

Estudio de la incidencia de alergia mediada por IgE frente a la proteína de la leche de vaca en el primer año de vida

J. Sanz Ortega^a, A. Martorell Aragonés^b, A. Michavila Gómez^c,
A. Nieto García^d y Grupo de Trabajo para el Estudio de la Alergia Alimentaria^e

^aCentro de Salud de Paterna. Valencia. Secciones de Alergia Infantil. Servicios de Pediatría. ^bHospital General Universitario de Valencia. ^cHospital General de Castellón. ^dHospital Universitario La Fe. Valencia.

^eMiembros del grupo de trabajo: C. Abadía Rodríguez, M. García López, E. Marco Mateo, A. Vila Zamora, M. Gracia García (Centro de Salud Salvador Allende), M.V. Planelles Cantarino (Centro de Salud Paiporta), P. Castro Aracil, C. Granados Poveda (Centro de Salud Burjasot), A. Asensi Alcoverro, P. Coll Mas, L. García Llop (Centro de Salud Manises), C. Vallejo Hernández, A. Conde Bartolomé, T. López León, A. Ramada Benedito, M. Gallego Cruz (Centro de Salud Paterna), A.L. Vélez Fernández, M.V. Molina Molina (Centro de Salud Economista Gay), I. Llosa Cortés (Centro de Salud Monserrat), J.M. Baldó Torrentí (Centro de Salud Quart de Poblet), I. Cortell Aznar (Centro de Salud Rocafort), P. Polo Martín (Centro de Salud Vall D'Uxó), J. Canós Molinos (Centro de Salud Onda), S. Gamoneda Landeta (Centro de Salud Barranquet), F. Roig Salvador (Centro de Salud Alcora), R. Tosca Segura (Centro de Salud San Agustín), L. Espinosa Capella (Centro de Salud Nules), C. Labordena Barceló (Centro de Salud Casalduch), I. Cacharrón Mojón (Centro de Salud Vinaroz), C. Montagud Cardá (Centro de Salud Bepxí); M.J. Muñoz Del Barrio, M.J. Sanz Oses (Centro de Salud Villarreal), R. Vila Martínez (Sección Alergia Infantil, Servicio de Pediatría, Hospital Clínico Universitario de Valencia), M. Gracia Antequera (Sección de Alergia Infantil, Servicio de Pediatría, Hospital Peset Aleixandre de Valencia).

(An Esp Pediatr 2001; 54: 536-539)

Objetivo

Estudiar la incidencia de alergia mediada por IgE frente a la proteína de la leche de vaca en el primer año de vida.

Métodos

Se realizó un estudio multicéntrico, prospectivo, en el que se siguieron recién nacidos durante el primer año de vida seleccionados de diferentes centros de salud. Ante la sospecha de reacción adversa frente a la leche de vaca se envía al Hospital de referencia para estudio diagnóstico. Dicho estudio se basó en la historia clínica compatible, pruebas cutáneas (*prick test*) y determinación de IgE sérica específica (Pharmacia CAP system) frente a la leche de vaca y sus fracciones proteicas. La confirmación se realizó mediante provocación abierta.

Resultados

Se han seguido durante el primer año de vida 1.663 recién nacidos. En 56 niños (3,3%) hubo sospecha de reacción adversa, que se confirmó en 6 niños (0,36%) un cuadro de alergia a la proteína de la leche de vaca (APLV). El 83% (5/6) de los niños con APLV tenían antecedentes familiares de primer grado de enfermedad atópica frente al 19% (329/1.657) del grupo de niños sin APLV. Del total de la muestra, 26 recién nacidos presentaba dos antecedentes familiares de primer grado de enfermedad atópica y uno

de ellos desarrolló un cuadro de APLV (3,8%). Los 6 niños con APLV fueron alimentados de forma exclusiva con lactancia materna y la reacción clínica se produjo dentro de la primera semana de introducir la lactancia artificial.

Conclusión

La incidencia de alergia mediada por IgE frente a la proteína de la leche de vaca es del 0,36%. La probabilidad de un recién nacido de desarrollar un cuadro de APLV en el primer año de vida cuando existen dos antecedentes familiares de primer grado de enfermedad atópica es del 3,8%.

Palabras clave:

Incidencia. Alergia alimentaria. Leche de vaca.

INCIDENCE OF IgE-MEDIATED ALLERGY TO COW'S MILK PROTEINS IN THE FIRST YEAR OF LIFE

Objective

To study the incidence of IgE-mediated allergy to cow's milk proteins during the first year of life.

Methods

A multicenter, prospective study of newborns selected from different health centers was performed. The new-

Correspondencia: Dr. J. Sanz Ortega.
Archiduque Carlos, 19-5. 46018 Valencia.
Correo electrónico: josesanz@wanadoo.es

Recibido en septiembre de 2000.
Aceptado para su publicación en enero de 2001.

born infants were followed-up during the first year of life. Newborns with suspected adverse reaction to cow's milk were sent to the referral hospital for diagnostic study. This study was based on clinical history, skin tests (skin prick test) and on determination of specific IgE in serum (Pharmacia CAP system) against cow's milk and its protein fractions. Diagnosis was confirmed by open challenge.

Results

A total of 1,663 newborns were followed-up during the first year of life. Adverse reaction was suspected in 56 infants (3.3%). Allergy to cow's milk proteins was confirmed in 6 infants (0.36%). Eighty-three percent of (5/6) children with cow's milk allergy had first-degree relatives with atopic disease compared with 19% of children (329/1657) without cow's milk allergy. Among the entire sample, 26 infants had first-degree relatives with atopic disease and one of these infants (3.8%) developed cow milk allergy. The six children with cow's milk allergy were exclusively breast-fed, and clinical reaction developed within 1 week of the introduction of artificial feeding.

Conclusion

The incidence of IgE-mediated allergy to cow's milk was 0.36%. In infants with two first-degree family members with atopic disease, the probability of developing allergy to cow's milk proteins during the first year of life was 3.8%.

Key words:

Incidence. Food allergy. Cow's milk. Children.

INTRODUCCIÓN

La leche de vaca es el primer antígeno alimentario con el que el niño se pone en contacto. Por lo tanto, en el primer año de vida es uno de los alimentos responsables de mayor número de reacciones adversas, y resulta excepcional su inicio después de los 2 años de edad¹.

Actualmente, puede diferenciarse siguiendo los criterios del subcomité de reacciones adversas a alimentos de la European Academy of Allergy and Immunology (EAACI), dos grandes grupos de reacciones adversas a la proteína de leche de vaca (PLV) desde un punto de vista patogénico: intolerancia (no se demuestra mecanismo inmunológico de la reacción adversa) y alergia (donde se demuestra una causa inmunológica, entre las que únicamente está identificada de forma precisa la alergia de tipo inmediato, mediada por inmunoglobulina E [IgE] a PLV)¹.

La alergia a la PLV es una causa importante de alergia alimentaria en la infancia en nuestro país, y ocupa el tercer lugar en frecuencia tras las alergias al huevo y al pescado².

Conocer la incidencia de alergia a PLV en la población infantil es difícil, ya que los diferentes estudios epidemiológicos que se iniciaron en la década de los años cincuenta presentaban diferencias metodológicas importantes, lo cual conlleva variabilidad en las cifras de incidencia de reacciones adversas frente a la PLV en el primer año de vida, que oscilan entre el 0,3 y el 7,5%³⁻⁹.

Ante la escasez de datos epidemiológicos de alergia a PLV en el ámbito mundial y la ausencia de estudios en nuestro país, se constituyó el "Grupo para el estudio de la alergia alimentaria" con la finalidad de estudiar la incidencia de alergia a la PLV en el primer año de vida.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio multicéntrico, de carácter prospectivo, donde se estudiaron recién nacidos de ambos sexos seguidos desde el nacimiento hasta el año de vida seleccionados en 19 centros de salud de la provincia de Valencia y Castellón.

Se constituyó el "Grupo para el estudio de la alergia alimentaria" antes de iniciar el estudio en el que participan un total de 33 pediatras de atención primaria y 5 alergólogos infantiles de diferentes hospitales de la provincia de Valencia y Castellón. Se establecieron reuniones periódicas inicialmente con la finalidad de planificar los objetivos del estudio y la coordinación entre niveles de atención primaria y especializada, y posteriormente para ir valorando los resultados parciales que se iban obteniendo y los problemas que podían ir surgiendo a lo largo del estudio.

Se seleccionaron durante el período comprendido entre el 1 de enero hasta el 31 de diciembre de 1995 a todos los recién nacidos que acudían para primera visita al centro de salud y que iban a seguir el "Programa de salud del lactante" establecido de forma oficial en atención primaria, y se consideraron excluidos aquellos que no acudían al menos al 75% de las consultas programadas.

A cada recién nacido se le abría una ficha de seguimiento en el centro de salud que incluía los antecedentes familiares de primer grado (padre, madre, hermano) de enfermedad atópica (asma, rinitis y dermatitis atópica), antecedentes perinatales y el tipo de lactancia (materna o artificial). Se registraba en la ficha cada control de salud y se anotaba el tipo de alimento que se iba introduciendo durante el primer año de vida.

Si a lo largo del seguimiento el pediatra sospechaba una posible reacción adversa frente a la PLV, siguiendo siempre un criterio amplio (signos y síntomas digestivos, cutáneos o respiratorios en relación con la ingesta de leche de vaca), se remitía directamente en un plazo breve de tiempo a la sección de alergia infantil del hospital de referencia para realizar el estudio diagnóstico.

El diagnóstico de alergia a PLV se basó en una historia clínica compatible con reacción inmediata en relación con la ingesta de PLV, demostración de sensibilización mediante pruebas cutáneas (*prick test*) con extractos comerciales y determinación de IgE sérica específica (Pharmacia CAP system, Pharmacia Diagnostics, Uppsala, Suecia) frente a la leche de vaca y sus fracciones proteicas, caseína, alfa-lactoalbúmina y betalactoglobulina. La confirmación se realizaba mediante prueba de provocación abierta. Se consideró resultado positivo cuando el *prick*

TABLA 1. Distribución de los antecedentes familiares de primer grado de enfermedad atópica en ambos grupos de estudio

	APLV	Control
Un familiar atópico	66,6% (4/6)	18,2% (303/1.657)
Dos familiares atópicos	16,6% (1/6)	1,6% (26/1.657)
Total	83% (5/6)	19,8% (329/1.657)

APLV: alergia frente a la proteína de la leche de vaca.

TABLA 2. Características clínicas de los niños diagnosticados de alergia mediada por IgE frente a la proteína de la leche de vaca

Sexo	Edad* (meses)	Lactancia	Biberones en maternidad	Síntoma
V	4	Materna	Sí	Urticaria/angiedema
M	6	Materna	No	Urticaria/angiedema Vómitos
V	2	Materna	No	Urticaria
M	5	Materna	Sí	Urticaria
V	5	Materna	No	Urticaria Vómitos
M	4	Materna	No	Urticaria Angiedema

*Mes en que tiene lugar la reacción clínica.
M: mujer; V: varón.

TABLA 3. Características diagnósticas y antecedentes familiares de atopía en los niños con alergia mediada por IgE frente a la proteína de la leche de vaca

Prick test +	CAP + (clase)	Antecedentes familiares de atopía
Cas, Ala, Blg	Cas (4), Ala (2), Blg (3)	Hermano
Cas, Ala, Blg	Cas (4), Ala (3), Blg (3)	Madre
Cas	Cas (2)	Hermano
Cas	0	Madre
Ala	0	Hermano, Padre
Ala, Blg	Ala (1), Blg (1)	-

Ala: alfa lactoalbúmina; Blg: betalactoglobulina; Cas: caseína.
Clase 1: 0,35-0,7 kU/ml; clase 2: 0,7-3,5 kU/ml; clase 3: 3,5-17,5 kU/ml; clase 4: 17,5-50 kU/ml.

test era igual o mayor de 3 mm y/o el CAP igual o mayor de 0,35 KU/ml.

Una vez finalizado el estudio se enviaba un informe al pediatra de atención primaria con el resultado del estudio alergológico, que quedó reflejado en la ficha de seguimiento del centro de salud.

RESULTADOS

Se siguieron durante el primer año de vida 1.663 recién nacidos, 835 niños y 828 niñas. El pediatra envió al hos-

pital de referencia para estudio alergológico por sospecha de reacción adversa a la PLV a 56 niños (3,3%), de los cuales en seis de ellos se confirmó alergia frente a la PLV, lo que supone una incidencia del 0,36%.

Se observó que el 83% (5 de 6) de niños con alergia a PLV presentaban antecedentes familiares de primer grado de enfermedad atópica en relación con sólo el 19,8% (329 de 1.657) del grupo de niños sin alergia a PLV (tabla 1).

De los 308 recién nacidos que presentaban un antecedente familiar de primer grado de enfermedad atópica, cuatro de ellos presentaron posteriormente alergia a PLV (1,3%), mientras de los 26 recién nacidos con dos antecedentes familiares de primer grado de enfermedad atópica, uno de ellos desarrolló un cuadro de alergia a PLV (3,8%).

Las características clínicas de los niños con alergia a PLV se describen en la tabla 2. Los 6 niños habían sido alimentados con lactancia materna de forma exclusiva durante 2 a 5 meses (100%), y la reacción clínica se produjo en todos ellos dentro de la semana de introducir la lactancia artificial. A 2 de los 6 recién nacidos se les habían administrado biberones en la maternidad. Las manifestaciones clínicas se presentaron antes de 30 min de la ingestión de leche con un cuadro dermatológico (urticaria y/o angiedema) en todos ellos y en la mitad se asociaron síntomas digestivos en forma de vómitos. En nuestra muestra de estudio iniciaron de forma exclusiva lactancia materna 926 niños (55,6%), lactancia artificial, 637 niños (38,4%), y lactancia mixta, a 100 niños (6%).

En las pruebas complementarias el *prick test* fue positivo a diferentes fracciones de la leche de vaca en los 6 niños, siendo el CAP positivo en cuatro de ellos (tabla 3).

DISCUSIÓN

La amplia variabilidad de las cifras existentes en los diferentes estudios epidemiológicos sobre la incidencia de reacciones adversas a fracciones de la PLV se basa en diferencias metodológicas en el diseño del estudio (estudios retrospectivos o prospectivos), en una falta de precisión terminológica en el concepto de intolerancia o alergia alimentaria que ha llevado a una confusión e inclusión de ambos de tipos de pacientes en el mismo estudio, en una falta de criterios comunes de diagnóstico, con ausencia en ocasiones de estudios de laboratorio que sustenten la participación del sistema inmunitario, que demuestren la existencia de una sensibilización IgE frente a la PLV y, finalmente, diferencias en los hábitos dietéticos en los diferentes tipos de población estudiada³⁻⁹.

En el ámbito nacional el único estudio realizado de intolerancia a PLV con sintomatología de enteropatía sensible a la PLV es el realizado por Vitoria et al¹⁰ que encuentran una tasa del 0,78 por 1.000. Entre los diferentes estudios epidemiológicos internacionales realizados hasta la actualidad, el único donde se estudia la hipersensibilidad mediada por IgE frente a la PLV dentro del grupo de

reacciones adversas es el realizado por Host y Halken que encuentran una incidencia del 1,2%⁹. Las diferencias con respecto a nuestro estudio donde la incidencia es sólo de un 0,36% pueden atribuirse a que el estudio de Host es un seguimiento en los primeros 3 años de vida con la probabilidad, si bien escasa, de mayor número de alergia a PLV, y la metodología que utiliza es menos discriminativa que la de nuestro estudio, puesto que consideran una prueba positiva cuando el *prick test* es igual o mayor de 2 mm. Llama la atención del estudio de Host que del grupo de los niños diagnosticados de alergia a PLV solamente en la mitad de ellos se reproduce la reacción inmediata de los síntomas, siendo el resto manifestaciones de tipo tardío, a diferencia de nuestro estudio donde los 6 niños diagnosticados de alergia frente a PLV presentaron una reacción inmediata, como corresponde a las reacciones de tipo I. Es poco probable que las reacciones tardías (más de 2 h) después de la ingesta de la PLV se deban a una hipersensibilidad mediada por IgE¹.

En nuestro estudio únicamente se diagnosticaron 6 niños de alergia a PLV de los 56 niños enviados con sospecha de reacción adversa para estudio alergológico, en parte es debido al criterio clínico amplio que se estableció previamente de sospecha de reacción adversa para enviar el niño al hospital y, por otro lado, este bajo porcentaje de confirmación de alergia a PLV en niños con sospecha de reacción adversa hace necesario que estos niños sean enviados al hospital para estudio diagnóstico, evitando la introducción de dietas restrictivas innecesarias durante largos períodos de tiempo basándonos sólo en el diagnóstico clínico.

Clínicamente el patrón que siguen los 6 niños diagnosticados de alergia a PLV en nuestro estudio es el descrito previamente en otros estudios¹¹⁻¹², donde los 6 niños fueron alimentados inicialmente de forma exclusiva con lactancia materna e inician los síntomas tras la introducción de la lactancia artificial entre el segundo y sexto mes de vida. El 100% presentaron un cuadro dermatológico en forma de urticaria/angiedema, que en la mitad de ellos se asoció a un cuadro digestivo en forma de vómitos, síntoma que tiene lugar a los pocos minutos, y que reproducen manifestaciones de reacción de tipo inmediato.

Es interesante destacar en nuestro estudio que si se valoran solamente los antecedentes familiares de primer grado de enfermedad atópica como factor de riesgo para desarrollar un cuadro posterior de alergia PLV, se observa que la probabilidad es muy baja, del 1,8, y del 3,6% si

existen 1 o 2 familiares con antecedentes de enfermedad atópica respectivamente, lo cual plantea ciertas dudas sobre de la rentabilidad de las medidas preventivas en este grupo de riesgo¹³.

Como conclusiones cabe destacar que la incidencia de alergia a PLV en el primer año de vida fue del 0,36%, y que la probabilidad de desarrollar alergia a PLV en un niño al nacer en el que existen dos antecedentes familiares de primer grado de enfermedad atópica es del 3,8%.

BIBLIOGRAFÍA

1. Martín Esteban M, Bone Calvo J, Martorell Aragonés A, Nevot Falcó S, Plaza Martín AM. Adverse reactions to cow's milk proteins. *Allergol et Immunopathol* 1998; 26: 171-194.
2. Crespo JF, Pascual C, Burks AW, Helm RM, Esteban MM. Frequency of food allergy in a pediatric population from Spain. *Pediatr Allergy Immunol* 1995; 6: 39-43.
3. Collins-Williams C. The incidence of milk allergy in pediatric practice. *J Pediatr* 1956; 48: 39-47.
4. Gerrard JW, MacKenzie JWA, Goluboff N, Garson JZ, Maningas CS. Cow's milk allergy: Prevalence and manifestations in an unselected series of newborns. *Acta Paediatr Scand* 1973; 234: 3-21.
5. Jakobbson I, Lindberg T. A prospective study of cow's milk protein intolerance in Swedish infants. *Acta Paediatr Scand* 1979; 68: 853-859.
6. Freier S, Kletter B. Milk allergy in infants and young children. *Clin Pediatr* 1970; 9: 449-454.
7. Bock SA. Prospective appraisal of complaints of adverse reactions to foods in children during the first 3 years of life. *Pediatrics* 1987; 79: 638-688.
8. Schrandt JJP, Van de Bogart JPH, Forget PP, Schrandt-Stumpel CTRM, Kuijten RH, Kester ADM. Cow's milk protein intolerance in infants under 1 year of age: a prospective epidemiological study. *Eur J Pediatr* 1993; 152: 640-644.
9. Host A, Halken S. A prospective study of cow milk allergy in Danish infants during the first 3 years of life. *Allergy* 1990; 45: 587-596.
10. Vitoria JC, Sebastián MJ, Astigarraga I, Ariceta G, Sojo A, Rodríguez Soriano J. Intolerancia a proteínas de leche de vaca. Estudio epidemiológico. *An Esp Pediatr* 1989; 31: 261-264.
11. Martín Esteban M, Pascual Marcos C, García Ara MC, Ojeda Casas JA. Influencia de la lactancia en la aparición de alergia inmediata a proteínas de leche de vaca. *Rev Esp Allergol Immunol Clin* 1986; 1: 63-67.
12. Martín Esteban M, Polanco I, Ojeda JA, Laso MT, Díaz Pena JM, Vázquez C. Correlaciones clínico-inmunológicas en la intolerancia a proteínas de leche de vaca en el niño. *Allergol Immunopathol* 1980 (Suppl 7): 387-389.
13. Gerke R, Reinhardt D, Schmidt E. Hypoallergenic formula: a feeding trial in newborn infants from atopic families. En: Schmidt E, ed. *Food Allergy. Nestlé Nutrition Workshop Series*, vol. 17. New York: Raven Press, 1998; 209-213.