

## Explorando la conexión entre el microbioma y el desarrollo de alergias

*Nota del editor: Esta es la transcripción de una transmisión web presentada en vivo y en inglés el 16 de mayo de 2024. Ha sido editada para brindar mayor claridad.*

### Descripción general de la alergia a la proteína de la leche de vaca



**Jenifer R. Lightdale, MD, MPH:** Es un verdadero honor estar aquí para hablar sobre uno de mis temas favoritos, que es la alergia a la proteína de la leche de vaca y cómo el

microbioma influye en esto. Comenzaré con una pregunta sencilla para asegurarme de que estemos en la misma página: ¿Qué es la alergia a la proteína de la leche de vaca? Se trata de una reacción adversa que involucra al sistema inmunitario, por lo que es la respuesta inmunitaria a una o más fracciones de proteínas en la leche de los mamíferos. Si bien nuestro mamífero de preferencia aquí es la vaca, en definitiva, todos los mamíferos tienen proteínas lácteas, que son caseína o suero. Las reacciones adversas a las proteínas pueden afectar el tracto gastrointestinal (GI), la piel, las vías respiratorias e, incluso, otros sistemas del cuerpo. Además, existen algunas alergias que pueden provocar anafilaxia sistémica.

Cuando pensamos en la prevalencia de la alergia a la proteína de la leche de vaca en los Estados Unidos, hablamos de que, al menos, el 1.9 % de las personas estadounidenses tienen alergia a la proteína de la leche de vaca, definida por la presencia de síntomas convincentes. Y ahí es donde está la cuestión: se trata de autoinformes o de informes de los padres. Más adelante hablaré sobre por qué esto es así, pero la alergia a la proteína de la leche de vaca es muy común. En realidad, es la alergia alimentaria más común y sabemos que la prevalencia, de nuevo, según cómo se defina, oscilará entre el 1.5 %, en general en bebés menores de un año, y en más del 4 % en niños más grandes. Se estima que alrededor de 1.4 millones de niños en Estados Unidos tienen alergia a la proteína de la leche de vaca.

¿Por qué es complicado reconocer con precisión si alguien tiene alergia a la proteína de la leche de vaca? Esto se debe a que tenemos diferentes formas de pensar sobre las reacciones adversas a los alimentos y las he clasificado aquí. Pueden ver que las reacciones adversas a los alimentos pueden ser tóxicas (como una intoxicación alimentaria), pero, en su mayoría, no lo

son. Cuando no son tóxicas, es posible que no afecten en absoluto al sistema inmunitario. Por lo tanto, las intolerancias alimentarias no inmunomediadas no involucran al sistema inmunitario. Cuando se involucra al sistema inmunitario, se trata de una alergia. Cuando no se involucra al sistema inmunitario, se trata de intolerancia, y una de esas intolerancias puede ser enzimática; eso es muy frecuente. La intolerancia a la lactosa en realidad se debe a que falta lactasa, la enzima que la digiere, y eso no tiene nada que ver con el sistema inmunitario.

Otra forma de tener reacciones que no sean tóxicas es cuando se involucra el sistema inmunitario. Esas reacciones ocurren cuando un alérgeno activa el sistema inmunitario; eso es técnicamente una alergia alimentaria. Ahí tenemos la clásica alergia mediada por la inmunoglobulina E (IgE), que es la forma en que la mayoría de la gente piensa sobre la alergia. Hay un anticuerpo contra ese desencadenante alimentario, contra esa proteína. Hay una reacción inmediata, y hablaré sobre cómo son las alergias mediadas por IgE en un minuto, pero, la clave, y lo realmente importante que hay que entender, es que muchas alergias no están mediadas por IgE. Por lo tanto, al no estar mediadas por IgE, no hay anticuerpos que medir. Hay un desencadenante alimentario, el sistema inmunitario está involucrado, pero, en realidad, es un diagnóstico clínico. No podemos medir la IgE para tomar esa decisión.

Al profundizar en la alergia a la proteína de la leche de vaca mediada por IgE y la alergia a la proteína de la leche de vaca no mediada por IgE, como dije, la alergia a la proteína de la leche de vaca mediada por IgE es la alergia clásica. Sucede en cuestión de minutos, y algunos de los síntomas pueden ser urticaria, algo localizada, pero, por supuesto, la preocupación que pone en peligro la vida es que todo el sistema se vea involucrado y se produzca anafilaxia. También puede haber síntomas gastrointestinales con alergia mediada por IgE y pueden ocurrir problemas respiratorios, como asma o hinchazón de los bronquios o, incluso, de las cuerdas vocales. Pueden manifestarse síntomas cutáneos. De nuevo,



## Explorando la conexión entre el microbioma y el desarrollo de alergias

aquí es donde puede ocurrir un sarpullido, como urticaria, puede haber dermatitis atópica o, incluso, angioedema, o inflamaciones inespecíficas.

La alergia a la proteína de la leche de vaca no mediada por IgE es la condición clave en la que pienso con respecto a la alergia a la proteína de la leche de vaca en los bebés. Se trata de niños menores de un año. Lo interesante aquí es que es una reacción retardada: en su mayoría son alergias de tipo 2 y 4 (si se lo piensa de esa manera). Son hipersensibilidades retardadas, no se dan forma inmediata. Pueden tardar 6 horas, 12 horas o hasta 72 horas en manifestarse de forma clara. Para ese momento, normalmente se habrá expuesto a la persona al mismo alimento, más si es un bebé con alergia a la proteína de la leche de vaca, que habrá recibido otra ingesta de esa leche de mamífero.

Esas alergias no se van a presentar de la misma manera y, como gastroenteróloga, pienso en ellas porque muchas se presentan con irritabilidad. El cólico es una especie de concepto clásico en el que parece que algo sucede en el tracto gastrointestinal. Puede haber muchos síntomas gastrointestinales diferentes. Puede haber síntomas respiratorios y también puede ocurrir un sarpullido, pero, de nuevo, es ese retraso, y la ausencia de IgE para medir, lo que lo convierte más en un diagnóstico clínico.

### El microbioma intestinal, el desarrollo del sistema inmunitario y la sensibilización alimentaria

Pasaré a hablar del microbioma intestinal, el desarrollo del sistema inmunitario y la sensibilización alimentaria, porque creo que una pregunta central que nos hacemos es ¿por qué los bebés tienen alergia a la proteína de la leche de vaca? Lo que sabemos es que está estrechamente relacionado con cómo se desarrolla el sistema inmunitario humano en el recién nacido y cómo interactúa con el microbioma y, por supuesto, entre el microbioma, que abarca todos los organismos que viven en el intestino, y en el sistema inmunitario humano en la barrera epitelial intestinal.

Lo que sabemos es que la mayor parte del sistema inmunitario se encuentra en el tracto gastrointestinal. El cuerpo se expone al mundo a través del tracto gastrointestinal. Por eso los gastroenterólogos se divierten tanto. El sistema inmunitario

humano, como dije, está separado de todo por el epitelio intestinal, y de lo que nos estamos dando cuenta ahora es que hay mucha interacción bidireccional entre el sistema inmunitario y lo que vive en el intestino. Lo que vive en el intestino es lo que llamamos nuestro microbioma. Esta es una parte nuestra muy importante, pero es diferente de nosotros. Es un grupo de organismos que, de nuevo, han estado ahí desde que existe la humanidad. Aún no lo entendemos del todo. Se trata de esta interacción entre el microbioma intestinal y cómo envía señales al sistema inmunitario. ¿Por qué hace eso? Decimos que lo hace por sus propios motivos. Todo organismo que vive en nuestro tracto gastrointestinal quiere vivir exitosamente allí. Entonces, le dice a nuestro sistema inmunitario que está bien; es un amigo. Pero, en ese proceso, las cosas pueden salir mal, y ahí es donde podemos empezar a tener lo que llamamos disbiosis. Cuando no tenemos un buen microbioma, tenemos disbiosis, y eso definitivamente contribuye al desarrollo de enfermedades alérgicas o autoinmunitarias. Hoy no hablaré de enfermedades autoinmunitarias.

Pero, al pensar en particular en esta cuestión de la alergia alimentaria y cómo entender lo que sucede allí, es importante entender que el microbioma se desarrolla literalmente en esos primeros días (lo que llamamos los primeros mil días de vida). En realidad, desde un recién nacido o un neonato, desde que comienza a deambular, durante la infancia y hasta la edad adulta. Gran parte del microbioma se establece en la infancia. Entre los 2 y 3 años, ya tienen el sistema inmunitario; quiero decir, el microbioma ya está establecido, al igual que cómo interactúa con el sistema inmunitario. Es una cuestión dinámica. Suceden muchas cosas, y una de ellas es que la dieta cambia. Por lo que se pasa de una dieta para recién nacidos a una dieta neonatal y luego, por supuesto, se comienzan a introducir alimentos reales y, al cumplir un año, 18 meses, 2 años, la dieta se vuelve algo regular. Eso será dinámico y, a la vez, suceden muchos factores externos. En términos del microbioma en sí, eso está cambiando, probablemente en relación con la dieta, pero también a medida que se producen más exposiciones tal vez se produzcan más perturbaciones.



## Explorando la conexión entre el microbioma y el desarrollo de alergias

Lo que hay que tener presente es que, durante esos primeros mil días de vida, tenemos una abundancia relativa de diferentes especies y filos de organismos, (principalmente) pensando en las bacterias. En realidad, hay bacterias, virus y hongos, y todos son parte del microbioma. Pero, centrándonos solo en las bacterias, hay ciertos filos y especies que sabemos que son parte de un microbioma saludable, y cambiarán en términos de abundancia, cantidad y también diversidad. Y, como todo, cuanto más diverso, mejor. Queremos muchos, muchos tipos diferentes de organismos en el microbioma y, en última instancia, queremos tener un microbioma saludable con mucha diversidad.

Entonces, ¿qué contribuye a la disbiosis? De nuevo, esta es un área emergente, pero podemos empezar a pensar en cuestiones perturbadoras para el desarrollo de un microbioma bueno y saludable. Una de esas cuestiones es un parto por cesárea. Sabemos que un bebé nacido por cesárea tendrá un microbioma diferente que uno nacido por parto vaginal. Puede haber cambios en el microbioma o disbiosis que se pueden observar cuando hay prematuridad. Los antibióticos son un perturbador clásico. Sabemos que es necesario usar antibióticos, que salvan vidas. De hecho, todas estas cosas pueden salvar vidas, como los partos por cesárea. Obvio que queremos mantener con vida a los bebés prematuros, pero debemos saber que todo esto puede contribuir a la disbiosis. La alimentación con fórmula frente a la lactancia materna sin dudas produce cambios en el microbioma, y es más probable que la alimentación con fórmula, en comparación con la lactancia materna, contribuya a una disbiosis. También sabemos que una hospitalización, es decir, no estar en un entorno normal, sino en uno más estéril, como la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) puede contribuir a la disbiosis. Eso es solo el comienzo. Entender qué altera el desarrollo saludable del microbioma es algo que apenas está comenzando, y hay mucho para analizar. Creo que parte de nuestra posición en el mundo desarrollado es reconocer que esto es algo que sucede. Hacemos cosas que salvan vidas, y las personas toman decisiones importantes en sus vidas y, de nuevo, todo se hace con el objetivo de tener un bebé sano. Pero, en algún punto, es posible que hayamos afectado el microbioma.

¿Qué pasa cuando se hace eso? Primero, es importante reconocer que entre el sistema inmunitario y el microbioma está el epitelio intestinal y, mientras ese epitelio esté sano, solo deja entrar lo que debería entrar y mantiene afuera lo que no debería entrar. Por cierto, eso incluye bacterias malas, como la *Escherichia coli* O157:H7, que causa el síndrome urémico hemolítico. No queremos permitir entre, por lo que un microbioma saludable mantendrá alejada a la *E. coli*, que podría causar un problema. Pero, si hay una disbiosis y el microbioma no está sano, se empiezan a ver cambios en el epitelio, y eso puede permitir una activación patológica de los receptores tipo Toll, que sí cambia la permeabilidad del epitelio. Puede haber una sobreexpresión de sustancias químicas proinflamatorias. Puede haber daño epitelial, que básicamente causa un intestino permeable. Se produce una ruptura en la barrera intestinal. Y todo eso hace que entren más cosas, y una vez que pasa la barrera epitelial, literalmente ingresa al torrente sanguíneo, y ahí comienzan los problemas. Y entonces, ese intestino permeable permite el ingreso de cosas que pueden entrar al torrente sanguíneo, y todas las cosas que entran al torrente sanguíneo, incluso al sistema inmunitario, comienzan a interactuar con él.

Cuando el intestino está sano, no se permite el ingreso de alérgenos ni cosas que puedan activar el sistema inmunitario. Pero ante una disbiosis y permeabilidad intestinal, se produce una entrada incontrolada de alérgenos, y entre ellos se pueden incluir antígenos alimentarios. Cuando los antígenos alimentarios llegan al torrente sanguíneo y se tiene un sistema inmunitario poco maduro, empiezan a aparecer cosas que no deberían estar y empiezan las reacciones. No es lo suficientemente sofisticado para reconocer que solo se trata de comida y que no debe reaccionar. En definitiva, es así como comienza la disbiosis, lo que contribuye a estos crecientes problemas relacionados con las alergias alimentarias que hemos estado viendo en las sociedades industrializadas.

### Prácticas de tratamiento de la alergia a la proteína de la leche de vaca

Muy bien, esa fue mucha información. Pasaré a pensar de forma más clínica en la alergia a la proteína de la leche de vaca y en diversas prácticas de tratamiento. Espero poder tomar toda la evidencia científica disponible, y lo que está sucediendo,



## Explorando la conexión entre el microbioma y el desarrollo de alergias

y aplicarlo en lo que estamos tratando de entender en un nivel científico básico, para que puedan implementarlo en el consultorio.

En primer lugar, hay que reconocer que la alergia a la proteína de la leche de vaca es principalmente un fenómeno no mediado por la IgE y, por lo tanto, a veces es difícil descubrir qué sucede mediante un análisis de sangre, porque no hay IgE y, en cambio, dependemos de un informe clínico. Sabemos que hay tanto sobrediagnósticos como infradiagnósticos de la alergia a la proteína de la leche de vaca. Sin dudas, hay personas que informan y piensan que se trata de una alergia, cuando podría no serlo. Pero también sucede lo opuesto, cuando las personas lo informan y alguien no reconoce que ese es un fenómeno mediado por el sistema inmunitario. Nos preocupa el sobrediagnóstico, y se ha demostrado que eso eleva el riesgo de sufrir retrasos en el crecimiento, de presentar deficiencias de micronutrientes y, peor aún, en la calidad de vida familiar, ya que las familias comienzan a restringir cuando no es necesario. Diría que el infradiagnóstico también puede elevar el riesgo de sufrir un retraso en el crecimiento si las personas no reconocen que el problema es esta respuesta desencadenada por el sistema inmunitario. No quiero decir que el infradiagnóstico no sea tan importante, pero el sobrediagnóstico, sin dudas, se debe evitar y debemos ser rigurosos al tomar la decisión de brindar tratamiento acorde al diagnóstico.

Creo que los síntomas informados por la gente son particularmente desafiantes porque, a menudo, son frecuentes en bebés sanos. Los bebés pueden tener cólicos, o al menos parecer estar llorando debido a un cólico, pero saber si es alergia o no es complicado porque el bebé se ve bien. Qué hacer con esos bebés es interesante. Por supuesto, los síntomas no son específicos y se superponen con otros problemas, como trastornos gastrointestinales funcionales, que más adelante pueden derivar en el síndrome del intestino irritable (SII), pero, en un bebé, podría ser un cólico, con la sensación de que parte del tracto gastrointestinal. La enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) también puede superponerse mucho con la alergia a la proteína de la leche de vaca y, de hecho, las pautas establecen que se debe tratar empíricamente la alergia a la proteína de la leche de vaca

si se duda de la presencia de ERGE, porque hay muchas superposiciones y, a menudo, se sobrevalora la ERGE. Hacer todo esto es complicado, y estaré encantada de responder preguntas al respecto si alguien tiene dudas específicas.

¿Cuál es un síntoma específico? La anafilaxia. La anafilaxia es un síntoma muy específico de la alergia a la proteína de la leche de vaca. Implica que hay IgE, por lo que se pueden medir los niveles de IgE en la leche de vaca. Pero, básicamente, casi todos los demás síntomas serán inespecíficos y debemos reconocer que eso es un desafío. En términos de diagnóstico de alergia a la proteína de la leche de vaca, el estándar es que si se cree que eso es lo que tiene el bebé, se debe hacer una dieta de eliminación y luego intentar reintroducirla. Se debe quitar durante 2 a 4 semanas. Si los padres nos dicen: "Sí, eso realmente ayudó" o "Eso no fue de ayuda", de cualquier manera, se debe intentar reintroducir el alimento. De hecho, existen las pautas de Diagnóstico y justificación para la acción contra la alergia a la leche de vaca (DRACMA) que ayudan mucho con la alergia a la proteína de la leche de vaca y cómo tratarla. En estas pautas, se intenta reintroducir entre 2 y 4 semanas y se evaluará si los síntomas regresan.

Otra cosa que está bastante clara es que, para realizar la eliminación, es necesario pasar a una fórmula extensamente hidrolizada, pero se debe descomponer bastante la proteína, o se debe cambiar la dieta de la madre que amamanta para eliminar la leche de su dieta por completo para que no produzca leche materna con oligosacáridos de la proteína de la leche de vaca.

Obviamente, si los síntomas persisten, se debe reevaluar. Todo el tiempo, sean clínicos y piensen en qué más podría estar pasando. La otra cosa es que, si se cree que es una alergia mediada por IgE (si tiene urticaria o algo preocupante), es apropiado analizar los niveles de IgE y confirmar que es por leche de vaca. Puede haber una IgE por suero o caseína. La clave aquí es que, no solo porque haya un nivel bajo, eso es confirmatorio, sino que simplemente refuerza el argumento de que, al parecer, se está lidiando con una alergia a la proteína de la leche de vaca.

Hablemos un poco sobre cómo descomponer las proteínas para que no causen alergia. Éstas son imágenes sencillas de lo



## Explorando la conexión entre el microbioma y el desarrollo de alergias

que se supone que son moléculas complejas. Una molécula de proteína de leche de vaca intacta, ya sea de suero o de caseína, es bastante grande, tal vez de 350 a 450 kDa, una estructura notoria. Esto se ve como una pequeña cadena de perlas. Con la hidrólisis parcial, se descompone, por lo que representa aproximadamente el 10 %. Se toma la cadena de perlas y se parte en pedazos de aproximadamente el 10 % del tamaño original, de 30 a 50 kDa. Si se llega a una hidrólisis extensa, el rango es de 5 a 10 kDa, por lo que en realidad es una décima parte de eso. Con respecto a los aminoácidos, por supuesto, todo se reduce a los aminoácidos, los componentes básicos de las proteínas,

el problema que tenemos con los aminoácidos es que están tan descompuestos que el sistema inmunitario no los percibe. Nuestro sistema inmunitario es bastante dinámico y se desarrolla en el recién nacido. Se vuelve más sofisticado. Por lo que hay que tener mucho cuidado y, prestar mucha atención. Las fórmulas a base de aminoácidos se usan cuando se necesitan, que es cuando el bebé no está creciendo bien y todavía tiene síntomas de alergia.

Pero en mi experiencia, y es lo que trato de transmitir, hay que centrarse en fórmulas extensamente hidrolizadas. Este debería ser el pilar de las dietas de eliminación terapéutica ante una situación de alimentación con fórmula cuando se desea elegir la fórmula adecuada para tratar la alergia a la proteína de la leche de vaca. La respuesta debe ser una fórmula extensamente hidrolizada. Sirve de tratamiento para casi todos los bebés y, además, dará algo de apoyo al sistema inmunitario, por lo que, idealmente, se induce la tolerancia, empieza a haber más tolerancia. Eso es importante porque queremos que el bebé supere la alergia. Las alergias alimentarias suponen una importante carga económica para las familias. Ni hace falta que se los diga. Es algo costoso y, en varios lugares, por diferentes motivos, puede haber gastos de bolsillo. Por eso, se debe tener cuidado de no perpetuar la alergia. Sabemos que las fórmulas extensamente hidrolizadas son las más rentables en general, y también es más probable que ayuden a superar la alergia.

### Probióticos en el tratamiento de la alergia a la proteína de la leche de vaca

Una cosa muy interesante es si podemos trabajar con probióticos, y ha habido mucho interés en saber si podemos tratar una situación disbiótica. ¿Podemos hacer algo para intentar que el microbioma sea más saludable? Este es un estudio que demostró que el microbioma predice si la composición del microbioma a los 3 y 6 meses predecía si la alergia a la proteína de la leche de vaca se resolvió o no. En particular, este estudio analizó *Clostridia* y *Firmicutes*, y lo que vieron es que, ante una mayor presencia, era más probable que se resolviera la alergia a la proteína de la leche de vaca. No damos probióticos con ninguno de esos filos en particular, pero este concepto sugiere que la manipulación de la microbiota a través de probióticos podría ser útil para desarrollar la tolerancia. Y, efectivamente, eso se ha demostrado de diferentes formas y con probióticos muy específicos.

Los probióticos son una clase. La gente me pregunta si creo en los probióticos. Es como preguntarme si creo en los antibióticos. ¡Claro que creo! ¿Qué queremos tratar y cuál es el mejor antibiótico para eso? En esos términos pienso en los probióticos.

Se debe reconocer que los beneficios dependerán de la cepa bacteriana que se use. Hay que ir al nivel de la cepa, es decir, no son solo los filos, ni las especies, sino las cepas. Hay una en particular de la que hablaré un poco. Si bien hay muchos datos al respecto, se ha demostrado que *Lactobacillus rhamnosus GG*, en particular, tiene beneficios en términos de alergia, diarrea e integridad de la barrera epitelial del intestino, y también se ha demostrado que tiene algunos beneficios respiratorios.

Esto cobra relevancia porque resulta que no solo se puede mejorar la alergia usando una fórmula extensamente hidrolizada, sino que, si se incorpora el probiótico a la fórmula, se obtienen resultados aún mejores, al menos en términos de resultados a largo plazo. Aquí nos interesa, en particular, inducir tolerancia, calmar el sistema inmunitario, abordar la disbiosis, lograr que el sistema inmunitario no reaccione a la proteína de la leche de vaca. Lo que esto muestra es que son la misma fórmula, pero la barra verde tiene el probiótico además de la fórmula y se puede ver que la fórmula más el probiótico





## Explorando la conexión entre el microbioma y el desarrollo de alergias

fue mejor para inducir la tolerancia, haciendo que el bebé pudiera tolerar la leche básicamente en todos los grupos etarios. Es la misma fórmula, pero se le agrega el probiótico.

Ha habido una serie de estudios diferentes que han tratado de comprender qué puede hacer la adición de probióticos a fórmulas extensamente hidrolizadas, y este fue un estudio a largo plazo, por lo que no solo aborda la primera infancia y lo que sucede allí, sino también intenta comprender qué sucede en los primeros años de vida. Estos son niños de 3 años que se evalúan en términos de probabilidad de tener una reacción atópica (cualquier reacción alérgica, por lo que podría ser alergia alimentaria, asma, eczema). Están considerando los 3 años, pero lo importante es que estos niños de 3 años no tienen la misma dieta que cuando eran bebés. Realmente se mira hacia atrás. ¿Qué fórmula tomaban cuando eran bebés y qué está pasando ahora que tienen 3 años? Lo que se ve es que, si tomaban una fórmula a base de aminoácidos (bien a la derecha), hay un mayor riesgo de tener una manifestación alérgica a los 3 años. De nuevo, ya no necesariamente toman esa fórmula a base de aminoácidos ahora que tienen 3 años, pero eso es lo que recibían cuando eran bebés, y es más probable que tengan una alergia. Eso se compara con las fórmulas de suero de leche extensamente hidrolizadas, fórmulas de soja y fórmulas de arroz hidrolizadas. Todos tienen menos probabilidades de tener alergia que con la fórmula a base de aminoácidos. Pero el riesgo más bajo de tener una reacción alérgica se da si, cuando eran bebés, los alimentaban no solo con fórmula de caseína extensamente hidrolizada, sino también con *Lactobacillus rhamnosus GG* (LGG) añadidos. Por lo tanto, en realidad la fórmula de caseína extensamente hidrolizada por sí sola no funciona tan bien. Es el agregado de LGG el que permite esta mejora. La conclusión es que, en comparación con otros tipos de fórmulas, tener no solo una fórmula extensamente hidrolizada, sino también con LGG añadidos se asocia con una tolerancia más rápida y duradera.

Y, de hecho, probablemente sea más rentable y pueda ser un buen enfoque para la alergia a la proteína de la leche de vaca. Hay algunos estudios interesantes que demuestran que hacer esto durante 12 meses es una forma rentable de manejar la alergia a la proteína de la leche de vaca (o al menos tratar de

mitigarla), y ciertamente es más rentable que cambiar al bebé a una fórmula a base de aminoácidos.

### Consideraciones para su práctica

Estos últimos minutos los quiero dedicar a las consideraciones para su práctica y qué hacer con esos bebés a los que les recetaron una fórmula extensamente hidrolizada y, por supuesto, con LGG añadidos, porque esos son los datos con los que estoy trabajando. Pero, básicamente, son bebés que tienen alergia a la proteína de la leche de vaca y se está tratando de controlarla.

Una de las cosas que pueden pasar es que les hayan recomendado tomar fórmula y que no les vaya bien. En esos casos, recorro a las pautas (las pautas de DRACMA en particular) para observar el crecimiento continuo y los síntomas continuos. Es probable que les hayan recomendado una fórmula a base de aminoácidos, y la pregunta es: ¿cuánto tiempo deben permanecer con esa fórmula a base de aminoácidos? Este fue el ensayo del Enfoque de retiro para la alergia a la leche de vaca (SDACMA), donde se analizó si se podría pasar de las fórmulas a base de aminoácidos a las fórmulas extensamente hidrolizadas. Inscribieron a 60 bebés con alergia a la leche de vaca mediada por IgE y que habían sido tratados con fórmula a base de aminoácidos. Tuvieron eso durante al menos 4 semanas. Les plantearon el desafío de la fórmula extensamente hidrolizada, para ver si podían tolerar un poco más de esas proteínas, no solo una fórmula a base de aminoácidos. Si podían, los aleatorizaban para continuar con la fórmula a base de aminoácidos o los cambiaban. Y lo que descubrieron fue que el cambio era bien tolerado.

¿Qué se hace con esto? No sé si ya han recurrido a las pautas, pero quieren sentirse capacitados para decir que muchos bebés que reciben fórmula a base de aminoácidos para la alergia a la proteína de la leche de vaca probablemente puedan hacer la transición después de 2 a 4 semanas para retirarse, por así decirlo, y pasar a las fórmulas extensamente hidrolizadas.

¿A qué se debe eso? La alergia a la proteína de la leche de vaca es un fenómeno. El sistema inmunitario está madurando; es dinámico, y la mayoría de los bebés lo superarán cuando tengan entre 3 y 4 años. Lo llaman adquisición de tolerancia. La rapidez con la que las personas adquieren tolerancia variará



## Explorando la conexión entre el microbioma y el desarrollo de alergias

según el estudio, pero todos demuestran que, entre los 3, 4 o 5 años, es probable que la alergia haya sido superada. La alergia mediada por IgE dura un poco más. Esto puede tardar hasta 10 años, pero en su mayoría, es un fenómeno transitorio. Es algo que se supera con la edad.

¿Cómo empezamos a incorporar la leche a la dieta de los bebés o niños pequeños que no la toman? Existen varios enfoques y la mayoría sugiere que la reintroducción puede comenzar después de los 6 meses o al año de edad. Se puede hacer en casa. No hay mayores preocupaciones, salvo por dos excepciones. Una sería si les preocupa algo grave, por ejemplo, el bebé ha demostrado que tiene anafilaxia. Se debe tener cuidado al sugerir hacerlo en casa. Por supuesto, hacerlo en casa solo debe ser recomendado por el alergólogo, y no por el gastroenterólogo. Con esos bebés hay que tener cuidado. También ante el síndrome de enterocolitis inducida por proteínas alimentarias (SEIPA), del cual no voy a hablar hoy. Un bebé diagnosticado con SEIPA, o SEIPA agudo, donde han ocurrido hospitalizaciones, no debe recibir una introducción en casa. En un bebé común y corriente, por así decirlo, que se sintió mejor con fórmulas extensamente hidrolizadas o cambiando la dieta de la madre al eliminar la leche de su dieta, se puede comenzar la reintroducción de la leche después de los 6 meses de edad.

Existe un enfoque de escalera con la leche, que consiste en comenzar con alimentos teóricamente menos antigénicos en pequeñas dosis, por ejemplo, se hornean los alimentos para adular la proteína, y luego se pasa de manera más sistemática a alimentos antigénicos y a dosis más altas de proteínas intactas, como la leche o el yogur. Hay muchas versiones diferentes disponibles en Internet, por lo que países enteros han elaborado pautas sobre cómo hacerlo, incluidos el Reino Unido y Canadá.

Puede haber síntomas persistentes. Si eso sucede, se debe retroceder y eliminar la leche. Pero, cada 6 meses, se vuelve a intentar. Aquí, mis amigos europeos y la Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica, o ESPGHAN, tienen muy buenas pautas al respecto. Después de los 12 meses, se deben volver a observar los niveles de IgE. De nuevo, estos no necesariamente diagnostican, pero son importantes, tal vez en ese momento, para descartar otras

cosas. Sabemos que cuanto más alto sea el nivel de IgE, más tiempo probablemente durará la alergia. Si hay un nivel muy alto, permanecerá ahí por un tiempo.

Terminaré con algunas consideraciones para su práctica. Es importante asesorar a los cuidadores (es decir, los padres) y gestionarlo como proveedores. Lo primero es diagnosticar rigurosamente la alergia a la proteína de la leche de vaca. Es un diagnóstico clínico. Se basará en los informes de los pacientes, pero escriban exactamente los síntomas, hagan preguntas, siéntase bien por haber investigado un poco y luego brinden asesoramiento. Si creen que se trata de una preocupación y no se trata de una alergia real, adviertan sobre los riesgos de sobrediagnosticar.

Pero brinden tratamiento acorde. Si piensan: "Sí, eso suena como una alergia a la proteína de la leche de vaca", entonces trátenla. Y, por supuesto, realicen un seguimiento. El crecimiento es el resultado principal en el que debemos centrarnos. No teman reintroducir y recurran al asesoramiento dietético para hacerlo, y, de alguna manera, aumenten gradualmente la exposición a la proteína de la leche. De nuevo, suelo utilizar el enfoque de escalera. Por supuesto, también consideren si podrían pasar de una fórmula a base de aminoácidos a una fórmula extensamente hidrolizada, o de una fórmula extensamente hidrolizada incluso a una fórmula intacta. Esto podría deberse a que la familia tenga que absorber los gastos de bolsillo, pero también podría deberse, desafortunadamente en estos días, a algunas de las escaseces con las que hemos estado lidiando, y es importante tener un plan de respaldo. No dejen de involucrarse y comprobar si se ha adquirido tolerancia.

### Consideraciones clave

Algunas consideraciones clave de esta charla son que la alergia a la proteína de la leche de vaca es la reacción alimentaria adversa inmunomediada más frecuente que tienen los seres humanos. Y nuestro sistema inmunitario está involucrado. El sistema inmunitario, a su vez, está relacionado con el microbioma, que se establece en esos primeros mil días de vida. El microbioma es increíblemente dinámico y refleja una enorme variedad de influencias, incluida nuestra dieta. También hay que reconocer que, en esta era, existe un gran potencial para la disbiosis o un microbioma desequilibrado,



## Explorando la conexión entre el microbioma y el desarrollo de alergias

y eso puede ser un precursor de la alergia alimentaria, incluida la alergia a la proteína de la leche de vaca, debido a cómo se ha visto afectada la barrera intestinal.

En términos de lo que se debe hacer con respecto al tratamiento, cuando se ha identificado la alergia a la proteína de la leche de vaca, esta se puede mejorar eliminando la proteína de la leche de vaca intacta tanto como sea posible y tal vez considerando los probióticos. Yo también recomendaría observar este espacio como algo que todos estamos tratando de entender. Siempre teniendo presentes los determinantes sociales de la salud y estando atentos a la equidad en salud, se debe reconocer el impacto económico de prescribir fórmulas terapéuticas y hacer todo lo posible para asegurarse, cuando sea posible, de dejarlas atrás. Allí se puede utilizar este concepto de reintroducción gradual y, también en este caso, la escalera de la leche es un enfoque y una filosofía.

### PREGUNTAS DEL PÚBLICO

✧ **¿Cuáles son las diferencias entre la fórmula de caseína extensamente hidrolizada y la fórmula de suero extensamente hidrolizada en el contexto de su uso en lactantes con alergia a la proteína de la leche de vaca?**

Cuando se hidroliza extensamente una fórmula, por cierto, hablo desde mi conocimiento como gastroenteróloga. Cuando se toma la decisión de recomendar una fórmula o cualquier leche e hidrolizarla, se comienza a descomponerla, y lo primero que hacen es dividir la caseína y el suero. Entonces se termina trabajando con un elemento o el otro. De alguna manera, se descarta un elemento para trabajar con el otro. Se debe elegir con cuál trabajar. A partir de ahí, lo empiezan a descomponer. A esto lo hace la empresa o el proceso industrial. Por supuesto, está hecho químicamente; y se hace de forma bioquímica. No existe una fórmula que contenga caseína y suero de leche extensamente hidrolizados. Creo que sería demasiado complicado. Entonces, eligen uno u otro y, desde mi perspectiva, cualquiera de los dos está bien y ambas opciones están disponibles en el mercado. Y hay motivos por los que diferentes empresas fabrican productos diferentes. Lo han optado por sus propios motivos de investigación y desarrollo que van más allá de esta charla. Pero se debe elegir uno u otro para hidrolizar y, en términos de tratamiento de la alergia a la

proteína de la leche de vaca, desde mi perspectiva, no hay una opción mejor que la otra.

✧ **¿Cuándo, si es que alguna vez ocurre, es apropiado un diagnóstico clínico de alergia a la proteína de la leche de vaca en ausencia de una prueba de exposición oral alimentaria?**

Al tratarse de un diagnóstico clínico, la forma de confirmar el diagnóstico es si, como proveedores, existen sospechas, entonces se sugiere la eliminación. Es apropiado, para ser rigurosos, decir: "Y haremos una prueba de exposición oral alimentaria en 2 o 4 semanas". A veces eso sucede de forma más o menos orgánica. Alguien no estaba seguro, o era difícil exponer al bebé, y la madre, que no estaba consumiendo leche, se olvidó. Fue a una fiesta, comió algo, y sucedió de manera orgánica. Puede ser apropiado hacer el diagnóstico sin necesariamente hacer esa prueba de exposición alimentaria tan formal. La otra filosofía en estos días es que es un fenómeno transitorio, por lo que no conviene prolongar demasiado el tiempo de eliminación. Después de las 4 semanas, es conveniente comenzar a reintroducirlo y, con suerte, será tolerado. Eso no significa que no fuera alergia a la proteína de la leche de vaca en primer lugar. Solo significa que no lleva mucho tiempo ayudar al sistema inmunitario a comenzar a comprender y calmarse un poco.

✧ **En nuestra práctica, analizamos heces con hemorragia oculta en bebés en los que sospechamos que tienen alergia a la proteína de la leche de vaca. ¿Podría hablarnos sobre esto? ¿Es recomendable? ¿Pros y contras?**

La alergia a la proteína de la leche de vaca puede estar asociada con la proctocolitis alérgica inducida por proteína alimentaria (FPIAP). Esa es la definición muy técnica de colitis alérgica, y la alergia a la proteína de la leche de vaca puede estar asociada con eso. No uso necesariamente la prueba de detección de heces con hemorragia para hacer el diagnóstico o refutarlo, porque los síntomas inducidos por las proteínas de los alimentos también pueden ser del tracto superior. Es posible que no afecten en absoluto al colon ni al recto, y ahí es donde se produce toda la ERGE. Entonces, hemorragia positiva o negativa en las heces es solo otro dato más que me ayuda a hacer una evaluación rigurosa de lo que me dice la familia,





## Explorando la conexión entre el microbioma y el desarrollo de alergias

para tomar una decisión sobre si estoy lidiando o no con alergia a la proteína de la leche de vaca.

❖ **¿Puede darnos alguna orientación sobre cómo determinar si un probiótico en particular es mejor que otro para los bebés amamantados para ayudarlos a superar o ayudar en el tratamiento de la alergia a la leche de vaca?**

La respuesta es que los probióticos, en este momento en los Estados Unidos, en realidad no se consideran un alimento ni un medicamento y no están regulados por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA). Hay una serie de probióticos que se están estudiando y me baso en los datos que me han demostrado los estudios clínicos de que una cepa particular de probiótico funciona para abordar una determinada afección. Adopto una postura muy abierta a eso. Cuando alguien me pregunta: “¿Te gusta este probiótico?” Yo respondo: “Muéstrame los datos”. ¿Qué estamos tratando de lograr? Si se trata de alergia a la proteína de la leche, muéstrame qué probiótico deseas usar y, de nuevo, el paciente no hará esto, pero buscaré en Internet e intentaré comprender si hay datos. Estoy en este mundo, así que también estoy tratando de mantenerme al día con la información. Hay algunos probióticos que han sido bien estudiados. El que mencionamos hoy ha sido particularmente bien estudiado: LGG. Hay mucha evidencia científica básica que, por diferentes razones, acaba de surgir a lo largo de unos 40 años. Es toda la evidencia científica básica la que nos lleva a decir: “Está bien, así es como funciona para la alergia y, de hecho, ese probiótico en particular también funciona muy bien para la dermatitis atópica o el eccema”. Hay que hacerse preguntas y, si un representante va al consultorio y dice: “Prueba mi probiótico”, entonces yo respondo: “Genial, muéstrame los estudios”. Quiero entender lo que hicieron y quiero evaluarlo por mí misma.

❖ **Siguiendo con el tema del microbioma y lo que puede afectar el microbioma del bebé, ¿tiene alguna idea sobre cómo el microbioma de la madre afecta al bebé?**

Maravillosa pregunta. Yo diría que estamos seguros de que así es. Un microbioma materno saludable es la base para un comienzo saludable del microbioma de un bebé y, desafortunadamente, un microbioma disbiótico en la madre probablemente significará un microbioma disbiótico en el

bebé. Lo que podemos hacer al respecto es lo que tratamos de dilucidar, porque mi filosofía es asumir que todo el mundo tiene algo de disbiosis. ¿Cómo podemos todos, como sociedad, lograr un microbioma lo más saludable posible? Debemos continuar observando este espacio. Es una zona maravillosa.

❖ **¿Se puede utilizar el enfoque de escalera para otros alérgenos comunes, como el huevo?**

Es una muy buena pregunta, y se han realizado ensayos. En lo personal, creo que sí. Así es como lo haría: Intentaría pasar de las proteínas adulteradas (huevos horneados, huevos fritos) a una comida con mucha proteína de huevo. La respuesta es sí, pero no está tan bien definida como la escalera de la leche.

### ABREVIATURAS

<b>DRACMA</b>	Diagnóstico y justificación para la acción contra la alergia a la leche de vaca
<b>ERGE</b>	enfermedad por reflujo gastroesofágico
<b>ESPHAN</b>	Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica
<b>FDA</b>	Administración de Alimentos y Medicamentos
<b>FPIAP</b>	proctocolitis alérgica inducida por proteína alimentaria
<b>GI</b>	gastrointestinal
<b>IgE</b>	inmunoglobulina E
<b>LGG</b>	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG
<b>SDACMA</b>	Enfoque de retiro para la alergia a la leche de vaca
<b>SEIPA</b>	síndrome de enterocolitis inducida por proteínas alimentarias

👁️ *Para completar este curso y reclamar su crédito, haga clic [aquí](#).*



**ANNENBERG CENTER  
FOR HEALTH SCIENCES  
AT EISENHOWER**

*Imparting knowledge. Improving patient care.*

Esta actividad está respaldada por una subvención educativa de **Mead Johnson Nutrition**.