

Artículos de revisión

Revista de Enfermedades Infecciosas en Pediatría Vol. XXI Núm. 82

Dr. Roberto Cervantes Bustamante.^{1*}
 Dra. María Patricia Sánchez Pérez.²
 Dr. Dante Bacarreza Nogales.²
 Dra. Erika Montijo Barrios.²
 Dra. Flora Zárate Mondragón.²
 Dr. Norberto Mata Rivera.²
 Dra. Margarita García Campos.²
 Dr. José Francisco Cadena León.²
 Dr. Jaime A. Ramírez Mayans.³

¹ Jefe de Servicio de Gastroenterología y Nutrición. Instituto Nacional de Pediatría.

² Servicio de Gastroenterología y Nutrición. Instituto Nacional de Pediatría.

³ Director Médico. Instituto Nacional de Pediatría.

Actualidades en alergia a la proteína de leche de vaca

Resumen

La prevalencia de alergia a las proteínas de la leche de vaca (APLV), en el ámbito mundial es aproximadamente de 1% a 12%; en México, esta cifra se desconoce. En un alto porcentaje de los casos, no existe la sospecha por parte del personal de salud, y por lo tanto, el diagnóstico y el tratamiento se retrasan. El diagnóstico, en la mayor parte de los casos, es clínico; sin embargo, existen una gran cantidad de pruebas diagnósticas invasivas y no invasivas con sensibilidad y especificidad variables. La prueba de supresión del alérgeno y la respuesta clínica favorable es el método diagnóstico mejor aceptado. El objetivo de esta publicación es dar a conocer una patología (que es más frecuente de lo que se cree) y conocer las manifestaciones clínicas, así como los diferentes métodos diagnósticos y su tratamiento.

Palabras clave: alergia, proteína, leche, vaca, niños.

Abstract

The prevalence of allergy to proteins of the cow milk, at world-wide level is approximately 2% to 5%; in Mexico this number is not known. In a high percentage of the cases the suspicion from the part of the health personnel does not exist, and therefore the diagnosis and the treatment are delayed. The diagnosis, in most of the cases, is clinical; nevertheless, a great amount of tests, invasive and noninvasive with variable sensitivity and specificity, exist to diagnose it. The test of suppression of the allergen and favorable clinical answer is the better accepted diagnostic method. The objective of this publication is to present a known pathology (that is more frequent than it is often believed) and its clinical features, as well as the different diagnostic methods and its treatment.

Key words: allergy, cow milk protein, children.

Introducción

Las reacciones adversas a los alimentos son consideradas como cualquier reacción clínica que sigue a la ingestión de ciertos alimentos,^{1,2} mismas que pueden ser de dos tipos:

- **Alergia:** reacción de hipersensibilidad con respuesta inmunológica mediada por IgE. Su prevalencia es de 10% a 15% de los casos.
- **Intolerancia:** reacción clínica sin respuesta inmunológica. Ésta es la más frecuente y representa aproximadamente de 85% a 90% de los casos.

La alergia a las proteínas de la leche de vaca (APLV) es la causa más común de alergia a alimentos en lactantes;^{3,4} se define como una reacción inmunológica a las proteínas de la leche de vaca, acompañada de signos y síntomas clínicos. La sensibilización puede ocurrir en útero por medio de la leche materna, ya que se han

*Correspondencia:

Dr. Roberto Cervantes Bustamante

Dirección: Insurgentes Sur 3700-C, Col. Insurgentes Cuicuilco, Delegación Coyoacán, C.P. 04530, México, D.F.

identificado proteínas inmunológicamente alergénicas de la dieta de la madre o tras la administración de sucedáneos de la leche.^{5,6} La APLV tiene mayor riesgo de presentarse cuando existen antecedentes de atopía y exposición temprana a las proteínas de la leche de vaca; las más alergénicas fueron la beta-lactoglobulina, la caseína y la alfa-lactoalbúmina.

Epidemiología

La incidencia de esta patología en el ámbito mundial oscila entre 1% y 12%.⁷ En un informe reciente publicado por la Agencia Francesa de Seguridad Sanitaria de Alimentos, la alergia alimentaria afecta a 8% de la población pediátrica, y en los últimos diez años, su frecuencia se ha duplicado.⁸ En ese sentido, Schranden encontró una prevalencia de 2.8% de APLV en niños holandeses,^{9,10} mientras que Host reportó 2.2% en niños daneses durante el primer año de vida.¹¹ En todo el mundo se estima una prevalencia en países desarrollados de 2% a 5%.⁷ En México, se desconoce la incidencia de APLV; sin embargo, ésta podría variar entre 5% y 7%. Una serie de estudios^{12,13} sugieren que la reacción a diferentes epítopos alergénicos podría ayudar a diferenciar a aquellos niños que pierden rápidamente su reactividad a la leche de vaca de aquellos que no.

La incidencia de alergias en general es de 12% cuando no hay antecedentes de padres atopicos, y se incrementa hasta 20% si un parente es alérgico; a 32% si hay un atopico sibilante; a 43% si son ambos padres, y puede llegar a 72% cuando ambos tienen idéntico tipo de enfermedades alérgicas.¹⁴

Fisiopatología

Mecanismos de las reacciones de hipersensibilidad

En la fisiopatología de la alergia a las proteínas de la leche de vaca, las reacciones inmunes anormales juegan un papel importante. Son cuatro los mecanismos principales que intervienen en las reacciones de hipersensibilidad: reacción tipo I o de hipersensibilidad inmediata mediada por IgE, reacción tipo II o citotóxica, reacción tipo III o de complejos inmunes y reacción tipo IV o mediada por células.

Tipo I: hipersensibilidad inmediata mediada por IgE

El alérgeno unido a IgE, previamente sensibilizado, provoca liberación de mediadores inflamatorios, como la histamina y factores granulocíticos quimiotácticos.

Estas reacciones se generan en menos de dos horas posterior a la ingesta de la proteína agresora. Los síntomas están relacionados con el órgano o sistema donde las células plasmáticas están localizadas: vómito, diarrea, rinitis, sibilancias, urticaria y anafilaxia. Existe producción de anticuerpos específicos y afinidad por los mastocitos y los basófilos.

Tipo II: reacción citotóxica

Los anticuerpos circulantes IgG e IgM, y ocasionalmente IgA isotipo, se unen a los alérgenos, y consecuentemente activan la cascada del complemento con la destrucción de la célula a la cual está unida el antígeno. Este tipo de reacción es responsable de casos raros de trombocitopenia inducida por la proteína de la leche de vaca.

Tipo III: complejos inmunes

Los complejos inmunes circulantes generalmente son retirados de la circulación por el sistema reticulonodotelial. Las concentraciones elevadas de estos inmuno complejos son las responsables del depósito en el endotelio y en los tejidos. La activación de aminas vasoactivas puede generar lesiones histológicas severas. Las reacciones tipo III generalmente son retardadas y los síntomas se presentan horas o días después del contacto con el alérgeno. Ejemplos de este tipo de reacción son: síndrome de Heiner, colitis o sangrado de tubo digestivo, artritis o vasculitis cutánea. La enfermedad celíaca también es un ejemplo de esta reacción.

Tipo IV: reacción mediada por células

Los anticuerpos no participan en este tipo de reacciones. Los alérgenos contactan directamente a los linfocitos T, lo que activa la liberación de citocinas e inicia una cascada alérgica. También se trata de una reacción retardada, la cual comienza de 36 a 72 horas después del contacto con el alérgeno. Es la más rara y difícil de documentar, puede presentarse junto con las reacciones tipo III en el síndrome de Heiner y en algunos pacientes con gastroenteropatías. Asimismo, es factible de provocar atrofia de vellosidades.

Los pacientes con APLV, muestran un perfil con predominio Th2 (niveles elevados de IL-4, IL-5 e IL-13), mientras que los niños sanos presentan una respuesta tipo Th1 (niveles elevados de IFN- γ y niveles bajos de IL-4, IL-5 e IL-13).^{4,15-17}

Manifestaciones clínicas

El inicio de los síntomas coincide con la introducción de fórmulas derivadas de la leche de vaca desde la

primera toma, aunque algunos niños pueden tolerar algunas de ellas; sin embargo, el intervalo de inicio en pacientes menores de un año de edad no suele ser superior a una semana.¹³

Se han clasificado las manifestaciones en tres estadios, asociados con la severidad y el tiempo de la reacción:

- **Inmediata.** Se presenta dentro de los primeros 30 minutos, con reacciones locales dérmicas: urticaria, exantema, síndrome alérgico oral, angioedema facial y anafilaxia, con elevación de la IgE.
- **Mediata.** Se basa en una reacción no mediada por IgE, acompañado de síntomas gastrointestinales desarrollados unas horas posteriores a la ingesta del alérgeno.
- **Tardía.** Se presenta de uno a cinco días posteriores al consumo, con manifestaciones gastrointestinales, acompañado o no de síntomas respiratorios o cutáneos. La participación de la respuesta mediada por IgE es incierta.

Los síntomas incluyen a aquellos comúnmente asociados con IgE como rinitis, eczema, urticaria, angioedema y anafilaxia; y también los no asociados a IgE, condición inmunológica que de igual manera ha sido relacionada con la ingesta de leche de vaca, soya y otras proteínas en la alimentación. Aquellos desórdenes incluyen hemosiderosis pulmonar, malabsorción con atrofia de vellosidades, proctocolitis eosinofílica, enterocolitis y esofagitis.^{18,19} Algunos niños podrían tener como única manifestación la irritabilidad.^{18,20} En 82% de los casos, los primeros signos y síntomas aparecen en los primeros cuatro meses de vida y en 95% durante el primer año de vida.^{14,20,21,22} Las manifestaciones clínicas pueden darse en diferentes órganos:

- 1.- **Gastrointestinales** (de 50% a 60%): diarrea crónica, diarrea con moco y sangre, náusea/vómito, dolor abdominal, distensión abdominal, disquesis, sangrado oculto, sialorrea, sangrado tubo digestivo (hematemesis, melena, rectorragia), enteropatía perdedora de proteínas.^{9,18,19} De todos estos síntomas de alergia gastrointestinal, sólo una pequeña proporción es mediada por IgE.²³ La enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) secundaria a otras patologías puede ser causada por infecciones, enfermedades metabólicas y neurológicas, y alergia alimentaria. Ocurre con frecuencia en menores de un año. En los últimos años, se ha encontrado que en más de la mitad de los casos podrían coexistir con APLV.^{14,21} Laconi y cols. encontraron que más de 40% de los niños con esofagitis tienen evidencia de APLV.^{21,24,25}

mientras que Vandenplas reportó una prevalencia de ERGE patológico por pHmetría intraesofágica de 24 horas en 50% de los niños con APLV,¹⁴ comparada con 10% de una población de niños sin alergia.²⁶

- 2.- **Respiratorias** (de 20% a 30%): la rinoconjuntivitis es una manifestación frecuente y puede acompañarse de manifestaciones gastrointestinales o cutáneas. Otros síntomas asociados son: broncoespasmo, laringoespasmos, asma, cianosis, tos crónica, neumopatías, apneas y síndrome de muerte súbita del lactante. El síndrome de Heiner es una rara forma de hemosiderosis pulmonar inducida por la ingesta de proteína de leche de vaca, con una reacción de hipersensibilidad tipo Arthus (complejos inmunes).^{18,20,27}
- 3.- **Neurológicas:** pseudoconvulsiones, irritabilidad, llanto nocturno y alteraciones en el patrón de sueño.^{19,20}
- 4.- **Dermatológicas** (de 30% a 70%): la urticaria aguda y el angioedema se encuentran entre las manifestaciones más frecuentes, estimándose en 50% a 60%. La dermatitis atópica es una forma de eczema que generalmente inicia en la infancia, y se caracteriza por una distribución típica y prurito intenso de curso crónico. Los anticuerpos IgE alérgeno-específicos se unen a las células de Langerhans. Las pruebas doble ciego controladas con placebo, con frecuencia, provocan marcado prurito, eritema y exantema morbiliforme. Es en éstas donde las reacciones cutáneas de tipo retardado juegan un papel muy importante.^{20,27-30}
- 5.- **Sistémicas:** el choque anafiláctico se presenta en menos de 1% de los pacientes que acuden al servicio de urgencias, con expresión cutánea, respiratoria, gastrointestinal y cardiovascular (hipotensión, colapso vascular y disritmias cardíacas). La detención de peso y talla se da como consecuencia de un diagnóstico no oportuno y son secundarias al rechazo al alimento, síndrome de malabsorción de nutrientes, vómito y diarrea persistente.²⁷

Diagnóstico

Depende de la severidad de las manifestaciones clínicas, el tiempo de evolución y los factores de riesgo asociados. Actualmente, las pruebas de reto doble ciego y controladas con placebo (DBPCFC) con una sensibilidad y especificidad de más de 95%, son el estándar de oro para el diagnóstico; sin embargo, no permiten establecer el tipo de reacción alérgica asociada, son costosas, dependientes de tiempo,

deben ser realizadas en un centro hospitalario y no se recomiendan en todos los casos;²⁷ por lo anterior, el uso de la prueba de supresión del alergeno y la respuesta clínica favorable a ésta es suficiente para confirmar el diagnóstico, sin exponer al paciente a un factor de riesgo, como es la prueba de reto.³¹ Cuando el lactante se alimenta exclusivamente al pecho, con exclusión completa de leche y derivados a la madre y no se observa respuesta clínica favorable después de un tiempo prudente, estaría indicado la suspensión del seno materno y la administración de una fórmula hidrolizada extensa y/o una dieta elemental.^{5,6,32,33}

Una historia clínica completa nos permite conocer los antecedentes hereditarios, así como el inicio de alimentación con fórmulas derivadas de leche de vaca: edad de introducción, frecuencia del alimento, cantidad ingerida durante el día o semana, el tiempo entre la ingestión y el inicio de los síntomas, último evento de reacción secundaria a la ingestión del alimento, historia familiar de atopía (padres, hermanos y primos) y el estado inmunológico.

Métodos diagnósticos complementarios

Estos métodos se pueden dividir según la reacción de hipersensibilidad involucrada como: mediados por anticuerpos específicos IgE y no mediados por anticuerpos.

- **Pruebas mediadas por IgE.** Gran parte de las reacciones asociadas con alergia alimentaria son mediadas por anticuerpos específicos IgE; éstas sirven para identificar o excluir el agente responsable.
- **Pruebas cutáneas.** Son la aplicación práctica de las reacciones de hipersensibilidad tipo I y tipo IV de Gell y Coombs. Consisten en introducir en la epidermis y en la dermis una cantidad mínima de alérgeno y extractos glicerinados (generalmente a una concentración 1:10 o 1:20); los resultados predictivos negativos son mucho más altos que la exactitud predictiva positiva y son de aplicación segura, sin embargo, hay pacientes que pueden reaccionar cuando se coloca en la piel o al inhalarlo. Se ha reportado una sensibilidad de 69% y una especificidad de 91% con un diámetro cutáneo mayor a 3 mm.³⁴⁻³⁹ Dentro de estas pruebas se encuentra la prueba de escarificación (*Skin Prick Test*, SPT, por sus siglas en inglés) o, que es la más utilizada y posee un valor predictivo positivo mayor a 95%, pero desafortunadamente el valor predictivo negativo es menor a 50%. En lactantes menores de dos años de edad, las pruebas cutáneas a la leche, huevo o cacahuate, con una roncha de más de 8 mm ha reportado 95% de reactividad; sirven para excluir reacciones de anticuerpos específicos.³⁴⁻³⁹

Estas pruebas se leen a los 15 minutos de ser aplicadas, en las que hay que observar la tríada de Lewis: pápula, eritema y prurito. El resultado se expresa en milímetros y sirve para el diagnóstico etiológico de asma, rinitis y alergia a alimentos. Los resultados negativos en menores de 12 meses están determinados por inmadurez inmunológica en la piel y por el hecho de que la mayor parte de las reacciones son mediadas sin respuesta IgE.³⁴⁻³⁹ Los estudios indican que no provee un incremento significativo en la sensibilidad o en los valores predictivos cuando se comparan con la DBPCFC, y se han reportado algunos eventos letales ante la aplicación de esta prueba.

- **RAST (radio allergosorbent tests).** Es la medida más útil *in vitro*, usada para el diagnóstico de hipersensibilidad inmediata frente a alergenos de alimentos (IgE específica); se introdujo por primera vez en 1974. Estas pruebas de ensayo *in vitro* son similares a ELISA e identifica anticuerpos específicos contra las proteínas de la leche de vaca: alfa-lactoalbúmina, betalactoglobulina y caseína (alfa s1, alfa s2 y beta), con valores de corte estandarizados mayores a 2.5 KUA/L, con una especificidad entre 88% y 90%, con una sensibilidad de 58%, y con valores predictivos positivos entre 90% y 95%, dependiendo del método utilizado.⁴⁰⁻⁴⁴ A diferencia de las pruebas cutáneas, éstas pueden ser utilizadas, incluso, cuando el paciente está tomando antihistamínicos, y no depende del hecho de presentar un área cutánea libre para la aplicación de la misma. Al igual que las pruebas cutáneas, es altamente específica para descartar la participación de anticuerpos específicos IgE.

- **Pruebas no mediadas por IgE.** Se pueden dividir en métodos invasivos (endoscopia y toma de biopsias) y no invasivos (prueba de parche atópico, pruebas de función celular, precipitininas, pruebas de permeabilidad intestinal, eosinófilos y FNT-alfa).

Patología

Se debe hacer un diagnóstico histológico mediante panendoscopía alta y rectosigmoidoscopía con toma de biopsias, siendo el método con mayor sensibilidad y especificidad. Para la confirmación de esta patología se debe evidenciar la presencia de eosinófilos: más de 60 en seis campos de alto poder, y/o más de 15 a 20 por campo, y más de 25% del infiltrado inflamatorio; asimismo, puede encontrarse la presencia de eosinófilos intraepiteliales y abscesos eosinofílicos en criptas en el intestino delgado. En el colon, los hallazgos endoscópicos incluyen: eritema focal, mucosa friable e

hiperplasia folicular linfoide en 75% de los pacientes, también se han presentado hallazgos histológicos de infiltrados locales de eosinófilos en todos los compartimentos.⁴⁵⁻⁴⁹ En la **Figura 1**, se muestra una fotografía microscópica de abscesos eosinofílicos.

- **Prueba de parche atópico (Atopy Patch Test).**

Es una prueba cutánea diseñada para detectar reacciones de hipersensibilidad retardada tipo IV; la lectura se realiza a las 48 y 72 horas. Se utiliza para el diagnóstico de dermatitis atópica, alergia a la leche de vaca en niños y otros alergenos; se refiere una sensibilidad de 76% y una especificidad del 93-95%, con un valor predictivo positivo de 88%.^{37,50-54} En la actualidad, es el estudio que ha reportado mayor especificidad para el diagnóstico, misma que aumenta cuando se realiza en conjunto con pruebas mediadas por IgE, con un menor riesgo de reacciones anafilácticas.⁴² El principio del test de parche cutáneo es el siguiente: se pone en contacto con la piel una cantidad determinada de alérgeno y se mantiene un dispositivo durante 48 horas. La lectura se hace 72 horas después de la colocación y se compara con un testigo sin alérgeno. El test es positivo cuando la piel aparece más roja y más inflamada a nivel del alérgeno.

- **Precipitinas y anticuerpos aglutinantes.** Su medición es determinada por anticuerpos IgG, no indican necesariamente sensibilización y pueden estar ausentes en pacientes con hipersensibilidad primaria.

- **Pruebas de función celular.** Han cobrado importancia relevante en las manifestaciones gastrointestinales tardías. Éstas incluyen: prueba *in vitro* de transformación y estimulación de linfoblastos, así como de inhibición de migración de leucocitos. Se ha relacionado con el estado de activación de pacientes con APLV persistente, con aumento de IL-4 e IL-3, en pacientes tolerantes con IL-10 e IFN-gamma y expresión de CD25.⁵⁵⁻⁵⁸

- **Pruebas de permeabilidad intestinal.** Son métodos diseñados para una apropiada evaluación de la integridad del epitelio intestinal. En los niños con alergia a la proteína de la leche de vaca con una dieta normal, el cociente lactulosa/manitol (L/M) está aumentado en relación con las anormalidades intestinales de la mucosa, el cual puede variar de inflamación leve a varios grados de atrofia de las vellosidades. Estas pruebas han probado ser más sensibles que las biopsias en la detección de anomalías patológicas mínimas de la mucosa. Se realizan de la siguiente manera: previo a cualquier biopsia intestinal y posterior a la administración de

dietas de eliminación, para monitorizar la restauración a los valores normales y durante las pruebas de provocación, régimen de exclusión, detección de anormalidades de la permeabilidad intestinal y posterior al daño a la mucosa provocado por la ingestión de alimentos ofensivos.

- **Eosinófilos, alfa 1-antitripsina y TNF-alfa.** Una prueba de reto positiva a la proteína de la leche de vaca en lactantes con dermatitis atópica se ha asociado con aumento de TNF-alfa y proteína catiónica eosinofílica, además de alfa-1 antitripsina en heces. Una elevada concentración de proteína eosinofílica catiónica en las heces se asocia con reacciones inmunológicas mediadas por IgE, mientras que la liberación de TNF-alfa se ha asociado con reacciones de tipo tardío.⁵⁹⁻⁶²

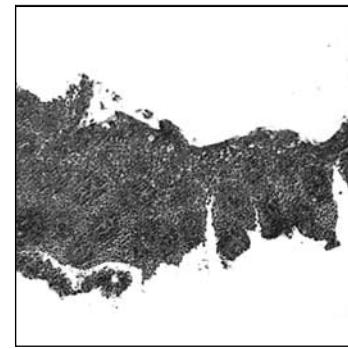


Figura 1. Muestra abscesos eosinofílicos.

Tratamiento

El tratamiento incluye la alimentación con leche materna y supresión completa de lácteos y derivados en la dieta de la madre. La betalactoglobulina de la leche de vaca puede ser detectada en la leche materna en 95% de madres lactando. Sin embargo, la sensibilización ante las proteínas de los alimentos ha sido reportada durante la lactancia exclusiva mediante un mecanismo poco claro; se han identificado pequeñas cantidades de otras proteínas en la leche materna, las cuales pueden ser responsables de esta sensibilización; además, se ha visto que las proteínas inhaladas de los alimentos y la contaminación de las manos podrían jugar un papel importante.^{31,63}

La alergenicidad es la habilidad del alérgeno de inducir una reacción alérgica; las proteínas de los alimentos o glicoproteínas usualmente tienen un peso molecular entre 10 y 60 kDa, y ellas tienden a ser relativamente resistentes a la desnaturalización por el calor o por degradación de proteasas gastrointestinales.

Existen dos tipos de tratamiento a los que son sometidas las proteínas de la leche de vaca, con el fin de reducir su alergenicidad: tratamiento térmico e hidrólisis enzimática o por combinación de hidrólisis.

- **Tratamiento térmico:** no reduce la alergenicidad, pero sí se eleva más la temperatura (a 121° C durante 20 minutos); destruye la alergenicidad de muchas proteínas del suero, como la betalactoglobulina y algunas inmunoglobulinas. Sin em-

bargo, la alfa lacto-albúmina se renaturaliza con el enfriamiento, además, este tratamiento no afecta a la caseína.^{31,64} Un ejemplo es la pasteurización a 75° C por 15 segundos.

- **Reducción por hidrólisis enzimática:** se hace por medio de enzimas proteolíticas, tales como la tripsina, quimotripsina y pepsina, mismas que convierten a los polipéptidos a pesos moleculares inferiores a 1500 kDa, los cuales son poco inmunogénicos. Los productos de estos procesos se clasifican, de acuerdo con el grado de hidrólisis de proteínas, en extensos o parciales.^{64,65} Hay que recordar que las fórmulas de hidrolizados extensos de proteínas del suero su peso molecular es inferior a 1500 kDa en 85% a 94%, mientras que los hidrolizados parciales de proteínas tienen menos de 50% de proteínas inferiores a 1500 kDa, por esta razón estas últimas tienen un riesgo elevado de fracaso en el tratamiento, de ahí que no estén indicadas en el manejo de esta patología.⁶⁴⁻⁶⁷

Cerca de 90% de los niños tolera estas fórmulas especiales. Los síntomas como cólicos severos podrían mejorar hasta la primera o segunda semana de ser utilizadas.^{19,68} Se ha descrito que algunas fórmulas con péptidos residuales podrían provocar reacciones adversas.⁶⁹ Las dietas elementales o en forma de aminoácidos libres, son las que tienen el estándar ideal desde el punto de vista de no alergenidad, y se indican en aquellos pacientes que no han tenido una respuesta adecuada al manejo con fórmulas semielementales.^{65-68,70,71,72,73,74}

Ya está documentada la asociación entre APLV y ERGE, misma que ha mostrado una incidencia entre 40% y 60%, casos en los que estaría indicado el uso de agentes procinéticos, antagonistas de la histamina e inhibidores de la bomba de protones.^{14,75-85}

Medidas preventivas

Se han identificado marcadores de alto riesgo, incluyendo niveles elevados de IgE en cordón umbilical y sérico,^{7,12} e historia de atopía familiar.^{7,8,12,14,27,29,30} Los niveles de IgA en el calostro y en la leche humana madura pueden prevenir el ingreso de antígeno a la superficie intestinal de niños alimentados al pecho materno, los niveles bajos de IgA en leche materna puede conducir a una exclusión defectuosa de antígenos alimentarios y predisponer el desarrollo de alergias alimentarias.⁸⁶ De ahí el excelente factor protector de la alimentación exclusiva al pecho materno.

La ablactación en estos pacientes no se debe iniciar antes de los seis meses de vida; las frutas cítricas, la leche y derivados deberán incluirse en la dieta a partir de la edad de 18 meses; el huevo al año; y los pescados o mariscos después de los 36 meses.^{22,29,64} La fórmula de soya no debe ser utilizada debido a que se ha encontrado que 70% de los pacientes con alergia a la proteína de leche de vaca tienen reacción cruzada con ésta, de ahí que exista un riesgo elevado de fracaso.⁸⁷ En todos los consensos internacionales, la soya sólo está indicada en niños mayores de seis meses, con IgE elevada con síntomas respiratorios, y en ausencia de sintomatología digestiva. Cabe recordar que más de 90% de los pacientes tienen sintomatología digestiva durante el primer mes de vida, por lo cual la soya está prácticamente prohibida en el manejo de la APLV.^{32,87}

Pronóstico

En la mayoría de los pacientes con alergia a la proteína de la leche el pronóstico es excelente, sobre todo cuando el diagnóstico y el tratamiento son oportunos. La hipersensibilidad a los derivados de la leche de vaca en niños es frecuentemente resuelta en los primeros años de vida; en la mayor parte de los casos el problema es transitorio y aproximadamente 80% de los casos toleran las proteínas de la leche después de 12 meses de manejo; mientras que 20% las toleran hasta los 15 y 36 meses.^{29,30}

Expectativas futuras

Los péptidos tolerogénicos, los epítopos recombinantes y las vacunas anti IgE y DNA están mostrando inducir la expresión de proteínas antigénicas en las células del huésped, anticuerpos neutralizantes y antagonistas de citocinas Th2 (IL4), así como modificaciones genéticas o químicas de las estructuras antigénicas de los alimentos (sustituciones de aminoácidos en el sitio de unión IgE de los alérgenos).

También se están estudiando otras posibilidades terapéuticas en la alergia alimentaria (incluyendo la APLV) tales como: anti-IL-5 humanizada, mesilato de imatinib (inhibidor de tirosin cinasa), sustancias necesarias para el crecimiento normal de células plasmáticas, antagonistas de CCR3, inhibidores de IL-4/IL-13 y anti IL-5 (mepolizumab) inhibe c-kit, una tirosina cinasa.^{88,89}

Conclusiones

La alergia a las proteínas de la leche de vaca es la causa más común de alergia a alimentos en lactantes. Para su diagnóstico se debe realizar un interrogatorio adecuado, para determinar factores hereditarios alérgicos asociados, los cuales incrementan el riesgo de presentarla; sus manifestaciones clínicas se pueden dar por medio de diversos órganos. El estudio histopatológico se mantiene junto con la clínica, y las pruebas de supresión al alérgeno y la respuesta favorable a ésta, como las mejores formas de llegar al diagnóstico. El apoyo con pruebas complementarias mediadas y no mediadas por IgE, nos ayudaría a dar en forma objetiva un diagnóstico más acertado. El manejo en esta patología es la lactancia materna exclusiva con una dieta libre de lácteos y derivados en la madre y la utilización de fórmulas especiales (hidrolizados extensos de proteínas del suero o de caseína, o si hay falla terapéutica a éstos, la utilización de aminoácidos libres). Es importante no olvidar la posibilidad que existe (de hasta 50%) de tener APLV y ERGE secundario, por ello en muchos pacientes se les debe asociar medicamentos antirreflujo (procinéticos, antiH2 o bloqueadores de la bomba de protones), como manejo coadyuvante. La ablactación en estos pacientes es tardía y, con un manejo y prevención adecuados, su pronóstico es favorable, el cual puede llegar a una adecuada tolerancia (de hasta 80%) a las proteínas de la leche después de 12 meses de manejo.

Referencias

1. Vanto T, Sinikka. Prediction of the development of tolerance to milk in children with cow's milk hypersensitivity. *J Pediatr* 2004;144:218-22.
2. Kleinman RE. Food sensitivity in pediatric nutrition handbook. AAP 2004;593-606.
3. Guandalini S. Cow's milk allergy. En: S Guandalini Essential pediatric gastroenterology, hepatology & nutrition. McGraw Hill Editores. Estados Unidos, 2005. p. 175-92.
4. Heine RG. Pathophysiology, diagnosis and treatment of food protein induced gastrointestinal diseases. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004;4:221-9.
5. Machteld M, Tiemessen MS. Cow's milk-specific T cell reactivity of children with and without persistent cow's milk allergy: Key role for IL-10. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:932-9.
6. Sampson HA. Food allergy. Part I: immunopathogenesis and clinical disorders. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:717-28.
7. Sampson HA. Food allergy. Part II: diagnosis and management. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:981-9.
8. Molkhou P. The problems of the child with food allergies. *Allerg Immunol* 2003;3:7-8.
9. 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.
10. Schrander JJP, van den Bogart JPH, Forget PP, et al. Cow's milk protein intolerance in infants under 1 year of age: a prospective epidemiological study. *Eur J Pediatr* 1993;152:640-4.
11. Host A, Halken S. A prospective study of cow's milk allergy in Danish infants during the first 3 years of life. *Allergy* 1990;45:587-96.
12. Spergel JM, Pawlowski NA. Food allergy. Mechanisms, Diagnosis, and Management in Children. *Ped Clin NA* 2002;1(49):73-96.
13. Walker-Smith J. Cow's milk allergy: a new understanding from immunology. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003;90(Suppl 3):S81-S83.
14. Salvatore S, Vandenberg Y. Gastroesophageal reflux and cow milk allergy: is there a link? *Pediatrics* 2002;110:972-84.
15. Jarvinen, K. Suomalainen H. Leucocytes in human milk and lymphocyte subsets in cow's milk allergic infants. *Pediatr Allergy Immunol* 2002;13(4):243-54.
16. Tiemessen M, et al. Cow's milk specific T-cell reactivity of children with and without persistent cow's milk allergy: Key role for IL-10. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113(5):932-9.
17. Ruiter B, et al. Characterization of T cell epitopes in alpha s1-casein in cow's milk allergic atopic, and non atopic children. *Clin Exp Allergy* 2006;36(3):303-10.
18. American Academy of Pediatrics. Hypoallergenic infant formulas. *Pediatrics* 2000;106:346-9.
19. Magazzù G, Scoglio R. Gastrointestinal manifestations of cow's milk allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002;89(Suppl):65-8.
20. Iacono G, Carroccio A, Montalto G, et al: Severe infantile colic and food intolerance: a long-term prospective study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1991;12:332-5.
21. Iacono G, Carroccio A, Cavataio F, Montalto G, Karzmierska I, Lorello D, et al. Gastroesophageal reflux and cow's milk allergy in infants: a prospective study. *J Allergy Clin Immunol* 1996;97:822-7.
22. Bishop JM, Hill DJ, Hosking CS. Natural history of cow milk allergy: clinical outcome. *J Pediatr* 1990;116:862-7.
23. ESPGAN Working group. Diagnostic criteria for food allergy with predominantly intestinal symptoms. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1992;14:108-12.
24. Heine R, Donald JS, Cameron F, Chung Ch, Hill D, Catto- Smith AG. Esophagitis in distressed infants: Poor diagnostic agreement between esophageal pH monitoring and histopathological findings. *J Pediatrics* 2002;140:14-9.
25. Gold BD, Co J, Colletti RB, et al. What Outcome Measures Are Needed to Assess Gastroesophageal Reflux Disease in Children? What Study Design Is Appropriate? What New Knowledge Is Needed? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003;37:S72-S75.
26. Vandenberg Y, Goyaerts H, Helven R, Sacre L. Gastroesophageal reflux as measured by 24-hour pH monitoring, in 509 healthy infants screened for risk of sudden infant death syndrome. *Pediatrics* 1991;88:834-40.
27. Sami B. Clinical expressions of food allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003;90(Suppl 3):41-4.
28. Sicherer SH. Determinants of systemic manifestations of food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106:S251-7.
29. Schrander JJ, Oudsen S, Forget PP. Follow up study of cow's milk protein intolerant infants. *Eur J Pediatr* 1992;151:783-5.

30. Host A. Cow's milk protein allergy and intolerance in infancy. Some clinical, epidemiological and immunological aspects. *Pediatr Allergy Immunol* 1994;5(Suppl 5):1-36.
31. Sicherer SH. Food allergy: When and how to perform oral food challenges. *Pediatr Allergy Immunol* 1999;10:226-34.
32. Host A, Koletzko B, Dreborg S, Muraro A, Wahn U, et al. Dietary products used in infants for treatment and prevention of food allergy. Joint statement of the European Society for Paediatric Allergology and Clinical Immunology (ESPAcI) Committee on Hypoallergenic Formulas and the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) Committee on Nutrition. *Arch Dis Child* 1999;81:80-4.
33. Riva S, Soili M-K, Kaisu JB, beta-lactoglobulin secretion in human milk varies widely after cow's milk ingestion in mothers of infants with cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1994;78:787-92.
34. Vanto T, et al. The patch test, skin prick test and serum milk-specific IgE as diagnostic tools in cow's milk allergy in infants. *Allergy* 1999; 54(8):837-42.
35. Majamaa H, et al. Cow's milk allergy: diagnostic accuracy of skin prick and patch tests and specific IgE. *Allergy* 1999;54(4):436-51.
36. Saarinen KM, Soumalainen H, Savilahti E. Diagnostic value of skin prick test and patch test and serum eosinophil cationic protein and cow's milk specific IgE in infants with cow's milk allergy. *Clin Exp Allergy* 2001;31(3):423-29.
37. Keskin O, et al. Evaluation of the utility of the atopy patch testing, skin prick testing and total and specific IgE assays in the diagnosis of cow's milk allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005;94(5):553-60.
38. Verstege A, et al. The predictive value of the skin prick test weal size for the outcome of oral food challenges. *Clin Exp Allergy* 2005;35(9):1220-6.
39. Sporik RO, Hill DJ, Hosking CD. Specificity of allergen skin testing in predicting positive open food challenges to milk, egg and peanut in children. *Clin Exp Allergy* 2000;30(11):1540-6.
40. Sampson HA. Utility of food specific IgE concentrations in predicting symptomatic food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:891-6.
41. García-Ara C, et al. Specific IgE levels in the diagnosis of immediate hypersensitivity cow's milk protein in the infant. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:185-90.
42. García-Ara C, et al. Cow's milk specific immunoglobulin IgE levels as predictors of clinical reactivity in the follow up of cow's milk allergy infants. *Clin Exp Allergy* 2004;34(6):866-70.
43. Hidvegi E, Cserhati E, Kereki E, Savilahti E, Arato A. Serum immunoglobulin E, IgA and IgG antibodies to different cow's milk proteins in children with cow's milk allergy: Association with prognosis and clinical manifestations. *Pediatr Allergy Immunol* 2002;13(4):255-61.
44. Ahlstedt S, Holmquist I, Kober A, Perborn H. Accuracy of specific IgE antibody assays for diagnosis of cow's milk allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002;89(6)(Suppl 1):21-5.
45. Turunen S, Tuomo JK, Jorma K. Lymphoid nodular hyperplasia and cow's milk hypersensitivity in children with chronic constipation. *J Pediatr* 2004;145:606-11.
46. Kokkonen J, Karttunen TJ. Lymphonodular hyperplasia on the mucosa of the lower gastrointestinal tract in children: an indication of enhanced immune response? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002;34:42-6.
47. Black DD, Haggitt RC, Orenstein SR, Whitington PF. Esophagitis in infants: morphometric histological diagnosis and correlation with measures of Gastroesophageal reflux. *Gastroenterology* 1990;98:1408-14.
48. Hill DJ, Heine RG, Cameron DJ, Catto-Smith AG, Chow CW, Francis DE, et al. Food protein intolerance in infants with persistent distress attributed to reflux esophagitis. *J Pediatr* 2000;136:641-7.
49. Kelly KJ, Lazenby AJ, Rowe PC, Yardley JH, Perman JA, Sampson HA. Eosinophilic esophagitis attributed to gastroesophageal reflux: improvement with amino acid-based formula. *Gastroenterology* 1995;109:1503-12.
50. Boissieu D, Wagué JC, Dupont C. The atopy patch tests for detection of cow's milk allergy with digestive symptoms. *J Pediatr* 2003;142:203-5.
51. Niggemann S, Reibel UW. The atopy match test (APT) a useful test for the diagnosis of food allergy in children with atopic dermatitis. *Allergy* 2000;55:281-5.
52. Mehl A, Rolinck-Werninghaus C, Staden U, Verstege A, Wahn U, Beyer K Niggemann B. The atopy patch test in the diagnostic workup of suspected food-related symptoms in children. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118(4):923-9.
53. Kalach N, Soulaineu P, de Boissieu D, Dupont C. A pilot study of the usefulness and safety of a ready to use patch test (Dialler test) versus a Comparator (Finn Chamber) during cow's milk allergy in children. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116(6):1321-6.
54. Soury D, Barrat G, Ah-Leung S, Legrand P, Chacun H, Ponchel G. Skin localization of cow's milk proteins delivered by a new ready to use atopy patch test. *Pharmaceutical Research* 2005;22(9):1530-6.
55. Hoffman K, Ho D, Sampson H. Evaluation of the usefulness of lymphocyte proliferation assays in the diagnosis of allergy to cow's milk. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99(3):360-6.
56. Jarvinen K, Soumalainen H. Leucocytes in human milk and lymphocyte subsets in cow's milk allergic infants. *Pediatr Allergy Immunol* 2002;13(4):243-54.
57. Tiemessen M, et al. Cow's milk specific T-cell reactivity of children with and without persistent cow's milk allergy: Key role for IL-10. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113(5):932-9.
58. Ruitter B, et al. Characterization of T cell epitopes in alpha s1-casein in cow's milk allergic atopic and non atopic children. *Clin Exp Allergy* 2006;36(3):303-10.
59. Bengtsson U, et al. Eosinophil cationic protein and histamine after intestinal challenges in patients with cow's milk intolerance. *J Allergy Clin Immunol* 1997;100(2):216-21.
60. Majamaa H, Aittomäki J, Miettinen A. Increased concentration of fecal (alpha) 1-antitrypsin is associated with cow's milk allergy in infants with atopic eczema. *Clin Exp Allergy* 2001;31(4):590-2.
61. Hidvegi, Cserhati, E, Kereki E, Arato A. Higher serum eosinophil cationic protein levels in children with cow's milk allergy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001;32(4):475-9.
62. Shreffler, W. Evaluation of basophil activation in food allergy: present and future applications. *Curr Op Allergy Clin Immunol* 2006;6(3):226-33.
63. Jarvinen K, et al. B-cell epitopes as a screening instrument for persistent cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110(2):293-7.
64. Lee YH, Food- processing approaches to altering allergenic potential of milk-based formula. *J Pediatric* 1992;121:S47-50.
65. European Society of Pediatric Allergy and Clinical Immunology. Hydrolyzed cow's milk formulae. Allergenicity and use in treatment and prevention. An ESPACI position paper. *Pediatr Allergy Immunol* 1993;4:101-11.
66. ESPGAN Committee on Nutrition. Comment on antigen-reduced infant formulae. *Acta Paediatr* 1993;82:314-19.

67. Sampson HA, Bernhisel-Broadben J, Yang E, Scanlon SM. Safety of casein hydrolysate formula in children with cow milk allergy. *J Pediatr* 1991;118:71-4.
68. Hill DJ, Cameron DJS, Francis DEM, Gonzalez-Andanza AM, Hosking CS. Challenge confirmation of late-onset reactions to extensively hydrolyzed formulas in infants with multiple food protein intolerance. *J Allergy Clin Immunol* 1995;96:386-94.
69. Saylor JD, Bahna SL. Anaphylaxis to casein hydrolysate formula. *J Pediatr* 1991;118:71-4.
70. Oldaeus G, Björksten B, Einarsson R, Kjellman NIM. Antigenicity and Allergenicity of cow milk hydrolysates intended for infant feeding. *Pediatr Allergy Immunol* 1991;2:1156-64.
71. Sampson HA, James JM, Bernhisel-Broadben J, Yang E, Scanlon SM. Safety of amino acid derived infant formula in children allergic to cow milk. *Pediatrics* 1992;90:463-5.
72. Halken S, Host A, Hansen LG, Osterballe O. Safety of a new ultrafiltered whey hydrolysate formula in children with cow milk allergy: a clinical investigation. *Pediatr Allergy Immunol* 1993;4:53-9.
73. Osborn DA, Sinn J. Formulas containing hydrolysed protein for prevention of allergy and food intolerance in infants. *Cochrane database System Rev* 2003(4):CD003664.
74. Ramírez Mayans JA, García Campos M. Fórmulas a base de proteínas hidrolizadas en: Manual de Fórmulas Lácteas, sustitutos y complementos nutricionales usados en pediatría. 3a edición. 2007. p. 1-94.
75. Gilbert RE, Augood C, MacLennan S, et al. Cisapride treatment for gastro-oesophageal reflux in children: a systematic review of randomized controlled trials. *J Pediatr Child Health* 2000;36:524-9.
76. Vandenberg Y, Belli D, Benhamou P, et al. A critical reappraisal of current management practices for infant regurgitation: recommendation of a working party. *Eur J Pediatr* 1997;156:343-57.
77. Cucchiara S, Minella R, Iervolino C, et al. Omeprazole and high dose ranitidine in the treatment of refractory reflux oesophagitis. *Arch Dis Child* 1993;69:655-9.
78. Martin PB, Imong SM, Krischer J, et al. The use of omeprazole for resistant oesophagitis in children. *Eur J Pediatr Surg* 1996;6:195-7.
79. Kato S, Ebina K, Fujii K, et al. Effect of omeprazole in the treatment of refractory acid-related diseases in childhood: endoscopy healing and twenty-four intragastric acidity. *J Pediatr* 1996;128:415-21.
80. De Giacomo C, Bawa P, Franceschi M, et al. Omeprazole for severe reflux esophagitis in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997;24:528-32.
81. Israel DM, Hassall E. Omeprazole and other proton pump inhibitors: pharmacology, efficacy and safety, with special reference to use in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998;27:568-79.
82. Hassall E, Israel D, Shepherd R, et al. Omeprazole for treatment of chronic erosive esophagitis in children: a multicenter study of efficacy, safety, tolerability and dose requirements. International Pediatric Omeprazole Study Group. *J Pediatr* 2000;137:800-7.
83. Kuipers EJ, Meuwissen SGM. The efficacy and safety of long-term omeprazole treatment for gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 2000;118:795-8.
84. Klinkenberg-Knol EC, Nelis F, Dent J, et al. Long-term omeprazole treatment in resistant gastroesophageal reflux disease: efficacy, safety, and influence on gastric mucosa. *Gastroenterology* 2000;118:661-9.
85. McGuigan JE. Treatment of gastroesophageal reflux disease: to step or not to step. *Am J Gastroenterol* 2001;96:1679-81.
86. Jarvinen KM. Does Low IgA in Human Milk Predispose the Infant to Development of Cow's Milk Allergy? *Pediatr Res* 2000;48:457-62.
87. Zeiger RS, Sampson HA, et al. Soy Allergy in infants and children with IgE-associated cow's milk allergy. *J Pediatr* 1999;134:614-22.
88. Bischoff S. Food allergy and the gastrointestinal tract. *Current Opinion in Gastroenterology* 2004;20:156-61.
89. Rothenberg ME. Eosinophilic gastrointestinal disorders (EGID). *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:11-28.