
16. Wood RA, Sicherer SH, Vickery BP, Jones SM, Liu AH, Fleischer DM, et al. The natural history of milk allergy in an observational cohort. *J Allergy Clin Immunol.* 2013; 131: 805-12.
17. Ballabriga A, Moya M, Martín Esteban M, Dalmau J, Doménech E, Bueno M, et al. Recomendaciones sobre el uso de fórmulas para el tratamiento y prevención de las reacciones adversas a proteínas de leche de vaca. *An Esp Pediatr.* 2001; 54: 372-9.
18. Greer FR, Sicherer SH, Burks AW. Effects of early nutritional interventions on the development of atopic disease in infants and children: the role of maternal dietary restriction, breastfeeding, timing of introduction of complementary foods, and hydrolyzed formulas. *Pediatrics.* 2008; 121: 183-91.
19. Tormo Carnicer R, Martín de Carpi J. Alergia e Intolerancia a la proteína de leche de vaca. Protocolos Diagnósticos y Terapéuticos en Pediatría. En <http://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/iplv.pdf> (acceso en marzo 2013).
- 20.** Dalmau Serra J, Martorell Aragonés A. Alergia a proteínas de leche de vaca: prevención primaria. Aspectos nutricionales. *An Pediatr (Barc).* 2008; 68: 295-300.

Bibliografía comentada

- Johansson SGO, Hourihane JO, Bousquet J, et al. A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy.* 2001; 56: 813-24.
- Revisa y actualiza los términos de las reacciones alérgicas y procesos relacionados, independientemente del órgano de choque y de la edad, sin revisar la nomenclatura de la hipersensibilidad no alérgica. Está realizada por la EAACI (*European Academy of Allergy and Clinical Immunology*).
- Fiocchi A, Brozek J, Schünemann HJ, et al. World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guidelines. *Pediatr Allergy Immunol.* 2010; 21: 1-125.

Hace una amplia revisión de todos los aspectos relativos a la alergia a proteínas de leche de vaca, para racionalizar el diagnóstico y el tratamiento, basado en recopilación de los artículos publicados. Está avalado por la WAO (*World Allergy Organization*).

- Koletzko S, Niggemann B, Arato A, et al. Diagnostic Approach and Management of Cows-Milk Protein Allergy in Infants and Children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012; 55: 221-9.

Elabora una guía para el manejo del paciente con sospecha de alergia a proteínas de leche de vaca en Europa; propone un algoritmo diagnóstico basado en las guías ya publicadas. Está avalado por la ESPGHAN (*European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology And Nutrition*).

- Caffarelli C, Baldi F, Bendandi B, Calzone L, Marani M, Pasquinelli P. Cow's milk protein allergy in children: a practical guide. *Ital J Pediatr.* 2010; 36: 5.

Guía consenso entre las sociedades de alergia y gastroenterología pediátrica italiana sobre alergia a proteínas de leche de vaca, con 3 algoritmos: paciente menor de 1 año con síntomas sugestivos de alergia a leche de vaca, de intensidad leve-moderada, grave y lactante con alergia no mediada por IgE durante lactancia materna.

- Moreno García L. Alergia a las proteínas de leche de vaca. *Bol SPAO.* 2010; 4: 55-67.

Revisión amplia del tema, con propuesta de un algoritmo diagnóstico-terapéutico ante un pa-

ciente con sospecha de alergia a proteínas de leche de vaca.

- Dalmau Serra J, Martorell Aragonés A. Alergia a proteínas de leche de vaca: prevención primaria. Aspectos nutricionales. *An Pediatr (Barc).* 2008; 68: 295-300.

Artículo de consenso realizado entre el Comité de Nutrición de la Asociación Española de Pediatría y el Comité de Alergia Alimentaria de la Sociedad Española de Inmunología Clínica y Alergia Pediátrica, sobre las recomendaciones actuales para la prevención primaria en la alergia a proteínas de leche de vaca y revisa los aspectos nutricionales en lactantes que reciben fórmulas especiales y dietas de exclusión.

Caso clínico

Lactante de 5 meses que acude a la consulta de su pediatra del centro de salud por presentar lesiones eritematosas en cara y habones aislados, pruriginosos, en tronco, al 2º día de introducir fórmula adaptada, acompañado de rechazo de tomas (había tomado un máximo de 30 ml). Se recomienda suprimir leche y derivados, pero los padres, a la semana, intentan darle otro biberón, con rechazo de la toma (tomó

un máximo de 20 ml), presentando, a los 15 minutos, lesiones habonosas generalizadas con vómito alimenticio en una ocasión, cediendo los síntomas en 1-2 horas sin medicación.

No hay antecedentes familiares de interés y entre los personales, es el primer hijo, con embarazo controlado, parto por cesárea por no progresión, con lactancia materna exclusiva.