

Alergia IgE mediada a proteínas de leche de vaca

Laura Valdesoiro Navarrete⁽¹⁾, Javier Boné Calvo⁽²⁾, Ana María Plaza Martín⁽³⁾

⁽¹⁾Unidad de Alergia y Neumología Pediátrica. Servicio de Pediatría. Hospital Universitari Parc Tauli. Sabadell

⁽²⁾Unidad Integral de Alergia Clínica. Servicio de Pediatría. Clínica Nuestra Señora del Pilar. Zaragoza

⁽³⁾Servicio de Alergia e Inmunología Clínica Pediátrica. Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona

Valdesoiro Navarrete L, Boné Calvo J, Plaza Martín AM. Alergia IgE mediada a proteínas de leche de vaca. *Protoc diagn ter pediatr.* 2019;2:207-15.



RESUMEN

La leche es la causa más frecuente de alergia a alimentos en el menor de 2 años, afecta a un 2,5% de la población. La mayoría de los niños alérgicos a proteínas de leche de vaca adquieren tolerancia a la misma espontáneamente, pero la alergia IgE mediada a leche de vaca puede persistir en la edad adulta. Las manifestaciones clínicas de la alergia a leche de vaca IgE mediada son reacciones inmediatas tipo I. El diagnóstico se basa en la historia clínica cuidadosa y pruebas *in vivo* e *in vitro*. Es preciso mostrar causalidad. La prueba de provocación oral es el patrón oro. El tratamiento consiste en la evitación de las proteínas de leche de vaca. En los lactantes puede la leche por sustituirse por fórmulas de leche hidrolizadas o fórmulas de soja o arroz, aunque se recomendará la lactancia materna. En algunos casos es preciso utilizar fórmulas elementales a base de aminoácidos. La inmunoterapia oral con leche ha mostrado ser segura y eficaz, aunque no responden igual todos los pacientes. Los anticuerpos monoclonales anti-IgE se han mostrado útiles como adyuvantes a la inmunoterapia oral a leche cuando se producen anafilaxias.

Palabras clave: alergia a alimentos; alergia a proteína de leche de vaca IgE; fórmulas de sustitución; inmunoterapia oral a alimentos.

IgE-mediated cow's milk allergy

ABSTRACT

Milk food allergy is the most frequent food allergy up to 2 years old. Affects 2% of population. Most infants with IgE-mediated cow's milk allergy become tolerant in the first few years of life, but sometimes persists in the adult. The clinical manifestations are due to immediate

reactions, type I. The Diagnosis is based on accurate clinical history and in vivo and in vitro tests. It is necessary to show causality. The oral provocation test is the gold standard. The treatment consists in the avoidance of cow's milk proteins. In infants, milk can be substituted by hydrolyzed milk formulas, soy or rice formulas, always breastfeeding will be recommended. In some cases, it is necessary to use elemental formulas based on amino acids. Oral immunotherapy with milk has been shown to be safe and effective, although not all patients respond equally. Anti-IgE monoclonal antibodies have been shown useful as adjuvant to oral immunotherapy to milk, when anaphylaxis occurs.

Key words: food allergy; milk food allergy IgE-mediated; substitution feed formulas; oral food immunotherapy.

1. INTRODUCCIÓN

La leche de vaca (*Bos domesticus*) es un alimento consumido en grandes cantidades en todos los grupos de edad, en forma líquida o procesada, cruda y cocinada. Las proteínas de leche de vaca son el primer antígeno no homólogo que el niño ingiere en cantidades importantes.

La alergia a proteína de leche de vaca (APLV) está mediada por mecanismos inmunológicos. Las respuestas inmunológicas a las proteínas de leche de vaca pueden ser mediadas por inmunoglobulina E (IgE) y no mediadas por IgE. Debe existir una relación directa entre la ingestión de las proteínas de leche de vaca y la aparición de los síntomas. Es importante diferenciar la alergia a proteína de leche de vaca de otras reacciones adversas a la leche, como la intolerancia a la lactosa.

2. EPIDEMIOLOGÍA

La APLV suele iniciarse durante el primer año de vida. La APLV afecta a un 2% de los niños menores de 4 años y constituye la alergia alimentaria

más frecuente en el lactante y el niño pequeño^{1,2}. Estudios realizados en nuestra población muestran que la APLV corresponde a la cuarta parte de los niños afectados de alguna alergia alimentaria, y ocupa el tercer lugar como causa de alergia a alimentos, después del huevo y el pescado³.

3. PATOGENIA

La APLV mediada por IgE (APLV-IgE) produce reacciones inmediatas, tipo I. La leche de vaca (LV) contiene más de 40 proteínas: todas las proteínas de la leche de vaca son alérgenos potenciales; las más frecuentes pueden verse en la **Tabla 1**. La mayoría de los pacientes están sensibilizados a varias de ellas. La leche de vaca contiene caseínas y proteínas lactoséricas. La proporción de caseínas/seroproteínas es aproximadamente de 80/20 en LV, proporción que se modifica artificialmente para conseguir las fórmulas adaptadas para la alimentación del lactante. Las seroproteínas, especialmente la beta-lactoglobulina, son termosensibles y la cocción modifica su alergenicidad. Esto explica la mejor tolerancia de la leche procesada a altas

Tabla 1. Principales proteínas de leche de vaca implicadas en APLV

Proteínas	Componente molecular	Características
Lactoséricas		
Alfa-lactoalbúmina	Bos d 4	Antígeno mayor del suero
Beta-lactoglobulina	Bos d 5	La única proteína de leche de vaca que no está presente en la leche humana
Albumina sérica bovina (BSA)	Bos d 6	Está presente en leche, carne y caspa de bóvidos Importante en la ingesta de carne y leche crudas Puede actuar como alérgeno respiratorio
Inmunoglobulinas	Bos d 7	
Lactoferrina		
Coagulo-caseínas		
Caseína	Bos d 8	Antígeno mayor de proteína de leche de vaca Lo reconocen más del 53% de pacientes alérgicos Factor de mal pronóstico en la evolución Predice reacción alérgica a la ingesta de leche cocinada Esta fracción proteica tiene una elevada heterogeneidad
Alfas1-caseína	Bos d 9	Es un antígeno mayor
Alfas2-caseína	Bos d 10	Es un antígeno mayor
Beta-caseína	Bos d 11	Es un antígeno mayor
Kappa-caseína	Bos d 12	Es un antígeno mayor

temperaturas, como los horneados⁴, o sometida a procesos de fermentado y acidificado que disminuyen la cantidad de seroproteína intacta⁵.

4. CLÍNICA

La clínica debida a APLV-IgE se inicia, habitualmente, durante el primer año de la vida al comenzar la lactancia artificial en la mayoría de los niños, generalmente después de un periodo más o menos prolongado de lactancia materna.

La APLV-IgE se manifiesta con reacciones de hipersensibilidad tipo I: la clínica aparece de modo inmediato, desde el momento de la in-

gesta hasta dos horas tras la toma de leche de vaca. Las manifestaciones clínicas pueden ser desde leves, como prurito oral, hasta una anafilaxia.

La manifestación clínica más frecuente es la cutáneo-mucosa, cursando con urticaria-angioedema, aunque no hay que olvidar que la leche de vaca es uno de los alimentos más frecuentes en reacciones anafilácticas fatales o casi fatales^{6,7}. En ocasiones, el rechazo intenso a las tomas de biberón de fórmula es la primera manifestación en lactantes afectados de APLV.

En niños con dermatitis atópica grave-moderada en los que se observa sensibilización a la

leche, puede estudiarse haciendo dieta restrictiva y una provocación oral, pero es muy difícil mostrar la causalidad por el mecanismo patogénico de la dermatitis atópica y correríamos el riesgo de pérdida de tolerancia adquirida de modo espontáneo.

5. PRONÓSTICO

La APLV IgE mediada tiene un buen pronóstico, la mayoría de los niños alérgicos a proteína de leche de vaca adquieren tolerancia espontánea antes de los 2-4 años. Consiguen tolerancia espontánea a la proteína de leche de vaca el 28-56% al año de edad, el 60-77% a los 2 años, el 71-87% a los 3 años y el 90% a los 6 años¹⁰. Un pequeño grupo no adquiere tolerancia espontánea a la proteína de leche de vaca y pueden tener reacciones graves: anafilaxia. El asma es un factor de riesgo para sufrir reacciones graves.

Son signos de mal pronóstico para adquirir tolerancia espontánea⁸ la persistencia de la clínica a los 5 años de vida y tener IgE específica a caseína elevada y persistente⁹.

El patrón de sensibilización a distintas proteínas sugiere que el niño puede tolerar alimentos procesados a altas temperaturas o yogurt, siempre debe realizarse una prueba de provocación oral, en el hospital, antes de hacer estas recomendaciones.

La APLV indica una predisposición genética a expresar enfermedades alérgicas; muchos pacientes asocian dermatitis atópica. Se ha observado que aproximadamente la mitad de los niños con APLV desarrollan alergia a otros alimentos y hasta un 28% alergia a inhalantes (asma o rinitis) antes de los 3 años de edad.

6. DIAGNÓSTICO

6.1. Anamnesis

Para el diagnóstico clínico es esencial elaborar una anamnesis detallada, en especial del episodio que ha sugerido APLV: la edad al comienzo de los síntomas, el tiempo transcurrido entre la ingesta de leche y la aparición de los síntomas, la clínica y si han existido cofactores (fiebre, infecciones en el caso de los lactantes).

Es importante recoger datos acerca de los antecedentes personales o familiares de atopia (asma, rinitis, conjuntivitis, alergia a alimentos o fármacos); el tipo de alimentación recibida (lactancia materna o artificial, presencia de biberones esporádicos).

La anamnesis debe completarse con una exploración física detallada y, si existen síntomas digestivos, búsqueda de signos de malabsorción o malnutrición.

6.2. Pruebas complementarias

Orientadas a mostrar el mecanismo inmunológico IgE mediado. Una prueba positiva a leche solo indica sensibilización, debe existir causalidad para poder indicar que el niño es alérgico.

6.2.1. In vivo

Las pruebas cutáneas intraepidérmicas o *prick test* pueden realizarse con extractos estandarizados de la proteína y sus fracciones proteicas o con el alimento en fresco o procesado. La sensibilidad de las pruebas cutáneas muestra una gran variabilidad (41-100%), debida a la variabilidad en la edad y el tipo de clínica de los distintos estudios. Si se utiliza leche entera y sus principales proteí-

nas para efectuar las pruebas cutáneas, tienen un valor predictivo negativo (VPN) del 97%⁹.

En pacientes con dermatografismo o dermatitis atópica a los cuales no es posible efectuar pruebas cutáneas, es imprescindible realizar la determinación de IgE específica para su diagnóstico.

6.2.2. In vitro

La determinación de IgE específica frente a proteínas de leche de vaca completa y sus fracciones proteicas (componentes moleculares, **Tabla 1**), se realizará en el laboratorio.

Habitualmente se realiza mediante técnicas de CAP *system* o inmuno-CAP-ISAC.

Se han establecido puntos de corte de IgE específica a leche que orientan la probabilidad de tener una prueba de provocación positiva. Valores superiores a 2,5 KUI/l de IgE específica tienen un valor predictivo positivo de un 90%, por lo que podría obviarse la prueba de provocación⁹. También el valor de la IgE específica a leche y sus fracciones proteicas es de utilidad para el seguimiento de niños diagnosticados de APLV. El diagnóstico molecular o por componentes permite prever factores de persistencia o gravedad de la alergia a proteína de leche de vaca.

La rentabilidad clínica de la determinación de IgE específica sérica en el diagnóstico de la alergia inmediata a proteínas de leche de vaca es similar a la de las pruebas cutáneas.

6.3. Pruebas de provocación oral o prueba de exposición controlada

El patrón oro, de referencia para confirmar la existencia de APLV, es la provocación doble

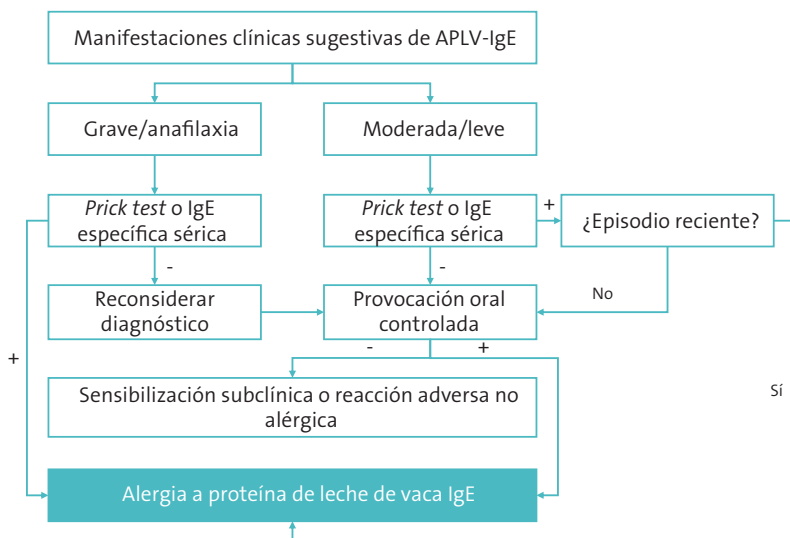
cego controlada con placebo; sin embargo, en Pediatría suelen hacerse pruebas de provocación abiertas o con el alimento enmascarado¹¹. La prueba de provocación debe efectuarse siempre en medio hospitalario, preparado con recursos materiales y personal entrenado para tratar una anafilaxia grave y realizar una reanimación avanzada. Debe efectuarse un registro detallado de la cantidad administrada, la hora de administración y las incidencias que ocurran en el periodo de observación. La positividad de la prueba de provocación suele ser inmediata, pero se recomienda un control tras unos días de estar ingiriendo proteínas de leche de vaca, especialmente si ha estado un tiempo prolongado con dieta de exclusión. En la **Figura 1** puede verse el algoritmo diagnóstico de APLV.

7. TRATAMIENTO

7.1. Dieta de eliminación

Una vez realizado el diagnóstico de certeza de APLV, debe instaurarse una dieta exenta de proteínas de leche de vaca; esta dieta debe ser estricta^{9,12}. Se debe tener especial cuidado en asegurarnos de que los familiares y cuidadores del niño entiendan la dieta de evitación, porque las proteínas de leche de vaca pueden encontrarse como alimento oculto en múltiples alimentos. No es necesario eliminar de la dieta la carne de vacuno cocinada. También debe evitarse la ingesta de la leche de otros bóvidos como cabra u oveja, porque sus proteínas tienen una elevada homología con la leche de vaca, son muy similares. Es muy importante leer siempre el etiquetado de los alimentos envasados, así como evitar la contaminación del alimento que va a ingerir el paciente por leche o sus derivados.

Figura 1. Algoritmo diagnóstico de APLV¹



7.2. Fórmulas de sustitución

La recomendación para los lactantes afectados de APLV es seguir con lactancia materna el tiempo que sea posible. No es necesario eliminar la proteína de leche de vaca de la dieta materna. Se puede sustituir la leche materna o iniciar lactancia mixta con una fórmula de proteína de leche de vaca extensamente hidrolizado, fórmulas de soja, fórmulas hidrolizadas de arroz o en casos concretos fórmulas elementales (de aminoácidos).

7.2.1. Las fórmulas extensamente hidrolizadas de leche de vaca

Las sociedades científicas recomiendan como primera opción las fórmulas de leche de vaca extensamente hidrolizada en lactantes afectados de APLV. Estas fórmulas contienen proteínas por debajo de 5000 kDa. Los hidrolizados de proteínas se pueden obtener mediante tratamiento

por calor, hidrolisis enzimática o una combinación de ambas. Las fórmulas extensamente hidrolizadas de leche de vaca están compuestas por caseína (la mayoría), seroproteínas o ambas, no se han descrito diferencias en la evolución de la clínica alérgica con el uso de uno u otro tipo de fórmula extensamente hidrolizada.

Las fórmulas de proteínas de leche de vaca extensamente hidrolizadas pueden producir excepcionalmente reacciones alérgicas en lactantes, toleradas por 95% de lactantes afectados de APLV.

7.2.2. Las fórmulas de soja

La soja pertenece a la familia de las leguminosas, sus proteínas no tienen reactividad cruzada con las proteínas de leche de vaca. No deben utilizarse cuando existan enteropatía y malabsorción, nefropatía ni en lactantes menores de seis meses.

7.2.3. Fórmulas de arroz

Hidrolizados parciales de arroz. Sus proteínas tienen menor valor biológico, están suplementadas con lisina, treonina, triptófano y arginina. Sería una opción en menores de 6 meses y también para familias veganas.

7.2.4. Fórmulas elementales

La última opción terapéutica de que disponemos son las fórmulas elementales a base de aminoácidos sintéticos, contienen L-aminoácidos, polímeros de glucosa y aceites vegetales; con estas fórmulas no existe riesgo de desencadenar una reacción alérgica. Su única fuente nitrogenada está constituida por aminoácidos sintéticos, mezcla de aminoácidos esenciales y no esenciales, con un perfil basado en la leche humana, con grasas vegetales, sin lactosa y suplementado con oligoelementos y vitaminas.

Las fórmulas elementales están indicadas en los casos de APLV IgE mediada, que no tolera las fórmulas de hidrolizados.

En base a estas consideraciones proponemos un algoritmo terapéutico para la alimentación de los lactantes afectados de APLV (**Figura 2**).

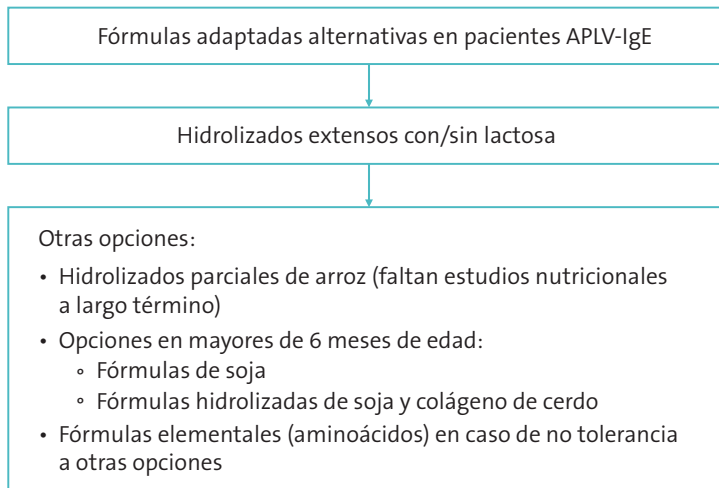
7.3. Nuevas opciones terapéuticas

Hasta hace unos años, la única opción terapéutica era la dieta de evitación. Actualmente, existen diferentes líneas de investigación de tratamiento para la APLV. Se estudian tratamientos alérgeno-específicos e inespecíficos.

7.4. Tolerancia a alimentos procesados

La tolerancia a la proteína de leche cruda o procesada como ingrediente es distinta (cambios en la estructura conformacional o tridimensional de algunos epítomos), pudiendo ser tolera-

Figura 2. Algoritmo terapéutico para la alimentación de lactantes APLV¹



dos a determinadas dosis¹⁵. Siempre debe comprobarse la tolerancia previamente con prueba de provocación controlada en el hospital. Esta opción mejora mucho la calidad de vida de los niños y sus familias.

7.5. Inmunoterapia oral o inducción de tolerancia oral (ITO)

La ITO se inició como un tratamiento experimental, pero actualmente los tratamientos de inducción de tolerancia oral o inmunoterapia oral a leche son una realidad en la práctica clínica habitual, que siempre debe realizarse en centros de referencia.

El objetivo de la ITO a PLV es evitar las reacciones alérgicas por ingesta accidental de leche de vaca. Se logra administrando dosis diarias que se aumentan progresivamente hasta una dosis de mantenimiento que se mantendrá un tiempo prolongado, a la vez que se va introduciendo una dieta libre de lácteos (guiada).

No todos los pacientes responden igual a la ITO, algunos no pueden completar la fase de ascenso y otros pierden la tolerancia si se interrumpe la ingesta diaria de leche. No existen biomarcadores que nos indiquen en qué pacientes será un éxito o no la ITO. Los niños con APLV persistente o con clínica de reacciones graves en ocasiones son también los que presentan efectos adversos más graves durante el tratamiento, aunque, por otra parte, son los más beneficiados por este¹⁴. Se inició la ITO en aquellos pacientes mayores de 5-7 años que seguían siendo alérgicos, posteriormente se incluyeron también aquellos que, aun siendo de menor edad, tenían marcadores de mal pronóstico o reacciones graves con dosis bajas de leche. La Sociedad Española de Alergia, Asma e

Inmunología Clínica Pediátrica (SEICAP) realizó un estudio, coordinado por el Dr. Martorell¹², en pacientes entre 2 y 3 años, con un 90% de éxito de la ITO frente al 23% del grupo de control. Actualmente existen líneas de investigación de ITO en lactantes, desde el momento del diagnóstico.

La inducción de tolerancia oral puede también realizarse con alimentos procesados o cocinados o asociarse a anticuerpos monoclonales anti-IgE como adyuvantes, si el paciente presenta anafilaxia durante la fase de inducción o tiene una historia previa documentada de anafilaxia por proteína de leche de vaca.

7.6. Tratamiento con anticuerpos monoclonales anti-IgE (omalizumab)

Omalizumab es un anticuerpo monoclonal, humanizado y de origen murino. Se une a la IgE y produce un descenso en los niveles de IgE libre, una disminución de los receptores de alta afinidad para la IgE (FcεRI), que provoca una inhibición de la síntesis de IgE específica. De este modo aumenta el umbral de dosis de proteína de leche de vaca a la que se produciría la reacción, facilitando la ITO.

Para ampliar los conocimientos sobre este tema se recomienda consultar el documento de posición de SEICAP¹.

BIBLIOGRAFÍA

1. Martorell-Aragonés A, Echeverría-Zudaire L, Alonso-Lebrero E, Boné-Calvo J, Martín-Muñoz MF, Nevot-Falcó S, *et al*. Position document: IgE-mediated cow's milk allergy. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2015 Sep-Oct;43(5):507-26.

2. Rona RJ, Keil T, Summers C, Gislason D, Zuidmeer L, Sodergren E, *et al.* The prevalence of food allergy: a meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;120:638-46.
3. García C, El Qutob D, Martorell A, Febrer I, Rodríguez M, Cerdá JC, *et al.* Sensitization in early age to food allergenes in children with atopic dermatitis. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2007;35(1):15-20.
4. Pascual CY, Crespo JF, Pérez PG, Esteban MM. Food allergy and intolerance in children and adolescents, an update. *Eur J Clin Nutr.* 2000;54(suppl 1):S75-8.
5. Ehn BM, Ekstrand B, Bengtsson U, Ahlstedt S. Modification of IgE binding during heat processing of the cow's milk allergen beta-lactoglobulin. *J Agric Food Chem.* 2004;52:1398-403.
6. Jarvinen-Seppo KJ, Sicherer SH, TePas E. Milk allergy: clinical features and diagnosis. En: UpToDate [en línea] [consultado el 02/07/2019]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/milk-allergy-clinical-features-and-diagnosis>
7. Bock SA, Muñoz-furlong A, Sampson HA. Further fatalities caused by anaphylactic reactions to food, 2001-2006. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;119:1016-8.
8. Elizur A, Cohen M, Goldberg MR, Rajuan N, Cohen A, Leshno M, *et al.* Cow's milk associated rectal bleeding: a populatin based prospective study. *Pediatr Allergy Immunol.* 2012;23:765-9.
9. Pumprey RS, Gowland MH. Further fatal allergic reactions to food in the United Kingdom 1999-2006. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;119:1018-9.
10. Martín Esteban M, Boné Calvo J, Martorell Aragónés A, Nevot Falcó S, Plaza Martín AM. Adverse reactions to cow's milk proteins. *Allergol Immunopathol (Madr).* 1998;26:171-94.
11. García-Ara C, Boyano-Martínez T, Díaz-Pena JM, Martín-Muñoz F, Reche-Frutos M, MartínEsteban M. Specific IgE levels in the diagnosis of immediate hypersensitivity to cow's milk protein in the infant. *J. Allergy Clin Immunol.* 2001;107:185-90.
12. Plaza Martín AM, Martín Mateos MA, Giner Muñoz MT, Sierra Martínez JI. Challenge testing in children with cow-milk protein allergy. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2001;29:50-54.
13. 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: ESPGHAN GI Committee practical guidelines. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012;55(2):221-9.
14. Martorell A, de la Hoz B, Ibáñez MD, Boné J, Terrados MS, Michavila A, *et al.* Oral desensitization as a useful treatment in 2-year-old children with cow's milk allergy. *Clin Exp Allergy.* 2011 Sep;41(9):1297-304.
15. Álvaro M, Giner MT, Vázquez M, Lozano J, Domínguez O, Piquer M, *et al.* Specific oral tolerance induction in 87 children with IgE-mediated cow's milk allergy. Clinical and immunological evolution in one year. *Eur J Pediatr.* 2012;9:1389-95.
16. Novak-Węgrzyn A, Sampson H. Future therapies for food allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127(3):558-73.
17. Vázquez-Ortiz M, Álvaro-Lozano M, Alsina L, García-Paba MB, Piquer-Gibert M, Giner-Muñoz MT, *et al.* Safety and predictors of adverse events during oral immunotherapy for milk allergy: severity of reaction at oral challenge, specific IgE and prick test. *Clin Exp Allergy.* 2013;43(1):92-102.
18. Plaza Martín AM. Alergia a proteínas de leche de vaca. *Protoc diagn ter pediatr.* 2013;1:51-61.