



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO:
TRATAMIENTO DE LA ALERGIA A LA
PROTEÍNA DE LECHE DE VACA EN
LACTANTES CON LECHE INFANTILES
HIDROLIZADAS**

Autor: Paola Andrea Cadavid Monsalve

Tutor: Profa. Dra. Beatriz Navia Lombán

Convocatoria: Junio de 2018

ÍNDICE

1. RESUMEN	3
2. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES	3
2.1. CONCEPTO	3
2.2. PREVALENCIA	4
2.3. PATOGENIA	5
2.4. CLÍNICA	6
2.5. DIAGNOSTICO	7
2.6. PREVENCIÓN	10
2.7. TRATAMIENTO	11
3. OBJETIVOS	15
4. METODOLOGÍA	16
5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN: PRESENTACIÓN DE UN CASO	16
6. CONCLUSIONES	19
7. BIBLIOGRAFÍA	20

1. RESUMEN

Las alergias alimentarias son un problema creciente en la época infantil, siendo la alergia a la proteína de la leche de vaca (APLV) la principal causa en lactantes, aunque su pronóstico, en general es bueno y se logra resolver en un 85% de los casos en los primeros años de vida es importante que, como farmacéuticos, podamos contar con la información precisa para informar y dar una correcta atención farmacéutica con respecto a este tema.

La APLV, se produce porque el paciente tiene una respuesta inmunológica anormal a dichas proteínas cuando se consume leche o derivados lácteos, presentándose síntomas que pueden ser o no característicos de las alergias. Dentro de la APLV, hay dos clases, la alergia mediada por anticuerpos IgE o alergia clásica y la alergia no mediada por IgE (anteriormente, mal llamada, intolerancia a las proteínas de la leche de vaca). Es importante reconocer ambos tipos, sus diferencias en cuanto a su mecanismo inmunológico y clínica y no confundir esta última, con la intolerancia a la lactosa ya que son reacciones adversas a los alimentos, completamente diferentes y que a menudo, suelen confundirse.

Con el presente trabajo, se mencionan las pautas adecuadas para el tratamiento y remisión de los síntomas asociados a la APLV con el uso de fórmulas hidrolizadas para evitar las complicaciones asociadas y la posterior reintroducción escalada de la leche de vaca y de otros productos lácteos.

2. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

2.1. CONCEPTO

Los conceptos, alergia alimentaria e intolerancia alimentaria, suelen dar pie a confusión, de hecho, solo fue a partir del año 2001, que el Comité de Alergia de la Academia Europea de Alergia e Inmunología Clínica (EAACI), elaboro un documento consenso en el que recomendaba no utilizar el término de intolerancia, para designar indistintamente las reacciones alérgicas no mediadas por IgE, de las reacciones no inmunológicas (fig. 1). Partiendo de que una Reacción Adversa a un Alimento (RAA), es una reacción anómala que provoca ciertos síntomas en el cuerpo, ante la ingestión de un alimento, así pues, en el presente trabajo, se distinguirá entre las RAA de mecanismo no inmunológico y las RAA de mecanismo inmunológico. Dentro de las RAA de mecanismo no inmunológico, distinguimos

las reacciones enzimáticas, el claro ejemplo, es la intolerancia a la lactosa, causada por un déficit de la lactasa en las células intestinales y que puede causar a veces síntomas digestivos. Las RAA de mecanismo inmunológico y según la clasificación de Gell y Coombs, se dividen en: Reacciones mediadas por IgE - tipo I (hipersensibilidad inmediata o reacciones anafilácticas) y Reacciones no mediadas por IgE - tipo III (reacciones mediadas por complejos) o - tipo IV (hipersensibilidad retardada o mediada por linfocitos). Y es en estas, las reacciones de mecanismo inmunológico en las que se hará énfasis en el presente trabajo. (1, 2, 3).

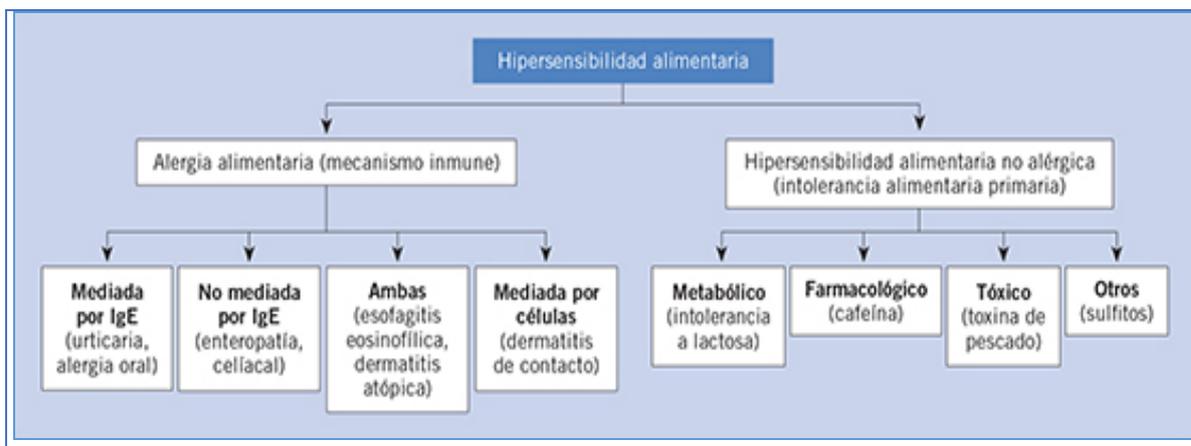


Fig. 1: Clasificación de las Reacciones Adversas a Alimentos (Documento de posición de la Asociación Europea de Alergia e Inmunología Clínica. EAACI. 1995)

2.2. PREVALENCIA

La prevalencia de la alergia alimentaria está aumentando en todo el mundo, siendo la leche de vaca el alimento que produce sensibilización con más frecuencia en los lactantes y es debido a que las proteínas de leche de vaca son el primer alérgeno alimentario al que se expone el niño; por lo que, suele ser responsable de las primeras reacciones alérgicas a alimentos que se manifiestan en el lactante. Aunque la prevalencia exacta de la Alergia a la Proteína de la Leche de Vaca es difícil de establecer, ya que existe una amplia variación de este dato entre publicaciones debido a la diferente metodología empleada. En las diferentes fuentes consultadas, se pone de manifiesto que, en España, la prevalencia de la Alergia a la Proteína de la Leche de Vaca, se encuentra entre un 1-3%, solo entre los lactantes amamantados la prevalencia es menor (0,5%) y es la tercera alergia alimentaria, después del huevo y el pescado, debutando en los primeros meses de vida y tiene un carácter transitorio hasta en el 85% de los casos (4,5,6,7).

2.3. PATOGENIA: PRINCIPALES ALERGENOS

La alergia, como reacción inmunológica, depende de una compleja interacción entre factores genéticos (historia familiar, exposición intrauterina, inmunidad innata / adaptativa), factores de exposición (barrera intestinal, permeabilidad, microflora bacteriana) y factores ambientales (inmunomoduladores, antígenos) en los primeros meses de vida y es en este último aspecto donde se hará más énfasis en el presente trabajo ^(5, 6, 7).

Las proteínas de la leche de vaca son los antígenos que con mayor frecuencia producen sensibilización en el lactante, ya sea a través de la leche materna o por la ingestión directa de fórmula. La leche de vaca contiene más de 40 proteínas, todas ellas pueden actuar como alérgenos potenciales; las principales alérgicas son las caseínas (Bos d8) y las proteínas del suero o seroproteínas (alfa lactoalbúmina o ALA (Bos d4), beta lactoglobulina o BLG (Bos d5), seroalbúmina bovina o BSA (Bos d6)). La BLG es una proteína que no existe en la especie humana y se encuentra en la leche materna en cantidades de microgramos debido a los lácteos ingeridos por la madre, estas mínimas cantidades son las causantes de que sea la proteína a la cual se encuentran mayor número de sensibilizaciones en el primer momento; la proporción de caseínas/seroproteínas es aproximadamente de 80/20 en la leche de vaca, proporción que se modifica artificialmente para conseguir las fórmulas adaptadas para la alimentación del lactante. Un concepto importante, es que una reacción alérgica solo se presenta ante algunas partes específicas de las proteínas (epítopes), ya que estas, tienen la capacidad de estimular al sistema inmunológico (capaces de unir la IgE) y este estímulo, es mayor, cuanto mayor sea su peso y tamaño molecular. Las células efectoras, como basófilos y mastocitos, expresan en su superficie receptores de alta afinidad a los que se une IgE específica. Cuando la densidad de moléculas de IgE unidas a la membrana celular permite que un fragmento de proteína que contiene dos epítopes pase por alto dos de estas moléculas de IgE, se produce una liberación de los mediadores contenidos en el citoplasma, y estos son los últimos responsables de los síntomas alérgicos ^(5, 6, 8).

2.4. CLÍNICA

2.4.1. Alergia mediada por IgE (inmediata)

Las manifestaciones de la APLV ocurren en cuestión de minutos y hasta 2 horas después de la ingestión, afectan principalmente la piel, el sistema GTI y el sistema respiratorio. La mayoría de las reacciones son de leves a moderadas, incluyendo, urticaria aguda, angioedema, síndrome de alergia oral, sibilancias, rinitis o asma, aunque; también pueden ocurrir reacciones generalizadas con manifestaciones anafilácticas de leve a moderadas pero que puede ser potencialmente mortal ^(5, 6, 7, 8, 9).

2.4.2. Alergia no mediada por IgE (tardía)

Las manifestaciones de la APLV son reacciones tardías que ocurren más de 2 horas después de la ingestión e involucra principalmente el tracto gastrointestinal y el sistema respiratorio; las presentaciones incluyen los siguientes:

- Síndrome de enterocolitis: involucra todo el tracto GTI con síntomas como vómito intenso, palidez, hipotonía, deshidratación, letargia y diarrea grave con fallo y lesiones intestinales.
- Síndrome de enteropatía: involucra solo el intestino delgado con síntomas que incluyen vómitos, diarrea crónica y retraso de crecimiento.
- Síndrome de proctitis y proctocolitis: que involucran el recto y colon, respectivamente caracterizado por trazas o estrías de sangre con moco en la materia fecal.
- Síndrome de Heiner's o hemosiderosis pulmonar inducida por alimentos: enfermedad pulmonar con síntomas que incluye, tos, fiebre recurrente, sibilancias, otitis media recurrente, disnea, anorexia, vómitos y diarrea ^(11, 12, 13, 14).

2.4.3. Alergia mixta (IgE / no IgE)

Son manifestaciones de la APLV en las que se desarrollan reacciones tanto mediadas por IgE y no mediadas por IgE e incluye, dermatitis atópica, trastornos gastrointestinales como

esofagitis eosinofílica y gastroenteritis eosinofílica y colitis eosinofílica, con síntomas gastrointestinales e infiltrado eosinofílico en una o más zonas del TGI (11, 12, 13, 14).

2.4.4. Otras manifestaciones

Son manifestaciones de la APLV menos definidas que han sido relacionadas como el reflujo gastroesofágico, el estreñimiento y los cólicos del lactante (5, 6, 7, 8, 9).

2.5. DIAGNOSTICO

Es importante reconocer la importancia de diagnosticar correctamente la APLV en bebés, debido a que un diagnóstico erróneo, conduce a una dieta de eliminación innecesaria en bebés y madres lactantes. Y es debido a eso, que, en los últimos años, se han publicado numerosas guías basadas en artículos y opiniones de expertos en el tema, sobre el diagnóstico y el manejo de la APLV. En el año 2008, la WAO (Organización Mundial de Alergia) declara que la APLV es un tema que requiere ser evaluado y estudiado y en el año 2010, publica la guía DRACMA (Diagnóstico y Acción Racional frente a la alergia a proteínas de leche de vaca) que establece unas recomendaciones basadas en las evidencias disponibles. En el ámbito europeo, ESPGHAN (Sociedad Europea para Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica) ha desarrollado un algoritmo para la evaluación de bebés y niños con síntomas compatibles con el diagnóstico de APLV (8, 15, 16).

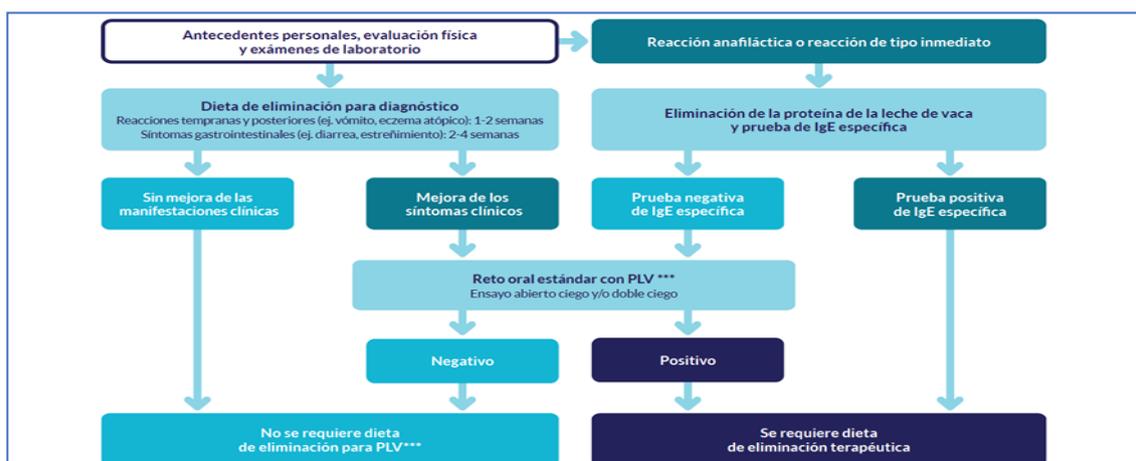


Fig. 2. Algoritmo de diagnóstico y tratamiento según ESPGHAN para bebés y niños con manifestaciones sugestivas de APLV.

2.5.1. Historia médica detallada y un examen físico completo

Se realiza una anamnesis detallada con referencia al tipo de alimentación recibida (materna, artificial, mixta o la presencia de biberones esporádicos), la edad al comienzo de los síntomas, el tiempo transcurrido entre la ingesta de leche y la aparición de los síntomas, el tipo de síntomas y la presencia de antecedentes familiares de atopia. El examen físico, complementa el diagnóstico y se valoran si existen síntomas digestivos o signos de malabsorción y/o malnutrición ^(11, 12, 13, 14).

2.5.2. Dietas de eliminación-reintroducción

Las dietas de exclusión de la leche de vaca, siempre serán supervisadas por el pediatra ya que una sustitución inadecuada, puede conducir a deficiencias nutricionales y un crecimiento deficiente. Una vez establecida, la duración de la dieta de exclusión, tendrá un periodo mínimo de seis meses para determinar si el niño es candidato para la reintroducción de la leche de vaca y sus derivados.

- Niño alimentado exclusivamente con leche materna: se mantiene la lactancia materna con dieta de eliminación de proteínas lácteas a la madre, por dos a cuatro semanas; si el paciente mejora durante la dieta de eliminación, se realiza la contraprueba reintroduciendo los lácteos en la dieta materna durante una semana, si los síntomas no reaparecen se considera que no existe APLV. Si los síntomas reaparecen, se deriva al gastropediatra y el especialista determina el tiempo que los lácteos deben ser eliminados de la dieta materna mientras se esté amamantando.
- Niño alimentado con leche materna y/o leche de fórmula: Si la lactancia es mixta, la madre debe tener una dieta de eliminación de proteínas. En cuanto a la leche de fórmula, se indica una fórmula altamente hidrolizada (con proteína de suero, caseína u otra) o una fórmula basada en aminoácidos. Si el paciente no mejora después de 2 a 4 semanas de dieta de eliminación se estudian otras patologías, pero si se observa mejoría se realiza la contraprueba abierta con leche de vaca bajo observación médica. Si en la contraprueba no presenta síntomas de alergia se reinicia la proteína láctea en la dieta y se realiza seguimiento. Si los síntomas reaparecen, se deriva al gastropediatra quien receta una fórmula altamente hidrolizada ^(11, 12, 13, 14).

2.5.3. Comprobación del mecanismo inmunológico mediante mediciones específicas de IgE frente a PLV

- IgE sérica específica (técnica “RAST”) se miden valores séricos de caseína (Bos d8) y alfa lactoalbúmina (Bos d4) y beta lactoglobulina (Bos d5). Valores superiores a 2,5 KUI/l de IgE específica, tiene un valor predictivo positivo de un 90% por lo que puede obviarse la prueba de provocación, mientras que valores inferiores, se asocian al desarrollo de tolerancia frente a dichos antígenos.
- Prueba cutánea (técnica de “prick test”): técnica de punción de la piel aplicando extractos estandarizados de los diferentes alérgenos presentes en la leche ^(11, 12, 13, 14).

2.5.4. Prueba de provocación (desafío oral)

Es una prueba de confirmación diagnóstica entre la relación de los síntomas y la reintroducción de ingesta de leche de vaca. En muchas ocasiones, el diagnóstico se basa en la buena respuesta a la dieta de eliminación, con lo cual, la prueba de desafío, se aplica para confirmar si el lactante ha adquirido tolerancia y puede salir de la dieta. En la actualidad se recomienda la reintroducción de las proteínas lácteas tras seis meses de dieta exenta y/o fórmula altamente hidrolizada.

- Prueba abierta: el paciente (la familia del lactante) y el médico conocen el contenido del reto. En la práctica clínica cotidiana, es el método más utilizado. Se utiliza en casos leves o reacciones de tipo inmediato y de manera ambulatoria y con dosificación más rápidamente creciente.
- Prueba doble ciego placebo: el paciente (la familia del lactante) y el médico, desconocen el contenido del reto. Aunque es el método de referencia (“gold estándar”), solo se realiza en cuadros graves y con sintomatología sistémica o con sospecha de reacción anafiláctica en el ámbito hospitalario. Es una prueba más fiable, pero más lenta, difícil y costosa. Se utiliza además en las pruebas de inmunoterapia oral, explicada más adelante ^(11, 12, 13, 14).

Se ofrece pequeñas cantidades de leche de vaca, de forma progresiva y se valora la respuesta en función de la sintomatología y tolerancia del paciente.

2.6. PREVENCIÓN

La prevención y el manejo de la APLV no es fácil, además, de controvertida en especial porque existen diferentes fenotipos de esta alergia y por ende muy heterogénea. En la práctica, tanto ESPGHAN y la AEP (Asociación Española de Pediatría), han hecho unas recomendaciones basadas en estudios clínicos y que tienen lugar a diferentes niveles.

2.6.1. Prevención primaria

Su objetivo es evitar que el lactante se sensibilice y que no tenga síntomas y debido a que la APLV es menos frecuente en los bebés amamantados, la lactancia materna es un pilar fundamental en cuanto a la prevención de la APLV. Por ello se recomienda una lactancia materna exclusiva como mínimo los primeros seis meses de vida y por supuesto evitar al máximo aquel “biberón pirata” que se da en cantidades pequeñas y en forma intermitente y que es capaz de provocar una respuesta inmune, pero insuficiente para que haya tolerancia.

Recientemente, se han publicado estudios sobre la administración de suplementos de vitamina D y sobre la adición de probióticos a las fórmulas, pero han mostrado resultados no concluyentes, por lo que se necesitan aún más estudios para asegurar que su uso, actúa de manera positiva en la prevención de la APLV ^(16, 17, 18, 19).

2.6.2. Prevención secundaria

Se intenta prevenir la aparición de síntomas en un lactante que ya se ha sensibilizado, en este caso, si es un lactante alimentado con lactancia materna exclusiva, es importante que la madre elimine en su totalidad las proteínas de la leche de vaca de su dieta, tanto la leche de vaca como otros alimentos que contengan leche o derivados lácteos. En caso de que el lactante sea alimentado con lactancia mixta o con fórmula, de ser posible y bajo estricto control médico, deben ser sustituidas por fórmulas altamente hidrolizadas ^(16, 17, 18, 19).

2.6.3. Prevención terciaria

El abordaje por parte del médico es fundamental para evitar la progresión de los síntomas de la alergia en las personas alérgicas ya conocidas.

2.7. TRATAMIENTO

2.7.1. Dietas de eliminación

En la actualidad, una vez efectuado el correcto diagnóstico de la APLV, el único tratamiento eficaz es la dieta estricta exenta de proteínas de leche de vaca. En el caso de niños alimentados exclusivamente con lactancia materna, la madre debe seguir esta dieta estricta. En el caso de niños alimentados con lactancia mixta o artificial, se deben utilizar las fórmulas de sustitución más idónea según el cuadro clínico del lactante (5, 6, 18, 19, 20, 21).

2.7.2. Fórmulas de sustitución

Estas fórmulas son financiadas en su totalidad por el SNS hasta los 2 años de edad del niño y siempre con la presentación de la receta con el visado de inspección. Existe un algoritmo terapéutico para la alimentación de los lactantes afectados con APLV (fig. 3). (5, 6, 21, 22).

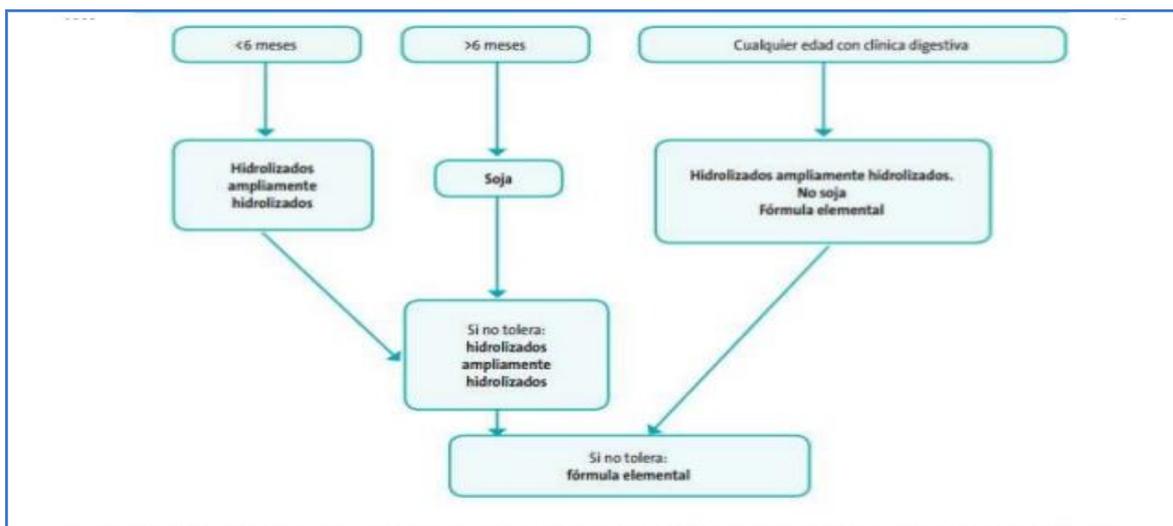


Fig. 3. Algoritmo para el tratamiento de APLV con las fórmulas especiales.

- **Fórmulas semielementales o a base de hidrolizados proteicos**

Tanto la Sociedad Europea de Alergia Pediátrica e Inmunología Clínica (ESPACI) como la Sociedad Española de Inmunología Clínica y Alergia Pediátrica (SEICAP) recomiendan estas fórmulas como primera opción en el tratamiento de la APLV y es en estas en las que se centra el presente trabajo. Hay que resaltar que antes de su administración debe probarse su tolerancia mediante prueba de provocación abierta, bajo la supervisión del especialista.

Los epítopes del suero, son muy termo-lábiles, por lo que los fabricantes de fórmulas para lactantes usan calor para inducir la hidrólisis térmica de proteínas y evitar la unión de IgE específica. En el caso de la caseína, los epítopes son termoestables y la hidrólisis térmica no es suficiente para evitar la unión de IgE, en este caso, los fabricantes utilizan la hidrólisis enzimática, mediante la cual la proteína se reduce a pequeños fragmentos, sin embargo, esta división no es selectiva, por lo que es posible que los péptidos alergénicos persistan. De esta manera, el proceso final para la producción de un hidrolizado consiste en filtrar por ultrafiltración el producto para eliminar las proteínas integrales nativas que quedan y los fragmentos con alto peso molecular ⁽⁹⁾.

Aunque estos procesos reducen los procesos alérgicos, pueden causar otros efectos indeseables como cambios en las propiedades fisicoquímicas, hiperosmolaridad, desequilibrio de nutrientes, mal gusto (productos amargos debidos a la cantidad de aminoácidos azufrados) y alto costo. Pueden alterar parámetros nutricionales como, por ejemplo, aminograma, nitrógeno ureico en sangre, retención y absorción del calcio y fósforo, pero en la mayoría de los lactantes son seguras y eficaces, aunque su precio es mayor que otras fórmulas. ^(5, 6, 18, 19).

La fuente puede ser hidrolizados de caseína o de seroproteínas. Existen diferencias significativas en los pesos moleculares y los perfiles de péptidos de estas fórmulas. En estos preparados, las proteínas inmunorreactivas deben representar menos del 1% del contenido proteico total. Por lo tanto, están compuestas en su mayoría de aminoácidos libres y de pequeños péptidos de pesos moleculares de entre 1.00Da a 3.500Da y esto es importante, ya que se considera que la antigenicidad y alergenicidad de los péptidos aumenta de manera considerable cuando el peso molecular es superior a 5.000Da ^(5,6).

Composición nutricional de las fórmulas hidrolizadas

Teniendo en cuenta que la leche materna es el “gold estándar” para la alimentación de un bebe, se hará una comparación entre algunos componentes de esta y los contenidos en las fórmulas hidrolizadas, para demostrar su idoneidad en lactantes que sufran de APLV ^(6, 23, 24, 25)

	Leche materna	Leche para lactantes (por 100 ml)	Leche de continuación	Leche de vaca
Energía (kcal)	62-70	60-70	60-70	68
Proteínas (g)	0,9-1,0	1,8-3	1,8-3,5	3,5
Caseína/seroproteínas	40/60	40/60	80/20	82/18
Grasas (g)	3,8	4,4-6	4-6	3,7
Ácido linoleico (g)	0,38	0,3-1,2	0,3-1,2	0,06
Hidratos de carbono (g)	7,1	9-14	9-14	6,1
Lactosa (g)	6,5	>4,5	>4,5	5,0
Sodio (mg)	16	20-60	20-60	95
Potasio (mg)	53	60-160	60-160	89
Calcio (mg)	29-34	50-140	50-140	120
Fósforo (mg)	14	25-90	25-90	92
Hierro (mg)	0,05-0,1	0,3-1,3	0,6-2	0,05

Fig. 4. Comparación de la composición de la leche humana, la leche de vaca y la formula estándar

	Valores recomendados
Energía	60-70 kcal/100 ml
Proteínas	
Proteína de vaca	1,8-3 g/100 kcal
Aislado de soja	2,25-3 g/100 kcal
Grasa	4,4-6,0 g/100 kcal
Ácido linoleico (g/100 kcal)	0,3-1,2
α Linolénico (mg/100 kcal)	50-NS
Ratio	5:1-15:1
Laúrico + Mirístico (% grasa)	NS-20
Ácidos grasos trans (% grasa)	NS-3
Ácido Eúrico (% grasa)	NS-1
Hidratos de carbono	9-14 g/100 kcal
	No añadir fructosa ni sacarosa
Sodio	20-60 mEq/100 kcal
Potasio	60-160 mEq/100 kcal
Cloruro	50-160 mEq/100 kcal
Calcio	50-140 mg/100 kcal
Fósforo	25-90 mg/100 kcal (fórmula proteína de vaca)
	30-100 mg/100 kcal (fórmula aislado de soja)
Ca:P	1,1-2,1
Hierro	0,3-1,3 mg/100 kcal (fórmulas proteína de vaca)
Vitamina D	1-2,5 µg/100 kcal

Fig. 5. Recomendaciones de la ESPGHAN, sobre la composición de fórmulas para lactantes.

	Energ (Kcal)	Prot (g)	HC (g)	Lip (g)	Na (mg)	P (mg)	K (mg)	Ca (mg)	Fe (mg)	Vit D (µg)
Seroproteína 100%										
Alfare® (Nestlé)	70	2,1	7,6	3,5	34	36	87	54	0,7	1
Almirón Pepti Allergy® (Nutricia)	66	1,5	7,1	3,5	20	26	73	48	0,54	1,2
Caseína 100%										
Blemil plus FH 1® (Ordessa)	68	1,6	7,6	3,4	30	34	61	61	0,7	1
Damira Atopy® (Sanutri)	70	2,1	7,6	3,5	39,2	37,8	79,8	56	0,62	1,3
Damira 2000® (Sanutri)	69	2,1	7,4	3,5	39,2	37,8	79,8	56	0,62	1,3
LactoDamira 2000® (Sanutri)	70	2,1	7,6	3,5	39,2	37,8	79,8	56	0,62	1,3
Nutramigen 1 y 2® (Mead-Johnson)	68	1,9	7,5	3,4	32	53	83	77	1,22	1
Nutriben hidrolizada® (Alter)	67	1,6	7,2	3,5	31	43	65	67	0,78	1,2
Progestimil® (Mead-Johnson)	68	1,89	6,9	3,8	29	51	74	78	1,22	1,25

Fig. 6. Composición de algunas fórmulas hidrolizadas comercializadas en España x 100ml.

En las fórmulas altamente hidrolizadas se ven básicamente diferencias en macronutrientes en función de la proteína empleada (caseína o seroproteínas), los hidrocarburos aportados (con o sin lactosa / dextrinomaltosa) y lípidos aportados (con o sin triglicéridos de cadena media

(TCM)). En cuanto a micronutrientes, se observa que se encuentran dentro de los límites establecidos, aunque si se comparan con los contenidos en la leche materna, cabe resaltar que, dado que la biodisponibilidad del hierro es menor en las leches artificiales, las cantidades que se encuentran en estas son un poco mayores ⁽²⁶⁾.

En niños con APLV hay que mantener un desarrollo pondo-estatural adecuado, así como evitar que aparezca las deficiencias específicas de determinados nutrientes derivadas de estas dietas restrictivas y es por tal motivo que debe hacerse periódicamente una valoración y seguimiento nutricional de estos pacientes.

- **Fórmulas elementales a base de aminoácidos**

Su única fuente nitrogenada está constituida por aminoácidos sintéticos, mezcla de aminoácidos esenciales y no esenciales, con un perfil basado en la leche humana, con grasas vegetales, sin lactosa y suplementado con oligoelementos y vitaminas. En la práctica tienen una indicación en los casos de APLV y de APLV no mediada por IgE, que no toleran las fórmulas de hidrolizados y de soja. También se utilizan como primera opción en los casos de alergia alimentaria múltiple ^(5, 6, 18, 19, 20, 21).

- **Fórmulas a base de proteínas de soja**

Presentan un alto potencial antigénico. No deben utilizarse en casos de enteropatía y malabsorción, ni en niños menores de seis meses. La soja pertenece a la familia de las leguminosas, por lo que sus proteínas no tienen reactividad cruzada con las proteínas de leche de vaca. La proteína aislada de soja contiene un 1,2% de ácido fítico, que son termoestables y difíciles de eliminar, estos fitatos formados pueden unirse al zinc y hacerlo inutilizable, además impiden la absorción de hierro, por lo que estas fórmulas están enriquecidas con este micronutriente para proporcionar las cantidades requeridas de hierro. Además, como en la soja existe un glucopéptido que puede disminuir la captación tiroidea de yodo, también precisan la adición de este mineral. Por tal motivo, en niños menores de seis meses no se recomienda su uso como primera opción como tratamiento de la APLV ^(5, 6, 18, 19, 20, 21).

2.7.3. Inmunoterapia oral con leche de vaca

Los niños afectos de APLV se pueden clasificar en dos fenotipos distintos, transitorios y persistentes y es posible que cada uno de ellos sea el resultado de diferentes mecanismos inmunológicos y requieran distintas estrategias terapéuticas. En estudios previos se ha llegado a la conclusión de que los niños con APLV transitoria tienen una respuesta más favorable al tratamiento con inmunoterapia oral, mientras que los niños con APLV persistente necesitan un tiempo más prolongado de tratamiento y muchos no consiguen la desensibilización. En la actualidad hay numerosas publicaciones en las que se utiliza el tratamiento de inmunoterapia oral, pero todas concluyen que aún se trata de una terapéutica experimental que debe efectuarse únicamente bajo supervisión de especialistas ^(12, 14, 16, 19).

2.7.4. Tratamiento con anti-IgE

El tratamiento con anticuerpos monoclonales humanizados anti-IgE produce un descenso en los niveles de IgE libre y una regulación de los receptores de alta afinidad para la IgE que provoca una inhibición de la síntesis de IgE específica. En la actualidad no hay estudios publicados que la combinación de anti-IgE e inmunoterapia específica en la APLV tenga ventajas en cuanto a disminuir el riesgo de reacciones asociadas se trata ⁽²⁸⁾.

3. OBJETIVOS

- Estudiar la prevalencia de la Alergia a la Proteína de la Leche de Vaca en lactantes y niños pequeños y tratar de aclarar el papel que tiene la introducción temprana de fórmulas infantiles en el desarrollo de la misma.
- Conocer los diferentes abordajes actuales, especialmente la utilización de las fórmulas hidrolizadas en el tratamiento de la Alergia a la Proteína de la Leche de Vaca.
- Analizar un caso práctico de un lactante diagnosticado con Alergia a la Proteína de la Leche de Vaca.

4. METODOLOGÍA

El presente trabajo sobre la Alergia a la Proteína de la Leche de Vaca, se realizó mediante una revisión bibliográfica publicada en la base de datos on-line “Pubmed”, buscadores como Google académico y portales como “UpToDate”, tomando como referencia, artículos que daban referencia a la epidemiología, mecanismo inmunológico, clínica, diagnóstico y el uso de diferentes tipos de fórmulas infantiles, especialmente las fórmulas hidrolizadas en el tratamiento de los diferentes tipos de APLV, así mismo, haciendo énfasis en el aspecto nutricional de las mismas para la resolución de esta alergia. Además, gracias a la información obtenida por el personal sanitario del Hospital Universitario de Getafe se analizará el caso práctico de un paciente con diagnóstico de APLV.

Palabras clave: alergia, Alergia a la Proteína de la Leche de Vaca (APLV), formula hidrolizada, leches infantiles especiales.

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

5.1. CASO CLÍNICO

(15/09/2017) **Lactante de 3 meses y medio de edad que consulta a su pediatra por vómitos desde el nacimiento.**

Antecedentes personales: niña nacida el 30/05/2017 en el Hospital Universitario de Getafe, de embarazo y parto normal a las 38 SG. Peso de nacimiento: 3150Kg. sin patologías neonatales.

Alimentación: mixta. Vacunación completa. Vitamina D durante el primer año.

Antecedentes de enfermedad actual: lactancia mixta desde la 2-3ª semana de vida, tomando un biberón aislado, pero desde hace 10 días toma 2-3 biberones de 150-180ml. Refiere que en la última semana presenta vómitos en grumos a los 30-60 minutos de todas las tomas. Cuando la toma es de lactancia materna, regurgita, cuando es de leche artificial el vómito es más fuerte y de mal olor. Asocia irritabilidad. Deposiciones un poco líquidas. Afebril.

Examen físico: BEG. Normocoloreado. No aspecto séptico. No petequias ni exantemas. Bien hidratado. No taquipnea. ACP N. abdomen N. oídos N. OF normal. Fontanela normotensa. Progresión de peso en percentil (1) bajo para su edad y talla.

Posible diagnóstico: Alergia a la Proteína de Leche de Vaca no mediada por IgE

Tratamiento: la pediatra indica **eliminar la leche y productos lácteos de la dieta de la madre, cambiar a formula de hidrolizado de proteínas de leche de vaca (Damira®)** posterior seguimiento en ocho días (22/09/2017) y evitar la posición horizontal de la niña postingesta.

(2/10/2017) Lactante de 4 meses y medio de edad que consulta a su pediatra por seguimiento y control de vómitos desde el nacimiento.

Observaciones: Después de tratamiento empírico con HC poco más de 2 semanas (Damira®), la madre refiere que la niña le ha costado asimilar la leche hidrolizada por su mal sabor y que por eso no había venido en la fecha indicada. Ya ha asimilado la leche hidrolizada, la lactante presenta mejoría, han disminuido los vómitos postingesta, por lo cual continua dieta de eliminación y la formula hidrolizada. La pediatra deriva al servicio de consultas externas con pediatra digestivo para su valoración. Cambio de FH por alerta de seguridad (Nutriben hidrolizada ®)

EF: **Peso: 5.830 Kg (P10) Talla: 63,5 cm (P60)**

(16/11/2017) Primera consulta con Digestivo Pediátrico (CE Hospital Univ. de Getafe)

Motivo Consulta: APLV

Antecedentes familiares: madre: G/A/V 4/2/2. Padre con alergia al olivo. Hermano de 6 años sano. No antecedentes de interés para el proceso actual.

Historia Actual: lactante de 5 meses y 19 días remita a CEX de digestivo infantil por sospecha de APLV. Refieren los padres que desde los 2 meses de vida presentaba molestias abdominales, irritabilidad y vómitos tras todas las tomas. Lactancia mixta desde la 2-3 semana. Tras las tomas de formula artificial presentaba vómitos proyectivos y deposiciones de consistencia más blanda con eritema perianal. Desde el inicio de la formula hidrolizada, importante mejoría clínica con desaparición de la clínica, con regurgitaciones ocasionales tras la toma de pecho.

EF: **Peso: 6.720 Kg (P30) Talla: 65,7 cm (P60)**

Diagnostico principal: APLV no mediada por IgE.

Tratamiento: recomendaciones higienico-dieteticas. Alimentación con formula hidrolizada y comienzo de cereales sin PLV. Introducción de alimentación complementaria. Próxima revisión en consultas de digestivo infantil en 4 meses con analítica de IgE total y específica para PLV, previa citación.

(20/03/2018): Estudio de alergia IgE especifica

IgE	8 KU/L
Leche de vaca	0.02 KU/L
Alfa-lactoalbúmina (nBos d4)	0.00 KU/L
Beta-lactoglobulina (nBos d5)	0.00 KU/L
Caseína (nBos)	0.01 KU/L

(23/03/18) Segunda consulta con Digestivo Pediátrico (CE Hospital Univ. de Getafe)

Historia actual: lactante de 9 meses y 24 días en seguimiento CEX de digestivo infantil por APLV. **Desde la última revisión, dieta sin PLV y formula hidrolizada. No vómitos ni regurgitaciones.** Deposiciones de consistencia y numero normal. Introducción alimentaria en curso.

EF: **9.000 Kg (P52) Talla: 76 cm (P96)**

Tratamiento: tras los resultados de pruebas complementarias y tras el análisis del aumento progresivo de peso de la lactante, se procede a la reintroducción de PLV en la dieta según prueba de provocación con cantidades crecientes de la leche de vaca a su biberón hasta desaparición de la formula hidrolizada. Si durante la provocación se presenta nuevamente clínica contactar con el Dr. X y reiniciar formula hidrolizada. Próxima revisión en tal caso en 6 meses, previa citación.

Resolución del caso: tras el reto de provocación normal, la lactante ha dejado de utilizar la leche hidrolizada y se encuentra a día de hoy solo con una formula infantil normal. Por lo tanto, se concluye que tanto el diagnostico como su posterior tratamiento con una formula hidrolizada fueron correctos en este caso.

6. CONCLUSIONES

- Aunque la prevalencia de la APLV no es muy alta, si es cierto, que, en los últimos años, ha tenido un aumento progresivo y con sintomatología tan heterogénea y que puede llevar a consecuencias graves en los lactantes que, al no poder expresarse, se deben contar con las herramientas adecuadas para un correcto manejo de dichos pacientes.
- Llevar a cabo un correcto diagnóstico, de forma temprana y que permita un tratamiento inmediato es de vital importancia. Así mismo evitar los infra o sobrediagnósticos que llevan a dietas de exclusión innecesarias con posteriores consecuencias en la salud.
- La lactancia materna exclusiva como mínima los primeros seis meses de vida y evitar el “biberón de apoyo” en esta época es fundamental para reducir el riesgo del desarrollo de la APLV.
- La base fundamental del tratamiento de esta patología consiste en una dieta de exclusión de PLV y la utilización de leches altamente hidrolizadas o en determinados casos a fórmulas a base de aminoácidos o a base de proteínas vegetales como la soja.
- En la APLV persistente el médico puede recomendar el programa de “desensibilización”, técnica de inmunoterapia oral, que se considera la solución del presente y futuro, y permite incrementar la tolerancia a la leche de vaca.
- Las leches infantiles a base de hidrolizados, se encuentran dentro de los valores de referencia de la normativa europea en cuanto a energía y micronutrientes se trata, sin embargo, en cuanto a los macronutrientes se desvían un poco de los límites establecidos
- El SNS cubre la totalidad del coste de las leches financiadas hasta los 2 años de edad del lactante, en casos descritos en la normativa, y con la presentación de la receta en la que aparezca el correspondiente visado de inspección.
- Por lo tanto, como farmacéuticos de oficina de farmacia, conocer, identificar y distinguir los síntomas y alternativas de tratamiento en cuanto a la APLV se trata, es de vital importancia para así ofrecer el apoyo e información de calidad, a los familiares de estos lactantes.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Metcalfe DD. Alergias alimentarias: Reacciones adversas a alimentos y aditivos alimentarios. Barcelona: Elsevier España; Quinta edición. 2015.
2. Nowak-We A, Sampson HA, Sicherer SH. Alergia alimentaria y reacciones adversas a los alimentos. Nelson, capítulo 151 pág. 1190-1196.
3. Coronel Rodríguez C, Espín J, Guisado Rasco MC. Alergia a alimentos. Alergia a proteínas de leche de vaca. *Pediatr Integral*; XIII (8):721-734.
4. García Ara MC, Boyano Martínez MT, Díaz Pena JM, Martín Muñoz MF, Pascual Marcos C, Martín Esteban G. Incidencia de alergia a proteínas de leche de vaca en el primer año de vida y su repercusión en el consumo de hidrolizados. *An Pediatr* 2003;58(2):100-5.
5. Martín AP. Alergia a proteínas de leche de vaca. :11.
6. López SL. Alergia a proteínas de leche de vaca. :10.
7. Mousan G, Kamat D. Cow's Milk Protein Allergy. *Clinical Pediatrics* 1 –10 (2016)
8. Lifschitz C, Szajewska H. Cow's milk allergy: evidence-based diagnosis and management for the practitioner. *Eur J Pediatr* (2015) 174:141–150.
9. Fiocchi A, Dahda L, Dupont C, Campoy C, Fierro V, Nieto A. Cow's milk allergy: towards an update of DRACMA guidelines. *World Allergy Organ J*. Diciembre de 2016.
11. Orsi DM, Fernández A, Follett F, Marchisone S, Saieg G, Busoni V, et al. Alergia a la proteína de la leche de vaca. Propuesta de guía para el manejo de los niños con alergia a la proteína de la leche de vaca. *Arch Argent Pediatr*. 2009; 107(5):459-470/459.
12. Maureen Rossel G, Magdalena Araya Q. Alergia alimentaria en la infancia. *Rev Médica Clínica Las Condes*. 1 de marzo de 2011;22(2):184-189.
13. Miquel E I, Arancibia S ME. Alergia a proteína de leche de vaca en el menor de un año. *Rev Chil Pediatr*. Febrero de 2012;83(1):78-83.
14. Ávila Castañón L, Hidalgo Castro EM, del Río Navarro BE, Sienra Monge JLL. Alergia a la proteína de la leche de vaca. *Revista Alergia México* 2005;52(5):206-12.
15. World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guidelines. *Pediatr Allergy Immunol*. 1 de julio de 2010;21:1-125.
16. Heine RG. Food Allergy Prevention and Treatment by Targeted Nutrition. *Ann Nutr Metab*. 2018;72(3):33-45.
17. Cabana MD. The Role of Hydrolyzed Formula in Allergy Prevention. *Ann Nutr Metab*. 2017;70(2):38-45.
18. Parekh H, Bahna SL. Infant Formulas for food allergy treatment and prevention. *Feature article*: 7.

19. Dalmau Serra J, Martorell Aragonés A, Suárez Cortina L. Alergia a proteínas de leche de vaca: prevención primaria. Aspectos nutricionales. *An Pediatr*. 2008;68(3):295-300.
20. Ballabriga A, Moya M, Martín Esteban M, Dalmau J, Doménech E, Bueno M, et al. Recomendaciones sobre el uso de fórmulas para el tratamiento y prevención de las reacciones adversas a proteínas de leche de vaca. *An Pediatr*. Enero de 2001;54(4):372-9.
21. Viola S. Tratamiento dietético de la alergia a las proteínas de la leche de vaca. *Enciclopedia medico quirúrgica*. Vol 47, junio 2012.
22. Pascual Pérez AI, Méndez Sánchez A, Segarra Cantón Ó, Espin Jaime B, Jiménez Treviño S, Bousoño García C, et al. Manejo de la alergia a proteína de leche de vaca por los gastroenterólogos españoles. *An Pediatr*. enero de 2018.
23. Lemale J. Alimentación para lactantes: leches maternizadas y leches de continuación. *Enciclopedia medico quirúrgica*. Vol 49, marzo 2014.
24. Villares M, Manuel J. Actualización en fórmulas infantiles. *An Pediatr Contin*. 1 de enero de 2011;9(1):31-40.
25. Jesús Pascual M, Ramos E. Fórmulas especiales en pediatría. *An Pediatr Contin*. enero de 2004;2(6):339-50.
26. Jardí Piñana C, Aranda Pons N, Bedmar Carretero C, Arija Val V. Composición nutricional de las leches infantiles. Nivel de cumplimiento en su fabricación y adecuación a las necesidades nutricionales. *An Pediatr*. 2015; 83(6): 417-429.
27. González Jiménez D, Larrea Tamayo E, Diaz Martin J.J, Molinos Norniella C, Pérez Solís D, Menéndez Arias C, et al. Eficacia y seguridad de una pauta rush de inducción de tolerancia oral en pacientes con alergia a proteínas de leche de vaca: evolución clínica e inmunológica. *An Pediatr* 2013;79(6):346-351.
28. Nadeau KC, Schneider LC, Hoyte L, Borrás I, Umetsu DT. Rapid oral desensitization in combination with omalizumab therapy in patients with cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol*. Junio de 2011; 127(6): 1622-1624.
29. Martín Esteban M, Boné J, Martorell A, Nevot S, Plaza AM. Grupo de Trabajo sobre Alergia a Proteínas de Leche de Vaca de la Sociedad Española de Inmunología Clínica y Alergología Pediátrica. Reacciones adversas a proteínas de leche de vaca. *Pediatrics* 1998; 102: 319-354.