

Historia natural de la alergia a la leche de vaca mediada por inmunoglobulina E en una población de niños argentinos

Natural history of immunoglobulin E-mediated cow's milk allergy in a population of Argentine children

Dra. Natalia A. Petriz^a, Dr. Claudio A. S. Parisi^{a,e}, Dr. Julio N. Busaniche^b,
Dra. Patricia Evangelista^c, Dra. Romina Mehaudy^d y Dra. Marina Orsì^d

RESUMEN

Introducción. La alergia a la proteína de la leche de vaca es la alergia alimentaria más frecuente en pediatría. El subtipo de las mediadas por inmunoglobulina E (IgE) presenta mayor riesgo de vida y peor pronóstico.

Objetivos. Describir la evolución de la alergia a la proteína de la leche de vaca mediada por IgE y los factores de riesgo asociados a la persistencia de la enfermedad.

Pacientes y método. Estudio descriptivo, retrospectivo en pacientes que consultaron a la sección de Alergia Pediátrica del Hospital Italiano entre junio de 2006 y junio de 2012 con diagnóstico de alergia a la leche de vaca mediada por IgE.

Resultados: Se hallaron 72 pacientes con alergia a la leche de vaca mediada por IgE, 39 (54%) de sexo masculino. La edad promedio al momento del diagnóstico fue de $5,19 \pm 3,7$ meses; los síntomas de presentación más frecuentes fueron urticaria y vómitos. La rinitis y el asma fueron las enfermedades atópicas concomitantes más frecuentemente observadas. En el período de estudio, el 54,5% adquirieron tolerancia a la edad promedio de 32 meses. La presencia de pápulas mayores de 8mm en el *prick test* y de sensibilización a la caseína se asoció con la persistencia de la enfermedad.

Conclusión. El 54,5% de los pacientes desarrolló tolerancia a los 32 meses de vida.

Se encontró una asociación significativa entre el tamaño de la pápula al momento del diagnóstico y la sensibilización a la caseína con la persistencia de la enfermedad.

Palabras clave: alergia, leche, inmunoglobulina E, historia natural.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.331>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.eng.331>

- Sección de Alergia Pediátrica, Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina.
- Servicio de Clínica Pediátrica, Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina.
- Práctica privada.
- Servicio de Gastroenterología Pediátrica, Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina.
- Grupo de Trabajo Alérgico Alimentario ILSI Argentina.

Correspondencia:

Dra. Natalia Petriz:
natalia.petriz@hospitalitaliano.org.ar

Financiamiento:

Ninguno.

Conflicto de intereses:

Ninguno que declarar.

Recibido: 26-4-2016

Aceptado: 17-1-2017

INTRODUCCIÓN

La alergia a las proteínas de la leche de vaca (APLV) se define como una reacción adversa reproducible de naturaleza inmunológica inducida por la proteína de la leche de vaca. Puede ser clasificada en mediada por inmunoglobulina E (IgE), no mediada por IgE o mixta, de acuerdo con el mecanismo fisiopatológico involucrado.¹

La APLV es la alergia alimentaria más frecuente en pediatría. La prevalencia en niños menores de 2 años es de entre el 1,8% y el 7,5% en diferentes series. El amplio rango de prevalencia se debe a diferencias en criterios diagnósticos, factores genéticos y ambientales. Esta multiplicidad de factores que actúan conjuntamente muestra un incremento de dicha patología.^{1,2}

La mayoría de los estudios demostraron que la adquisición de la tolerancia a la leche de vaca en la alergia mediada por IgE se producía alrededor de los 3 años de edad. Un estudio argentino describió, en 55 niños, que el desarrollo de tolerancia se alcanzaba a los 2 años de vida.³

Otros encontraron resultados menos optimistas con persistencia de la APLV mediada por IgE a la edad de 8,6 años.⁴

El objetivo de este estudio fue describir la historia natural de la APLV mediada por IgE y establecer la existencia de factores de riesgo asociados a la persistencia de la enfermedad.

Cómo citar: Petriz NA, Parisi CAS, Busaniche JN, et al. Historia natural de la alergia a la leche de vaca mediada por inmunoglobulina E en una población de niños argentinos. *Arch Argent Pediatr* 2017;115(4):331-335.

PACIENTES Y MÉTODO

Diseño: estudio descriptivo, retrospectivo. El estudio contó con la aprobación del Comité de Ética Institucional.

Población: pacientes con diagnóstico de APLV mediada por IgE que consultaron a la sección de Alergia Pediátrica del Hospital Italiano de Buenos Aires, entre junio de 2006 y junio de 2012. De los pacientes atendidos en ese Servicio durante ese período, hubo un grupo que había participado de una investigación ya publicada en la que se había realizado la prueba de provocación doble ciego controlada con placebo.³ Los pacientes que se incluyeron en este estudio fueron aquellos en los que no se había realizado dicha prueba.

Criterio de inclusión: pacientes con APLV mediada por IgE.

Variables

- *Edad de diagnóstico en meses*
- *Sexo*
- *Manifestaciones clínicas al momento del diagnóstico:* presencia de anafilaxia, angioedema, broncoespasmo, dificultad respiratoria, cólicos, dermatitis, paro cardiorrespiratorio, reflujo gastroesofágico, rinoconjuntivitis, constipación, hematoquecia, diarrea, esteatorrea, falla de medro, urticaria y/o vómitos.
- *Antecedentes personales de alergia:* se consideraron positivos en los pacientes que refirieron asma, rinitis, dermatitis atópica, alergia al huevo. Se dicotomizó la variable en antecedentes positivos y negativos.
- *Alimentación indicada ante la sospecha diagnóstica:* pecho materno, aminoácidos, fórmula extensamente hidrolizada, fórmula parcialmente hidrolizada.
- *Dosaje de IgE específica:* las concentraciones séricas de IgE específica para proteína de leche de vaca fueron obtenidas de muestras de suero. Se realizó mediante ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas (*enzyme-linked immunosorbent assay*; ELISA, por sus siglas en inglés), método de ensayo de captura con alérgeno líquido de Radim (*Capture Assay Radim Liquid Allergens*; CARLA, por sus siglas en inglés).
- *Prueba cutánea por puntura de lectura inmediata (PC-prick test):* realizadas todas por el mismo operador en la piel de la región interescapular. Se utilizaron extractos alergénicos de leche (Laboratorio Alergo Pharma Argentina), alfa-lactoalbúmina, beta-lactoglobulina, caseína

(Laboratorio Q Alergia, Argentina) y con leche fresca descremada. Para la puntura, se utilizaron lancetas metálicas (DIATER Laboratorios). Después de la limpieza con algodón y alcohol, se utilizó un marcador para señalar los sitios donde se colocaron los extractos (una gota) o una gota de leche, separados por una distancia de más de 2 centímetros. Luego se realizó una punción superficial sobre cada sustancia. Se utilizaron también un control positivo (histamina, 10 mg/ml) y uno negativo (solución salina glicerizada). El test se leyó con regla milimetrada a los 20 minutos de la realización y se informó en milímetros que correspondían al promedio del diámetro de la pápula.

Definiciones

- *APLV mediada por IgE:* el diagnóstico de APLV mediada por IgE se basó en la historia clínica (síntomas de alergia inmediatos relacionados con la ingesta de proteínas de leche de vaca) y en el resultado de la PC y el ELISA para determinar la presencia de IgE específica.
- *IgE específica aumentada:* mayor de 0,35 UI/ml.
- *PC positiva:* diámetro igual a 3mm o mayor con respecto al control negativo.
- *Test de provocación controlada (TPC):* se realizó el test de provocación abierto a aquellos niños con PC negativa e IgE específica negativa con la finalidad de evaluar la tolerancia.

El test consistió en la administración de leche en forma progresiva y con aumento logarítmico del volumen cada 20 minutos con controles de examen físico y signos vitales de manera de determinar la presencia de síntomas, como lo indicaban las guías de diagnóstico y tratamiento de la alergia a la leche de vaca (*Diagnosis and Rationale for Action Against Cow's Milk Allergy*; DRACMA, por sus siglas en inglés).⁵ La prueba fue considerada positiva si el paciente presentaba síntomas de hipersensibilidad inmediata en cualquier momento después de comenzado el procedimiento y negativa si el paciente toleraba el alimento.

Todas las pruebas se realizaron en forma intrahospitalaria por personal sanitario especializado, bajo estrecha vigilancia médica y contando con la cobertura técnica adecuada.⁵

- *Tolerancia:* se denominó tolerancia a la ausencia de síntomas ante el contacto con el alérgeno. Para comprobar su presencia, se realizaron TPC, y los individuos tolerantes fueron aquellos en los cuales el test fue negativo. Se

consideró este el momento de adquisición de la tolerancia.

- *Seguimiento del paciente:* se llevó a cabo mediante la realización de PC con leche y sus proteínas y/o ELISA para IgE específica según el criterio médico cada 3-6 meses.

Análisis estadístico

Se procedió al almacenamiento de los datos en formato magnético (Excel) y se evaluó la consistencia de los datos, así como la distribución de las variables independientes.

Se trabajó con *software* estadístico SPSS. Se describieron las variables a través de estimaciones de tendencia central y de dispersión, de acuerdo con la medición, y se expresaron sus resultados en medias y desviaciones estándar.

Se analizaron las diferencias de proporciones entre los tolerantes y los no tolerantes mediante el test de chi cuadrado para las variables cuantitativas y el test t de Student para las variables continuas.

Se aplicó el test de Kaplan-Meier para evaluar la duración de la afección y su diferencia entre los tolerantes y no tolerantes.

Se consideró estadísticamente significativo un valor de p de 0,05.

RESULTADOS

De la revisión de historias clínicas, sobre un total de 116 pacientes con APLV que no participaron del estudio anterior por no aceptar la prueba de provocación con leche, se seleccionaron

72 pacientes con APLV mediada por IgE, de los cuales 6 no volvieron a la consulta, por lo que quedaron incorporados a este estudio 66 pacientes, 39 (54%) de sexo masculino.

La mediana de edad de la población al momento de referir el primer síntoma fue de 5 meses, con un rango de 1 a 24 meses (Tabla 1).

El síntoma que motivó la consulta más frecuentemente fue la urticaria (54,2%) y, en segundo término, la presencia de vómitos inmediatos (30,6%) (Figura 1). Estas manifestaciones clínicas ocurrieron ante la incorporación de leches modificadas o lácteos en el 89% de los pacientes y en el 11% en pacientes con lactancia materna.

Con respecto a las fórmulas indicadas ante la sospecha de APLV, 30% de los pacientes recibió fórmulas con proteína de leche de vaca extensamente hidrolizada; 25%, leche de soja; 16,7%, pecho materno; y 15%, fórmula con aminoácidos.

De los 66 pacientes en seguimiento, 36 niños (54,5%) toleraron el alimento y 30 (45,5%) continuaron presentando IgE específica por alguno de los dos métodos utilizados.

Un 59,7% de los niños presentaban afecciones concomitantes; las más frecuentemente encontradas fueron asma, eccema y alergia al huevo.

En referencia a los tests diagnósticos, la PC fue positiva en el 84,7% de los pacientes. El ELISA fue realizado al 91,6% de los pacientes y resultó positivo en el 68,2%.

Tabla 1. Datos de la población en estudio

Variable	Todos (66)	Tolerantes (36)	No tolerantes (30)
Edad al momento del diagnóstico en meses; mediana (rango)	5 (de 1 a 24)	5 (de 1 a 24)	6 (de 1 a 18)
Duración de la ALV en meses; media \pm desvío estándar	41,1 \pm 31,1	28,0 \pm 17,0	56,9 \pm 36,7
Duración de la ALV en meses; mediana (rango)	30 (de 3 a 143)	25 (de 3 a 98)	40,5 (de 14 a 143)
Sexo masculino; % (n)	50,0 (33)	44,4 (16)	56,6 (17)
Signos/síntomas iniciales (n):			
Urticaria	53,0% (35)	58,3% (21)	46,6% (14)
Vómitos	30,3% (20)	27,8% (10)	33,3% (10)
Hematoquecia	9,0% (6)	8,3% (3)	10,0% (3)
Diarrea	16,6% (11)	13,9% (5)	20,0% (6)
Afecciones concomitantes (n):			
Asma	28,7% (19)	19,4% (7)	38,7% (12)
Rinitis	6,0% (4)	0,0% (0)	12,9% (4)
Otras afecciones alérgicas	28,7% (19)	25,0% (9)	35,5% (10)
Prueba cutánea + (n)	84,4% (56)	75,0% (27)	96,8% (29)
RAST + (n)	60,6% (40)	55,5% (20)	77,8% (20)

ALV: alergia a la leche de vaca; RAST: prueba de radioalergoabsorbencia.

Las pápulas mayores de 8mm en la PC y la sensibilización a la caseína en el momento del diagnóstico se asociaron con la persistencia de la enfermedad ($p=0,01$).

No se encontró correlación entre el nivel de IgE sérica específica e IgE total al momento del diagnóstico con el desarrollo de la tolerancia.

La edad promedio de los niños al momento de realizar el TPC con resultado negativo fue de $31,6 \pm 18,7$ meses y la de los que persistieron sensibilizados fue de $62,2 \pm 37,3$ meses.

El tiempo promedio entre el diagnóstico de APLV por PC y su resolución (TPC negativo) fue de $41,2 \pm 31,1$ meses (Tabla 1).

DISCUSIÓN

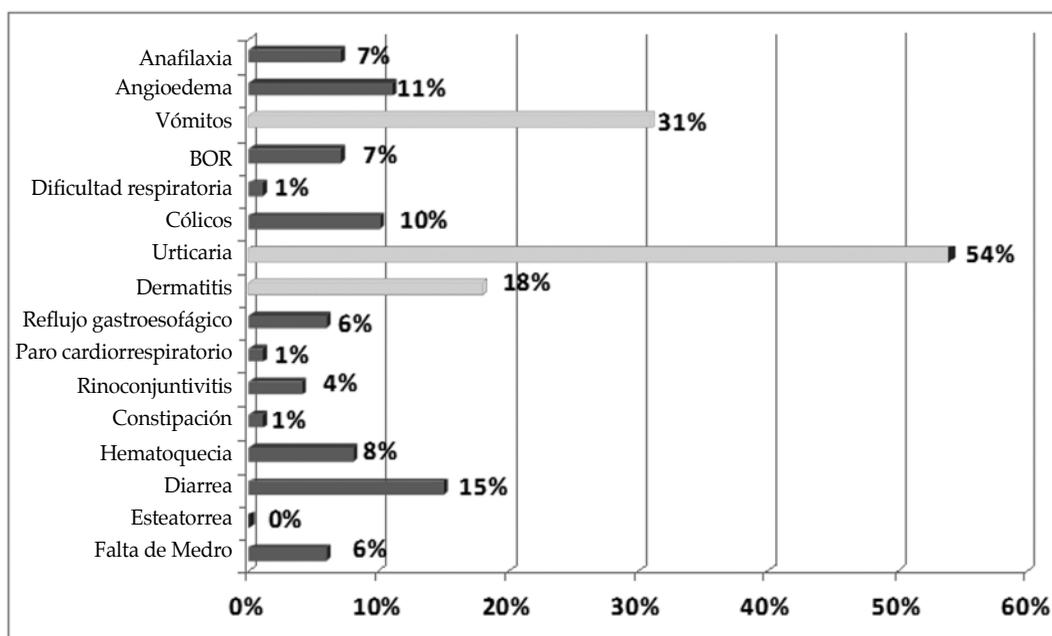
En nuestra población de niños con APLV mediada por IgE, el desarrollo de la tolerancia se estableció a una edad levemente superior a la del estudio realizado por Bozzola et al., en el que se evidenció una resolución espontánea, en promedio, a los 23,14 meses. Esta diferencia puede deberse a la metodología diagnóstica empleada y a la población de pacientes, que incluyó todos los subtipos de APLV (mediadas por IgE, por células y mecanismos mixtos). En otros trabajos nórdicos, como los de Skripak et al.,⁴ el porcentaje de resolución fue menos optimista: del 42% a los 8 años. La posible explicación es

que el seguimiento de los pacientes esté sesgado por el centro de atención. Centros de mayor complejidad o de referencia nacional suelen tener una población más compleja y peor evolución.

Puede incidir también la variación en las regiones en las que se realizaron los estudios respecto de los hábitos dietéticos según diferentes culturas (lactancia materna, incorporación de fórmulas modificadas, introducción de semisólidos, cocción de los alimentos), como así también otros factores medioambientales (exposición y sensibilización a aeroalérgenos, infecciones, etc.),⁶⁻⁸ diferencias genéticas y del microbioma intestinal.⁹

Las guías internacionales indican que el *gold standard* diagnóstico de alergias alimentarias es el test de provocación doble ciego controlada con placebo. El no haber realizado este test en nuestros pacientes podría ser una debilidad del trabajo. Sin embargo, la realización de este tipo de procedimientos comporta cierto riesgo de reacciones anafilácticas. De acuerdo con los datos de las guías de DRACMA para el diagnóstico y el tratamiento de la alergia a la leche de vaca,⁵ en pacientes con una alta probabilidad pretest de acuerdo con la historia clínica ($>80\%$), con resultados positivos en la PC (pápula $>3\text{mm}$) y ELISA ($>0,35\text{ UI/ml}$), el riesgo de ser falsamente clasificados como alérgicos es del 1%.⁵

FIGURA 1. Presentación clínica



Existe, además, la posibilidad de que algunos pacientes hayan alcanzado la tolerancia antes de la negativización de los tests para IgE específica y que se haya realizado, de esta manera, una sobreestimación de la persistencia de la enfermedad.

El tamaño de la pápula en la PC, mayor de 8 mm en nuestro estudio, fue un factor asociado a la persistencia de la alergia a la leche de vaca, al igual que en otros estudios publicados con anterioridad.^{6,10-12}

La asociación entre persistencia de la APLV y la sensibilización a la caseína que se ha observado en nuestro trabajo también se observó en trabajos anteriores.¹³

Con respecto al nivel de IgE específica para leche de vaca, no fue un factor asociado a la persistencia de la enfermedad (datos similares a los publicados por Fiocchi et al.).⁶ En oposición, esta correlación sí se observó en otros trabajos.^{4,10,11,14} Esto podría deberse a la utilización de métodos de ELISA diferentes al utilizado en este estudio.

El 11% de los pacientes que presentaron síntomas de APLV se alimentaban con leche materna, lo que resultó en una prevalencia mucho mayor que en otros estudios realizados, donde se observaron reacciones alérgicas con leche materna en el 0,5% de los casos.¹⁵

CONCLUSIÓN

En la población estudiada, se observó tolerancia a los 32 meses de edad en el 54,5% de los pacientes. La sensibilización a la caseína y las pápulas mayores de 8mm en la PC se asociaron con la persistencia de la enfermedad. ■

Agradecimientos

Los autores agradecen la valiosa colaboración del enfermero Alejandro Fabián Álvarez.

REFERENCIAS

1. Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW, et al. Guidelines for diagnosis and management of good allergy in the United States: report of the NIAID-sponsored expert panel. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126(6 Suppl):S1-58.
2. Orsi M, Fernández A, Follett F, 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):459-70.
3. Bozzola M, Marchetti P, Cosentino M, et al. Alergia a la proteína de leche de vaca. Evaluación de su resolución espontánea por medio de desafíos doble ciego placebo controlados. *Arch Alerg Immunol Clin* 2015;46(2):44-8.
4. Skripak JM, Matsui EC, Mudd K, et al. The natural history of IgE-mediated cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120(5):1172-7.
5. Fiocchi A, Brozek J, Schünemann, et al. World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guidelines. *World Allergy Organ J* 2010;3(4):57-161.
6. Fiocchi A, Terracciano L, Bouygue GR, et al. Incremental prognostic factors associated with cow's milk allergy outcomes in infant and child referrals: the Milan Cow's Milk Allergy Cohort study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008;101(2):166-73.
7. Host A, Halken S, Jacobsen HP, et al. Clinical Course of cow's milk protein allergy / intolerance and atopic diseases in childhood. *Pediatr Allergy Immunol* 2002;13(Suppl15):23-8.
8. Saarinen KM, Pelkonen AS, Mäkelä MJ, et al. Clinical course and prognosis of cow's milk allergy are dependent on milk-specific IgE status. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116(4):869-75.
9. Luyt D, Ball H, Makwana N, et al. BSACI guideline for the diagnosis and management of cow's milk allergy. *Clin Exp Allergy* 2014;44(5):642-72.
10. Vanto T, Helppila S, Juntunen-Backman K, et al. Prediction of development of tolerance to milk in children with cow's milk hypersensitivity. *J Pediatr* 2004;144(2):218-22.
11. Wood RA, Sicherer SH, Vickery BP, et al. The natural history of milk allergy in an observational cohort. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131(3):805-12.
12. Elizur A, Rajuan N, Goldberg MR, et al. Natural course and risk factors for persistence of IgE-mediated cow's milk allergy. *J Pediatr* 2012;161(3):482-7.
13. García-Ara MC, Boyano-Martínez MT, Díaz Pena JM, et al. Cow's milk-specific immunoglobulin E levels as predictors of clinical reactivity in the follow-up of the cow's milk allergy infants. *Clin Exp Allergy* 2004;34(6):866-70.
14. Ahrens B, Lopes de Olivera LC, Grabenhenrich L, et al. Individual cow's milk allergens as prognostic markers for tolerance development? *Clin Exp Allergy* 2012;42(11):1630-7.
15. Høst A. Frequency of cow's milk allergy in childhood. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002;89(Suppl 1):33-7.