



## Enfermedad alérgica por alimentos del síntoma al diagnóstico y tratamiento

# Alergia a la proteína de la leche de vaca novedades diagnósticas y terapéuticas

**Raúl Vicente Boudet**

Especialista en Alergia e Inmunología Pediátrica  
Cátedra de Bioquímica y Biología Molecular UNC  
Doctor en Medicina y Cirugía UNC  
Comité Nacional de Alergia de la SAP



# Definición y datos de importancia de la APLV

Es una reacción adversa reproducible, de mecanismo inmunológico, inducida por la proteína de la leche de vaca

Es la AA más frecuente en pediatría y su importancia radica en que afecta a niños pequeños < 2 años de edad (> frecuencia durante el 1º año de vida)

La prevalencia varía ampliamente, desde el 2% al 8% (reflejo de la multiplicidad de factores que actúan en su desarrollo)

Muchos pacientes con APLV mediada IgE, desarrollan tolerancia entre los 2 y 3 años de edad, pero cerca del 15% persisten más allá de los 5 años

# Presentación clínica extremadamente variable

Constipación  
Reflujo  
Náuseas  
Vómitos  
Cólicos  
Diarrea  
Distensión abdomen  
Mal progreso ponderal  
Malabsorción



Urticarias  
Angioedema  
Eccemas  
Erupciones  
Pruritos  
Dermatitis

Sibilancias  
Estornudos  
Rinorrea  
Obstrucción nasal  
Tos seca  
Conjuntivitis  
Disfonía

**Intensa dificultad respiratoria**  
**Estridor inspiratorio/edema laríngeo**  
**Apnea**  
**Asma grave**  
**Síntomas/signos de hipotensión**  
**Disminución de conciencia**

Rechazo del alimento  
Irritabilidad  
Retraso del crecimiento  
Déficit de hierro

# Clasificación de acuerdo al mecanismo fisiopatológico involucrado

Anafilaxia

Urticaria, Angioedema  
Rash morbiliforme, Eritema

Sme. Alergia Oral  
Hipersens. GI inmediata

Rinitis, Laringitis  
broncoespasmo

Dermatitis de contacto  
Dermatitis herpetiforme

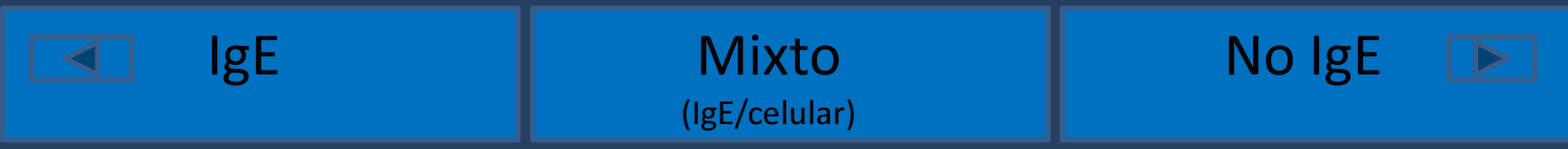
Dermatitis atópica

Esofagitis Eo.  
Gastroenteritis Eo.

Enterocolitis  
Proctitis  
Proctocolitis  
Enteropatías Crónicas

Asma

Hemosiderosis pulmonar  
Sme. de Heiner



Mecanismos fisiopatogénicos

# Dificultades para la aproximación diagnóstica



Los estudios varían marcadamente de acuerdo a la metodología empleada

Existen factores genotípicos y fenotípicos involucrados en la regulación de la permeabilidad intestinal y del GALT

Algunos genes solo expresan un fenotipo dado bajo ciertas condiciones ambientales

Inversamente algunos fenotipos pueden ser el resultado de varios genotipos

Gran variación en el curso y resolución de la enfermedad



# Factores involucrados en el desarrollo

La historia familiar es un importante factor de riesgo

El riesgo genético esta influenciado parcialmente por condiciones ambientales

No existe suficiente información referente a tendencias geográficas y hábitos dietéticos en su desarrollo

# Interrelación gen-ambiente en AA

## Genotipo

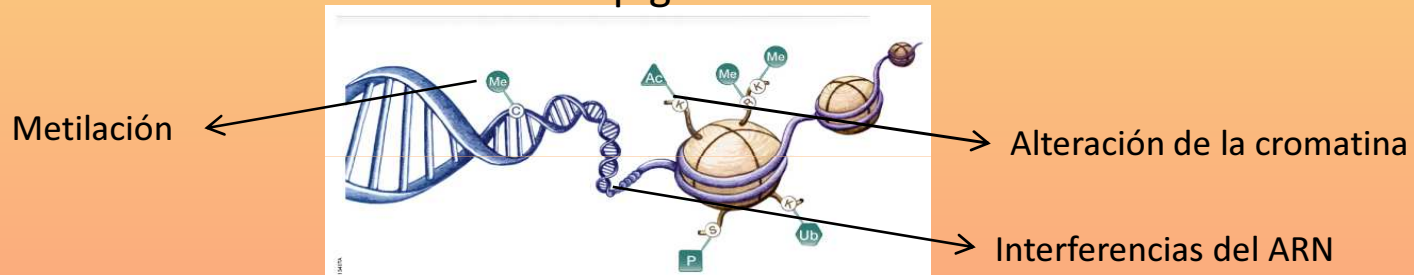
Predisposición genética

## Ambiente

Estilo de vida  
Dieta



## Modificaciones epigenéticas del ADN



Cambios heredables en la expresión de los genes sin alterar las secuencias del ADN  
Cambios en la diferenciación celular hacia el dominio Th2 (CPA/CD/T reg)





# Estudio de ADN mitocondrial en niños APLV

En niños APLV el diagnóstico se asoció con la presencia de una mutación no descrita (cambio nucleotídico T16519C)

Aquellos niños que poseían dicha variante, tuvieron 3 veces más probabilidad de ser APLV que los que no la presentaban

En pacientes que iniciaron la enfermedad con manifestaciones clínicas de DA+EGI, la mutación mencionada, estuvo presente con significancia estadística

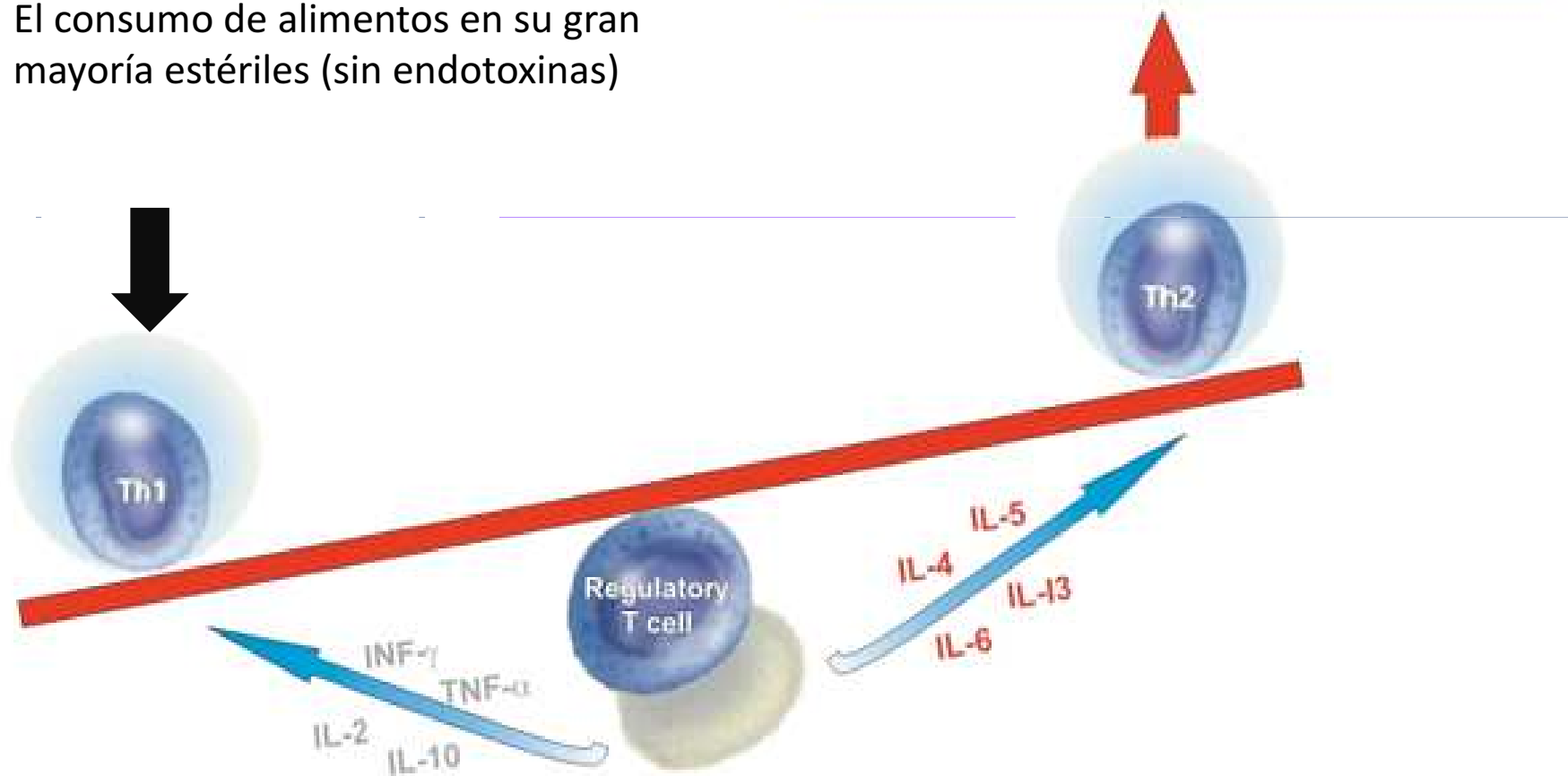
*Esta mutación probablemente aumente la posibilidad de padecer APLV asociada con DA + EGI*



# Estimulación y Programación del Sistema Inmune

Estilo de vida urbano  
El uso de antibióticos  
Ausencia de hermanos mayores  
El consumo de alimentos en su gran mayoría estériles (sin endotoxinas)

## Alergia



# LA MICROBIOTA COMO ÓRGANO

2 kg

10 veces más  
células que el  
cuerpo humano

Biodiversidad  
> 1000 especies

Degradación de carbohidratos complejos  
Síntesis de Ac grasos esenciales  
Fuente de aminoácidos, vit. y neurotransmisores  
Protección contra patógenos

Más estable  
a partir de  
los 3 años

Específica para  
cada individuo  
DNI microbiano

150 veces más  
genes que el  
genoma humano





## Diagnóstico de APLV: conceptos fundamentales

La aproximación diagnóstica debe fundamentarse en la fisiopatología subyacente a cada enfermedad

La APLV mediada por IgE tiene mayor riesgo de vida (anafilaxia) y peor pronóstico (riesgo de otras AA y/o inhalantes)

Consecuencias de un diagnóstico inadecuado: alto impacto en la calidad de vida, riesgo de desnutrición y alteración del desarrollo, reacciones graves, uso frecuente de medicación de rescate

# Pilares para un adecuado diagnóstico



## HC minuciosa

Identificación de la leche como responsable

Relación temporal entre ingesta e inicio de síntomas

Recurrencia en ingestas posteriores y severidad de la reacción clínica

Evaluar estado nutricional y curva de crecimiento

Co-factores: ejercicio, aines, antiácidos

Presencia de comorbilidades: DA, A, RA

Historia familiar de atopía

## Adecuada interpretación de las pruebas diagnósticas

Identificar el mecanismo inmune involucrado

Correlacionar resultados con la clínica

## Pruebas de Provocación controladas



# Pruebas diagnósticas

La prueba cutánea de lectura inmediata (es de elección para IgE mediada, alta sensibilidad, si es negativo descarta APLV)

IgE sérica específica (menor sensibilidad, útil en Anafilaxia, Sme. Alergia Oral y EEO)

Test del Parche Atópico (reacciones retardadas, EEO, EIP, DA)

Biopsia o endoscopia de mucosa (SEIPA/EEO)

Sangre oculta en materia fecal (lesión mucosa intestinal)

# Pruebas diagnósticas



Desafío doble ciego controlado con placebo  
Gold Standar, compleja y riesgosa

Desafío oral abierto observado

Realizar únicamente en ambiente controlado, contraindicado en anafilaxia  
Si es negativo, continuar en hogar hasta alcanzar 200ml de leche durante las siguientes 2 semanas, bajo supervisión médica

Otras técnicas (herramientas de investigación)

Prueba de activación y degranulación de basófilos

Estudios moleculares (mayor especificidad)

a) Alérgenos recombinantes puros obtenidos por clonación de ADN

b) Test con moléculas de alérgenos definidos



## Ejemplo de un protocolo estandarizado para un Desafío Oral Abierto observado

---

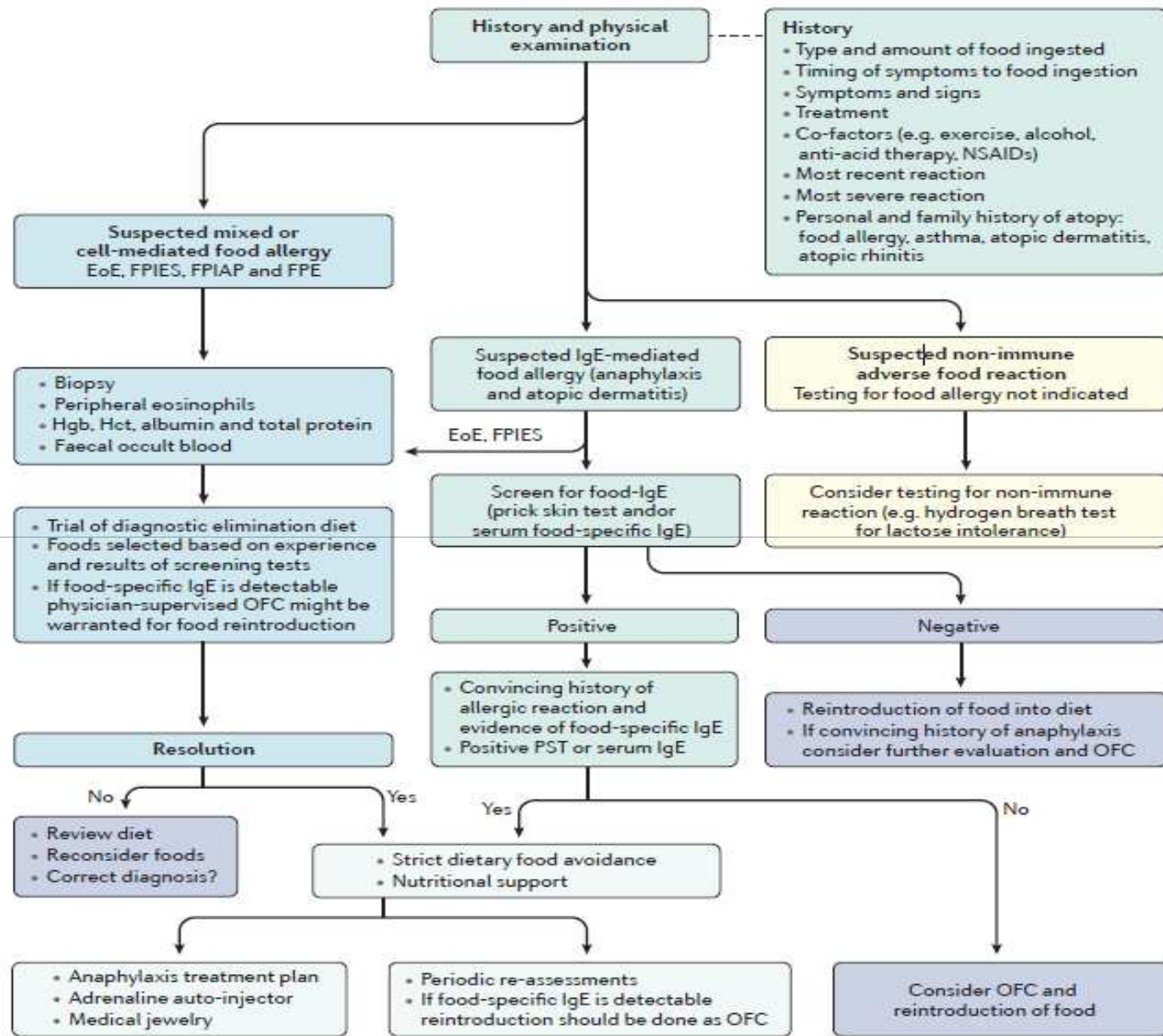
Ambiente hospitalario

Gota de fórmula láctea en los labios

Si no hay reacción después de 15 minutos, la fórmula se administra oralmente y la dosis se incrementa paso a paso (0.5, 1, 3, 10, 30, 50, a 100ml) cada 30 minutos

Observar al paciente por al menos 2hs

---





# Dieta de exclusión con propósito diagnóstico



El tiempo debe ser lo suficientemente largo como para observar mejoría clínica, lo más corto posible para evitar pérdida de la tolerancia y prevenir anafilaxia con la reintroducción

2-4 semanas para síntomas mediados IgE

6 semanas en no mediados IgE

Si mejora, continuar hasta la confirmación diagnóstica que dependerá del mecanismo inmune involucrado

Si no hay mejoría, reintroducir en forma planificada

En DA la evitación de la leche en APLV, puede mejorar la severidad, pero no resuelve la afección (informar a los padres)

# Manejo y tratamiento



Eliminación de lácteos de la dieta, uso de fórmulas de reemplazo

Información (lectura de etiquetas, evitar contacto accidental, nutrición adecuada e indicación para tratar anafilaxia)

Inmunoterapia oral y epicutánea (dieta con horneados, tolerados 70% de pacientes con APLV)

Biológicos (Omalizumab en combinación con ITO, mejora seguridad y efectividad del tratamiento)

Adyuvantes bacterianos

[Wood RA. J Allergy Clin Immunol. 2016;137\(4\):973-982. doi: 10.1016/j.jaci.2016.01.001](#)

[Kobernick AK, Burks AW. Allergol Int. 2016;65\(4\):388-395. doi: 0.1016/j.alit.2016.08.002](#)

# Recomendaciones terapéuticas para diferentes síntomas en pacientes con APLV



	Australia [29]		Dracma [10]		Espghan [3]	
	1st choice	2nd choice	1st choice	2nd choice	1st choice	2nd choice
GI syndromes	eHF soy (if >6 months)	AAF eHF	eHF	AAF	eHF	AAF
proctocolitis	eHF	AAF			eHF	AAF
Eos Eso	AAF		AAF		AAF	
Immediate FA	eHF soy (if >6 months)	AAF eHF	eHF	AAF/Soy	eHF	AAF
FPIES	eHF	AAF	eHF	AAF	eHF	AAF
Atopic eczema	eHF soy	AAF eHF	eHF	AAF/Soy	eHF	AAF
urticaria			eHF	AAF/Soy	eHF	AAF
Constipation			eHF	AAF		
Heiner syndrome			AAF	eHF		

**29** Kemp, A.S.; Hill, D.J.; Allen, K.J.; Anderson, K.; Davidson, G.P.; Day, A.S.; Heine, R.G.; Peake, J.E.; Prescott, S.L.; Shugg, A.W. Guidelines for the use of infant formulas to treat cows milk protein allergy: an Australian consensus panel opinion. *Med. J. Aust.* 2008, 188, 109–112

**10** Fiocchi, A.; Brozek, J.; Schünemann, H. World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guidelines. *World Allergy Organ. J.* 2010, 3, 157–161.

**3** Koletzko, S et al. European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and, Nutrition. Diagnostic approach and management of cow's-milk protein allergy in infants and children: ESPGHAN GI Committee practical guidelines. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2012, 55, 221–229.

# Inmunoterapia Oral



Administración controlada de dosis progresivamente crecientes de leche durante una fase de inducción, seguida de una fase de mantenimiento con una toma regular de 200ml (6gr) a 250ml (7gr) por día

Objetivo: evitar los síntomas resultantes de la exposición al alimento, alcanzando el consumo a través de una desensibilización

Indicada en: pacientes que siguen con reacciones alérgicas más allá de la primera infancia y con mala calidad de vida a pesar de la dieta de exclusión (riesgo de anafilaxia, malnutrición, anorexia, problemas psicológicos)

# Protocolo de Inmunoterapia Oral para pacientes APLV



Day	Dose (mL)		Note
	Clinic	Home	
Rush Phase			
1	0.05	-	Inpatient management, dose interval was 30 minutes
	0.1	-	
	0.3	-	
	0.6	-	
Build Up Phase			
2-8	1	2	
9-15	5	5	
16-22	10	10	
23-29	20	20	
30-36	40	40	
37-43	60	60	
44-50	100	100	
51-57	150	150	
58-64	200	200	
65-71	250	250	
Total	837	5022	
Maintenance			
72-162	-	200	
Total	-	18000	

# Inmunoterapia Oral



Más del 50% de los niños APLV alcanzan una efectiva desensibilización (no tolerancia definitiva)

No exenta de reacciones adversas (manejo por médicos entrenados)

Las dosis deben darse con estómago lleno y evitar ejercicios antes de las 2-3 horas post administración

Promisoria, pero aún no es de uso rutinario



# Conclusiones

Es importante reconocer los aspectos multifacéticos de la APLV

No existe una aproximación diagnóstica única

Las modalidades terapéuticas recomendadas deberían basarse en la evidencia

Deben continuar estudios en un área particular, en poblaciones homogéneas que ayuden a probar o a refutar un cierto enfoque diagnóstico o terapéutico

Actualmente adquiere importancia considerar otras rutas de sensibilización, no orales



¡Muchas gracias!





## Original Article

Allergy Asthma Immunol Res. 2017 January;9(1):35-42.



<https://doi.org/10.4168/aaair.2017.9.1.35>  
pISSN 2092-7355 • eISSN 2092-7363



# Oral Food Desensitization in Children With IgE-Mediated Cow's Milk Allergy: Immunological Changes Underlying Desensitization

Laura Pérezábad,<sup>1</sup> Marta Reche,<sup>2</sup> Teresa Valbuena,<sup>2</sup> Rosina López-Fandiño,<sup>1</sup> Elena Molina,<sup>1\*</sup> Iván López-Expósito<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Instituto de Investigación en Ciencias de la Alimentación (CIAL) (CSIC-UAM), Madrid, Spain

<sup>2</sup>Servicio de alergología, Hospital Infanta Sofía, San Sebastián de los Reyes, Madrid, Spain

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

**Purpose:** This study aimed to evaluate the safety and efficacy to induce clinical desensitization to cow's milk (CM) of an oral immunotherapy (OIT) protocol in a pediatric population with cow's milk allergy (CMA). In addition, the immune responses against  $\beta$ -casein, of peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) from CMA patients, before and after the protocol were evaluated and compared to a nonallergic population. **Methods:** A group of 20 children with IgE-mediated CMA and 15 nonallergic children were recruited. Allergic subjects underwent an OIT protocol based on weekly doses of commercial semi-skimmed ultra-high temperature treated (UHT) CM, followed by a maintenance phase. Immune profiles and changes in all subjects were investigated by measuring Th1, Th2, and Treg cytokines, transcription factors, and specific IgE and IgG4 levels. **Results:** The CM-OIT protocol enabled to desensitize 70% of the allergic patients. Successful OIT was accompanied by significant increases in casein-specific IgG4 levels, together with a reduction in the concentration of antigen-specific IgE and in IL-5, IL-13, and IL-10 production by  $\beta$ -casein-stimulated PBMCs. Baseline significant differences observed between allergic and nonallergic children in IL-13 and IL-5 levels were no longer found once the protocol had finished. **Conclusions:** The OIT protocol was safe and effective in inducing milk desensitization in 70% of the children with CMA, leading to alterations in their immune profiles toward a nonallergic phenotype.

**Key Words:** Cow's milk allergy; milk oral immunotherapy; children; desensitization

# **Oral Immunotherapy for Food Allergy: A Spanish Guideline. Immunotherapy Egg and Milk Spanish Guide (ITEMS Guide). Part I: Cow Milk and Egg Oral Immunotherapy: Introduction, Methodology, Rationale, Current State, Indications, Contraindications, and Oral Immunotherapy Build-up Phase**

\*\*\*Martorell A<sup>1</sup>, \*\*Alonso E<sup>2</sup>, \*\*Echeverría L<sup>3</sup>, \*\*Escudero C<sup>4</sup>, \*\*García-Rodríguez R<sup>5</sup>,  
\*Blasco C<sup>6</sup>, \*Bone J<sup>7</sup>, \*Borja-Segade J<sup>8</sup>, \*Bracamonte T<sup>9</sup>, \*Claver A<sup>8</sup>, \*Corzo JL<sup>9</sup>,  
\*De la Hoz B<sup>10</sup>, \*Del Olmo R<sup>11</sup>, \*Dominguez O<sup>12</sup>, \*Fuentes-Aparicio V<sup>13</sup>,  
\*Guallar I<sup>7</sup>, \*Larramona H<sup>14</sup>, \*Martín-Muñoz F<sup>15</sup>, \*Matheu V<sup>16</sup>, \*Michavila A<sup>17</sup>,  
\*Ojeda I<sup>18</sup>, \*Ojeda P<sup>18</sup>, \*Piquer M<sup>12</sup>, \*Poza P<sup>16</sup>, \*Reche M<sup>19</sup>, \*Rodríguez del  
Río P<sup>4</sup>, \*Rodríguez M<sup>20</sup>, \*Ruano F<sup>21</sup>, \*Sánchez-García S<sup>4</sup>, \*Terrados S<sup>22</sup>,  
\*Valdesoiro L<sup>14</sup>, \*Vazquez-Ortiz M<sup>23</sup>

Expert panel selected from members of the Spanish Society of Pediatric Allergology, Asthma and Clinical Immunology (SEICAP) and the Spanish Society of Allergology and Clinical Immunology (SEAC)

\*\*\*Coordinator. \*\*Scientific committee (in alphabetical order). \*Members (in alphabetical order)

<sup>1</sup>Department of Allergology, University General Hospital, Valencia, Valencia, Spain

<sup>2</sup>Department of Pediatric Allergy, Gregorio Marañón Hospital, Madrid, Spain

<sup>3</sup>Department of Pediatric Allergy, Severo Ochoa University Hospital, Leganés, Spain

<sup>4</sup>Department of Pediatric Allergy, Niño Jesús University Children's Hospital, Madrid, Spain

<sup>5</sup>Department of Allergology, University General Hospital, Ciudad Real, Spain

<sup>6</sup>Department of Pediatric Allergy, Vall d'Hebron Hospital, Barcelona, Spain

<sup>7</sup>Department of Pediatric Allergy, Miguel Servet University Hospital, Zaragoza, Spain

<sup>8</sup>Quirón Dexeus University Hospital, Barcelona, Spain

<sup>9</sup>Department of Pediatric Allergy, Carlos Haya University Hospital, Málaga, Spain

<sup>10</sup>Department of Allergology, Ramón y Cajal Hospital, Madrid, Spain

<sup>11</sup>Department of Pediatric Allergy, University Hospital, Mostoles, Spain

<sup>12</sup>Department of Pediatric Allergy, San Joan de Deu Hospital, Barcelona, Spain

<sup>13</sup>Department of Allergology, San Carlos Clinic Hospital, Madrid, Spain

<sup>14</sup>Department of Pediatric Allergy, Pare Tauli University Hospital, Sabadell, Spain

<sup>15</sup>Department of Allergology, La Paz Children's Hospital, Madrid, Spain

De acuerdo con los datos de las guías de DRACMA para el diagnóstico y el tratamiento de la APLV

Pacientes con una alta probabilidad pretest de acuerdo con la historia clínica (>80%), con resultados positivos en la PC (pápula > 3mm) y ELISA (> 0,35 UI/ml), el riesgo de ser falsamente clasificado como alérgico es del 1%

La sensibilización a la caseína y las pápulas mayores de 8mm en la PC se asociaron con la persistencia de la APLV

Actualmente adquiere importancia considerar otras rutas de sensibilización, no orales

La sensibilización respiratoria puede provocar AA: alergia por polen-alimento

Otras mas raras como gato-cerdo: alergia a la carne del cerdo atribuida a una sensibilización inicial con la exposición ambiental a albumina sérica del gato

Alergia al trigo inducida por el uso de jabones que contienen proteínas de trigo

La piel es considerada como una ruta de sensibilización a alérgenos alimentarios ambientales : ej. DA

**Conclusions:**

Perinatal factors play a key role in the development of CMA IgE+, with an influence of breastfeeding duration, FFH and caesarean delivery as risk factors and prematurity as a protective factor. While family history had no important role, environmental factors were more decisive.


---

## Association between Caesarean Delivery and Isolated Doses of Formula Feeding in Cow Milk Allergy

Francisco Gil<sup>a</sup> Ana Amezcua<sup>a</sup> Diana Martínez<sup>b</sup> Elena Aznal<sup>b</sup>  
Verónica Etayo<sup>c</sup> Teodoro Durá<sup>b</sup> Félix Sánchez-Valverde<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Department of Pediatrics, Estella Hospital, Estella, <sup>b</sup>Department of Pediatrics, Navarra Hospital Complex, Pamplona, and <sup>c</sup>Health Center of Tafalla, Tafalla, Spain

# La evitación de los alimentos potencialmente alergénicos durante el 1<sup>o</sup> año de vida, aumentó significativamente las probabilidades de sensibilización a esos alimentos

Maxwell M. Tran<sup>1</sup> | Diana L. Lefebvre<sup>1</sup> | David Dai<sup>1</sup> | Christoffer Dharma<sup>1</sup> |  
Padmaja Subbarao<sup>2</sup> | Wendy Lou<sup>3</sup> | Meghan B. Azad<sup>4</sup> | Allan B. Becker<sup>4</sup> | Piush J.  
Mandhane<sup>5</sup> | Stuart E. Turvey<sup>6</sup> | Malcolm R. Sears<sup>1</sup>  | the CHILD Study Investigators

<sup>1</sup>Department of Medicine, McMaster University, Hamilton, ON, Canada

<sup>2</sup>Department of Pediatrics, Hospital for Sick Children, University of Toronto, Toronto, ON, Canada

<sup>3</sup>Dalla Lana School of Public Health, University of Toronto, Toronto, ON, Canada

## Abstract

**Background:** The effect of infant feeding practices on the development of food allergy remains controversial. We examined the relationship between timing and patterns of food introduction and sensitization to foods at age 1 year in the Canadian Healthy Infant Longitudinal Development (CHILD) birth cohort study.

Introducción temprana del alimento en lactantes de alto riesgo (disminuye incidencia de sensibilización)