

Alergia a proteínas de leche de vaca

Elena Alonso Lebrero¹, M^a Flora Martín Muñoz², Antonio Martorell Aragonés³, M^a Ángeles Rico Díaz⁴

¹ Sección de Alergia, Hospital infantil Gregorio Marañón, Madrid. ² Servicio de Alergia, Hospital Infantil La Paz, Madrid. ³ Servicio de Alergia, Hospital General Universitario, Valencia. ⁴ Servicio de Alergia, Hospital Juan Canalejo, A Coruña.

Introducción

Según la nomenclatura recientemente propuesta por la Academia Europea de Alergia e Inmunología Clínica¹ (EAACI), se define la **hipersensibilidad** a leche como una reacción adversa que causa síntomas reproducibles objetivamente tras exposición a ese alimento, en dosis bien tolerada por sujetos normales. Si se demuestra o existe evidencia de mecanismo inmunológico de cualquier tipo, se denominará **alergia**; en caso contrario, pasa a denominarse **hipersensibilidad no alérgica**, que se corresponde con algunos de los cuadros referidos en la literatura como intolerancia.

Siguiendo estos criterios de manera estricta, lo que llamamos alergia a leche de vaca o, expresado con mayor precisión, Alergia a Proteínas de Leche de Vaca (APLV) comprendería tanto los cuadros mediados por IgE con clínica atópica como los mediados por otros mecanismos inmunológicos distintos y con clínica predominantemente digestiva, que se denominarán alergia no mediada por IgE. Véase figura 1.

En estos momentos, existe todavía una gran confusión terminológica y es frecuente la utilización en la práctica diaria e incluso en la literatura de términos semejantes (intolerancia) para referirse a entidades diferentes. En publicaciones recientes se insiste en respetar la clasificación de la EAACI, ya que supone una clínica y un pronóstico diferente.²

En este documento se estudian fundamentalmente las reacciones inmunológicas de hipersensibilidad inmediata (tipo I de Gell y Coombs), pero se abordarán también otros cuadros de mecanismo inmunológico no mediados o sólo parcialmente mediados por IgE.³ No se incluyen los cuadros de intolerancia, entre los cuales el más común es la deficiencia de lactasa, que es muy frecuente en poblaciones de determinadas características étnicas (piel pigmentada) y se manifiesta con clínica digestiva.

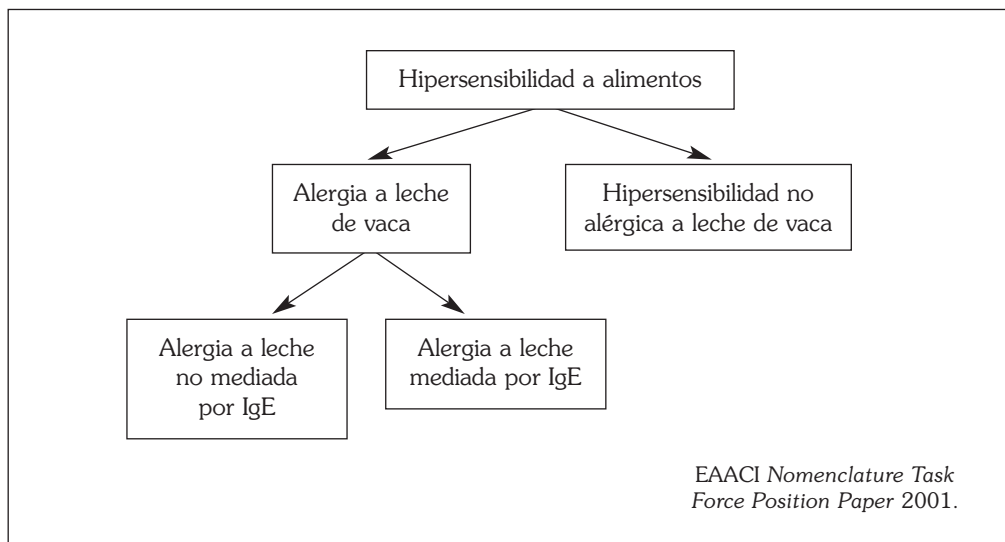


Figura 1. Reacciones adversas a proteínas de leche de vaca.

Alergia mediada por IgE

Prevalencia

Se estima que presentan síntomas sugestivos de alergia a leche hasta el 15% de los lactantes, pero una revisión reciente,⁴ realizada utilizando criterios estrictos, de los datos publicados en la literatura entre 1967 y 2001 sitúa la prevalencia de alergia a leche entre el 2-3% en el primer año de vida. En niños con alimentación materna exclusiva, algunos autores detectan sensibilización a PLV hasta en un 0,5% de la población.⁵ En nuestro país y según diferentes autores, en el primer año de vida la alergia confirmada a leche oscila entre 0,36 y el 1,9%.^{6,7} En población adulta, la sensibilización clínica a leche es excepcional. En nuestro medio, la leche ocupa el tercer lugar después del huevo y el pescado como motivo de consulta por alergia a alimentos.^{8,9}

Factores de riesgo

La leche constituye la única alimentación de los mamíferos recién nacidos. La composición de la secreción láctea es específica de especie, se adapta en cada caso a las necesidades de crecimiento de sus crías y es variable en función del tiempo. En el hombre, la compleja maduración del sistema nervioso prima sobre el aumento de masa corporal y el desarrollo físico del niño es relativamente lento comparándolo con las crías de otras especies de mamíferos, por lo que la secreción láctea de la mujer necesita ser menos calórica y proteica.

En la especie humana, la leche inicial, el calostro, es una secreción de poco valor energético, pero rico en sustancias proteicas e inmunológicamente activas. En semanas posteriores, disminuye la cantidad de inmunoglobulinas y aumenta la proporción de lactosa y lípidos. Comparando la leche humana madura con la de otros mamíferos, destaca un contenido proteico bajo (0,9-1,1 g/dl *versus* 3,5 g/dl en leche de vaca). Dentro de esta cifra, las proteínas con función plástica representan una cantidad menor de 0,9 gr/dl y el resto de las proteínas (Ig A, transferrina, lisozima) tienen funciones distintas de las nutricionales.^{10,11}

La leche de mujer es el alimento específico y, por lo tanto, el más adecuado para el niño durante los primeros meses de vida posnatal, hasta el primer semestre.

En muchas ocasiones, por motivaciones fundamentalmente sociológicas, como son modas, creencias erróneas y temores e inseguridad materna, técnicas de mercadotecnia, cambios de costumbres sociales, etc. y en algunos pocos casos por razones médicas, la lactancia materna no puede establecerse o mantenerse, y se sustituye total o parcialmente la leche de mujer por leche de otros mamíferos. En nuestro medio, el animal más frecuentemente utilizado es la vaca, en razón de la producción masiva y por factores industriales y económicos.

La leche de vaca, que es un alimento específico adecuado para la cría de terneros, contiene tres veces más proteínas que la de mujer y tiene una composición cualitativa y cuantitativa diferente. La leche de mujer contiene el 60% de proteínas séricas y el 40% de caseína (por 20/80% en la vaca), con ausencia de betalactoglobulina, que, sin embargo, predomina en la leche de vaca y que es una de las proteínas que en los alérgicos a leche está implicada con más frecuencia.

Cuando se instaura la lactancia artificial, el niño recibe un producto, cuya denominación médicamente correcta es la de **fórmula adaptada**, que tiene una distribución porcentual de proteínas diferente a la descrita. Para conseguir un aminograma semejante a la leche materna, el producto original se diluye con suero láctico, con lo que aumenta la proporción relativa de las proteínas séricas a 60/40 suero / caseína, en lugar de la original de la leche de vaca. Así, la betalactoglobulina está sobrerrepresentada en las fórmulas infantiles, comparándola con la leche que toman los adultos.

Por todo lo expuesto, es fácil comprender que la sustitución, en una edad en que se están estableciendo los mecanismos de tolerancia inmunológica, de unas proteínas homólogas por un producto proteico extraño para nuestra especie tiene como consecuencia una elevada frecuencia de reacciones adversas suscitadas por las proteínas de leche de vaca y entre las que se encuentran las reacciones mediadas por IgE.^{12,13}

Son factores de riesgo para padecer alergia a leche de vaca la carga atópica familiar, la administración intermitente de PLV durante lactancia natural,¹⁴ sobre todo en las primeras semanas, la administración precoz en primeros días de vida de PLV con posterior lactancia materna¹⁵ e incluso lactancia materna muy prolongada.¹⁶ Se discute el papel de la sobrecarga antigénica de la madre en embarazo y lactancia, y los cambios de la microflora intestinal que favorecerían la prolongación de la situación Th2 fetal. Recientemente, se han identificado en el calostro factores moduladores como el TGF-Beta1 (*transforming growth factor-B1*), que algunos autores encuentran disminuido en madres de niños con alergia a PLV mediada por IgE.¹⁷ La variación en los contenidos de citoquinas IL4, IL5, IL13 en calostro explicaría aspectos controvertidos sobre aspectos preventivos de lactancia materna.^{18,19,20}

Etiología y patogenia

La exposición a PLV en un contexto favorecedor (factores de riesgo) suscita la producción de IgE específica frente a las proteínas de leche de vaca. El contacto posterior con el alérgeno provoca la liberación de mediadores que causan la clínica típica de las manifestaciones alérgicas.

Alergenos

La leche de vaca contiene 3 gr de proteína / 100 ml e incluye al menos 25 proteínas distintas entre séricas y caseínas.²¹ En la leche entera, las caseínas constituyen el 80% del total y se identifican tres caseínas básicas: (Bos d8), alfa (1 y 2) (P. m. 23,6 y 25,2 KDa) con el 42%, betacaseínas (P. m. 23,9 KDa) con el 28% y kappacaseínas (P. m. 19 KDa) con el 10%. Las proteínas del suero representan el 20% del total y comprenden la betalactoglobulina BLG (Bos d5) P. m. 18,3 KDa con un 9%, alfalactoalbúmina ALA (Bos d4) P.m. 14,2 KDa con el 5%, las inmunoglobulinas bovinas BGG (Bos d7) con un 3%, la albúmina sérica (Bos d6) P. m. 66,3 KDa con un 1% y pequeñas cantidades de lactoferrina (Lf,) Pm 80 KDa, transferrina, lipasa y enterasa, hasta una suma del 2% de proteínas totales.

Para muchos autores, la betalactoglobulina es la responsable de la mayor parte de las sensibilizaciones, aunque para otros el alérgeno mayor sería la caseína.²² La resistencia de la BLG a la hidrólisis ácida y a las proteasas permiten la persistencia de proteínas después de la digestión y su absorción a través de la mucosa intestinal. La BLG puede detectarse en leche de mujer (en la que no existe la proteína homóloga) y ser responsable de sensibilización o de sintomatología. La ALA bovina muestra una secuencia de aminoácidos con bastante homología con la alfalactoalbúmina humana. Varios autores han descrito que la presencia de IgE específica a determinados epítomos de BLG y de caseína se correlaciona con alergia persistente a leche de vaca.^{23,24,25}

La leche de otros rumiantes con utilización en alimentación humana (cabra, oveja) contiene proteínas con estructura y propiedades biológicas semejantes a la de vaca, y presenta reacción cruzada inmunológica con leche de vaca, que se acompaña de expresión clínica.²⁶ Esto ocurre más débilmente con leche procedente de otras especies (yegua, burra) y raramente con mamíferos menos habituales en nuestro medio (camello).²⁷ Sin embargo, aunque se ha referido reacción cruzada con carne de vaca y de otros mamíferos, la sintomatología clínica es poco frecuente (3%) y aún menor si el alimento se ingiere muy cocinado (2%), ya que la proteína responsable, la albúmina, es termolábil.^{28,29}

Diagnóstico

El diagnóstico se basa en la clínica y se confirma o descarta mediante la realización del estudio alérgico completo, que incluye pruebas cutáneas, *in vitro* y con frecuencia provocación controlada. Una prueba positiva aislada a PLV sin historia clínica compatible o sin confirmación por provocación carece de valor diagnóstico.³⁰

En la infancia, el diagnóstico de alergia a PLV debe ser periódicamente revisado, ya que la sensibilización es transitoria en la mayor parte de los casos.

Clinica sugestiva de alergia a proteínas de leche de vaca

El inicio de los síntomas suele coincidir con la introducción de la alimentación de fórmula adaptada tras un periodo de lactancia materna y aparece, por tanto, en los primeros meses de vida. Puede aparecer clínica incluso con la primera toma (o primera toma aparente) o tolerar bien los primeros biberones, aunque el intervalo entre comienzo de alimentación artificial y clínica no suele ser superior a una semana. La sintomatología típica ocurre en un tiempo menor de 30-60 minutos tras la ingestión de fórmula láctea y se expresa con la clínica característica de las reacciones mediadas por IgE.

La gravedad de los cuadros de alergia a leche es muy variable, desde síntomas cutáneos muy leves hasta anafilaxia, dependiendo del grado de sensibilización y de la cantidad ingerida. En pacientes poco sensibles, puede ser necesario alcanzar una dosis umbral alta y pacientes anafilácticos pueden sufrir reacciones graves con pequeñas trazas de proteínas lácteas ocultas en otros alimentos o medicamentos.

La clínica puede ceder espontáneamente o necesitar un tratamiento farmacológico que se adecuará a la gravedad clínica. Una vez que ha cedido el cuadro agudo, el paciente queda totalmente asintomático si no se produce nueva ingestión de PLV.

Además de por ingestión, la leche puede producir síntomas por contacto cutáneo directo o indirecto, besos, roce o vómito, tan frecuente en la infancia. Se ha descrito también clínica por inhalación (patología ocupacional en adultos).³¹

En ocasiones, los síntomas son leves y poco valorados, o no relacionados aparentemente con el alimento (exantema evanescente, eritema perioral), por lo que el intervalo clínica-consulta se prolonga.

Por orden de frecuencia, lo más habitual son los síntomas cutáneos (70%), seguidos de digestivos (13%) o asociación de ambos (18%), respiratorios (1%) y anafilaxia (1%).^{4,32}

Síntomas cutáneos: El eritema generalizado con o sin urticaria aguda o con componente de angioedema se presenta en algo más del 50% de los pacientes. Puede existir afectación palpebral, de labios y de manos y pies. Un porcentaje menor (10-15%) presenta sólo síntomas locales de tipo eritema perioral tras la ingestión de la fórmula adaptada. Estos cuadros leves pueden preceder a otros de mayor intensidad. Algunos pacientes presentan sintomatología previa a la introducción de la lactancia artificial con clínica de eritema o urticaria en zonas de contacto con leche. Está descrita, asimismo, la aparición de síntomas en pacientes con lactancia materna exclusiva por paso de proteínas bovinas a través de secreción láctea materna.³³

La dermatitis atópica, que constituye un problema muy frecuente en los primeros meses de vida, puede ser provocada o exacerbada por la ingestión de proteínas de leche de vaca.^{34,35}

Síntomas digestivos: Pueden presentarse vómitos o diarrea que no tienen ninguna característica específica que los distinga de los causados por otras etiologías. Algunos autores han descrito asociación, en menores de 12 meses, entre reflujo gastroesofágico y alergia a PLV.^{36,37}

El rechazo sistemático del biberón, junto con llanto e irritabilidad en un lactante, sin otros signos patológicos y con buena aceptación previa de la lactancia materna, pueden ser signos iniciales sugestivos de alergia a PLV, si bien se siguen rápidamente de otros síntomas más objetivos.

Síntomas respiratorios: Con poca frecuencia y siempre de forma aguda, el cuadro se inicia con dificultad respiratoria de vías bajas o edema de glotis con dificultad respiratoria y disfonía. Esta sintomatología puede suponer compromiso vital inmediato.

Los procesos frecuentes de broncospasmo de repetición que caracterizan al llamado asma del lactante no guardan relación con alergia a PLV.

Los cuadros de rinoconjuntivitis aguda con secreción nasal serosa, estornudos y lagrimeo son descritos raramente en la anamnesis, pero se observan con frecuencia en provocaciones controladas³⁸ y preceden a afectación de otros órganos.

Anafilaxia: Los cuadros de afectación de dos o más órganos se presentan en algunas series en el 16% de los pacientes y los síntomas graves, con riesgo vital, que constituyen en algunas series hasta el 1% de las formas de debut,³² han sido relacionados por algunos autores con causa de muerte súbita.³⁹ En pacientes con edades superiores a cuatro o cinco años, y alergia persistente a leche de vaca, la clínica grave es muy frecuente.⁴⁰

En función de los síntomas iniciales, no puede inferirse el pronóstico del proceso. A lo largo de la evolución, la gravedad de la sintomatología y el tipo de clínica presentada por el paciente pueden variar.³²

Pruebas cutáneas / IgE sérica específica

Las pruebas cutáneas se realizarán en *prick* con leche entera y sus fracciones proteicas BLG, ALA, BGG, BSA y caseína según técnica estandarizada. Las concentraciones de los extractos varían entre diferentes casas comerciales de 1 a 5 mg/ml para proteínas del suero y entre 5 y 10 mg/ml para leche completa. La caseína se presenta a 10-20 mg/ml. La sensibilidad de la prueba cutánea es muy variable (50-100%)⁴¹ en función de la edad y la situación evolutiva del paciente, del cuadro clínico y, posiblemente, del extracto empleado. Algunos autores⁴² obtienen los mejores resultados con la utilización de leche fresca a dilución 1/10 o leche pura.

La utilidad de realizar estudio de sensibilización a fracciones proteicas, tanto en pruebas cutáneas como *in vitro*, está en la búsqueda de mayor sensibilidad (BLG) y de utilidad pronóstica (caseína).

La sensibilidad y especificidad de las pruebas deben establecerse para cada grupo de población y no son siempre extrapolables a otras poblaciones. En nuestro medio, algunos grupos,⁴³ en niños menores de un año y con antígenos comerciales, encuentran una sensibilidad del 99% y una especificidad del 38%, con un valor predictivo negativo VPN del 97% y valor predictivo positivo VPP del 56%. También con antígenos comerciales y en pacientes con dermatitis atópica de amplio abanico de edades, algunos investigadores obtienen una sensibilidad del 94% con especificidad del 46%.⁴⁴ Otros autores,⁴⁵ empleando como antígeno fórmula adaptada a concentración habitual para el consumo, encuentran una sensibilidad del 69% con especificidad del 91% y VPN del 85% con VPP de 79%. Se ha buscado relacionar el tamaño

de la pápula con la situación de tolerancia³² y algunos grupos de trabajo han establecido según la edad del paciente diferentes puntos de corte:⁴⁶ 6 mm en menores de 2 años y 8 mm en mayores de 2 años, que tendrían especificidades del 100%, pero baja sensibilidad.

En definitiva, un *prick* negativo es un buen método para descartar sensibilización a leche y el *prick* positivo tiene menos capacidad discriminativa.

La IgE específica puede realizarse para leche completa o sus fracciones. Un CAP para leche completa negativo se corresponde prácticamente siempre con la negatividad para las fracciones proteicas y permite obviar su realización.

Si el CAP a leche es positivo, la realización de CAP a proteínas permite una valoración cuantitativa de interés pronóstico, ya que en el seguimiento del proceso los valores descendentes de los niveles de BLG y caseína se han relacionado con tolerancia.⁴⁷ Se discute si la magnitud de valores de IgE guardan relación con la gravedad de la sintomatología. Sí parece demostrado que los valores iniciales altos o bajos no permiten discriminar en quiénes y cuándo se producirá la tolerancia,^{48,49} pero un descenso en los valores se acompaña de mayores probabilidades de ésta.⁵⁰

Se manejan distintos puntos de corte de los valores de IgE que orientarían tolerancia. En nuestro medio⁴³ y considerando sólo el primer año de vida, un valor de CAP para leche de 3 ku/l tiene para algunos autores un valor predictivo positivo del 99% para provocación positiva. En edades posteriores y en otro tipo de poblaciones con dermatitis atópica, otros autores⁵¹ encuentran que valores mayores de 32 Ku/ml corresponden a más del 95% del valor predictivo positivo, mientras que valores inferiores a 0,8 Ku/ml tienen un valor predictivo negativo mayor al 95%.

Existen otras líneas de investigación de factores que predigan tolerancia o persistencia de alergia. En este campo se sitúan los trabajos sobre reconocimiento de determinados epítomos lineares de alfacaseína por el suero de pacientes con alergia persistente⁵² o de estudios sobre secreción de TNF-alfa que permitiría predecir tolerancia y distinguir entre síntomas cutáneos y digestivos.⁵³

Todos estos datos, junto con otros clínicos, como la edad del paciente, el tiempo transcurrido desde el último episodio, la gravedad de éste y la presencia o no de clínica con mínimos contactos o transgresiones, se utilizarán para decidir el momento de la provocación / tolerancia y la pauta de ésta.

En todo caso, una prueba cutánea o IgE específica positiva para leche con un episodio grave o episodio leve repetido, ocurrido con un intervalo previo de cuatro o cinco meses en el primer año, e intervalos superiores posteriormente, resulta diagnóstica de alergia y no sólo permite obviar la prueba de provocación / tolerancia, sino que la contraindica.

Los pacientes extremadamente sensibles a PLV pueden presentar pruebas cutáneas positivas con hidrolizados de caseína que generalmente no se acompañan de clínica y no son una indicación para retirar estos preparados, aunque es prudente realizar una provocación controlada en pacientes anafilácticos.

En pacientes con dermatitis atópica, algunos autores encuentran útiles y de gran rendimiento diagnóstico las pruebas epicutáneas realizadas con leche en polvo,^{54,55,56} según técnica convencional. Sin embargo, para otros grupos son muy inespecíficas, irritantes y poco discriminativas.^{45,57}

En los últimos años se está planteando la utilización de otras técnicas de aproximación clínica como complemento de la metodología ya referida.⁵⁸ La provocación labial⁵⁹ y el test de contacto cutáneo, conocido también como test de frotamiento, *rubbing-test* o *Skin Application Food Test* (SAFT), son útiles, de resultado rápido, seguros y con un valor predictivo negativo alto⁶⁰ frente a la provocación oral.

Provocación oral

La provocación controlada es definitiva para confirmar o descartar la existencia de clínica actual (patrón de oro). La provocación abierta es la utilizada habitualmente en lactantes en la práctica clínica, si bien en investigación o en síntomas dudosos se recomienda el simple o doble ciego.

La provocación no está indicada en el primer año en:

- Clínica anafiláctica con estudio alérgico positivo.
- Clínica sugestiva, repetida, con estudio alérgico positivo y con un intervalo inferior a tres meses desde el episodio.
- Mientras el niño continúe con lactancia materna (síntomas con biberón aislado).

La prueba de provocación debe realizarse siempre en medio hospitalario dotado con el personal y los medios necesarios para controlar una reacción adversa. En lactantes se utilizará siempre fórmula adaptada a la concentración habitual (un cacito más 30 cc de agua). La pauta de administración varía con la clínica y los datos del estudio alérgico, pero en la práctica la dosis mínima para presentar síntomas es de al menos 1 cc. Lo habitual es comenzar por 2-5 cc y aumentar a intervalos de al menos 30 minutos hasta alcanzar la cantidad correspondiente a la edad del niño. En edades superiores al año, la prueba de provocación puede realizarse con leche de vaca completa.

Si el cuadro inicial no ha sido grave, se puede completar la provocación en un día con cantidades progresivamente mayores (2-5-10-25-50-100 cc). Si el cuadro inicial fue importante, es prudente realizar la provocación espaciada a lo largo de dos o tres días consecutivos. El paciente permanecerá en observación al menos dos horas tras la última toma. Si se presenta clínica, se tratará precozmente. Tomando estas precauciones la provocación no encierra riesgos y se realiza de forma ambulatoria.

Si se comprueba tolerancia, debe continuarse la administración de la fórmula en el domicilio en el mismo día o al siguiente sin dejar intervalos libres. Unos pocos pacientes toleran bien leche en provocación controlada y durante un intervalo de cuatro o cinco días más para reiniciar posteriormente la sintomatología. No se considerará que se ha alcanzado la tolerancia hasta confirmar que el niño toma leche en cantidad normal para su edad durante una semana.⁶¹

Cuando la provocación resulte positiva, se indicará dieta estricta sin lácteos.

Indicaciones de dieta de eliminación y registro de síntomas

En síntomas crónicos como dermatitis atópica y urticaria crónica, si el estudio alérgico es positivo, se indicará una dieta estricta sin leche y productos que la contengan. Si el paciente sigue lactancia materna, se recomendará dieta a la madre. El periodo de dieta

será siempre corto, de tres semanas de duración como máximo y se acompañará de un registro de síntomas.

Se considerará que la dieta ha sido efectiva si los síntomas desaparecen o se produce una mejoría clínica con descenso de la necesidad de medicación. Si no se produce mejoría, se introducirá de nuevo la leche en la dieta. Si con dieta el paciente mejora de sus síntomas, debe realizarse una prueba de provocación diagnóstica. Si la provocación es positiva, con clínica aguda o con dermatitis, se considerará diagnóstico cierto de alergia a PLV. Si la provocación es negativa, se introducirá el alimento en la dieta y el paciente continuará en observación unos días. Véase figura 2.

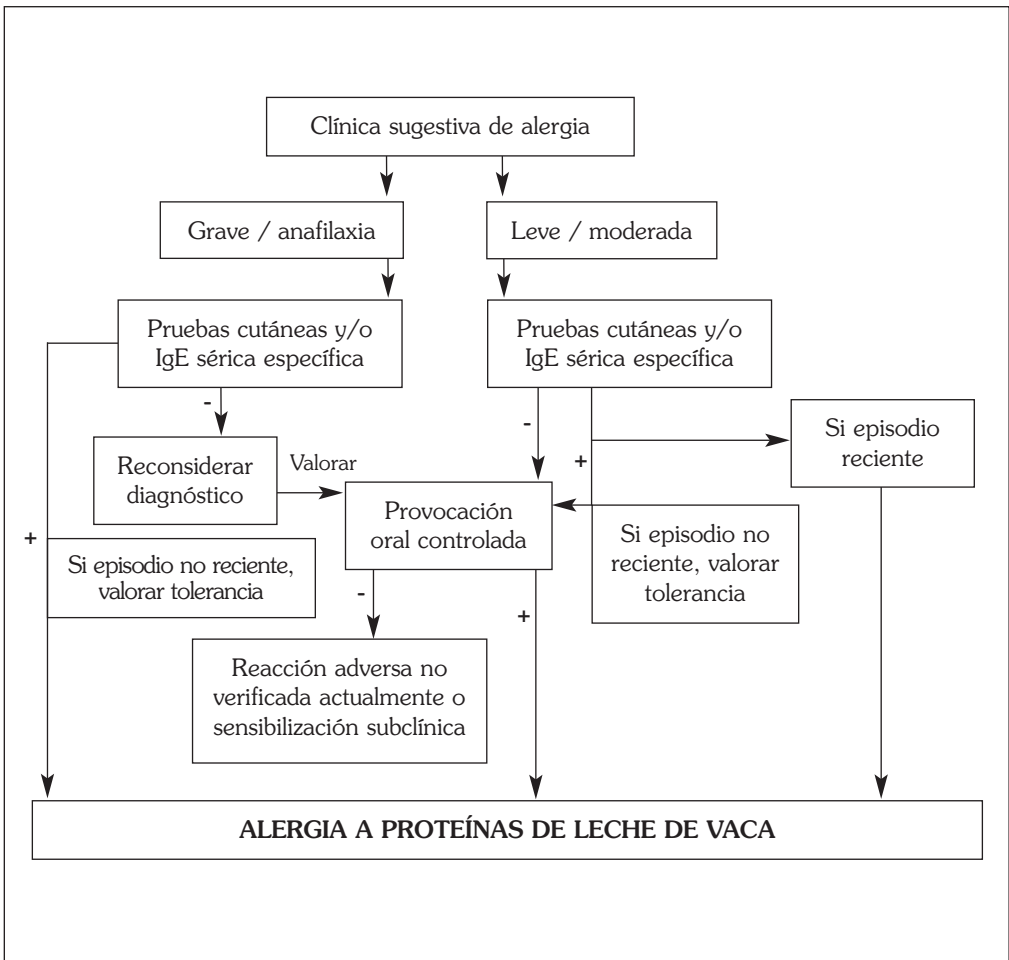


Figura 2. Algoritmo diagnóstico de alergia a proteínas de leche de vaca.

Historia natural y pronóstico

En la primera infancia, la alergia a PLV tiende a evolucionar a la remisión a corto o medio plazo. Al año de vida se ha establecido la tolerancia en el 50-60% de los niños, a los dos años en el 70-75% y a los 4 años en el 85%.^{4,32,62} A partir de ese momento, sólo se produce tolerancia muy contadamente. Se estima que a partir de los 10 años la alergia a proteínas de leche de vaca persiste en el 10% de los casos iniciales. La evolución en la edad adulta es desconocida. La gravedad de la sintomatología inicial no tiene valor pronóstico respecto a la evolución o no a tolerancia, ni al tiempo en que ésta se instaure.

La asociación de alergia a PLV con otras alergias alimentarias es alta. En el primer año de vida no es rara la asociación de alergia a PLV con sensibilización con o sin clínica con otros alimentos. La asociación con alergia a huevo ocurre hasta en el 50% de los casos.^{63,32} La frecuencia de la sensibilización a otros alimentos, pescado, soja, frutos secos, varía según los hábitos gastronómicos de la población.

Son indicadores de mal pronóstico evolutivo para alergia a proteínas de leche de vaca la no tolerancia a leche a partir de los cuatro años, la polisensibilización a alimentos y la persistencia de IgE sérica elevada para caseína.

En grupos de pacientes con seguimiento a largo plazo, aunque ya sean tolerantes, aparece sensibilización a inhalantes con clínica de rinoconjuntivitis o asma hasta en el 50% de los casos.^{32,64}

Seguimiento y reevaluación

Como el debut clínico suele ocurrir en el primer semestre de vida, la primera revisión se realiza alrededor del año, aproximadamente seis meses tras el cuadro inicial. A partir de ese momento, se revisará al paciente anualmente hasta los 4 años mediante la repetición del estudio alérgico y, si no existen indicadores que la hagan innecesaria o contraindicada, se realizará prueba de provocación / tolerancia controlada.

A partir de los cuatro años, la evolución a tolerancia es más difícil y las reevaluaciones se espaciarán cada dos años. Este colectivo de no tolerantes constituye un grupo de riesgo de reacciones anafilácticas por ingestión de leche como alérgeno oculto,⁶⁵ por lo que deben estar informados y entrenados en el tratamiento precoz de estos cuadros.

Prevención

La mayoría de las publicaciones sobre prevención abordan su efectividad en grupos considerados de riesgo en función de antecedentes familiares de atopia. La determinación de IgE en cordón resulta un método poco sensible y es un dato del que no se dispone habitualmente.

Las estrategias de prevención se plantean a través de dietas de exclusión, generalmente amplias, y para los alimentos más alergénicos (leche, huevo, pescado, frutos secos) durante el embarazo y durante la lactancia materna. También se han utilizado dietas de soja o hidrolizados en lugar de fórmulas adaptadas en los sujetos de riesgo.

En revisiones críticas de artículos sobre la utilidad de dietas durante la gestación,⁶⁶ no se ha encontrado variación respecto a la prevalencia de positividad de pruebas cutáneas para leche, aunque sí para huevo en el primer semestre de vida. Existen datos que advierten acerca de efectos adversos sobre nutrición materno-fetal con dietas amplias de exclusión. En revisiones sobre efectos preventivos de evitación antigénica durante la lactancia,⁶⁷ se concluye fundamentalmente que la dieta (amplia) tiene efecto protector sobre dermatitis atópica en los 12-18 meses de vida, pero no claramente sobre sensibilización a leche. En todos los trabajos se señala la dificultad de mantener cumplimiento de dietas estrictas y la imposibilidad de evitar ingestas inadvertidas o contactos cutáneos.

Otro planteamiento preventivo consiste en mantener lactancia materna con dieta sin lácteos y continuar posteriormente con fórmula con hidrolizado extenso, en lugar de fórmula adaptada. A corto plazo, los resultados son buenos, pero no está clara la actitud posterior respecto al momento de introducción de lácteos. La utilización de las fórmulas hipoalergénicas HA o de baja hidrólisis proteica que se recomiendan en la prevención es muy discutida y probablemente no está justificada.^{68,69,70}

Una posibilidad que hay que tener en cuenta sería la introducción directa y continuada de fórmula adaptada desde el primer momento en individuos de riesgo. Esta actitud no se asocia estadísticamente con alergia a PLV mediada por IgE, pero sí con otras patologías. Esta intervención puede considerarse, pero no debe aconsejarse con ligereza.

Complicaciones

La leche como alérgeno oculto

En nuestras pautas gastronómicas, las proteínas de leche de vaca son un producto ubicuo. Además de su ingestión directa o en derivados -queso, yogur, mantequilla, nata-, se emplea prácticamente en todos los productos de repostería y en muchas preparaciones culinarias de uso habitual que deben ser evitadas cuidadosamente por los pacientes. La mayoría de ellos necesitan alcanzar una cierta dosis para presentar clínica, pero los pacientes con sensibilización anafiláctica pueden reaccionar ante cantidades traza presentes, como alérgeno oculto en otros alimentos⁷¹ como aditivos, contaminantes o incluso por inhalación o contacto. Entre los productos que pueden contener proteínas lácteas, se encuentran: embutidos, margarinas y batidos *vegetales*, algunos tipos de pan, sopas preparadas, horchata, conservas de legumbres, chocolate puro, cubitos de caldo, cefalópodos congelados, caramelos, productos cosméticos, medicamentos y un largo etcétera que incluye incluso guantes de látex.⁷² El problema surge por un etiquetado escaso y ambiguo en el que figuran denominaciones poco conocidas para los pacientes y sus familiares como caseinatos, suero, lactoalbúmina o incluso grasas o proteínas animales.

Otra fuente de contaminación con lácteos surge a través de la utilización por los pacientes de recipientes, utensilios industriales o domésticos, cubiertos, etc., que hayan sido usados previamente con lácteos. En pacientes con sensibilización marcada, se debe recomendar la evitación de comidas no controladas y el consumo de productos industriales.

Los pacientes anafilácticos y sus familias deben ser advertidos de los riesgos de contactos inadvertidos y entrenados en el tratamiento con adrenalina en autoinyector. En niños, esta actitud debe extenderse a las personas con contacto habitual con el paciente en la escuela o guardería, y su entorno. Todas estas medidas deben estar incluidas en un plan de acción.⁷³

Los pacientes con sensibilización menos marcada deben, asimismo, estar instruidos en los pasos que seguir en caso de ingestión de leche, conocer el tratamiento sintomático y tener medicación en su domicilio, todo ello sin obviar la consulta médica.

Alergia a proteínas de leche de vaca no mediada o parcialmente mediada por IgE

Concepto, prevalencia y entidades clínicas

Agrupar una serie amplia de patologías en las que se ha comprobado o se sospecha fundamentalmente la existencia de un mecanismo inmunológico causal y que pueden afectar a cualquier parte del tubo digestivo^{3,74,75,76} y a discutidas patologías respiratorias.

La prevalencia es muy variable por la gran variedad de presentaciones clínicas y por la confusión terminológica con problemas de intolerancia, si bien en publicaciones recientes se insiste en delimitar los cuadros según la nueva nomenclatura.^{2,4,77}

Este tipo de patología suele controlarse en consultas de gastroenterología o de pediatría, pero su conocimiento por parte del alergólogo es necesario para establecer diagnósticos diferenciales, criterios de derivación y porque en algunos casos se encuentra IgE específica para leche con implicaciones clínicas variables. Se trata de un campo donde la colaboración entre distintas especialidades es imprescindible. El diagnóstico se basa fundamentalmente en una clínica compatible y puede apoyarse en datos endoscópicos y anatomopatológicos.⁷⁸ En ocasiones, es preciso realizar prueba de provocación controlada para confirmar el diagnóstico o para comprobar la evolución a tolerancia. Entre los cuadros digestivos se encuentran:

Colitis hemorrágicas, proctocolitis colitis alérgica o eosinófila o proctitis benigna.^{79,80} Se trata de una patología que aparece en el primer año de vida, generalmente en el primer semestre, con frecuencia en niños con alimentación materna,⁸¹ y se caracteriza por la pérdida abundante de sangre roja mezclada con heces en pacientes con excelente estado general. Deben descartarse otras causas locales de sangrado. Las pérdidas hemáticas pueden provocar anemia. La anatomía patológica revela infiltración de eosinófilos en epitelio y lámina propia de mucosa cólica. El tratamiento es la evitación de proteínas de leche de vaca de la dieta del paciente y de la madre si se sigue alimentación materna. Excepcionalmente, se encuentra IgE específica para leche de vaca. El cuadro remite espontáneamente alrededor de los 12 meses de vida.⁸²

Enterocolitis por proteínas de leche de vaca. Corresponde con algunos de los cuadros que se denominaban clásicamente como intolerancia y comprende situaciones transitorias que suelen remitir a partir del año de vida y que pueden cursar según un patrón clínico típico,^{83,84} como cuadros de vómitos repetidos, incoercibles, que comienzan unos 60-90 minutos tras la toma y que se acompañan de afectación del estado general, quejido, distensión abdominal y signos clínicos de hipotensión, incluso aspecto séptico, que ceden lentamente a lo largo de

varias horas. Puede seguirse de una o varias deposiciones diarreicas, pero predominan los síntomas digestivos altos. Si no se repite la exposición, el niño queda asintomático y se reanudan los síntomas con el mismo patrón agudo si se produce nueva ingestión de PLV.

El diagnóstico es clínico. No se identifica IgE específica. La anatomía patológica es inespecífica y no suele realizarse al quedar el paciente totalmente asintomático con la retirada del alimento. En trabajos muy recientes se demuestra un descenso en la expresión de TGF Beta en biopsia de mucosa duodenal.⁸⁵

Enteropatía por PLV. Comprende cuadros de diarrea crónica, vómitos, distensión abdominal de presentación subaguda, junto con escasa ganancia ponderal, que desaparecen tras la retirada de PLV y reaparecen con su introducción.⁸⁶ Se inicia en los tres o seis primeros meses de vida, y remite sobre los dos o tres años de edad. En anatomía patológica de intestino delgado, se encuentra atrofia de vellosidades en diversos grados. Esta entidad ha disminuido de frecuencia desde hace unos años.

Esofagitis y gastroenteritis eosinofílicas. Son cuadros muy infrecuentes que cursan con eosinofilia periférica e infiltración eosinófila de la pared del trato digestivo.⁸⁷ Puede afectar a esófago, estómago e intestino delgado, y los síntomas clínicos dependen del tramo afectado y de la intensidad y profundidad de la afección mucosa. El paciente puede presentar vómitos, síntomas de reflujo gastroesofágico, dolor abdominal, pérdida de peso o incluso estrechamiento esofágico con dificultad para la deglución. Puede presentarse a cualquier edad y no es raro encontrar IgE específica para varios alimentos, entre los que se encuentra la leche de vaca. Si se evidencia sensibilización, se realizará dieta de eliminación de PLV y, una vez controlada la sintomatología y mejorada la lesión anatómica, se reintroducirá el alimento. No siempre se presenta recaída tras la nueva exposición.

Cólico del lactante. Cuadro muy común en todos los lactantes, que aparece en el primer trimestre de la vida y consiste en crisis de llanto inexplicable y agitación, con flexión de extremidades inferiores y con frecuencia abdomen distendido.⁸⁸ Su aparición suele ser vespertina y ceden espontáneamente o tras expulsión de heces o gases. Se consideran patológicos si persisten más de tres horas al día más de tres días por semana, durante más de 3 semanas. Puede presentarse en niños con lactancia artificial o materna. No se evidencia IgE específica para leche, pero entre otros abordajes terapéuticos se encuentra la sustitución de PLV por fórmulas de hidrolizados o supresión de PLV de la dieta materna.⁸⁹ Se valorará la necesidad de intervención teniendo en cuenta que se trata de un problema autolimitado en el tiempo, que no se prolonga más allá del primer semestre.

Hemosiderosis pulmonar. Síndrome de Heiner. Dentro de las hemosiderosis primarias se encuentra el cuadro descrito en 1962 por Heiner,⁹⁰ consistente en tos crónica persistente, infiltrados pulmonares cambiantes, anemia y diarrea, junto con estacionamiento o pérdida ponderal, y en el que describió la presencia en suero de precipitinas a leche de vaca, con mejoría de los síntomas tras intervención dietética. A partir de estas experiencias, entre los años 1965 y 1980, diversos autores⁹¹ describen cuadros semejantes de tos, fiebre, hemoptisis, neumonías de repetición, estacionamiento ponderal y anemia, con hallazgo de siderófagos en jugo gástrico, precipitinas para leche y mejoría clínica tras supresión de leche de la dieta.

La relación entre precipitinas a leche y hemosiderosis pulmonar permanece oscura, muy pocas veces puede comprobarse una relación causa efecto como único factor y es un tema sobre el que existen pocas publicaciones recientes.

Tratamiento

En términos generales, el tratamiento es semejante en todos los tipos de alergia a proteínas de leche de vaca y consiste en realizar una dieta estricta de evitación de leche, derivados y productos que la contengan, mientras no se compruebe tolerancia.

La utilización de fármacos preventivos, como el cromoglicato sódico o los antihistamínicos, no resulta eficaz.

Se han comunicado experiencias concretas de inducción de tolerancia en alergia mediada por IgE^{92,93,94,95} sin que se trate por el momento de un tratamiento que se plantee, salvo en circunstancias excepcionales.

Lactantes y niños pequeños

Si el paciente sigue lactancia materna, se aconsejará continuar con ésta y la madre seguirá una dieta sin leche de vaca. Si va a continuar con lactancia artificial, se recurrirá a fórmulas especiales. La leche de otros mamíferos es habitualmente mal tolerada,⁹⁶ salvo sensibilizaciones muy débiles o situaciones anecdóticas (leche de burra).⁹⁷

En las fórmulas de sustitución de PLV, las proteínas de leche se han modificado por hidrólisis química o enzimática, o bien se fabrican directamente a partir de proteínas de soja o de aminoácidos de síntesis.

Fórmulas con hidrolizado de PLV. Comprenden hidrolizados exclusivos de proteínas séricas, de caseína, de ambas a 40/60 como las fórmulas convencionales y un hidrolizado de colágeno de cerdo y soja.

Existen en el mercado productos con **hidrólisis parcial o de bajo grado**, también llamadas **hipoantigénicas o HA**. El peso molecular de sus proteínas debe ser inferior a 10.000-20.000 D y el resto de los nutrientes es semejante a las fórmulas convencionales (grasa y lactosa). Su introducción, relativamente reciente, se basó en indicación de prevención en sujetos de riesgo. No están indicadas en el tratamiento de los lactantes con alergia comprobada a PLV ya que mantienen actividad antigénica residual.

Fórmulas con **alto grado de hidrólisis o hipoalergénicas**. Sus proteínas deben estar constituidas por péptidos de peso molecular inferior a 5.000 D. Hasta hace unos años todos los preparados con alto grado de hidrólisis presentaban también cambios en cuanto a hidratos de carbono (sin lactosa). En la actualidad, existen algunos preparados que contienen lactosa. Las fórmulas con alto grado de hidrólisis que no contienen lactosa se denominan también **fórmulas semielementales**. El mayor grado de hidrólisis implica mal sabor por la presencia de aminoácidos azufrados. Este sabor puede evitarse parcialmente empleando distinto sistema enzimático o extracción por solventes y filtración con carbón activado. Algunos de estos preparados sustituyen un porcentaje variable de la grasa por triglicéridos de cadena media MCT más fácilmente absorbibles en problemas digestivos. Los hidrolizados extensos son habitualmente bien tolerados incluso por pacientes con sensibilización anafiláctica, pero algunos pacientes con sensibilización muy marcada tienen clínica que puede presentarse inicialmente desde su introducción o desarrollarse posteriormente.^{98,99}

Fórmulas elementales. Sus proteínas son aminoácidos de síntesis y los hidratos de carbono son polímeros de glucosa o dextrinomaltosa. No contienen moléculas potencialmente alérgicas¹⁰⁰ pero su sabor no es agradable y su coste es más elevado.

Todos los hidrolizados y las formulas elementales son causa de cambios en el aspecto (color verdoso y consistencia semilíquida) de las deposiciones. Los productos que contienen glucosa pueden originar diarrea osmótica.

Fórmulas de soja. Estas fórmulas están constituidas por aislados de proteína de soja con tratamientos físicos para aumentar su digestibilidad y reducir la actividad de los inhibidores de la tripsina; actualmente llevan incorporada L-metionina, L-carnitina y taurina, con lo que se solventan sus mayores inconvenientes. No contienen lactosa. Aunque la soja es una leguminosa y se ha descrito como potencialmente sensibilizante, en la práctica son muy bien toleradas por los alérgicos a PLV.^{101,102} Por otra parte, su sabor es bueno, su coste es inferior al de los hidrolizados y no guarda ninguna relación antigénica con proteínas lácteas; constituyen, pues, una buena opción como fórmula de sustitución.

	Fórmula de soja	Hidrólisis extensa Hipoalergénicos eFH*	Hidrólisis parcial Hipoantigénicos pFH	Fórmulas de aminoácido F. elementales
Alergenicidad	+	+	+++	-
Sabor	+++	+	++	-
Coste	+	+++	++	++++
Valor nutricional	++	++	+++	++
Lactosa	-	-*	+	-

*Actualmente, algunos eFH contienen lactosa. Si no es así, se denominan también fórmulas semielementales.

Composición en principios inmediatos de las fórmulas de inicio, los hidrolizados de alto grado y las fórmulas elementales:⁷⁶

Reproducidas de Pedrón Giner C. y Alonso Lebrero E. de *Reacciones adversas a proteínas a PLV* Inf Ter Sist Nac Salud 2002; 26 141-151. Con autorización de los autores.

	Fórmulas inicio	Fórmulas semi-elementales	Fórmulas extensamente hidrolizadas	Fórmulas elementales
Proteínas	Caseína / seroproteínas 40/60	Alto grado de hidrólisis	Alto grado de hidrólisis	Aminoácidos sintéticos
Grasas	LCT	MCT/LCT	LCT	MCT/LCT o LCT
Carbohidratos	Lactosa	Polímeros de glucosa, almidón, sacarosa	Preferentemente lactosa	Polímeros de glucosa, almidón, sacarosa

MCT: Triglicéridos de Cadena Media. LCT: Triglicéridos de Cadena Larga.

Características de las fórmulas de soja y fórmulas comercializadas

Productos comercializados		Fórmula de soja
Alsoy (Nestlé)	PROTEÍNAS	Aislado proteico de soja
Blemil Plus 1y 2 soja (Ordesa)		L-metionina, L-carnitina, taurina
Isomil (Abbott)	GRASAS	Vegetal (LCT)
Miltina Soja (Milte)		
Nutribén soja SMA (Alter)	CARBOHIDRATOS	NO LACTOSA
Nutrisoja (Nutricia)		Polímeros de glucosa, almidón,
Prosobee (Mead Johnson)		sacarosa
Som 1 y 2 (Milupa)		
Velactín (Novartis)		

LCT: Triglicéridos de Cadena Larga.

Características de los preparados de alto grado de hidrólisis comercializados

Nombre comercial	Grasas	Carbohidratos
Hidrolizados de caseína		
Nutramigén (Mead Johnson)	Vegetal LCT	Polímeros de glucosa Almidón
Nutribén hidrolizada (Alter)	Vegetal LCT	Polímeros de glucosa
Pregestimil (Mead Johnson)	Vegetal LCT/MCT (55%)	Polímeros de glucosa Almidón
Hidrolizados de seroproteínas		
Alfaré (Nestlé)	Láctea Vegetal LCT/MCT (48%)	Polímeros de glucosa Almidón
Almirón Pepti (Nutricia)	Vegetal LCT	Polímeros de glucosa Lactosa
Nieda Plus (Abbott)	Vegetal LCT/MCT (20%)	Polímeros de glucosa Sacarosa
Peptinaut Junior (Nutricia)	Vegetal LCT/MCT (50%)	Polímeros de glucosa
Hidrolizados de caseína / seroproteínas		
Blemil Plus FH (Ordesa)	Vegetal LCT/MCT (15%)	Polímeros de glucosa Almidón
Damira (Novartis)	Vegetal LCT/MCT (22%)	Polímeros de glucosa Almidón
Hidrolizados de soja y colágeno		
Pregomín (Milupa)	Vegetal LCT	Polímeros de glucosa Almidón

MCT: Triglicéridos de Cadena Media. LCT: Triglicéridos de Cadena Larga.

Fórmulas elementales

Nombre comercial	Grasas	Carbohidratos
Damira Elemental, Vivonex pediátrico (Novartis)	Vegetal LCT/MCT (68%)	Polímeros de glucosa Almidón
Neocate (SHS)	Vegetal LCT/MCT (5%)	Polímeros de glucosa
Neocate Advance (SHS)	Vegetal LCT/MCT (25%)	Polímeros de glucosa
Nutri 2000 junior (Nutricia)	Vegetal LCT/MCT (1,3%)	Polímeros de glucosa

MCT: Triglicéridos de Cadena Media. LCT: Triglicéridos de Cadena Larga.

Todos los preparados para la alimentación del lactante con alergia o intolerancia a proteínas de leche de vaca, hasta los dos años de edad, están financiados por el Sistema Nacional de Salud, según recoge la Orden Ministerial de 2 junio 1998 (BOE 139 de 11-06-1998).

En los niños que siguen presentando alergia a la leche a partir de los dos años, es necesario un informe adicional anual del médico responsable.

Niños mayores y adultos con alergia a proteínas de leche de vaca

Aunque en un sentido estricto los aportes lácteos no son imprescindibles y existen otros alimentos ricos en calcio, nuestras pautas gastronómicas culturales nos imponen la necesidad de sustituir la leche por productos organolépticamente semejantes. Pueden seguir utilizándose las fórmulas indicadas anteriormente, pero su sabor y coste las hacen mal aceptadas. Muchos pacientes prefieren utilizar sucedáneos de leche comercializados en forma de batidos de soja o almendra, que resultan más económicas, de buen sabor, son fáciles de conseguir en herbolarios y grandes superficies, y tienen utilidad en elaboración de recetas de cocina. Su valor nutritivo es muy variable y nunca deben utilizarse como sustitutos de fórmulas especiales en lactantes y niños pequeños.

Introducción de otros alimentos

En el lactante alérgico a PLV, la introducción de los alimentos en la dieta se realizará siempre más tardíamente y más cautelosamente que en los demás niños. Puede ser necesaria una prueba controlada de tolerancia para algunos alimentos de frecuente asociación con sensibilización a leche si el paciente ha presentado estudio alérgico positivo. Véase figura 3.

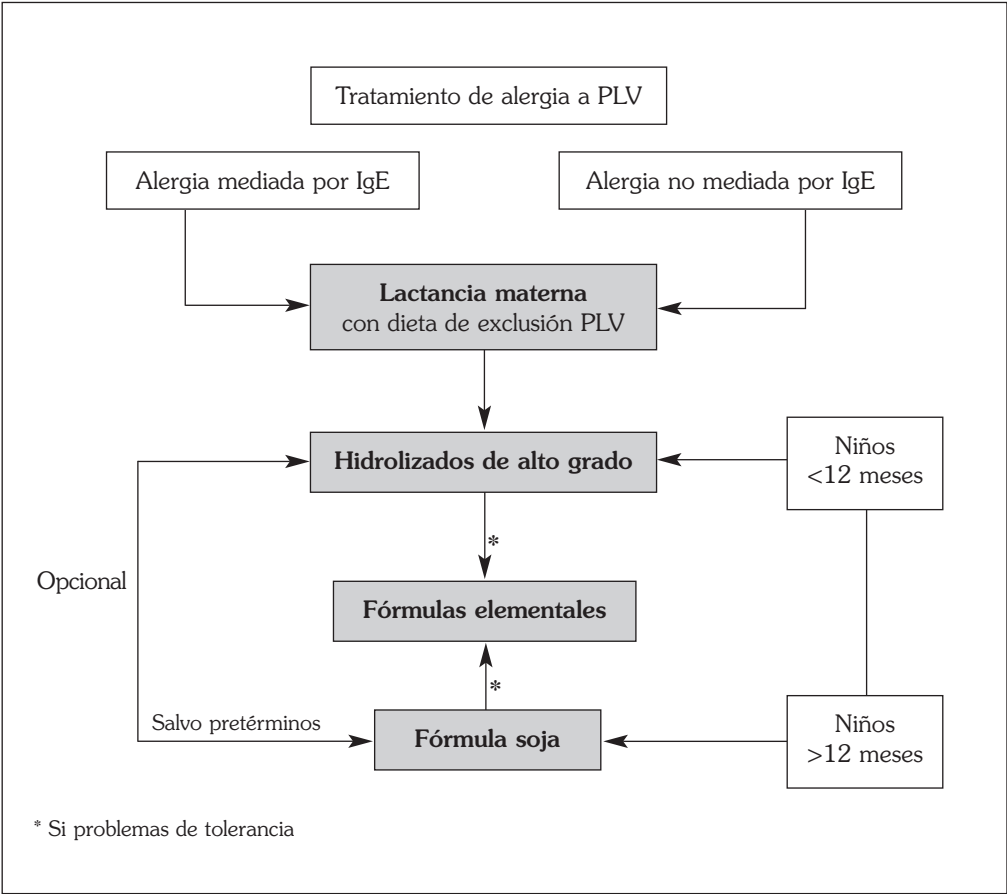


Figura 3. Algoritmo de tratamiento.

Criterios de derivación desde Atención Primaria

El buen pronóstico a medio plazo, la facilidad del tratamiento de sustitución, la escasa gravedad de algunos casos y los problemas para un acceso rápido a la Atención Especializada, generalmente hospitalaria, condicionan en muchas ocasiones el que los pacientes no se remitan al alergólogo o se deriven tardíamente.

Sin embargo, antes de realizar una dieta prolongada, resulta imprescindible realizar un diagnóstico preciso que debe ser reevaluado periódicamente mediante provocación controlada. Además, la alergia a leche no se comporta necesariamente como un proceso autolimitado, sino que, en muchos casos, marca el comienzo de la llamada *marcha atópica*, con alergia a otros alimentos, dermatitis atópica y asma. La sensibilización a leche es, tras la sensibilización a huevo, el marcador más temprano de futuras enfermedades atópicas.¹⁰³ Todo ello hace necesario un control lo más precoz posible por el alergólogo.

Bibliografía

1. JOHANSSON SGO, HOURRICANE JOB, BOUSQUET J, BRUIJNZEEL-KOOMEN C, DREBORG S, HAAHTELA T ET AL. Position Paper. A revised nomenclature for allergy. *Allergy* 2001; 56: 813-24.
2. BAHNA SL. Cow's milk allergy versus cow milk intolerance. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002 Dec; 89 (6 suppl 1) 56-60.
3. SAMPSON HA, ANDERSON JA. Summary and recommendations: Classification of gastrointestinal manifestations due to immunologic reactions to food in infants and young children. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2000; 30: suppl 1: 87-94.
4. HOST A. Frequency of cow's milk allergy in childhood, *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002 Dec; 89 (6 suppl 1) 33-7.
5. HOST A, HUSBY S, OSTERBALLE O. A prospective study of cow's milk allergy in exclusively breast-fed infants. *Acta Paediatr. Scand.* 1988; 77: 662-670.
6. SANZ ORTEGA J, MARTORELL A, MICHAVILLA A, NIETO A Y GRUPO DE TRABAJO PARA ALERGIA ALIMENTARIA. Estudio de la incidencia mediada por IgE frente a la proteína de leche de vaca en el primer año de vida. *Ann Esp Pediatr* 2001; 53: 536-539.
7. GARCÍA ARA MC, BOYANO MT, DÍAZ PENA JM, MARTÍN MUÑOZ F, PASCUAL C, GARCÍA SÁNCHEZ G, MARTÍN ESTEBAN M. Incidencia de Alergia a leche de vaca y su repercusión en el consumo de hidrolizados en la Comunidad de Madrid. *An. Pediatr.* 2003; 56: 100-105.
8. Alergia a alimentos. En: Factores epidemiológicos, clínicos y sociológicos de las enfermedades alérgicas en España. 1995 Edit Seaic-Alergia e Inmunología Abelló; cap 8: 163-183.
9. CRESPO JF, PASCUAL C, BURKS AW, HELM RM, ESTEBAN MM. Frequency of food allergy in a pediatric population from Spain. *Pediatr. Allergy Immunol.* 1995; 6: 39-43.
10. BUENO-LOZANO O, LÁZARO A. Lactancia materna en Nutrición en pediatría. Bueno M, Sarriá A, Pérez-González JM. 1999. Ediciones Ergón. Madrid. cap 13, 125-135.
11. HANSON LA. Breastfeeding provides passive and likely long-lasting active immunity. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998; 81: 523-537.
12. MARTÍN ESTEBAN M, BONÉ CALVO J, MARTORELL ARAGONÉS A, NEVOT FALCÓ S, PLAZA MARTÍN AM. Adverse reactions to cow's milk proteins. *Allergol et Immunopathol.* 1998; 26: 171-94.
13. MONERET-VAUTRIN DA. Allergie au lait de vache. *Allergie et Immunologie.* 1999; 6: 201-9.
14. DE JONG MH, SCHARP-VAN DER LINDEN VTM, AALBERSEN RC, OOSTING J, TIJSSEN JP, DE GROOT CJ. Randomised controlled trial of brief neonatal exposure to cow's milk on the development of atopy. *Arch. Dis. Child.* 1998; 79: 126-130.
15. SAARINEN KM, JUNTUNEN-BACKMAN K, JARVENPAA AL, KUITUNEN P, LOPE L, RENLUND M, SIVOLA M, SAVILAHTI E. Supplementary feeding in maternity hospitals and the risk of cow's milk allergy: A prospective study of 6209 infants. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 457-61.
16. SAARINEN KM, SAVILAHTI E. Infant feeding patterns affect the subsequent immunological features in cow's milk allergy. *Clinical and Experimental Allergy* 2000; 30 (3) 400-6.
17. SAARINEN KM, VAAARALA O, KLEMETTI P, SAVILATHI E. Transforming growth factor-beta1 in mother's colostrums and immune responses to cow's milk proteins in infants with cow's milk allergy. *J Allergy Clin. Immunol.* 1999; 104: 1.093-8.
18. JONES CA, WARNER JO. Breast milk as an alternative source of cytokines for offspring. Editorial. *Clinical and Experimental Allergy* 2000, 30; 599-601.
19. JÄRVINEN K M, LAINE S, SUOMALAINEN H. Defective tumour necrosis factors. Alpha production in mother's milk is related to cow's milk allergy in suckling infants. *Clinical and Experimental Allergy* 2000; 30; 637-643.
20. BÖTTCHER MF. Cytokines in breast milk from allergic and nonallergic mothers. *Pediatr Res* 2000; 47 (1): 157-62.
21. WAL J M. Cow's milk proteins/allergens. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002 Dec; 89 (6 suppl 1) 3-10.

22. DOCENA GH, FERNÁNDEZ R, CHIRDO FG, FOSSATI CA. Identification of casein as the major allergenic and antigenic protein of cow's milk. *Allergy* 1996; 51: 412-416.
23. CHATCHATEE P, JÄRVINEN K, BARDINA L, VILA L, BEYER K, SAMPSON H. Identification of IgE and Ig G binding epitopes on Beta and alfa casein in cow's milk allergic patients. *Clin Exp Allergy* 2001; 31: 1.256-62.
24. JÄRVINEN KM , CHATCHATEE P, BARDINA L, BEYER K, SAMPSON HA. IgE and IgG epitopes on alfa-lactalbumina and beta-lactoglobuline in cow's milk allergy. *Int Arch Allergy Immunol* 2001; 126: 111-8.
25. JÄRVINEN K BEYER K, VILA L, CHATCHATEE P, BUSSE, SAMPSON. B-cell epitopes as a screening instrument for persistent cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110: 293-7
26. WERFEL S, COOKE SK, SAMPSON HA. Clinical reactivity to beef in children allergic to cow's milk. *J. Allergy Clin Immunol.* 1997; 99: 293-300.
27. RESTANI P, BERETTA B, FIOCCHI A, BALLABIO C, GALLI CL. Cross-reactivity between mamalian proteins. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002; 89 (6 supp1) 11-5.
28. FIOCCHI A, RESTANI P, RIVA E, QUALIZZA R, BRUNI P RESTELLI AR, GALLI CL. Meat allergy: Specific IgE to BSA and OSA in atopic beef sensitive children. *J. Am. Coll Nutr* 1995; 14: 3: 239-44.
29. KANNY G, HAUTELOCQUE C, MONERET-VAUTRIN D. Food anaphylaxis to bovine serum albumin. *J Allergy Clin Immunol.* 1998; 101: 1: 137-140.
30. COMITÉ DE REACCIONES ADVERSAS A ALIMENTOS, IBÁÑEZ MD, ALONSO E, BLANCO C, CISTERÓ AM, CUESTA J, FERNÁNDEZ-RIVAS M, FLORIDO JF, G^a FIGUEROA B, LAFFOND E, MARTÍN F, NIETO A, RICO M A, RODRÍGUEZ J. Metodología diagnóstica en la alergia a alimentos. *Alergol. Inmunol Clin.* 1999; 14: 2: 50-62.
31. VASWANI SK, SAMPSON HA, CHANG B, HAMILTON RG. Adult-onset sensitisation to casein after occupational exposure to aerosolized Tryptone power. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1999; 104: 5: 1.108-1.109.
32. ALONSO E, FERNÁNDEZ L, SOMOZA ML. Alergia a leche y huevo en niños. *Alergol Inmunol Clin* 2001; 6: 96-110.
33. JÄRVINEN KM, MAKINEN-KILJUNEN S, SOUMALAINEN H. Cow's milk challenge through human milk evokes immune responses in infants with cow's milk allergy. *J. Pediatr* 1999; 135: 506-12.
34. SAMPSON H, SICHERER S. Eczema and food Hypersensitivity. *Immunology and Allergy Clinics of North America* 1999; 19: 3: 496-518.
35. JONES S. Triggers of atopic dermatitis. *Immunology and Allergy Clinics of North America* 2002; 22: 1: 55-72.
36. IACONO G, CARROCCIO A, CAVATAIO F, MONTALTO G, KAZMIERSKA I, LORELLO D ET AL. Gastroesophageal reflux and cow's milk allergy in infants: A prospective study. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 97: 822-827.
37. SALVATORE S, VANDERPLAS Y. Gastroesophageal reflux and cow milk allergy: Is there a link? *Pediatrics* 2002; 110: 5: 972-84.
38. IBÁÑEZ MD, MARTÍNEZ M, MUÑOZ MC, ROSALES MJ, ALONSO E, LASO MT. Valoración de las pruebas diagnósticas en alergia a alimentos. *Allergol et Immunopathol* 1996; 24:6-17.
39. COOMBS RRA, HOLGATE ST. Allergy and cot death: with special focus on allergic sensitivity to cow's milk and anaphylaxis. *Clin Exp Allergy* 1990; 20: 359-366.
40. ALVARADO MI, ALONSO E, G^a ÁLVAREZ M, IBÁÑEZ MD, LASO MT. Persistencia de sensibilización a proteínas de leche de vaca: estudio clínico. *Allergol et Immunopathol.* 2000. vol 28 n° 3; 189: 22.
41. SAMPSON H. A comparative study of commercial food antigen extracts for the diagnosis of food hypersensitivity. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1988; 82: 718-726.
42. NORGAARD A, SKOV PS, BINDSLEV-JENSEN C. Egg and milk allergy in adults: comparison between fresh foods and commercial allergen extracts in skin prick test and histamine release from basophils. *Clinical and Experimental Allergy* 1992; 22: 940-947.

43. GARCÍA ARA MC, BOYANO MARTÍNEZ MT, DÍAZ PENA JM, MARTÍN MUÑOZ F, RECHE FRUTOS M, MARTÍN ESTEBAN 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.
44. EIGENMANN PA, SAMPSON HA. Interpreting skin prick tests in the evaluation of food allergy in children. *Pediatr Allergy Immunol* 1998; 9: 186-191.
45. VANTO T, JUNTUNEN-BACKMAN K, KALIMO K, KLEMOLA T, KOIVIKKO AKOSKINEN P 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: 837-842.
46. SPORIK R, HILL DJ, HOSKING CS. Specificity of allergen Skin testing in predicting positive open food challenges to milk, egg and peanut in children. *Clinical and Experimental Allergy*; 2000; 30: 1.540-46.
47. SAMPSON H, HO DG. Relationship between food-specific IgE concentrations and the risk of positive food challenges in children and adolescents. *J. Allergy Clin Immunol*. 1997; 100: 4: 444-451.
48. JAMES JM, SAMPSON HA. Immunologic changes associated with the development of tolerance in children with cow milk allergy. *The Journal of Pediatrics* 1992; 121: 3: 371-377.
49. MARTÍN-MUÑOZ F, DÍAZ PENA JM, GARCÍA ARA MC, BOYANO T, PASCUAL C, BLANCA M, MARTÍN ESTEBAN M. Factores predictivos de tolerancia en niños con alergia a alimentos. *Alergología e Inmunología Clínica* 2001; 6: Extr. 2: 126-33.
50. SICHERER S H, SAMPSON. Cow's milk protein-specific IgE concentrations in two age groups of milk-allergic children and in children achieving clinical tolerance. *Clinical and experimental Allergy* 1999; 29: 507-512.
51. SAMPSON HA. Utility of food-specific IgE concentrations in predicting symptomatic food allergy *J Allergy Clin Immunol*; 2001; 107: 5: 891-6.
52. VILA L. Role of conformational and linear epitopes in the achievement of tolerance in cow's milk allergy. *Clin Exp Allergy* 2001; 31 (10): 1.599-606.
53. BENLOUNES N, CANDALH C, MATARAZZO P, DUPONT C, HERMAN M. The time-course of milk antigen-induced TNF-alpha secretion differs according to clinical symptoms in children with cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 1999; 104: 863-9.
54. ISOLAURI E, TURJANMAA K. Combined skin prick and patch testing enhances identification of food allergy in infants with atopic dermatitis. *J. Allergy Clin. Immunol*. 1996; 91: 1: 9-15.
55. NIGGEMANN B, REIBEL S, WAHN U. The atopic patch test (APT) a useful tool for the diagnosis of food allergy in children with atopic dermatitis. *Allergy* 2000; 55: 281-285.
56. MAJAMAA H, TURJANMAA K, KAUTIAINEN H, HOLA K, MOISIO P. Cow's milk allergy: diagnostic accuracy of skin prick and patch tests and specific IgE. *Allergy* 1999; 54: 346-51.
57. MARTORELL A, GARCÍA C, FEBRER I, RODRÍGUEZ M, DE LA CUADRA J. Implicación de la alergia a alimentos en la dermatitis atópica. *Alergología e Inmunopatología Clínica* 2001; 6: extr. 2: 86-94.
58. DUTAU G. Allergies alimentaires et alternatives diagnostiques: test de provocation labial, test de provocation oral. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2000; 40: 728-40.
59. MARTÍNEZ MI, VICENTE ME, GÓMEZ S, FUENTES V, MARTÍN MA, PÉREZ T, ZAPATERO L. Provocaciones labiales con alimentos. *Alergología e Inmunopatología. Clínica*. 2000; 15: Extr. 3: 47.
60. MORENO A, ALONSO E, BEITIA JM, RICO P, ZAPATERO L, MARTÍNEZ MI. Utilidad del test de frotamiento en el diagnóstico de alergia alimentaria. *Alergología e Inmunología Clínica*; 2002: 17 extr 2: 208.
61. PLAZA AM, MARTÍN MATEOS MA, GINER MT, SIERRA JI. Challenge testing in children with cow milk protein allergy. *Allergol et Immunopathol* 2002; 29: 50-54.
62. HOST A. Clinical course of cow's milk protein allergy and intolerance. *Pediatr Allergy Immunol* 1998; 9 (supp11) 48-52.

63. BISHOP JM, HILL DJ, HOSKING CS. Natural history of cow milk allergy: Clinical outcome. *The Journal of Pediatrics*. 1990; 116: 862-867.
64. HOST A, HALKEN S, JACOBSEN HP, ESTMANN A, MORTENSEN S, MYGIL S. The natural course of cow's milk protein allergy/intolerance. *J. Allergy Clin Immunol*. 1997; 99; 1: S490: 1988.
65. ALVARADO MI, ALONSO E, ÁLVAREZ M MG, IBÁÑEZ MD, MUÑOZ MC, LASO MT. Sensibilización persistente a proteínas de leche de vaca. *Estudio Clínico. Alergología e Inmunopatología Clínica*. 2000; 15: Extr 3: 19-20.
66. KRAMER MS. Maternal antigen avoidance during pregnancy for preventing atopic disease in infants of women at high risk (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 1999.
67. KRAMER MS. Maternal antigen avoidance during lactation for preventing atopic disease in infants of women at high risk (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 1999.
68. ELX BM, MILLER-TEICHER G, VANDERPLAS Y. Preventive possibilities within the context of cow's milk allergy. *A.CI International* 2000; 12: 2: 68-76.
69. Committee on Nutrition 1999-2000 American Academy of Pediatrics. Hypoallergenic infant formulas. *Pediatrics* 2000; 106: (2 pt 1): 346-9.
70. OLDAEUS G, ANJOU K, BJÖRKESTÉN B, MORÁN JR, KJELLMAN NIM. Extensively and partially hydrolysed infant formulae for allergy prophylaxis. *Arch Dis Child* 1997; 77: 4-10.
71. STEINMAN H. "Hidden" allergens in foods. *J Allergt Clin Immunol* 1999; 98:241-250.
72. YLITALO L, MÄKINEN-KILJUNEN S, TURJANMAA K, PALOSUO T, REUNALA T. Cow's Milk casein, a hidden allergen in natural rubber latex gloves. *J Allergy Clin. Immunol* 1999; 104: 177-80.
73. ALONSO E, ZAPATERO L, MARTÍNEZ MI. Educación del paciente alérgico: prevención de riesgos y tratamiento. *Anales de Pediatría. Protocolos Diagnósticos y Terapéuticos en Pediatría (en prensa)*.
74. SAMPSON HA. Food allergy. Part 1. Immunopathogenesis and clinical disorders. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 717-28.
75. MARTÍN ESTEBAN M, POLANCO ALLUÉ I. Gastroenteropatías inducidas por alimentos. Enfermedades alérgicas inducidas por alimentos no exclusivamente mediadas por IGE. *Alergol Inmunol Clin* 2001; 16 (Extr. n° 2) 79-94.
76. PEDRÓN GINER C, ALONSO LEBRERO E. Reacciones adversas a proteínas de leche de vaca. *Inf Ter Sist Hac Salud* 2002; 26: 141-151.
77. SAMPSON HA. Food Allergy. *J Allergy Clin. Immunol* 2003; 11. S540-7.
78. MAGAZZÚ G, SCOGLIO R. Gastrointestinal manifestations of cow's milk allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002; 89 (Suppl): 65-68.
79. LAKE A. Food-induced eosinophilic proctocolitis. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2000; 30: S58-S60.
80. MACHIDA H, CATTO A, GRANT D, TREVENEN C, BRENT S. Allergic colitis in infancy. Clinical and pathologic aspects. *J. Pediat Gastroenterol Nutr.* 1994, 9: 1: 22-26.
81. WILSON N, SELF T, HAMBURGUER R. Severe cow's milk induced colitis in a exclusive breast-feed neonate. *Clinical Pediatrics* 1990; 29: 2: 77-80.
82. ARMISÉN A, SANCHO B, ALMARAZ E, PRIETO G, POLANCO I. Colitis inducida por alérgeno alimentario. Presentación de 20 casos. *An. Esp. Pediatr.* 1996; 44: 21-24.
83. SICHERER S, EIGENMANN P, SAMPSON H. Clinical features of food protein-induced enterocolitis syndrome. *J Pediatr* 1998; 133: 214-9.
84. SICHERER S. Food protein-induced enterocolitis syndrome: Clinical perspectives.. *J. Pediat Gastroenterol. Nutr.* 2000; 30: suppl 1: 45-9.
85. CHUNG H L, HWANG J B, PARK J, KIM S G. Expression of transforming growth factor Beta 1, Transforming growth type I and II receptors, and TNF alfa in the mucosa of the small intestine in infants with food protein-induced enterocolitis syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109: 150-4.

86. VITORIA JC, DALMAU J, ROS L, OLIVERA JE, SÁNCHEZ-VALVERDE F. Grupo de trabajo de la Sociedad española de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica de la AEP. Enteropatía sensible a proteínas de leche de vaca. *An. Esp. Pediat.* 1995; 42: 355-360.
87. ORESTEIN S R AM. The spectrum of pediatric eosinophilic esophagitis beyond infancy: a clinical series of 30 children. *J Gastroenterol* 2000; 95 (6): 1.422-30.
88. HILL DJ, HOSKING CS. Infantile colic and food hypersensitivity. En: *Food Allergy: Adverse reactions to food and food additives*. Metcalfe DD, Sampson HA, Simon RA. 2ª Edición 1997. Blackwell Science, 259-268.
89. HILL DJ HUDSON IL, SHEFFIELD IJ, SHELTON MJ, MENAHEM S, HOSKING CS. A low allergen diet is a significant intervention in infantile colic: results of a community-based study. *J Allergy Clin Immunol.* 1995; 96 (6 pt 1): 886-92.
90. HEINER DC, SEARS JW, KNIKER WT. Multiple precipitins to cow's milk in chronic respiratory disease. *American Journal of Diseases of Children.* 1962; 103: 40-60.
91. BOAT T, POLMAR S, WHITMAN V, KEINERMAN J, STERN R, DOERSHUK. Hyperreactivity to cow milk in young children with pulmonary hemosiderosis and cor pulmonale secondary to nasopharyngeal obstruction. *J. Pediatrics* 1975; 87: 23-29.
92. POISSON A, THOMAS G, JEAN -LANDIS N, GIAUFRE E. Accoutumance rapide par voie orale au lait de vache dans un cas d'allergie alimentaire sévère chez l'enfant. *Rev Fr, Allergol.* 1987 27: 1: 31-32
93. PATRIARCA G, SCHIAVINO D, NUCERA E, SCHINCO G, MILANI A, GASBARRINI GB. Food Allergy in children: Results of a standardized protocol for oral desensitization. *Hepato-Gastroenterology* 1998; 45: 52-58.
94. BAUER A, EKANAYAKE S, WINGGER-ALBERTI, EISNER P. Oral rush desensitization to milk Allergy 1999; 54: 894-5.
95. MARTORELL A, PÉREZ C, CERDÁ JC, FERRIOLS E, VILA R, ÁLVAREZ V. Inducción de tolerancia clínica en alérgicos a leche de vaca. *Allergol. et Immunopathol.* 2002; 30: 3: 183.
96. SPURGIN P, WALTER M, SCHILTZ E, DEICHMANN K, FORSTER J, MUELLER H. Allergenicity of alfa-caseins from cow, sheep and goat. *Allergy* 1997; 52: 293-298.
97. CARROCCIO A, CAVATAIO F, MONTALTO G, D'AMICO D, ALABRESE L, IACONO. Intolerance to Hydrolysed cow's milk protein in infants: clinic characteristics and dietary treatment. *Clinical and Experimental Allergy.* 2000; 30: 1.597-1.603.
98. RAGNO V, GIAMPIETRO PG, BRUNO G, BUSINCO L. Allergenicity of milk protein hydrolysate formulae in children with cow's milk allergy. *Europ J Pediatr* 1993; 152: 760-2.
99. DE BOISSEU D, DUPONT C. Time course of allergy to extensively hydrolyzed cow's milk proteins in infants. *J. Pediatrics* 2000; 136: 119-20.
100. SICHERER S, NOONE S, BARNES-KOERNER C, CHRISTIE L, WESLEY BURKS A SAMPSON H. Hypoallergenicity and efficacy of a aminoacid-based formula in children with cow's milk and multiple food hypersensitivities. *J Pediatrics* 2001; 138: 688-93.
101. SAMPSON HA, ZEIGER RS, BOCK SA, BURKS AW. Prevalence of soy allergy in young children with milk allergy. *J. Allergy Clin Immunol* 1997; 99: 1: S490: 1989.
102. KLEMOLA T, VANTO T, JUNTUNEN-BACKMAN K, KALIMO K, KORPELA R, VARJONEN E. Allergy to soy formula and to extensive hydrolyzed whey formula in infants with cow's milk allergy: A prospective, randomized study with a follow-up to the age of 2 years. *J Pediatr.* 2002; 140: 219-24.
103. KULIG M, BERGMANN R, KLETTE U, WAHN V, TACKE U WAHN U, AND THE MULTICENTER STUDY GROUP. Natural course of sensitization to food and inhalant allergens during the first 6 years of life. *J. Allergy Clin Immunol.* 1999; 103: 1.173-9.