

1. TÍTULO:

# **SEGUIMIENTO DE PACIENTES CON ALERGIA GRAVE A LAS PROTEINAS DE LECHE DE VACA.**

Autor: Eduardo Aguilar Perdiguer

Filiación: Residente de 4º año de Pediatría, HIMS, Zaragoza

Programa: Máster universitario de Condicionantes genéticos, nutricionales y ambientales del crecimiento y del desarrollo. Universidad de Zaragoza.

Tutor responsable: Dra. Gloria Bueno.

## **2. AGRADECIMIENTOS**

Me gustaría expresar mi agradecimiento a mi tutor, la Dra. Gloria Bueno por la supervisión realizada y la ayuda prestada en la redacción del presente trabajo.

Por otro lado reconocer el papel prestado a los componentes de la Sección de Alergología del Hospital Miguel Servet: El Dr. Javier Boné, la Dra. Isabel Guallar, el enfermero Antonio Gaite, y la auxiliar de enfermería María Jose De las Heras. Fueron los creadores de este proyecto, en el cuál hemos participado distintos pediatras en formación a lo largo de 7 años.

Agradecer igualmente la colaboración de mis compañeros de residencia, siempre dispuestos a echar una mano, incluso a ofrecer su brazo para el entrenamiento en la realización de pruebas cutáneas.

Por último expresar mi especial gratitud hacia la Dra. Ángela Claver, persona que me precedió en la colaboración en este proyecto, y cuyo trabajo y consejos han facilitado la continuidad del mismo.

### 3. ÍNDICE

- Resumen.....pág 4
- Antecedentes y justificación del tema.....pág 6
- Objetivos.....pág 14
- Material y Métodos.....pág 16
- Resultados.....pág 22
- Discusión.....pág 26
- Conclusiones.....pág 36
- Bibliografía.....pág 38
- Apéndices y/o Anexos.....pág 42

#### **4. RESUMEN:**

Nuestro objetivo principal es la valoración de la evolución 7 pacientes controlados en la Sección de Alergología Infantil del Hospital Miguel Servet de Zaragoza, afectos de alergia grave a las proteínas de leche de vaca tras su inicio de tolerancia. Periódicamente se realizaron controles de IgE totales, IgE-específicos a leches y fracciones, pruebas cutáneas a distintos tipos de leche (incluidas fórmulas especializadas para tratamiento de alergia a proteínas de leche de vaca) y neumoalergenos.

Como fase final de nuestro estudio se hizo una reevaluación simultánea de todos los pacientes, siendo la media de tiempo transcurrido desde inicio de tolerancia de: 2años+5 meses. La cantidad tolerada media fue 119 ml/día (Rango entre 250 y 21 ml).

Hemos observado que es posible la tolerancia parcial/total de forma progresiva de leche de vaca en estos pacientes. Destacamos su importancia para intentar evitar la aparición de reacciones anafilaxias ante contactos accidentales, así como la educación en el reconocimiento de su sintomatología y tratamiento. Las reacciones anafilácticas han aparecido a pesar de una tolerancia satisfactoria. Éstas se relacionaron con estrés, estomago vacío, ejercicio, infecciones y periodo menstrual.

Hemos observado una disminución progresiva de los valores de IgE total, de IgE-específicos a leche de vaca, sus fracciones, leche de oveja y cabra, y de los valores de las pruebas cutáneas de distintas fórmulas especiales, conforme progresa la tolerancia a la misma. En cambio hemos registrado gran variabilidad en la reactividad a las pruebas cutáneas a leche de vaca, sus fracciones y leche de oveja y cabra.

Our main objective is the evaluation of the evolution of 7 patients controlled in the Section of Allergy at the Hospital Miguel Servet in Zaragoza, affected by severe allergies to cow's milk protein after the beginning of tolerance. Were monitored regularly Total IgE, specific CAPs to milk and its fractions, skin tests with different types of milk (including specialized formulations for treatment of allergy to cow's milk protein) and inhalant allergens.

In a final phase of our study we reevaluated simultaneously all patients. The mean time since the beginning of tolerance was 2 years +5 months. Half tolerated amount was 119 ml / day (range between 250 and 21 ml). We observed that partial/total cow's milk tolerance is progressively possible in these patients. Emphasize its importance to try to prevent the occurrence of anaphylaxis reactions against accidental contact and education in recognition of its symptoms and treatment. Anaphylactic reactions have occurred despite a satisfactory tolerance. These were related to anxiety, exercise, empty stomach, infections, and menstrual period.

We observed a progressive decrease in total IgE values of specific CAPs to cow's milk, its fractions, milk from sheep and goats, and in the values of skin tests of different special formulas, as it progresses tolerance to it. We have recorded great variability in skin test reactivity to cow's milk, its fractions and milk from sheep and goats.

### 3. ANTECEDENTES Y JUSTIFICACIÓN DEL TEMA:

El interés sanitario y social de una determinada patología, se expresa en razón de su prevalencia y/o gravedad. En los últimos años, los países industrializados han sufrido un alarmante aumento en las cifras de prevalencia de enfermedades de base atópica. Eichenfield y cols. hablan de un incremento del 160% de casos de asma en pacientes mayores de 4 años y Sicherer y cols. afirman que el número de niños alérgicos a cacahuete se duplicó en la pasada década.<sup>1,2,3</sup>

A nivel Nacional, el estudio de *Alergológica 2005*, estimó la prevalencia de alergia a alimentos en la población pediátrica general española en torno al 3.5%, pudiendo llegar al 6% en los niños menores de 3 años.<sup>4</sup> En el caso de pacientes afectos de dermatitis tópica, estas cifras son aún más elevadas. Para algunos autores, hasta el 40% de los lactantes y niños pequeños con dermatitis moderada-severa presentan alergia a algún alimento comprobada mediante prueba de provocación.<sup>5</sup>

Aunque estas reacciones podrían desencadenarse con prácticamente cualquier alimento conocido, la mayor parte se debe a un número limitado de alérgenos, que suele variar en función de la edad de los pacientes y de los hábitos alimentarios de la población. Por norma general, los alimentos implicados son los más consumidos, y las diferentes sensibilizaciones suelen aparecer en el mismo orden en que éstos se incorporan a la dieta del lactante.

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. Actualmente se estima que este fenómeno afecta al 2-5% de la población infantil.<sup>6</sup> 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  $\frac{2}{3}$  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.<sup>4</sup>

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 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 formulas 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>.

En los pacientes con sensibilizaciones leves-moderadas, en nuestra sección de alergia infantil planteamos el tratamiento de inducción de tolerancia oral desde hace 10 años. El comité de la sociedad española de Inmunología clínica y alergología pediátrica 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, en el que hemos participado. 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 la presencia continua de un miembro del personal durante todo el intervalo de tiempo que se prolonga cada incremento de dosis. Los dos primeros días se realizan aumentos progresivos a partir de diluciones de leche de vaca en agua (1/100 y 1/10). 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 anafilaxia.

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 de nuestro hospital 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.

Lamentablemente, el hecho de que estos últimos pacientes tengan una reacción anafiláctica que comprometa su vida, no es sólo una posibilidad teórica: en enero del 2008, una de nuestras pacientes, una adolescente de 16 años alérgica a las proteínas de LV desde los primeros meses de vida, con alto grado de sensibilización, sufrió una parada cardiorrespiratoria con hipoxia grave tras ingerir un comprimido de un mucolítico que contenía lactosa contaminada con una mínima cantidad de caseinatos. El retardo en la administración de adrenalina y en el inicio de las maniobras de RCP, favorecieron la decorticación de la joven, y las secuelas obvias. Meses después, la hija de un Facultativo de Valencia, fallecía a los 15 años de edad, tras ingerir una mínima cantidad de tortilla preparada en un restaurante, a pesar de asegurarle que no contenía leche ni derivados y administrarle a tiempo adrenalina autoinyectable y medidas de RCP.

Con estos dos casos, ambos conocidos por nosotros, queremos insistir en la posibilidad real de accidentes fatales, y la necesidad urgente de ofrecer una opción terapéutica a estos pacientes. Llegamos a este punto planteamos tres opciones con estos pacientes: dieta de exclusión, tratamiento con anticuerpos monoclonales o inducción de tolerancia en el servicio de UCI. Dado los potenciales peligros comentados que conllevan la primera opción, así como los escasos conocimientos que se tenían sobre la segunda, decidimos escoger la tercera. Con ello nuestro principal objetivo no consistía en que

lleguen a tomar las cantidades diarias de leche y/o derivados que se consideran “normales”, sino de lograr la tolerancia de una mínima dosis, necesaria para evitar peligros innecesarios.

Por otro lado, resaltar el papel de las pruebas cutáneas utilizando distintas leches de fórmula indicadas en lactantes con alergia a las proteínas de leche de vaca, dentro de la evaluación periódica de los pacientes diagnosticados de alergia grave a las mismas. Éstas proporcionan un método *in vivo* de información sobre la severidad de la patología, de la evolución clínica de cada caso y del grado de hidrólisis de cada fórmula (inicialmente son un excelente control de calidad de las mismas).<sup>25</sup>

## 5. OBJETIVOS

El objetivo principal del trabajo es la valoración de la evolución de los pacientes controlados en la Sección de Alergología Infantil del Hospital Miguel Servet de Zaragoza, afectos de alergia grave a las proteínas de leche de vaca tras su inducción de tolerancia oral de proteína de leche de vaca.

De este objetivo derivan diversos objetivos secundarios, entre los cuales destacamos:

- Registrar la cantidad de leche diaria tolerada.
- Registrar el número de reacciones anafilácticas que han padecido.
- Registrar factores de riesgo de enfermedad atópica como la presencia de alergia al huevo, de dermatitis atópica y asma.
- Analizar los valores iniciales y su evolución, de IgE total e IgE-específicas a leche de vaca, de caseína y leche de cabra y/u oveja.
- Analizar los valores iniciales y su evolución, de pruebas cutáneas a neumoalergenos, así como a leche de vaca, sus fracciones y leche de cabra y oveja.
- Analizar los valores iniciales y su evolución, de pruebas cutáneas a diversos preparados comerciales de hidrolizados de leche de vaca extensos, fórmulas de soja, de arroz y elementales.

Nuestras hipótesis de trabajo son las siguientes:

- Es posible la tolerancia parcial o total de leche de vaca en los pacientes con alergia grave a proteína de leche de vaca.
- Existe una disminución progresiva de los valores de IgE-específicas conforme progresa la tolerancia a la leche de vaca.
- Existe una disminución progresiva de la reactividad a las pruebas cutáneas a leche de vaca y sus fracciones conforme progresa la tolerancia a la leche de vaca.
- Existen diferencias en la reactividad de las pruebas cutáneas a distintas fórmulas hidrolizadas que son utilizadas en el tratamiento de la alergia a las proteínas de leche de vaca utilizadas en lactantes.
- Existe una disminución progresiva de la reactividad a las pruebas cutáneas a distintas fórmulas hidrolizadas indicadas en la alergia a las proteínas de leche de vaca, conforme progresa la tolerancia a la misma.
- Los valores de IgE total así como de IgE-específicas se correlacionan con los resultados de las pruebas cutáneas.

## 5. MATERIAL Y METODOS

### a) Muestra

Para la realización de nuestro estudio, hemos seleccionado a aquellos niños mayores y adolescentes controlados por la sección de alergología infantil de nuestro hospital, que siendo diagnosticados de alergia a las proteínas de leche de vaca, habían padecido una reacción anafiláctica que ha comprometido su vida ante contactos mínimos, con niveles de IgE-específica >100 KUI/L tanto a leche como a caseína. De los 10 pacientes inicialmente seleccionados, tres fueron excluidos del estudio, dos de ellos por dificultades para su seguimiento en la última evaluación y otro paciente por la negativa a iniciar tolerancia oral debido al miedo a una nueva reacción anafiláctica.

Los 7 pacientes que formaron nuestra población final tenían una edad media de 14 años +8 meses en el momento del inicio de la tolerancia oral (Rango de edades: entre 10 años+10meses y 17 años+9meses), siendo el 71,4% de sexo femenino (ver Tabla 1).

### b) Cronología de las pruebas realizadas.

Para el inicio de tolerancia nuestros pacientes fueron ingresados en el servicio de UCI-Pediátrica, en el cual se llevo a cabo la siguiente pauta de inducción:

-1º día: Preparamos una dilución con 1 gota de leche de vaca en 10 mL de la leche que el paciente toma habitualmente con chocolate. El paciente no sabía si está tomando leche o no (ciego simple). De dicha dilución el paciente ingiere separadas por intervalos de tiempo de 1h las siguientes cantidades: 0.25 ml, 0.5ml, 1ml, 2ml, 5ml y 10 ml.

-2º día: Preparamos una dilución con 5 gotas de leche de vaca en 20 mL de la leche que el paciente toma habitualmente con chocolate. De dicha dilución el paciente ingiere separadas por intervalos de tiempo de 1h las siguientes cantidades: 2 ml, 4ml, 8ml y 16ml.

-3º día: Preparamos una dilución con 1ml de leche de vaca en 20 mL de la leche que el paciente toma habitualmente con chocolate. De dicha dilución el paciente ingiere separadas por intervalos de tiempo de 1h las siguientes cantidades: 2 ml, 4ml, 8ml y 12ml.

-4º día: Se diluyen las cantidades a administrar de leche de vaca directamente en la leche que el paciente toma habitualmente con chocolate, sin precisar proporciones exactas. El paciente ingiere separadas por intervalos de tiempo de 1h las siguientes cantidades de leche de vaca: 0,5ml, 1ml y 1,5ml.

Durante todo el proceso el paciente fue supervisado por un especialista, siendo ralentizado el ritmo de subida en caso de la aparición de reacciones adversas. En ningún caso éstas precisaron la utilización de adrenalina, ni impidieron el ascenso progresivo en las tomas.

Una vez en su domicilio, los pacientes siguieron realizando 2 tomas diarias de la cantidad máxima tolerada en el hospital, con el estomago lleno, requiriendo un periodo de reposo de 2 horas tras la ingesta. Cada semana, acudieron a nuestra consulta para control y para aumentar la cantidad a tomar, permaneciendo en observación un tiempo aproximado de 2 horas. Periódicamente se les realizó controles de IgE totales, IgE-específicos a leches y fracciones, así como pruebas cutáneas a distintos tipos de leche (incluidas fórmulas especializadas para el tratamiento de la alergia a las proteínas de leche de vaca) y neumoalergenos.

Como fase final de nuestro estudio se hizo una reevaluación simultánea de todos los pacientes, siendo la media de tiempo transcurrido desde el inicio de tolerancia de: 2años+5 meses (Rango entre 2años+11meses y 1año+9meses). Dentro de esta última reevaluación a una de las pacientes del estudio se le decidió no repetir los test cutáneos debido a la realización de una reciente revisión y ser residente de otra comunidad autónoma, por lo que dicha paciente fue excluida del análisis de datos correspondientes a los mismos.

**c) Metodología utilizada en la realización de pruebas cutáneas.**

Para la realización de pruebas cutáneas en esta última reevaluación usamos por un lado los preparados comerciales que detallamos a continuación:

- 1) Histamina (control positivo).
- 2) Suero fisiológico (control negativo).
- 3) Leche de oveja.
- 4) Leche de cabra.
- 5) Leche de vaca.
- 6) D. Peteronyssinus.
- 7) Cladosporium.
- 8) Alternaria.
- 9) Gato.
- 10) Phleum.
- 11) Poa.
- 12) Olivo.
- 13) Plátano.
- 14) Ciprés.
- 15) Salsola Kali.
- 16) Caseína.
- 17)  $\beta$ -lactoglobulina.
- 18)  $\alpha$ -lactoalbúmina.
- 19) Clara de huevo.

Por otro lado utilizamos diluciones a concentración estándar de diversas formulas especializadas, las cuales se preparaban esa misma mañana, aplicándose sobre la piel con una jeringuilla individual una gota de las mismas:

- 1) L. maternizada tipo 1 (40% caseína, 60% seroproteínas).
- 2) Hidrolizado extensivo (100% caseína).
- 3) Hidrolizado extensivo (100% caseína).
- 4) Hidrolizado extensivo (100% caseína).
- 5) Hidrolizado extensivo (100% caseína) con lactosa.
- 6) Hidrolizado extensivo (100% caseína).
- 7) Hidrolizado extensivo (100% seroproteínas).
- 8) Hidrolizado extensivo (100% seroproteínas) con lactosa.
- 9) Hidrolizado extensivo (100% seroproteínas).
- 10) Hidrolizado extensivo (100% seroproteínas) con lactosa.
- 11) Fórmula de soja.
- 12) Fórmula hidrolizada de colágeno y soja.
- 13) Fórmula elemental.
- 14) Fórmula hidrolizada de arroz.

Inicialmente en la lectura de las pruebas cutáneas se registraron diámetro mayor y perpendicular tanto del eritema como de la pápula resultante expresados en mm. Para facilitar su comparación y posterior análisis, en el trabajo se presenta un único valor que corresponde a la semisuma de dichos diámetros de la pápula. Consideramos negativos (0) aquellos valores menores de 3 mm. Para comparar dichos resultados, no consideramos que se hayan producido cambios cuando la diferencia entre reacciones a un mismo producto era menor a +/- 1 mm.

#### **d) Tipo de estudio y análisis estadístico empleado.**

Por todo lo anteriormente comentado, nuestro trabajo se trata de un estudio descriptivo, en el cual hemos recopilado datos obtenidos dentro de nuestra práctica asistencial habitual, con el propósito de valorar la evolución de la muestra descrita, y con la intención de plantear las hipótesis de trabajo anteriormente enunciadas, así como hacer una valoración inicial de las mismas.

Dado el tipo de estudio realizado y el reducido tamaño de la muestra, hemos preferido realizar un análisis estadístico sencillo y visual, utilizando las siguientes herramientas de trabajo para describir nuestros datos:

- *Media, rango y porcentaje* en la comparación de los datos de distintos pacientes, incluyendo los gráficos de *polígonos de frecuencias* en la descripción de la evolución de los datos de un mismo paciente.

Dentro de los datos recogidos, hemos descrito y contrastado los de la primera valoración antes de iniciar la tolerancia oral y los de la última revisión realizada a dichos pacientes.

Por otro lado hemos visto oportuno presentar de un modo gráfico y resumido los datos de la evolución de los valores de las distintas IgE-específicas estudiadas, así como de las pruebas cutáneas realizadas a leche de oveja, leche de cabra, leche entera de vaca y sus distintas fracciones.

**e) Revisión bibliográfica.**

Las fuentes de información para la realización de este informe provienen de un examen de la literatura científica, que incluye la base de datos MEDLINE, la biblioteca Cochrane y el servicio UpToDate.

Se hicieron búsquedas en las listas de referencias de los estudios potencialmente relevantes, seleccionándose las referencias acerca del diagnóstico y tratamiento de la alergia a las proteínas de leche de vaca en inglés y español de los últimos diez años.

A su vez se examinó con especial interés aquellos artículos recomendados por los principales supervisores del presente proyecto, el Dr. Javier Boné y la Dra. Gloria Bueno.

## 6. RESULTADOS

Inicialmente todos los pacientes tuvieron pruebas cutáneas positivas a leche de vaca, sus fracciones, así como leche de oveja y de cabra. Dos pacientes (28,6%) tuvieron pruebas cutáneas positivas a la clara de huevo. Dos pacientes tenían antecedentes de dermatitis atópica (28,6%). Todos los pacientes reaccionaron frente a la histamina y no tuvieron reacción frente al suero salino fisiológico.

-IgE total (expresado en KUI/L): Media de 1243,4 . Rango de 2500 a 672.

-IgE-específicas (expresado en KUI/L):

- Leche de vaca: Media 357,3, Rango entre 604 y 210.
- Caseína: Media 457,6. Rango entre 884 y 252.
- $\alpha$  lactoalbúmina: Media 26,7. Rango entre 67,5 y 4,3.
- B lactoglobulina: Media 18,2. Rango entre 57,6 y 0,39.
- Leche de cabra: Media 507,3, Rango entre 829 y 202.
- Leche de oveja: Media 433,1, Rango entre 762 y 159.

-Pruebas Cutáneas:

- Histamina: Media 5,6, Rango entre 9 y 3,5.
- Fórmula N°1: Media 10,6, Rango entre 13 y 5,5.
- Fórmula N°2: Media 9,1, Rango entre 11,5 y 8.
- Fórmula N°3: Media 6,4, Rango entre 5 y 8,5.
- Fórmula N°4: Media 6,4, Rango entre 9,5 y 3,5.
- Fórmula N°5: Media 6, Rango entre 7 y 4,5 (Se aplicó en 3 personas, siendo positivas en 3/3).
- Fórmula N°6: Media 6,1, Rango entre 10 y 4.
- Fórmula N°7: Positivo en 1/7=14,3%, Media 0,5, Rango entre 3,5 y 0.
- Fórmula N°8: Positivo en 0/5, Media 0.

- Fórmula N°9: Media 9,3, Rango entre 13 y 5,5.
- Fórmula N°10: Media 7,6, Rango entre 12 y 6.
- Fórmula N°11: Positivo en 3/7= 42,9%, Media 1,9, Rango entre 5,5 y 0.
- Fórmula N°12: Media 0.
- Fórmula N°13: Media 0.
- Fórmula N°14: Positivo en 4/6= 66,7%, Media 4, Rango entre 7,5 y 3,5.
- L.Oveja: Media 13,9, Rango entre 23 y 10.
- L.Cabra: Media 11,4, Rango entre 16,5 y 8.

-Pruebas Cutáneas pneumoalergenos:

- Gato: Positivo en 3/7 = 42,9%
- Olivo: Positivo en 1/7 = 14,3%
- Resto: negativos.

-Pruebas Cutáneas preparados comerciales:

- L. entera: Media 10,1, Rango entre 17,5 y 6.
- Caseína: Media 8,6, Rango entre 13 y 4,5.
- β-lactoglobulina: Media 9,7, Rango entre 15,5 y 6,5.
- α lactoalbúmina: Media 10,1, Rango entre 18,5 y 7.

## Reevaluación:

En el momento de la reevaluación (Media de 2años+5 meses tras el inicio de la inducción de tolerancia, Rango entre 2 años + 11 meses y 1 año + 9 meses) la cantidad tolerada media ha sido de 119 ml/día (Rango entre 250 y 21 ml). (Ver tabla 1)

5 de los 7 pacientes (71,4%) han tenido reacciones anafilácticas que precisaran la utilización de adrenalina, siendo la media de 2 (Rango entre 4 y 0). (Ver tabla 1)

-IgE total (expresado en KUI/L): Media 763,7. Rango de 2110 a 333 (Ver gráfico 1).

-IgE-específicos (expresado en KUI/L):

- Leche de vaca: Media 117,7, Rango entre 260 y 28,4 (Ver gráfico 2).
- Caseína: Media 161,3. Rango entre 414 y 29,6 (Ver gráfico 3).
- α lactoalbúmina: Media 11,7. Rango entre 31,9 y 3,2 (Ver gráfico 4).
- B lactoglobulina: Media 8,0. Rango entre 26,9 y 0,3 (Ver gráfico 5).
- Leche de cabra: Media 305, Rango entre 555 y 52,5 (Ver gráfico 6).
- Leche de oveja: Media 212,1, Rango entre 346 y 53,3 (Ver gráfico 7).

-Pruebas Cutáneas:

- Histamina: Media 5,1, Rango entre 6 y 4.
- Fórmula Nº1: Media 7,1, Rango entre 12 y 4.
- Fórmula Nº2: Positivo 2/6=33,3%. Media 1,4, Rango entre 4,5 y 0.
- Fórmula Nº3: Positivo 3/6= 50%. Media 1,7, Rango entre 4 y 0.
- Fórmula Nº4: Positivo 4/7=57,2%. Media 2,6, Rango entre 4,5 y 0.
- Fórmula Nº5: Positivo 2/6= 33,3%. Media 1,2, Rango entre 4 y 0.
- Fórmula Nº6: Positivo 3/6= 50%. Media 1,8, Rango entre 5 y 0.
- Fórmula Nº7: Media 0. Valorados 6/7.

- Fórmula N°8: Media 0. Valorados 7/7.
- Fórmula N°9: Media 5,8, Rango entre 10,5 y 3.
- Fórmula N°10: Media 5,7, Rango entre 7,5 y 3.
- Fórmula N°11: Media 0. Valorados 6/7.
- Fórmula N°12: Media 0. Valorados 6/7.
- Fórmula N°13: Media 0. Valorados 6/7.
- Fórmula N°14: Positivo en 1/6 = 16,7%. Media 0,5, Rango entre 3 y 0.
- L.Oveja: Media 9,5, Rango entre 13,5 y 7,5 (Ver gráfico 8).
- L.Cabra: Media 11,4, Rango entre 17,5 y 7 (Ver gráfico 9).

-Pruebas Cutáneas pneumoalergenos:

- D.Pteronyssinus: 1/7 = 14,3%.
- Alternaria: 1/7 = 14,3%.
- Gato: 1/7 = 14,3%.
- Olivo: 0.
- Salsola: 2/7 = 28,6%.
- Resto: negativos.

-Pruebas Cutáneas preparados comerciales:

- L. entera: Media 10,7, Rango entre 16,5 y 5,5 (Ver gráfico 10).
- Caseína: Media 10,9, Rango entre 18,5 y 5,5 (Ver gráfico 11).
- β-lactoglobulina: Media 10,5, Rango entre 15 y 5 (Ver gráfico 12).
- α lactoalbúmina: Media 9,3, Rango entre 14 y 4 (Ver gráfico 13).

## 7. DISCUSIÓN

### a) **Valoración de resultados.**

Desde un primer momento llama la atención los elevados valores de las IgE-específicas a leche de vaca y caseína, leche de cabra y de oveja. Estos valores reflejan la gran sensibilidad de dichos pacientes frente a los distintos alérgenos estudiados, y justifican la gravedad de las reacciones ante contactos accidentales en el pasado con los mismos. El objetivo principal de nuestra intervención en consulta es conseguir la tolerancia de al menos una cantidad mínima de leche de vaca, pretendiendo tener un mayor margen de seguridad antes dichos contactos. De forma paralela ofrecemos una educación a dichos pacientes consiguiendo que sean capaces de identificar los síntomas iniciales de dichas reacciones, la evolución y el correcto tratamiento de los mismos, aumentando su seguridad en caso de que éstas ocurran.

Respecto a los factores predictores de enfermedad atópica estudiados, 2 de los 7 pacientes (28,6%) tenían antecedentes de dermatitis atópica, y el mismo porcentaje presentaba en el estudio inicial tanto IgE-específicas elevadas como pruebas cutáneas positivas frente a clara de huevo (siendo pacientes no coincidentes). Pese al pequeño tamaño de la muestra estudiada, los resultados parecen indicar que ninguno de los dos factores son necesarios para padecer una alergia grave a las proteínas de leche de vaca. Por otro lado vemos oportuno comentar que dos de los pacientes estudiados, inicialmente si estaban sensibilizados a la clara de huevo, pero en el momento del inicio del estudio ya toleraban la misma con normalidad.

Cuatro de los siete pacientes (57,1%) presentaron pruebas cutáneas positivas frente a los principales neumoalergenos, en concreto 3 de ellos frente al epitelio de gato y 1 de ellos frente al olivo. Al preguntarles sobre la

sintomatología presentada durante el proceso de tolerancia, han sido frecuentes las referencias tanto a síntomas cutáneos y digestivos menores, como a la presencia de clínica respiratoria (no siempre en relación con las tomas de leche), que mejoraba la gran mayoría de las veces con la administración de Salbutamol (a excepción de las reacciones que evolucionaron hacia anafilaxia). Por todo ello queremos destacar el papel que impresiona tener tanto la hiperreactividad bronquial de dichos pacientes, como la importancia del control de la misma para ellos, motivo por el cual recibían tratamiento con corticoides inhalados.

Como era de esperar en la primera evaluación las mayores reacciones cutáneas fueron hacia la leche de vaca, la caseína, la leche de oveja, la leche de cabra y la formula nº1 (leche maternizada tipo 1). Dichos resultados coinciden con los valores más elevados en las IgE-específicas, aunque no necesariamente de forma directa (un mayor valor sanguíneo no asegura una mayor reacción cutánea). Pensamos que dichos resultados se justifican dado el margen de valores en que nos movemos (todos los valores sanguíneos superaban los 100 kUI/L).

Dada la alta sensibilización de estos pacientes, decidimos hacer una valoración in vivo de los distintos hidrolizados utilizados en pacientes lactantes con alergia a la proteína de leche de vaca existentes en el mercado, pensamos que serían un buen control de calidad para dichas fórmulas, pudiendo valorar a demás la evolución de los mismos.

-Inicialmente los 5 tipos de hidrolizados extensivos de caseína reaccionaron en todos los pacientes.

-Dentro de los hidrolizados extensivos de seroproteínas se escogieron dos preparados de marcas distintas, uno de ellos con lactosa y el otro sin. Los de

una marca en concreto reaccionaron en todos los pacientes, frente a solo una reacción aislada débil en las formulas de la segunda compañía.

- Ningún paciente reaccionó frente a las fórmulas elementales.
- Dentro de las formulas de soja, se escogió una pura y otra hidrolizada que contenía colágeno de cerdo en su composición. Tres pacientes tuvieron una reacción leve frente a la primera y ninguno frente a la segunda.
- El 66,7% de los pacientes reaccionaron frente a la fórmula hidrolizada de arroz.
- No hubo cambios dentro de ningún subgrupo por el hecho de contener o no lactosa.

Dentro de estos resultados parecía esperable que las fórmulas de soja, arroz y elementales fueran las que menos reaccionaran. Pensamos que la leve positividad mostrada pueda ser debida bien a contaminaciones a la hora de su fabricación por parte de la compañía expendedora, bien por nuestra parte a la hora de la preparación de la dilución o posterior realización de la prueba cutánea.

Nos llamó igualmente la atención las diferencias existentes dentro de los hidrolizados extensivos de proteínas de leche de vaca, según proteína y más aún entre distintas marcas.

Con todo ello no queremos anteponer de forma categórica la recomendación de una leche sobre otra en dichos pacientes. Pensamos que lo más beneficioso es iniciar lo antes posible la tolerancia a las proteínas de leche de vaca, y que a la hora de escoger el tipo de leche a recomendar, se deben

valorar también otros valores como los nutricionales según edad, el sabor y el precio de la misma.

En el momento de la reevaluación, la cantidad media de leche de vaca tolerada era de aproximadamente 120ml, existiendo gran variabilidad entre los mismos. No existe un valor mínimo preciso que confiera seguridad frente a una nueva reacción anafiláctica, pero procuramos que nuestros pacientes tomen al menos 100ml al día. 3 de nuestros 7 pacientes (42,9%) tomaban menos de esa cantidad.

Cinco de los siete pacientes (71,4%) habían sufrido al menos una reacción anafiláctica que precisara la utilización de adrenalina (todos los pacientes presentaron al menos una reacción anafiláctica en el tiempo observado, siendo más leves las de las dos pacientes excluidas del subgrupo anterior, sin llegar en sus casos a ser necesario la administración de adrenalina) desde que empezara el proceso, siendo la media grupal de 2 reacciones. No hemos encontrado correlación entre la cantidad tolerada y el número de reacciones anafilácticas dentro de nuestra muestra, tolerando los dos pacientes que más reacciones han padecido 120 y 140 ml de leche al día respectivamente. Indagando sobre posibles desencadenantes, todos los pacientes referían alguno de los siguientes factores: Estrés, proceso infeccioso intercurrente, estomago vacío, ejercicio, menstruación. Dentro del apartado de estrés se incluye el miedo a subir dosis. Recalcamos de nuevo el apoyo y disponibilidad que se debe brindar a dichos pacientes, haciéndoles participe en su tratamiento, y adaptando el ritmo de aumento en las tomas de forma individual y según la confianza y deseo expresado por los mismos.

Recalcamos por otro lado la satisfacción expresada por todos los participantes por haber iniciado el proceso de tolerancia, así como la valoración positiva de mejoría de calidad de vida, pese a las posibles reacciones anafilácticas presentadas. Todos ellos volverían a empezar el proceso, y lo

recomendarían a otras personas que se encontrasen en su misma situación. Todos se sienten más seguros y describen sus reacciones anafilácticas como menos graves que en ocasiones precedentes.

A continuación pasaremos a comparar los resultados iniciales con los de la reevaluación.

-IgE total: Mejor 6/7 (85,7%). Igual 1/7 (14,3%).

Conforme aumenta la cantidad de leche tolerada por el paciente, disminuyen los valores de IgE totales. Una de nuestras pacientes (sujeto N°6) pese a haber mejorado inicialmente sus valores, en la última revisión presentaba unas cifras similares a las iniciales. Paradójicamente es una de las pacientes que más cantidad de leche tolera de forma diaria (170ml) y no ha presentado ninguna reacción anafiláctica que precisara adrenalina en dicho periodo. Pensamos que se pueda tratar de un valor aislado que tenderá a disminuir en próximos controles.

IgE-específicas:

- Leche de vaca: Mejor 7/7 (100%).
- Caseína: Mejor 7/7 (100%).
- $\alpha$  lactoalbúmina: Mejor 7/7 (100%).
- B lactoglobulina: Mejor 6/7 (85,7%). Igual 1/7 (14,3%).
- Leche de cabra: Mejor 6/7 (85,7%), Igual 1/7 (14,3%).
- Leche de oveja: Mejor 7/7 (100%).

Conforme aumenta la cantidad de leche tolerada por el paciente, disminuyen los valores de IgE-específicas para distintos tipos de leche y sus fracciones. Una de nuestras pacientes (sujeto N°6) pese a haber mejorado inicialmente sus valores de IgE-específicas para  $\alpha$  lactoalbúmina y  $\beta$  lactoglobulina, en la última revisión presentaba unas cifras similares a las iniciales. Paradójicamente es una de las pacientes que más cantidad de leche

tolera de forma diaria (170ml). Pensamos que se pueda tratar de un valor aislado que tenderá a disminuir en próximos controles.

Dentro de las IgE-específicas, hemos resaltado la evolución de los de leche de cabra y oveja. Dichas leches contienen caseína, lactoalbúmina y seroalbúmina. Puede existir reactividad cruzada entre las caseínas y la hipersensibilidad a la leche de otros mamíferos, tolerando leche de vaca, siendo estos casos poco frecuentes. En la literatura se han descrito casos de pacientes que pese a poder tolerar de forma segura cantidades razonables de leche de vaca, han sufrido reacciones anafilácticas al comer quesos que contenían leche de cabra o de oveja. Todos nuestros pacientes han mejorado los valores de ambos de forma paralela, excepto una de ellas (sujeto N°7), cuyas IgE-específicas a leche de cabra se elevaron en un primer control y pese a su posterior descenso en la última revisión persistían valores similares a los iniciales. Pensamos que se pueda tratar de una elevación aislada que irá disminuyendo en sucesivos controles.

#### Pruebas Cutáneas:

- Histamina: Mejor 2/7 (28,6%), Igual 4/7 (57,2%), Peor 1/7 (14,3%).
- Fórmula N°1: Mejor 5/6 (83,3%), igual 1/6 (16,7%)
- Fórmula N°2: Mejor 6/6 (100%).
- Fórmula N°3: Mejor 6/6 (100%).
- Fórmula N°4: Mejor 7/7 (100%).
- Fórmula N°5: Mejor 6/6 (100%).
- Fórmula N°6: Positivo 3/6= 50%. Mejor 6/6 (100%).
- Fórmula N°7: Media 0.
- Fórmula N°8: Media 0.
- Fórmula N°9: Mejor 6/6 (100%).
- Fórmula N°10: Mejor 4/6 (66,6%). Igual 2/6 (33,3%).
- Fórmula N°11: Media 0.
- Fórmula N°12: Media 0.

- Fórmula Nº13: Media 0.
- Fórmula Nº14: Positivo en 1/6 = 16,7%. Media 0,5,
- L.Oveja: Mejor 6/7 (85,7%), Peor 1/7 (14,3%).
- L.Cabra: Mejor 3/7 (42,9%), Peor 3/7 (42,9%), Igual: 1/7 (14,3%).

Respecto a las pruebas cutáneas la gran mayoría de pacientes mejoraron sus valores o estos no sufrieron modificaciones, salvo para los casos de leche de oveja y de cabra, cuyas modificaciones fueron muy variables y poco concluyentes (no correlación con la mejoría generalizada observada en los valores de IgE-específicas). Pensamos que dicha variabilidad puede ser debida a la persistencia pese a la mejoría de valores altos de anticuerpos frente a dichos alimentos (>100 kUI/L).

-Dentro de los hidrolizados extensivos de caseína, la formula nº6 consiguió la negativización de los mismos en 3 sujetos (50%), el resto de pruebas fueron positivas aunque con valores menores, salvo uno de ellos en el que no hubo variación.

-Dentro de los hidrolizados extensivos de seroproteínas, una de las marcas estudiadas mejoró sus valores aunque siguió siendo positiva en todos los pacientes, no reaccionando la otra (marca que inicialmente solo tuvo un positivo débil) en ninguno, por lo que se mantienen las diferencias pese a la mejoría.

-Formulas de soja, elementales y de arroz tuvieron test negativos salvo un positivo débil para el caso del arroz.

Pensamos que la menor reactividad presentada se debe más a una menor sensibilidad de nuestros pacientes más que a una mejoría en el proceso de elaboración de los productos, aunque sería necesario repetir dichas pruebas a nuevos pacientes no tolerantes para poder comprobarlo. Otra de las posibles justificaciones residiría en la diferencia interobservador (test cutáneos

preparados y realizados por distintas personas, más probable en el caso de fórmulas de soja, arroz y elementales).

#### Pruebas Cutáneas pneumoalergenos:

- D.Pteronyssinus: Un nuevo valor positivo.
- Alternaria: Un nuevo valor positivo.
- Gato: Dos nuevos valores negativos.
- Olivo: Un nuevo valor negativo.
- Salsola: Dos nuevos valores positivos.

Observamos discretas variaciones en las sensibilizaciones a distintos pneumoalergenos, difíciles de correlacionar con la evolución de los pacientes. Pensamos que sería necesario un tamaño muestral mayor para poder generar posibles hipótesis que las justificaran.

#### Pruebas Cutáneas preparados comerciales:

- L. entera: Mejor 2/6 (33,4%), Igual 3/6 (50%), Peor 1/6 (16,7%)
- Caseína: Igual 3/6 (50%), Peor 3/6 (50%).
- β-lactoglobulina: Mejor 2/6 (33,4%), Igual 1/6 (16,7%), Peor 3/6 (50%).
- α lactoalbúmina: Mejor 3/6 (50%), Peor 3/6 (50%).

Observamos gran variabilidad respecto a las pruebas cutáneas frente a leche de vaca y sus fracciones, que no se correlacionan con la mejoría generalizada observada en los valores sanguíneos de las IgE-específicas. Pensamos que sería necesario un tamaño muestral mayor para poder generar posibles hipótesis que justificara dicha variabilidad.

**b) Limitaciones del presente estudio.**

Destacar en primer lugar nuestro reducido tamaño muestral, el cuál limita el poder estadístico del mismo. Justificamos éste dada la escasa proporción de pacientes con alergia grave a las proteínas de leche de vaca, dentro de dicha patología.

Por otro lado el tipo de estudio elegido, descriptivo basado en datos obtenidos de la práctica asistencial diaria, es adecuado para la creación de nuevas hipótesis de trabajo, aunque aporta una limitada evidencia para su contraste. Pensamos que es importante en la medida de lo posible, dar a conocer los datos disponibles de la evolución de dichos pacientes dada la gravedad de los mismos, con la intención de poder aportar entre todos la mayor evidencia posible acerca de su mejor manejo.

**c) Futuras líneas de investigación.**

Se ha valorado para el tratamiento de estos pacientes, el uso de nuevas herramientas terapéuticas que interfieran en el mecanismo inmunogénico de las reacciones alérgicas. En esta línea se considera la posibilidad del uso de Omalizumab, un anticuerpo monoclonal contra la IgE libre en suero, que impide que ésta se una a los receptores de alta afinidad de mastocitos y basófilos (Fc $\epsilon$ RI) y se desencadena la reacción clásica de hipersensibilidad inmediata de tipo I, mediada por dicha IgE.<sup>26</sup>

En octubre del 2005, la Agencia Europea del Medicamento aprobó el uso de Omalizumab, como tratamiento en pacientes con asma persistente severo. Estudios posteriores han corroborado tanto la eficacia como la seguridad del fármaco en estos casos. En el campo de la alergia alimentaria, se han desarrollado estudios enfocados a la mejora de tolerancia a alimentos concretos, como el pescado, en algún paciente con reacción alérgica grave tras

contacto accidental con cantidades mínimas del mismo. En el 2003 Leung y cols. observaron una mejoría en la tolerancia a la ingesta de frutos secos (cacahuete) mediante el pretratamiento con otro anticuerpo monoclonal anti IgE (TNX-901), en adolescentes y adultos norteamericanos.<sup>28</sup> La experiencia actual, apunta a que mientras se mantiene la administración del fármaco, desaparece el riesgo de reacciones tras la ingesta del alimento problema, aun en cantidades importantes. Sin embargo, existen aún numerosas cuestiones sin responder, como el tiempo que debe prolongarse el tratamiento para lograr una respuesta persistente o cuál debe ser la dosis óptima de mantenimiento. Estos aspectos relegan por el momento al omalizumab a la opción terapéutica a valorar cuando no se ha logrado el éxito con la desensibilización convencional.

## 8. CONCLUSIONES

- Es posible la tolerancia parcial o total, de forma progresiva, de leche de vaca en los pacientes con alergia grave a las proteínas de la misma. Destacamos su importancia para intentar evitar la aparición de reacciones de anafilaxia ante contactos accidentales, así como la educación en el reconocimiento de su sintomatología y tratamiento.
- Las reacciones anafilácticas pueden aparecer a pesar de una tolerancia satisfactoria. Éstas se han relacionado con estrés, ejercicio, estomago vacío, procesos infecciosos intercurrentes y periodo menstrual.
- Hemos observado una disminución progresiva de los valores de IgE-específicas a leche de vaca, sus fracciones, leche de oveja y cabra, y de los valores de las pruebas cutáneas de distintas fórmulas indicadas en los pacientes con alergia a las proteínas de leche de vaca, conforme progresa la tolerancia a la misma. Se ha observado gran variabilidad en la reactividad a las pruebas cutáneas a leche de vaca, sus fracciones y leche de oveja y cabra, conforme progresa la tolerancia a la leche de vaca.
- Hemos observado diferencias en la reactividad de las pruebas cutáneas a distintas fórmulas indicadas en la alergia a las proteínas de leche de vaca, siendo las menos reactivas las fórmulas elementales, las de soja, y marcas específicas dentro de los hidrolizados extensivos de seroproteínas.
- En nuestra muestra los valores de IgE-específicas se correlacionan con la cantidad tolerada de leche, aunque no con los resultados de las pruebas cutáneas correspondientes.
- La presencia de los factores de riesgo de enfermedad atópica estudiados no ha sido constante dentro de nuestra muestra.

- Son necesarios nuevos estudios con un mayor tamaño muestral para poder conseguir un mayor poder estadístico, y poder verificar o desmentir las hipótesis planteadas.

## 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. Claver A, Bone J, Guallar I. How allergenic are hypoallergenic formulae in patients with severe cow's milk protein allergy? *Clinical and Translational Allergy* 2011; 1:12
26. Chang TW, Wu PC, Hsu CL, Hung AF. Anti-IgE Antibodies for the Treatment of IgE-Mediated Allergic Diseases. *Adv Immunol* 2007; 93: 63-119.
27. Leung DY, Sampson H A, Yunginger JW, Burks AW, Schneider LC, Wortel, CH, Davis, FM, Hyun JD, Shanahan WR. (2003). Effect of anti-IgE therapy in patients with peanut allergy. *N. Engl. J. Med* 2003; 348: 986–993.

## 10. APÉNDICES y/o ANEXOS

Gráfico 1. Evolución niveles IgE

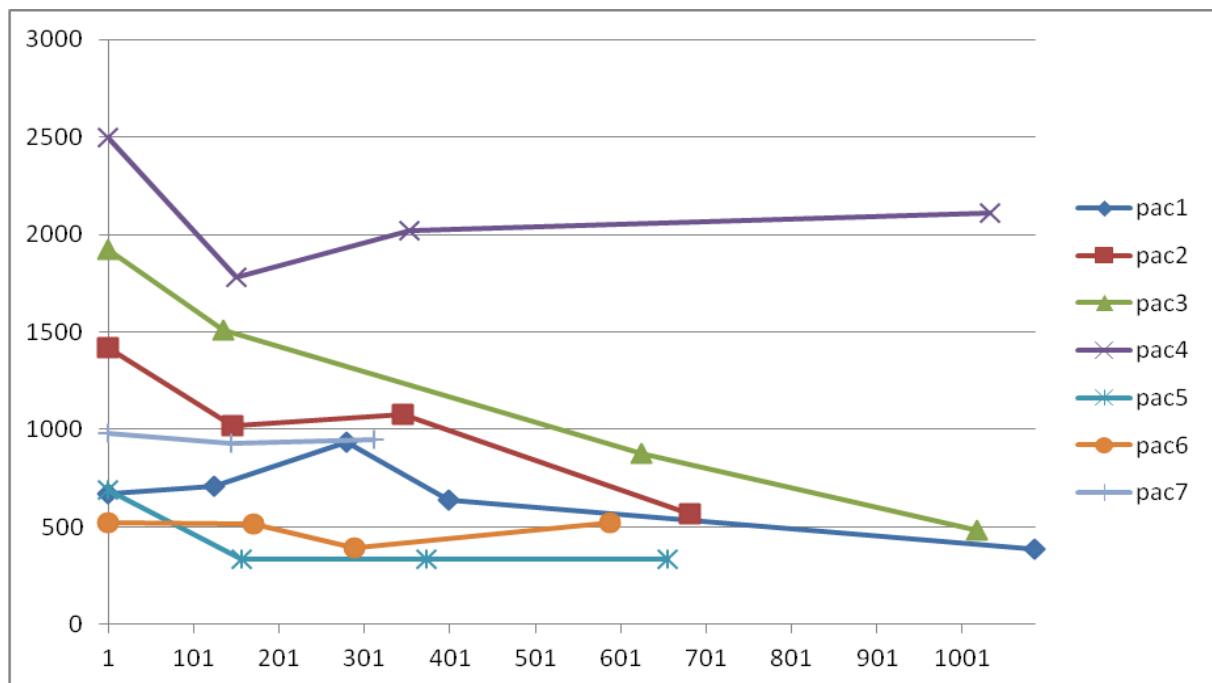


Gráfico 2. Evolución niveles IgE-específica leche de vaca

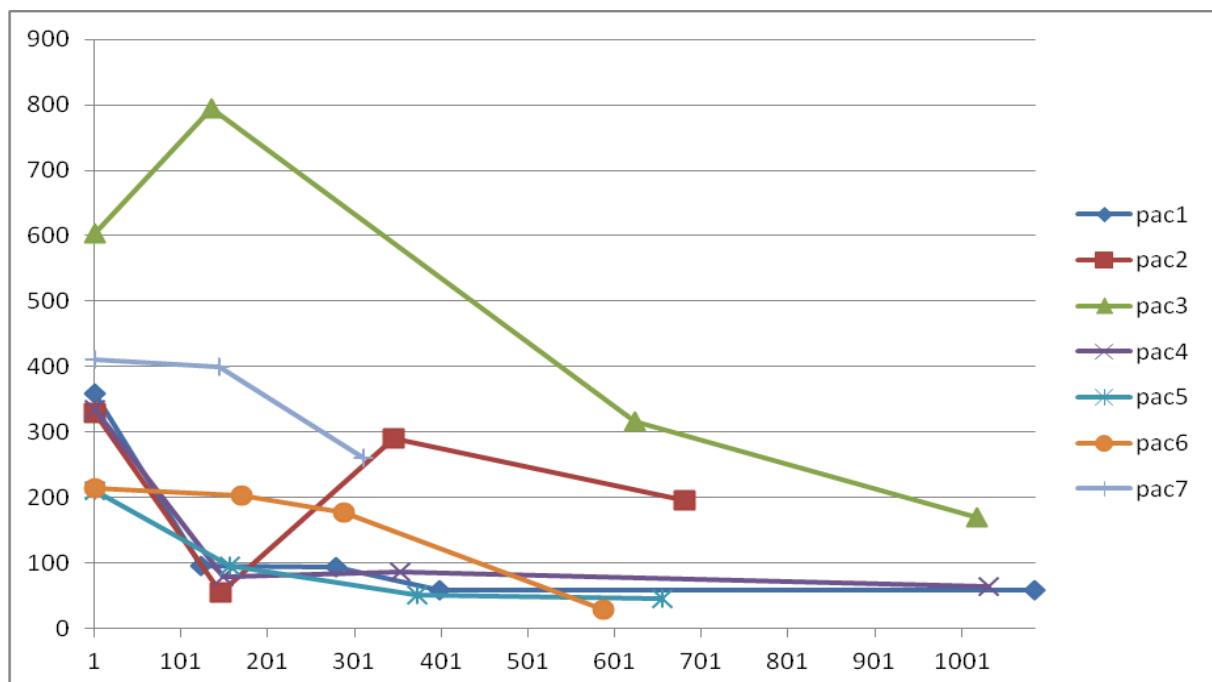


Gráfico 3. Evolución niveles IgE-específica caseína.

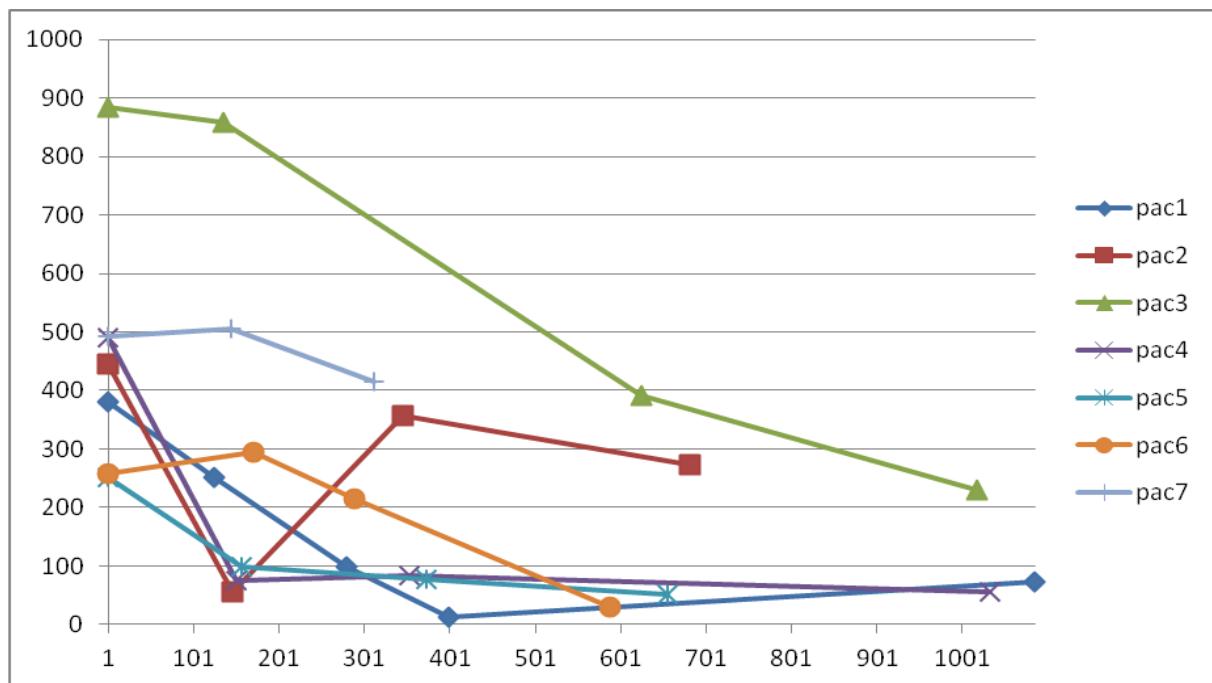


Gráfico 4. Evolución niveles IgE-específica  $\alpha$  lactoalbúmina.

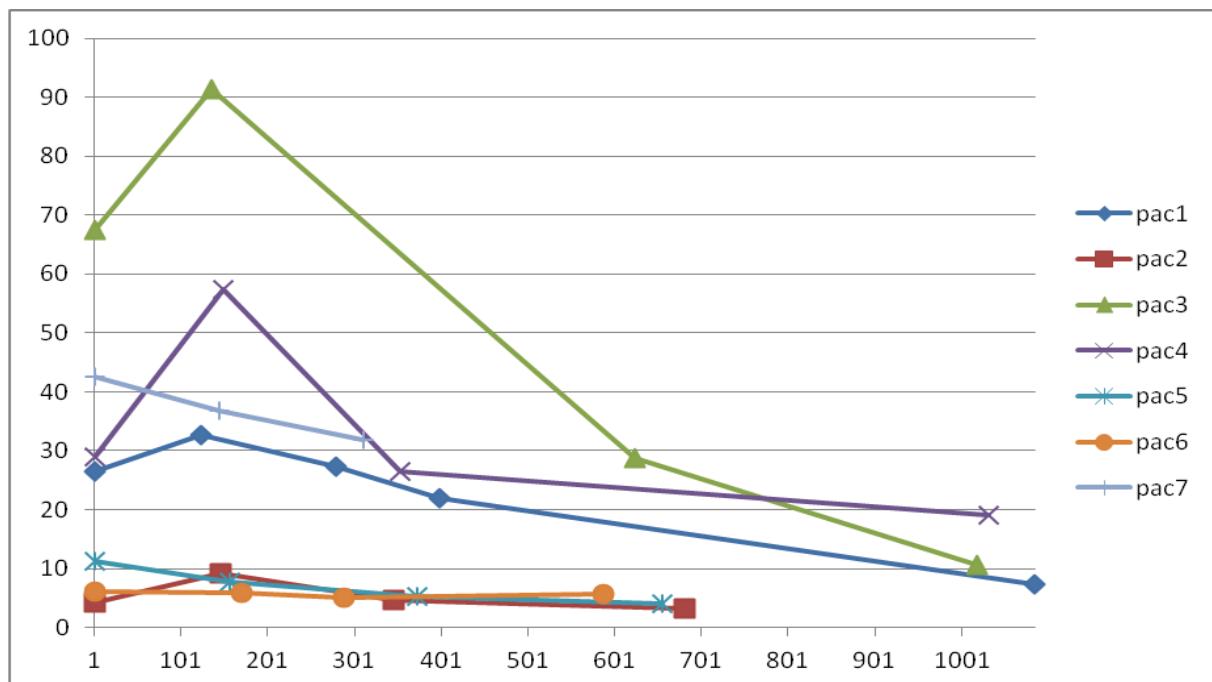


Gráfico 5. Evolución niveles IgE-específica B lactoglobulina.

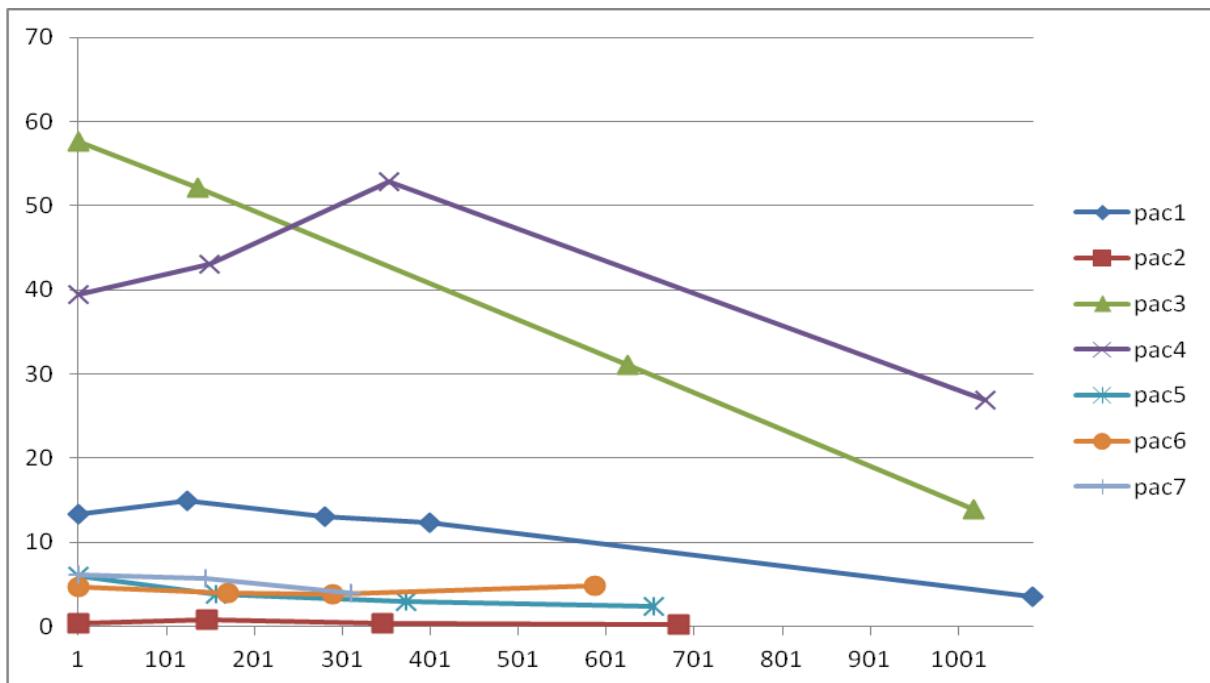


Gráfico 6. Evolución niveles IgE-específica leche de cabra.

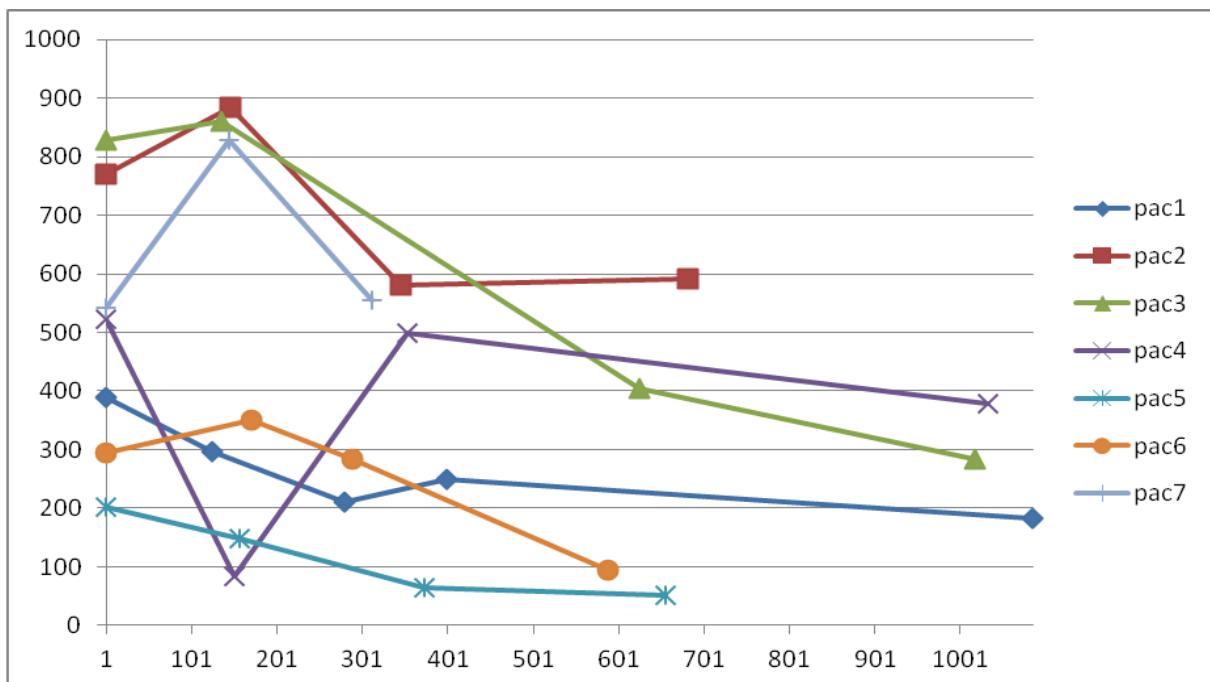


Gráfico 7. Evolución niveles IgE-específica leche de oveja.

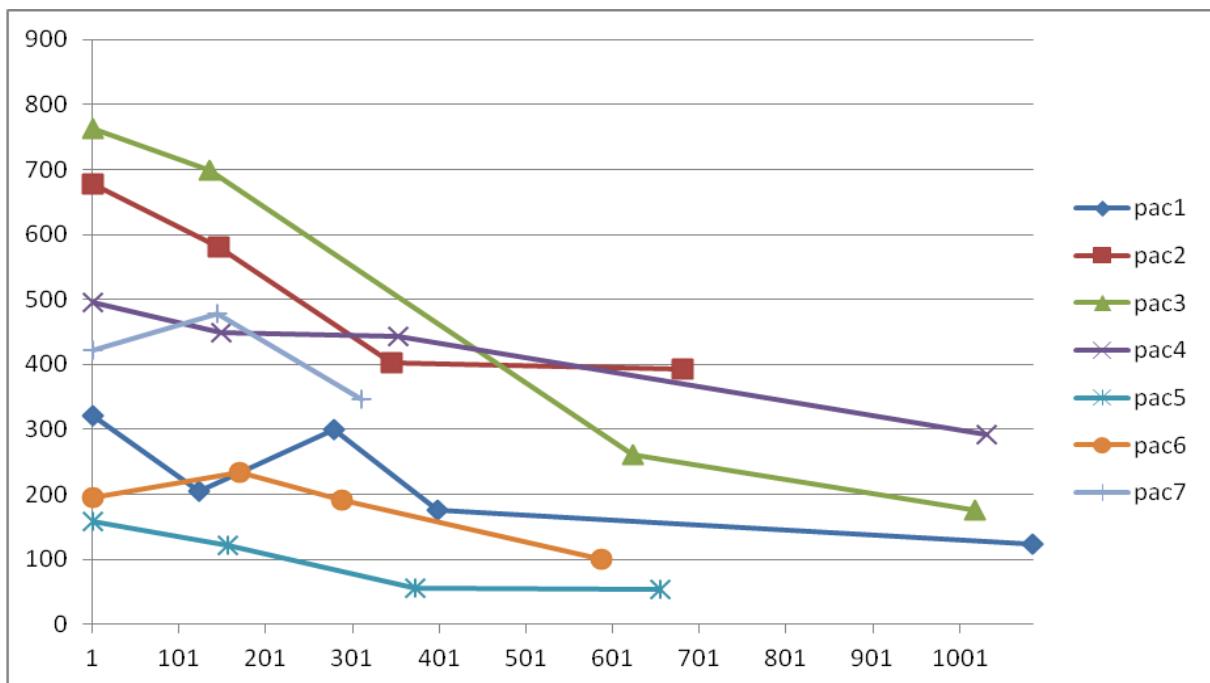


Gráfico 8. Evolución pruebas cutáneas leche oveja.

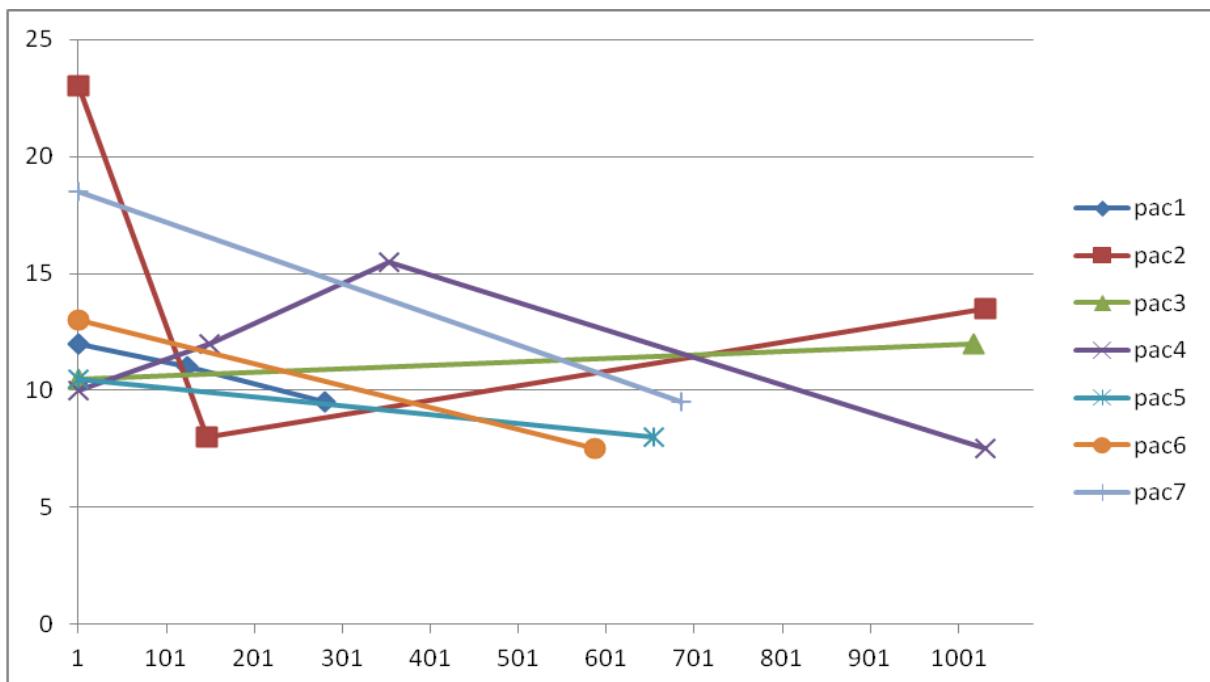


Gráfico 9. Evolución pruebas cutáneas leche cabra

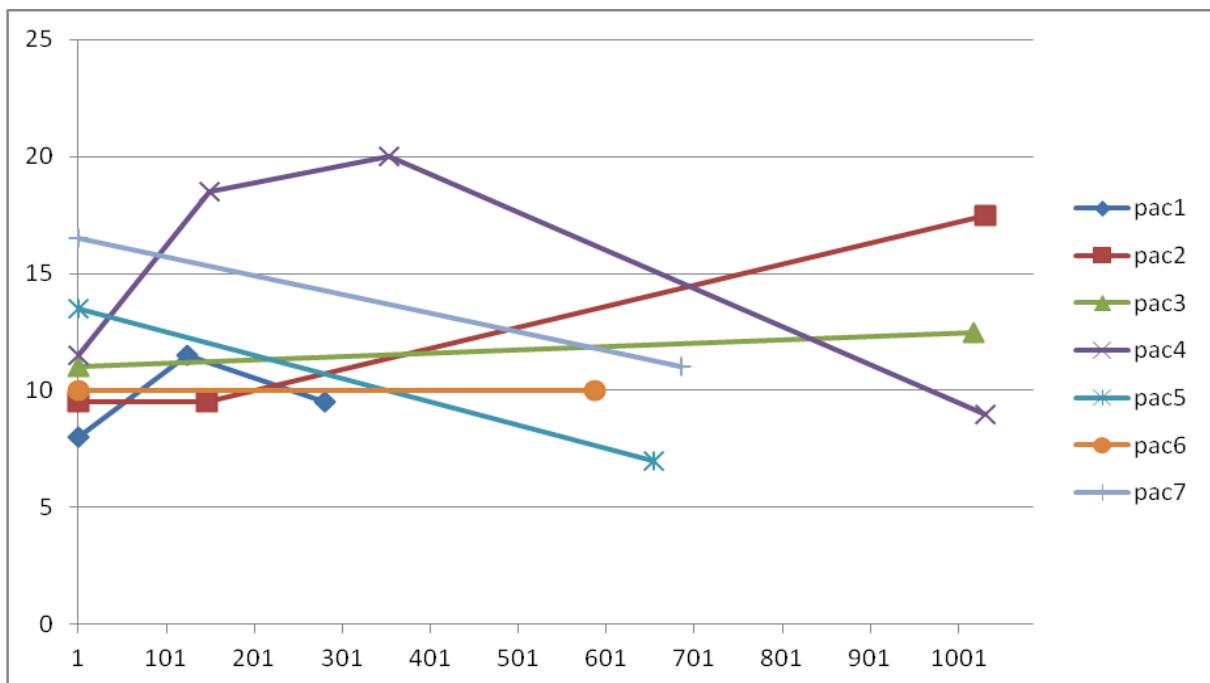


Gráfico 10. Evolución pruebas cutáneas leche de vaca.

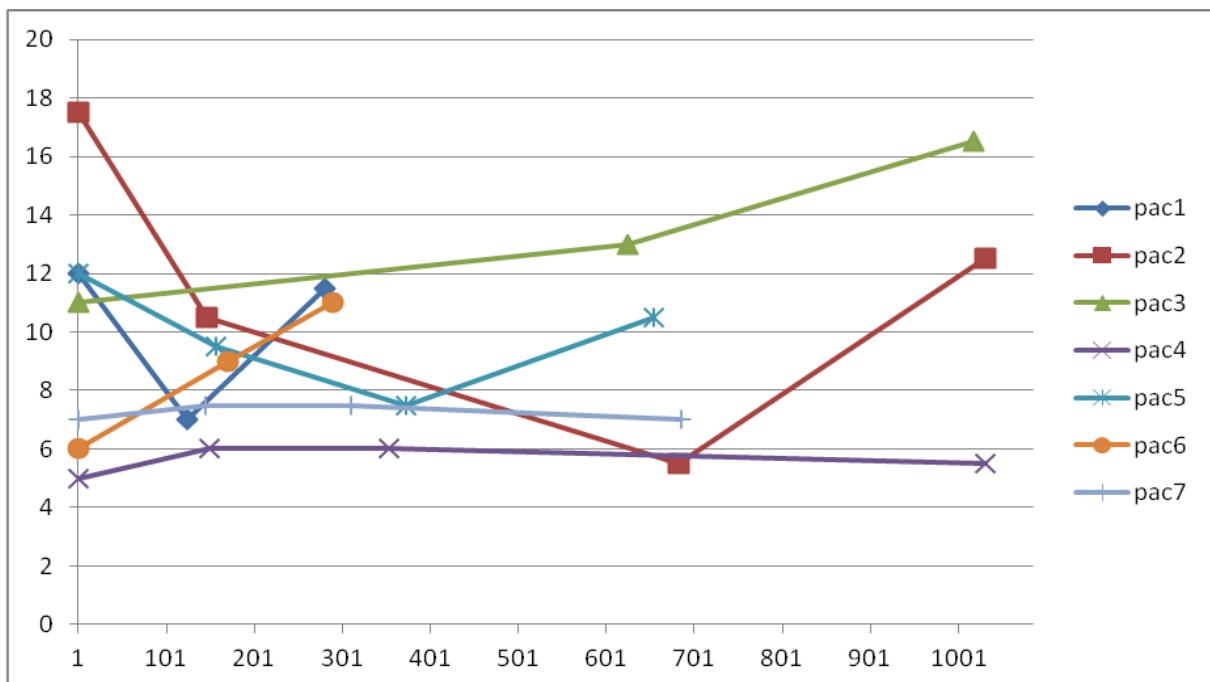


Gráfico 11. Evolución pruebas cutáneas caseína.

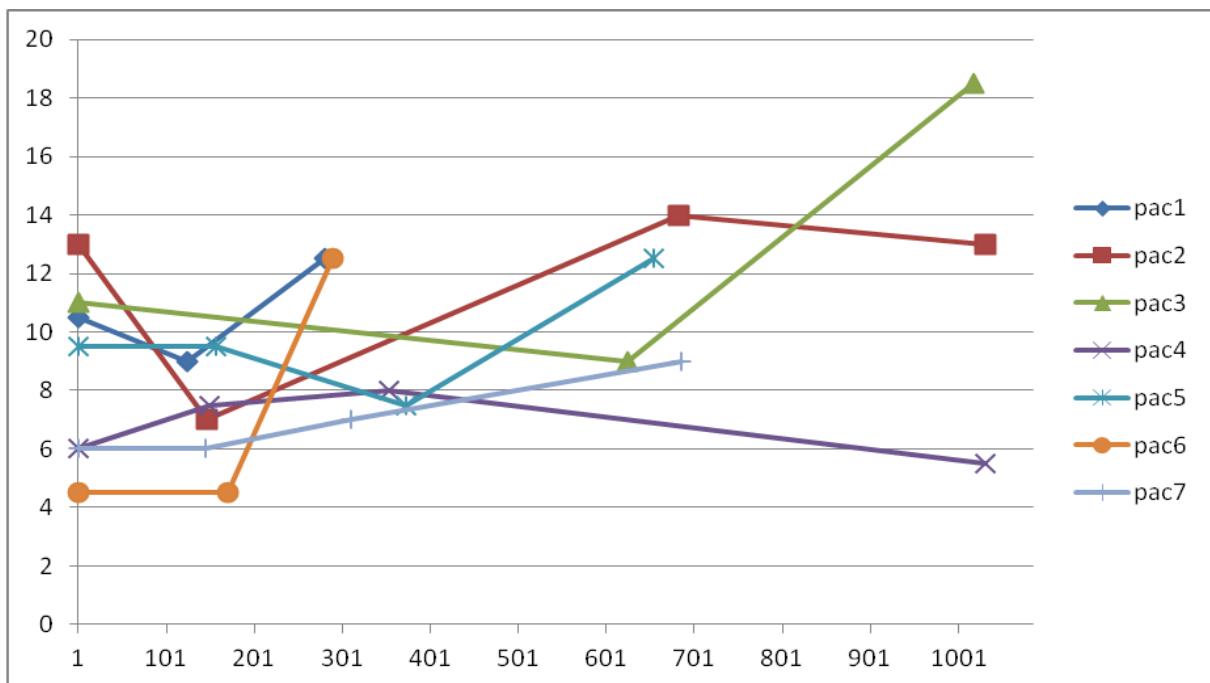


Gráfico 12. Evolución pruebas cutáneas B lactoglobulina.

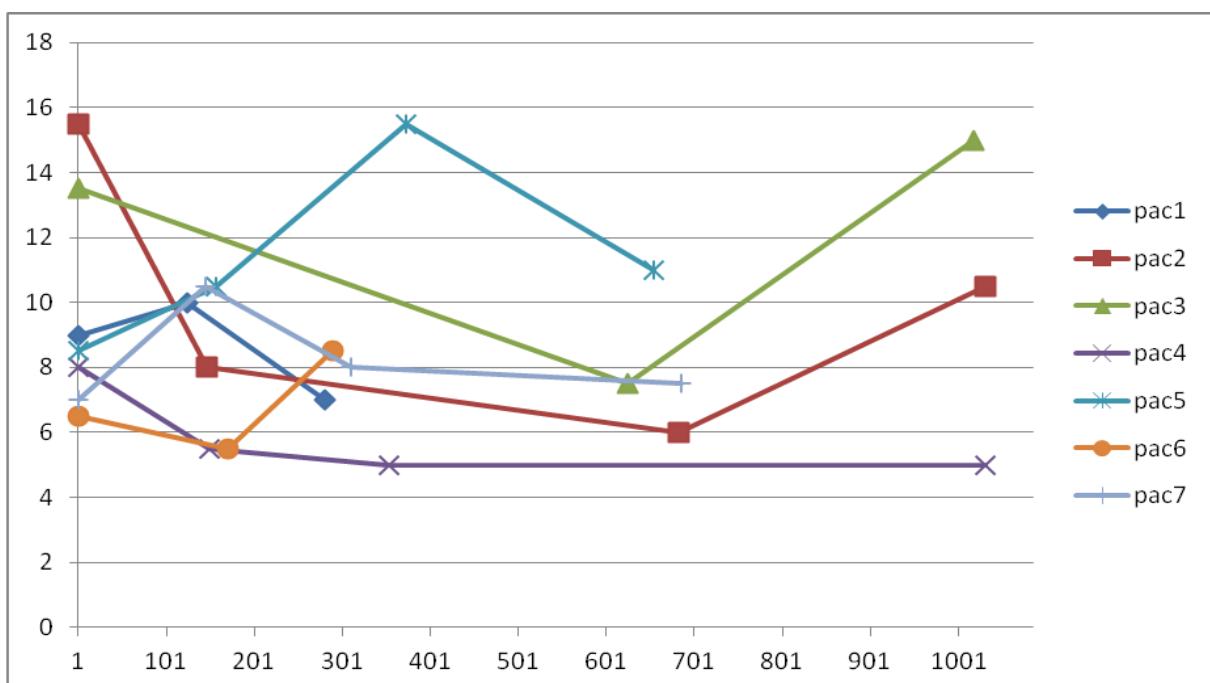


Gráfico 13. Evolución pruebas cutáneas  $\alpha$  lactoalbúmina.

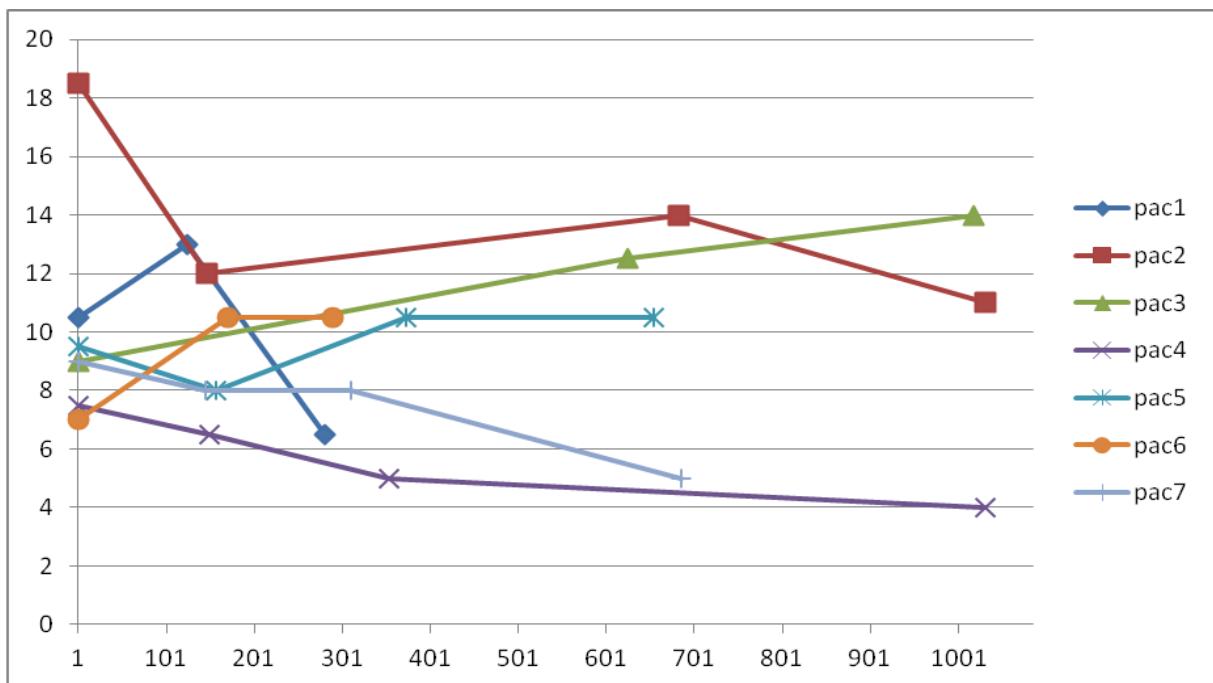


Tabla 1. Muestra poblacional.

	Pac 1	Pac 2	Pac 3	Pac 4	Pac 5	Pac 6	Pac 7
<b>Sexo</b>	♂	♀	♂	♀	♀	♀	♀
<b>Edad Actual</b>	18 a.	19 a.	15 a.	19 a.	19 a.	15 a.	12 a.
<b>Edad Diagnóstico</b>	24m	7m	3m	4m	6m	5m	5m
<b>Edad Inicio Tolerancia</b>	15 a.	16 a.	12 a.	16 a.	17 a.	13 a.	10 a.
<b>Antecedente Dermatitis Atópica</b>				+			+
<b>Sensibilización Huevo</b>	+		+				
<b>Sensibilización Pneumoalergenos</b>	+	+				+	+
<b>Cantidad Tolerada</b>	250ml	140ml	21ml	120ml	52ml	170ml	80ml
<b>Nº reacciones anafilácticas</b>	2	4	3	4	1	*	*

\*Las pacientes 6 y 7 presentaron al menos una reacción anafiláctica en dicho periodo, pero de carácter leve sin precisar el uso de adrenalina.