

Alergia a proteínas de leche de vaca (PLV)

Behi esnearen proteineiko alergia

J. Boné

Unidad de Alergia e Inmunología. Hospital Infantil «Miguel Servet». Zaragoza.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de alergia a proteínas de leche de vaca (PLV) se debe a dos niveles: en primer lugar, la demostración de la existencia de una reacción adversa a PLV (diagnóstico clínico). Tiene dos aspectos fundamentales: la historia clínica y la comprobación de la relación entre los síntomas y la ingestión de leche de vaca. En segundo lugar, el diagnóstico del mecanismo inmunológico (diagnóstico patogénico), mediante la demostración de la presencia de IgE específica frente a PLV.

Sin embargo, la comprobación de la relación de la ingesta de leche con los síntomas puede ser peligrosa, por lo que se recomienda relegar esta parte del diagnóstico clínico para el final, después de intentar establecer el mecanismo inmunológico. Por ello, parece aconsejable seguir el siguiente orden: historia clínica (anamnesis, exploración física y exámenes complementarios), diagnóstico patogénico (Ac IgE) y diagnóstico de confirmación (prueba de provocación).

1. Historia clínica

Para el diagnóstico clínico es esencial elaborar una anamnesis detallada con referencia a diversos puntos, como la presencia o no de antecedentes familiares y/o personales de atopia, la alimentación recibida, indicando si ha tomado biberones ocasionales en la maternidad o durante los primeros días de vida, si ha efectuado lactancia materna (exclusiva o mixta y duración), la introducción de la lactancia artificial y el tipo de fórmula. También se deben recoger datos referentes a la edad de inicio de los síntomas, tipo de síntomas, los factores precipitantes de los síntomas y la relación temporal entre la ingestión de la leche y el síndrome clínico^(1, 2).

La anamnesis debe completarse con una exploración física detallada.

Una buena historia clínica es un excelente indicador para establecer el tipo de respuesta que puede presentarse al efectuar la prueba de provocación.

2. Diagnóstico patogénico

La búsqueda de IgE específica frente a PLV se puede realizar frente a la leche de vaca completa y sus fracciones proteicas (alfa-lactoalbúmina, beta-lactoglobulina, seroalbúmina bovina y caseína). El interés de hallar IgE selectiva frente a las diversas fracciones proteicas reside en la posibilidad de encontrar subgrupos de pacientes afectados de alergia a PLV con características diferenciales. Por tanto, debemos disponer de extractos de la máxima pureza para evitar contaminaciones entre las distintas fracciones.

a) Pruebas cutáneas de lectura inmediata

Las pruebas cutáneas se realizan habitualmente mediante técnica de prick-test. En Europa, actualmente, la intradermorreacción está prácticamente abandonada, debido a su inespecificidad. Las pruebas cutáneas deben realizarse con una técnica correctamente estandarizada⁽³⁾ y con extractos fiables, a concentraciones de 5 ó 10 mg/ml. En ciertos pacientes pueden ser útiles, además del prick-test, la realización de pruebas epicutáneas⁽⁴⁾.

b) IgE sérica específica

La rentabilidad clínica de la determinación de IgE específica en suero en el diagnóstico de alergia inmediata a PLV es similar a la de las pruebas cutáneas⁽¹⁾. Adquiere mayor importancia cuando el paciente presenta una dermatitis atópica, que hace prácticamente imposible la realización de las pruebas cutáneas.

El valor de la determinación de la IgE específica sérica puede ser un parámetro útil para el seguimiento de los niños diagnosticados de alergia inmediata a PLV, ya

que su descenso se ha asociado al desarrollo de tolerancia⁽⁵⁾.

c) Procedimientos poco útiles o no comprobados

Se ha propuesto la determinación de IgG específica o de sus subclases frente a PLV como procedimiento de ayuda diagnóstica de alergia a PLV. La realidad es que su hallazgo no permite la diferenciación entre pacientes sensibilizados a PLV y niños sanos. La IgG específica parece ser sólo un signo de exposición y no de auténtica hipersensibilidad⁽⁶⁾.

Los tests de hipersensibilidad celular, como las pruebas de proliferación de linfocitos T (test de transformación linfoblástica -TTL-) con el antígeno, han dado resultados contradictorios. Tampoco la determinación de linfocinas o los patrones de producción de linfocinas "in vitro" tras estimulación antigénica han pasado de una fase experimental^(7, 8).

Otros procedimientos como el test de liberación de histamina, el de degranulación de basófilos, la proteína catiónica del eosinófilo, el test de peroxidasa del eosinófilo y los estudios de permeabilidad intestinal, o bien son demasiado complicados para utilizarlos en la clínica diaria o bien son muy inespecíficos. Su utilidad clínica no está bien demostrada, por lo que por el momento deben quedar limitados a la investigación.

3. Dieta de eliminación-reintroducción

Las dietas de eliminación se pueden utilizar en pacientes con síntomas crónicos y pruebas cutáneas y/o IgE específica a PLV positivas. Si el paciente no ha mejorado después de una dieta de exclusión estricta durante 2 semanas, es poco probable que la alergia a PLV sea la causa de sus síntomas. Si mejora claramente tras el período de exclusión, se debe realizar una prueba de provocación.

4. Pruebas de provocación

La provocación controlada permite comprobar la existencia de sensibilización clínica actual. Pero una prueba de provocación positiva aislada sólo indica la existencia de una reacción adversa, sin aclarar cuál es el mecanismo patogénico subyacente.

Las pruebas de provocación pueden ser por distintos métodos: doble ciego controlado con placebo («patrón de referencia»), ciego simple o abierta. Cualquiera de estas dos últimas puede ser suficiente, en el lactante, si es negativa o cuando su positividad es clara (con síntomas objetivos). En los casos en que la provocación desencadene clínica poco objetiva, de difícil valoración o sin relación causa-efecto inmediata, sería necesaria la provocación por el método doble ciego.

En algunos casos no se debe practicar una provocación, bien por continuar con lactancia materna exclusiva, bien por la gran evidencia clínica o bien por su potencial peligrosidad (anafilaxia generalizada o edema de glotis).

La prueba de provocación debe efectuarse siempre en medio hospitalario y por personal especializado.

PREVENCIÓN DE LA ALERGIA INMEDIATA A PLV

Marcadores de riesgo alérgico.

Grupos de riesgo

Las medidas preventivas deben ser estrictas y aplicadas durante un largo período de tiempo, por lo que éstas difícilmente podrían ser aplicadas a toda la población e, incluso, su aplicación sería innecesaria para la mayor parte de la misma. El «RN de alto riesgo atópico» es el mejor candidato donde utilizar los métodos preventivos. Una vez que se demuestren eficaces para este grupo, podrían ser recomendados de forma más generalizada⁽⁹⁾.

Para juzgar el éxito de cualquier esfuerzo preventivo, varios requisitos deben reunirse y que incluyen: a) predecir los grupos de alto riesgo; b) demostrar la efectividad de las estrategias adoptadas; c) utilizar estrategias admisibles; d) minimizar los efectos adversos, y e) valorar el esfuerzo mediante el cociente costo/beneficio⁽²⁾.

Los datos de que disponemos nos confirman que la eficacia de la historia familiar de atopia como método de *screening* de predicción de atopia es pobre de forma aislada, por lo que tendría que ir acompañada de algún otro marcador. Según Zeiger⁽¹⁰⁾, la historia familiar de atopia nos daría un 40% de sensibilidad y un 80% de especificidad como predictor de enfermedad atópica.

Marcadores en sangre de cordón

Los marcadores en sangre de cordón son de gran importancia en la determinación del riesgo alérgico. Pero estos marcadores deben de cumplir varios criterios: a) los marcadores deben ser de origen fetal; b) una pequeña muestra debe ser suficiente para efectuar su determinación; c) la determinación no debe ser influenciada por factores inespecíficos ajenos a la sangre de cordón; d) la determinación debe ser sencilla y los resultados rápidos de obtener; e) la sangre de cordón debe ser recogida con cuidado, preferentemente mediante punción de la vena umbilical, para evitar contaminación con sangre materna, y f) la técnica debe ser muy específica y sensible, ya que los marcadores suelen estar presentes en pequeñas cantidades en la sangre de cordón.

IgE en sangre de cordón parece ser el mejor candidato como marcador de atopia, por varias razones: el feto es capaz de sintetizar IgE a partir de la 11ª semana de gestación y la IgE en sangre de cordón se ha encontrado a partir de la 37ª semana de gestación; no atraviesa la barrera placentaria; como es sabido existe una fuerte correlación entre IgE y alergia, y se ha observado que los lac-

tantes con IgE elevada son más propensos a desarrollar una enfermedad alérgica. Los niveles de IgE en sangre de cordón pueden estar más elevados en caso de raza negra, sexo masculino, mes de nacimiento (mayor en septiembre), hábito tabáquico de la madre (controvertido; hay otros trabajos que no lo relacionan), parasitación helmíntica de la madre y administración de ciertas drogas a la madre (progesterona y β -bloqueantes, como el metoprolol). Los niveles de corte de la IgE en sangre de cordón que se utilizan son 0,5 a 0,9-1 UI/mL.

Otros marcadores de atopia que se han estudiado son los siguientes: CD₂₃ en sangre de cordón, disminución del número de células T, aumento de la relación CD4/CD8 en células T de sangre de cordón, función disminuida de los T supresores, número de plaquetas y eosinófilos en sangre de cordón, liberación aumentada de histamina en los basófilos de sangre de cordón, ácido linoleico en sangre de cordón, actividad de la adenosín-monofosfato-fosfodiesterasa cíclica en leucocitos de sangre de cordón, IgE en líquido amniótico ..., pero ninguno de ellos parece ser buen método de *screening* por su baja especificidad y/o sensibilidad^(11, 12).

Marcadores en el lactante

Se han utilizado: IgE específica, células metacromáticas en moco nasal del lactante, niveles de IgE sérica total durante la primera semana de vida (preferentemente al 5º día de vida), prick-test en el período de la lactancia con histamina, IgG e IgA específicas a alimentos en el lactante, concentraciones de proteína catiónica del eosinófilo fecal y factor-a de necrosis tumoral, etc.

En conclusión, se puede decir que la combinación de varios de estos marcadores son los que nos van a determinar mejor los grupos de riesgo. La determinación de IgE en sangre de cordón en asociación con la historia familiar de atopia (real y bien hecha de sus padres biológicos, incluso podría

ser más precisa si se les hicieran pruebas cutáneas e IgE específica en suero) son los marcadores de mejor valor predictivo y de más confianza para seleccionar los candidatos para pruebas clínicas con medidas preventivas⁽¹¹⁻¹⁶⁾.

Se deberían utilizar en todos los RN, sean de alto riesgo o no, medidas preventivas generales higienicoambientales, como son fomentar la lactancia materna durante el mayor tiempo posible, evitar el tabaquismo de la madre gestante y el tabaquismo pasivo para el RN, evitar el contacto con alérgenos (epitelios de animales, polvo y ácaros, mohos domésticos), polución ambiental, infecciones víricas, etc.

Las medidas preventivas podrán ir dirigidas a evitar la sensibilización y desarrollo de la enfermedad alérgica (prevención primaria) y a evitar las manifestaciones de la enfermedad una vez que el individuo se ha sensibilizado y sufre la enfermedad (prevención secundaria)⁽¹⁰⁾. Las medidas de prevención primaria, una vez catalogado el feto de «alto riesgo alérgico», deben ser puestas en marcha lo más precozmente posible, incluso durante la gestación, como ya se ha comentado con anterioridad⁽¹⁷⁾.

Regulación de la alimentación en la madre

Los antígenos alimentarios pueden atravesar la barrera placentaria, pudiendo provocar una respuesta inmunológica en el feto. Varios trabajos han demostrado la existencia de IgE específica frente a distintos alimentos (leche, huevos, soja) en sangre de cordón⁽¹⁸⁻²⁰⁾ sin relación con predisposición atópica o no de los RN. De manera que la sensibilización prenatal puede que tenga algún papel en el desarrollo de alergia alimentaria. De hecho, de cara a minimizar esa posible sensibilización intrauterina a antígenos alimentarios, se ha sugerido el reducir o evitar la ingesta de algunos alimen-

tos (leche, huevos, pescado, cacahuetes) durante el último trimestre de embarazo. Con todo, hay estudios recientes aleatorizados en los que no encuentran ningún efecto preventivo con la manipulación de la dieta de la madre gestante. En un trabajo realizado en Linköping, la disminución de proteínas, grasas y calcio de la dieta fue repuesta de una forma complementaria, por lo que hubo de ser controlada por un nutricionista, y a pesar de que tomaron hidrolizados de caseína y suplementos de calcio oral. Las madres con dieta restrictiva tuvieron un aumento menor de peso durante el tercer trimestre y una serie de restricciones sociales en su vida diaria⁽²¹⁾.

Por tanto, creemos que no deben ser recomendadas estas dietas restrictivas para las madres gestantes, por cuanto que no parecen ser muy necesarias y, además, se corre el riesgo de que sean incluso contraproducentes desde el punto de vista carencial de cara a la madre y al feto. La única restricción que debemos hacer durante la gestación es el tabaco. No debemos olvidar que el fumar es un factor de predisposición muy importante para el desarrollo de atopia (fundamentalmente asma) en el niño⁽¹⁶⁾.

Regulación de la alimentación en el niño de riesgo

Lactancia materna

La leche materna es el alimento ideal para todos los RN, ya que provee óptimos beneficios nutricionales, inmunológicos, fisiológicos y psicológicos. Se debe recomendar siempre la lactancia materna y, por supuesto, a los que padecen riesgo de desarrollar atopia, aun cuando se han detectado pequeñas cantidades de antígenos alimentarios en la leche humana⁽¹⁷⁾. Obviamente al amamantar al RN éste se encuentra menos expuesto a proteínas potencialmente sensibilizadoras, se produce una maduración precoz de la barrera gastrointes-

tinal, además la leche humana tiene propiedades antiinflamatorias, reduce las infecciones intestinales y, tal vez incluso, pueda inducir cierta tolerancia más que sensibilización. Se ha demostrado en diversos estudios que los niños lactados exclusivamente al pecho, tienen menor riesgo de desarrollar una sensibilización alimentaria, sobre todo cuando se da lactancia materna por lo menos durante 4 meses (aunque lo ideal sería llegar al máximo posible o por lo menos 6 meses con lactancia materna exclusiva). Varios estudios sugieren, pero no prueban, que evitar estrictamente ciertos alimentos en la dieta de la madre y el niño durante más de 6 meses, pueden reducir el desarrollo de alergia alimentaria y eczema en los 1-2-4 primeros años de vida, pero no afectará al desarrollo de enfermedades respiratorias de etiología alérgica durante la lactancia y primera infancia⁽²²⁻²⁴⁾.

La lactancia materna podría proteger contra el desarrollo de alergia a través de varios mecanismos:

- Parece retardar la aparición de alergia en los individuos genéticamente predispuestos.
- La cualidad del efecto preventivo de la leche materna puede variar, por ejemplo, por:
 - Dieta materna.
 - Inmunidad materna.
- Posibles mecanismos protectores:
 - Protección contra infecciones.
 - Estimula la maduración del sistema inmunológico.
 - Bajo contenido de alérgenos.
 - Transferencia de inmunidad pasiva.
 - Influencia sobre la flora intestinal.

De manera que la madre no sólo influye genéticamente sobre su hijo, sino que además representa un factor ambiental muy importante en el comienzo de su vida^(25, 26).

Parece que el momento de contacto con el alérgeno, la cantidad y la frecuencia con que se administra el antígeno alimentario

son críticos para que se produzca tolerancia o sensibilización. Por eso, debemos evitar ese primer biberón («biberón fantasma o pirata» de las maternidades) que en muchas ocasiones se administra durante las primeras horas o días de vida y que puede inducir a una sensibilización en aquellos niños predispuestos, pudiéndose producir una reacción de hipersensibilidad con la toma del siguiente biberón⁽²⁷⁾.

Fórmulas de sustitución

Si no es posible la alimentación materna o no es suficiente y tenemos que suplementar la lactancia materna, nos planteamos la elección de la fórmula adecuada a utilizar desde el punto de vista preventivo. La lactancia artificial desde el nacimiento no parece que facilite la sensibilización por IgE a proteínas de leche de vaca^(28, 29), pero sí la incidencia de clínica atópica a lo largo de la vida^(30, 31).

La fórmula de sustitución ideal para la prevención primaria y secundaria de la hipersensibilidad a proteínas de leche de vaca debería presentar las siguientes cualidades:

- Nutricionalmente adecuada.
- Sabor agradable.
- Bajo costo.
- Fácilmente disponible.
- No alérgica.
- Sin proteínas de leche de vaca, ni siquiera en pequeñas proporciones.
- Sin péptidos con epítopos alérgicos.

Tenemos varias posibilidades: fórmulas de soja, fórmulas parcialmente hidrolizadas o fórmulas extensamente hidrolizadas (de caseína + suero láctico, de suero láctico, soja + colágeno de cerdo). Las fórmulas de soja presentan unas proteínas intactas con alto grado de posible sensibilización, aunque, realmente, parece que esta sensibilización es poco corriente⁽³²⁾. Las parcialmente hidrolizadas presentan un porcentaje mayor o menor de proteínas intactas y,

por tanto, con poder sensibilizante. Las fórmulas extensamente hidrolizadas parecen ser más idóneas, por su bajo grado antigénico y menor alergenidad⁽³³⁻³⁶⁾.

BIBLIOGRAFÍA

1. Host A. Cow's milk protein allergy and intolerance in infancy. Some clinical, epidemiological and immunological aspects. *Pediatr Allergy Immunol*1994; **5** (Suppl 5): 5-36.
2. Hill DJ, Firer MA, Shelton MJ, Hosking CS. Manifestation of milk allergy in infancy: clinical and immunological findings. *J Pediatr*1986; **109**: 270-276.
3. Bernstein IL, Storms WW. Practice parameters for allergy diagnostic testing. *Ann Allergy*1995; **75** (6 part 2): 554-560.
4. Isolauri E, Turjanmaa K. Combined skin prick-test and patch testing enhances identification of food allergy in infants with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*1997; **100**: 444-451.
5. James JM, Sampson HA. Immunologic changes associated with the development of tolerance in children with cow's milk allergy. *J Pediatr*1992; **121**: 371-377.
6. May CD, Fomon SJ, Remigio L. Immunologic consequences of feeding infants with cow's milk and soy products. *Acta Paediatr Scand*1982; **71**: 43-51.
7. Hill DJ, Ball G, Hosking CS. Clinical manifestations of cow's milk allergy in childhood. I. Association with in vitro cellular immune responses. *Clin Allergy*1988; **18**: 469-479.
8. Agata H, Kondo N, Fukutomi O, Shinoda S, Orii T. Interleukin-2 production of lymphocytes in food sensitive atopic dermatitis. *Arch Dis Child*1992; **67**: 280-284.
9. Bousquet J, Michel FB. Predictors of risks for allergy. En: Alain de Weck, Hugh A (ed.). *Intestinal Immunology and Food Allergy*. Raven Press, 1995; 93-104.
10. Zeiger RS. Secondary prevention of allergic disease: and adjunct to primary prevention. *Pediatr Allergy Immunol*1995; **6**: 127-138.
11. Croner S. Prediction and detection of allergy development: influence of genetic and environmental factors. *J Pediatr*1992; **121**: S58-S63.
12. Kjellman NIM, Croner S, Fälth-Magnusson K, Odelram H, Björkstén B. Predicción de alergia en la infancia. *Allergy Proceedings*1992; **1**: 43-48.
13. Kjellman NIM. Food allergy. Epidemiology and prediction. En: Harms HK, Wahn U (ed.). *Food Allergy*. Raven Press, 1995; 1-10.

- od allergy in infancy and childhood. Springer-Verlag, 1989; 205-207.
14. Miettinen MH, Isolauri LS. Intestinal inflammation in children with atopic eczema: fecal eosinophil cationic protein and tumor necrosis factor- α as non-invasive indicators of food allergy. *Clin Exp Allergy* 1996; **26**: 181-187.
 15. Rivas MA, Boné J, Riterto B, Alonso JP, Franco Y, Guallar A, Baldellou A. Cord blood IgE versus family history as atopic predictors in the newborn. *Acta Paediatr* 1994; **83**: 1308-1309.
 16. Hansen LG. How we define the high-risk groups for development of allergic disease? *Pediatr Allergy Immunol* 1996; **7** (Suppl 9): 95-97.
 17. Halken S, Host A. Prevention of allergic disease. Exposure to food allergens and dietetic intervention. *Pediatr Allergy Immunol* 1996; **7** (Suppl 9): 102-107.
 18. Jacobsen HP, Halken S, Host A, Bender L. Specific IgE antibodies against cow's milk protein in cord blood from newborns with and without atopic predisposition. *Pediatr Allergy Immunol* 1995; **6** (Suppl 8): 98 (Abstract).
 19. Warner JA, Jones AC, Miles EA, Warner JO. Prenatal sensitisation. *Pediatr Allergy Immunol* 1996; **7** (Suppl 9): 98-101.
 20. Host A. Cow's milk protein allergy and intolerance in infancy. *Pediatr Allergy Immunol* 1994; **5** (Suppl 5): 5-36.
 21. Fälth-Magnusson K. Dietary restrictions during pregnancy. En: Alain L. de Weck y Hugh A (ed.). *Intestinal Immunology and Food Allergy*. Sampson. Raven Press, 1995; 191-201.
 22. Host A. Adverse reactions to foods: epidemiology and risk factors. *Pediatr Allergy Immunol* 1995; **6** (Suppl 8): 20-28.
 23. Zeiger RS. Breast-feeding and dietary avoidance. En: Alain L. de Weck y Hugh A (ed.). *Intestinal Immunology and Food Allergy*. Sampson. Raven Press, 1995; 203-222.
 24. Mallet E, Henocq A. Long-term prevention of allergic disease by using protein hydrolysate formula in at risk infants. *J Pediatr* 1992; **121**: S95-S100.
 25. Björkstén B, Kjellman NIM. ¿Puede prevenir la lactancia materna la alergia alimentaria? *Allergy Proceedings* 1992; **1**: 32-36.
 26. Björkstén B. Immunological interaction between the mother and her infant in relation to the development of food allergy. En: Wüthrich B, Ortolani C (ed.). *Highlights in Food Allergy*. Basel, Karger; 1996, vol. 32: 16-24.
 27. Host A. Importancia de la primera toma en el desarrollo de alergia e intolerancia a la leche de vaca. *Allergy Proceedings* 1992; **1**: 26-31.
 28. Martín Esteban M. Alimentación y alergia. En: Polanco I (ed). *Nutrición Profiláctica y Terapéutica*. Madrid: Saned, 1991; 95-112.
 29. Ghisolfi J, Olives JP, Le Tallec C, Cohen J, Ser N. Alimentation lactée du nourisson et allergie aux protéines du lait de vache. *Arch Pédiatr* 1995; **2**: 526-531.
 30. Zeiger RS, Heller S. The development and prediction of atopy in high-risk children: follow-up at age seven years in a prospective randomized study of combined maternal and infant food allergen avoidance. *J Pediatr Allergy Clin Immunol* 1995; **95**: 1179-1190.
 31. Saarinen UM, Kajosaari M. Breast-feeding as prophylaxis against atopic disease: prospective follow-up study until 17 years old. *Lancet* 1995; **346**: 1065-1069.
 32. Bruno G, Giampietro PG, Del Guercio MJ y cols. Soy allergy is not common in atopic children: a multicentric study. *Pediatr Allergy Immunol* 1997; **8**: 190-193.
 33. Chandra RK. Formulas in the prevention of allergic disease. En: Alain L. de Weck, Hugh A (ed.). *Intestinal Immunology and Food Allergy*. Sampson. Raven Press, 1995; 223-230.
 34. Sampson HA, Fomon SJ. Interacciones antígeno-anticuerpo y reacciones adversas a los alimentos. En: Samuel J (ed.). *Nutrición del Lactante*. Fomon. Mosby / Doyma, 1995; 386-399.
 35. Businco L, Dreborg S, Einarsson R, Giampietro PG, Host A, Keller KM, Strobel S, Wahn U. Hydrolysed cow's milk formulae. Allergenicity and use in treatment and prevention. An espacipac position paper. *Pediatr Allergy Immunol* 1993; **4**: 101-111.
 36. Oldaeus G, Anjou K, Björkstén B, Moran JR, Kjellman NIM. Extensively and partially hydrolysed infant formulas for allergy prophylaxis. *Arch Dis Child* 1997; **77**: 1-10.