

## **Prevalencia de alergia a proteínas de la leche de vaca en centros de salud de Ciudad de México y en Camagüey**

Alfredo Martín Laurrabaquio Miranda<sup>1</sup>, Olimpio Rodríguez Santos<sup>2</sup>, Rodolfo Celio Murillo<sup>3</sup>

1. Médico Alergólogo. Inmunólogo Pediatra. Servicio de Alergia e Inmunología Clínica. Hospital Regional Licenciado Adolfo López Mateos. Avenida Universidad. Colonia Florida. Delegación Coyoacán, México. E-Mail: laurrabaquiom@hotmail.com.
2. Especialista de II Grado en Alergología. Máster en Humanidades Médicas y en Educación Superior. Profesor Asistente. Servicio de Alergia e Inmunología. Policlínico Universitario de Previsora. Madame Curie no. 221. Reparto Previsora, Camagüey, Cuba. E-Mail: olimpio49@finlay.cmw.sld.cu.
3. Profesor en Alergia, Dermatología, Inmunología, Infectología, Nosología y Clínica. Facultad de Medicina de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla (BUAP). Campus Tehuacán México. Carretera Libramiento Tecnológico San Marcos. Necoxtla. Km 7,5. Tehuacán. Puebla. México. E-Mail: rodocelio@hotmail.com.

### **Resumen**

**Introducción:** La prevalencia de alergia a proteínas de la leche de vaca (APLV) es un tema de interés para la salud pública y la industria productora de leches. **Objetivo:** Evaluar la prevalencia de APLV en los servicios de Alergología e Inmunología de la clínica María Inmaculada de la Salud, del WorldTrade Center en México y en el policlínico Previsora de Camagüey. **Material y métodos:** Se realizó un estudio descriptivo consistente en el análisis de las historias clínicas y los registros de pacientes derivados a dichos servicios desde enero del 2013 a enero 2016. La muestra fue de 420 niños con sintomatología probable de APLV, edades 0 a 9 años con: Prick test con leche de vaca y extractos industriales, prueba de reto oral, IgE específica a  $\alpha$ -lactoalbúmina,  $\beta$ -lactoglobulina y caseína. La variable edad se correlacionó con la presencia de dermatitis atópica, rinitis alérgica, rinitis alérgica/asma bronquial, urticaria y sintomatología digestiva. Se sumaron los diagnósticos según grupo etario y pruebas positivas para calcular el porcentaje de APLV y se aplicó la prueba de Chi-cuadrado. **Resultados:** La prevalencia general de APLV en la muestra fue de 4,76 %. En relación

a los grupos de estudio fue mayor en los mexicanos con 5,70% que en los cubanos 3,80% ( $p=0,041$ ). Los menores de un año con dermatitis atópica se asociaron a APLV en 1,90%. **Conclusiones:** El diagnóstico definitivo de APLV correspondió a niños menores de 3 años; en los niños con sospecha clínica de APLV el diagnóstico definitivo se hace en las primeras edades de la vida.

**Palabras clave:** alergia; leche de vaca; Prick test; IgE; reto oral.

## **Introducción**

La alergia a la proteína de la leche de vaca (APLV) es aquella reacción de mecanismo inmunológico, relacionada o no a la elevación de anticuerpos IgE que se produce después del contacto reiterado a las proteínas de la leche de vaca.

Los síntomas y signos vinculados con APLV según la clasificación propuesta por la Academia Europea de Alergia e Inmunología Clínica (EAACI, por sus siglas en inglés) y refrendada por otros autores<sup>1, 2</sup> incluyen síntomas digestivos, respiratorios, cutáneos y generales. Entre los síntomas digestivos se encuentran la disfagia, regurgitaciones frecuentes, cólicos, anorexia, diarrea con pérdida de proteínas o de sangre y estreñimiento; entre los respiratorios: rinorrea, sibilancias y tos crónica; las manifestaciones cutáneas pueden ser urticaria, dermatitis atópica y angioedema; la sintomatología general viene dada por: anafilaxia, shock con acidosis metabólica, vómitos y diarrea por enterocolitis sensible a proteínas de leche de vaca.

El retraso en el diagnóstico fisiopatológico puede comprometer la calidad de vida de los niños y complicar la evolución de esta frecuente manifestación alérgica agravando la enfermedad. Las formas graves de este tipo de alergia pueden además causar morbilidad importante e incluso amenazar la vida del paciente, particularmente cuando se trata de respuestas inmediatas mediadas por IgE que son las responsables de anafilaxia.<sup>2</sup>

Debido a que el tratamiento en la mayoría de los casos considera la evitación estricta de las proteínas de la leche de vaca, esta enfermedad tiene una carga económica significativa con elevado costo en fórmulas alternativas que se requieren para alimentar al niño afectado cuando no puede recibir lactancia materna. La lactancia materna evitaría el contacto del sistema inmunitario con más de 40 proteínas presentes en la

leche de vaca, proteínas que pueden actuar como antígenos en la especie humana. Los principales alérgenos de la leche de vaca están distribuidos entre la caseína y las fracciones del suero. Las caseínas son las alfaS1, alfaS2, beta y kappa. Las fracciones del suero son las  $\alpha$ -lactoalbúminas,  $\beta$ -lactoglobulinas, lactoferrina, seroalbúmina e inmunoglobulinas bovinas.<sup>3</sup>

La  $\beta$ -lactoglobulina no existe en la especie humana y se encuentra en la leche materna en mínimas cantidades debido a los lácteos ingeridos por la madre siendo las causantes de las primeras sensibilizaciones del niño. La proporción de caseínas/seroproteínas es aproximadamente de 80/20 en la leche de vaca<sup>4</sup>; considerándose a los alérgenos de las caseínas como los principales causantes de APLV.<sup>5</sup>

La identificación de estas proteínas permitiría un diagnóstico preciso y el tratamiento correcto de APLV en el niño, lo cual depende de identificar sobre todo la sensibilización a las caseínas, a las  $\alpha$ -lactoalbúminas y a las  $\beta$ -lactoglobulinas.<sup>5,6</sup>

La APLV se presenta en aproximadamente de 2 a 3 % de los niños menores de 3 años de edad, con un rango de 1,9 a 4,9 % en lactantes menores de un año según estudios de Diagnóstico y Fundamento de la Acción contra la Alergia a la Leche de Vaca (DRACMA, por sus siglas en inglés) (3) y de otros autores asiáticos y europeos.<sup>4-7</sup>

Un estudio en centros de salud de México y Cuba encuentra una prevalencia general de APLV de 4,9% y en relación a los grupos de estudio, la prevalencia fue mayor en los mexicanos con 5,1% que en los cubanos 4,5%.<sup>8</sup>

El diagnóstico de APLV se establece con una historia clínica donde se manifieste que la sintomatología está relacionada con la ingestión de leche de vaca; presencia de sensibilización mediante Prick test de la existencia de IgE específica a las proteínas de la leche de vaca unida al mastocito o el estudio radio-alergo-absorbente (RAST, por sus siglas en inglés) para determinar la existencia de IgE específica a las proteínas de la leche de vaca en la sangre<sup>8-10</sup>, así como mejoría al suprimir la leche y sus derivados de la alimentación. Sin embargo la prueba ideal para confirmar el diagnóstico es la de provocación oral que no siempre es posible de realizar en todos los niños con sospecha de alergia a la leche de vaca debido al riesgo de anafilaxia.<sup>6, 10</sup>

El objetivo de esta investigación es realizar el diagnóstico definitivo en niños con sintomatología probable de APLV en tres centros de salud de México y Cuba. Para lograrlo se revisó la historia clínica a cada paciente, el Prick test con preparados comerciales de leche de vaca, con carne de vaca, caseína,  $\alpha$ -lactoalbúmina,  $\beta$ -lactoglobulina y con control positivo de histamina y negativo de solución salina. Se revisaron además la IgE alérgeno específica presente en el suero sanguíneo y la prueba de provocación oral con leche de vaca para lograr los resultados esperados de prevalencia de APLV.

### **Material y métodos**

Con el propósito de evaluar la prevalencia de APLV se revisaron los protocolos de trabajo, las historias clínicas y los registros de pacientes de los servicios de Alergología e Inmunología de la clínica María Inmaculada de la Salud, del WorldTrade Center en la ciudad de México y del policlínico Previsora en la ciudad Camagüey, Cuba.

El universo de estudio fueron los pacientes derivados a dichos servicios desde enero del 2013 a enero 2016. La muestra estuvo constituida por 420 niños (210 mexicanos e igual número de cubanos) con sintomatología probable de APLV de las edades 0 a 9 años cumplidos. La selección de la muestra, en ambas ciudades, se hizo de forma consecutiva de asistencia a las consultas.

**Tipo de estudio:** Se hizo un estudio descriptivo en pacientes con sospecha clínica de APLV. Las manifestaciones clínicas que se tuvieron en cuenta para seleccionar la muestra fueron aquellas reacciones adversas a la leche de vaca consideradas en la clasificación propuesta por la EAACI<sup>1,2</sup>. El estudio se hizo en los que cumplían los siguientes requisitos:

Prick test con leche de vaca fresca o pasteurizada y con extractos industriales de leche de vaca,  $\alpha$ -lactoalbúmina,  $\beta$ -lactoglobulina, caseína y carne de vaca, controles positivo de histamina y negativo de solución salina. El Prick test se hizo con lancetas de precisión de 1 mm de punta, ángulo agudo de 25° como recomienda Morrow-Brown (11) para evitar sangrado. La muestra tenía además indicación de reto oral y determinación de IgE específica.

**Reto oral:** El reto oral con leche de vaca (necesario para el diagnóstico definitivo por ser la prueba de oro), se realizó para confrontar la presencia de reacciones inmediatas o reacciones tardías. Se hizo como provocación oral abierta en los tres servicios de Alergología e Inmunología en aquellos pacientes que no tenían antecedentes de anafilaxia asociado a la leche de vaca.

Previamente a la prueba se explicó la importancia diagnóstica y detalles de la técnica firmando, los padres o tutores, el documento de consentimiento informado. La técnica consistió en administrar dosis crecientes de leche, cada 30 minutos: 0,1 mL, 0,3 mL, 1 mL, 3 mL, 10 mL, 30 mL, 100 mL hasta un total de 144 mL (1). Los pacientes se mantuvieron en observación en el servicio de alergología durante 2 horas después de la ingesta y en observación controlada en la casa por más de 2 horas y hasta 14 días.

A 32 niños de ambas ciudades, que no se les pudo completar el reto oral, se les hizo determinación de IgE alérgeno específico en el suero sanguíneo a las proteínas  $\alpha$ -lactoalbúmina,  $\beta$ -lactoglobulina y caseína. Todos los sueros fueron analizados en el Laboratorio Olarte y Akle® México, D.F. Por el elevado costo de esta prueba no se hizo a todos los niños teniendo en cuenta además que con el reto oral se llega al diagnóstico definitivo de APLV.

Se consideraron alérgicos a la proteína de la leche de vaca dos categorías de niños: 1) los que el reto oral fue positivo a la leche de vaca; 2) aquellos que presentaron el Prick test positivo a la leche de vaca y además IgE específica a una o más de las proteínas: caseína,  $\alpha$ -lactoalbúmina, y  $\beta$ -lactoglobulina  $>0.35$  kU/L.

**Variables que se analizaron:** La variable edad se midió de 0 a 9 años distribuida en grupos etarios ( $\leq 1$ , 1-3, 4-6, 7-9 años). La variable edad se correlacionó con la presencia de sintomatología correspondiente a: dermatitis atópica (DA), rinitis alérgica (RA), rinitis alérgica/asma bronquial (RA/AB), urticaria y digestiva. Se sumaron los correspondientes diagnósticos según grupo etario. Se hizo también la sumatoria de las pruebas positivas (reto oral, Prick test e IgE específica) para calcular el porcentaje de APLV.

Las variables se presentaron en tablas y gráficos que fueron confeccionados con Microsoft Excel 2013.

**Análisis estadístico:** Se calcularon los porcentajes de los números y se aplicó la prueba de Chi-cuadrado para precisar la diferencia de porcentajes. El análisis estadístico se realizó con el programa Microsoft Excel 2013.

**Aspectos éticos:** A los padres o tutores se les entregó por escrito información sobre las pruebas a realizar y se les pidió el consentimiento firmado para realizar el Prick test y la prueba de provocación oral con leche de vaca.

## Resultados

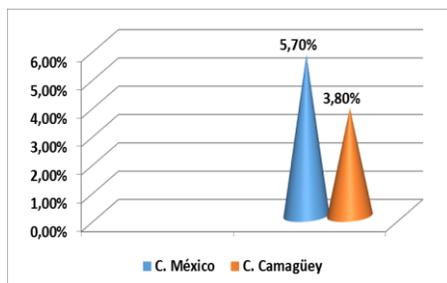
En los niños con probable APLV se observa que en los lactantes la dermatitis atópica se presentó en un mayor número de casos mientras que en los mayores de esta edad fueron la rinitis alérgica y el asma (Tabla 1).

**Tabla 1.** Distribución de niños con probable APLV según grupos etarios y presencia de sintomatología digestiva, rinitis alérgica (RA) con o sin asma bronquial (AB), urticaria y dermatitis atópica (DA).

Edad	Digestiva	RA	RA/AB	Urticaria	DA
<1	3	5	6	2	<b>15</b>
1 - 3	3	<b>51</b>	<b>41</b>	4	13
4 - 6	8	<b>87</b>	<b>65</b>	7	11
7 - 9	10	<b>32</b>	<b>57</b>	11	9

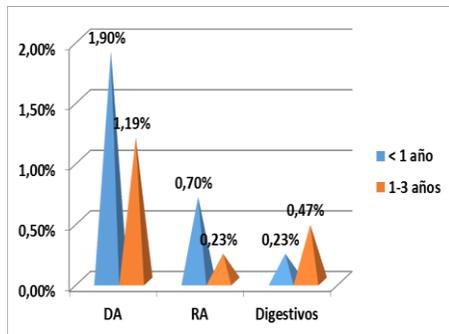
Con relación a la muestra de estudio 20 niños fueron diagnosticados con APLV para una prevalencia de 4,76%.

En la Figura 1 se observa que la prevalencia por grupos de estudio fue mayor en los mexicanos con 5,70% que en los cubanos 3,80% (p=0,041).



**Figura 1. Prevalencia de APLV en México y Camagüey.**

En los niños menores de 3 años el diagnóstico definitivo de APLV para toda la muestra estudiada se manifestó sobre todo en los que presentaron dermatitis atópica (1,19%); destacándose los menores de 1 año con una prevalencia de 1,90% (Figura 2).



**Figura 2. Distribución de APLV según edad y enfermedad.**

## Discusión

Los pacientes con diagnóstico de APLV para toda la sintomatología estudiada se correspondieron a los niños menores de 3 años. El valor más alto de prevalencia en los que presentaron dermatitis atópica correspondió a los menores de 1 año.

La APLV se identificó en los menores de 3 años de edad y en los lactantes con cifras ligeramente superiores a las reportadas en el estudio DRACMA<sup>3</sup> y en las investigaciones de diferentes autores europeos y de Taiwán<sup>4-6</sup> así como en investigaciones recientes realizadas en la universidad Johns Hopkins de Estados Unidos y en Europa<sup>10,12</sup>. Sin embargo, los valores encontrados fueron similares a una cohorte en Baltimore, Estados Unidos y en Lyon, Francia.<sup>13,14</sup>

La prevalencia de APLV fue superior en la ciudad de México que en la ciudad de Camagüey, Cuba, similar a un estudio anterior realizado en ambas ciudades<sup>8</sup> aunque ligeramente menor.

Los resultados obtenidos de APLV en dermatitis atópica se asemejan a los encontrados por otros autores<sup>13,15</sup> remarcando la importancia de la condición atópica del niño reflejada en la piel. También similar al estudio realizado antes en centros de salud de México y Cuba<sup>8</sup>; sin embargo difieren de las investigaciones<sup>9,16</sup> donde las cifras reportadas son ligeramente mayores a las de este estudio.

Para los niños de 1 a 3 años y para los menores de 1 año, los resultados encontrados se asemejan a un estudio realizado en la universidad de Antioquia, Colombia<sup>17</sup> y a los

realizados en el hospital infantil Federico Gómez de México<sup>18</sup> y en México Camagüey<sup>8</sup>. Sin embargo, difieren de los resultados encontrados en estudios realizados en Corea, España y en Malasia<sup>19-21</sup> donde la prevalencia es menor.

Con los resultados obtenidos se concluye que en los niños con sospecha de APLV el diagnóstico definitivo se hace en las primeras edades de la vida; reafirmando la importancia de los objetivos del estudio lo que permite además emprender acciones de salud más concretas en estas edades al hacer un diagnóstico temprano desde los servicios de Alergología e Inmunología.

### Referencias bibliográficas

1. Koletzko S, Niggemann B, Arato A, Dias JA, Heuschkel R, Husby S, et al. Diagnostic Approach and Management of Cow's Milk Protein Allergy in Infants and Children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;55:221-9.
2. Caffarelli C, Baldi F, Bendandi B, Calzone L, Marani M, Pasquinelli P. Cow's milk protein allergy in children: a practical guide. *Ital J Pediatr* 2010;36:5-16.
3. Fiocchi A, Brozek J, Schünemann H, Bahna SL, Berg A, Beyer K, et al. World Allergy Organization (WAO) Diagnostic and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy] (DRACMA) Guidelines. *Pediatr Allergy Immunol* 2010;(21)(Suppl. 21):1-125.
4. Chen FM, Lee JH, Yang YH, Lin YT, Wang LC, Yu HH, et al. Analysis of  $\alpha$ -lactalbumin,  $\beta$ -lactoglobulin and casein-specific IgE among children with atopic diseases in a tertiary medical center in Northern Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect* 2014; 47(2):130-6.
5. Ito Y; Shimomura M; Tokunaga F; Meguro T; Seto S; Hashiguchi A; Kimura M. [Evaluation of the allergenicity of  $\beta$ -casein in Japanese children with cow milk allergy by using the basophil activation test]. *Arerugi* 2014;63(10):1330-7.
6. Saarinen KM, Juntunen-Backman K, Jarvenpaa AL, Kuitunen P, Lope L, Renlund M, et al. Supplementary feeding in maternity hospitals and the risk of cow's milk allergy: A prospective study of 6209 infants. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:457-61.
7. Kvenshagen B, Halvorsen R, Jacobsen M. Adverse reactions to milk in infants. *Acta Paediatr* 2008;97:196-200.

8. Laurrabaquio MA, Rodríguez SO, Célio MR. Alergia a proteínas de la leche de vaca en centros de salud de México y Cuba. *VacciMonitor*. En prensa 2016
9. Payot F, Berthiller J, Kassai B, Brunet AS, Villard-Truc F, Lachaux A. Practical interest of both skin prick test and specific IgE in the evaluation of tolerance acquisition in IgE mediated cow's milk allergy (CMA). A clinical retrospective study in a cohort of 184 children. *Allergol Immunopathol*. 2014;42(5):395-401.
10. Castro AP, Pastorino AC, Gushken AK, Kokron CM, Filho UD, Jacob CM. Establishing a cut-off for the serum levels of specific IgE to milk and its components for cow's milk allergy: results from a specific population. *Allergol Immunopathol* 2015;43(1):67-72.
11. Morrow Brown. H. Su & Thantrey. N. Prick testing for allergens standardized by using a precision needle. *Clin Allergy* 1981; 11:95-98.
12. McGowan EC, Bloomberg GR, Gergen PJ, Visness CM, Jaffee KF, Sandel M, et al. Influence of early-life exposures on food sensitization and food allergy in an inner-city birth cohort. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135(1):171-8.
13. Schichter-Konfino V, Almog M, Bamberger E, Berkowitz D, Kessel A. The significance of allergic contact urticaria to milk in children with cow's milk allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 2015; 26(3):218-22.
14. Berry MJ, Adams J, Voutilainen H, Feustel PJ, Celestin J, Järvinen KM. Impact of elimination diets on growth and nutritional status in children with multiple food allergies. *Pediatr Allergy Immunol* 2015;26(2):133-8.
15. Koplin JJ, Wake M, Dharmage SC, Matheson M, Tang ML, Gurrin LC, et al. HealthNuts study group. Cohort Profile: The HealthNuts Study: Population prevalence and environmental/genetic predictors of food allergy. *Int J Epidemiol* 2015; 44:1161-71.
16. Wood RA, Sicherer SH, Vickery BP, Jones SM, Liu AH, Fleischer DM, et al. The natural history of milk allergy in an observational cohort. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131(3):805-12.
17. Mopan J, Sánchez J, Chinchilla C, Cardona R. Prevalencia de sensibilización a leche y huevo en pacientes con sospecha de enfermedades mediadas por IgE. *Rev Alerg Mex* 2015;62(1):41-7.

18. Robles-Vargas MT, Sienna-Monge JJ, Del Río-Navarro BE, Reyes-López A, Del Río-Chivardi J. Frecuencia de alergia a las proteínas de la leche de vaca y su asociación con otras enfermedades alérgicas en pacientes del Hospital Infantil de México Federico Gómez. *RevAlergMex*2014; 61(4):288-97.
19. Kim J, Kim HY, Park MR, Choi J, Shim JY, Kim MJ, et al. Diagnostic Decision Points of Specific IgE Concentrations in Korean Children With Egg and Cow's Milk Allergies. *AllergyAsthmaImmunol Res* 2015; 7(4):332-8.
20. Alduraywish SA, Lodge CJ, Vicendese D, Lowe AJ, Erbas B, Matheson MC, et al. Sensitization to milk, egg and peanut from birth to 18 years: A longitudinal study of a cohort at risk of allergic disease. *Pediatr Allergy Immunol* 2016;27(1):83-91.
21. Yadav A, Naidu R. Clinical manifestation and sensitization of allergic children from Malaysia. *Asia Pac Allergy* 2015; 5(2):78-83.