

SUMARIO

- Reacciones adversas a proteínas de leche de vaca.
- Uso de antileucotrienos en el asma.
- Nuevos principios activos: Alemtuzumab, Esomeprazol, Levosimendan.
- Informaciones de interés:
 - Reacciones anafilácticas por lepirudina.
- Índice anual.

del Sistema Nacional de Salud

Vol. 26–Nº 6- 2002

Dirección Internet: <http://www.msc.es/farmacacia/infmedic>

Reacciones adversas a proteínas de leche de vaca

Pedró Giner C*
Alonso Lebrero E**

RESUMEN

■ En este trabajo se revisa un tipo de alergia a alimentos típica de la edad infantil, como es la debida a las proteínas de leche de vaca. Esta alergia incluye dos tipos bien diferenciados: la mediada por inmunoglobulinas E (IgE) y la mediada por otros mecanismos inmunológicos.

Se revisa su prevalencia, factores de riesgo, procedimientos diagnósticos (clínica, pruebas alérgicas y de provocación/tolerancia e historia natural) y tratamiento.

PALABRAS CLAVE: Alergia. Proteínas leche de vaca. Tratamiento.

ABSTRACT

■ This article reviews the food allergy due to cow milk protein. This allergy includes two types: one intervenes immunoglobulins E (IgE) and the other is mediated for other immunologic mechanisms.

We review its prevalence, risk factors, diagnostic procedures (clinic, allergic and other tests and natural history) and its treatment.

KEY WORDS: Allergy. Cow milk protein. Treatment.

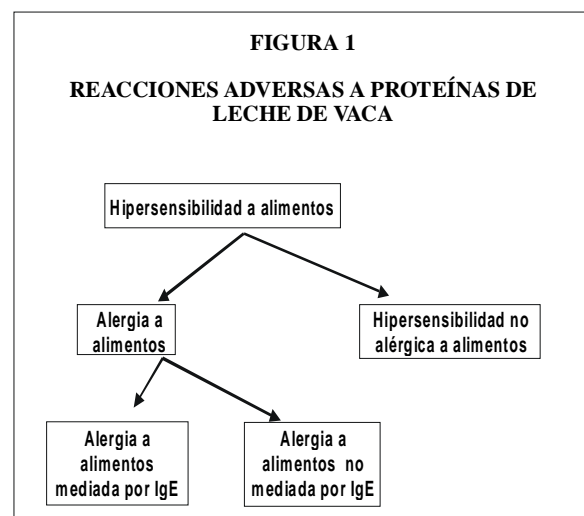
Inf Ter Sist Nac Salud 2002; 26: 141-151.

INTRODUCCIÓN

Según la nomenclatura actual de la Academia Europea de Alergia e Inmunología Clínica¹ se define la **Hipersensibilidad a alimentos** como una reacción adversa que causa síntomas reproducibles objetivamente tras exposición a un alimento a dosis bien tolerada por sujetos normales. Se denomina **Alergia** si existe evidencia de la implicación de un mecanismo inmunológico, reservándose el nombre de **Hipersensibilidad no Alérgica** para los casos contrarios, que se corresponden con los cuadros referidos también como **Intolerancia** (enzimáticos, farmacológicos, indeterminados).

Si seguimos estos criterios de manera estricta lo que llamamos **alergia** comprendería tanto los cuadros mediados por inmunoglobulinas E (IgE) con clínica atópica como los mediados por otros mecanismos inmunológicos distintos y con clínica exclusivamente digestiva que se denominarán **Alergia no mediada por IgE**.

En estos momentos existe una gran confusión terminológica y es frecuente la utilización en la práctica diaria e incluso en la literatura de términos semejantes (intolerancia) para referirse a entidades diferentes.



* Sección de Gastroenterología y Nutrición. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid.

** Sección de Alergia. Hospital Infantil Gregorio Marañón. Madrid.

ALERGIA A PROTEÍNAS DE LECHE DE VACA (PLV) MEDIADA POR MECANISMO IgE

• PREVALENCIA

La alergia a PLV con sensibilización comprobada por mecanismo IgE se estima que afecta a un 2-5% de la población infantil. Las cifras oscilan en función, principalmente, de la metodología diagnóstica y edades estudiadas. En un estudio reciente², prospectivo, realizado en nuestro país, analizando sólo el primer año de vida, se sospechó alergia a PLV en 3,3% de los niños participantes, y se confirmó únicamente en 0,36% del total. En estudios realizados en otros países³, se manejan cifras superiores (1,2%), incluyendo como población observada los tres primeros años de vida.

• FACTORES DE RIESGO

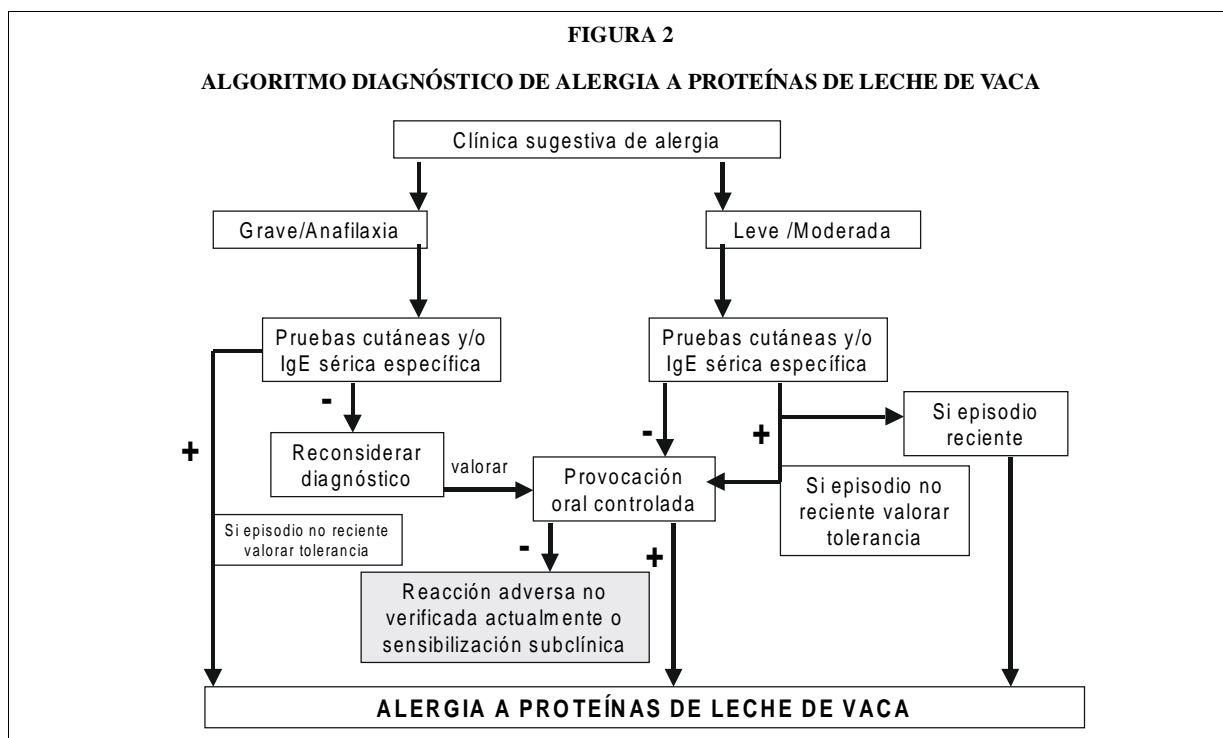
Se consideran factores de riesgo la existencia de carga atópica familiar y la administración intermitente

de pequeñas cantidades de PLV durante la lactancia natural. Está en discusión el papel que puede jugar la administración de PLV en los primeros días de vida antes del establecimiento de la lactancia materna^{4,5}.

• PROCEDIMIENTOS DIAGNÓSTICOS

Siguiendo el documento de posición del Comité de Reacciones Adversas a Alimentos de la Sociedad Española de Alergia e Inmunología Clínica (SEAIC)⁶, las técnicas diagnósticas en alergia a PLV comprenden tres etapas, (ver Figura 2):

1. Historia clínica compatible con las manifestaciones alérgicas típicas.
2. Demostración o no de sensibilización mediada por IgE mediante pruebas cutáneas en prick con el alérgeno adecuado y/o IgE sérica específica para la leche y sus proteínas.
3. Prueba de provocación/tolerancia controlada salvo contraindicación clínica.



1. Clínica:

La clínica se inicia tras la introducción de la fórmula adaptada con un intervalo corto de varias tomas o de unos pocos días. No es raro el inicio del cuadro con el primer biberón (al menos el primer biberón aparente). Los síntomas aparecen con un tiempo de latencia tras la toma que oscila entre pocos minutos a 1 hora. La

cantidad de leche necesaria para provocar clínica varía con el grado de sensibilización. En algunos pacientes bastan unos pocos mililitros (ml) y en otros casos sólo se producen problemas cuando se supera una cierta cantidad umbral que puede ser alta.

La gravedad es muy variable, desde cuadros cutáneos muy leves hasta anafilaxia. Pueden ceder espontánea-

mente o necesitar un tratamiento farmacológico que se adecuará a la gravedad clínica. Una vez que ha cedido el cuadro agudo, el paciente queda totalmente asintomático si no se produce nueva ingestión de PLV.

Por orden de frecuencia, lo más habitual son los síntomas cutáneos (70%), seguidos de digestivos (13%) o asociación de ambos (18%), respiratorios (1%) y anafilaxia (1%)⁷.

1.a. Síntomas cutáneos:

El eritema generalizado con o sin urticaria aguda o con componente de angioedema se presenta en algo más del 50% de los pacientes. Puede existir afectación palpebral, de labios, y/o de manos y pies. Un porcentaje menor (10-15%) presenta sólo síntomas locales de tipo eritema perioral tras la ingestión de la fórmula adaptada. Estos cuadros leves en ocasiones no se valoran y preceden a otros de mayor intensidad. Algunos pacientes presentan sintomatología previa a la introducción de la lactancia artificial con clínica de eritema o urticaria en zonas de contacto con leche a través de roce, besos. Está descrita, asimismo, la aparición de síntomas en pacientes con lactancia materna exclusiva.

La dermatitis atópica, que constituye un problema muy frecuente en los primeros meses de vida puede ser provocada o exacerbada por la ingestión de proteínas de leche de vaca.

1.b. Síntomas digestivos:

Pueden presentarse vómitos o diarrea que no tienen ninguna característica específica que los distinga de los causados por otras etiologías. Algunos autores han descrito, en menores de 12 meses, asociación entre reflujo gastroesofágico y alergia a PLV⁸.

El rechazo sistemático del biberón junto con llanto e irritabilidad, en un lactante sin otros signos patológicos y con buena aceptación previa de la lactancia materna, pueden ser signos iniciales sugestivos de alergia a PLV, si bien se siguen rápidamente de otros síntomas más objetivos.

1.c. Síntomas respiratorios:

Con poca frecuencia y siempre de forma aguda, el cuadro se inicia con dificultad respiratoria de vías bajas o edema de glotis con dificultad respiratoria y disfonía. Esta sintomatología puede suponer compromiso vital inmediato y debe tratarse con adrenalina.

Los procesos frecuentes de broncoespasmo de repetición que caracterizan al llamado asma del lactante no se corresponden con alergia a PLV.

La rinoconjuntivitis aguda con secreción nasal serosa, estornudos y lagrimeo, se describe raramente en la anamnesis pero se observa en provocaciones controladas⁹ precediendo a afectación de otros órganos.

1.d. Anafilaxia:

Los cuadros severos, con riesgo vital o de afectación multisistémica, constituyen en algunas series hasta el 1% de las formas de debut, y para algunos autores son causa de muerte súbita¹⁰.

2. Estudio Alérgico:

Comprende pruebas "in vivo" e "in vitro". Las pruebas cutáneas se realizan mediante puntura (prick) con alérgenos bien estandarizados para leche y sus proteínas (las pruebas cutáneas en intradermorreacción no se consideran apropiadas) y se valoran mediante medición de la pápula comparando con control positivo y negativo. Son rápidas, económicas y sensibles.

La IgE sérica específica permite valoraciones cuantitativas con las que se pretende alcanzar valoraciones pronósticas más ajustadas que con las pruebas cutáneas. El resultado se demora días o semanas y el coste es más elevado. Su sensibilidad y especificidad son superponibles a las pruebas cutáneas.

El valor predictivo de las pruebas tanto "in vivo" como "in vitro", constituye actualmente un motivo de investigación y debate entre los alergólogos^{7,11,12}. Una prueba negativa tiene un alto valor predictivo para tolerancia. El punto de corte que prediga positividad no está en el momento actual claramente definido^{13,17}.

3. Prueba de Provocación/Tolerancia:

La prueba de provocación/tolerancia se realizará siempre de forma controlada, preferentemente en medio hospitalario o en un lugar dotado de personal y medios para tratar una reacción adversa de gravedad, en ocasiones, imprevisible. Una reacción adversa en los meses previos se considera una contraindicación de la provocación y permite, en sí misma, confirmar el diagnóstico como actual.

La frecuencia con que debe realizarse la prueba de provocación/tolerancia no está establecida pero una buena aproximación es la anual en los 4-5 primeros años. Siempre se realizará previamente una valoración clínica (respuesta a transgresiones o mínimos contactos) y un estudio inmunoalérgico.

4. Historia Natural:

En la primera infancia, la alergia a PLV mediada por IgE tiene buen pronóstico a corto-medio plazo.

Una vez establecido el diagnóstico, la tolerancia debe ser periódicamente evaluada.

La instauración de la tolerancia se establece muy rápidamente en una primera etapa con un enlentecimiento posterior. A los 12 meses se ha establecido la tolerancia ya en el 30% de los pacientes, a los 24 en el 70%, a los 36 meses en el 80% y a los 48 en el 86%^{7,18}. La no tolerancia a partir de los 3-4 años es un factor de mal pronóstico para la evolución.

La asociación de alergia a PLV con otras alergias alimentarias es alta. En el primer año de vida no es rara la asociación con sensibilización, con o sin clínica, con proteínas de huevo que, en algunas series⁷, se confirma mediante provocación controlada en el 47% de los niños. A lo largo del tiempo surgen nuevas sensibilizaciones con algún otro alimento hasta en el 52,5% de los pacientes. El tipo de alimentos implicados depende de los hábitos dietéticos de la población. En cuanto a otras patologías alérgicas, en el seguimiento a largo plazo se objetiva, en algún momento a lo largo de la evolución, dermatitis atópica en el 41,7% de los pacientes, asma en el 24% y sensibilización a inhalantes con clínica relacionada de tipo asma o rinitis en el 29%. La aparición de síntomas por ingestión inadvertida de leche como alimento oculto es referida hasta por el 35% de los niños.

En pacientes con alergia persistente a PLV (edad superior a 3 años) está descrita¹⁹ la alergia asociada a otros alimentos no lácteos en el 64% de los pacientes, sobre todo huevo (94%) y pescados (77%). Se asoció asma en el 72,7% y sensibilización a inhalantes en el 81,8%.

ALERGIA A PLV NO MEDIADA POR MECANISMO IgE

(incluye cuadros referidos anteriormente en la literatura como intolerancia)

• PREVALENCIA

La prevalencia de las reacciones adversas a PLV no mediadas por IgE no se conoce con exactitud, debido al gran número de cuadros clínicos existentes y el conocimiento de nuevas formas de expresión, la confusión en la terminología y la dificultad para el diagnóstico de confirmación por el carácter transitorio de estas sensibilizaciones. Se estima que en el primer año podría ser del 4,4%, decreciendo con la edad hasta 0,4% en el cuarto año²⁰. En un estudio retrospectivo realizado en nuestro país, en una consulta especializada de Gastroenterología y Nutrición se encontró una frecuencia del 5,49% de reacciones adversas a alimentos, de las que el 3,5% correspondían a reacciones no mediadas por IgE²¹.

La prevalencia de los distintos cuadros clínicos de alergia a PLV no mediada por IgE es muy variable. Mientras que las esofagitis, gastritis y gastroenterocolitis eosinofílicas suelen ser casos esporádicos, el síndrome de malabsorción o enteropatía inducida por PLV frecuente hace unos años (1,09% recién nacidos vivos) ha disminuido hasta el 0,2% en 1995²². Sin embargo, los casos de colitis, que pueden ser familiares, han aumentado mucho aunque desconocemos su incidencia exacta. Se estima que hasta un 15-20% de los casos de cólico del lactante pueden responder a la retirada de PLV²³.

• PROCEDIMIENTOS DIAGNÓSTICOS

El grupo de trabajo de Criterios Diagnósticos de la Alergia Alimentaria de la Sociedad Europea de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica (ESPGAN)²⁴ y el de Manifestaciones Gastrointestinales de las Reacciones Inmunológicas a Alimentos²⁵ recomienda basar el diagnóstico en tres pilares:

1. Historia clínica compatible.
2. Demostración de alteraciones morfológicas o funcionales digestivas, y test inmunológicos en los que no se confirma la sensibilización mediada por IgE. En algunos casos puede detectarse IgE pero no se demuestra relación causal o sólo parcialmente.
3. La prueba de provocación/tolerancia controlada debe valorarse inicialmente en el diagnóstico si la clínica es dudosa y a medio plazo en la evolución.

1. Clínica

Las manifestaciones clínicas pueden ser muy variables tanto en gravedad como en relación con la región anatómica afectada que puede incluir desde la boca al ano.

Las reacciones pueden ser generalizadas y que comprometan el estado general del paciente, localizadas exclusivamente a nivel digestivo o con más frecuencia, con síntomas asociados, sobre todo cutáneos (eritema, urticaria, eczema) y a veces respiratorios y neurológicos (insomnio, irritabilidad)²⁴. A diferencia de los niños con alergia IgE mediada, estos pacientes presentan frecuentemente malnutrición, que en los casos más graves pueden precisar soporte nutricional enteral y/o parenteral y la administración de corticoides para controlar los síntomas.

Existen numerosos cuadros clínicos: esofagitis, gastritis y gastroenterocolitis eosinofílicas; enteroco-

litis; colitis o proctitis alérgica; enteropatía por sensibilización a PLV, cólico del lactante, estreñimiento.

1.a. Esofagitis, gastritis y gastroenterocolitis eosinofílicas²⁶:

Pueden aparecer a cualquier edad, desde la infancia hasta la adolescencia, con síntomas según el área afectada de tipo disfagia, vómitos postprandiales, rechazo del alimento o anorexia, saciedad temprana, dolor abdominal, irritabilidad, alteración del sueño, hematemesis, falta de respuesta al tratamiento habitual del reflujo, pérdida de peso y/o fallo de crecimiento. En algunos casos de gastritis o gastroenterocolitis puede haber edema generalizado secundario a hipoalbuminemia por enteropatía pierde proteínas, a menudo, en presencia de mínimos síntomas gastrointestinales como vómitos y diarrea. Pueden precisar la administración de corticoides para controlar la sintomatología ya que, en ocasiones, la respuesta a la retirada de PLV es tardía.

1.b. Enterocolitis²⁷:

Es la forma particularmente grave de la reacción gastrointestinal a PLV. Se presenta en niños generalmente en el primer mes de vida, con un cuadro severo de vómitos y diarrea acuosa y a veces con sangre, que lleva con frecuencia a deshidratación, hipotensión y shock. Se observa también aspecto séptico, dolor abdominal, irritabilidad y fallo de crecimiento.

1.c. Colitis o proctocolitis eosinofílica²⁸:

Aparece en niños de 2 a 8 semanas de edad, con frecuencia alimentados al pecho, y se manifiesta como heces normales o blandas con hebras de sangre y posterior sangrado rectal. Suelen presentar buen estado general, ganancia de peso y crecimiento normal, ausencia de vómitos y distensión abdominal.

1.d. Síndrome de malabsorción o enteropatía inducida por PLV²⁹:

Se presenta en los primeros meses de vida con un cuadro de diarrea crónica, vómitos, pérdida de peso y fallo de crecimiento similar a la enfermedad celíaca.

1.e. Cólico del lactante³⁰:

Cuadro de alteración del comportamiento caracterizado por crisis de llanto y agitación con enrojecimiento, encogimiento de piernas y aerocolia, al menos 3 horas al día, 3 días a la semana y durante 3 semanas, en el que no se ha demostrado causa digestiva. Típicamente se presenta a última hora de la tarde, hecho que en los niños alimentados al pecho podría explicarse por sensibilización a PLV a través de la lactancia materna, (la beta-lactoglobulina aparece en la leche de

mujer 4 horas después de la ingestión, pero la mayor cantidad se segrega 8-12 horas más tarde). En los niños con lactancia artificial no habría ritmo horario. Se acompaña de alteraciones del sueño e irritabilidad. Entre un 15 y 20% de los lactantes con cólico responden a la dieta de exclusión de PLV.

1.f. Estreñimiento³¹:

El estreñimiento crónico idiopático se ha descrito recientemente como expresión aislada en niños mayores, muchos de ellos con irritabilidad y otros síntomas sugestivos de hipersensibilidad a PLV, transitorios, durante el primer año de vida.

2. Diagnóstico anatomopatológico y de técnicas de laboratorio²⁵

En los datos de laboratorio se puede objetivar aumento de VSG, leucocitosis, eosinofilia periférica hasta en el 50 % de los casos sobre todo en gastritis, enterocolitis y proctocolitis y, dependiendo de la gravedad del cuadro, acidosis, anemia, datos de malabsorción y enteropatía pierde proteína (hipoalbuminemia, hipogammaglobulinemia, linfopenia). El estudio de heces puede mostrar malabsorción de grasas, carbohidratos y pérdida sanguínea.

En esofagitis, gastritis y enterocolitis, se encuentra aumento de IgE específica para alimentos hasta en el 50-70% de los casos.

Los datos endoscópicos varían según la zona. El estudio anatomopatológico muestra con frecuencia infiltración de eosinófilos, microabscesos eosinófilos en las criptas cólicas y atrofia vellositaria de distintos grados en el intestino delgado. Estos hallazgos en absoluto son patognomónicos.

3. Prueba de provocación /tolerancia controlada

En general, la respuesta a la prueba de provocación no suele ser inmediata, reaccionando precozmente (≤ 2 horas) sólo el 5% de los pacientes²¹. Se realizará en medio hospitalario, con una frecuencia cada 18-24 meses tras haber realizado previamente una valoración clínica y de la respuesta a trasgresiones o mínimos contactos. Una reacción adversa en los meses previos se considera una contraindicación de la provocación y permite en sí misma confirmar el diagnóstico.

4. Historia natural

La evolución de las reacciones adversas a PLV no mediadas por IgE, es la obtención de tolerancia más precoz que los cuadros con alergia IgE, resolviéndose

según la gravedad del cuadro (a mayor gravedad, intolerancia más prolongada) y en función inversa a la edad de comienzo. El cuadro más benigno parece ser la proctocolitis, que prácticamente se resuelve entre el primer y 2º año de vida y la esofagitis que lo hace en el 80% de los casos en este tiempo y casi todos a los 24 meses. Los cuadros de enterocolitis se resuelven en el 50% a los 18 meses y el 85-90 % a los 36 meses²⁵⁻²⁹.

Se objetivan también sensibilizaciones, con clínica provocada por otros alimentos como huevo, soja, cereales, pescado, aves, frutos secos y también hidrolizados²⁷.

CRITERIOS DE DERIVACIÓN

El buen pronóstico a medio plazo, la facilidad del tratamiento de sustitución, la escasa gravedad de algunos casos y los problemas para un acceso rápido a la atención especializada condicionan en muchas ocasiones el que los pacientes no se remitan al alergólogo o al gastroenterólogo o se deriven tardíamente.

Sin embargo, antes de realizar una dieta prolongada, resulta imprescindible realizar un diagnóstico preciso que debe ser periódicamente reevaluado mediante provocación controlada.

Además, es criterio de derivación obligado en los pacientes con clínica digestiva, aunque no se acompañe de alteración del estado general, la existencia de malnutrición y el sangrado rectal, éste último porque obliga a la realización de colonoscopia. Los niños con cólico pueden ser sometidos a tratamiento de prueba durante 7-14 días para valorar la posible implicación de las PLV.

Por otra parte, la alergia a leche no se comporta necesariamente como un proceso autolimitado sino, en muchos casos, marca el comienzo de la llamada "marcha atópica", con alergia a otros alimentos, dermatitis atópica y asma. Todo ello hace necesario un control lo más precoz posible por el alergólogo.

TRATAMIENTO DE LOS CUADROS DE ALERGIA A PLV

El único tratamiento actual es la retirada de las proteínas de leche de vaca de la dieta y su sustitución por un producto nutricionalmente adecuado y que no provoque reacciones adversas. Existen varias posibilidades de tratamiento:

1. *Lactancia Materna*. En aquellos lactantes alimentados al pecho, éste debería mantenerse, siempre y cuando la madre retire de su dieta las PLV y otros alimentos implicados y tome

suplementos de calcio y vitaminas³². En ocasiones puede ser necesario durante 2-3 días administrar un producto de sustitución, mientras la madre se vacía la mama tras iniciar la dieta de exclusión.

2. Las PLV pueden *sustituirse* por otras de distinto origen, tanto animal como vegetal.
 - a) La leche de otras especies de mamíferos disponibles en nuestro país como la cabra y la oveja no está indicada porque frecuentemente existe reactividad cruzada clínica e inmunológica con las PLV^{33,34}.
 - b) Fórmulas vegetales a base de proteínas de soja.

Existen recomendaciones para su composición elaboradas por el Comité de Nutrición de la Academia Americana de Pediatría³⁵ y de la Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica³⁶ y están reguladas por la normativa comunitaria como preparados de inicio y continuación^{37,38}.

La materia prima es el aislado proteico de soja tratado con calor y adicionado de l-metionina, l-carnitina y taurina. El componente graso proviene de aceites vegetales, y el hidrocarbonado contiene polímeros de glucosa, almidón o sacarosa, y está exento de lactosa por ser fórmulas de origen vegetal. El contenido en fitatos y otros compuestos de la soja disminuye la biodisponibilidad de iones divalentes (zinc, calcio, magnesio, hierro y cobre) y del yodo, lo que obliga a aumentar la cantidad de estos elementos. Las fórmulas de soja son ricas en aluminio, lo que contraíndica su uso en recién nacidos prematuros o con alteraciones renales porque disminuye la mineralización ósea³⁵. También contienen manganeso y fitoestrógenos que hasta el momento no se han relacionado con efectos no deseables a largo plazo. Son productos de aceptable palatabilidad y coste bajo. En la Tabla I se especifican las características de las fórmulas y los productos comercializados.

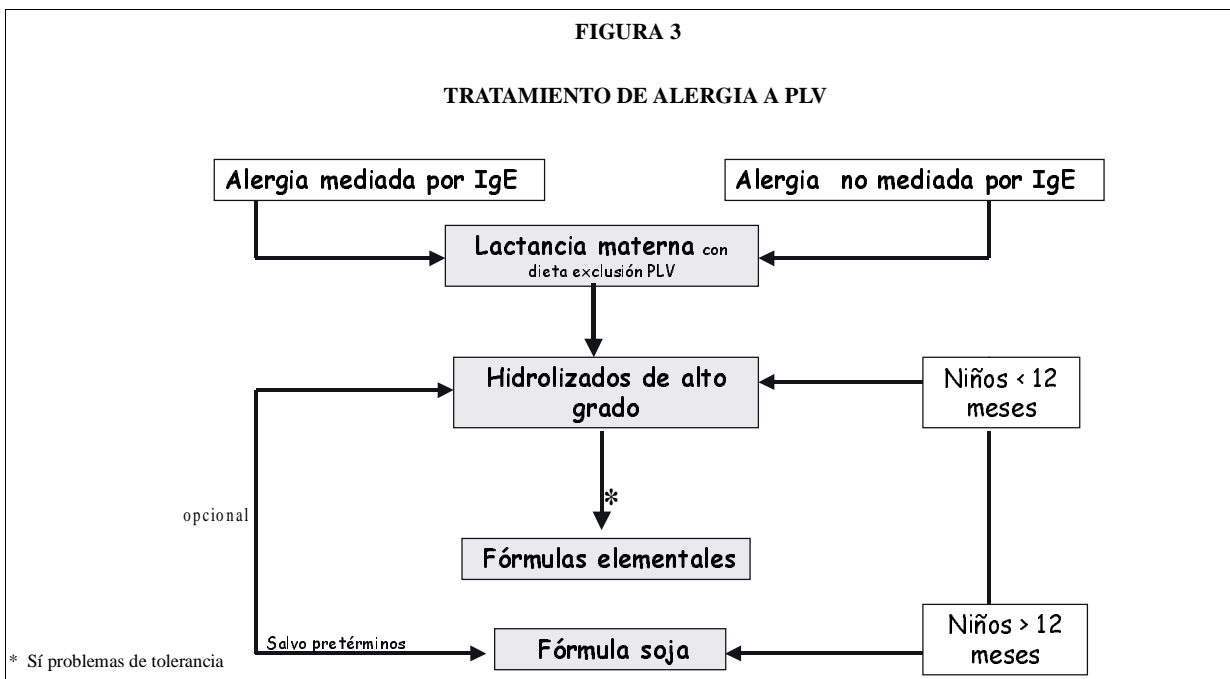
Aunque la proteína de soja no tiene reactividad cruzada con la leche de vaca es un antígeno potencial y se ha descrito enteropatía sensible a PLV asociada a otras proteínas, entre ellas la soja^{22,32}.

Por todo ello, las *fórmulas de soja* pueden indicarse desde el primer momento^{22,32}, en aquellos niños que habiendo nacido a término presentan alergia mediada por IgE, pero no se darán antes de los 12 meses en niños con clínica digestiva en los que se sospecha sensibilización no mediada por IgE. No están indicadas en el tratamiento del cólico del lactante³² (ver figura 3).

TABLA I
CARACTERÍSTICAS DE LAS FÓRMULAS DE SOJA Y FÓRMULAS COMERCIALIZADAS

	FÓRMULAS DE SOJA	PRODUCTOS COMERCIALIZADOS (Nombre comercial/Laboratorio)
• PROTEÍNAS	Aislado proteico de soja l-metionina, l-carnitina, taurina	Alsoy (Nestlé) Blemil Plus 1y 2 soja (Ordesa) Isomil (Abbott) Miltina Soja (Milte) Nutribén soja SMA (Alter) Nutrisoja (Nutricia) Prosobee (Mead Johnson) Som 1 y 2 (Milupa) Velactín (Novartis)
• GRASAS	Vegetal (LCT*)	
• CARBOHIDRATOS	NO LACTOSA Polímeros de glucosa, almidón, sacarosa	

(*)=LCT: triglicéridos de cadena larga.



Otros productos dietéticos llamados leches vegetales como son los preparados de almendras o batidos de soja no están indicados en la alimentación del niño pequeño.

1) Fórmulas hidrolizadas derivadas de PLV

Las PLV pueden someterse a distintos procesos (hidrólisis enzimática con calentamiento y ultrafiltrado) que alteran sus propiedades físico-químicas. Se obtienen así preparados de alto grado de hidrólisis, con menos antigenicidad y alergenidad que la proteína natural. Sin embargo, contienen péptidos de bajo peso molecular que pueden conservar epítopos que

justifican infrecuentes reacciones de hipersensibilidad^{39,43}.

Dependiendo de la composición del resto de los principios inmediatos podemos distinguir (Tabla II), dietas semielementales y aquellas denominadas extensamente hidrolizadas^{23,25,26,28,29}. En estas últimas, la adición de lactosa, que podría estar contaminada con caseína, puede ocasionar problemas de tolerancia. La mayoría de los productos comercializados reúnen las características de las fórmulas semielementales (Tabla III).

Los hidratos de carbono de las fórmulas semielementales pueden ser polímeros de glucosa, almidón y

TABLA II

COMPOSICIÓN EN PRINCIPIOS INMEDIATOS DE LAS FÓRMULAS DE INICIO, LOS HIDROLIZADOS DE ALTO GRADO Y LAS FÓRMULAS ELEMENTALES

	FÓRMULAS INICIO	FÓRMULAS SEMIELEMENTALES	FÓRMULAS EXTENSAMENTE HIDROLIZADAS	FÓRMULAS ELEMENTALES
• PROTEÍNAS	Caseína/ Seroproteínas 40/60	Alto grado de hidrólisis	Alto grado de hidrólisis	Aminoácidos sintéticos
• GRASAS	LCT*	MCT*/LCT*	LCT*	MCT*/LCT* ó LCT*
• CARBOHIDRATOS	Lactosa	Polímeros de glucosa, almidón, sacarosa	Preferentemente lactosa	Polímeros de glucosa, almidón, sacarosa

(*)= **MCT**: Triglicéridos de cadena media. **LCT**: Triglicéridos de cadena larga.

TABLA III

CARACTERÍSTICAS DE LOS PREPARADOS DE ALTO GRADO DE HIDRÓLISIS COMERCIALIZADOS

Nombre comercial	GRASAS	CARBOHIDRATOS
• HIDROLIZADOS DE CASEÍNA		
Nutramigen (Mead Johnson)	Vegetal LCT	Polímeros de glucosa Almidón
Nutribén hidrolizada (Alter)	Vegetal LCT	Polímeros de glucosa
Pregestimil (Mead Johnson)	Vegetal LCT/ MCT (55%)	Polímeros de glucosa Almidón
• HIDROLIZADOS DE SEROPROTEÍNAS		
Alfaré (Nestlé)	Láctea Vegetal LCT/MCT (48%)	Polímeros de glucosa Almidón
Almirón Pepti (Nutricia)	Vegetal LCT	Polímeros de glucosa Lactosa
Nieda Plus (Abbott)	Vegetal LCT/MCT (20%)	Polímeros de glucosa Sacarosa
Peptinaut Junior (Nutricia)	Vegetal LCT/MCT (50%)	Polímeros de glucosa
• HIDROLIZADOS DE CASEÍNA/SEROPROTEÍNAS		
Blemil Plus FH (Ordesa)	Vegetal LCT/MCT (15%)	Polímeros de glucosa Almidón
Damira (Novartis)	Vegetal LCT/MCT (22%)	Polímeros de glucosa Almidón
• HIDROLIZADO DE SOJA Y COLAGENO		
Pregomín (Milupa)	Vegetal LCT	Polímeros de glucosa Almidón

sacarosa, ésta última mejora la palatabilidad y utiliza un mecanismo de absorción distinto al de los anteriores. Como estas fórmulas no contienen lactosa es posible que pueda comprometerse el desarrollo de

una microflora adecuada en el colon. Durante mucho tiempo se pensó que también podría alterarse la absorción de calcio, aunque los últimos estudios no lo confirman⁴⁴.

La grasa de estos preparados contiene una cantidad variable de MCT, más fácilmente absorbible que los triglicéridos de cadena larga por no precisar de las secreciones biliares y pancreáticas. Es importante que los ácidos grasos esenciales se aporten de forma equilibrada y en cantidad mínima suficiente.

Las fórmulas semielementales estarían indicadas en los niños con hipersensibilidad a PLV con clínica digestiva, mientras que las extensamente hidrolizadas se deberían administrar en los pacientes con reacciones mediadas por IgE cuya función digestiva es normal. Estas fórmulas también están indicadas en el tratamiento del cólico del lactante (ver Figura 3).

El uso de hidrolizados de bajo grado (fórmulas HA) está absolutamente contraindicado, por la cantidad de reacciones que pueden provocar debido a su bajo grado de hidrólisis.

a) Fórmulas elementales

Cuando los pacientes están muy sensibilizados o no se obtiene respuesta con las fórmulas hidrolizadas, debe utilizarse una fórmula elemental a base de aminoácidos sintéticos^{22,41,42} (ver Figura 3). Entre otros cuadros, las esofagitis y gastritis eosinofílicas de niños mayores, y hasta un 20 % de los lactantes con enterocolitis o enteropatía suelen precisarlas porque no responden a los hidrolizados.

La composición de estas fórmulas en cuanto a carbohidratos y grasas es similar a las de los hidrolizados de alto grado, comentados en el apartado anterior, teniendo también en común su coste alto y escasa palatabilidad. En la siguiente Tabla IV se resumen las características de los productos disponibles en el mercado.

TABLA IV
FÓRMULAS ELEMENTALES

Nombre comercial	GRASAS	CARBOHIDRATOS
Damira Elemental, Vivonex pediátrico (Novartis)	Vegetal LCT/MCT (68%)	Polímeros de glucosa Almidón
Neocate (SHS)	Vegetal LCT/MCT (5%)	Polímeros de glucosa
Neocate Advance (SHS)	Vegetal LCT/MCT (25%)	Polímeros de glucosa
Nutri 2000 junior (Nutricia)	Vegetal LCT/MCT (1,3%)	Polímeros de glucosa

Aunque la evolución a corto y medio plazo de estos pacientes es favorable, cualquiera de las fórmulas especiales comentadas debe mantenerse el menor tiempo posible. Por ello es necesario controlar cuidadosamente a estos niños para cambiar a una fórmula normal en cuanto se demuestre tolerancia.

En los pacientes malnutridos, la administración de estas fórmulas debe iniciarse de forma lenta y progresiva para evitar posibles efectos secundarios digestivos sobre todo en forma de diarrea. Habitualmente, las características de las heces varían por cambios en el patrón de hormonas gastrointestinales.

Todos los preparados para la alimentación del lactante con reacciones de hipersensibilidad a PLV hasta los 2 años de edad, están financiados por el Sistema Nacional de Salud según recoge la Orden Ministerial de 2 de junio de 1998 (BOE 139 de 11-06-1998). La primera indicación y prescripción debe realizarse por médicos especialistas hospitalarios o por los que determine el Instituto Nacional de la Salud (actual Instituto Nacional de gestión Sanitaria) o los servicios de Salud

de las Comunidades Autónomas, según un informe tipo similar en todo el territorio español en el que consten: datos de paciente, del facultativo que indica el tratamiento, del diagnóstico, del tipo de tratamiento y seguimiento.

En los niños que siguen presentando hipersensibilidad a la leche a partir de los 2 años de edad, es necesario un informe anual del médico responsable.

BIBLIOGRAFÍA

- Johansson SGO, Hourricane JOB, Bousquet J, Bruijnzeel-Koomen C, Dreborg S, Hahtela T, et al. Position paper. A revised nomenclature for allergy. *Allergy* 2001; 56:813-824.
- Sanz Ortega J, Martorell A, Michavilla A, Nieto A y Grupo de Trabajo para Alergia Alimentaria. Estudio de la incidencia de alergia mediada por IgE frente a la proteína de leche de vaca en el primer año de vida. *An Esp Pediatr* 2001;53:536-539.
- Host A, Halken SA. A prospective study of cow milk allergy in danish infants during the first 3 years of life. *Allergy* 1990;45:587-596.

4. de Jong MH, Scharp-van der Linden VTM, Aalbersen RC, Oosting J, Tijssen JP, de Groot CJ. Randomised controlled trial of brief neonatal exposure to cow's milk on the development of atopy. *Arch Dis Child* 1998; 79:126-130.
5. Saarinen KM, Savilahti E. Infant feeding patterns affect the subsequent immunological features in cow's milk allergy. *Clin Exp Allergy* 2000;30:400-406.
6. Ibáñez MD, Alonso E, Blanco C, Cisteró AM, Cuesta J, Fernández-Rivas M, et al. Comité de Reacciones Adversas a Alimentos. Metodología diagnóstica en alergia a alimentos. *Allergol Immunol Clin* 1999;14: 50-62.
7. Alonso Lebrero E, Fernández Moya L, Somoza Álvarez ML. Alergia a leche y huevo en niños. *Allergol Immunol Clin* 2001; 6:96-110.
8. Iacono G, Carroccio A, Cavataio F, Montalto G, Kazmierska I, Lorello D et al. Gastroesophageal reflux and cow's milk allergy in infants: A prospective study. *J Allergy Clin Immunol* 1996;97:822-827.
9. Ibáñez MD, Martínez M, Muñoz MC, Rosales MJ, Alonso E, Laso MT. Valoración de las pruebas diagnósticas en alergia a alimentos. *Allergol et Immunopathol* 1996;24:6-17.
10. Coombs RRA, Holgate ST. Allergy and cot death: with special focus on allergic sensitivity to cow's milk and anaphylaxis. *Clin Exp Allergy* 1990;20:359-366.
11. Sporick R, Hill DJ, Hosking CS. Specificity of allergens skin testing in predicting positive open food challenges to milk, egg, and peanut in children. *Clin Exp Allergy* 2000;30:1540-1546.
12. Sampson H, Ho DG. Relationship between food-specific IgE concentrations and the risk of positive food challenges in children and adolescents. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 100: 444-451.
13. García Ara C, Boyano T, Díaz-Pena JM, Martín Muñoz F, Reche-Frutos M, Martín Esteban N. Specific IgE levels in the diagnosis of immediate hypersensitivity to cow's milk protein in the infant. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:185-190.
14. Sicherer SH, Sampson H A. Cow's milk protein-specific IgE concentrations in two age groups of milk-allergic children and in children achieving clinical tolerance. *Clin Exp Allergy* 1999; 29:507-512.
15. Sampson H A. Utility of food-specific IgE concentration in predicting symptomatic food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107: 891-896.
16. Dutau G. Allergies alimentaires et alternatives diagnostiques: test de provocation labial, test de provocation oral. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2000; 40: 728-741.
17. Isolauri E, Turjanmaa K. Combined skin prick and patch testing enhances identification of food allergy in infants with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 91:9-15.
18. García Ara C, Boyano T, Martín Esteban M, Martín Muñoz F, Díaz Pena J M, Ojeda Casas JA. Actitud terapéutica y pronóstico en la alergia a alimentos. *Allergol et Immunopathol* 1996; 24:31-35.
19. Alvarado MI, Alonso E, G^a Alvarez M, Ibáñez MD, Laso MT. Persistencia de sensibilización a proteínas de leche de vaca: estudio clínico. *Allergol et Immunopathol* 2000;28:189.
20. Dean T. Prevalence of allergic disorders in early childhood. *Pediatr Allergy Immunol* 1991;8(S10):27-31.
21. Bousoño C. Mesa redonda: Alergia e intolerancia alimentaria. Principales formas clínicas de presentación. *Bol Pediatr* 1999;39:148-151.
22. Vitoria JC, Dalmau J, Ros L, Olivera JE, Sánchez-Valverde F. Grupo de Trabajo de la Sociedad Española de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica. Enteropatía sensible a proteínas de leche de vaca. *An Esp Pediatr* 1995;42:355-360.
23. Hill DJ, Hudson IL, Sheffield LJ, Shelton MJ, Hosking CS. A low allergen diet is a significant intervention in infantile colic: results of a community-based study. *J Allergy Clin Immunol* 1995;96:886-892.
24. The European Society for Paediatric Gastroenterology and Nutrition Working Group for the Diagnostic Criteria for Food Allergy. Diagnostic criteria for food allergy with predominantly intestinal symptoms. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1992;14:108-112.
25. Sampson HA, Anderson JA. Summary and recommendations: Classification of gastrointestinal manifestations due to immunologic reactions to foods in infants and young children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 30(S1):S87-S94.
26. Kelly KJ. Eosinophilic gastroenteritis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000;30(S1):S28-S35.
27. Sicherer SH. Food protein-induced enterocolitis syndrome: Clinical perspectives. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000;30(S1):S45-S49.
28. Lake AM. Food-induced eosinophilic proctocolitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000;30(S1):S58-S60.
29. Savilahti E. Food-induced malabsorption syndromes. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000;30(S1):S61-S66.
30. Lucassen PLBJ, Assendelft WJJ, Gubbels JW, van Eijck JTM, van Geldrop, Knuistingh Neven A. Effectiveness of treatments for infantile colic: systematic review. *BMJ* 1998; 316: 1563-1569.
31. Iacono G, Cavataio F, Montalto G, Cantarero MD, Notarbartolo A. Intolerance of cow's milk and chronic constipation in children. *N Engl J Med* 1998;339: 1100-1104.
32. American Academy of Pediatrics. Committee on Nutrition. Hypoallergenic infant formulas. *Pediatrics* 2000;106:346-349.
33. Spuerger E, Walter M, Schiltz E et al. Allergenicity of α -caseins from cow, sheep and goat. *Allergy* 1997;52: 293-298.
34. Bellioni-Businco B, Paganelli R, Lucenti P, Giampietro PG, Perborn H, Businco L. Allergenicity of goat's milk in children with cow's allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103:1191-1194.
35. American Academy of Pediatrics. Committee on Nutrition. Soy protein-based formulas: recommendations for use in infant feeding. *Pediatrics* 1998;101:148-153.

36. ESPGAN Committee on Nutrition. Aggett PJ, Haschke F, Heine W, Hernell O, Launiala K, Rey J et al. Comment on the composition of soy protein-based infant and follow-up formulas. *Acta Paediatr Scand* 1990;79: 1001-1005.
37. Commission of the European Communities. Commission directive 96/4 EC of 16 February 1996 amending directive 91/321/EEC on infant formulae and follow-up formulae. *Official Journal of the European Commission* 1996;39:12-16.
38. Commission of the European Communities. Commission directive 99/21 EC of 25 March 1999 on food for special medical purposes. *Official Journal of the European Commission* 1999;091:29-36.
39. ESPGAN Committee on Nutrition. Aggett PJ, Haschke F, Heine W, Hernell O, Koletzko B, Rey J et al. Comment on antigen-reduced infant formulae. *Acta Paediatr* 1993; 82:314-319.
40. Businco L, Dreborg S, Einarsson R, Giampietro PG, Host A, Keller KM et al. Hydrolysed cow's milk formulae. Allergenicity and use in treatment and prevention. An ESPACI position paper. *Pediatr Allergy Immunol* 1993;4:101-111.
41. Host A, Koletzko B, Dreborg S, Muraro A, Wahn U, Aggett P et al. Dietary products used in infants for treatment and prevention of food allergy. Joint statement of the European Society for Paediatric Allergology and Clinical Immunology (ESPACI) Committee on Hypoallergenic Formulas and the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) Committee on Nutrition. *Arch Dis Child* 1999;81:80-84.
42. Ballabriga A, Moya M, Martín Esteban M, Dalmau J, Doménech E, Bueno M et al. Recomendaciones sobre el uso de fórmulas para el tratamiento y prevención de las reacciones adversas a proteínas de leche de vaca. *An Esp Pediatr* 2001;54:372-379.
43. Martín Esteban M, Boné J, Martorell A, Nevot S, Plaza AM. Grupo de Trabajo sobre Alergia a Proteínas de Leche de Vaca de la Sociedad Española de Inmunología Clínica y Alergología Pediátrica. Reacciones adversas a proteínas de leche de vaca. *Pediatrika* 1998; 18:319-354.
44. Moya M, Lifschitz C, Ameen V, Euler AR. A metabolic balance study in term infants fed lactosa-containing or lactosa free formula. *Acta Paediatr* 1999;88:1211-1215.