

# Alergia a la leche de vaca: mecanismos, diagnóstico y tratamiento

## Transcripción del curso

Nota del editor: esta es la transcripción del audio de un video transmitido por internet y presentado el 5 de noviembre de 2018.

### Módulo 1: Diagnóstico y manejo de alergias alimentarias en bebés



**Doctor David Fleischer:** En el Módulo 1, analizaremos el diagnóstico y manejo de las alergias alimentarias en los bebés. Veremos la definición de alergia alimentaria. Una vez más, cómo diagnosticarla, específicamente, la alergia a la leche de vaca mediada por IgE, la prevalencia de alergias alimentarias, las estrategias para un diagnóstico adecuado y, luego, nuevamente distinguir entre reacciones mediadas por IgE y no mediadas por IgE.

Esta es la definición de consenso del NIAID [Instituto Nacional de Alergias y Enfermedades Infecciosas] de una alergia alimentaria: es un efecto adverso para la salud que surge de una respuesta inmune específica que ocurre de manera reproducible en la exposición a un alimento determinado. Se desarrolla como una falta de tolerancia oral, que es una respuesta inmune más predeterminada por el intestino (ante ciertos alimentos). Y, si produce más anticuerpos potencialmente peligrosos para aquellos con anticuerpos IgE frente a anticuerpos protectores, [entonces] puede convertirse en una alergia.

#### Food Allergy Defined

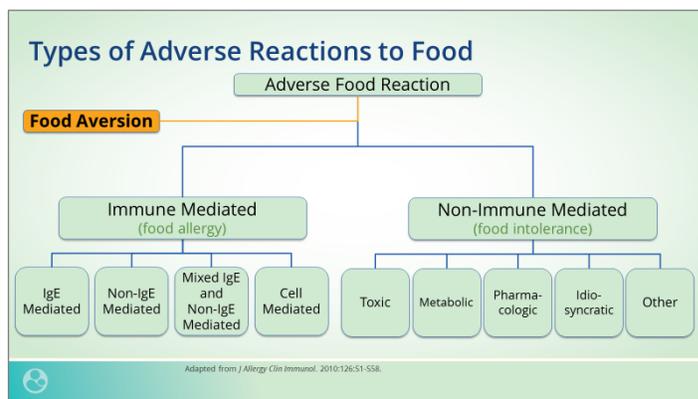
- NIAID consensus definition: Adverse health effect arising from a specific immune response that occurs reproducibly on exposure to a given food
- Food allergy develops as a lack of oral tolerance, which is a default immune response by the gut-associated lymphoid tissues to ingested antigens that is modified by the gut microbiota

NIAID, National Institute of Allergy and Infectious Diseases.

Boyce JA, et al. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126:51-58; Nowak-Węgrzyn A, et al. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017;14:241.

Cuando observamos cualquier reacción a un alimento, básicamente, llamamos a cualquier mal resultado o mala reacción a los alimentos una reacción adversa a los alimentos. Para ser mediada por IgE o para ser inmunomediada, tiene que involucrar al sistema

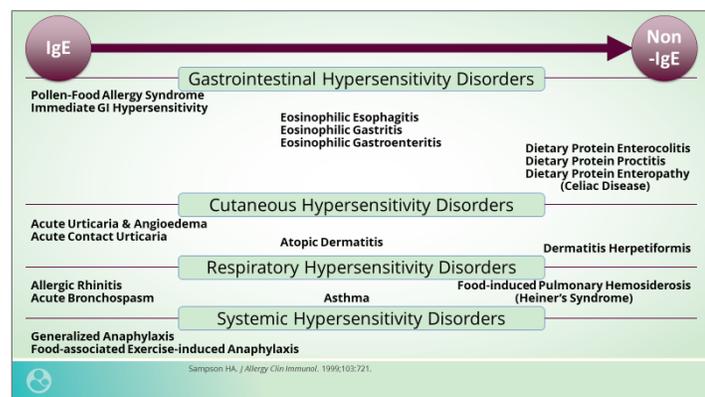
inmunitario. Y ahí es donde se divide en trastornos mediados por IgE, de los que nuevamente hablaremos principalmente hoy, no mediados por IgE, mixtos (los mostraré en la siguiente diapositiva) o mediados por células. Las reacciones no inmunomediadas pueden ser la **intolerancia alimentaria** o intolerancia a la lactosa. Por ejemplo: usted no tiene la enzima para descomponer el azúcar de la leche, pero la proteína que está en esa leche la puede tolerar. Otras reacciones pueden ser la intoxicación alimentaria, reacciones farmacológicas, reacciones metabólicas y reacciones tóxicas. Si usted toma demasiada cafeína, puede tener una reacción tóxica a eso. Entonces, la otra cuestión es la **aversión a la comida**. En algunos de estos trastornos, los pacientes se vuelven bastante reacios a comer los alimentos, por lo que es un subconjunto dentro de este tipo de alergias.



Una vez más, aquí está el espectro de alergia alimentaria mediada por IgE puramente a la izquierda y no mediada por IgE a la derecha. Nuestra alergia mediada por IgE está toda en el tubo digestivo. Una común es el síndrome de alergia alimentaria al polen, donde uno tiene un poco de picazón oral en la boca cuando come ciertas frutas y verduras frescas. En realidad, uno es alérgico a más alérgenos ambientales, pero esas proteínas en los alérgenos ambientales reaccionan de forma cruzada con ciertos alimentos, y tiene picazón en la boca. Cuando cocina esos alimentos, por lo general, no causan síntomas. Los trastornos gastrointestinales mixtos, aunque creemos que, probablemente, la esofagitis eosinofílica y la enfermedad eosinofílica gastrointestinal son probablemente más no mediadas por IgE en este

## Alergia a la leche de vaca: mecanismos, diagnóstico y tratamiento

punto, se incluyen en los trastornos mixtos. Y, luego, las reacciones no mediadas por IgE, una típica con respecto a la leche, es la proctocolitis inducida por la leche, donde los pacientes pueden tener algo de sangre en sus heces cuando ingieren leche y, generalmente, desaparece a la edad de un año.



Los trastornos cutáneos en los trastornos mediados por IgE pueden presentarse como urticaria y angioedema. Más trastornos mixtos [incluyen] la dermatitis atópica. Las reacciones respiratorias a los alimentos por sí mismas son bastante infrecuentes. Una vez más, estos suelen ser síntomas de (y les mostraré en la siguiente diapositiva) que, generalmente, son típicos según el sistema de órganos del que tengan síntomas. Y, luego, los trastornos de hipersensibilidad sistémica suelen ser la anafilaxia y, generalmente, estos solo son mediados por IgE.

[Ahora estamos] observando la prevalencia de la alergia alimentaria en bebés y niños pequeños. Las alergias alimentarias, al menos en los Estados Unidos, afectan a alrededor del 4 % al 8 % de los niños menores de 5 años. Es alrededor de 6 millones de niños menores de 18 años. Alrededor del 40 % de ellos tienen antecedentes de reacciones graves, y alrededor de un tercio de esos pacientes tienen múltiples alergias alimentarias, por lo que no es solo una alergia alimentaria. Comparativamente, es aproximadamente del 3 % al 4 % de la población general en otros países desarrollados. Sin embargo, los estudios de prevalencia en los Estados Unidos no se han realizado en función de las pruebas alimentarias. Una verdadera prevalencia, a menudo, se basa más en estos estudios, en llamadas telefónicas, o cosas por el estilo, o encuestas. Creemos que la prevalencia está aumentando. Una vez más, no se ha

hecho en los Estados Unidos un verdadero estudio de prevalencia en el que se hagan pruebas alimentarias. Pero, mirando la alergia al maní, probablemente se ha triplicado en la última década. Nuestro enfoque, nuevamente [para esta presentación], va a estar en la alergia a la leche de vaca, que es el alérgeno más común en bebés con una prevalencia del 2.5 % en menores de 1 año.

Otros alérgenos comunes son el huevo, el trigo, la soja, el maní, los frutos secos, el pescado y los mariscos. Y, con la leche, representa alrededor del 90 % al 95 % de la alergia alimentaria mediada por IgE en niños.

### Major Food Allergy in Infants and Toddlers

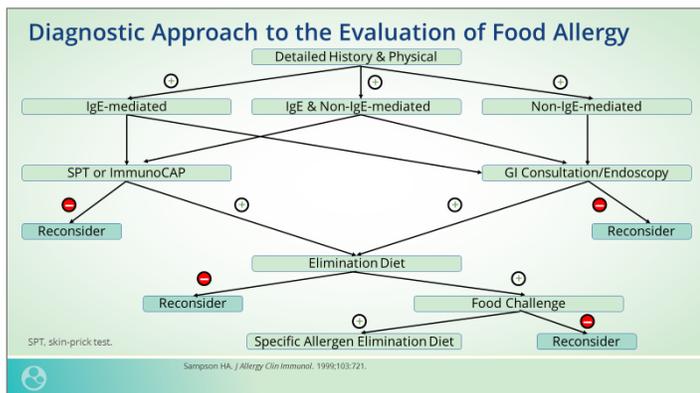
Most Common Food Allergies
*Cow's milk allergy (CMA)
Egg
Wheat
Soybean
Peanut
Tree nuts
Shellfish
Fish

\*Most common of food allergies, with prevalence in children ranging between 1.9% and 4.9%.  
Meyer R, et al. J Allergy Clin Immunol Pract. 2018;6:383-399. doi: 10.1016/j.jaip.2017.09.003.

Esta es una diapositiva un poco más complicada, así que la repararé sin demasiado detalle. Los puntos principales aquí son: lo que los va a guiar, ya sea que tenga una posible reacción mediada por IgE o no, son los antecedentes detallados; la historia clínica le va a decir cuál es posiblemente. [En un] examen físico, encontrará algunas cosas en los pacientes que... Si es un niño atópico, tiene eccema u otras cosas que pueden inclinarlos hacia una alergia más mediada por IgE. Pero, de nuevo, la historia clínica de ambos es lo más importante. Con las alergias mediadas por IgE a la izquierda, podemos usar pruebas cutáneas, podemos usar pruebas de IgE séricas. Y, luego, si esas son negativas, podemos considerar hacer pruebas alimentarias.

*“Una historia clínica detallada es lo que los guía para determinar si se tiene una reacción mediada por IgE”.*

## Alergia a la leche de vaca: mecanismos, diagnóstico y tratamiento



A la derecha, con las reacciones no mediadas por IgE, la historia clínica le va a decir si es no mediada por IgE. Con algunos de esos pacientes, es posible que deba hacer (si está viendo la enfermedad gastrointestinal eosinofílica, trastornos gastrointestinales) una endoscopia o tener una consulta con un gastroenterólogo. Y, a veces, hay que eliminar esos alimentos y volver a hacer la prueba alimentaria a esos pacientes. Mientras, hacemos pruebas alimentarias principalmente en pacientes con alergia mediada por IgE, ya sea para confirmar que no tienen la alergia o ver si han superado una alergia ya diagnosticada.

Estamos analizando las reacciones mediadas por IgE frente a las no mediadas por IgE, y cómo diferenciarlas en función del momento en que tiene la reacción, y cuándo come el alimento, y [su] gravedad. Entonces, [estamos] observando las características del tiempo desde la exposición hasta las reacciones. En casi todas las reacciones mediadas por IgE, la mayoría de esas reacciones ocurren dentro de los primeros 15-30 minutos, pero dentro de las primeras 2 horas. Hay una reacción retardada mediada por IgE que puede tener que evaluar, aunque no entraremos en detalles con eso. Las reacciones no mediadas por IgE, generalmente, se retrasan más en el inicio, después de más de 2 horas. La gravedad en ambas puede ser bastante seria, por lo que se pueden tener reacciones leves con reacciones mediadas por IgE, o se pueden tener reacciones anafilácticas. También se pueden tener reacciones de leves a moderadas con las no mediadas por IgE, pero también puede tener presentaciones más graves.

En cuanto a la duración de las alergias, con las IgE, la mayoría de ellas van más allá del año. Algunos alimentos, como la leche y el huevo, generalmente, se superan,

mientras que, cuando nos fijamos en los maníes, los frutos secos y los mariscos, la gran mayoría de ellos no se superan y pasan a la edad adulta. Con las no mediadas por IgE, algunas persisten más allá del año. Como dije, con la proctocolitis inducida por la leche, esas alergias, generalmente, se superan cerca del año de edad. Si nos fijamos en otros FPIES [Síndrome de Enterocolitis Inducida por Proteínas Alimentarias] inducidos por la leche, o enterocolitis inducida por proteínas alimentarias, la mayoría de esos pacientes no lo superan hasta los 3 años. Una vez más, lo que dije con el diagnóstico, la historia clínica de ambas alergias lo guiará en cuanto a lo que puede pensar que es IgE o no IgE, y qué pruebas puede o no hacer. Una vez más, con las reacciones mediadas por IgE, podemos hacer pruebas cutáneas y de IgE sérica.

### IgE-mediated vs non-IgE-mediated Reactions

Important to differentiate clinically between IgE-mediated and non-IgE-mediated characteristics.

Characteristic	IgE-mediated	Non-IgE-mediated
Time from exposure to reaction	Immediate onset—minutes to 2 hours	Delayed onset; usually $\geq 2$ hours
Severity	Mild to anaphylaxis	Mild to moderate More severe presentations
Duration	Usually persist beyond 1 year of age	Often persist beyond 1 year of age
Diagnosis	Clinical history Specific serum IgE, skin-prick test Oral challenge	Clinical history Elimination diet Oral food challenge when indicated

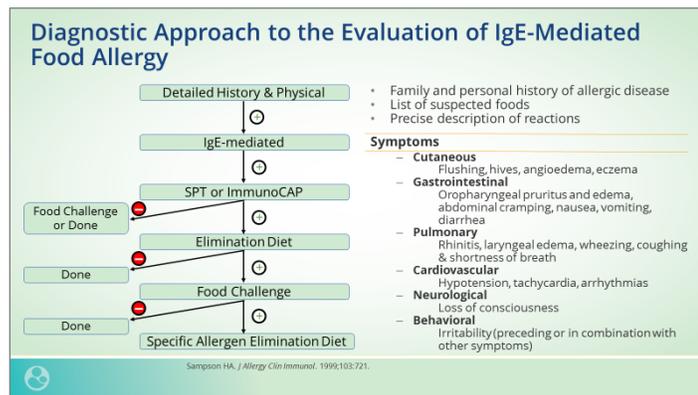
Litischitz C, et al. *Eur J Pediatr*. 2015;194:141-50.

Las pruebas alimentarias son realmente una parte de ambas alergias, principalmente, para ver si han superado la alergia; a veces, con más mediadas por IgE, también podemos usarlas para confirmar. La historia clínica y una dieta de eliminación van a ser las cosas con la mayoría de las pruebas de trastornos no mediados por IgE; no se pueden usar pruebas cutáneas ni análisis de sangre sérica, porque las pruebas de IgE... De nuevo, porque la alergia no es mediada por IgE.

Cuando observamos el enfoque diagnóstico para la evaluación de la alergia mediada por IgE... destacaré que los antecedentes detallados van a ser muy importantes. Algunas otras cosas que descubrirá por los antecedentes es que muchos de estos pacientes tienen antecedentes familiares de otras enfermedades alérgicas, como eccema, rinitis alérgica o asma. Ustedes deben obtener, [a través de] los antecedentes, la lista de los alimentos sospechosos y una descripción precisa de la reacción.

## Alergia a la leche de vaca: mecanismos, diagnóstico y tratamiento

Entonces, cuánto comieron, cuándo lo comieron y qué tan rápido después de comer la comida tuvieron síntomas y, luego, qué tipo de síntomas tuvieron. Además, es bueno preguntar: ¿han comido la comida desde entonces? Muchos pacientes, por ejemplo, con la leche, pueden haber reaccionado a alguna forma de leche cruda, pero ¿la han comido en un producto horneado o algo así, y no han reaccionado? Esas son cosas importantes para averiguar.



Los síntomas que veremos con las reacciones mediadas por IgE, de nuevo, dependen del sistema de órganos que estén observando. Lo más común que veremos, especialmente, en los bebés, son las ronchas o la urticaria. Los pacientes también pueden tener algo de hinchazón o angioedema, eccema. También veremos trastornos gastrointestinales con bastante frecuencia en reacciones en bebés menores de 1 año, con vómitos. [En] el aspecto pulmonar, pueden tener sibilancias, pero las sibilancias, generalmente, no son aisladas; por lo general, hay otros sistemas de órganos involucrados, como la piel. En el tubo digestivo, pueden tener síntomas respiratorios superiores con congestión y secreción nasal, y pueden tener síntomas graves, obviamente, con asma y edema laríngeo. Síntomas cardiovasculares: la hipotensión es menos común en niños y más común en adultos, pero puede ocurrir. Los pacientes pueden tener síntomas neurológicos, pérdida del conocimiento. Algo que veremos con bastante frecuencia en las pruebas alimentarias que hacemos son los cambios de comportamiento. Entonces, cuando estamos haciendo una prueba alimentaria en bebés pequeños o niños pequeños, que no pueden decirnos cómo se sienten, a menudo, ellos estarán jugando con sus padres o juguetes y, de repente, se quedan callados, se sientan en el regazo de los padres, y esa es, a menudo, la señal de

que no se sienten bien. Entonces, eso es lo que queremos decir con síntomas de comportamiento.

En la evaluación de un bebé, los síntomas comunes, de lo que hablamos con la alergia mediada con IgE, hay síntomas que pueden tener con la leche de vaca que pueden no ser reacciones mediadas por IgE. Por lo tanto, pueden tener irritabilidad, reflujo gastroesofágico, y estos son más comunes en la alergia a la leche de vaca leve a moderada no mediada por IgE. El reflujo, [por ejemplo], como dije, y la dermatitis atópica, suelen ser también una reacción tardía y pueden deberse a factores ambientales. Otras cosas que pueden causar brotes de eccema en niños pequeños y bebés son cuando se molestan... pueden tener brotes de eccema. Cuando tienen infecciones o se les dan vacunas también pueden tener esos brotes... Por lo tanto, no significa que todas estas cosas estén directamente relacionadas con los alimentos y no con otras cosas.

### Evaluation of Infant

Symptoms common with infant health issues may not be IgE-mediated CMA related

- Irritability (colic)
- Gastroesophageal reflux
  - Vomiting hours after a meal ('delayed gastric emptying') may be associated to allergy
- Atopic dermatitis
  - Environmental issues may be due to irritants, microbes, and allergens

Venter C, et al. Clin Transl Allergy. 2018;8:4.

Cuando tenemos un diagnóstico de una reacción mediada por IgE, estas son las cosas que consideraremos y hablaremos con las familias. Obviamente, establecer una dieta de eliminación es importante. Enseñar [a los padres y cuidadores] cómo hacer la lectura del etiquetado. Otra cosa importante que... Siempre tratamos de que nuestros pacientes, al menos, se reúnan con un dietista, porque no es solo evitar los alimentos que no pueden comer, sino que también se aseguran de obtener esos nutrientes que necesitan en otras formas, y los dietistas son muy buenos para hacerlo.

Contar con información confiable. Hay ciertos sitios web que pueden ser útiles. Foodallergy.org es uno de los que monitorean alergólogos y otros médicos para que la documentación y la información estén actualizadas y

## Alergia a la leche de vaca: mecanismos, diagnóstico y tratamiento

sean precisas. Algunos pacientes considerarán conseguir un brazalete de identificación.

### Treatment: Patient Education

#### General Considerations:

- Establish an elimination diet
- Teach how to avoid the offending food
  - Teach label reading
  - Review likely sources of accidental exposure
- Provide reliable sources of information
  - Consultation with a registered dietician
  - Food Allergy Research and Education ([foodallergy.org](http://foodallergy.org))
- Suggest purchasing an identification bracelet, necklace, card
- Develop an **ACTION PLAN** for treatment of accidental exposures
- Train how to administer epinephrine by injection
- **Encourage ALWAYS having rescue medications available**
- Educate extended family and caretakers

Definitivamente, queremos que tengan un plan de acción, un plan de acción en caso de anafilaxia, para que sepan cómo tratar las reacciones en función de los síntomas que tengan. [La información] analiza cuándo se puede usar solo un antihistamínico y cuándo se debe usar epinefrina.

Instruirlos para usar la epinefrina es muy importante, porque no podemos predecir necesariamente la gravedad de las reacciones en función de las pruebas. Y solo porque no hayan tenido una reacción grave antes, anafilaxia, no significa que no la tendrán en el futuro, por lo que siempre queremos estar preparados y tener autoinyectores de epinefrina con los pacientes. Y luego, siempre tenerlos con ellos, como dije. Y, entonces, no es solo educar a los padres, sino que, si hay otros cuidadores, como niñeras, abuelos o hermanos que cuidan al niño, queremos asegurarnos de educarlos también.

**Manejo a largo plazo.** Por lo general, vemos a los pacientes por alergia alimentaria al menos una vez al año para actualizar sus medicamentos, volver a surtir recetas, analizar cualquier nueva investigación que pueda estar saliendo o nuevos tratamientos de los que hablaremos más adelante en esta charla. Mirando los resultados de esas pruebas, podemos ordenar una prueba alimentaria. Puede haber cosas [para analizar] a medida que los niños pasan del nivel inicial a la escuela primaria. A menudo, hay preguntas sobre cómo manejar eso. Respondan a todas las preguntas. Entonces, siempre queremos ver cómo las alergias alimentarias están afectando la calidad de vida. Sabemos que la alergia alimentaria,

desafortunadamente, tiene un efecto no solo en los pacientes, sino en toda la familia. A menudo, somos afortunados aquí de que no solo tenemos dietistas, sino que también tenemos un clínico psicosocial, un psicólogo, que ayuda con nuestros pacientes, porque nuevamente queremos que tengan un nivel saludable de ansiedad con su alergia alimentaria. Pero, a menudo, desafortunadamente, ese nivel de ansiedad puede ser muy alto, hasta el punto en que afecta significativamente su calidad de vida.

### Long-Term Management

- Reinforce need to carry medications at all times and review use of medical devices (epinephrine auto-injector, inhaler if asthmatic)
- Food challenge indicated by history and/or lab results?
- Aid in interactions with school and community
- Answer questions
- Suggestions regarding impact on quality of life
- Is referral indicated
  - Allergist
  - Gastroenterologist
  - Dietician
  - Psychosocial clinician

Ahora veremos un caso clínico de una alergia alimentaria mediada por IgE en un bebé. Este bebé tenía 6 ½ meses de edad. Tiene padres atópicos: el padre tiene rinitis alérgica y la madre tiene asma. Eccema leve en su primera infancia que se controla con cremas hidratantes y baños. Fue amamantado durante 6 meses y le fue bien con el mantenimiento del crecimiento y el desarrollo. Pero, la primera vez que este bebé recibió un biberón de fórmula láctea de vaca a los 6 meses, en 10 minutos desarrolló urticaria y angioedema. Intentaron darle leche de cabra como alternativa, pero tuvo la misma reacción. Y eso no es raro, ya que la leche de cabra tiene alrededor del 90 % de reactividad cruzada con la leche de vaca.

Entonces, dada la historia clínica, ciertamente suena como una alergia mediada por IgE debido al momento de la reacción, la rapidez de los síntomas y el tipo de síntomas que se desarrollaron en esos 10 minutos. Podemos confirmarla con pruebas cutáneas y también podemos hacer una prueba de IgE sérica para ayudar a confirmar la historia clínica. En este punto, es probable que no sea necesario hacer una prueba alimentaria. Este bebé tiene antecedentes claros de síntomas agudos y el tipo de síntomas que serían compatibles con la alergia

## Alergia a la leche de vaca: mecanismos, diagnóstico y tratamiento

mediada por IgE. En este punto, recomendaríamos evitar la leche de vaca.

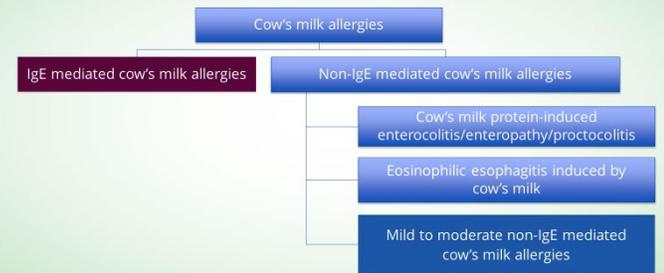
### Clinical-Case Presentation of IgE-Mediated Infant: 6 ½ months

- Atopic parents: dad hay fever and mom asthma
- **Mild eczema in early infancy** (well controlled with emollients)
- Exclusively breast fed for 6 months
- Maintaining growth
- Developed **urticaria and angioedema** after first bottle of cow's milk formula at 6 months (within 10 min)
- Given goat's milk as an alternative but suffered same reaction

Diagnostic method	
History	✓
SPT	✓
Specific IgE test	✓
Oral food challenge – office setting	x/?
Cow's milk avoidance from maternal diet for around 4 weeks and reintroduction	NA

Una vez más, estamos viendo la alergia a la leche de vaca mediada por IgE en este bebé. Ese será el foco del resto de la charla también. Pero, como pueden ver, otras alergias a la leche de vaca no mediadas por IgE pueden incluir la proctocolitis inducida por la leche de la que hablé. Enterocolitis, es decir, enterocolitis inducida por proteínas alimentarias, o FPIES. La esofagitis eosinofílica es, a menudo... la leche es, a menudo, un desencadenante para esos pacientes. Y, luego, las alergias a la leche de vaca no mediadas por IgE más leves a moderadas. El reflujo y los cólicos de los que hablé antes.

### Mechanism: Type of cow's milk allergy?



Entonces, mirando qué otras pruebas hicimos con este bebé, la IgE específica a la leche fue de 40 unidades de kilo/l. Los análisis de sangre van de un nivel indetectable a más de 100. La prueba cutánea fue de 3 mm, lo que se considera positivo.

Un punto importante aquí es que ni la prueba cutánea ni el nivel de ese análisis de sangre pueden predecir la gravedad de reacción que tendrá un paciente. Cuanto

más alta o grande sea la prueba cutánea y cuanto mayor sea el análisis de sangre, más probable es que el paciente reaccione, pero, nuevamente, no se puede predecir la gravedad. Una vez más, no haría una prueba alimentaria en este paciente en este momento. Cuando el paciente sea mayor, probablemente entre las edades de 1 y 2 años, consideraría hacer una prueba alimentaria de leche horneada en nuestra unidad de pruebas alimentarias. Y los niveles de caseína a veces pueden ayudar a predecir si pasará la prueba del horneado o no, pero, a menudo, no hacemos muchas pruebas de componentes desde el principio.

### Diagnosis

Diagnostic method	
History	✓
SPT	✓
Specific IgE test	✓
Oral food challenge – office setting	x/?
Cow's milk avoidance from maternal diet for around 4 weeks and reintroduction	NA

- Specific IgE to milk 40 kuA/L
- Milk skin-prick test 3 mm
- ? Food Challenge
- ? Specific IgE to casein
- ? Component testing

Entonces, ¿qué recomiendan para este bebé en cuanto a una opción de fórmula, porque la mamá ha dejado de amamantar? En general, con una reacción más leve de urticaria o angioedema, se puede usar una fórmula extensamente hidrolizada (EHF, por sus siglas en inglés). Carina [Venter, PhD, RD] hablará más sobre esto. En aproximadamente el 90% de los pacientes con alergia a la leche de vaca tolerarán una [fórmula] extensamente hidrolizada, pero, en algunos pacientes, especialmente, aquellos que han tenido anafilaxia, a menudo, iremos directamente a una fórmula a base de aminoácidos para eliminar cualquier riesgo de reacción. Algunas familias harán pruebas alimentarias a la fórmula hidrolizada, solo para asegurarse de que la toleren antes de dejar que la introduzcan en casa.

Dicho esto, le doy la palabra a Carina.

## Alergia a la leche de vaca: mecanismos, diagnóstico y tratamiento

### What Do the Guidelines Recommend Regarding Formula Choice?

Clinical Presentation	DRACMA	BSACI Guidelines	NAID US Guidelines	ESPGHAN
Anaphylaxis	AAF	AAF	No specific recommendation	AAF
Acute urticaria or angioedema	EHF	EHF	No specific recommendation	EHF
Atopic eczema/dermatitis	EHF	EHF	No specific recommendation	EHF
Eosinophilic Esophagitis	AAF	AAF	The NAID guidelines acknowledge that trials in EoE have shown symptom relief and endoscopic improvement in almost all children on AAF-formulated diet, though no specific recommendation on formula choice is made.	AAF (as specified by current ESPGHAN guidelines on EoE)
Gastroesophageal reflux disease	EHF	EHF	No specific recommendation	EHF
Cow's milk protein-induced enteropathy	EHF	EHF unless severe in which case AAF	No specific recommendation	EHF but AAF if complicated by faltering growth
FPES	EHF	AAF	Hypoallergenic formulas are recommended	EHF
Proctocolitis	EHF	EHF	No specific recommendation	EHF
Breastfeeding with ongoing symptoms (already on maternal elimination diet) or requiring a top-up formula	No recommendation	AAF	No specific recommendation	With severe symptoms that are complicated by growth faltering, a hypoallergenic formula up to 2 weeks may be warranted. In many countries, AAF is used for diagnostic elimination in extremely sick exclusively breast-fed infants. Although this is not evidence based, it is aimed at stabilizing symptoms.

AAF, amino-acid formula; EHF, Extensively hydrolyzed formula; ESPGHAN, European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition.

American Academy of Pediatrics. *Pediatrics*. 2000;106(2 Pt 1):346-9. Fiochi A, et al. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126(6):1119-28. e12. Host A, et al. *Arch Dis Child*. 1999;81(11):80-4. Loyd D, et al. *Can Exp Allergy*. 2014;44(5):642-72. Meyer R, Grosch M, Venter C. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017.

### Immune Response

#### Microbiome

- Ensures integrity of the gut wall and regulation of the immune system
- Diverse microbiome associated with tolerance development
- The role of diet diversity in this is unclear

Yu W, et al. *Nat Rev Immunol*. 2016;16(12):751-765; Mazzocchi A, et al. *Nutrients*. 2017;9(8). pii: E850.

## Módulo 2: Investigación inmunológica



**Doctora Carina Venter:** En el Módulo 2, analizaremos la investigación inmunológica, así como el microbioma. Veremos la ciencia detrás de las alergias a los alimentos en bebés, particularmente, la alergia a la leche de vaca.

Analizaremos un poco la fisiopatología de la alergia a la leche de vaca y luego veremos la respuesta inmune y también el microbioma.

Cuanto más conocemos sobre el microbioma y cómo interactúa con el sistema inmunitario, más entendemos que realmente no se puede separar el microbioma de lo que vemos inmunológicamente en bebés con alergias alimentarias y, en particular, alergia a la leche de vaca mediada por IgE. El microbioma es importante, ya que asegura la integridad de la pared intestinal. Debido a que estimula la reducción de mucosa, mantiene las uniones estrechas y regula el sistema inmunitario. Está bien descrito en la literatura que un microbioma intestinal diverso se asocia con una mayor reducción de las citocinas reguladoras, particularmente, TGF-beta e IL-10.<sup>1</sup> Por lo tanto, se supone que un microbioma diverso está asociado con el desarrollo de la tolerancia, pero el papel de la diversidad de la dieta en un microbioma diverso aún no está claro.

Los únicos datos que observamos directamente es la ingesta de dieta con mayor diversidad frente a la ingesta de menor diversidad, y su efecto sobre la diversidad microbiana en un hogar de ancianos.

Si, técnicamente, consideran que aumentar la introducción de alimentos sólidos o comenzar la introducción de alimentos sólidos en la dieta del bebé es una medida de la diversidad de la dieta, entonces tenemos datos para demostrar que tan pronto como comenzamos a introducir sólidos en la dieta de un bebé, la dieta se volverá mucho más diversa, y, principalmente, el microbioma que vemos en los primeros meses de vida de bebés amamantados.

La investigación adicional dirigida a la alergia a la leche de vaca en este punto incluye que necesitamos comprender mejor cómo se ve un microbioma intestinal ideal. E incluso si existe, porque el microbioma intestinal o un microbioma intestinal ideal puede diferir de persona a persona, y también puede diferir en términos de qué enfermedad estamos tratando de prevenir. Desarrollo de prebióticos y probióticos... Entonces, los prebióticos son, por supuesto, la buena fibra que alimenta a los probióticos, que son las bacterias beneficiosas en el microbioma; cuál es su papel en términos de inducciones de tolerancia y prevención de enfermedades alérgicas, y si los pre y probióticos juntos, conocidos como simbióticos, tienen un efecto más potente en el desarrollo de la tolerancia y la prevención de enfermedades. Y, luego, debemos aprender a manipular el microbioma para inducir tolerancia. En la alimentación temprana de la vida que puede ser la leche materna o la lactancia materna, puede ser la fórmula infantil. Y, luego, finalmente, el enfoque de cómo introducimos mejor los sólidos en la dieta de un bebé

## Alergia a la leche de vaca: mecanismos, diagnóstico y tratamiento

para inducir tolerancia en, por ejemplo, los bebés alérgicos a la leche de vaca.

### Allergy Research Targets

Additional research targets include

- Gut microbiome
  - What does an ideal gut microbiome look like?
- Prebiotics and probiotics
  - Their particular role on the microbiome and tolerance induction
- How to manipulate the microbiome to induce tolerance

Mazzocchi A, et al. *Nutrients*. 2017;9(8): pii: E850.

En términos de leche de vaca, hay una gran cantidad de proteínas en la leche de vaca, pero las principales involucradas en la alergia a la leche de vaca son las proteínas de caseína, o fracciones de caseína de la proteína, que son la  $\alpha$ -caseína, la  $\beta$ -caseína y la  $\kappa$ -caseína. Curiosamente, queda muy poca  $\kappa$ -caseína en el queso, porque el cuajo utilizado en la fabricación de queso destruye la  $\kappa$ -caseína. Las proteínas de suero de leche se conocen como  $\alpha$ -lactoalbúmina, que, a menudo, encontramos en gran cantidad en las galletas, especialmente, las galletas comerciales. Y luego la  $\beta$ -lactoglobulina, que es uno de los principales desencadenantes de las alergias a la leche de vaca en bebés pequeños.

### Pathophysiology of Cow's Milk Allergy

- Triggers—Principal cow's milk allergens
  - Casein fraction of proteins ( $\alpha$ s1-,  $\alpha$ s2-,  $\beta$ -, and  $\kappa$ -casein)
  - Whey proteins ( $\alpha$ -lactalbumin and  $\beta$ -lactoglobulin)
- Complex interplay
  - Epithelial barrier
  - Mucosal and systemic immune response
  - Route of exposure
  - Microbiome and other influences resulting in allergy or tolerance

Son particularmente los bebés que son principalmente sensibles a la  $\beta$ -lactoglobulina los que desarrollan tolerancia a los productos que contienen leche de vaca horneada, como galletas o magdalenas, y, en algunos casos, tal vez panqueques o gofres. Mostré en la diapositiva anterior que hay una interacción compleja entre el microbioma [y la] barrera epitelial, que

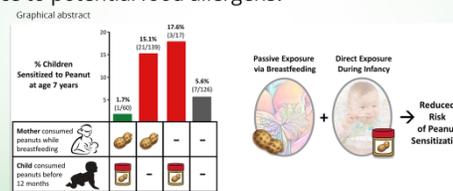
determinará cuánta proteína se absorbe. Por lo tanto, sabemos que cuando hay inflamación en el intestino, que conduce a una mayor exposición a alérgenos o absorción de alérgenos, podemos obtener síntomas más graves en niños sensibilizados, o clínicamente alérgicos, a un alimento.

Hay mucho debate sobre el papel de la leche materna en la prevención y el desarrollo de la tolerancia, y también sobre lo que proporciona la leche materna. Hay un gran número de factores inmunomoduladores involucrados en la leche materna. El que probablemente sea el más estudiado son los oligosacáridos de la leche humana, que algunas personas pueden preferir comer como prebióticos. Por lo tanto, sabemos que la leche materna tiene el potencial de apoyar el desarrollo del sistema inmunitario de los bebés, pero el otro componente interesante de la leche materna es cuando una ingestión materna del alérgeno conducirá a la transferencia del alérgeno al bebé. Sabemos que, en las madres consumidoras de leche de vaca, el 95 % transferirá algún nivel de  $\beta$ -lactoglobulina al bebé.

### Breast Milk and What it Provides

Tolerance

- Support the infant's developing immune system
- Tolerance to potential food allergens?



Yu W, et al. *Nat Rev Immunol*. 2016;16(12):751-765.  
Pitt T, et al. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;141(2):600-625.e1. Used from *Journal of Allergy and Clinical Immunology* with permission from Elsevier.

En términos de alergia al maní y transferencia de maní a través de la leche materna, tenemos los estudios publicados por el grupo de estudio infantil en Canadá, donde demostraron que, si se consumen maníes durante la lactancia e introducen maníes temprano en la dieta de los bebés, se logra un efecto beneficioso adicional en la prevención de la sensibilización en comparación con cuando solo se introducen alérgenos de maní temprano en la vida del bebé.<sup>2</sup> No observaron el efecto de superposición. Observaron cuándo las madres estaban comiendo maníes mientras amamantaban, o si se introducía a los bebés temprano, pero no pudieron ver si esto sucedió en combinación. Y, así, aparte de

## Alergia a la leche de vaca: mecanismos, diagnóstico y tratamiento

centrarnos en los componentes inmunomoduladores de la leche materna, necesitamos aprender mucho más sobre las proteínas excretadas por la leche materna al bebé, y qué efecto puede tener eso en el desarrollo de la tolerancia o la inducción de la enfermedad.

### Módulo 3: Estrategias de tratamiento nutricional



**Doctora Carina Venter:** Entonces, ese fue el microbioma, y ahora veremos las estrategias de tratamiento nutricional para la alergia a la leche de vaca a través de la observación de los estándares actuales de atención, las recomendaciones clínicas, las terapias intervencionales para el tratamiento de la alergia alimentaria, que el doctor Fleischer analizará. Hablaremos de fórmulas infantiles adecuadas y, luego, también de mecanismos y desencadenantes de alergia.

El estándar actual de atención de la alergia a la leche de vaca mediada por IgE es que se debe evitar la leche de vaca. Creo que nos hemos alejado mucho de recomendar la evitación completa de la leche de vaca en todos los bebés en todo momento, porque ahora estamos empezando a entender que hasta el 70 % al 75 % de los bebés alérgicos a la leche de vaca pueden volverse tolerantes a la leche horneada antes de que desarrollen tolerancia a la leche de vaca, como viene en una fórmula o disponible comercialmente.

También entendemos cada vez más que la alergia a la leche de vaca, en particular, puede tener un efecto sobre el crecimiento. Por lo tanto, necesitamos monitorear el crecimiento en términos de peso, longitud y circunferencia de la cabeza. Y, en términos de estas 3 medidas, definitivamente diría que la longitud es el aspecto más importante para monitorear, porque los niños con alergia a la leche de vaca, a menudo, comienzan a frenar su crecimiento antes de que realmente comiencen a perder peso.

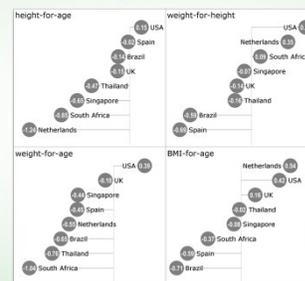
### Current Standard of Care—IgE-Mediated Cow's Milk Allergy

- CMA elimination diet
- Monitor growth
  - Weight
  - Length
  - Head circumference



Estos son datos de un estudio que he realizado con Rosanne Meyer en 12 centros a nivel internacional. Este estudio está publicado en el *Journal of Human Nutrition and Dietetics*.<sup>3</sup> Algo muy interesante es que, si nos fijamos en la primera parte de la figura, en los Países Bajos, encontramos que los niños con alergias alimentarias eran, en realidad, los más bajos o tienen la estatura más baja para la edad, lo cual es particularmente interesante, ya que sabemos que la población holandesa es, en realidad, la población de mayor estatura de Europa. También se descubrieron diferencias en cuanto al peso para la talla entre los diferentes estudios y los estudios de los diferentes centros; también, peso para la edad e IMC para la edad. Creo que el mensaje de esta diapositiva es que uno necesita conocer a su población; necesita conocer a sus pacientes; y debe monitorearlos bien para obtener una buena comprensión de las trampas en términos de crecimiento que puede tener en su población particular de pacientes.

### Growth and Food Allergy



Meyer R, et al. *J Hum Nutr Diet*. (forthcoming).



Entonces, en términos de bebés amamantados, creo que una de las preguntas que recibo con más frecuencia es, ¿debo decirles a las madres que amamantan que dejen de amamantar? Nunca. ¿Debo decirle a la mamá que

## Alergia a la leche de vaca: mecanismos, diagnóstico y tratamiento

amamanta que evite o excluya la leche de vaca de su dieta? Hay una respuesta muy simple. Si el niño solo presentó síntomas de alergia a la leche de vaca con IgE tan pronto como se introduce la fórmula infantil, o tan pronto como se introducen alimentos sólidos que contienen leche de vaca, entonces solo necesita cambiar la fórmula y evitar la leche de vaca en la dieta del bebé.

### Recommended Treatment of CMA

- Breastfed infants
  - May need to consider avoidance of cow's milk protein from maternal diet
  - May take up to 72 hrs to clear breast milk antigens
- Infants  $\leq 6$  months
  - Formulas extensively hydrolyzed protein or amino acid-based formula
- Infants  $> 6$  months
  - Soy formula may be appropriate in IgE-mediated cases
  - Country specific: Not to be used in infants with food allergy  $< 6$  months of age

Lifshitz C, et al. Eur J Pediatr. 2015;174(2):141-50.

No hay necesidad de que la madre que amamanta evite la leche de vaca en su dieta. Sin embargo, si los síntomas ocurrieron cuando la madre estaba consumiendo leche de vaca y amamantando exclusivamente, entonces, claramente, hay una buena razón para un período de evitación de la dieta materna para ver si los síntomas del bebé mejoran. Puede demorar hasta 72 horas eliminar los antígenos de la leche materna. Curiosamente, hablando... curioso para mí, estuve hablando en todo el mundo las últimas semanas y, en muchos centros, les dicen a las madres que dejen de amamantar durante 72 horas mientras se expresan y que prueben una fórmula hipoalérgica. Después de las 72 horas de excluir la leche de vaca, las madres comienzan a amamantar nuevamente. Esa no sería mi práctica personal, pero es interesante notar que esta práctica ocurre en diferentes áreas del mundo.

En bebés menores de 6 meses, podríamos usar fórmula, como proteína extensamente hidrolizada, que podría ser fórmula de suero de leche o caseína, o podríamos usar fórmula a base de aminoácidos. Y, en bebés mayores de 6 meses, en casos de alergia a la leche de vaca mediada por IgE, podrían usarse las fórmulas de soja. Esto es muy específico de cada país. En particular, en el Reino Unido, el director médico recomienda que la fórmula de soja no se use como primera opción de tratamiento para la alergia a la leche de vaca en bebés menores de 6 meses.

Por lo tanto, las 4 fórmulas que podemos usar serían fórmulas elementales (o a base de aminoácidos), fórmulas de caseína o suero de leche extensamente hidrolizadas y, luego, fórmula de soja.

### Clinical Recommendations: Suitable Infant Formulas

- Elemental/amino acid
- Extensively hydrolyzed casein
- Extensively hydrolyzed whey
- Soy formula

Existen diferentes definiciones de fórmulas hipoalérgicas. Nosotros tenemos las directrices de la American Academic of Pediatrics y la Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición (European Society for Gastroenterology Hepatology and Nutrition, ESPGHAN).<sup>4</sup> En esencia, decimos que queremos que la mayoría de los péptidos sean menores de 1.5 kilodalton (kDa). Pero, clínicamente, la definición que más importa es que, sea cual fuere la fórmula que se use (y afirme ser hipoalérgica), debe ser tolerada por el 90 % de los pacientes con alergia a la leche de vaca. Y, así, las fórmulas hipoalérgicas, en este momento, incluyen fórmulas extensivas y a base de aminoácidos. Pero estas definiciones se están reescribiendo en la actualidad, y sería interesante ver qué traerá 2019 en términos de la definición de fórmula hipoalérgica.

### Hypoallergenic Formulas

- May be used in the absence of breast milk
- AAP/ESPGHAN define **hypoallergenic formula** as immunoreactive protein  $< 1\%$  of total nitrogen containing substance, which translates to the majority of peptides  $< 1.5$  kDa
- Tolerated by 90% of patients with CMP allergy
- **Hypoallergenic formula** include both EHF and AAF

AAF, Amino-acid formulas; AAP, American Academy of Pediatrics; CMP, cow's milk protein; EHF, extensively hydrolyzed formulas; ESPGHAN, European Society for Pediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition.

Meyer R, et al. J Allergy Clin Immunol Pract. 2018;6(2):383-399.

Entonces, la fórmula a base de aminoácidos no tiene péptidos, solo aminoácidos. El alto costo de estas puede

## Alergia a la leche de vaca: mecanismos, diagnóstico y tratamiento

ser un factor limitante en el uso clínico. En fórmulas extensamente hidrolizadas, suero de leche o caseína, las fórmulas de caseína se han utilizado durante más de 60 años. Más recientemente, hemos visto el desarrollo de la fórmula de suero de leche. Algunas de ellas tienen lactosa añadida, lo que era una preocupación en cuanto al uso en pacientes con deficiencia secundaria de lactasa, debido a la alergia a la leche de vaca. Pero ahora se han realizado estudios para demostrar que la lactosa agregada al suero hidrolizado se tolera de manera segura, incluso en niños con diarrea.

elegir la fórmula correcta. Podemos pensar en el grado de hidrólisis. Algunas personas descubren que los TCM [triglicéridos de cadena media] son importantes. Podemos observar la presencia o ausencia de lactosa, el estado nutricional del niño. Observamos el perfil de nutrientes; la cantidad de hierro, calcio y vitamina D en la fórmula. Si contiene pre o probióticos puede ser importante para algunos médicos. La palatabilidad, el sabor, la cultura y la religión. Algunas de las fórmulas contienen enzimas de cerdo. Y, luego, por supuesto, el costo.

### Amino-Acid & Extensively Hydrolyzed Formulas

#### Amino-acid formulas (AAF)

- Provide protein only in free amino acids and no peptides
- High cost may be limiting factor

#### Extensively hydrolyzed formulas (EHF): whey or casein

- EHF casein first hypoallergenic formulas (>60 year history)
- EHF whey—newer additions to treatment of CMPA; some have lactose added

CMPA, cow's milk protein allergy.

Lifshitz C, et al. *Eur J Pediatr*. 2015;174(2):141-50.

### Which Formula is Right for Your Patient?

- Degree of hydrolysis
- Fat source and content
- Presence or absence of lactose
- Nutritional status of child
- Nutrient profile:
  - Additional iron
  - Varying calcium and vitamin D
  - Contain pro/prebiotics
- Palatability/Flavor
- Culture and religion
- Pre/Probiotics
- Cost

Venter C, Meyer R. *Proc Nutr Soc*. 2010;69(1):11-24.

Como dije, en bebés de más de 6 meses, se pueden usar fórmulas de proteína de soja. Alrededor del 2 % al 14 % [de los bebés] con alergia a la leche de vaca mediada por IgE pueden no tolerar la fórmula de soja. Y, luego, algunas desventajas nutricionales son que podría afectar la absorción, y nos preocupa el contenido de isoflavonas. Estamos realmente preocupados por la cantidad de isoflavona por kilo de peso corporal, por lo que tenemos la edad límite de 6 meses para el uso seguro de la fórmula de soja.

Entonces, este es otro artículo que hice con Rosanne Meyer y Marion Groetch. Fue publicado en el *Journal of Allergy and Clinical Immunology in Practice* este año.<sup>5</sup> Resumimos todos los estudios disponibles que pudimos encontrar sobre el uso de fórmula para el tratamiento de la alergia alimentaria y la alergia a la leche de vaca. Descubrimos que la fórmula a base de aminoácidos se indicó en bebés que reaccionaron a la leche de vaca a través de la leche materna. Esos bebés que tienen síntomas de alergia a la leche de vaca mediada por IgE mientras son alimentados exclusivamente con leche materna. No se ve a menudo, pero existe.

### Soy-Protein Formula

- Option for soy-negative (SPT/sIgE) CMPA infants >6 months of age who refuse a hypoallergenic formula
- IgE-mediated infants 2%–14% more likely to tolerate soy formula
- Useful in resource-poor environments
- Some nutritional disadvantages
  - Absorption of minerals and trace elements may be lower because of phytate content
  - Contain appreciable amounts of isoflavone that can lead to high serum concentrations in infants

sIgE-specific IgE.

Katz Y, et al. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2014;46:272-81; Klemola T, et al. *J Pediatr*. 2002;140:219-24; McCarver G, et al. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol*. 2011;92:421-68; Zeiger RS, et al. *J Pediatr*. 1999;136:614-22.

Hay muchos factores en los que tenemos que pensar al

## Alergia a la leche de vaca: mecanismos, diagnóstico y tratamiento

### When to use Amino Acid-Based Formula?

Publications	Breastfeeding	Severe GI symptoms	Growth Faltering	Multiple Allergies	Atopic Dermatitis
Hill et al. 1995	+		+	+	
Sicherer et al. 2001		+		+	
Kaczmarek et al. 2005		+			+
Isolauroi et al. 1995			+	+	+
De Boissieu et al. 2002		+	+		+
De Boissieu et al. 1997		+		+	+
Vanderhoof et al. 1997	+	+			
Lucarelli et al. 2011	+	+		+	

Hill DJ, et al. *J Allergy Clin Immunol*. 1995;96:386-394. Sicherer SH, et al. *J Pediatr*. 2001;138:688-693. Kaczmarek M, et al. *Annals Academiæ Medicæ Białostocensis*. 2005;50:275-278. Isolauroi E, et al. *J Pediatr*. 1995;127:550-557. De Boissieu D, et al. *J Pediatr*. 2000;136:119-20. De Boissieu D, et al. *J Pediatr*. 1997;131:744-747. Vanderhoof JA, et al. *J Pediatr*. 1997;131:746-744. Lucarelli S, et al. *JMC Gastroenterol*. 2011;11:62.

Aquellos con síntomas gastrointestinales graves; crecimiento vacilante o falta de crecimiento; alergias alimentarias múltiples; y dermatitis atópica grave, en particular, los que no mejoran con el tratamiento tópico óptimo. Esos son los 5 casos importantes de [cuándo] se debe usar el aminoácido. Junto con eso, el sexto sería un antecedente de anafilaxia, como ya mencionó el doctor Fleisher. A todos los demás bebés se les podría dar una fórmula de caseína extensamente hidrolizada o de suero de leche, y no hay manera en este momento de recomendar realmente una por encima de otra.

Entonces, estrategias de manejo de alergias. Cuando llegamos a la introducción de alimentos sólidos, debemos darle consejos a la madre sobre cómo evitar la leche de vaca, qué otros alimentos introducir y, luego, también posiblemente, cuándo reintroducir la leche de vaca en la dieta del bebé. Tenemos que asegurarnos de elegir una fórmula apropiada. Es posible que también necesitemos un suplemento adicional.

### Allergy Management Strategies

- Introduction of solid food in CMA-baby diet
  - What to do when (re)introducing food in allergic baby
  - Ongoing management includes planned reintroduction of milk protein
- Use of extensively hydrolyzed protein formula + supplement

la dependencia de bacterias particulares difieren entre los niños que se sensibilizan o no, aquellos que desarrollan alergia clínica a la leche de vaca o no, y también aquellos que van a volverse tolerantes más rápido o no. Y así, este es un estudio que muestra que, si agregamos lactobacillus GG a una fórmula hipoalergénica, en realidad, acelera el desarrollo de tolerancia en la alergia a la leche de vaca mediada por IgE y no mediada por IgE.

### Management of Cow's Milk Allergy

- 2012 RCT: Effect of LGG on tolerance acquisition in infants with CMA
- 2017 RCT; n=220
- EHCf+LGG reduces incidence of other allergic manifestations and hastens development of oral tolerance in children with IgE-mediated CMA

Berni-Canani et al. 2012, study shows dietary management with extensively hydrolyzed casein-based formula (eHCF) supplemented with the probiotic *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG) results in a higher rate of tolerance acquisition in infants with CMA than in those treated with eHCF without supplementation in both IgE (p=0.46) and non-IgE mediated CMA (p=0.006).

Putting both groups (IgE and non-IgE) together: 60% had positive DBPCFC in the non-LGG group and 45% in supplemented group.

DBPCFC, double-blind, placebo-controlled food challenge; EHCf, extensively hydrolyzed casein formula; LGG, *Lactobacillus rhamnosus* GG.

Berni-Canani R, et al. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129(2):580-2. 582.e1-5.

Entonces, terapias intervencionistas: voy a cederle la palabra al doctor Fleisher ahora.



**Doctor David Fleisher:** Gracias, Carina. Antes de hablar sobre las terapias intervencionistas, solo quiero prologar esto con [la advertencia de] que, actualmente, no hay un tratamiento aprobado por la FDA para la alergia alimentaria en este momento. Por lo tanto, las cosas de las que hablaré en las próximas diapositivas no se deben hacer en casa con los padres. Estas son cosas que, en este momento, deben hacerse en el consultorio de un alergólogo. No se debe probar en casa con pequeñas dosis de cualquier alimento para tratar de ayudar a desensibilizar al paciente.

Luego, hubo un estudio en el que observaron el desarrollo de la tolerancia en la alergia a la leche de vaca.<sup>6</sup> Entonces, en términos de alergia a la leche de vaca, tenemos estudios que indican que el microbioma y

## Alergia a la leche de vaca: mecanismos, diagnóstico y tratamiento

### Interventional Therapies

- Food immunotherapies aim to desensitize patients to the food to which they are allergic
  - May result in a less severe or absence of allergic reaction with accidental ingestion by inducing desensitization
- Desensitization: a reversible state typically induced by short-term exposure to allergen; once administration of allergen is discontinued, the previous level of clinical reactivity returns.

Freeland DMH, et al. Semin Immunol. 2017; 30:36-44; Barbaek AJ, et al. Immunol Allergy Clin North Am. 2016;36:55-69.

Pero estamos en un momento muy emocionante ahora con las inmunoterapias alimentarias. El próximo año esperamos tener varias aprobadas para el tratamiento de la alergia al maní, y hablaré de una que se está acercando con la leche. Pero la idea de las inmunoterapias alimentarias es tratar de desensibilizar a los pacientes a los alimentos a los que son alérgicos, lo que puede resultar en tener una reacción menos grave si comen accidentalmente ese alimento o ninguna reacción en absoluto por este modo de desensibilización.

La desensibilización significa un estado reversible que es típicamente inducido por la exposición a corto plazo al alérgeno. Desafortunadamente, una vez que se detiene esa exposición regular a ese alérgeno en un paciente aún alérgico con una alergia mediada por IgE a ese alimento, generalmente, esa desensibilización se pierde y se puede perder en tan solo una semana. Por lo tanto, puede suceder rápidamente.

Los 2 tipos de inmunoterapia que ahora se están investigando, principalmente, son la inmunoterapia oral, en la que se les están dando a los pacientes pequeñas cantidades de alimentos, pero aumentándolos gradualmente cada 2 semanas, durante varios meses hasta que alcanzan lo que se denomina una dosis de mantenimiento. Por ejemplo, con el producto de maní ahora que se está desarrollando, se está pasando de, aproximadamente, medio mg de proteína de maní a alrededor de 300 mg, o aproximadamente un maní, al día. Así que, de nuevo, como dije antes, estas dosis se administran bajo supervisión médica. Esto no se debe hacer en casa. Una vez más, muestra eficacia en un ensayo clínico de fase 3 para el maní. Existen mayores riesgos de tener reacciones en comparación con la inmunoterapia tópica o epicutánea de la que hablaré a

continuación. Los pacientes pueden padecer esofagitis eosinofílica inducida por estas terapias; es una gran preocupación con la leche, porque, de nuevo, la leche es uno de los mayores desencadenantes de la EoE, la esofagitis eosinofílica. Una vez más, no hay nada actualmente aprobado por la FDA o en investigación comercial para la inmunoterapia oral a la leche todavía. Ha habido algunos ensayos clínicos fuera... dentro de los Estados Unidos y fuera de los Estados Unidos, que, desafortunadamente, tuvieron algunas reacciones más graves a la inmunoterapia oral con leche, por lo que es posible que, en realidad, no se desarrolle en los Estados Unidos.

### Oral Immunotherapy

- Patients ingest small, but gradually increasing, allergen doses over every 2 weeks for several months until they reach a maintenance dose
  - Doses are given under medical supervision
- Has shown efficacy in phase 3 clinical trial for peanut
- Higher risk of systemic reactions compared to epicutaneous immunotherapy
- Risk of eosinophilic esophagitis (EoE)
- Not currently FDA-approved or under commercial investigation for FDA approval

Freeland DMH, et al. Semin Immunol. 2017; 30:36-44; Barbaek AJ, et al. Immunol Allergy Clin North Am. 2016;36:55-69. Genrez Y, et al. J Allergy Clin Immunol Pract. 2017;5:210-212.

La inmunoterapia epicutánea, o lo que llamamos el parche, es lo que se ve en la foto. Es un parche con el... Hay una película en el medio, en ese tipo de centro opaco está la proteína que se rocía electrostáticamente sobre esa película. Se puede hacer esto con leche, con huevo y maní, y esos son los tres alimentos que se están investigando en este momento en esta terapia. Es un parche de dosis única, a diferencia de la inmunoterapia oral, por lo que no hay dosis adicionales cada 2 semanas. Básicamente, el primer parche se aplica ahora mismo en los centros de estudios clínicos durante unas 3 horas y, luego, en casa durante las siguientes 2 semanas y dura las 24 horas del día. Una vez más, eso es en casa, así que hay un poco más de ventaja en no tener que venir cada 2 semanas para recibir una dosis mayor. No hay restricciones, como puede haber con la inmunoterapia oral, para la actividad física dentro de ciertas horas de tomar la dosis oral. No son lo mismo aquí con la epicutánea, por lo que puede ser un poco más conveniente para los pacientes que la inmunoterapia oral.

## Alergia a la leche de vaca: mecanismos, diagnóstico y tratamiento

### Epicutaneous Immunotherapy



- Single, daily-dose patch
  - Applied to back in children
- First patch applied at study site
- Additional applications at home
- 2-week treatment initiation leading to 24-hour wear time
- No restrictions to daily activities required

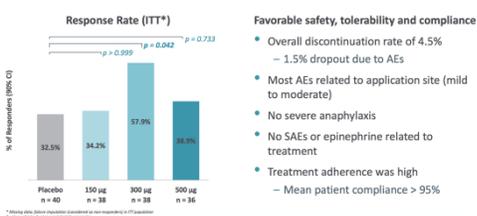
EPIT peanut patch is under clinical investigation and has not been approved for marketing within or outside the European Union.

Este es un ensayo clínico de fase 2 que se ha realizado con el parche epicutáneo de leche. Por lo tanto, el próximo año esperamos que comience la fase 3, lo que llamamos un ensayo fundamental, que, con suerte, conducirá a la aprobación de la FDA, esperamos que en los próximos años.

Este es el primer tratamiento potencial para la alergia a la leche de vaca, y esto es en edades de 2 a 11 años. Este estudio se realizó<sup>7</sup>... Se observaron 3 dosis diferentes, que, a menudo, es el caso en el ensayo de fase 2 en el que se está tratando de encontrar la dosis que mejor funcione. Como se puede ver en la figura, la tasa de respuesta fue más alta en esa dosis de 300 µg. Alrededor del 58 % de los pacientes respondieron a la dosis más baja y a la más alta, pero la tasa de respuesta fue mejor a los 300, y esa es la dosis, 300 µg, que se utilizará en el ensayo de fase 3 muy probablemente.

### Future Care—Relevant Clinical Trials

#### MILES Results: Support Viaskin Milk 300µg as the Potential First Treatment for CMPA in Children 2-11



- Favorable safety, tolerability and compliance**
- Overall discontinuation rate of 4.5%
    - 1.5% dropout due to AEs
  - Most AEs related to application site (mild to moderate)
  - No severe anaphylaxis
  - No SAEs or epinephrine related to treatment
  - Treatment adherence was high
    - Mean patient compliance > 95%

Kosken A. PharmLive.com, Posted Feb 27, 2018. Available at <https://www.pharmlive.com/dbv-reports-positive-data-from-milk-allergy-trial/>.

Con el parche, la seguridad y la adhesión al tratamiento son un poco más fáciles que con la inmunoterapia oral. Las tasas de interrupción suelen ser bastante bajas, solo alrededor del 1 % al 2 % debido a eventos adversos del parche en sí. Lo más común que se verá con estos pacientes son reacciones cutáneas tópicas que suelen

ser de leves a moderadas. No hubo reacciones anafilácticas graves en este ensayo de fase 2 ni eventos adversos graves ni se usó epinefrina para tratar ninguna reacción al parche. Una vez más, dado que es un poco más fácil de usar, la adhesión al tratamiento es bastante alta. Así que esperamos que esto pase a la fase 3 el próximo año.

Entonces, ¿qué nos depara el futuro? Una mejor comprensión de los mecanismos y los desencadenantes de la alergia proporcionará nuevos objetivos de investigación. Esos 2 tipos de terapia probablemente serán los primeros que puedan ser aprobados. Habrá otros que serán investigados. A medida que aprendamos más sobre la alergia alimentaria y la inmunoterapia, habrá nuevas oleadas de productos que saldrán.

Esperamos comprender mejor algunos de los factores de riesgo genéticos, epigenéticos y ambientales en los que mi colega, la doctora Venter, está trabajando. De nuevo, futuras terapias: el parche de leche se ha estudiado en un estudio piloto de fase 1 para tratar la esofagitis eosinofílica inducida por la leche, por lo que es otro tratamiento emocionante, potencialmente, para la leche. Una vez más, habrá un ensayo de fase 3 el próximo año. La leche también se está viendo como un parche para el diagnóstico de alergia no mediada por IgE. Carina también mencionó observar el microbioma y cómo manipularlo posiblemente para desarrollar tolerancia. Y puede haber más péptidos para la leche desarrollados que puedan conducir al desarrollo de la tolerancia, nuevamente, en forma de inmunoterapia.

### What the Future Holds

- Better understanding of mechanisms and triggers of allergy provide new research targets
- Better understanding of genetic, epigenetic, and environmental risk factors
- Future therapies
  - Milk patch for EoE
  - Phase 3 trial for EPIT for CMPA next year
  - Milk patch for diagnosis
  - Manipulation of the microbiome to develop tolerance
  - Development of milk peptides that can lead to tolerance development

EoE, eosinophilic esophagitis; EPIT, epicutaneous immunotherapy.

Conclusiones clave de la presentación de hoy: no hay tratamientos intervencionales aprobados en este momento para la alergia a la leche de vaca. En los próximos años, esperamos tenerlos. En este momento,

## Alergia a la leche de vaca: mecanismos, diagnóstico y tratamiento

el estándar de atención en el tratamiento de una alergia mediada o no mediada por IgE es evitar ese alimento. Con la alergia alimentaria mediada por IgE, es necesario tener autoinyectores de epinefrina disponibles para posibles reacciones agudas graves. La alergia a la leche de vaca, en general, sin embargo, tiene un pronóstico favorable; es más probable que se supere, a diferencia del maní o los frutos secos, por lo que la mayoría la superarán. Esperamos acelerar eso con algunas de las grandes pruebas alimentarias de la leche también. Pero las alergias alimentarias deben manejarse mediante estrategias de evitación individuales, observando la lectura de la etiqueta y la participación de un dietista, [lo cual] es realmente importante. Dicho esto, pasaremos a las preguntas.

### Key Takeaways

- ✓ No approved interventional treatments for CMA, to date
- ✓ Standard of care is advancing beyond food allergen avoidance and injectable epinephrine for acute allergic reactions
- ✓ CMA allergy generally has a favorable prognosis
- ✓ Majority of children will outgrow their food allergy
- ✓ Food allergy should be managed by individualized avoidance strategy, label reading and involvement of an RDN

Barbank AJ, et al. Immunol Allergy Clin North Am. 2016;36:55-69.

### Preguntas y respuestas

*Nota del editor: esta es la transcripción de las preguntas de la audiencia, junto con las respuestas de los profesores, provenientes del audio de los videos transmitidos por internet el 5 y el 7 de noviembre de 2018.*

#### ¿Qué niños están en mayor riesgo de desarrollar alergia a la leche de vaca?

**Doctor Fleischer:** Creo que los antecedentes familiares ciertamente juegan un papel [en] cómo se define la alergia con los factores de riesgo para el maní, la leche o el huevo. En cuanto al alto riesgo, ha habido cierta controversia con respecto al maní, al menos, pero ciertamente antecedentes familiares de tener enfermedad alérgica. Los padres que tienen 1 trastorno atópico, como asma, eccema o alergia alimentaria, ponen a ese bebé en mayor riesgo, pero el problema es que estamos viendo más familias que no tienen factores de riesgo, en cuanto a los antecedentes familiares, que desarrollan alergias alimentarias, y no solo alergia a la leche. El eccema parece ser un factor de riesgo para desarrollar alergia alimentaria, por lo que creo que esos son algunos de los factores de riesgo.

Pero todavía no creo que conozcamos completamente todos los factores de riesgo, y eso es parte de las investigaciones que la doctora Venter y otros están haciendo con respecto al microbioma y otras formas de prevenir que estos factores sucedan. La introducción temprana puede ser algo que también puede desempeñar un papel en la prevención de la alergia. Antes recomendábamos evitar la leche hasta el primer año para tratar de evitar que ocurra la alergia. Ahora, al menos, algunos datos de observaciones muestran que, si se da la leche dentro de las primeras semanas de vida, en realidad, se puede evitar que suceda. Entonces, todavía queda mucho por aprender, pero conocemos algunos factores de riesgo.

#### ¿Las investigaciones han demostrado una asociación entre el uso de antibióticos por parte de la madre durante el embarazo y el riesgo de alergia a la leche de vaca en los bebés?

**Doctora Venter:** Hay investigaciones que indican que el uso de antibióticos en el embarazo aumenta el riesgo del niño de desarrollar enfermedad alérgica, pero no, hasta donde yo sé, alergia a la leche de vaca, en particular.

## Alergia a la leche de vaca: mecanismos, diagnóstico y tratamiento

Pero, como siempre digo, los antibióticos en el embarazo solo se usan cuando se necesitan, por lo que es una decisión difícil de tomar. Pero se han demostrado asociaciones, en resumen.

**Doctor Fleischer:** Y puede ser eficaz en el microbioma y otras cosas.

**Doctora Venter:** Sí.

**Doctor Fleischer:** Correcto. Me parece que... Los verdaderos ensayos controlados aleatorizados de tomar antibióticos o no... No hemos tenido los datos, pero las observaciones dicen que puede tener algún efecto.

### ¿Qué manifestación clínica de una reacción alérgica a la leche de vaca es más común?

**Doctora Venter:** Creo que depende de dónde se estén llevando a cabo los estudios prevalentes, porque en Europa, por ejemplo, el 80 % de los niños con alergia a la leche de vaca normalmente presentan lo que llamamos alergia a la leche de vaca leve a moderada no mediada por IgE. Mientras que, aquí, en los Estados Unidos, el enfoque es mucho más en el manejo y el diagnóstico de la alergia a la leche de vaca mediada por IgE. Desafortunadamente, no tenemos un buen estudio de prevalencia que compare la prevalencia de todos los diferentes aspectos de la alergia a la leche de vaca, la alergia a la leche de vaca mediada por IgE, FPIES, EoE y no mediada por IgE de leve a moderada en los Estados Unidos en comparación con los países europeos. Yo diría, por lo que sabemos en este momento, que vemos más alergia a la leche de vaca IgE en los Estados Unidos, y más alergia a la leche de vaca no mediada por IgE de leve a moderada en Europa con un claro aumento en la prevalencia de la leche de vaca que desencadena FPIES y la leche de vaca que desencadena EoE.

### ¿Cómo se elige cuándo usar las pruebas cutáneas frente a las pruebas ImmunoCAP?

**Doctor Fleischer:** Realmente depende de lo que se tenga disponible. Quiero decir, nosotros, como alergólogos, podemos hacer pruebas cutáneas, por lo que, a menudo, lo haremos, porque nos da una respuesta rápida, dentro de los 15 minutos posteriores a la colocación del alérgeno en la piel, para confirmar un diagnóstico. La mayoría de los profesionales,

proveedores de atención primaria, médicos de familia, obviamente, no tienen acceso a las pruebas cutáneas, y nosotros no queremos que hagan pruebas cutáneas, porque se necesita algo de capacitación. Ahí es cuando pueden usar una prueba de IgE sérica. Si tenemos un paciente que tiene eccema severo o enfermedad alérgica, y no puede dejar los antihistamínicos, entonces haremos un análisis de sangre. La mayoría de las veces, sin embargo, diría que nosotros, como alergólogos, hacemos la prueba cutánea primero para confirmar la historia clínica. Y, luego, haré una prueba de ImmunoCAP-IgE a la leche solo para tener una idea de cuál es el nivel, porque eso puede ayudarme a decidir cuándo voy a hacer una prueba alimentaria de leche horneada, pero también nos da un número que podemos seguir con el tiempo para ver si están superando la alergia, y cuándo haría una prueba alimentaria de leche cruda.

### ¿Qué tan precisas son las pruebas cutáneas?

**Doctor Fleischer:** Si se tiene una historia clínica que es compatible con una reacción mediada por IgE y se obtiene una prueba positiva, eso es mucho más alto... Todavía pueden ser falsos positivos, especialmente, sin una historia clínica, la mitad de las veces. Por lo tanto, generalmente, recomendamos no hacer un montón de exámenes, ya sea análisis cutáneos o análisis de sangre, sin la historia clínica compatible con un proceso mediado por IgE. Si se tiene una prueba cutánea negativa, el valor predictivo negativo es mucho mayor, por lo que aproximadamente el 95 % de certeza es que no es una alergia, al menos, mediada por IgE. Pero, aun así, si se tiene una historia clínica con una prueba cutánea negativa, esos son los pacientes a los que les haríamos una prueba alimentaria bajo supervisión médica; no se recomienda hacerla en casa. Por lo tanto, realmente depende de su historia clínica. Por eso, subrayo que es tan importante obtener eso antes de comenzar a hacer cualquier prueba.

Si está comiendo un alimento... Digamos que se hace un panel, el proveedor de atención primaria hace un panel, porque solo quiere leche, por ejemplo, pero también tiene huevo y maní. Si están comiendo huevo y maní, y esas pruebas son positivas, no necesariamente sacaría esas cosas, porque las están comiendo y tolerándolas. Esos son probablemente más falsos positivos.

## Alergia a la leche de vaca: mecanismos, diagnóstico y tratamiento

### ¿Qué manifestaciones clínicas de una reacción alérgica a la leche de vaca son más graves?

**Doctor Fleischer:** Obviamente, la anafilaxia es la reacción mediada por IgE más grave que se puede tener, que es una reacción potencialmente mortal que, obviamente, se desarrolla rápidamente. Yo diría, sin embargo, con la mayoría de los bebés, las primeras reacciones que suelen ocurrir no son de naturaleza anafiláctica. Una vez más, a menudo, se verá urticaria y/o vómitos. Pero, obviamente, las reacciones anafilácticas pueden ocurrir. Esa es la forma más grave.

Puede haber reacciones graves no mediadas por IgE, especialmente, en pacientes que tienen FPIES, vómitos y diarrea que pueden ocurrir varias horas después de tomar leche de vaca o de soja. Esos pacientes pueden deshidratarse bastante rápido y necesitar líquidos intravenosos, y estar letárgicos por eso. Pero la alergia mediada por IgE es la reacción anafiláctica. Es la que más nos preocupa. Pero, de nuevo, el hecho de que no haya tenido una reacción anafiláctica en el pasado no significa que no tendrá una en el futuro. Así que siempre tenemos pacientes preparados para tratar las reacciones anafilácticas con medicamentos.

### ¿Por qué hay tal demora en las investigaciones de la alergia a la leche de vaca?

**Doctor Fleischer:** No estoy seguro de que haya una verdadera demora. Creo que el problema es que la alergia al maní recibe mucha más prensa, más que la leche, pero, en realidad, es... Si nos fijamos en las reacciones y en las reacciones potencialmente mortales en los primeros años de vida, es más común tener reacciones a la leche, pero, desafortunadamente, de lo que escuchamos cada vez más es de maníes. Entonces, eso tiende a ser lo que, creo, tiene algún sesgo en obtener ese tratamiento primero. Y, especialmente, porque los pacientes no suelen superar la alergia al maní; solo alrededor del 20 % la supera. Entonces, si la mayoría supera la leche, y el 70 %, como dijo Carina, tolera la leche horneada, la necesidad de investigación allí de alguna manera estaba sesgada hacia los maníes. Creo que, como estamos viendo, hay adolescentes y adultos que llegan a la edad adulta con alergias a la leche y al huevo, por lo que es importante intentar que esos pacientes también reciban tratamiento. Creo que se está

poniendo al día, pero creo que parte de ello ha sido ese sesgo con el maní, y no se supera, por lo general.

**Doctora Venter:** Eso es técnicamente cierto para los estudios que analizan el tratamiento, pero creo que, si observamos la prevención y la inducción de tolerancia utilizando el microbioma, entonces creo que estamos muy por delante con la alergia a la leche de vaca en comparación con nuestra comprensión del microbioma de los niños con alergia al huevo o al maní, y cómo eso puede desempeñar un papel en la prevención y la inducción de la tolerancia. Entonces, creo que el enfoque de las investigaciones, por todas las razones que el doctor Fleischer acaba de mencionar, ha sido muy diferente.

**Doctor Fleischer:** Creo que es un buen argumento. Cuando prestamos atención a la prevención de alergias específicas, ha habido cinco estudios que analizan el huevo y uno, el maní. Ha habido uno... La leche es parte de un ensayo, pero eso es algo que, con suerte, se estudiará, y puede haber un ensayo en el futuro aquí en los Estados Unidos que la esté analizando.

### ¿Las investigaciones indican un aumento de la alergia a la leche de vaca con el uso infantil de PPI o bloqueadores H2?

**Doctor Fleischer:** Hay algunos datos de observación que muestran que posiblemente el uso de bloqueadores de ácido podría desempeñar un papel, que no está digiriendo esas proteínas si su ácido también es suprimido, por lo que está logrando la absorción de proteínas más grandes, pero realmente no ha habido una correlación directa que podamos decir con certeza. El problema con los estudios observacionales son los PPI y los antiácidos (los bloqueadores H2 se usan comúnmente); se obtienen suficientes pacientes y suficientes pacientes tienen alergia a la leche. Esa es la prevalencia de alérgenos más alta en esos primeros años de vida, con los que se puede encontrar asociación, pero causa y efecto, no creo.

### ¿Qué objetivos de investigación específicos analizados se han relacionado con el diagnóstico y el tratamiento de la alergia a la leche de vaca?

**Doctora Venter:** Creo que en términos del diagnóstico (dejaré el tratamiento al doctor Fleischer), todo el tema de

## Alergia a la leche de vaca: mecanismos, diagnóstico y tratamiento

las pruebas alimentarias de leche horneada... y en términos de alimentos, ¿qué es realmente una prueba alimentaria de leche horneada? ¿Es una galleta? ¿Es un panecillo? ¿Cuánto tiempo tiene que hornearse? ¿Qué tan grande tiene que ser? ¿Podemos usar un panqueque y un gofre? Por mucho que suene trivial, tenemos horas de discusión sobre cómo llevamos a cabo estas pruebas alimentarias de leche horneada. Hay algunas investigaciones provenientes del Mount Sinai que nos ayudan a decidir si necesitamos hacer [estudios] específicos de IgE-caseína a  $\beta$ -lactoglobulina, y hay puntos de corte que pueden ayudarnos a decidir cuándo debemos hacer esta prueba alimentaria de leche horneada. Entonces, ese es un aspecto del diagnóstico del que creo que estamos aprendiendo más y en el que se está enfocando la investigación. En cuanto al tratamiento...

**Doctor Fleischer:** Con respecto al tratamiento, creo que ha habido cierto temor sobre la inmunoterapia oral para la leche. Los ensayos se han centrado más en el maní con inmunoterapia oral. Creo que el parche, ahora que va a entrar en ensayos de fase 3... y, si el parche de maní se aprueba el próximo año, nosotros... (La presentación para la aprobación de la FDA se realizó hace unas semanas, así que esperamos que el próximo año tengamos noticias). Creo que eso también abrirá la puerta para que se apruebe el de la leche.

**¿Puede el fortificante de leche agregado a la leche materna humana y alimentado al bebé prematuro contribuir a la posible alergia a la leche de vaca?**

**Doctora Venter:** Bueno, no sé si hay estudios realizados. Debo decir que, en la práctica clínica, he visto a varios niños que presentaron alergia a la leche de vaca exactamente en el momento en el que se agregó el fortificante a la leche materna. No quiero decir particularmente que ese fue el desencadenante. Estoy feliz de decir que ese fue el momento en el que se presentaron. Pero, si ha habido ensayos bien realizados que analicen el fortificante de leche humana frente a la leche de vaca, o incluso otros resultados alérgicos, no estoy al tanto de ellos.

**Doctor Fleischer:** No, yo tampoco.

**¿Qué niños están en mayor riesgo de desarrollar CMA?**

**Doctor Fleischer:** Conocemos algunos factores de riesgo basados en algunos estudios. Por ejemplo, si un paciente tiene eccema o dermatitis atópica moderada o grave, puede estar en mayor riesgo de desarrollar alergia a la leche, al huevo o al maní. Es probable que los antecedentes familiares también jueguen algún papel. Está basado en algunos estudios. Por lo tanto, si uno tiene un padre o un hermano que tiene una enfermedad alérgica, puede estar en mayor riesgo de desarrollar una enfermedad alérgica, que también puede incluir alergia a los alimentos. Hay datos cuando observamos la prevención de la alergia a la leche de vaca, en cuanto al momento de introducir la leche de vaca.

En un par de estudios de observación a los ensayos de control aleatorizados que se realizan con maní y la introducción temprana de maní frente a introducción tardía, al menos, en un estudio, si la leche se introdujo dentro de las primeras semanas de vida en comparación con más adelante, esa introducción de las primeras 2 semanas de vida aumenta su riesgo de desarrollar alergia a la leche de vaca. Sabemos algunas cosas, pero, una vez más, la calidad de los datos puede no ser la mejor, y los nuevos datos de observación están ahí, por lo que todavía debemos aprender mucho más, pero esos son algunos puntos básicos.

**¿Qué manifestaciones críticas de una reacción alérgica a la leche de vaca es más común?**

**Doctora Venter:** Creo que eso realmente depende de dónde se trabaje y dónde se realicen los estudios. En Europa, donde se pone mucho más énfasis en el diagnóstico de niños con alergia a la leche de vaca no mediada por IgE de leve a moderada, eso representaría hasta aproximadamente el 80 % de los niños con alergia a la leche de vaca. Aquí, en los Estados Unidos, donde nos centramos más en la alergia alimentaria mediada por IgE, la mayoría de nuestros pacientes con alergia a la leche de vaca tienen enfermedad mediada por IgE. Desafortunadamente, no tenemos estudios similares que comparen los diferentes tipos de alergia a la leche de vaca en Europa con los Estados Unidos. Pero, mirando las publicaciones que hay, yo diría que ese es el caso.

**¿Qué objetivos de investigación específicos se están revisando y se han relacionado con el diagnóstico y el tratamiento de la alergia a la leche de vaca?**

## Alergia a la leche de vaca: mecanismos, diagnóstico y tratamiento

**Doctora Venter:** En términos de investigación, creo que una de las principales cosas [en las que nuestro centro], pero también otros centros se centran es en comprender mejor el desarrollo de la tolerancia de los productos lácteos horneados, porque sabemos que aproximadamente el 75 % de los niños con alergia a la leche de vaca mediada por IgE desarrollarán tolerancia a los productos lácteos horneados. Entonces, acá nos preguntamos: ¿Tiene que ser un panecillo? ¿Tiene que ser una dosis exacta de proteína de leche de vaca? ¿Cuánto tiempo tiene que hornearse? ¿A qué temperatura tiene que estar? Entonces, también en términos de pruebas, ¿deberíamos simplemente hacer pruebas específicas de IgE o pruebas de punción cutánea? ¿O deberíamos estar mirando los niveles de caseína y  $\beta$ -lactoglobulina? ¿Hay algún punto de corte en particular que nos ayude a tomar la decisión de seguir adelante con la prueba alimentaria?

No sé si hay algo más que el doctor Fleischer quiera agregar en términos de diagnóstico.

**Doctor Fleischer:** En términos de diagnóstico, el parche epicutáneo se está investigando para observar el diagnóstico de alergia a la leche no mediada por IgE. Ese será un estudio que se espera que comience a finales de este año, o a principios del próximo año. En este momento, la historia clínica, como mencioné anteriormente en la charla, es la clave para decidir si es mediada por IgE o no mediada por IgE, pero esta puede ser una prueba confirmatoria para usar improbablemente la prueba cutánea o la prueba de sangre. Para la mediada por IgE, esta puede ser una prueba que podemos usar para diagnosticar de manera más definitiva, si tiene alergias a la leche no mediadas por IgE.

Carina y yo también participaremos, y algunos otros centros, en ese estudio.

**Según la fórmula adecuada para su paciente, ¿cómo determina la mejor fórmula extensamente hidrolizada de caseína o suero de leche, y para qué niños?**

**Doctora Venter:** Como he sugerido en la presentación, hay grupos particulares de niños que necesitan usar fórmula a base de aminoácidos. Una vez que se ha tomado la decisión de usar una fórmula extensamente

hidrolizada, realmente no hay datos que sugieran si la fórmula de caseína es mejor que el hidrolizado de suero de leche. El tamaño del péptido realmente no importa en términos de tolerancia clínica. Hubo estudios que analizaron el desarrollo clínico, pero no han encontrado realmente que las fórmulas con péptidos más pequeños se toleren mejor que las que tienen una mayor proporción de péptidos más grandes.

Clínicamente hablando, diría que a muchas personas les gusta la evidencia que tenemos actualmente sobre el uso de probióticos y el desarrollo de tolerancia. Por lo tanto, eso podría impulsarlos hacia una fórmula que contenga un probiótico, por ejemplo, lactobacillus GG, agregado a una fórmula. Pero también tenemos un problema con las percepciones de gusto y la aceptación de estas fórmulas. Muy a menudo, los bebés que han sido amamantados durante mucho tiempo y a los que les gusta el sabor dulce de la leche materna pueden no tolerar una fórmula de caseína, o ciertas fórmulas de caseína, así como las de suero de leche, que tienden a tener un sabor más dulce. En esos casos, puede ser el sabor que se inclinó hacia una fórmula de suero de leche, [como] en oposición a ciertos tipos de fórmula a base de caseína.

**¿Se puede agregar DHA y membrana de restos de grasa láctea a las fórmulas no lácteas para aquellos con alergia a la proteína de la leche de vaca?**

**Doctora Venter:** Si hablamos de fórmulas que no son a base de leche, definitivamente soy consciente de que el DHA se agrega a las fórmulas a base de aminoácidos y que incluso se ha hecho sobre la prueba de la agudeza visual, el desarrollo cognitivo en bebés que usan la fórmula DHA. Sí. El DHA definitivamente se puede agregar. No estoy segura del segundo componente.

**¿Puede explicar la diferencia entre las pruebas de punción cutánea y las pruebas de ImmunoCAP, o son esencialmente lo mismo?**

**Doctor Fleischer:** Ambas buscan el mismo tipo de respuesta inmune: ya sea en los análisis cutáneos o de sangre, se está buscando una respuesta de IgE a un alimento, así que ambas miran eso. La prueba cutánea se realiza en la oficina de un alergólogo, por lo que no se realizan generalmente en el consultorio del proveedor de atención primaria, pediatras, otros consultorios como ese. Es algo que usamos cuando tenemos una historia

## Alergia a la leche de vaca: mecanismos, diagnóstico y tratamiento

clínica que es consistente, como hablamos, en el caso de una reacción mediada por IgE, podemos hacer una prueba confirmatoria en el consultorio y tener una respuesta dentro de los 15 minutos posteriores a si es positiva o negativa.

Sin un historial clínico de reacción a un alimento, solo hacer una prueba cutánea puede tener una alta tasa de falsos positivos de alrededor del 50 %. Si es una prueba negativa, entonces tiene lo que llamamos un alto valor predictivo negativo, alrededor del 95 % de no ser el problema. Incluso si tiene una prueba cutánea negativa o un análisis de sangre indetectable, y tiene un historial clínico que es consistente con una reacción mediada por IgE, el siguiente paso sería hacer una prueba alimentaria, observar una prueba alimentaria. El análisis de sangre puede ser ordenado por cualquier proveedor médico, ya sea en el consultorio o en un centro académico.

Es más fácil ordenar estos análisis si un paciente no puede dejar los antihistamínicos, porque para las pruebas cutáneas es necesario dejar de usar antihistamínicos. A veces, haremos análisis de sangre; a veces haremos [estas pruebas] también, para monitorear a los pacientes para ver [si] están en el proceso de superar su alergia. ¿Están bajando sus números? Porque las pruebas cutáneas pueden seguir siendo positivas durante muchos años, incluso después de haber superado una alergia. Los análisis de sangre de alguna manera nos ayudan a predecir cuándo hacer una prueba alimentaria o no. Pero ambos buscan la misma respuesta, de nuevo, ordenando cualquiera de ellos, en realidad solo debe hacerse con una historia clínica que sea consistente con un proceso mediado por IgE.

**¿Tiene una recomendación para la introducción de alimentos sólidos en niños con antecedentes familiares de alergia a la leche de vaca, al maní o al pescado?**

**Doctora Venter:** Bueno, tenemos pautas sobre la introducción de alimentos sólidos en niños con alergia al maní, y hemos sugerido la dosificación, particularmente en bebés de alto riesgo, de 2 g de proteína de maní, que es si usa una cucharadita de cocina, solo una cucharadita con troja de mantequilla de maní, 3 veces a la semana. Pero, en términos de destete de bebés con alergia a la leche de vaca o, por ejemplo, alergia al pescado, no hay

una guía oficial en qué alimentos introducir primero. Un enfoque de sentido común sería que comenzaremos con algunos granos. Podría ser arroz para bebés, podrían ser frutas y verduras. La OMS recomienda que comencemos con un arroz para bebés similar a un grano. En Europa, el alimento de destete número uno es el puré de zanahoria. Una vez más, aquí, en los Estados Unidos, podría ser arroz o un cereal de avena con el que la gente comienza. A medida que aumenta la diversidad de los alimentos introducidos en la dieta, entonces sabemos que no hay ningún consejo para retrasar la introducción de alérgenos.

En un niño alérgico a la leche, una vez que las frutas, las verduras y los granos, y tal vez algo de carne, se introducen en la dieta, luego se puede seguir con el huevo, el pescado, incluso los maníes. Siempre sugiero el uso de carne roja en las dietas de destete. Podría ser carne roja blanda cocida a fuego lento, porque sabemos que la mayoría de los bebés, particularmente los niños pequeños, en los Estados Unidos, tienen deficiencia en la ingesta de hierro. Ese es uno de los primeros alimentos de destete que recomendamos y es alto en hierro.

Entonces, el consejo práctico que normalmente doy a los pacientes es, si vas a introducir un alimento alérgico, hacerlo más temprano en el día. Si hay algún síntoma, puede llegar al hospital de día, y no tiene que preocuparse en medio de la noche. E introduzca 1 alimento de destete alérgico durante un período de 3 días, para asegurarse de que el niño esté tolerando este alérgeno antes de pasar al siguiente. Creo que es lo que hay en términos de orientación en este momento.

**Después de la eliminación, ¿en qué momento deben comenzar a reintroducirse los alimentos? ¿Y hay un orden sugerido de reintroducción de alimentos?**

**Doctor Fleischer:** Si estamos hablando de alergias alimentarias mediadas por IgE, como el bebé del que hablamos, no se va a introducir hasta que se haya hecho una prueba alimentaria, y cualquier prueba cutánea o análisis de sangre o historia clínica, que sugieran que pueden pasar una prueba alimentaria. No estoy seguro del orden de introducción. La mayoría de las dietas que hacemos con alergia no mediada por IgE, y Carina puede hablar más sobre eso, es que las cosas generales son sacar un alimento, ver si mejora cualquier síntoma. Las

## Alergia a la leche de vaca: mecanismos, diagnóstico y tratamiento

pautas se han escrito, por ejemplo, para la leche. Ella puede comentar cuándo introducirla después. Si se tiene alergia a la leche, al huevo y al maní, cuando es mediada por IgE, realmente va a depender del paciente y sus valores de laboratorio cuándo se va a hacer una prueba alimentaria. Pero esas pruebas alimentarias se van a hacer en un consultorio de alergólogo en comparación con algunos de los no mediados por IgE.

**Doctora Venter:** En los bebés con alergias no mediadas por IgE de leves a moderadas (eso excluye a los niños con FPIES y EOE), la leche se introduce comúnmente en el hogar en un proceso al que nos referimos como la **escalera de leche**, que comienza con una galleta o un bizcocho, dependiendo del término que prefiera, seguido de un panecillo, luego un panqueque. Luego, depende de en qué país viva la gente, pero luego pasaríamos al queso crudo u horneado, que podría ser una pizza, si es queso horneado, o simplemente queso normal, seguido de yogur y luego leche, como la compramos en los comercios. Estas escaleras tratamos de adaptarlas a cada país para asegurarnos de que los alimentos sean culturalmente aceptables, y es realmente en los niños con reacciones no mediadas por IgE de leves a moderadas solamente, donde sugerimos que las introducciones se realicen en casa. Los niños con alergia a la leche de vaca mediada por IgE, y particularmente los niños con FPIES, deben ingresar a un hospital para una prueba alimentaria en el consultorio.

**¿Se sigue dando leche materna a los bebés mientras las madres comienzan una dieta libre de bovinos? ¿A los cuántos días, mínimo, de dieta de eliminación es correcto reintroducir la leche materna?**

**Doctora Venter:** Si la pregunta es si aconsejamos a las madres que continúen amamantando cuando les aconsejamos que excluyan la leche de vaca de su propia dieta, sí, esa es nuestra práctica. Hay algunos países en el mundo donde se aconseja a las madres que dejen de amamantar, pero continúen quitándose leche, mientras que se prueba una fórmula a base de aminoácidos durante un período de 1 a 2 semanas. En nuestra práctica, sugerimos que la madre quite la leche de vaca de su dieta y continúe amamantando, porque solo tener un hijo con alergia a la leche de vaca que está reaccionando a la  $\beta$ -lactoglobulina principalmente, que

se pasa por la leche materna, no es razón para suspender la lactancia materna.

**¿Qué recomienda para las madres que están amamantando, en términos de cantidad de días para dejar de amamantar, mientras se quitan leche y se alimenta con una fórmula hidrolizada, o permite que las madres continúen amamantando a sus bebés?**

**Doctora Venter:** Les permito que continúen amamantando al bebé. Como dije, toma alrededor de 72 horas para que la leche materna esté libre de proteínas de leche de vaca una vez que la madre comienza a evitar la leche de vaca. No recomendamos que se suspenda la lactancia materna durante esas 72 horas. Sugerimos continuar con la lactancia materna.

**¿La exposición constante a los productos lácteos durante la infancia asegura la tolerancia a los lácteos en la edad adulta?**

**Doctora Venter:** Creo que es una gran pregunta, pero no creo que tengamos la respuesta. Debo decir que nunca... Cuando todavía estaba ejerciendo en el Reino Unido, mi carga clínica era predominantemente de adultos. A menudo, vi adultos con alergias a pescados o mariscos de nueva aparición, alergias a frutos secos de nueva aparición, tal vez personas que habían comido mariscos o frutos secos toda su vida y de repente se volvían alérgicas. Nunca he encontrado alergia a la leche de vaca de nueva aparición en un adulto, así que no estoy segura de si tengo esa respuesta.

**Doctor Fleischer:** Para la alergia mediada por IgE, no se ha informado que sea tolerante a la leche, y luego de repente se vuelve alérgica, pero, como dijo Carina, hay frutos secos y mariscos que los pacientes pueden tolerar durante muchos, muchos años y, luego, en la edad adulta, por alguna razón, pierden esa tolerancia y no sabemos por qué. Cuando se usa la palabra "tolerancia" o "intolerancia" a la leche, hay pacientes que pueden ser intolerantes a la lactosa, eso no es una alergia a la leche. Un paciente puede perder la capacidad de digerir el azúcar que hay en la leche, pero no reaccionar a la proteína, pero eso sigue siendo una intolerancia. Tampoco se ha informado que la alergia regrese en pacientes que la han superado con leche, por lo que han tenido alergia mediada por IgE. No se ha informado que regrese, porque incluso si no les gusta beber un vaso de

## Alergia a la leche de vaca: mecanismos, diagnóstico y tratamiento

leche o comer helado, la leche está en tantos alimentos a los que están expuestos de otra forma. La recurrencia regresa, pero realmente no sabemos por qué esos pacientes adultos pierden y desarrollan una alergia mediada por IgE más adelante a los frutos secos y los mariscos. Es algo que realmente no se ha investigado, creo, muy bien, todavía.



**ANNENBERG CENTER  
FOR HEALTH SCIENCES**  
AT EISENHOWER

*Imparting knowledge. Improving patient care.*

Esta actividad está respaldada por una subvención educativa independiente de

**Reckitt Benckiser Health Limited.**

1. Mazzocchi A, Venter C, Maslin K, Agostoni C. The role of nutritional aspects in food allergy: Prevention and management. *Nutrients*. 2017;9(8). pii: E850. doi:10.3390/nu9080850  
  
Yu W, Freeland DMH, Nadeau KC. Food allergy: immune mechanisms, diagnosis and immunotherapy. *Nat Rev Immunol*. 2016;16(12):751-765. doi:10.1038/nri.2016.111
2. Pitt TJ, Becker AB, Chan-Yeung M, et al. Reduced risk of peanut sensitization following exposure through breast-feeding and early peanut introduction. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141(2):620-625.e1. doi:10.1016/j.jaci.2017.06.024
3. Meyer R, et al. *J Hum Nutr Diet*. (próximamente).
4. Meyer R, Groetch M, Venter C. When should infants with cow's milk protein allergy use an amino acid formula? A practical guide. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6(2):383-399. doi:10.1016/j.jaip.2017.09.003
5. Meyer R, Groetch M, Venter C. When should infants with cow's milk protein allergy use an amino acid formula? A practical guide. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6(2):383-399. doi:10.1016/j.jaip.2017.09.003
6. Berni Canani R, Di Costanzo M, Bedogni G, et al. Extensively hydrolyzed casein formula containing *Lactobacillus rhamnosus* GG reduces the occurrence of other allergic manifestations in children with cow's milk allergy: 3-year randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139(6):1906-1913.e4. doi:10.1016/j.jaci.2016.10.050  
  
Berni Canani R, Nocerino R, Terrin G, et al. Effect of *Lactobacillus* GG on tolerance acquisition in infants with cow's milk allergy: a randomized trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129(2):580-2, 582.e1-5. doi:10.1016/j.jaci.2011.10.004
7. Keown A. DBV Reports Positive Data from Milk Allergy Trial. PharmaLive. Publicado el 27 de febrero de 2018. Disponible en <https://www.pharmalife.com/dbv-reports-positive-data-from-milk-allergy-trial/>.