

# Alergia e intolerancia a la proteína de la leche de vaca

*Ramón Tormo*

La evolución del niño desde el momento del nacimiento, en ocasiones por condicionantes fisiológicos de inmadurez o por patología que afecta el aparato digestivo, de origen infecciosa, alérgica o disregulación inmunoalérgica, puede ser alterada por una serie de situaciones en las que el niño debe ser alimentado con fórmulas especiales. Enumeraremos en este protocolo las situaciones patológicas y las fórmulas más adecuadas a administrar. Inducidas por la proteína de la leche de vaca.

## Fórmulas utilizadas en la alergia e intolerancia a las proteínas de leche de vaca

Es bien conocido que la mejor forma de alimentar a un recién nacido o lactante es administrando la leche de su propia madre. En muchas ocasiones ello no es posible por diversos motivos, sobre todo laborales, y el bebé debe ser alimentado con una fórmula procedente de la leche de vaca, convenientemente modificada. Generalmente estas fórmulas son bien aceptadas, pero un porcentaje en el primer año de vida del 4-5%<sup>1</sup> según unos autores y del 2,5% según otros<sup>2,3</sup> sufren una alergia a la proteína de la leche de vaca.

Las reacciones alérgicas en general han aumentado su frecuencia los últimos años, tanto la alergia alimentaria como la dermatitis atópica, el asma y la rinitis alérgica; es también frecuente que los niños alérgicos a la

leche de vaca lo sean al huevo y al cacahuete; también se ha observado una fuerte asociación entre la alergia a estos tres alimentos y la dermatitis atópica<sup>4</sup>. En los niños que presentan estas reacciones se han descrito una serie de anomalías inmunológicas con mayor producción de células Th<sub>2</sub>, implicadas directamente en la síntesis de IgE, después de la activación de las CD4, en detrimento de la TH<sub>1</sub>, responsables de la inmunidad celular y general; por ello a mayor número de infecciones menor producción de Th<sub>2</sub> y descenso de la incidencia de los procesos alérgicos.

Podríamos elucubrar sobre la excesiva higiene alimentaria, o el uso frecuente de antibióticos, que induciría la disminución de las Th<sub>1</sub> en beneficio de las Th<sub>2</sub> y por consiguiente aumento de las reacciones alérgicas.

Estas reacciones que aparecen más o menos tiempo tras la ingesta de leche pueden ser de tipo alergia o de tipo intolerancia.

- a) La alergia a la proteína de la leche de vaca cursa con reacciones inmediatas, tipo reálgico, con vómitos propulsivos, diarrea de inicio súbito, reacciones cutáneas, shock y tos, entre otras, debido a la degranulación de mastocitos y liberación de histamina y serotonina al fijarse los anticuerpos IgE específicos anticaseína, alfa-lactoalbúmina, betalactoglobulina sobre los mastocitos, macrófagos.....
- b) La intolerancia o manifestación crónica de alergia a la leche de vaca cursa con una sintomatología menos aguda, o franca-

mente crónica, con un cuadro malabsortivo, anorexia, pérdida de peso, vómitos esporádicos, irritabilidad, etc. Al parecer, los linfocitos estimulados dan lugar a la aparición del tumor necrosis factor alfa (TNF alfa) causante en parte de las lesiones intestinales, responsables del cuadro clínico más tórpido que en el caso de la alergia.

### Diagnóstico de laboratorio de la alergia e intolerancia a la proteína de la leche de vaca

- a) El diagnóstico de *la alergia a la proteína de la leche de vaca* se basa en la positividad de uno, varios o todos los puntos citados a continuación:
- la clínica típica, citada, tipo reacción inmediata;
  - la IgE total elevada;
  - la presencia de anticuerpos IgE en sangre, específicos anticaseína, antibetalactoglobulina, antialfa lactoalbúmina, también conocidos por RAST (test radioinmunoabsorbente) positivo a la caseína, betalactoglobulina y alfalactoalbúmina;
  - prueba cutánea positiva ("prick" positivo), con la aparición de maculopápula tras ligera punción en la piel del antebrazo, sobre la que previamente se había colocado una gota con el extracto de la proteína a probar;
  - prueba del parche positiva, basada en un principio semejante al anterior.

En ocasiones todas las pruebas de laboratorio son negativas; si la clínica es sugestiva, no se puede descartar el diagnóstico de alergia a la proteína de la leche de vaca, y

desde el punto de vista dietético se debe excluir cualquier alimento con proteína de leche de vaca y considerar al niño alérgico, incluso en ausencia de pruebas de laboratorio que lo apoyen; en ocasiones el niño no es alérgico a la proteína nativa a partir de la cual se ha elaborado el kit de laboratorio con el que se ha practicado el prick y el RAST, sino más bien al oligopéptido parcial subproducto de la digestión en su intestino de la proteína nativa.

- b) El diagnóstico de *intolerancia a la proteína de la leche de vaca* se basará en:
- la clínica: proceso malabsortivo, de aparición lenta e insidiosa, con deposiciones anormales o vómitos esporádicos;
  - IgA sérica elevada, por encima de los niveles que cabe esperar a esa edad;
  - estetarorrea y/o creatorrea elevadas;
  - en raras ocasiones IgE y RAST positivo a alguna de las proteínas de la leche de vaca.
  - Si se practica una biopsia intestinal, que no está en absoluto indicada, se apreciarán al examen histológico unas vellosidades de aspecto normal, junto con zonas de atrofia vellositaria severa (atrofia parcheada), con un discreto aumento de eosinófilos en la lámina propia.

### Características de los diferentes tipos de fórmulas

La alergenidad de una proteína, definida como la capacidad que tiene una determinada molécula de desencadenar una reacción alérgica en individuos sensibles<sup>5</sup>, depende de tres factores:

- de su peso molecular; por debajo de un PM de 2000 es raro que motive reacciones alérgicas, aunque no las descarta;
- de la secuencia de los aminoácidos;
- de la configuración de la proteína en el espacio;
- las dos últimas condicionan la aparición de epítopes, o parte limitada de la molécula a la que el anticuerpo IgE o el receptor del linfocito se une; a mayor peso molecular mayor número de epítopes.

Por ello, para conseguir disminuir la alergenicidad de una proteína se deberá:

- reducir el peso molecular, con lo que se disminuirá el número de epítopes, hidrolizándola por el calor y por procedimientos enzimáticos;

— calentarla con la finalidad de alargarla, "plancharla", lo que inducirá desaparición de los epítopes conformacionales;

- posteriormente por ultrafiltración se conseguirá reducir algunos aminoácidos, que pueden conferir mal gusto.

La fórmulas hidrolizadas (tabla I) se consideran de alto grado de hidrólisis o hipoalérgicas si el PM de los péptidos residuales no excede de 2.000; con estas fórmulas se puede alimentar un lactante alérgico a la proteína de la leche de vaca, con cierta seguridad de que no va a presentar una reacción indeseable. Esta seguridad no es absoluta, ya que siempre existe la posibilidad de que sea alérgico a los oligopéptidos residuales, aun con un PM por debajo de 2.000<sup>6,7,8</sup>.

Por ello, obtendremos mayor seguridad con la administración de:

**TABLA I. Leches especiales con aporte nitrogenado procedente de la caseína, de la proteína de suero o de ambos**

Producto	Caseína hid.	Prot. suero hid.	Prot. soja hid.	Aminoac. libres
Alfaré	NO	SÍ	NO	+/-
Blevimat fh	SÍ	SÍ	NO	+/-
Damira	SÍ	SÍ	NO	+/-
Nutramigen	SÍ	NO	NO	+/-
Nutriben hidrolizado	NO	SÍ	NO	+/-
Pregestimil	SÍ	NO	NO	+/-
Almiron mix (1)	SÍ	NO	NO	+/-
Modar mix (1)	SÍ	NO	NO	+/-
Damira elemental	NO	NO	NO	T.E.
Neocate	NO	NO	NO	T.E.
Pregomin	NO	NO	SÍ	+/-

Leches especiales con aporte nitrogenado procedente de la caseína, de la proteína de suero o de ambos. +/-: algunos aminoácidos. T.E. todos los esenciales. (1) contiene lactosa, en vez de dextrinomaltosa como aporte hidrocarbonado.

- una fórmula de soja intacta o hidrolizada;
- una fórmula a base de aminoácidos libres sin ningún tipo de oligopéptido.

Las fórmulas hidrolizadas pueden tener la parte proteica procedente de la caseína o de la proteína de suero, o bien de ambas; un aminograma en sangre más semejante al del lactante alimentado con leche materna se obtendrá si la proteína hidrolizada procede al mismo tiempo de la caseína y de la proteína de suero en una proporción que se aproxime al 50%. Los hidrolizados de proteína de suero<sup>9</sup> inducen niveles más altos de treonina y más bajos de tirosina. Por ello serán preferibles los hidrolizados procedentes de proteína de suero y de caseína.

Como hidrato de carbono se recurre a la dextrinomaltoza o polímeros de glucosa; dos fórmulas del mercado nacional contienen lactosa; el no contenerla se debe a que una indicación prioritaria es la intolerancia a la proteína de la leche de vaca (manifestación crónica de alergia a la leche de vaca) en la que puede haber una atrofia parcheada de vellosidades intestinales con disminución de la actividad lactásica; las que contienen lactosa pueden arrastrar una mínima parte de proteínas de suero que en ocasiones también podría desencadenar reacciones alérgicas.

La grasa suele ser de origen vegetal y muchas de ellas con un 30% de triglicéridos de cadena media.

El reparto de péptidos, grasa e hidratos de carbono se ajusta al de las fórmulas de inicio normales.

Su utilización puede condicionar la expulsión de heces más pastosas, de color verde oscuro y de menor consistencia debido a que pueden inducir niveles elevados de motilina<sup>10</sup> responsables de un tránsito intestinal más acelerado, lo que contribuye a una menor reabsorción de

agua y a una mayor cantidad de estercobilinógeno (color verde), que por el menor tiempo de tránsito no se habrá podido transformar en estercobilina (color marrón). Ello no justifica en modo alguno el abandono de estas fórmulas si su indicación es la adecuada. La causa etipatogénica normal, del tránsito acelerado debe ser explicada a los padres cuando se recomienda una de estas fórmulas.

Existen en el mercado otras fórmulas hidrolizadas pero de bajo grado de hidrólisis o *fórmulas hipoantigénicas*, también conocidas simplemente por fórmulas HA, cuyos péptidos residuales oscilan entre 10.000 y 20.000 de PM; su indicación prioritaria en principio fue la de alimentar a lactantes con alto riesgo de padecer alergia a la proteína de leche de vaca, con la finalidad de prevenir esta alergia; se consideraron lactantes de alto riesgo aquellos con un familiar de primer grado afecto, con un nivel de IgE en sangre de cordón superior a 1 UI/ml y con un nivel de IgE en sangre materna de 120 UI/ml<sup>11</sup>. Estas fórmulas, diseñadas en un principio para ser administradas con carácter preventivo de la alergia, por críticas a los trabajos que las estudiaron, gozaron de la poca confianza de sociedades como la Sociedad de Alergia e Inmunología Europea (ESPACI)<sup>12</sup>. Oldaues posteriormente pudo respaldar más el punto de vista de la ESPACI en 155 niños con antecedentes alérgicos<sup>13</sup>. Otras sociedades, como Sociedad Europea de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica (ESPGAN), las recomendaron sólo como profilaxis en la alergia a la leche de vaca, siendo éste también mi punto de vista como coautor del informe de ESPGHAN<sup>14</sup> sin negar que hay mayor grado de seguridad en niños de alto riesgo si usamos fórmulas altamente hidrolizadas o bien de soja.

En lo que se refiere a las fórmulas de soja, en la infancia y más en el periodo de la lactancia, sólo se deben usar las enriquecidas con metio-

nina, taurina y carnitina, aminoácidos deficientes en la soja, y además deben estar exentas de estaquiosa y rafinosa, dos polisacáridos presentes en la haba de soja que no pueden ser hidrolizados por el intestino humano; las que se pueden hallar en polvo, en el mercado español (tabla II) reúnen estos requisitos, además de estar basadas en concentrados de proteína de soja; no sucede así con los conocidos yogures de soja, o leches líquidas de soja, que no los reúnen y por ello no deberían ser administrados a lactantes de corta edad. Los hidrolizados de soja<sup>9</sup> inducen un aumento en sangre de los aminoácidos no esenciales como glicina e hidroxiprolina y disminución de lisina y cistina.

El resto de los componentes de las fórmulas de soja en polvo, en lo que concierne a la parte grasa, suele ser semejante a los hidrolizados de proteína de vaca, a base de grasa vegetal pero sin grasa MCT. La parte hidrocarbonada tampoco contiene lactosa, siendo generalmente dextrinomaltoza, salvo una de las fórmulas, que además contiene sacarosa.

La parte nitrogenada de las fórmulas a base de aminoácidos libres (en nuestro país Damira elemental de Novartis y Neocate de sHs) está compuesta por L-aminoácidos libres, sus grasas e hidratos de carbono son semejantes a las fórmulas hidrolizadas y pueden conferir una mayor seguridad en la alergia a la proteína de la leche de vaca por carecer de oligopéptidos<sup>4</sup>, pero tienen otros inconvenientes como:

- su precio,
- el mal gusto,
- menor absorción nitrogenada; por carecer de oligopéptidos, la vía de absorción nitrogenada de oligopéptidos del enterocito no es aprovechada, y tan sólo tiene lugar la absorción de aminoácidos libres.

## Norma práctica de utilización de estas fórmulas

En la alergia a la proteína de la leche de vaca (APLV) se pueden utilizar los dos tipos de fórmula, las basadas en hidrolizado de proteína de vaca o las basadas en proteínas de soja, pero gozaremos de un mayor grado de seguridad si usamos las basadas en proteínas de soja con forma de presentación en polvo (tabla II) o hidrolizado de proteína de soja (Pregomin, tabla I).

En la intolerancia a la proteína de la leche de vaca (IPLV) (o manifestación crónica de alergia a la leche de vaca) podemos aconsejar también ambos tipos de productos, los basa-

**TABLA II. Leches especiales con aporte nitrogenado a base de proteína de soja**

ALSOY (1)
ISOMIL (1)
NUTRIBEN SOJA (1)
PROSOBEE (1)
VELACTIN (1)
L' ABBÉ BISSON (2)
CALCIMEL (2)
PROVAMEL (2)
YOGURT DE SOJA (2)
NATILLAS DE SOJA (2)

(1) Leches en polvo, a diluir en 30 ml de agua, una medida de polvo enrasada; enriquecidas con taurina, metionina y carnitina; aislado de proteína de soja, purificada con mínimos restos de estaquiosa y rafinosa.

(2) Leches de soja líquidas, listas para su uso, pero no enriquecidas con taurina, metionina ni carnitina con proteína de soja, no purificada y con estaquiosa y rafinosa.

dos en hidrolizado de proteína de vaca y los basados en proteína de soja, pero gozaremos de mayor seguridad si como primera elección utilizamos los hidrolizados de proteína de vaca; si utilizamos de entrada los de soja, se ha descrito un 40% de intolerancias cruzadas a la soja tras semanas de su utilización. Las fórmulas basadas en las mezclas de aminoácidos libres se reservarán para los casos de alergias múltiples, las diarreas intratables, los casos de alergia a la soja o alergia a los hidrolizados de soja.

Como profilaxis de la alergia a la proteína de la leche de vaca, en lactantes de alto riesgo, siguiendo a la European Society for Pediatric Allergy and Immunology, será aconsejable utilizar las fórmulas basadas en proteínas de soja o los hidrolizados de proteína de leche de vaca de alto grado.

### **Cuánto tiempo se deben administrar estas fórmulas**

En la APLV se administrará la fórmula de soja, el hidrolizado de proteína de soja o el hidrolizado de proteína de vaca hasta la edad de año y medio; a esa edad, se practicará PRICK (punción cutánea superficial sobre una gota del alérgeno a probar) a la proteína de vaca y el test radio inmuno absorbente (RAST, dosificación de anticuerpos IgE específicos contra las proteínas de la leche de vaca). Podemos encontrarnos con las siguientes posibilidades, que comentaremos:

- Si las citadas pruebas (PRICK y RAST son negativas, se practicará a renglón seguido la agresión con leche de vaca entera, pero bajo vigilancia médica, empezando con 1 ml; a los 20 minutos si no ha habido reacción alguna, se darán 10 ml, 50 ml, a los 30 minutos y 100 ml a la hora. Si esa cantidad no ha provocado ninguna

reacción, se puede considerar solucionado el problema de la alergia a la leche de vaca.

- Si de las citadas pruebas (RAST, PRICK y agresión) al menos una es positiva, se deberán esperar 6 meses más sin administrar proteína de vaca, para volver a repetir las pruebas transcurridos esos 6 meses, y así sucesivamente hasta que, en el mejor de los casos, se negativicen, pudiendo entonces el niño tomar leche de vaca. Generalmente, con 18 meses de exclusión de la proteína de vaca desaparece la alergia<sup>15</sup> siendo esta desaparición más precoz si existía tan sólo a la leche de vaca o a un hidrolizado de la misma.

En la IPLV se deberá seguir con la fórmula basada en el hidrolizado de proteína de vaca hasta el año de vida, momento en el que se iniciarán alimentos con proteína de vaca pero bajos en lactosa, como queso o Petit Suisse, sin las precauciones del caso anterior, y si estos productos no inducen ninguno de los trastornos malabsortivos que el lactante aquejaba al inicio, se puede pasar directamente a la administración de yogur o leche, aunque es preferible que previamente se practique determinación de gases espirados (hidrógeno, metano), tomando lácteos bajos en lactosa, y posteriormente a las 4 y 5 horas de la administración de un vaso de leche de vaca.

### **Prevención de la alergia en general**

El desarrollo de enfermedades atópicas depende de factores genéticos y de la exposición a factores ambientales y del interjuego citado entre las células Th<sub>1</sub> y Th<sub>2</sub>. Se ha comprobado que la forma precoz de alimentar al lactante influye en el desarrollo de la alergia, así como la exposición diaria a alérgenos inha-

lantes y a humo de tabaco. En lactantes de alto riesgo, la lactancia materna durante más de 4 meses, junto con la administración de un hidrolizado de alto grado y la exclusión de alimentos sólidos durante esos mencionados 4 a 6 meses, disminuye la incidencia posterior de alergia a la leche de vaca. La dieta de la madre durante la lactancia<sup>16</sup> puede ser necesaria en la alergia a la leche de vaca, debiendo suprimirla, pero en cambio la modificación de la dieta durante el embarazo no ejerce ningún efecto.

Los probióticos ayudarían al predominio de las Th<sub>1</sub>, por lo que su administración disminuiría el riesgo alérgico en la embarazada que previamente tuvo otro hijo alérgico a la proteína de la leche de vaca.

## Bibliografía

1. Bock SA. Prospective appraisal of complaints of adverse reactions to foods in children during the first three years of life. *Pediatric* 1987; 79: 683-688.
2. Host A, Halken SA. A prospective study of cow's milk allergy in Danish infants during the first three years of life. Clinical course in relation to clinical and immunological type of hypersensitivity reaction. *Allergy* 1990; 45: 587-596.
3. Schrandt 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: 640-644.
4. Hill DJ, Hosking CS, Heine RG. Clinical Spectrum of food allergy in children in Australia and South-East Asia: identification and targets for treatment. *Ann Med* 1999; 31 (4): 272:81.
5. Businco L, Bruno G y Giampietro PG. Nutrición y Alergias Alimentarias. En: Tratado de Nutrición Pediátrica. R. Tojo (ed.). DOYMA, 2001: 661- 672.
6. Plebani A, Restani P, Naselli A et al. Monoclonal and policlonal antibodies against casein components of cow milk for evaluation of residual antigenic activity in hypoallergenic infant formulas. *Clin Exp Allergy* 1997; 27 (8): 949-56
7. Restani P, Velona T, Plebani A et al. Evaluation by SDS-PAGE and immunoblotting of residual antigenicity in hydrolysed protein formulas. *Clin Exp Allergy* 1995; 25 (7): 651-8.
8. Maldonado J, Gil A, Narbona E, Molina JA. Special formulas in infant nutrition: a review. *Early Hum Dev* 1998; 53 Suppl.: S 23-32.
9. Rigo J, Salle BL, Picaud JC, Peter G, Senterre J. Nutritional evaluation of protein hydrolysate formulas. *Eur J Clin Nutr*, 1995; 49 Suppl. 1: S26-38.
10. Tormo R, Potau N, Infante D et al. Protein in infant formulas. Future aspects of development. *Early Human Development* 53, Suppl.,1998: S 165-S 172.
11. Société Française de Pédiatrie. Preparaciones dietéticas hidrolizadas para el lactante y la prevención de la alergia. *Arch Fr Pediatr* 1988; 45: 435- 437.
12. ESPACI position paper. Hydrolysed Cow's Milk Formulas. *Pediatr Allergy Immunol* 1993; 4: 101-111.
13. Oldaeus G, Anjou K, Bjorksten B et al. Extensively and partially hydrolysed infant formulas for allergy prophylaxis. *Arch Dis Child* 1997; 77 (1): 4-10.
14. ESPGAN. Comment on antigen reduced infant formulae. *Acta Pediatr* 1993; 82: 314-319.
15. De Boissieu D, Dupont C. Time course of allergy to extensively hydrolyzed cow's milk proteins in infants. *J Pediatr* 2000; 136 (1): 119-20.
16. Halken S, Jacobsen HP, Host A, Holmenlund D. The effect of hypo-allergenic formulas in infants at risk of allergic disease. *Eur J Clin Nutr* 1995; 49 Suppl. 1: S77-83.

