

## HIPERSENSIBILIDAD A PROTEÍNAS DE LECHE DE VACA.

### INDUCCIÓN A LA TOLERANCIA ORAL

#### **RESÚMEN**

El uso de la inducción a la tolerancia oral para la alergia a las proteínas de leche de vaca es una alternativa a tener en cuenta como medida terapéutica. Compararemos dos grupos de edad en los que se inició la ITO, siendo un primer grupo en menores de 1 año y el otro grupo aquellos mayores al año.

Estudio descriptivo observacional centrado en una población de pacientes infantiles obtenidos de las consultas de Alergología del Hospital Infantil Miguel Servet de Zaragoza en relación con procesos de hipersensibilidad o alergia a las proteínas de leche de vaca (APLV) en los que se ha iniciado una pauta de inducción a la tolerancia oral (ITO) a las mismas.

Se trata de un total de 53 pacientes divididos en dos grupos (menores y mayores a un año) con antecedentes de cuadro compatible con APLV en los que se inició la ITO y se describe la evolución en ciertos parámetros, como la tolerancia oral a las proteínas de leche tanto en el primer como segundo año, la evolución en los niveles de IgE específica a las distintas fracciones de las proteínas de leche de vaca (leche entera, alfa-lactoalbúmina, beta-lactoglobulina, caseína y en los casos en los que se dispone con leche de oveja y de cabra) y las sensibilizaciones concomitantes que pudieran existir, centrándonos en las proteínas del huevo por su aparición a dichas edades.

#### **ANTECEDENTES:**

El interés que ocasiona la patología alérgica ha aumentado en los últimos años a razón de un mayor número de casos descritos, con el consiguiente aumento de la prevalencia y de la gravedad de los mismos. Dicho incremento ha sido elevado en la población infantil, como recogen ciertos autores, como Eichenfield y cols. en relación al aumento de un 160% de casos de asma en mayores de 4 años y Sicherer y cols en el aumento de alérgico a cacahuete duplicado en la última década<sup>1,2,3</sup>.

En nuestro país, y en espera de los resultados que arrojará Alergológica 2014 (estudio epidemiológico, clínico y socioeconómico de los pacientes alérgicos a nivel nacional), nos

situaremos con los datos obtenidos en Alergológica 2005, que estima la prevalencia de alergia alimentaria en edad pediátrica en torno al 3.5% pudendo llegar al 6% en edades menores de 3 años<sup>4</sup>.

En el caso de la dermatitis atópica esta cifra se dispara, refiriendo algunos autores que hasta el 40% de los pacientes que sufren un caso de dermatitis atópica moderada-grave desarrollarán una alergia alimentaria comprobada mediante prueba de exposición<sup>5</sup>.

Aunque cualquier alimento puede ser agente causal de una reacción alérgica, la mayor parte de las reacciones son debida a un número limitado de alérgenos que variará con la edad del paciente y del hábito alimentario de la población a estudio. Se podría tener como norma que los alimentos que con mayor frecuencia están implicados en reacciones de hipersensibilidad son aquellos más consumidos, y que dichas sensibilizaciones pueden ocurrir en el orden en el que se incorporan estos alimentos a la dieta.

El primer alimento al que nos exponemos en nuestra vida es la leche.

Las proteínas de leche de vaca son el primer alérgeno alimentario al que se expone el niño, al introducir las fórmulas adaptadas en su dieta y por tanto, las responsables de las primeras reacciones alérgicas de la infancia<sup>6</sup>. Actualmente se estima que este fenómeno afecta al 2-5% de la población infantil. En nuestro país, los casos confirmados de alergia a proteínas de leche de vaca (APLV) oscilan en torno al 1,9% en el primer año de vida.<sup>7,8</sup>

Según datos de *Alergológica 2005*, afirman que 2/3 de las reacciones desencadenadas por leche de vaca (LV) ocurren en los 2 primeros años de vida, siendo la leche y el huevo las principales causas de alergia en niños menores de 5 años.

Clínicamente, puede manifestarse con un amplio espectro de síntomas: desde reacciones de hipersensibilidad inmediata tipo I (Urticaria, angioedema, anafilaxia, etc.) hasta las de tipo no inmediato con síntomas a nivel digestivo, cutáneo.... La intensidad de cada caso es también variable, llegando a suponer una amenaza vital en los casos más graves.

Es importante resaltar, que recientes estudios de cohortes a nivel Europeo y Norteamericano, confirman un alarmante aumento en los casos de anafilaxia extrahospitalaria en la última década, con la alergia a alimentos como la primera causa identificable en niños y adolescentes.<sup>9</sup>

Así, en el Reino Unido, las tasas de admisión en urgencias por anafilaxia aumentaron de un 5 por millón de habitantes entre 1990 y 1991 a 36 por millón entre los años 2003 y 2004.<sup>10,11</sup> En EEUU, los casos de anafilaxia en los servicios de urgencias se cuantifican en

torno a 70.000/año y suponen entre 100 y 150 muertes anuales.<sup>12,13</sup>

En todos estos trabajos, señalan como uno de los factores de riesgo para sufrir una reacción anafiláctica “fatal”, la etapa de la adolescencia.

La evolución natural del paciente diagnosticado de APLV es la adquisición de la tolerancia espontánea en la primera infancia, tras una dieta de eliminación. Sin embargo, Wood y cols, presentaron en el 2007, los resultados de un estudio retrospectivo sobre la evolución de 1073 pacientes diagnosticados de APLV, observando un considerable aumento en el número de casos persistentes a edades escolares, con respecto a las publicaciones previas. Así, a los 4 años, sólo el 19 % habían alcanzado tolerancia espontánea, 42% a los 8 años y 64% a los 12 y 79% a los 16 años. Los autores, atribuyen este fenómeno al aumento global en las cifras de enfermedades alérgicas, considerando que los mismos factores que favorecen la atopía, puedan influir en la persistencia de la sensibilización sintomática a un alimento concreto.<sup>14</sup>

Cuanto más tiempo se mantiene ésta sensibilización sintomática, menor es la probabilidad de resolución espontánea, considerándose índices de mal pronóstico la persistencia a los 5 años de edad y los niveles elevados de IgE-específica a leche de vaca y a la fracción proteica caseína.<sup>15,16</sup> Estos pacientes “no tolerantes” constituyen ese grupo de riesgo de reacciones anafilácticas, potencialmente graves, por ingestión de pequeñas cantidades de leche de vaca, como alérgeno oculto.

Actualmente, el tratamiento de los niños alérgicos a las proteínas de leche de vaca se basa en la dieta de eliminación estricta y la utilización de fórmulas especiales para su alimentación, educando al paciente y su familia sobre cómo llevar a cabo esta dieta, las posibles fuentes ocultas y la pauta a seguir en caso de ingestión accidental, esperando a que con el tiempo se produzca la tolerancia.

Cuando la reactividad clínica persiste después de los primeros años, estas medidas repercuten en la rutina diaria del paciente y sus familiares a múltiples niveles (social, económico, psicológico...). Todos estos aspectos comienzan a adquirir una gran relevancia, convirtiéndose en el objetivo de varias publicaciones que estudian el impacto de la alergia alimentaria en la calidad de vida y el desarrollo psicosocial del niño.<sup>17,18</sup>

Los resultados son claros: la alergia alimentaria influye negativamente en la calidad de vida del niño y su entorno por cuestiones obvias. No debemos olvidar que se trata de niños sometidos a dietas estrictas que condicionan todas sus actividades diarias, obligan a la lectura minuciosa de los etiquetados y a recurrir a productos específicos de coste generalmente superior, requieren supervisión continua por parte de un adulto en la

primera infancia y llevar siempre la medicación por el riesgo de reacciones graves, entre otros. Son niños que crecen “sobreprotegidos”, y tanto ellos como las familias se someten a la presión constante que genera el miedo a una posible reacción.

Pero el problema se agudiza aún más en la etapa de la adolescencia. Ya hemos mencionado que ésta se considera uno de los factores de riesgo para sufrir una reacción anafiláctica grave. Cuando el niño comienza a crecer y ganar autonomía, disminuye el control parental y realiza actividades propias de la edad que, en su situación, suponen una conducta de riesgo. La adolescencia es el momento de “explorar”, de “asumir riesgos” y, como tal, forma parte de la evolución psicológica de la persona. Estos pacientes, encuentran obstáculos que pueden condicionar su desarrollo, especialmente en los casos que han presentado reacciones graves con anterioridad. Herbert y Dahlquist, tras analizar los conceptos de autonomía, percepción de control paterno y control posibles rasgos de ansiedad y depresión en adolescentes y adultos jóvenes con historia de alergia alimentaria desde la primera infancia, concluyeron que la anafilaxia podría considerarse como un marcador para identificar a los niños alérgicos con riesgo de desarrollar estrés psicosocial.<sup>19</sup>

Todos estos aspectos, claramente negativos, mejoran con la adquisición de la tolerancia, aunque ésta sea sólo de forma parcial. En este sentido, ha tomado especial relevancia la inducción de tolerancia oral como opción terapéutica de los pacientes con APLV. Este tratamiento se basa en la administración oral del alimento, empezando por dosis muy bajas que se incrementan progresivamente hasta una dosis diaria de mantenimiento<sup>20</sup> no estando exentos de la posibilidad de una reacción anafiláctica durante esta fase.

Desde que Patriarca y cols publicaran en 1998 la primera pauta de desensibilización oral, se han elaborado múltiples estudios basados en distintas pautas, con resultados muy prometedores, destacando el estudio realizado por Meglio y cols.<sup>21,22</sup>

El comité de la Sociedad Española de Inmunología Clínica y Alergología Pediátrica (SEICAP) propuso una pauta de desensibilización oral, evaluada en un ensayo clínico randomizado multicéntrico, en niños diagnosticados de APLV, de edades comprendidas entre los 2 y 3 años. Los resultados preliminares indican una tasa de éxito de la intervención próxima al 97%, con respecto al grupo control.<sup>23</sup>

Nuevamente, se trata de una terapia no exenta de riesgos, que el paciente y su familia deben conocer con anterioridad. Se toman medidas de precaución adecuadas como la administración de tomas en hospital de día y siempre bajo supervisión de personal médico durante todo el intervalo de tiempo que se prolonga cada incremento de dosis. El

protocolo consiste en aumentar progresivamente las dosis de manera paulatina y siempre en relación con el grado de tolerancia que se vaya adquiriendo. A continuación, sigue realizando, en domicilio, 2 tomas diarias de la cantidad máxima tolerada en el hospital, requiriendo un periodo de reposo de 2 horas tras la ingesta. Cada semana, acuden a nuestra consulta para aumentar la cantidad, permaneciendo en observación un tiempo aproximado de 2 horas. Todos estos aspectos, hacen imprescindible la colaboración del niño, la familia y el personal sanitario para lograr el éxito del tratamiento. Es importante que durante todo el proceso sientan seguridad y por este motivo reciben un teléfono con el que pueden contactar 24 horas, en caso de que el niño presente reacción. Además debe instruirse a los padres sobre la identificación de los signos y síntomas de alarma y el manejo de medicación en caso de reacciones graves.

Pasamos a destacar ahora, el estudio publicado por el grupo italiano dirigido por Longo, quienes plantearon la inducción de tolerancia en pacientes, mayores de 7 años, con alto grado de sensibilización a leche de vaca (antecedente de reacciones graves tras la ingestión de trazas, contacto cutáneo o inhalación). De los 60 pacientes que se incluyeron en el estudio, se aplicó el tratamiento a 30, y los 30 restantes continuaron con dieta de exclusión durante un año. Tras este periodo, el 36% de los pacientes tratados toleraron cantidades importantes de LV, un 54% toleraron entre 5 y 150 mL y sólo en 3 de los niños no se obtuvo éxito, mientras que la prueba de provocación continúo siendo positiva en todos los del grupo control.<sup>24</sup> Este trabajo, con resultados prometedores, suponía una opción para todos esos casos de niños mayores y adolescentes altamente sensibilizados, que hasta ese momento, no se habían considerado susceptibles de seguir un tratamiento de desensibilización convencional.

Al igual que ocurre en la población general, el número de pacientes derivados a la sección de Alergología Infantil por clínica compatible con alergia a las proteínas de leche de vaca, está aumentando en los últimos años.

El diagnóstico de estos casos se basa en la historia clínica detallada, el estudio específico del mecanismo inmunológico implicado mediante las pruebas cutáneas y la IgE-específica y un diagnóstico de confirmación mediante la prueba de exposición-tolerancia oral con leche, que realizamos a todos los niños estudiados. Consiste en administrar al niño cantidades crecientes de leche de vaca o fórmula de inicio, siguiendo pautas establecidas, para comprobar si existe o no tolerancia.

Cuando el niño es mayor, lleva tiempo con dieta de exclusión estricta, no ha conseguido la tolerancia y ha presentado reacciones graves, tendrá niveles de IgE-específica a leche de

vaca y caseína muy elevados, siendo la probabilidad de conseguir de forma espontánea la tolerancia prácticamente nula. En estos casos recomendamos, de igual modo que describió Longo con sus pacientes mayores y adolescentes, la realización de una pauta de inducción de tolerancia oral.

### **PATOGENIA:**

Las reacciones inmediatas de características alérgicas frente a leche de vaca están desencadenadas por un mecanismo IgE mediado, siendo susceptibles de desencadenarse por cualquiera de las proteínas que la conforman al tratarse de alérgenos potenciales y encontrarse la mayoría de los pacientes polisensibilizados a varias de ellas.

La leche de vaca está conformada por estos distintos tipos de proteínas, de los cuales debemos tener en cuenta las caseínas y sus diferentes subtipos, y las seroproteínas (alfalactoalbúmina, betalactoglobulina – no existe en la especie humana; su presencia se encuentra a niveles de microgramos y son debidos a los lácteos ingeridos por la madre), además de inmunoglobulinas bovinas.

La proporción de caseínas-seroproteínas de la leche de vaca es de aproximadamente 80/20. Dicha proporción se ha de adaptar artificialmente hasta conseguir las fórmulas adaptadas para los lactantes.

Dichos procesos a su vez pueden repercutir sobre la alergenidad de las proteínas, mejorando su tolerabilidad. Por ejemplo, la cocción a temperaturas altas degrada la mayoría de las seroproteínas, especialmente la lactoglobulina. La fermentación y acidificación en la elaboración del yogur disminuye la concentración de seroproteínas, por lo que sujetos con mayor nivel de sensibilización a dichas proteínas muestran una mejor tolerancia a estos productos.

### **CLÍNICA:**

La alergia a las proteínas de leche de vaca aparece de forma habitual en el primer año de vida del lactante, en relación a la introducción de fórmulas artificiales de leche en la dieta. Podríamos dividir los síntomas en relación o no con un mecanismo IgE mediado, como anteriormente hemos citado<sup>25</sup>.

- Las reacciones IgE mediadas aparecen de manera rápida tras la toma de la leche (de minutos a unas 2 horas aproximadamente) existiendo una relación de

causalidad relacionable con la toma.

Pueden acontecer desde reacciones leves a reacciones graves que pueden comprometer la vida del niño (como por ejemplo un shock anafiláctico). Se puede ver afectado tanto el sistema cutaneomucoso, digestivo, respiratorio y/o hemodinámico, siendo lo más frecuente la afectación de varios de estos sistemas.

- Síntomas cutáneomucosos: Puede ir desde eritema perioral a urticaria con o sin angioedema, pasando por síndrome de alergia oral con la toma del lácteo. En algunas ocasiones, y no de forma excepcional, el rechazo a la toma puede ser uno de los síntomas más frecuentes sobre todo en edades tempranas de la vida.
  - Síntomas digestivos: Puede acontecer como náuseas, vómitos y despeños diarreicos. Habitualmente se acompaña de otros síntomas. El dolor abdominal junto con síntomas de dispepsia es también un indicador de afectación digestiva.
  - Síntomas respiratorios: Puede ir desde síntomas de rinoconjuntivitis, tos, sibilantes y estridor. Suele ir acompañado de afectación sistémica.
  - Anafilaxia: Con la afectación de varios de los sistemas antes descritos e incluso con afectación hemodinámica y con ello con el consiguiente compromiso vital.
  - Dermatitis atópica: Al parecer, ciertos alimentos como la leche de vaca pueden exacerbar brotes de dermatitis atópica, aunque el alérgeno con mayor implicación son las proteínas de huevo.
  - Esofagitis eosinofílica: Clínicamente se asemeja a síntomas por reflujo gastroesofágico, además de poder acompañarse de disfagia, vómitos, dolor abdominal e impactación. Se puede ver afectadas otras porciones del tubo digestivo (gastroenteropatía eosinofílica) que se acompaña de la clínica dependiente del lugar afecto (vómitos, dispepsia, diarreas, pérdida ponderal...)
- 
- Las reacciones no IgE mediadas se presentan de manera más tardía, por regla general unas 2 horas posteriores a la ingesta. No existe un mecanismo IgE mediado (las pruebas de alergia son por lo general negativas).
    - Enterocolitis alérgica: Patología fundamentalmente de diagnóstico en la etapa de lactante, aunque puede aparecer a edades más tardías, incluso existiendo casos en adultos. La clínica dependerá de la porción de intestino afecto: si se

trata de las porciones de intestino delgado la clínica cursa con vómitos intensos de manera tardía a la ingesta del alimento implicado acompañado de gran afectación del estado general, con hipotonía, palidez, deshidratación y letargia.

Si la afectación es a nivel de delgado terminal o colon la clínica puede ser más insidiosa, con periodos de dispepsia acompañado de heces blandas o explosivas y líquidas y aplanamiento de la curva ponderal.

La deshidratación es el principal problema con el que se encuentran los niños afectados, necesitando en muchas ocasiones ingreso hospitalario para control y reposición hídrica. La leche de vaca es uno de los alimentos principalmente implicados, aunque puede ser producido por muchas otras proteínas alimentarias, como la de soja, cereales, arroz y carne.

- Proctocolitis: Se trata de la aparición de heces mucosanguinolentas que acontece en menores de 6 meses de edad (generalmente a partir del tercer mes) sin afectación del estado general, aunque puede producir anemia en situaciones más severas. Generalmente responde bien y se resuelve tras un periodo de dieta del alimento implicado.
- Enteropatía inducida por proteínas: Cursa generalmente como episodios de diarreas acompañados de un síndrome malabsortivo en relación a la toma semanas previas del alimento implicado, siendo el más frecuente la introducción de leche de vaca, aunque puede ser provocada por otras proteínas alimentarias.

Suele evolucionar a la desaparición a los 2 años de edad aproximadamente, aunque existen casos en los que maligniza y perdura.

Recordar que tanto por mecanismo IgE como no IgE mediado puede aparecer de forma aguda o de una forma crónica, con sintomatología en este caso más larvada e insidiosa, y que existen formas en mixtas de ambas situaciones (reacciones que se comportan como no IgE mediadas pero con estudio alergológico positivo para alergia IgE mediada).

## **PRONÓSTICO:**

Por regla general, los niños afectos de APLV tienden a la resolución espontánea de manera natural, siendo los casos no IgE mediados los que antes se suelen resolver.

El pronóstico para los niños con hipersensibilidad inmediata a proteínas de leche de vaca

es favorable, consiguiendo una tolerancia total a la misma casi del 90% a los 6 años. Generalmente cuando no se ha conseguido dicha tolerancia a los 5 años alcanzar la tolerancia de manera espontánea es difícil, siendo este tipo de pacientes los que pueden tener reacciones más graves incluso con niveles bajos de proteínas de leche, pudiendo estar como alérgeno oculto, y llegando a comprometer la vida (shock anafiláctico y riesgo de muerte).

Generalmente, en los pacientes con APLV se aprecia un desarrollo o progresión en la patología alérgica, con nuevas sensibilizaciones a otros alimentos o inhalantes (marcha atópica).

## **DIAGNÓSTICO:**

Se basa en una correcta anamnesis, incidiendo sobre varios puntos a tener en cuenta:

- Historia familiar y personal de atopía.
- Alimentación que ha estado recibiendo el paciente. En casos de APLV incidir sobre el tipo de lactancia (maternal o artificial) o presencia de biberones esporádicos.
- Edad con la que debuta la clínica.
- Factores agravantes o desencadenantes (procesos infecciosos, ayuno previo...).
- Tipos de síntomas con los que debuta (debemos estar precavidos ante procesos con retraso ponderal o malnutrición, que generalmente acompaña a los síntomas digestivos).

El estudio alergológico está encaminado a la constatación de procesos de hipersensibilidad IgE mediada. Las pruebas cutáneas en Prick test mediante extractos estandarizados tienen una sensibilidad que varía desde el 41-100% en dependencia del rango de edad y el tipo de clínica a estudio. El valor predictivo que arroja estas pruebas es de aproximadamente un 97% según estudios.

El estudio de IgE específica a leche y sus distintas fracciones tienen una rentabilidad parecida a las pruebas cutáneas, como complemento al estudio en pruebas cutáneas o incluso para diagnóstico si éstas están comprometidas en su realización (pacientes con dermografismo o brotes de dermatitis atópica). Su uso en el seguimiento de la tolerancia es útil, debido al decrecimiento que se suele observar en sus cifras conforme el paciente va adquiriendo la tolerancia oral a la leche.

El estudio alergológico para mecanismos de hipersensibilidad inmediata IgE mediado no aportará información apropiada en aquellas reacciones tardías generalmente por mecanismo no IgE mediado.

El único método para comprobar o descartar la tolerancia es realizar una prueba de provocación controlada a la leche de vaca. Existen una serie de inconvenientes a tener en cuenta, como el hecho de poder provocar una reacción grave al paciente y un gasto tanto en tiempo como en personal sanitario; por ello, se han de barajar los riesgos-beneficios antes de realizar este procedimiento.

Aunque lo ideal sería realizar una prueba doble ciego controlado con placebo, este método se deja para estudios, realizando en la práctica clínica habitual una prueba de provocación abierta o simple ciego si existen síntomas dudosos.

En caso de una historia clínica compatible en un plazo reciente de tiempo (unos 3 meses previos) en menores de 1 año y con estudio alergológico compatible se podría obviar el realizar una prueba de provocación. Aún así, si está prevista la realización de algún tipo de intervención más intervencionista (inmunoterapia oral o tratamiento biológicos, por ejemplo) una provocación controlada para calcular el umbral de tolerancia, realizada de forma cuidadosa, estaría indicada, aún con una clínica reciente.

Los familiares o tutores del paciente deben estar informados del proceso y de los posibles riesgos que conlleva, por lo que deben firmar el consentimiento informado para su realización y estar siempre presentes mientras se lleve a cabo.

Siempre se ha de hacer en medio hospitalario, con medidas para afrontar situaciones más graves (shock anafiláctico y parada cardiorrespiratoria) y siempre bajo supervisión médica y con control del resto de personal sanitario. Se ha de mantener al paciente en espera pese a una correcta tolerancia inicial durante un periodo mínimo de unas 2 horas aproximadamente.

Las dosis se adaptan según tolerancia y situación del paciente, pero por regla general se realiza en 1 día con dosis crecientes de leche (fórmula o pura, dependiendo de la edad) siendo de aproximadamente 2 ml, 5 ml, 10 ml, 25 ml, 50 ml y 120 ml, con tiempo interdosis de unos 30 minutos. Se puede fraccionar o aumentar los tiempos en relación a la tolerancia.

Se considera positivo cuando aparece clínica compatible con reacción de

hipersensibilidad durante el procedimiento o en los 60-120 minutos posteriores a la realización del mismo. Se debe contrarrestar los síntomas con la medicación indicada para ello hasta la completa remisión, manteniéndose en observación por un periodo mínimo de otras 2 horas. Se informará a cuidadores de posibles reacciones en domicilio y se le da medicación para contrarrestar síntomas si así fuera necesario.

Si se considera negativo, la administración de la fórmula o de leche pura debe realizarse de forma continua desde ese mismo día o al día siguiente, sin existir intervalos libres. No se confirmará la tolerancia a la leche hasta conseguir que el paciente tolere durante una semana las cantidades adecuadas para su edad.

## **PLANTEAMIENTO:**

En caso de haber constatado una APLV podemos realizar dos tipos de enfoque:

- El primero de ellos dirigido a la evitación de leche y otros productos lácteos (quesos, yogur, mantequillas...) que pudieran contener proteínas lácteas de vaca. Se ha de evitar además la toma de otros productos lácteos provenientes de otros mamíferos por el riesgo de reactividad cruzada existente.

Como opciones para fórmulas podemos disponer de:

- Fórmulas extensamente hidrolizadas. Sin o con triglicéridos de cadena media (MCTs) y sin lactosa (fórmulas semi-elementales).
- Leche derivada de proteínas purificadas de soja.
- Leche derivada de proteína de arroz con hidrólisis parcial.
- Fórmulas libres de aminoácidos.

En niños mayores se debe llevar esta evitación con un seguimiento por parte de nutricionista y dietista para control del correcto desarrollo ponderal. Se ha de instruir al paciente, familia y entorno (sobre todo a nivel escolar) en la importancia de evitar el contacto con estos alimentos y revisando el etiquetado de productos para comprobar que no tengan en su composición estas proteínas (sobre todo en productos elaborados; existe un Real Decreto Español y una Regulación de la Unión Europea sobre el deber de poner estos productos con un correcto etiquetado). Debe ser instruido el paciente y su entorno socio-familiar en el manejo de medicación para contrarrestar los síntomas en caso de contacto inadvertido (recordemos que en pacientes con alta sensibilización puede aparecer reacciones graves con mínimas dosis, actuando como alimento oculto o

contaminante).

- La segunda de ellas, con una actitud más activa, consiste en realizar una Inmunoterapia Oral con proteínas de leche de vaca. Consiste en iniciar una tolerancia oral mediante la administración de forma controlada de dosis bajas de proteínas de leche de vaca e ir aumentando dichas dosis según la tolerancia del paciente, y manteniendo las tomas en domicilio. Es una medida que da una cierta tranquilidad al entorno familiar del paciente. Es una medida en la que se hay que educar al entorno familiar para esta colaboración antes de empezar. No existen protocolos establecidos al respecto y durante su realización existe el riesgo de desarrollar efectos adversos propios de una respuesta alérgica, aunque en la gran mayoría de los casos suelen ser de una intensidad medio-baja.

### **ESTUDIO INDUCCIÓN A LA TOLERANCIA ORAL**

*Objetivo:*

La Inmunoterapia Oral (ITO) para proteínas de leche de vaca es una alternativa terapéutica a tener en cuenta en aquellos pacientes con alergia a las mismas (APLV). Con el siguiente estudio queremos seguir la evolución de los pacientes tras el inicio de la ITO en dos grupos de edad al comienzo de la misma (mayores y menores a 1 año de vida) en su primera y segunda revisión tras finalizar la ITO (aproximadamente al año y a los 2 años del fin de la ITO respectivamente) .

De este primer objetivo se pueden extraer otros de carácter secundario como :

- Síntomas más frecuentes durante la ITO.
- Sensibilización a otras proteínas alimentarias de interés (proteínas de huevo).
- Evolución de IgE total y específica a las distintas fracciones de leche de vaca.
- Evaluar la tolerancia a los distintos lácteos conseguida.
- Comprobar la evolución de las pruebas cutáneas para proteínas de leche .

Para ello nos planteamos las siguientes hipótesis:

- En los pacientes a los que se realiza ITO para proteínas de leche de vaca a edades más tempranas presentan una tolerancia más rápida.
- Los síntomas son más leves a edades más tempranas frente a edades superiores.
- Los niveles de IgE específica a las distintas fracciones de leche de vaca orientan hacia el nivel de tolerancia.

*Material y Métodos:*

*1. Población.*

Escogemos 53 pacientes divididos en dos grupos de edad (mayores y menores de 1 año) atendidos en las consultas de Alergología Infantil del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza a los que se realizó inducción a la tolerancia oral (ITO). Los requisitos para la selección de estos pacientes fueron que:

- Tuvieran una historia clínica compatible con hipersensibilidad inmediata a proteínas de leche de vaca
- Tener un diagnóstico confirmativo inicial mediante prueba cutánea en Prick test para leche de vaca o alguna de sus fracciones (alfa-lactoalbúmina, beta-globulina, caseína, leche entera, leche de oveja, leche de cabra).

La edad media de todos los pacientes es de unos 35 meses (2 años y 11 meses).

**Estadísticos**

*Edad Exacta(meses)*

Menor 1 año	N	Válidos	27
		Perdidos	0
	Media		5,30
	Mediana		5,00
Mayor 1 año	Desv. típ.		2,250
	N	Válidos	26
		Perdidos	0
	Media		66,04
	Mediana		48,00
	Desv. típ.		46,165

Por rango de edad, se aprecia que la media de edad para el grupo de menos de 1 año es de 5,3 meses de edad mientras que en el grupo de mayores de 1 año la media es de 66,04 meses de edad (aproximadamente 5 años y 6 meses)

## 2. Cronología:

Al acudir a la consulta se realiza la historia clínica y se solicitan las pruebas complementarias (pruebas cutáneas en Prick test que se realizan en el mismo momento si no hay contraindicación – por ejemplo, que tomara antihistamínicos en días previos- y se solicita analítica de sangre para medición de IgE específica y de las distintas fracciones proteicas a estudiar). Además, en dependencia de la edad y de la historia clínica que cuenten, se solicita otras pruebas cutáneas para comprobación de sensibilización a otros elementos, tanto alimentarios como inhalantes (en niños menores de 1 año por protocolo se empezaron a solicitar en el Prick además de las proteínas de leche las proteínas de huevo).

Tras información a familiares y firma de consentimiento informado se inicia el protocolo de ITO empezando con dosis mínimas de fórmula con proteínas de leche de vaca/leche natural de vaca que siempre se han de administrar bajo supervisión médica y en ámbito hospitalario. Se empieza con dosis bajas (0,5 ml) mezcladas con otros alimentos (leche libre de proteínas vacunas u otro alimento, como puré o zumos).

Se ha de mantener un tiempo de espera de entre 60-120 minutos tras acabar la toma por si aparecieran síntomas, en cuyo caso dependiendo de la gravedad se aplicará medicación para contrarrestarla (en la mayoría de los casos suelen ser síntomas leves que ceden espontáneamente, si no se dispondrá de antihistamínicos, inhaladores o incluso tener preparada adrenalina en dependencia de los síntomas).

Se insiste en la necesidad de continuar con la dosis tolerada en por lo menos dos tomas diarias en el domicilio.

Dispondrán de medicación en domicilio (antihistamínicos) para corregir los síntomas leves y se les da un teléfono personal para contactar en caso de dudas o incidencias.

Acudirán una vez a la semana aproximadamente de nuevo a consultas para hacer subidas en las concentraciones, generalmente doblando dosis, siempre en dependencia de la tolerancia mostrada hasta alcanzar una dosis acorde a la edad del paciente.

Se realizan controles periódicos y en nuestro caso, aproximadamente al año y a los dos años de acabar la ITO se realizan nuevas pruebas complementarias de manera cutánea y en analítica.

En toda revisión se les preguntará por el grado de tolerancia a leche y derivados( si tolera lácteos, qué tipos, existencia de aparición de clínica acompañante si así fuera...) y por la aparición de nuevas sensibilizaciones.

### *3. Metodología en pruebas cutáneas:*

En todos los pacientes se realizaron pruebas cutáneas para leche y fracciones (alfa-lacto-albúmina, beta-globulina, caseína, leche entera) además de en algunos casos para leche de cabra y de oveja (en relación con quesos).

Se considera prueba positiva cuando existe una positividad para alguno de dichos elementos testados.

En dependencia de historia clínica, se testaban otros alérgenos, tanto alimentarios como inhalantes.

En los menores a 1 año de edad y por protocolo se testan además las proteínas de huevo (clara, yema, ovoalbúmina y ovomucoide).

Todas las pruebas cutáneas se realizan con un control positivo (histamina) y una negativo (suero fisiológico).

Para la analítica para la medición de IgE total y específica se realiza la extracción de sangre y se envía al laboratorio de Inmunología del Hospital Clínico Lozano Blesa de Zaragoza.

### *4. Tipo de estudio y análisis estadístico empleado:*

Se trata de un estudio descriptivo que enfrente dos grupos de pacientes divididos por edad que acuden de forma habitual a las consultas de Alergología del Hospital Universitario Miguel Servet por clínica compatible con APLV.

Se ha preferido realizar un análisis estadístico sencillo y práctico que pretenda responder a algunas de nuestras cuestiones planteadas.

Para el desarrollo del análisis se ha utilizado la herramienta estadística IBM SPSS Statistics 21.

### *5. Revisión bibliográfica:*

Se seleccionaron artículos relevantes en relación al tema de las bases de datos obtenidas mediante MEDLINE, biblioteca Cochrane y el servicio web UptoDate.

## 6. Resultados:

Como ya dijimos anteriormente uno de los criterios de inclusión es tener una prueba positiva en Prick test a leche de vaca y/o alguna de sus fracciones, cumpliéndose en todos los pacientes (100%).

**TC Inicio leche**

Rango Edad		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Menor 1 año	Válidos Positivo	27	100,0	100,0	100,0
Mayor 1 año	Válidos Positivo	26	100,0	100,0	100,0

Para catalogar los síntomas por los que acude y que tienen relación con la APLV los dividimos en:

- Cutaneomucosos: Aparición de urticaria, angioedema, eritema perioral, síndrome de alergia oral con prurito oral, rechazo de las tomas.
- Digestivos: Náuseas, vómitos, dolor abdominal, dispepsia, despeño diarreico.
- Respiratorios: Rinoconjuntivitis, tos, sibilancias, disnea.

Los dos grupos en el que se divide el estudio (menores y mayores de 1 año de edad al inicio de la ITO) quedan reflejado en el siguiente cuadro, mostrándose que se encuentran en una proporción similar, siendo de un 50,9% de los pacientes estudiados en el grupo de menores de 1 año y de un 49,1% en el grupo de más de 1 año.

**Rango Edad**

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Menor 1 año	27	50,9	50,9	50,9
	Mayor 1 año	26	49,1	49,1	100,0
	Total	53	100,0	100,0	

Por sexo, se obtienen los siguientes resultados, siendo casi homogénea la distribución entre sexo masculino y femenino (47,2% y 52,8% respectivamente).

#### Sexo pacientes

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Masculino	25	47,2	47,2	47,2
	Femenino	28	52,8	52,8	100,0
	Total	53	100,0	100,0	

Según la clínica en relación con la ingesta de leche y por la cual acuden a consulta, se obtiene los siguientes resultados por subgrupos en relación a síntomas, tanto de manera ampliada entre todos los pacientes como divididos por rango de edad.

- Cutaneomucosos: Aparición de urticaria, angioedema, eritema perioral, síndrome de alergia oral con prurito oral, rechazo de las tomas.

#### Síntoma cutaneomucoso

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Sí	49	92,5	92,5	92,5
	No	4	7,5	7,5	100,0
	Total	53	100,0	100,0	

#### Síntoma cutaneomucoso

Rango Edad			Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Menor 1 año	Válidos	Sí	24	88,9	88,9	88,9
		No	3	11,1	11,1	100,0
		Total	27	100,0	100,0	
Mayor 1 año	Válidos	Sí	25	96,2	96,2	96,2
		No	1	3,8	3,8	100,0
		Total	26	100,0	100,0	

Cuarenta y nueve de los pacientes (92,5%) entre los dos grupos de edad estudiados presentaron síntomas cutaneomucosos. Por subgrupos, el grupo de mayores de 1 año presenta un ligero aumento frente al de menos de 1 año de edad (96,2% frente al 88,9% respectivamente). Muy frecuente es el síntoma de prurito oral (síndrome de alergia oral) y eritema perioral. La aparición de angioedema palpebral o labial, aunque menos frecuente, también era referida.

- Digestivos: Náuseas, vómitos, dolor abdominal, dispepsia, despeño diarreico.

**Síntoma digestivo**

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Sí	27	50,9	50,9	50,9
	No	26	49,1	49,1	100,0
	Total	53	100,0	100,0	

**Síntoma digestivo**

Rango Edad		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Menor 1 año	Válidos Sí	9	33,3	33,3	33,3
	No	18	66,7	66,7	100,0
	Total	27	100,0	100,0	
Mayor 1 año	Válidos Sí	18	69,2	69,2	69,2
	No	8	30,8	30,8	100,0
	Total	26	100,0	100,0	

Un porcentaje más bajo (50,9%) presentaron síntomas digestivos de manera general. Por subgrupos de edad, estos síntomas se mostraron más frecuentes en el rango de mayores de 1 año (69,2%) frente a los del rango de menos de 1 año (33,3%). El síntoma principalmente referido es el dolor abdominal (en el grupo de mayores de 1 año) seguido de náuseas y vómitos (en ambos grupos).

- Respiratorios: Rinoconjuntivitis, tos, sibilancias, disnea.

**Síntoma respiratorio**

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Sí	8	15,1	15,1	15,1
	No	45	84,9	84,9	100,0
	Total	53	100,0	100,0	

#### Síntoma respiratorio

Rango Edad	Válidos	Sí	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Menor 1 año	Válidos	Sí	1	3,7	3,7	3,7
		No	26	96,3	96,3	100,0
		Total	27	100,0	100,0	
Mayor 1 año	Válidos	Sí	7	26,9	26,9	26,9
		No	19	73,1	73,1	100,0
		Total	26	100,0	100,0	

Se trata de los síntomas menos frecuentes que aparecen como motivo de consulta por APLV. De manera general, es de aproximadamente un 15% entre los dos grupos de edad, y dividiéndolos por subgrupos se afecta más en pacientes mayores de 1 año (en 7 de ellos, aproximadamente un 27%) que en los menores de 1 año (aproximadamente únicamente un 4%).

En relación a la aparición de los tres tipos de síntomas, se aprecia que en 4 pacientes del total (7,54%) presentaron los tres tipos de síntomas a la vez estando todos ellos en el grupo de mayores de 1 año de edad (un 15,38%).

En relación a la IgE total y específica a las distintas fracciones de leche de vaca por subgrupos antes de iniciar la ITO obtenemos los siguientes resultados:

- La media (ME) de la IgE total es mayor en el grupo de mayores de 1 año (586,6 UI/ml) frente al de menores de 1 año (68,1 UI/ml), lo que puede estar en consonancia con una progresión en la marcha atópica. También es aplicable a la mediana (me) de ambas (útil por la dispersión de los valores obtenidos de manera individual) siendo para menores de 1 año de 17,45 y para mayores de un año de 237,5.
- La dispersión es amplia, existiendo valores bajos (< 100 UI/ml) y otros muy elevados (> 2000 UI/ml)

### Estadísticos

IgE inicial

	N	Válidos	26
		Perdidos	1
Menor 1 año		Media	68,1031
		Mediana	17,4500
		Desv. típ.	150,30148
		Mínimo	2,48
		Máximo	738,00
Mayor 1 año	N	Válidos	26
		Perdidos	0
		Media	586,6654
		Mediana	237,5000
		Desv. típ.	1023,69061
		Mínimo	36,10
		Máximo	4220,00

- Se observa una tendencia similar en las medias y medianas al resto de fracciones que componen la leche de vaca, existiendo niveles más altos en los pacientes del grupo de mayor edad.
  - Menores de 1 año:
    - Lactoalbúmina Inicial: ME 1,56 me 0,15
    - Betalactoglobulina Inicial: ME 2,65 me 0,62
    - Caseína Inicial: ME 1,57 me 0,1
    - Leche Entera Inicial: ME 4,84 me 1,19
    - Leche de cabra Inicial: ME 0,94 me 0,15
    - Leche de oveja Inicial: ME 1,34 me 0,19
  - Mayores de 1 año:
    - Lactoalbúmina Inicial: ME 17,08 me 9,29
    - Betalactoglobulina Inicial: ME 8,19 me 3,41
    - Caseína Inicial: ME 78,69 me 38
    - Leche Entera Inicial: ME 77,2 me 35,15
    - Leche de cabra Inicial: ME 137,65 me 34,6
    - Leche de oveja Inicial: ME 131,76 me 37,25

- Existe un gran número de valores perdidos en relación a leche de cabra y oveja, sobre todo en el grupo de menos de 1 año. Ello es debido a que quizás no se ha pedido como rutina en espera de comprobar la tolerancia a los mismos, solicitándose si en la introducción a los quesos de estas leches existía algún tipo de sintomatología o en espera de evolución clínica.

**Estadísticos**

Rango Edad		AlfaLac Inicial	BetaLac Inicial	Case Inicial	Enteral Inicial	Cabra Inic	Oveja Inic
Menor 1 año	N	Válidos	26	26	27	27	3
		Perdidos	1	1	0	0	24
	Media		1,5688	2,6550	1,5278	4,8433	,9433
	Mediana		,1550	,6200	,1000	1,1900	,1500
	Desv. típ.		3,05423	4,62971	3,93703	7,65801	1,41762
	Mínimo		,10	,10	,10	,10	,10
	Máximo		13,40	18,90	19,20	32,70	2,58
	N	Válidos	25	24	25	26	12
		Perdidos	1	2	1	0	14
	Media		17,0844	8,1813	78,6900	77,2096	137,6533
Mayor 1 año	Mediana		9,2900	3,4100	38,0000	35,1500	34,6000
	Desv. típ.		20,65909	10,53152	144,77516	129,95220	226,45149
	Mínimo		,39	,10	,12	,29	2,18
	Máximo		64,80	32,50	673,00	583,00	758,00
							700,00

En cuanto a la sensibilización a huevo se aprecian diferencias significativas entre grupos de edad. Es cierto que en el grupo mayor de 1 año existe falta de información recogida respecto a dicho tema ( un total de 61,5% de casos perdidos) quizás debido a que, al no referir sintomatología en relación con las proteínas de huevo no se ha estudiado. Según las datos obtenidos, se aprecia una ausencia en la sensibilización a las distintas fracciones proteicas de huevo ( clara, yema, ovoalbúmina y/u ovomucoide) en el grupo de menos de 1 año (74%) frente al grupo de más de 1 año (3,8%). Aclarar que el porcentaje de datos perdidos en el grupo de más de 1 año es alto (un 61,5% del total de este grupo, unos 16 pacientes en total) quizás a que como dijimos anteriormente al no referir historia clínica compatible con alergia a proteínas de huevo no se ha estudiado y no se ha incidido en ello.

#### TC huevo y fracciones

Rango Edad			Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Menor 1 año	Válidos	Positivo	5	18,5	20,0	20,0
		Negativo	20	74,1	80,0	100,0
		Total	25	92,6	100,0	
	Perdidos	Sistema	2	7,4		
		Total	27	100,0		
Mayor 1 año	Válidos	Positivo	9	34,6	90,0	90,0
		Negativo	1	3,8	10,0	100,0
		Total	10	38,5	100,0	
	Perdidos	Sistema	16	61,5		
		Total	26	100,0		

El inicio de la ITO se inicia siempre en medio hospitalario. Se les informa al padre de las distintas medidas a seguir y de las posibles reacciones adversas que pueden ocurrir en relación al proceso. Se firma siempre un consentimiento informado para dar a conocer que conocen los riesgos-beneficios y se les da una hoja informativa sobre los mismos, donde pone el tipo de medicación a dar en caso de aparecer alguna reacción ( por regla general se usa antihistamínico de forma oral con dosis según peso del paciente, al tratarse de las reacciones cutáneas las de mayor frecuencia de aparición). En dicho documento aparece así mismo un teléfono personal de contacto para solventar cualquier duda durante la ITO en cualquier momento.

Se inicia con dosis bajas de fórmula artificial mezcladas con otro alimento (fórmulas hidrolizadas libres de proteínas de leche de vaca en niños lactantes o con otros alimentos que les pueda gustar, como en puré de patatas, en niños mayores) de forma que la absorción sea más paulatina.

De una forma general, el proceso de ITO usado en nuestro medio es como sigue:

- Generalmente se empieza con 0,5 ml de leche con proteínas de leche de vaca y se va duplicando dosis cada semana aproximadamente hasta llegar a una dosis máxima para la edad del paciente ( se suele alcanzar los 200 ml del preparado).
- Las subidas también se han de hacer en medio hospitalario y bajo supervisión médica.
- Debe haber un tiempo de espera de entre 60-120 minutos tras la toma en espera

de posible reacción.

- Se ha de disponer de medicación para corregir los síntomas si aparecieran.
- En aquellos casos en los que se sospecha una sensibilización más elevada, se ha de proceder con mayor cautela, aumentando si fuera preciso los tiempos de subida o fraccionando las cantidades según el grado de tolerancia.
- La presencia de ciertos co-factores pueden desencadenar reacciones adversas o agravarlas, como puede ser procesos infecciosos intercurrentes (gastroenteritis, catarros).
- Tras constatar tolerancia a una determinada concentración se insiste en la necesidad de mantenerla de forma continua en domicilio, habitualmente en dos tomas diarias por lo menos, hasta siguiente control para subida. En caso de reacción, se han de poner de forma inmediata en contacto vía telefónica o acudiendo a consultas para informar de lo acontecido y seguir las indicaciones oportunas.

Una vez alcanzada la tolerancia, se realizan controles periódicos para comprobar que no ha habido nuevas incidencias al respecto, que persiste la tolerancia a leche y se evalúa tolerancia a otros lácteos, como yogurt o queso.

También se indaga sobre nuevas sensibilizaciones, tanto a nivel alimentario (aparición de nuevas reacciones con otros alimentos que se han ido introduciendo en el niño, o que toleraba hasta ese momento sin problemas y que posteriormente han provocado alguna reacción) como respiratorio (no olvidemos que en los pacientes atópicos existe una progresión en la aparición de patología alérgica, y que muchos de ellos desarrollarán síntomas de rinoconjuntivitis y/o asma).

Así mismo, se insiste en los controles siguientes en seguir manteniendo el consumo de lácteos que ha ido tolerando hasta ese momento.

Volviendo a los datos obtenidos en el análisis de los datos recogidos en relación a la ITO vemos que, en dependencia de los síntomas que aparecieron durante la misma tanto a nivel de subida en consultas como lo relatado por los familiares en el mantenimiento en casa, vemos que según la clasificación clínica anteriormente descrita, vemos que entre ambos grupos de edad los síntomas que con más frecuencia aparecieron fueron los de tipo cutaneomucoso con un 61,5% sobre todo en relación a eritema perioral y síndrome de alergia oral. Le siguen los síntomas respiratorios (32,7%) basados en su mayoría en

síntomas rinoconjuntivales; como último, aparece los síntomas digestivos (28,8%) siendo el síntoma principal el dolor abdominal y las náuseas/vómitos.

#### **Síntomas Cutaneomucosos ITO**

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Sí	32	60,4	61,5	61,5
	No	20	37,7	38,5	100,0
	Total	52	98,1	100,0	
Perdidos	Sistema	1	1,9		
	Total	53	100,0		

#### **Síntomas Digestivos ITO**

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Sí	15	28,3	28,8	28,8
	No	37	69,8	71,2	100,0
	Total	52	98,1	100,0	
Perdidos	Sistema	1	1,9		
	Total	53	100,0		

#### **Síntomas respiratorios ITO**

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Sí	17	32,1	32,7	32,7
	No	35	66,0	67,3	100,0
	Total	52	98,1	100,0	
Perdidos	Sistema	1	1,9		
	Total	53	100,0		

En la división por subgrupos de edad vemos que en el grupo de menos de 1 año de edad al inicio de la ITO existe un predominio claro de síntomas cutaneomucosos (66,7%) frente a los síntomas digestivos y respiratorios ( 18,5% y 7,4% respectivamente).

En el subgrupo de mayores de 1 año esta tendencia no se aprecia de igual manera, existiendo un predominio de síntomas respiratorios (60%) frente a los síntomas cutaneomucosos (56%) y digestivo (40%).

Con estas proporciones podríamos decir que en pacientes de más edad a los que se realiza ITO tienen un mayor riesgo de reacciones de una mayor transcendencia clínica (afectación respiratoria frente a afectación cutaneomucosa) que en los pacientes en los que se realiza la ITO a edades más tempranas.

Ello puede ser explicado por el hecho de existir una serie de co-factores que puedan agravar el proceso (sensibilizaciones a otros alimentos e inhalantes, en relación con clínica de rinoconjuntivitis y asma).

Un total de 52 pacientes (98,11%) de ambos grupos acabaron finalizando la ITO tolerando una media de 186,54 ml de leche de vaca. Un paciente no acudió al resto de evaluaciones sucesivas y no queda constancia de si finalizó ITO.

Al año aproximadamente de haber finalizado la ITO (entre 6-12 meses post-ITO) se realiza un nuevo control para evaluar el nivel de tolerancia y se realizan pruebas cutáneas en Prick test de nuevo tanto para leche y proteínas afines como para otras posibles sensibilizaciones, en especial para proteínas de huevo.

De este modo podemos referir que en el grupo de menos de 1 año al inicio de la ITO el 59,3% presentaron test cutáneos en Prick negativos para leche o cualquiera de sus fracciones, mientras que el 40,7% presentaron alguna positividad para leche o alguna de sus distintas fracciones.

En el grupo de mayores de 1 año existe unos resultados completamente opuestos. En algunos casos, se testaron incluso los quesos tanto de cabra como de oveja en relación a la falta de tolerancia recogida en la historia clínica. Así, obtenemos que solo un 3,8% de este subgrupo de pacientes tuvieron pruebas negativas en este momento. El 84,6% presentaron pruebas cutáneas positivas para leche y/o alguna de sus fracciones, sumando además un 7,7% de pacientes con pruebas cutáneas positivas para las fracciones de la proteínas lácteas y los quesos. Se perdió el seguimiento de 1 paciente de este grupo (3,8%).

**TC 1er año leche**

Rango Edad		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Menor 1 año	Válidos	Positivo leche	11	40,7	40,7
		Negativos	16	59,3	59,3
		Total	27	100,0	100,0
Mayor 1 año	Válidos	Positivo leche	22	84,6	88,0
		Positivo leche y quesos	2	7,7	8,0
		Negativos	1	3,8	4,0
		Total	25	96,2	100,0
Perdidos	Sistema		1	3,8	
	Total		26	100,0	

En relación a las pruebas analíticas sobre IgE total y específica a las fracciones en la primera revisión obtenemos los siguientes datos:

**Estadísticos**

IgE total 1er año

Menor 1 año	N	Válidos	26
		Perdidos	1
		Media	39,3462
		Mediana	28,2000
		Desv. típ.	44,48422
		Mínimo	2,36
		Máximo	178,00
Mayor 1 año	N	Válidos	24
		Perdidos	2
		Media	686,1583
		Mediana	208,5000
		Desv. típ.	1217,56735
		Mínimo	24,80
		Máximo	4910,00

- La media de IgE total es menor en este momento en el grupo de menos de 1 año que la que tenía inicialmente ( 39,34 UI/ml frente a 68,1 UI/ml que tenía previamente).
- Sin embargo, en el grupo mayor de 1 año se mantiene e incluso aumenta teniendo un resultado en este momento de 686,15 UI/ml.
- En cuanto a las fracciones y a leche de cabra y oveja se mantiene la tendencia del principio: los mayores de un año presentan una media en los niveles más alta que los menores de 1 año.

- Los valores perdidos para leche de cabra y oveja son menores que inicialmente en el grupo de menos de 1 año.

#### Estadísticos

Rango Edad	N	Válidos	Alfalac 1er	Betalac 1er	Cas 1er	Entera 1er	Cabra 1er	Oveja 1er
Menor 1 año	N	Válidos	26	26	25	26	19	19
		Perdidos	1	1	2	1	8	8
	Media		,9369	,7085	1,7116	2,1465	1,0974	1,1163
			,1000	,1700	,1000	,5550	,1500	,4200
	Desv. típ.		2,44968	1,65789	4,33350	4,03578	3,12680	2,24271
			,10	,10	,10	,10	,10	,10
	Máximo		11,90	7,57	16,40	15,10	13,80	9,40
Mayor 1 año	N	Válidos	24	24	24	24	16	15
		Perdidos	2	2	2	2	10	11
	Media		16,3596	5,3975	32,1075	29,6067	83,5481	69,0233
			9,3150	3,7750	10,1700	16,9500	33,9000	35,2000
	Desv. típ.		22,62482	5,66727	82,63322	42,82031	153,14856	112,23308
			,28	,10	,10	,34	,24	,45
	Máximo		96,70	24,30	414,00	200,00	555,00	346,00

- Menores de 1 año:
  - Lactoalbúmina 1<sup>a</sup> revisión: ME 0,93 me 0,1
  - Betalactoglobulina 1<sup>a</sup> revisión: ME 0,7 me 0,17
  - Caseína Inicial 1<sup>a</sup> revisión: ME 1,71 me 0,1
  - Leche Entera 1<sup>a</sup> revisión: ME 2,14 me 0,55
  - Leche de cabra 1<sup>a</sup> revisión: ME 1,09 me 0,15
  - Leche de oveja 1<sup>a</sup> revisión: ME 1,11 me 0,42
- Mayores de 1 año:
  - Lactoalbúmina 1<sup>a</sup> revisión: ME 16,35 me 9,31
  - Betalactoglobulina 1<sup>a</sup> revisión: ME 5,39 me 3,77
  - Caseína Inicial 1<sup>a</sup> revisión: ME 32,1 me 10,17
  - Leche Entera 1<sup>a</sup> revisión: ME 29,6 me 16,95
  - Leche de cabra 1<sup>a</sup> revisión: ME 83,54 me 33,9
  - Leche de oveja 1<sup>a</sup> revisión: ME 69 me 35,2

En relación sensibilización a proteínas de huevo testadas en prueba cutánea obtenemos los siguientes datos, representativos en el caso de menores de 1 año: se obtiene que un 48,1% presentaron sensibilización a por lo menos 1 de las proteínas de huevo mientras que el 37% tuvo un estudio negativo para estas proteínas. No se tienen datos a este respecto en el 14,8% de los pacientes (n:4) de este grupo. Comentar que las pruebas cutáneas para proteínas de huevo se suelen pedir de forma casi rutinaria en este grupo de edad, lo que no ocurre con el grupo de mayores de 1 año, en el cual la petición de pruebas cutáneas para ver la sensibilización a proteínas de huevo está en relación con la historia clínica del paciente en la que exista una posible relación causal con las mismas. Así obtenemos que de las pruebas cutáneas en Prick para proteínas de huevo en el grupo de más de 1 año de edad realizado en la primera revisión tras finalizar la ITO obtenemos que un 30,8% de todos los pacientes tuvieron unas pruebas cutáneas positiva mientras que el 3,8% de este grupo de pacientes tuvieron pruebas negativas. Por desgracia, el número de datos perdidos en este grupo de edad es alto, pues no queda recogido estos datos en 17 de estos pacientes (un 65,4%).

**TC huevo 1er año**

Rango Edad		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Menor 1 año	Válidos	Positivo	13	48,1	56,5
		Negativo	10	37,0	43,5
		Total	23	85,2	100,0
	Perdidos	Sistema	4	14,8	
		Total	27	100,0	
Mayor 1 año	Válidos	Positivo	8	30,8	88,9
		Negativo	1	3,8	11,1
		Total	9	34,6	100,0
	Perdidos	Sistema	17	65,4	
		Total	26	100,0	

Para el grado de tolerancia acabada la ITO preguntamos a los acompañantes si ha tolerado leche y otros lácteos, con especial interés en el queso pues se trata de un producto con alto nivel de caseínas siendo ésta una de las distintas proteínas lácteas responsables de síntomas más severos y peor tolerada.

Por ello, obtenemos que en la primera revisión una vez finalizada ITO que un 37% de los pacientes menores de 1 año toleran en este momento leche y yogur y un 63% tolera

todos los lácteos, incluyendo quesos.

**Tolera 1er**

Rango Edad	Válidos		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Menor 1 año	Válidos	Leche y yogurt	10	37,0	37,0	37,0
		Todos los lácteos	17	63,0	63,0	100,0
		Total	27	100,0	100,0	
Mayor 1 año	Válidos	Leche y yogurt	9	34,6	36,0	36,0
		Todos los lácteos	16	61,5	64,0	100,0
		Total	25	96,2	100,0	
	Perdidos	Sistema	1	3,8		
		Total	26	100,0		

En el sub-grupo de mayores de 1 año que la proporción es bastante similar, siendo un 34,6% los pacientes que toleran en dicho momento la toma de leche y de yogurt, mientras que un 61,5% tolera todos los tipos de lácteos. En este grupo de pacientes existe un 3,8% de datos perdidos.

Del mismo modo, en la 2<sup>a</sup> revisión tras finalizar ITO que suele ser a los 2 años (entre 14-24 meses) se vuelve a realizar el mismo procedimiento.

En las pruebas cutáneas realizadas en el segundo control realizado (aproximadamente al 2º año de acabar la ITO) obtenemos que un porcentaje alto de pacientes menores de 1 año de edad al comienzo de la ITO tiene unas pruebas cutáneas negativa para leche o alguna de sus fracciones llegando a ser de casi el 70% de los pacientes a los que se realizó esta prueba. Por contra, este porcentaje es menor en el grupo de mayores de 1 año, con únicamente un 15,8% de pruebas cutáneas negativas en los pacientes a los que se pudo realizar.

En cuanto al tema de quesos (leche de oveja o cabra) se aprecia que en el grupo de mayores de 1 año de edad persiste su sensibilización (un 31,6%).

**Tc 2º leche**

Rango Edad	Válidos	Leche y fracciones	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Menor 1 año	Válidos	Leche y fracciones	7	25,9	30,4	30,4
		Negativos	16	59,3	69,6	100,0
		Total	23	85,2	100,0	
Mayor 1 año	Válidos	Perdidos Sistema	4	14,8		
		Total	27	100,0		
		Leche y fracciones	10	38,5	52,6	52,6
	Válidos	Leche+quesos	6	23,1	31,6	84,2
		Negativos	3	11,5	15,8	100,0
		Total	19	73,1	100,0	
	Perdidos	Sistema	7	26,9		
		Total	26	100,0		

Ante la pregunta de si persiste tolerancia a lácteos tras 2 años del inicio de la ITO de todos los pacientes que se tiene constancia en un 14,6% toleraban lácteos salvo quesos y en un 85,4% toleran todo tipo de lácteos. Existe una pérdida de datos de 22,6% (12/53 pacientes).

**Tolera 2º**

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Lácteos (salvo quesos)	6	11,3	14,6	14,6
	Todos los lácteos	35	66,0	85,4	100,0
	Total	41	77,4	100,0	
Perdidos	Sistema	12	22,6		
		Total	53	100,0	

Por subgrupos de edad, como venimos haciendo, vemos que en el de menos de 1 año el porcentaje de pacientes que tolera todos los lácteos es de 95,7% frente a un 4,3% que no

tolera la ingesta de quesos. Existe un total de 4 pacientes a los que no se le pudo realizar el seguimiento (14,8%) por no acudir a consultas.

Mientras tanto en el subgrupo de mayores de 1 año se aprecia que en la segunda revisión en consultas un 72,2% toleran todo tipo de lácteos y un 27,8% toleran todos los lácteos salvo quesos. En este grupo de edad no se pudo realizar el seguimiento a 8 de ellos (30,8%).

**Tolera 2º**

Rango Edad		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Menor 1 año	Válidos	Lácteos (salvo quesos)	1	3,7	4,3
		Todos los lácteos	22	81,5	95,7
		Total	23	85,2	100,0
	Perdidos	Sistema	4	14,8	
		Total	27	100,0	
Mayor 1 año	Válidos	Lácteos (salvo quesos)	5	19,2	27,8
		Todos los lácteos	13	50,0	72,2
		Total	18	69,2	100,0
	Perdidos	Sistema	8	30,8	
		Total	26	100,0	

En cuanto a la sensibilización a proteínas de hueov en el segundo control realizados vemos que los niveles de sensibilización son muy parecidos a los datos previos en el grupo de menos de 1 año (pruebas cutáneas positivas en el 55,6% de este grupo).

No existe una variación significativa en el grupo de más de 1 año con respecto a los datos previos.

**TC 2º huevo**

Rango Edad		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Menor 1 año	Válidos	Positivo	10	37,0	55,6
		Negativo	8	29,6	44,4
		Total	18	66,7	100,0
	Perdidos	Sistema	9	33,3	
		Total	27	100,0	
Mayor 1 año	Válidos	Positivo	6	23,1	85,7
		Negativo	1	3,8	14,3
		Total	7	26,9	100,0
	Perdidos	Sistema	19	73,1	
		Total	26	100,0	

La media de la IgE total en el segundo año nos muestra un pequeño aumento en el grupo de menos de 1 año de edad frente a los datos obtenidos previamente(ME 71,43, me 33,2). Ocurre así mismo con el grupo de más de 1 año (ME 865 me 457).

#### Estadísticos

IgE 2º

Menor 1 año	N	Válidos	17
		Perdidos	10
		Media	71,4329
		Mediana	33,2000
		Desv. típ.	73,48210
		Mínimo	1,13
		Máximo	269,00
Mayor 1 año	N	Válidos	19
		Perdidos	7
		Media	865,0895
		Mediana	457,0000
		Desv. típ.	1278,67977
		Mínimo	25,40
		Máximo	4400,00

En cuanto a la IgE específica a las distintas fracciones proteicas de la leche vemos que en el grupo de menos de 1 año las cifras tanto en media como mediana son todavía menores que respecto a previas. Puntualizar que el número de datos perdidos es más amplio en este grupo y en este momento en comparación con previos.

En el grupo de más de 1 año los niveles de las distintas fracciones se mantienen casi similares tras 2 años de finalizar la ITO.

- Menores de 1 año:

- Lactoalbúmina 2ª revisión: ME 0,49 me 0,21
- Betalactoglobulina 2ª revisión: ME 0,3 me 0,19
- Caseína Inicial 2ª revisión: ME 0,29 me 0,1
- Leche Entera 2ª revisión: ME 0,81 me 0,53
- Leche de cabra 2ª revisión: ME 0,25 me 0,11
- Leche de oveja 2ª revisión: ME 0,31 me 0,2

- Mayores de 1 año:

■ Lactoalbúmina 2 <sup>a</sup> revisión:	ME 15,3	me 10,34
■ Betalactoglobulina 2 <sup>a</sup> revisión:	ME 5,82	me 3,79
■ Caseína Inicial 2 <sup>a</sup> revisión:	ME 21,5	me 9
■ Leche Entera 2 <sup>a</sup> revisión:	ME 26,18	me 20,3
■ Leche de cabra 2 <sup>a</sup> revisión:	ME 48,9	me 21
■ Leche de oveja 2 <sup>a</sup> revisión:	ME 48,3	me 22,6

**Estadísticos**

Rango Edad		Alfalac 2º	Betalac 2º	Cas 2º	Entera 2º	Cabra 2º	Oveja 2º
Menor 1 año	N	Válidos	14	14	14	15	15
		Perdidos	13	13	13	12	12
		Media	,4950	,3057	,2943	,81	,2507
		Mediana	,2150	,1900	,1000	,53	,1100
		Desv. típ.	,68166	,31181	,33061	,815	,22359
		Mínimo	,10	,10	,10	0	,10
		Máximo	2,19	1,15	1,05	3	,82
Mayor 1 año	N	Válidos	18	18	18	17	17
		Perdidos	8	8	8	9	9
		Media	15,3222	5,8244	21,5211	26,18	48,9047
		Mediana	10,3450	3,7900	9,0750	20,30	21,0000
		Desv. típ.	21,08012	5,59742	45,24619	29,071	82,86858
		Mínimo	,38	,10	,33	1	,21
		Máximo	89,90	17,70	198,00	100	347,00

Para relacionar los datos de IgE a lo largo del tiempo entre los dos grupos al no cumplir los criterios de Normalidad hemos utilizado la prueba no paramétrica para grupos independientes U de Mann-Whitney con el siguiente planteamiento: "No hay diferencias en el nivel de las distintas determinaciones de IgE entre los distintos grupos de edad (mayores y menores de 1 año)" como hipótesis nula.

Podemos observar que la razón Z para cada una de las distintas IgE es como sigue:

- IgE total Inicial: -4.996
- Alfalactoalbúmina Inicial: -4.598
- Betalactoglobulina Inicial: - 2.750
- Caseína Inicial: - 5.678
- Leche entera Inicial: - 5.124

- Oveja Inicial: - 2.309
- Cabra Inicial: - 2.454
- IgE total 1 año: - 5.068
- Alfalactoalbúmina 1 año: - 5.340
- Betalactoglobulina 1 año: - 4.457
- Caseína1 año: - 4.850
- Leche entera 1 año: - 4.914
- Oveja 1 año: - 4.482
- Cabra 1 año: - 4.555
- IgE total 2 años: - 3.850
- Alfalactoalbúmina 2 años: - 4.293
- Betalactoglobulina 2 años: - 3.822
- Caseína 2 años: - 4.533
- Leche entera 2 años: - 4.457
- Oveja 2 años: - 4.635
- Cabra 2 años: -4.612

Se aprecia que para todas las fracciones de IgE (total y específica) en cada una de las determinaciones el nivel de significancia es menor a 0.05, por lo cual podríamos rechazar la hipótesis nula y afirmar que existe una diferencia entre los distintos niveles de IgE realizados entre los dos grupos de edad.

La relación existente entre las distintas mediciones de IgE específicas entre sí en las distintas mediciones realizadas nos muestran mediante el análisis de Wilcoxon un grado de significancia entre:

- La medición de las cifras de IgE específica a caseínas entre la primera revisión y la segunda tras finalizar la ITO tanto en el grupo de menos de 1 año de edad (p 0,12) y en el de más de 1 año (p 0,28).
- La medición de la IgE específica para caseína de manera inicial frente a la obtenida

en la primera revisión en el grupo de menos de 1 año de edad (p 0).

- La medición de la IgE específica entre las cifras de caseína inicial y la caseína obtenida en la segunda revisión tanto en el grupo de menos de 1 año (p 0,35) como en el de más de 1 año (0,01).
- La medición de las cifras de IgE específica para leche entera entre los valores iniciales y los valores de la segunda revisión en el grupo de menos de 1 año (p 0,35) y en el grupo de más de 1 año (0,04).
- La medición de las cifras de IgE específica para beta-lactoglobulina entre los valores iniciales y los obtenidos en la segunda revisión en el grupo de menos de 1 año (p 0,028).

En relación a la asociación de las síntomas antes y durante la ITO con respecto a la edad se realizó la prueba de Chi cuadrado entre dos grupos o test de Fisher (al tratarse de dos variables enfrentadas entre sí).

Así de este modo obtenemos que aquellas variables en las que no se descarta una relación son:

- Rango edad y síntomas digestivos antes de ITO (0,019). Hay una relación estadísticamente significativa entre presentar síntomas digestivos antes de iniciar la ITO con el rango de edad, siendo mayor en el rango de mayores de 1 año.
- Rango edad y síntomas respiratorios antes de la ITO (0,048). Hay una relación estadísticamente significativa entre presentar síntomas respiratorios antes de iniciar la ITO con el rango de edad, siendo mayor en el rango de más de 1 año).
- Rango de edad y síntomas respiratorios durante la ITO (0,000). Hay una relación estadísticamente significativa entre el rango de edad y presentar síntomas respiratorios durante la ITO, siendo menor en el grupo de menores de 1 año.

También se ha relacionado la aparición de los síntomas antes y durante la ITO en relación con la edad y con los niveles de IgE (total y fracciones de proteínas de leche de vaca) calculada según igual método y siendo significativos:

- Existe una relación estadísticamente significativa (0,042) entre los niveles de IgE inicial agrupado (con cifras < 100 UI/ml) con la presencia de síntomas cutaneomucosos en menores de 1 año.
- Existe una relación estadísticamente significativa (0,004) entre los niveles de leche entera (< o igual a 25 KU/L) en la 2<sup>a</sup> revisión en el grupo de menores de 1 año con

- la aparición de síntomas cutaneomucosos.
- Existe una relación estadísticamente significativa (0,037) entre los niveles de alfa-lactoalbúmina (< o igual a 10 KU/L) en la 1<sup>a</sup> revisión tras ITO en el grupo de menos de 1 año en relación con la no aparición de síntomas digestivos durante la ITO.
  - Existe una relación estadísticamente significativa (0,037) entre los niveles de betalactoglobulina (< 0 igual a 5 KU/L) en la primera revisión tras finalizar la ITO en el grupo de menos de 1 año en relación con la no aparición de síntomas digestivos durante la ITO.
  - Existe una relación estadísticamente significativa (0,019) entre los niveles de betalactoglobulina en la primera revisión tras ITO en el grupo de mayores de 1 año en relación con la aparición de síntomas respiratorios.
  - No se han hallado relaciones estadísticas significativas entre el resto de variables interrelacionadas.

## 7. DISCUSIÓN:

La alergia alimentaria es una patología prevalente que afecta de manera sustancial la salud y a la calidad de vida de quien la padece ampliándose en el caso del niño a su entorno familiar.

La leche y el huevo son los alérgenos alimentos causantes de la mayor parte de los casos de alergia alimentaria a edades pediátricas y debido a la importancia por sus características nutricionales y ubicuidad (pueden incluso actuar de alérgeno oculto) crean una importante alarma social y un estrés al paciente y su entorno sociofamiliar.

El objetivo principal que se tiene para realizar una ITO a edades tempranas en pacientes con alergia a proteínas de leche de vacas es acelerar el propio proceso que de otra forma se podría adquirir de manera natural (hablamos de la tolerancia al alimento) intentando minimizar los síntomas adversos que pueden aparecer e incidir en una tolerancia que permita a aquellos pacientes que de otra forma evolucionarían mal (“verdaderos alérgicos” cuya evolución tórpida les pueda causar síntomas con dosis mínimas del alimento o con contactos accidentales con el mismo incluso con compromiso vital) a desarrollar y mantener una tolerancia que afecte en lo menos posible su calidad de vida y

la de aquellos que le rodean.

Nuestro estudio descriptivo comparativo realizado en dos grupos divididos por la edad al inicio de la ITO en mayores y menores al año de vida trata de hallar algún grado de relación en relación a varios parámetros, como síntomas durante su realización como niveles de IgE a las distintas fracciones proteicas.

Con una historia compatible de alergia IgE mediada a proteínas de leche de vaca y con pruebas cutáneas en Prick test compatibles (positividad a leche y/o alguna de sus fracciones en el 100% de los pacientes evaluados) observamos la presencia de cifras elevadas tanto en media como en mediana para los niveles de IgE total y a las distintas fracciones de las proteínas de leche de vaca (alfa-lactoalbúmina, beta-lactoglobulina, caseína, leche entera, leche cabra y de oveja) entre los dos grupos de edad estudiados (más en mayores que en menores de 1 año) pudiendo estar en relación con un mayor aumento en los niveles de desarrollo de patología alérgica. Así mismo se aprecia un descenso en las cifras de IgE específicas de las distintas fracciones proteicas de la leche tras la realización de la prueba de inducción a la tolerancia oral (ITO) en ambos grupos. En nuestro estudio vimos que parece existir una relación entre diferentes variables relacionadas con la IgE, como:

- entre los niveles de IgE inicial con cifras < 100 UI/ml con la presencia de síntomas cutaneomucosos en menores de 1 año.
- una relación entre los niveles de leche entera < o igual a 25 KU/L en la 2<sup>a</sup> revisión en el grupo de menores de 1 año con la aparición de síntomas cutaneomucosos.
- una relación entre los niveles de alfa-lactoalbúmina siendo ésta < o igual a 10 KU/L en la 1<sup>a</sup> revisión tras ITO en el grupo de menos de 1 año en relación con la no aparición de síntomas digestivos durante la ITO.
- una relación entre los niveles de betalactoglobulina < o igual a 5 KU/L en la primera revisión tras finalizar la ITO en el grupo de menos de 1 año en relación con la no aparición de síntomas digestivos durante la ITO.
- una relación entre los niveles de beta-lactoglobulina en la primera revisión tras ITO en el grupo de mayores de 1 año en relación con la aparición de síntomas

respiratorios

- no se ha podido hallar otras relaciones entre las fracciones de IgE en las distintas mediciones realizadas con la aparición de síntomas antes y durante la ITO.

Hemos apreciado modificaciones entre la IgE específica sobre todo a nivel de la porción perteneciente a la caseína entre los niveles iniciales y los consecutivos en las siguientes revisiones afectando en los dos grupos de edad. Aún así vemos que en el grupo de menos de 1 año esta progresión en la disminución de los niveles ocurre antes, desde las cifras iniciales a la primera revisión, por lo que nos planteamos el papel pronóstico de las cifras de caseína y en cómo su disminución si actuamos a edades tempranas puede ocasionar una mejoría en la tolerancia a la toma de leche y lácteos.

Supone un reto saber hasta qué punto influye los niveles de IgE como factor pronóstico: de forma individual están más elevados en aquellos pacientes con una peor evolución, sobre todo algunas de sus fracciones, como la caseína, como han indicado algunos estudios, que han relacionado la presencia de niveles elevados para la fracción de IgE a caseína frente a alfa(s1)-caseína como factor predictivo de persistencia de la alergia a la leche de vaca.<sup>26</sup>

La forma de presentación de la APLV nos puede hacer plantearnos si nos puede valer como un indicador de evolución de la enfermedad. Podríamos sospechar que aquellos pacientes con síntomas más graves como por ejemplo con afectación respiratoria, digestiva o hemodinámica, tienen un mayor riesgo de mantener una APLV de manera más prolongada, lo que conlleva un riesgo ante mínimas dosis o contactos inadvertidos.

La realización de ITO no está exenta de riesgos: siempre puede aparecer reacciones adversas, incluso de gran intensidad con dosis bajas de proteínas. Por ello siempre los padres o tutores han de estar convencidos de querer realizarla conociendo los riesgos-beneficios y se ha de realizar en medio hospitalario, con personal sanitario pendiente de cualquier posible reacción adversa ante la cual actuar. Importante es recordar los tiempos de espera para evitar reacciones tardías y que existen ciertos condicionantes que pueden interferir durante la tolerancia (como un cuadro vírico o el ayuno antes de las tomas correspondientes).

En nuestro caso vemos los síntomas por los que se diagnostica la APLV son más leves en los menores de 1 año de edad siendo lo más habitual la afectación cutaneomucosa (88,9%). En el niño mayor de 1 año de edad el sistema cutaneomucoso también es de los más afectados, pero la proporción de afectación del resto de sistemas, entre los que incluimos el respiratorio y el digestivo pudiéndolos considerar como síntomas más graves, es también mayor en este grupo en comparación al de menos de 1 año de edad; además, es en este grupo donde se han constatados casos en nuestra muestra de pacientes afectados de los tres sistemas (un total de 4 pacientes).

Según algunos autores, la gravedad inicial de los síntomas no marca el pronóstico en la evolución de la tolerancia, cosa que hemos constatado pues el 98,11% de los pacientes finalizó la ITO tolerando una media de leche superior a 150 ml. El 1,89% restante (1 paciente en total) no queda reflejado si acabó de finalizar la ITO o no.

Pese a ello la persistencia de síntomas graves o su aparición en la evolución del proceso puede predecir la persistencia de la alergia.

En nuestro caso hemos apreciado una relación entre presentar síntomas digestivos y respiratorios antes de la ITO con la edad, siendo mayor en el grupo de pacientes menores de 1 año. Así mismo, los pacientes menores de fueron los que menos presentaron síntomas respiratorios durante la ITO, afectando sólo a menos del 3% de los casos de este grupo.

La sensibilización en pruebas cutáneas también nos puede indicar que tipo de evolución puede llevar el paciente como ya indicó Elizur<sup>26</sup> en 2002 que apreció como predictor de alergia persistente la reacción cutánea en Prick test intensa a los alérgenos testados junto con reacciones graves con la toma de dosis mínimas de leche.

En nuestro caso hemos apreciado que en el grupo de pacientes menores de 1 año de edad la progresión de las pruebas cutáneas es favorable, siendo positivas a leche y/o alguna de sus fracciones en el 40,7% en la primera revisión y el 30,4% en la segunda revisión. Dicha progresión no es tan exitosa en el grupo de mayores de 1 año, donde la positividad es del 88% en el primer control y de 84,2% en la segunda revisión, siendo además este grupo el único donde existen positividades a leche de cabra y de oveja.

No olvidemos que todos los pacientes parten de una positividad en pruebas cutáneas como requisito para el estudio (100% pruebas positivas en los dos grupos).

En el estudio de Kuitunen et al publicado en el 2015<sup>27</sup> plantean que los niveles elevados para IgE específica frente a alfa-lactoalbúmina, beta-lactoglobulina y caseínas están

relacionados con fallos en el éxito de la terapia, mientras que los síntomas iniciales a la ITO no reflejan la respuesta clínica posterior.

En cuanto a la sensibilización a otros alimentos, según algunos autores puede llegar a estar entre el 30-78% <sup>26</sup>. En nuestro grupo, seleccionamos la sensibilización a proteínas de leche de huevo por ser el segundo alimento implicado en patología alérgica alimentaria en este rango de edad.

Así, vemos que la sensibilización a proteínas de huevo (clara, yema, ovoalbúmina y/u ovomucoide) está presente en el 20% del grupo de pacientes menores de 1 año al antes del inicio de la ITO aumentando dicha cifra en los controles posteriores hasta aproximadamente el 55%. Ello puede estar en relación con la introducción del huevo en la dieta del paciente y al incluirse estas determinaciones en el protocolo de pruebas cutáneas junto con proteínas de leche, sin que quede constancia en ese momento de reacciones con el mismo.

Las cifras en este sentido son más elevadas en el grupo de mayores de 1 año, llegando a ser de aproximadamente el 90% de positivos, aunque aclarar que existen muchos pacientes perdidos en este grupo al no realizar de rutina las pruebas cutáneas a huevo salvo si se indica la aparición de problemas con él.

## **7.1 LIMITACIONES DEL ESTUDIO:**

Al tratarse de un estudio descriptivo basado en los datos obtenidos de la práctica clínica diaria nos permite plantearnos hipótesis de trabajo pero se queda limitada la evidencia para su contraste.

La existencia de datos perdidos (no acudir a consultas, cambios de residencia...) dificulta en gran medida la evaluación de los datos.

Planteamos con este estudio el conocer otras alternativas terapéuticas más activas para una patología que puede causar un gran pesar y estrés no ya en el propio paciente sino en el propio entorno familiar al verse limitados y temerosos ante la evolución del niño.

Cada vez son más las publicaciones que arrojan algo más de luz en relación a esta patología aunque aún existen interrogantes al respecto que se pretende irán respondiendo con próximos estudios ( pacientes con reacciones graves que consiguen tolerancia hasta cuando se mantiene, desarrollo de otras patologías alérgicas como esofagitis eosinofílica...).

## 8. CONCLUSIONES:

- La ITO es una medida terapéutica a tener en cuenta en pacientes con APLV.
- Los pacientes con APLV sometidos a ITO pueden acabar tolerando leche y derivados en un porcentaje alto.
- Los síntomas mas leves como los de afectación cutaneomucosa son más frecuentes de forma aislada en pacientes menores de un año.
- En pacientes mayores de 1 año, además de síntomas cutaneomucosos, puede existir afectación digestiva y respiratoria, ésta en menor proporción.
- La proporción de aparición de síntomas digestivos y respiratorios es mayor en aquellos pacientes que inician la ITO después del año de vida frente a los que la inician por debajo de esta edad.
- La proporción de los niveles de IgE total y de IgE específica a las distintas fracciones proteicas parece ir en descenso tras el inicio de la ITO.
- Esta proporción está aún así más elevada en los pacientes del grupo de más de 1 año.
- La sensibilización a proteínas de huevo está en relación con la incorporación del mismo a la dieta sin que tenga que mediar clínica aparente.
- No queda aclarado el papel de las IgE específicas y total en el desarrollo de la evolución de la ITO. Hemos apreciado cambios en las cifras de IgE específicas en especial a la fracción de caseínas con un cambio más rápido en el grupo de menos de 1 año de edad. Pese a ello, se ha de profundizar en dicho tema con ampliando estudios.
- Por ello se han de profundizar en nuevos estudios y líneas de investigación.

## **9. BIBLIOGRAFÍA:**

1. Eichenfield LF, Hanifin JM, Beck LA, et al. Atopic dermatitis and asthma: parallels in the evolution of treatment. *Pediatrics*. 2003;111:608–616.
2. Sicherer SH, Munoz-Furlong A, Sampson HA. Prevalence of peanut and tree nut allergy in the United States determined by a random digit dial telephone survey: a 5-year follow-up study. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;112:1203–1207.
3. Love J. Food Allergy Facts and Statistics. The Food Allergy and Anaphylaxis Network. 2008. Disponible en: URL: <http://www.foodallergy.org>.
4. Fernández Rivas M. Alergia a los alimentos. En: Sociedad española de Alergología e Inmunología Clínica. Alergológica 2005. Factores epidemiológicos, clínicos y socioeconómicos de las enfermedades alérgicas en España en 2005. Madrid: Egraf SA; 2006. p. 227-253.
5. Eigenmann PA, Sicherer SH, Borkowski TA, Cohen BA, Sampson HA. Prevalence of IgE-mediated food allergy among children with atopic dermatitis. *Pediatrics* 1998; 101.
6. Sicherer SH, Sampson HA. Food Allergy: Recent Advances in Pathophysiology and Treatment *Annu Rev Med*. 2008 Aug 19.
7. Sanz J, Martorell A, Michavila 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. *An Pediatr* 2001; 53: 536-539.
8. García Ara MC, Boyado 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. *An Pediatr* 2003; 58:100-105.
9. Warner JO. Anaphylaxis; the latest allergy epidemic. *Pediatr Allergy Immunol* 2007; 18: 1-2.
10. Gupta R, Sheikh A, Strachan DP, Anderson HR. Time trends in allergic disorders in the UK. *Thorax*. 2007; 62:91-96.
11. Pumphrey RS, Gowland MH. Further fatal allergic reactions to food in the United Kingdom, 1999-2006. *J Allergy Clin Immunol*. 2007; 119:1018-1019.
12. Bock SA, Muñoz-Furlong A, Sampson HA. Further fatalities caused by anaphylactic reactions to food, 2001-2006. *J Allergy Clin Immunol*. 2007; 119:1016-1018.

13. Ross MP, Ferguson M, Street D, Klontz K, Schroeder T, Luccioli S. Analysis of food-allergic and anaphylactic events in the National Electronic Injury Surveillance System. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;121:166-171.
14. Skripak JM, Matsui EC, Mudd K, Wood RA. The natural history of IgE-mediated cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2007; 120: 1172-1177.
15. Vanto T, Helppilä S, Juntunen-Backman K, Kalimo K, Klemola T, Korpela R, Koskinen P. Prediction of the development of tolerance to milk in children with cow's milk hypersensitivity. *J Pediatr* 2004; 144: 2122-2128.
16. García Ara MC, Martorell A, Plaza AM, Boné J, Nevot S, Echevarría L, Alonso E, Garde J. Niveles de IgE-específica de leche y caseína predictores de reactividad clínica en el seguimiento de niños con alergia a leche de vaca. *Allergol Immunopathol.* 2007; 35:45.
17. Marklund B, Ahlstedt S, Nordström G. Food hypersensitivity and quality of life. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2007; 7:279–287.
18. Sampson MA, Muñoz-Furlong A, Sicherer SH. Risk-taking and coping strategies of adolescents and young adults with food allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2006; 117:1440-1445.
19. Herbert LJ, Dahlquist LM. Perceived History of Anaphylaxis and Parental Overprotection, Autonomy, Anxiety, and Depression in Food Allergic Young Adults. *J Clin Psychol Med Settings.* 2008; 15:261–269.
20. Niggemann B, Staden U, Rolink-Werninghaus C, Beyer K. Specific oral tolerance induction in food allergy. *Allergy.* 2006; 61: 808-811.
21. Félix R, Martorell A, Cerdá JC, El-Qutob D, Morales C. Seguimiento de tres años en pacientes desensibilizados a proteínas de leche de vaca. *Allergol e Inmunol* 2005; 20:193.
22. Meglio P, Bartone E, Plantamura M, Arabito E, Giampietro PG. A protocol for oral desensitization in children with IgE-mediated cow's milk allergy. *Allergy.* 2004; 59: 980-987.
23. Martorell A. et al. Oral desensitization as a useful treatment in 2-year-old children with cow's milk allergy. 2011 Blackwell Publishing Ltd, Clinical & Experimental Allergy, 1–8.
24. Longo G, Barbi E, Berti I, Meneghetti R, Pittalis A, Ronfani L, Ventura A. Specific oral tolerance induction in children with very severe cow's milk-induced reactions. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;121: 343-347
25. Plaza Martín AM. Alergia a proteínas de leche de vaca. *Protoc diagn ter pediatr.* 2013;1: 51-61.
26. Martonell-Aragonés A et al. Position document: IgE mediated cow's milk allergy. *Allergol Inmunopathol (Madr).* 2015
27. Kuitunen M et al. High IgE levels to  $\alpha$ -lactoalbumin,  $\beta$ -lactoglobulin and casein predict less successful cow's milk oral immunotherapy. *Allergy.* 2015;70: 955-962.

## 10. APÉNDICES/ANEXOS

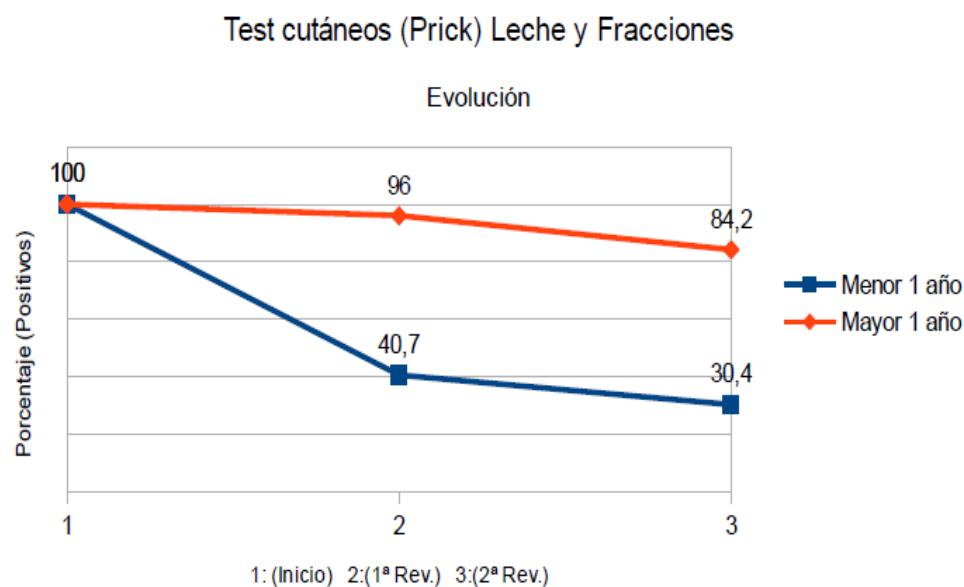


Gráfico 1. Evolución de los tests cutáneos (Prick test) en porcentaje a lo largo de las distintas mediciones. En el grupo de más de 1 año se incluyen los positivos a leche con y sin positividad a quesos de cabra y oveja.

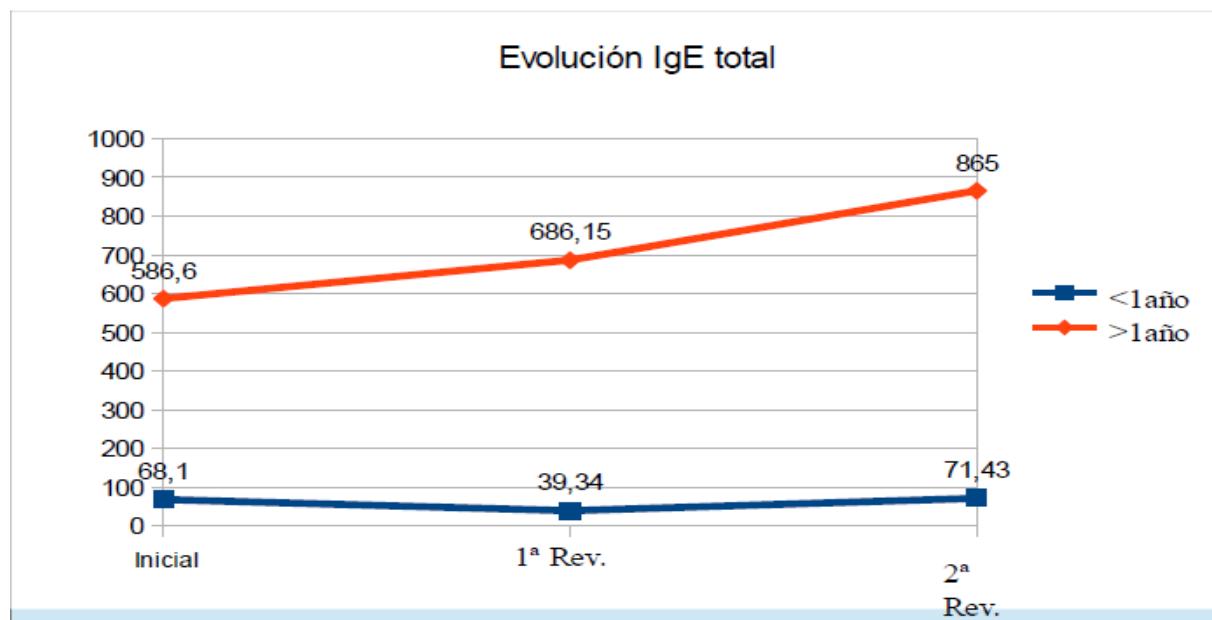


Gráfico 2. Evolución de la IgE total (media en UI/ml) a lo largo de los tres períodos.

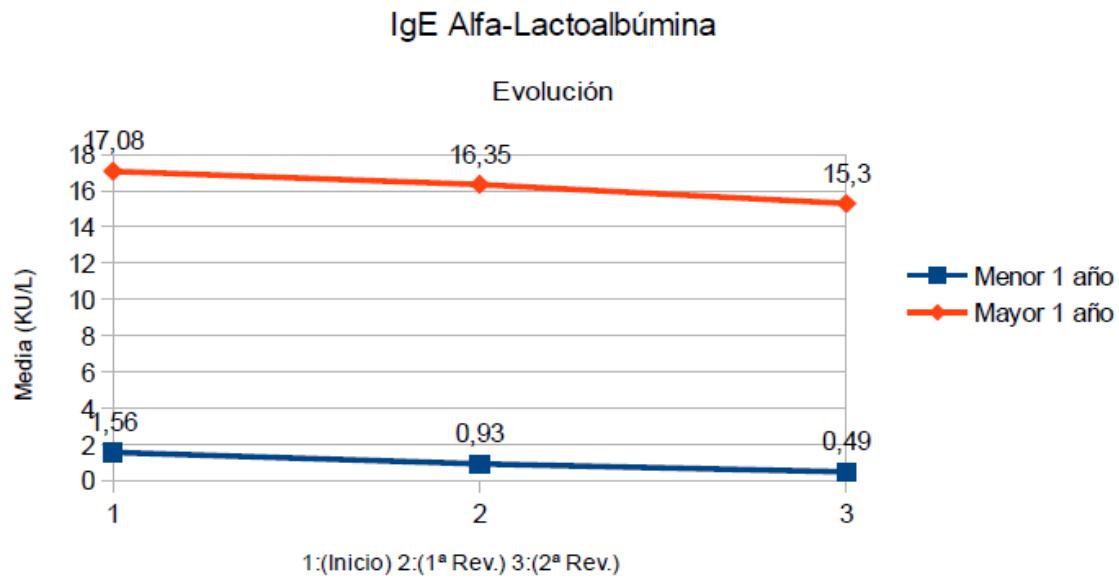


Gráfico 3. Evolución de la IgE para Alfa-Lactoalbúmina en los distintos controles.

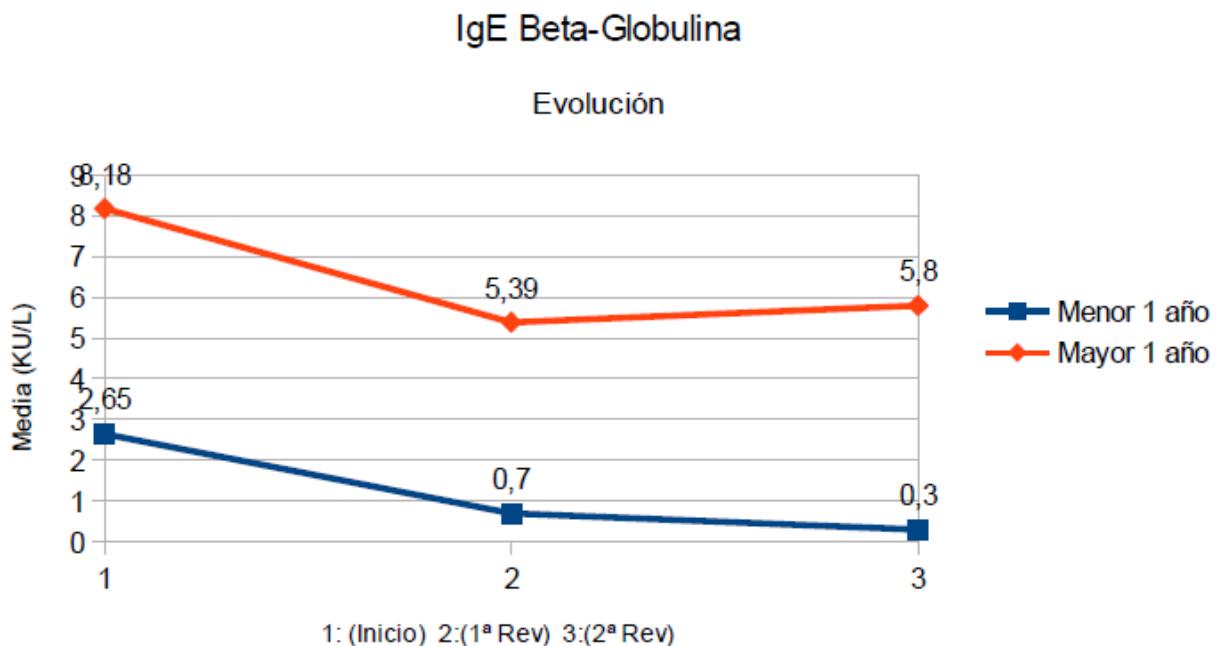


Gráfico 4. Evolución de la IgE para la fracción de la beta-globulina ( media en KU/L) en las sucesivas mediciones.

### IgE Caseína

#### Evolución

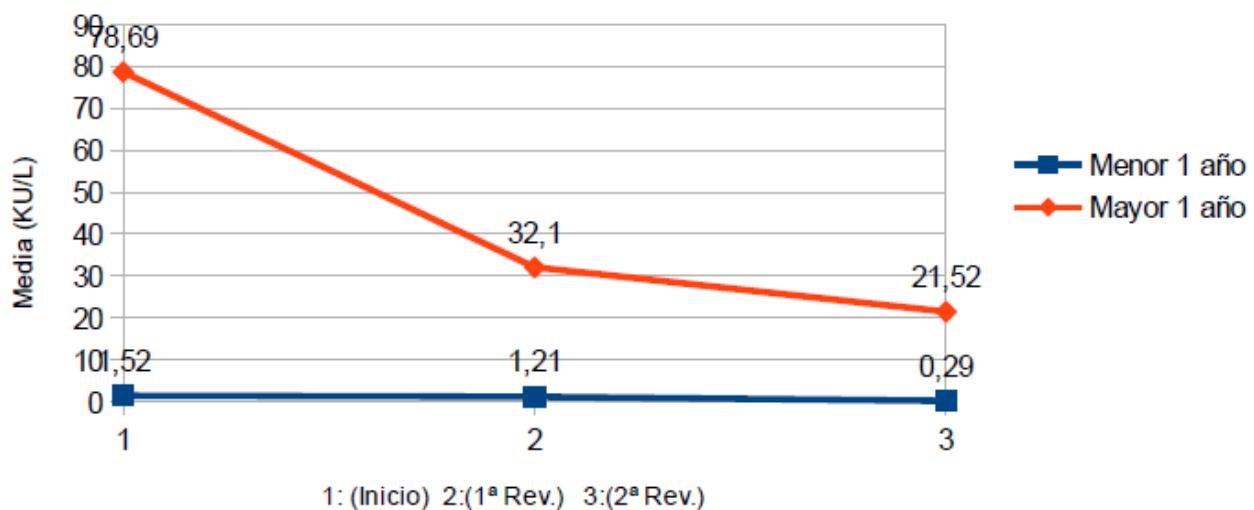


Gráfico 5. Evolución de las cifras de caseína (media en KU/L) a lo largo de las sucesivas mediciones.

### IgE Leche Entera

#### Evolución

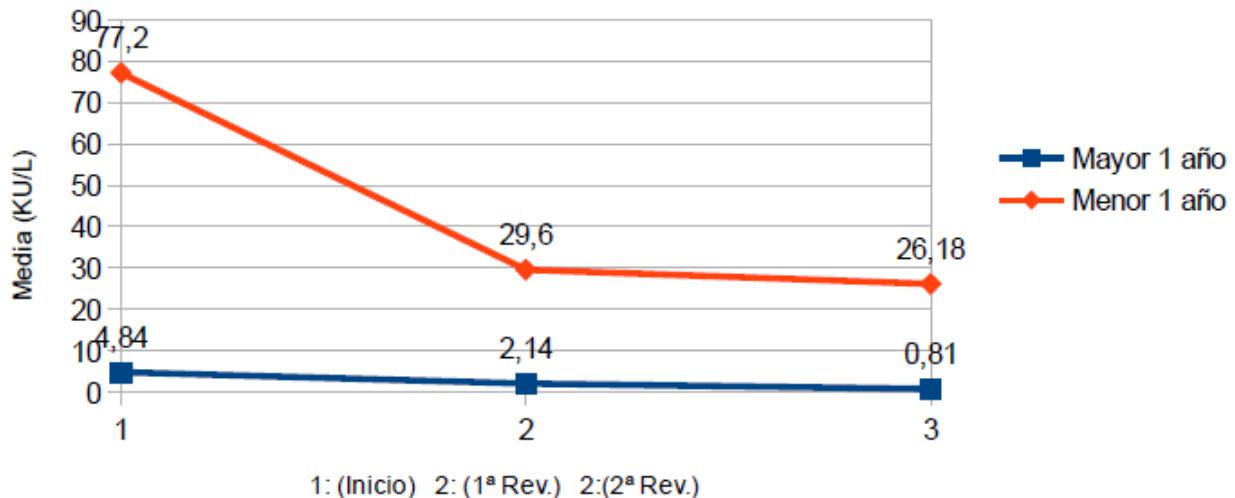


Gráfico 6. Evolución de la IgE para leche entera (media en KU/L) en las distintas determinaciones.

