



ALERGIA A LA PROTEÍNA DE LECHE DE VACA (APLV)

Dr. Roberto Cervantes Bustamante
Jefe del Servicio de Gastroenterología
y Nutrición



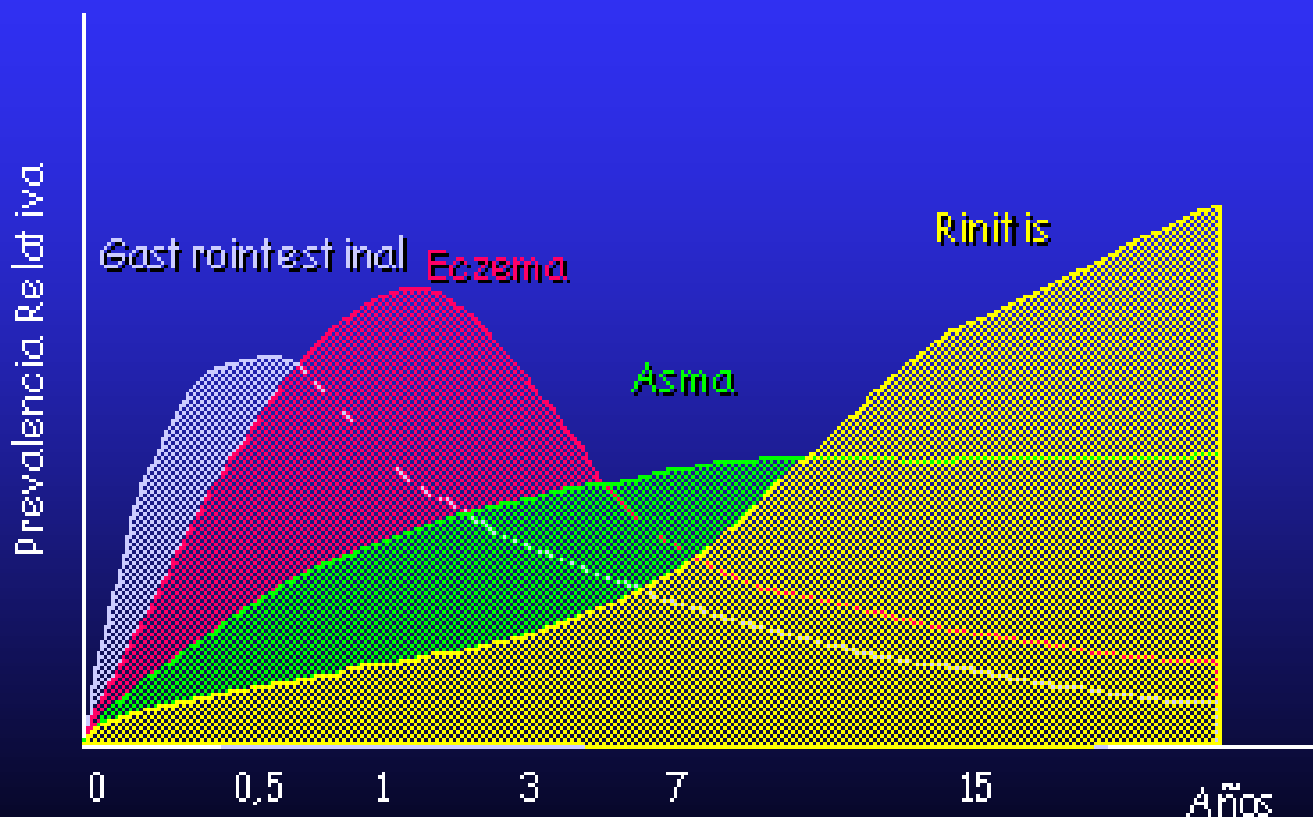
ALERGIA A LAS PROTEÍNAS DE LA LECHE DE VACA

DEFINICIÓN

“Reacción inmunológica a las proteínas extrañas de la leche de vaca, acompañada de signos y síntomas clínicos.”

Órgano de Choque de Acuerdo a Edad

La "Marcha" Alérgica



Saarinén UM, Kajesari M, Lancet 1995



TIPOS REACCIÓN

APLV

- Reacción de hipersensibilidad con respuesta inmunológica mediada por IgE
- Prevalencia 10-25%

- Reacción clínica con respuesta inmunológica independiente de IgE
- Prevalencia 75-90%

ALERGIA A LAS PROTEÍNAS DE LA LECHE DE VACA

PREVALENCIA

Mundial 2 – 12%

México 5-7 % ?

- **MAYOR FRECUENCIA**

En recién nacidos 80-90%

Primer año 95%

PREVALENCIA DE APLV

Autor	Lugar	Edad	Prevalencia
México			5-7?
Gerrard	Canadá	0-3 a	7.5%
Jakobson	Suecia	0-12m	1.9%
Bock	EUA	0-3 a	4%
Host	Dinamarca	0-3 a	2.2%
Tariq	Inglaterra	4 a	---
Hill	Australia	0-2 a	2.0%

ALERGIA A LAS PROTEÍNAS DE LA LECHE DE VACA

Sensibilización:

- In útero ?
- Lactancia materna (dieta materna)
- Lactancia artificial

Factores predisponentes

- Introducción temprana de alimentos
- Predisposición genética familiar:
 - 72% si ambos padres fueron atópicos
 - 12% sin antecedentes

ALERGIA A LAS PROTEÍNAS DE LA LECHE DE VACA

Condiciones clínicas asociadas a inmadurez y/o lesión de la barrera intestinal

- Prematurez
- Enterocolitis
- Diarrea por rotavirus
- Inflamación - Hipoxia-isquemia intestinal
- Desnutrición
- Inflamación
- Deficiencia de IgA

ALERGIA A LAS PROTEÍNAS DE LA LECHE DE VACA

TIPOS DE REACCIONES



Tipos de reacciones

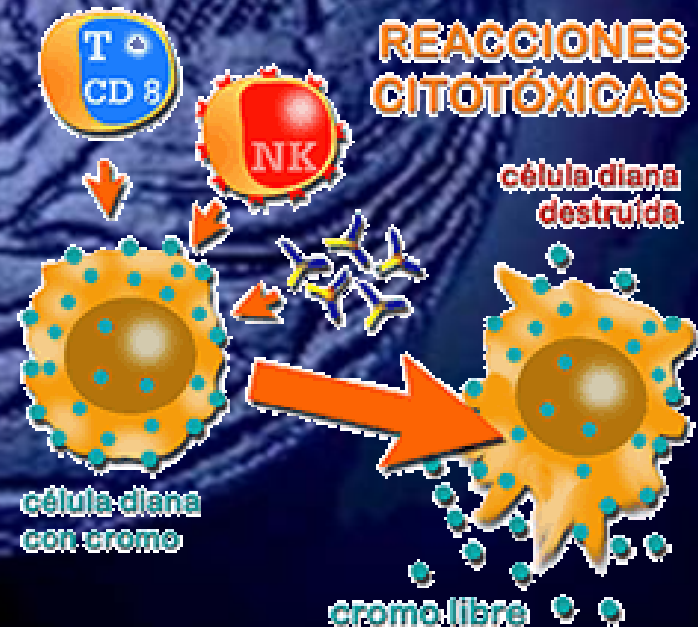
Tipo I

- Reacción alérgica dependiente y/o mediada por IgE
- Anafilaxia
- Asma
- Es la única con diagnóstico comprobable

Tipos de reacciones

Tipo II (citotoxicidad)

- Trombocitopenia



Tipos de reacciones

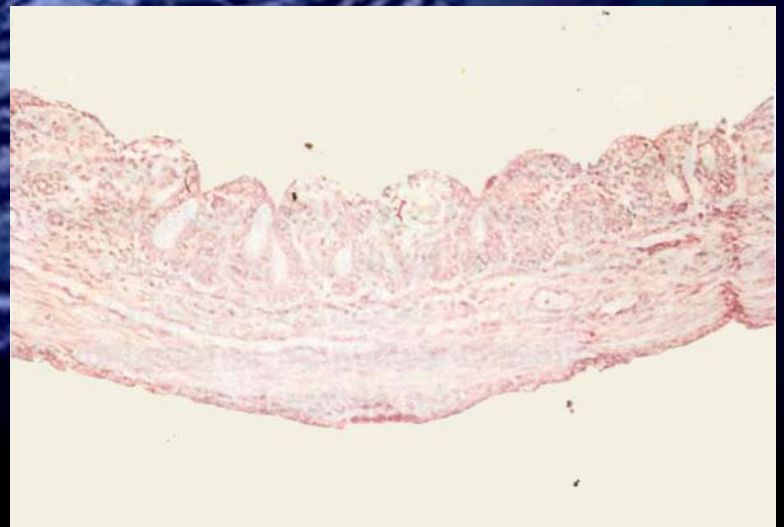
Tipo III (mediada por complejos Inmunes)

- Síndrome Wilson-Heiner-Lahey
- Enteropatía
- Alteraciones en riñones (ATR)
- Sangrado de tubo digestivo

Tipos de reacciones


Tipo IV (reacción mediada por células)

- Infiltrado linfocitario en intestino
- Atrofia de vellosidades
- Aumento de citocinas, células T, linfocinas
- Dermatitis Atópica



ALERGIA A LAS PROTEÍNAS DE LA LECHE DE VACA

CUADRO CLÍNICO

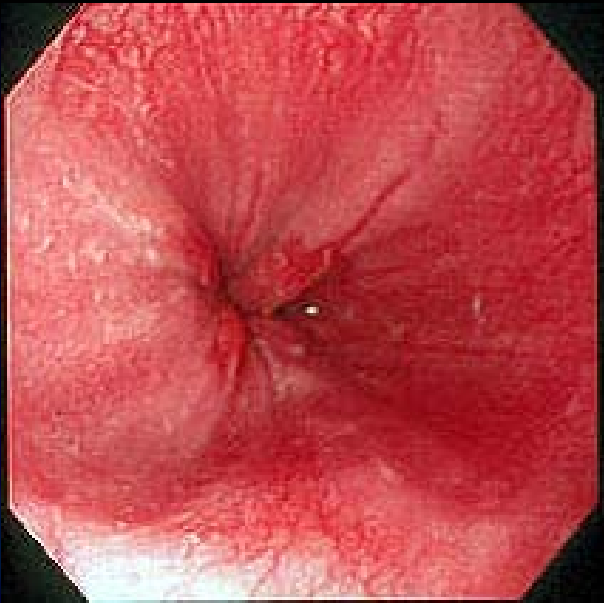
- **Gastrointestinales**
 - **Cutáneas**
 - **Respiratorias**
 - **Neurológicas**
 - **Sistémicas**
- 

ALERGIA A LAS PROTEÍNAS DE LA LECHE DE VACA

GASTROINTESTINALES

50-90%

- **Reflujo gastroesofágico**
- **Diarrea crónica**
- **Diarrea con moco y sangre**
- **Colitis alérgica**
- **Sangrado tubo digestivo**
- **Enteropatía perdedora de proteínas**



Esofagitis



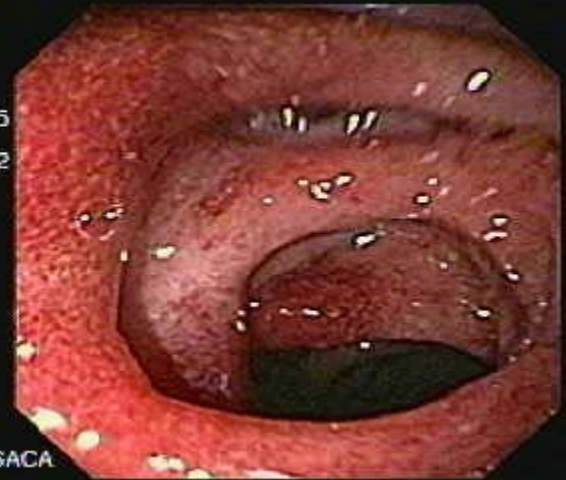
VC 332002

M 65
12/20/1936

03/06/2002
13:29:33

CVP:
D. F:
E:8 G:H

DR. MURRA SACA



Colitis

ALERGIA A LAS PROTEÍNAS DE LA LECHE DE VACA

GASTROINTESTINALES
REFLUJO GASTROESOFÁGICO
DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

- Vómito
- Hematemesis
- Sangrado oculto
- Disfagia
- Distensión abdominal
- Dolor abdominal
- Disquezia
- Constipación
- Psialorrea
- Rumiación
- Detención de peso

Cutáneas

(20-40%)

- Urticaria y Angioedema
- Dermatitis atópica
- Síndrome de alergia oral

ALERGIA A LAS PROTEÍNAS DE LA LECHE DE VACA

RESPIRATORIAS

10-15%

- Tos crónica
- Neumopatías
- Asma
- Cianosis
- Apneas
- Laringoespasmos
- Conato de muerte súbita

ALERGIA A LAS PROTEINAS DE LA LECHE DE VACA NEUROLÓGICAS

- **Irritabilidad**
- **Llanto nocturno**
- **Pseudoconvulsiones**
- **Trastornos del sueño**



RGE

APLV

Disfagia
Hematemesis
Melena
Rumiación
Naúsea/Vómito
Regurgitación
Bradycardia
Hipo
Síndrome de Sandifer
Aspiración
Laringitis/Estridor
Infecciones respiratorias
Roncus

Irritabilidad
Cólicos
Ansiedad de los padres
Rehusar dieta
Vómito
Regurgitación
Anemia ferropriva
Sibilancias
Apnea/SDR
Alteraciones del sueño

Diarrea
Heces con sangre
Rinitis
Congestión nasal
Anafilaxia
Constipación
Eccema/Dermatitis
Angioedema
Edema labial
Urticaria/Prurito

PRUEBAS DIAGNÓSTICAS

APLV

- Pruebas inmunológicas
 - IgE total
 - IgG específica
 - Prick
 - Prueba de parche
 - PRIST
 - RAST
 - MAST
- * Prueba de supresión y reto??????

ALERGIA A LAS PROTEINAS DE LA LECHE DE VACA

DIAGNÓSTICO

- PRUEBAS MEDIADAS POR IgE

Prueba de Prick.

La positividad hace diagnóstico de APLV?

- Sí, siempre y cuando se acompañe de cuadro clínico compatible.
- La negatividad excluye APLV?

No.

IgE total

RAST

ALERGIA A LAS PROTEÍNAS DE LA LECHE DE VACA

DIAGNÓSTICO

PRUEBA DE PARCHE

Retardada mediada por IgG

No IgG específica(tipo III y IV)

S 81% E 95% ?

ALERGIA A LAS PROTEINAS DE LA LECHE DE VACA

BIOPSIA INTESTINAL

Eosinófilos: > 60 x 6 campo de alto poder.
> 20 células por campo,
> 25% del infiltrado inflamatorio.

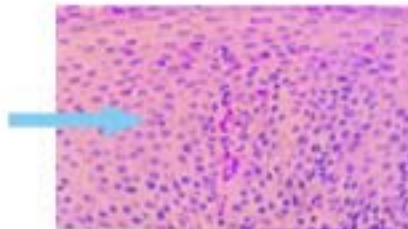
Eosinófilos intraepiteliales.

Abscesos eosinofílicos en criptas.

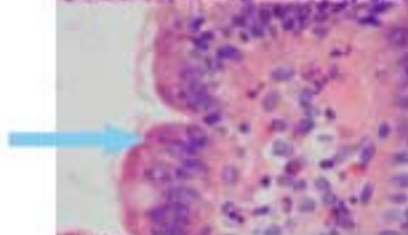
Clasificación

3M: 1F, 1-3 / 10 000

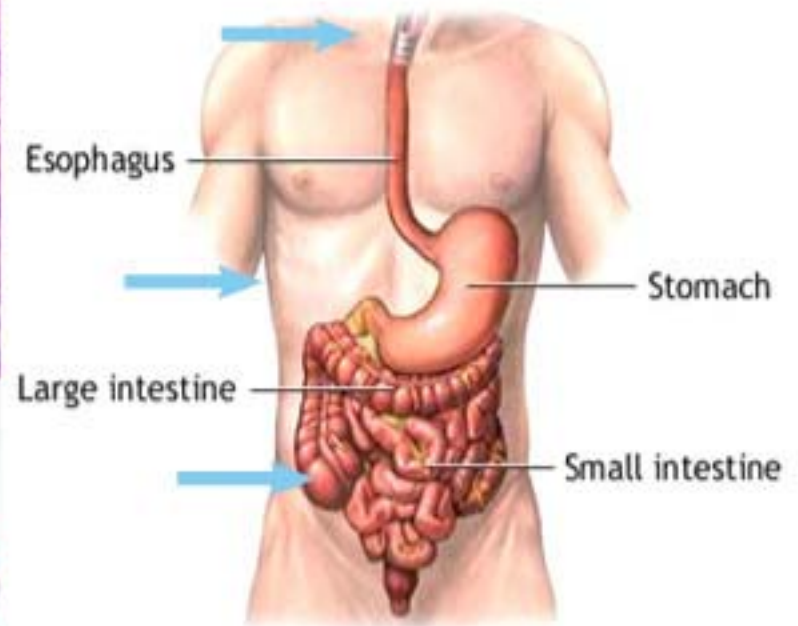
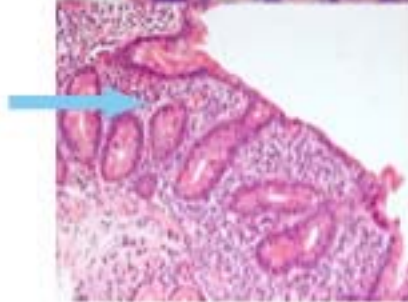
- Esofagitis Eosinofílica (25 hpf or > 15 hpf)

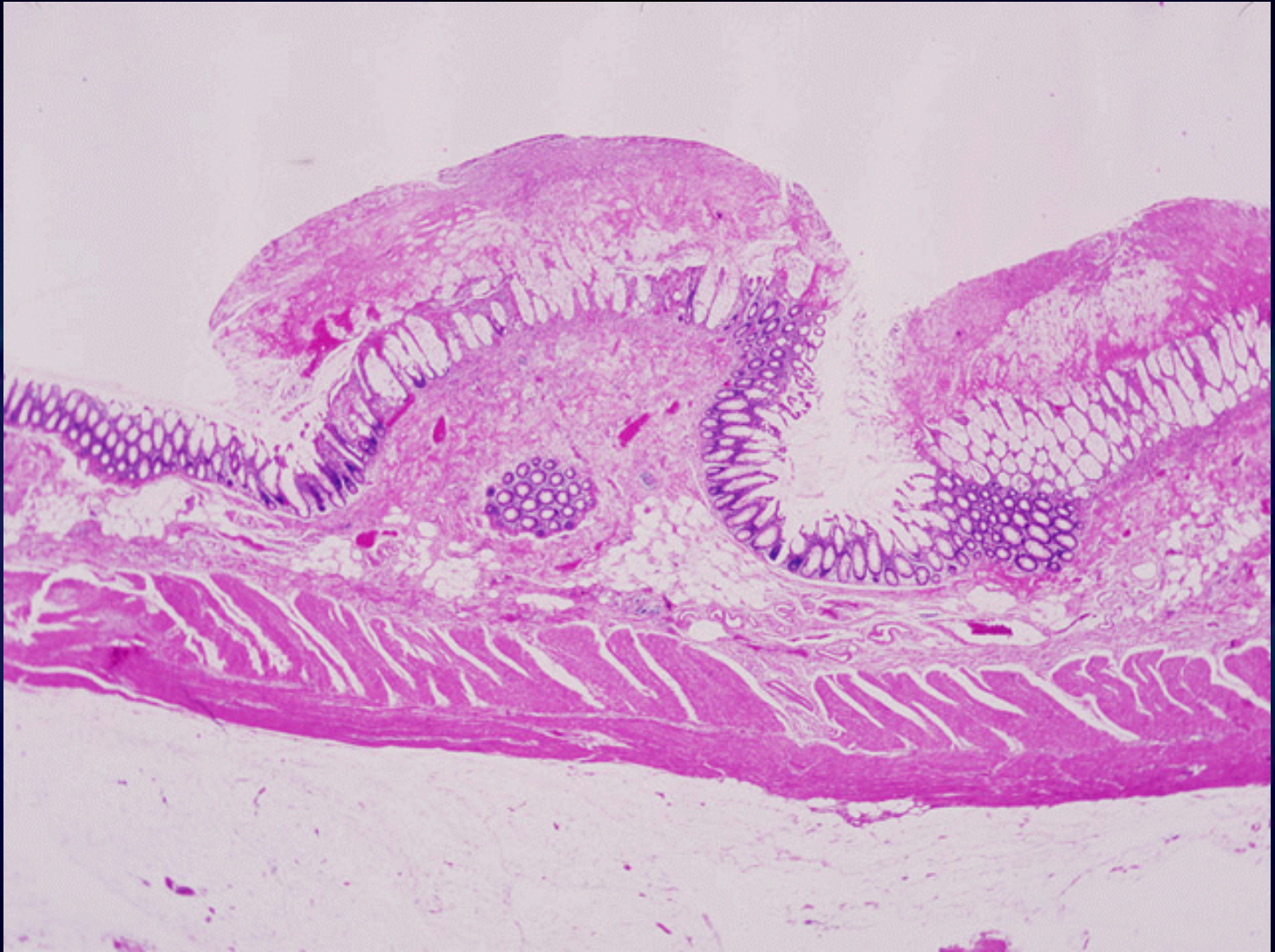


- Gastroenteropatía eosinofílica

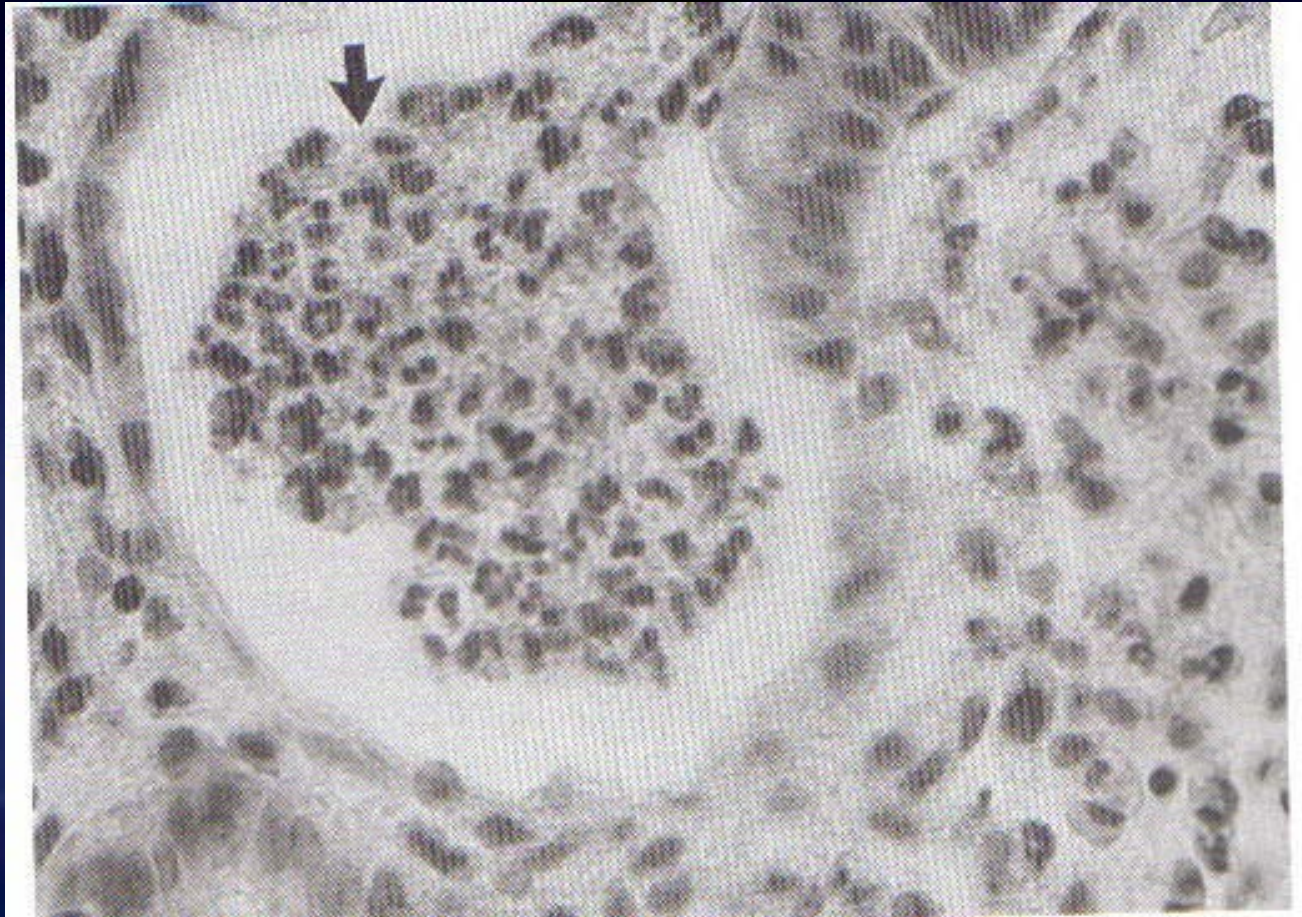


- Colitis eosinofílica

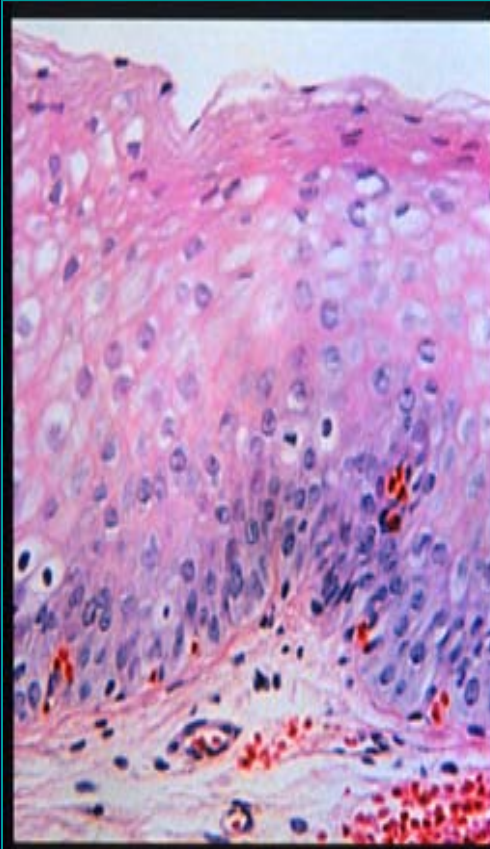




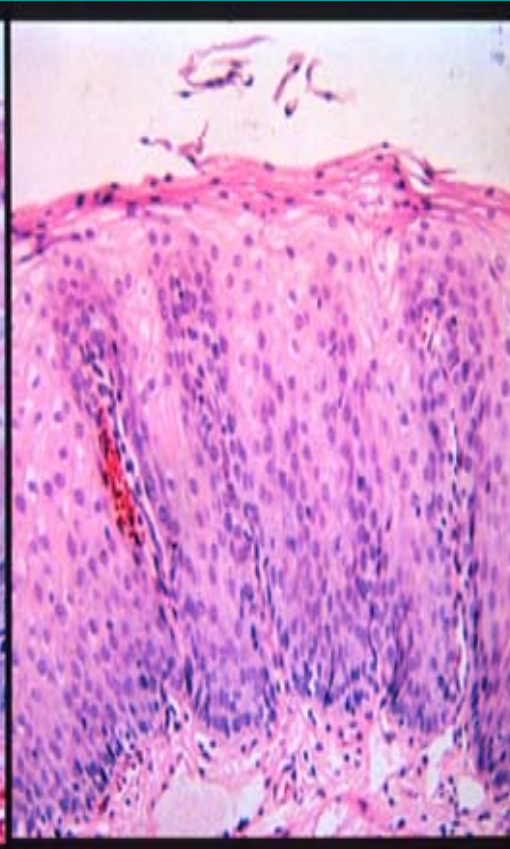
COLITIS EOSINOFÍLICA



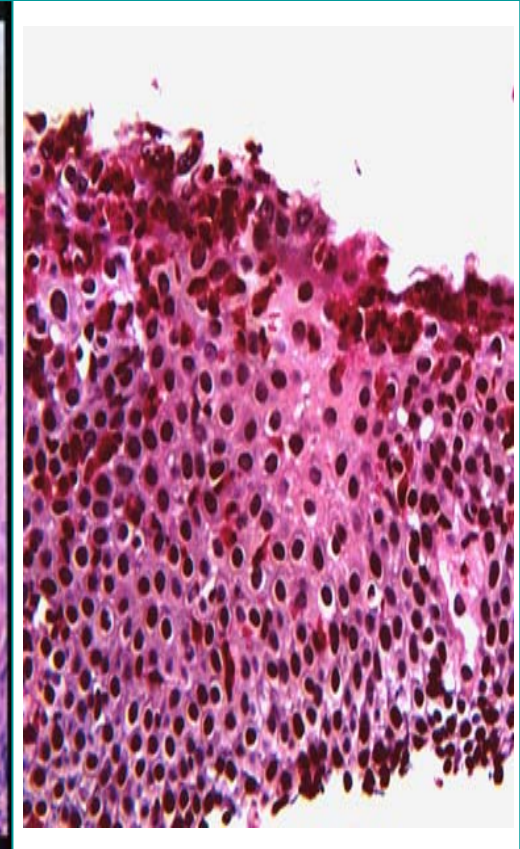
ABSCESO EOSINOFÍLICO



Normal



Reflujo



Esofagitis eosinofílica

ALERGIA A LAS PROTEINAS DE LA LECHE DE VACA

**GASTROINTESTINALES
REFLUJO GASTROESOFÁGICO
DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL**

- 20-50% tienen Phmetría positiva
- Esofagitis alérgica con denso infiltrado de eosinófilos
- Hiperplasia nodular linfoide

Asociación RGE-APLV

- Iacono y col. 40% de los niños con esofagitis tienen evidencia de APLV
- *Vandenplas*: prevalencia de RGE patológico pHmetría intraesofágica 24 horas en el 50% de niños con APLV comparada a un 10% de niños sin alergia

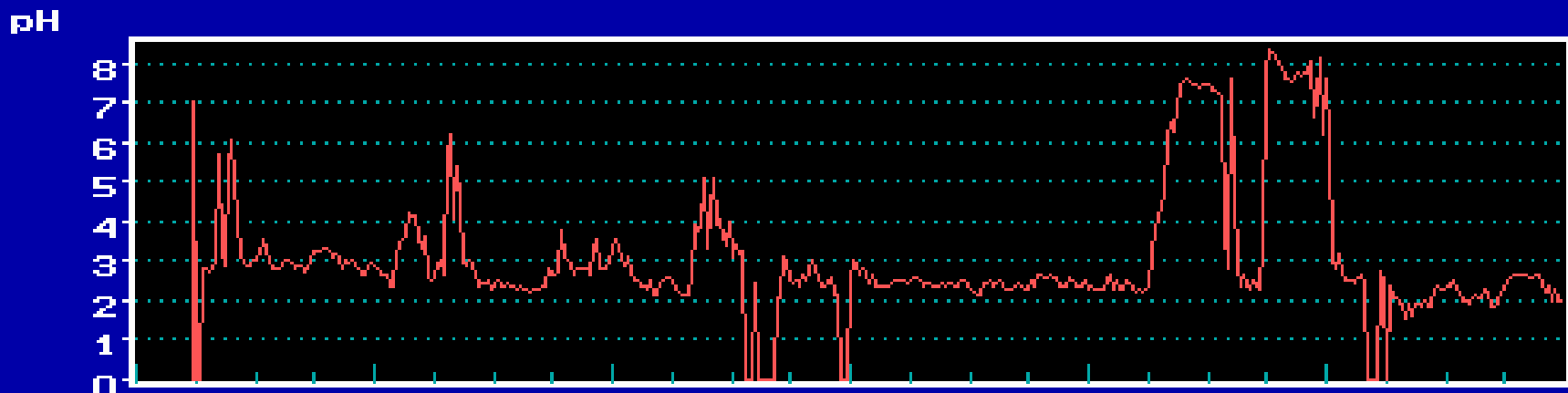
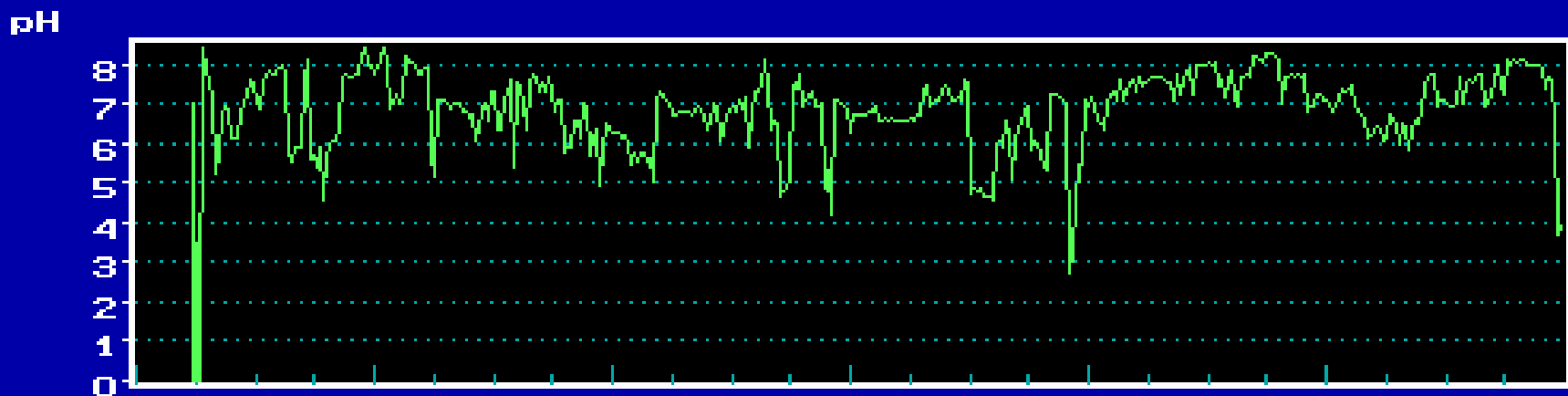
Iacono G, Carroccio A, Cavataio F, Montalto G, Karsmierska I, Lorello D et al. Gastroesophageal reflux and cow's milk allergy in infants: a prospective study. J Allergy Clin Immunol. 1996; 97: 822-7

Salvatore S, Vandenplas Y. Gastroesophageal Reflux and Cow Milk Allergy: Is there a link? Pediatrics 2002; 110: 972-84

Vandenplas Y, Goyvaerts H, Helven R, Sacre L. Gastroesophageal reflux as measured by 24-hour ph monitoring, in 509 healthy infants screened for risk of sudden infant death syndrome. Pediatrics 1991; 88: 834-40

ALERGIA A LAS PROTEÍNAS DE LA LECHE DE VACA

pHMETRIA NEGATIVA



09:00

17:00

01:00

09:00

pHMETRIA POSITIVA

ALERGIA A LAS PROTEÍNAS DE LA LECHE DE VACA

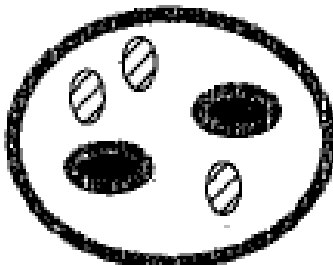
Indice de inclusiones lipídicas en macrófagos alveolares



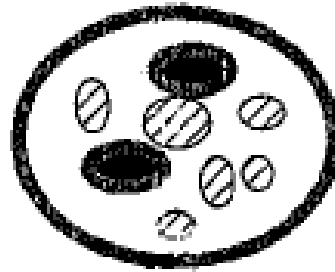
celulas tipo - 0 -

 material lipídico

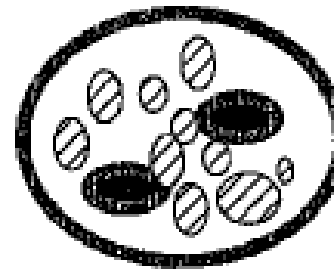
 nucleos



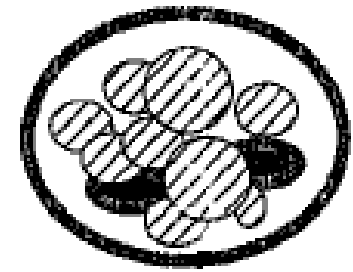
celulas tipo - 1 -
25%



celulas tipo - 2 -
50%



celulas tipo - 3 -
75%



celulas tipo - 4
100%

ALERGIA A LAS PROTEÍNAS DE LA LECHE DE VACA

LIPÓFAGOS ASPIRADO BRONQUIAL

ÍNDICE DE LIPÓFAGOS

100 MACRÓFAGOS POR

BRONCOASPIRACIÓN

OPACIDAD CITOPLASMA

0 – 4 (PUNTOS)

>160 PUNTOS

Reacciones adversas APLV: Clínica

- La leche de vaca contiene más de 40 proteínas

Proteína	Distribución % aprox.	Alérgenos	Alergenicidad
Caseína	82 %		++
Suero	10 %	β -Lactoglobulina*	+++
	4 %	α -Lactalbúmina	++
	1 %	Seroalbúmina	+

* La β -Lactoglobulina es una proteína que no existe en la especie humana y se encuentra en la leche materna en cantidades de microgramos debido a los lácteos ingeridos por la madre; estas mínimas cantidades son las causantes de que sea la proteína a la cual se encuentran mayor número de sensibilizaciones en el primer momento.

ALERGIA A LAS PROTEÍNAS DE LA LECHE DE VACA

COMPOSICIÓN PROTEICA DE LA LECHE MATERNA MADURA Y LA LECHE DE VACA

	HUMANA	VACA
• Proteínas totales	0.89	3.30
• Caseína	0.25	2.60
• Proteínas del suero	0.70	0.67
• Alfa-lactoalbúmina	0.26	0.12
• Beta-lactoglobulina	--	0.30
• Lactoferrina	0.17	indicios
• Inmunoglobulinas	0.105	0.066

ALERGIA A LAS PROTEÍNAS DE LA LECHE DE VACA

PESO MOLECULAR DE LAS PROTEÍNAS DE LA LECHE HUMANA



• Proteínas	Daltons
• Caseína	19,000-24,000
• Beta lactoglobulina	36,000
• Alfa lactoalbúmina	14,500
• Lactoferrina	75,000-78,000
• Albúmina sérica	69,000
• IgM	900,000-950,000
• IgA	420,000

ALERGIA A LAS PROTEÍNAS DE LA LECHE DE VACA

Tratamiento

- Pecho materno
- Supresión de leche y derivados a la madre
- Fórmulas hipoalergénicas
- Fórmulas a base de proteína aislada de soya
- Hidrolizados de proteínas del suero
- Hidrolizados de caseína
- Formulas elementales

ALERGIA A LAS PROTEINAS DE LA LECHE DE VACA

TRATAMIENTO

- Antagonistas H₂
- Inhibidores de la bomba de protones
- Proquinéticos



ALERGIA A LAS PROTEÍNAS DE LA LECHE DE VACA

DISMINUCIÓN DE ANTIGENICIDAD DE LOS HIDROLIZADOS DE PROTEÍNAS

- **Hidrólisis por enzimas proteolíticas (tripsina, etc)**
- **Tratamiento térmico**
- **Ultrafiltración**

ALERGIA A LAS PROTEÍNAS DE LA LECHE DE VACA

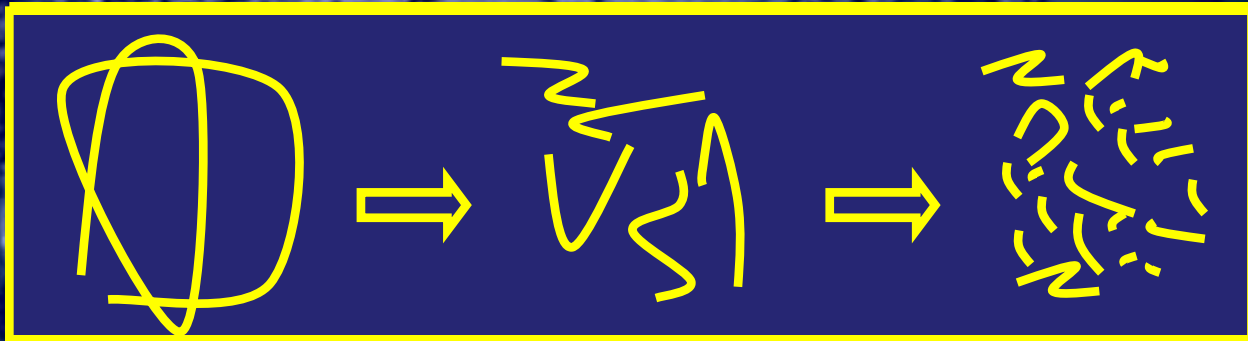
HIDRÓLISIS DE LAS PROTEÍNAS DE LA LECHE POR ENZIMAS PROTEOLÍTICAS

» TRIPSINA, QUIMIOTRIPSINA Y PEPSINA

- Polipéptidos <1500 daltons poco inmunogénicos
- Péptidos > 1500 daltons y oligopéptidos se consideran inmunogénicos

Hidrólisis Enzimática de la Proteína

- Las enzimas rompen los enlaces que unen los aminoácidos de la proteína.
- El potencial alergénico depende del grado de hidrólisis.



Proteína original

Hidrólisis parcial

Hidrólisis extensa

Leche humana 15,000 δ

1,500 - 5,000 δ

< 1,500 δ

Hipoalergénica

Anérgica

Leche de vaca 300,000 δ

ALERGIA A LAS PROTEÍNAS DE LA LECHE DE VACA

EFEECTO DEL CALENTAMIENTO SOBRE LA ANTIGENICIDAD DE LAS PROTEÍNAS

- **Caseína**: muy resistente al calor.
- **Beta-lactoglobulina, seroalbúmina e IgG** se desnaturalizan irreversiblemente a 60-80°C.
- **Alfa-lactoalbúmina** se renaturaliza después del enfriamiento.
- Un extenso calentamiento reducirá la alergenicidad de las proteínas del suero sin afectar la caseína.

ALERGIA A LAS PROTEÍNAS DE LA LECHE DE VACA

CARACTERÍSTICAS DEL PESO MOLECULAR DE LAS FÓRMULAS HIDROLIZADAS

**PESO MOLECULAR
DALTONS**

**HIDROLIZADO
PARCIAL**



• <1,500	54-78%
• 1,500-3,500	20.5%
• 3,500-6,000	7.5%
• >6,000	18%

ALERGIA A LAS PROTEÍNAS DE LA LECHE DE VACA

PROTEINA AISLADA DE SOYA

A circular, blue-tinted microscopic image of a cell nucleus, showing a dense network of chromatin fibers and a prominent nucleolus. The image is centered on the slide, with the text overlaid on it.

ALERGIA A LAS PROTEÍNAS DE LA LECHE DE VACA

CARACTERÍSTICAS DEL PESO MOLECULAR DE LAS FÓRMULAS HIDROLIZADAS

**PESO MOLECULAR
DALTONS**

**HIDROLIZADO
PROTEÍNAS**



• <1,500	85 – 94 %
• 1,500-3,500	11.5%
• 3,500-6,000	1.5%
• >6,000	2%

HIDROLIZADO DE CASEÍNA

- | Peso molecular | % de péptidos |
|----------------|---------------|
| < 500 daltons | 66% |
| 500 - 1000 | 29% |
| 1000 - 2000 | 4% |
| > 2000 | < 1% |

ALERGIA A LAS PROTEÍNAS DE LA LECHE DE VACA

DIETAS ELEMENTALES (AA)
Fórmula de elección en APLV:

- Aminoácidos libres 98%
- Dipéptidos y Tripéptidos 2%
- Enriquecido en glutamina
- Libre de lactosa
- Polímeros de glucosa
- TCM 5-25%
- Osmolaridad 595 mOsm/l

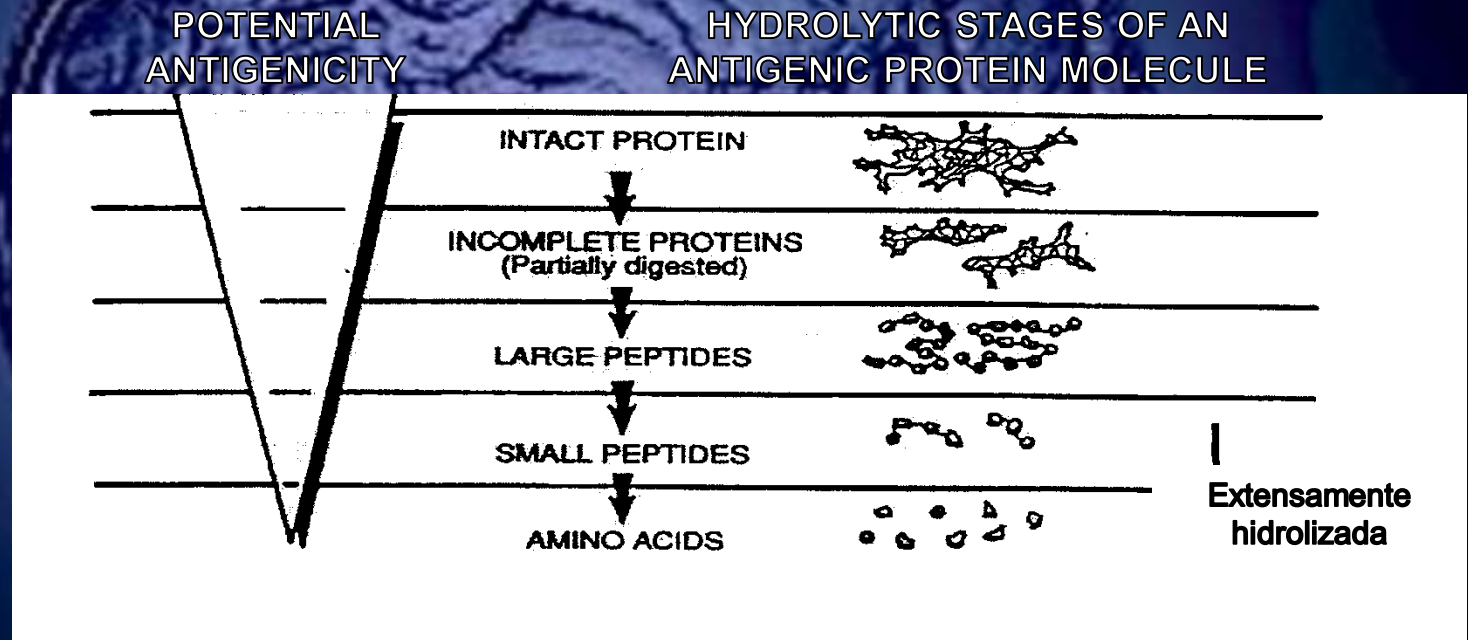
Fórmulas hipoalergénicas

Producto	Hidrólisis	Pesos moleculares de las cadenas peptídicas (%)			
		(%)	<1,500	1,500-3,500	3,500-5,000
Neocate	Aminoácidos	98%	2%		
Alimentum	Cas (45%)	96.5	2.5	0.5	0.5
Pregestimil	Cas (42%)	97.0	2.0	0.5	0.5
Nutramigen	Cas (42%)	95.5	3.5	0.5	0.5
Peptijunior	Suero (41%)	85.0	11.5	1.5	2.0
SAdvance HA	Suero (26%)	78.0	21.2	0.98	0.02
Aptamil HA	C/S (24%)	75.0	16.5	5.0	3.5
NAN-HA	Suero 12%)	54.0	20.5	7.5	18.5

* Proteína típica de la leche de vaca: 15,000 a 33,600 Dáltones

Host A, Halken S. Allergy 2004;59(S78):45-52

Antigenicidad de Proteínas



CONSENSO ESPACI Y ESPGHAN

- ESPACI.
- Sociedad Europea de Alergia Pediátrica e Inmunología Clínica.
- ESPGHAN:
- Sociedad Europea de Gastroenterología Pediátrica, Hepatología y Nutrición.
- **Dietary products used in infants for treatment and prevention of food allergy.**

Joint Statement of the ESPACI and ESPGHAN.

A, Host, B Koletzko, S Dreborg, A Muraro, U Wahns, P Aggett, J-L, Bresson, O Hernell, H Lafeber, KF Michaelsen, J-L Micheli, J Rigo, L Weaver, H Heymans, S Strobel, Y Vandenplas Arch Dis Child 1999;81:80-84

CONSENSO ESPACI Y ESPGHAN

- En niños con diagnóstico confirmado de alergia a las proteínas deben ser tratados con la **exclusión total de la proteína responsable**.
- En niños alimentados exclusivamente al pecho se debe eliminar en forma estricta la proteína de la dieta de la madre.

CONSENSO ESPACI Y ESPGHAN

- En niños con alergia a la proteína de la leche de vaca no alimentados al pecho debe administrarse un producto con alergenicidad **altamente reducida a base de proteínas extensamente hidrolizadas y/o formulas a base de aminoácidos.**

ALERGIA PROTEINA LECHE DE VACA. TRATAMIENTO.

- Los hidrolizados extensos de proteínas deben usarse en **la gran mayoría de niños** con APLV, a pesar de que algunos puedan tener antigenicidad.
- Terraciano L, Isoardi P, Arrigoni S, Zoja A, Martelli A. Use of hydrolisates in the treatment of CMA. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2002;89(suppl):86-90

CONSENSO ESPACI Y ESPGHAN

- Fórmulas a base de proteínas no modificadas o de otras especies tipo **cabra, oveja etc así como las denominadas parcialmente hidrolizadas**
- No deben usarse para el tratamiento de niños con alergia a la proteína de la leche de vaca.

FÓRMULAS A BASE DE SOYA

- Las fórmulas de soya puede ser consideradas en niños con APLV mediada por IgE , **MAYORES DE 6 meses de edad y en AUSENCIA DE MANIFESTACIONES GASTROINTESTINALES.**
- Muraro MA, Giampietro P, Galli E. Soy formulas and nonbovine milk. Ann Allergy Asthma Immunol 2002;89 (suppl):97-101
- AAP Committee on nutrition. Soy protein-based formulas: Recommendations for use in infants feeding. Pediatrics 1998;101:148-153
- AAP Committe on nutrition Hypoallergenic infant formulas. Pediatrics 2000;106:346-349

CONCLUSIONES

- La APLV es una patología muy frecuente en nuestro medio pero mal diagnosticada.
- Las pruebas diagnósticas son de poca sensibilidad y especificidad en niños menores de 6 meses.
- La clínica y la supresión de la leche son el mejor método diagnóstico.
- El tratamiento ideal es pecho materno.
- Fórmulas a base de aminoácidos y/o hidrolizados extensos.

CONCLUSION

El paciente tiene
lo que el médico sabe.