

# Alergia a Proteína de Leche de Vaca

**Mauricio Marín Rivera**

**Neonatología**

**Hospital Puerto Montt**

# Esquema

- Introducción
- Incidencia en RN
  - Alimentados solo con leche materna
  - Alimentados con fórmula
  - Con fortificante
- Definición
- Clasificación IgE o No IgE mediada
- Cuadro clínico

# Esquema

- Diagnóstico
- Dieta de Eliminación
- Tipos de leche
- Tipos de Fortificantes
- Dieta de Eliminación – Influencia en Estado Nutricional

# Introducción

- La alergia a proteína de leche de vaca (APLV) es una reacción adversa que surge de una respuesta inmune específica y es reproducible con las siguientes exposiciones a la proteína
- Estas reacciones inmunes se clasifican como mediadas por IgE o No mediadas por IgE
- Presenta manifestaciones clínicas inespecíficas, lo que dificulta su diagnóstico

# Introducción

- El tratamiento se basa en la estricta eliminación de la proteína de leche de vaca (PLV) de la dieta
  - Dieta de eliminación materna
  - Fórmulas hipoalergénicas
- Dieta de restricción en un paciente que no la requiere (diagnóstico incorrecto) podría afectar el crecimiento, desarrollo y calidad de vida

# Incidencia

- Prevalencia del 2 – 7,5%
- Incidencia mayor al año de vida
- Cae al menos de 1% a los 6 años

# Clasificación

- Mediada por IgE (Aguda):
  - Ocurren entre 2 minutos a 2 horas de la ingesta
  - Síntomas gastrointestinales: incluyen alergia oral y vómitos recurrentes
  - Respiratorio: involucran inicio brusco de obstrucción bronquial y rinitis
  - Dermatológico: Urticaria, angioedema, eritema y prurito
  - Las formas más severa: Anafilaxia

# Clasificación

- No Mediada por IgE (Crónicas)
  - Se manifiestan desde las 48 horas a una semana desde la ingesta
  - Gastrointestinales: vómitos, diarrea, rectorragia, constipación, eritema perioral, cólicos e irritabilidad
  - Formas severas: mal incremento pondo-estatural, rechazo alimentario, enteropatía alérgica perdedora de proteínas con hipoalbuminemia, rectorragia

# Clasificación

- No Mediada por IgE: Entidades clínicas
  - Enterocolitis inducida por proteína alimentaria: Vómitos (RGE)
  - Proctocolitis inducida por proteína alimentaria: Sangre en deposiciones (NEC)
  - Esofagitis eosinofílica: Vómitos (RGE)
  - Constipación inducida por proteína alimentaria: Constipación (Hirschsprung)
  - Enteropatía Inducida por proteína alimentaria: Diarrea y retraso pondoestatural (sd. malabsorción, negligencia, fibrosis quística)

# Cuadro Clínico

- Los RN alimentados con lactancia materna exclusiva tienen menor riesgo de desarrollo APLV
- Los síntomas aparecen durante las primeras semanas de la introducción de la PLV en la dieta
- Síntomas más frecuentes:
  - Gastrointestinal (50-60%)
  - Dermatológico (50-60%)
  - Respiratorio (20-30%)

# Diagnóstico Diferencial

- RGE
- Intolerancia a la lactosa
- Reacciones a medicamentos
- Alteraciones anatómicas gastrointestinales
- Errores innatos del metabolismo
- Enfermedad celíaca
- Fibrosis quística

# Diagnóstico

- Síntomas y signos sugerentes y no explicados por otra causa plantear APLV
- No existen pruebas diagnósticas que confirmen o descarten
- Se debe realizar dieta de eliminación y contraprueba que corresponde al Gold Standar de diagnóstico
- Duración de la dieta de eliminación es variable y debe ser lo más corta posible, rango entre 5 días a 4 semanas

# Diagnóstico – Laboratorio

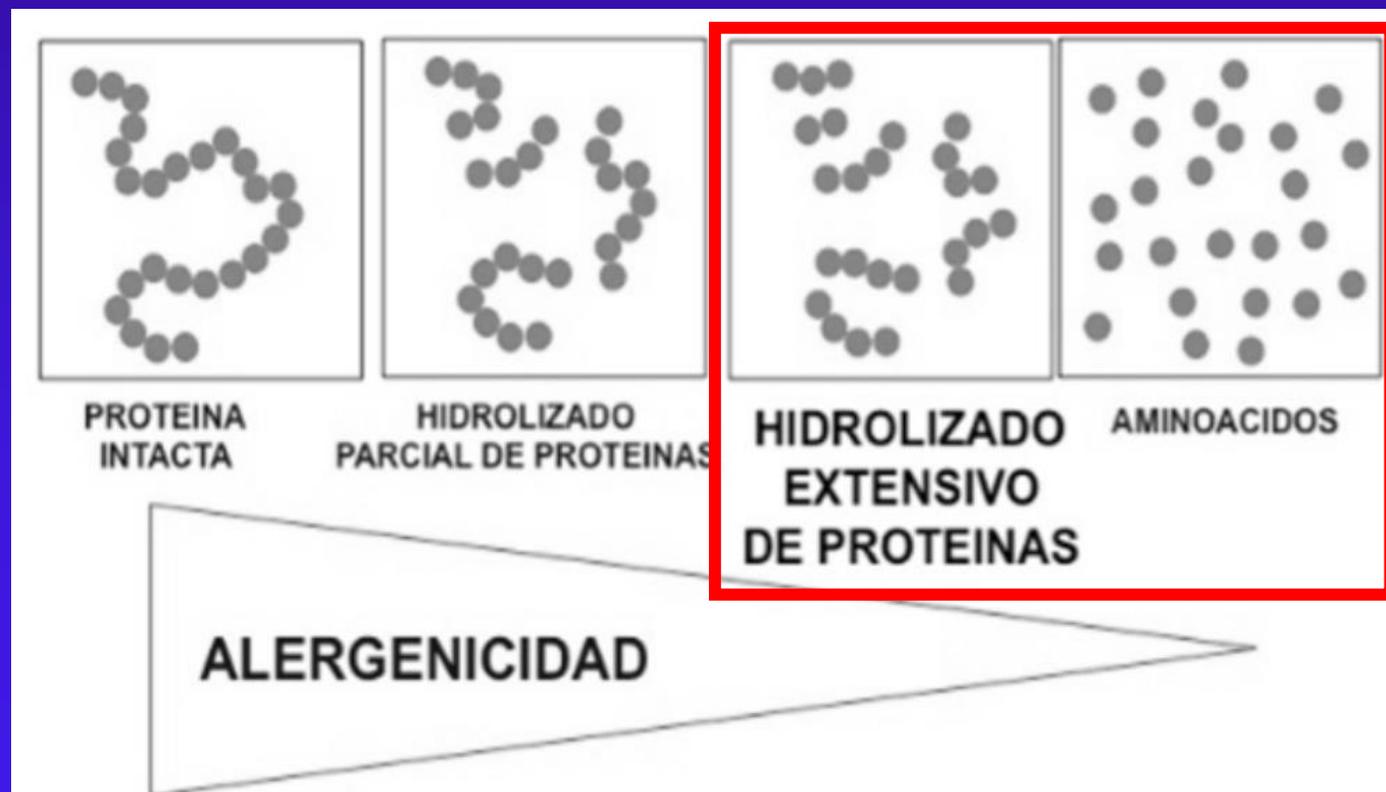
- IgE específica y Prick Test: Positividad indica sensibilización y que mecanismo es mediado por IgE. Mientras mayores títulos de IgE específica, mayor es la probabilidad de APLV
- Test de parche, IgE Total e IgG no tienen rol diagnóstico
- Endoscopía e histología: Síntomas severos e inexplicados para búsqueda de diagnóstico diferencial. Atrofia de mucosa e infiltración eosinofílica no son inespecíficos

# Tratamiento – Dieta de Eliminación

- Lactancia Materna Exclusiva
  - Eliminar de la dieta materna toda proteína láctea incluida trazas
  - Revisar rótulos de alimentos y medicamentos: leche, suero de leche, sólidos de leche, caseína, caseinato, lactoalbúmina
  - En casos severos eliminar otros productos de la dieta: carne de vacuno, nueces, maní, mariscos, soya y y suplementar al lactante con hierro, zinc, vitamina D y ácidos grasos omega 3
  - Evaluación nutricional a madre para evitar desbalances nutricionales. Suplementar calcio y Vit. D

# Tratamiento - Dieta de Eliminación

- Alimentados con Fórmula
  - Indicación de fórmula hipoalérgica



# Tipos de Fórmula

- Extensamente Hidrolizada

- Proceso de predigestión con hidrolisis enzimática, tratamiento térmico y ultrafiltración → péptidos de cadena corta
- Para ser considerada extensamente hidrolizada, los péptidos deben ser menor a 3.000 daltons
- Hidratos de carbono: polímeros de glucosa y sacarosa

# Tipos de Fórmula

- Aminoacídica

- Fórmulas sintéticas, con aminoácidos libres como una fuente de nitrógeno
- Contienen maltodextrina
- Triglicéridos de cadena media y larga (para evitar déficit de ácidos grasos esenciales)
- Libres de lactosa

# Fórmulas Inadecuadas

- Fórmulas parcialmente hidrolizadas
  - Péptidos con peso < 5000 Daltons. Poseen epítopes capaces de causar reacciones alérgicas
- Leches de cabra y oveja (reactividad cruzada)
- Jugo de almendras, nueces (no cumplen requerimientos nutricionales)
- Fórmula de soya (reacción cruzada hasta 30%)

# Dieta de Eliminación

- Alimentados con Fórmula
  - Iniciar fórmula extensamente hidrolizada (FEH)  
(Ejemplo: Althera<sup>®</sup> de Nestlé y Nutrilon Pepti Junior<sup>®</sup> de Donone)
  - En caso que persistan los síntomas o si presenta manifestaciones severa como anafilaxia considerar usar fórmula aminoacídica (FA)  
(Ejemplos: EleCare<sup>®</sup> de Abbott, Alfamino<sup>®</sup> de Nestlé y Neocate<sup>®</sup> de Nutricia)

# Dieta de Eliminación

- Alimentados con Fórmula
  - A partir de junio del 2017 el Ministerio de Salud entrega de forma gratuita fórmulas hipoalergénicas a niños menores de 2 años con diagnóstico de APLV que pertenezcan al sistema público de salud

# Dieta de Eliminación

- El tratamiento es por 6 a 12 meses según clínica y luego evaluar aparición de tolerancia
- Evaluar curva de crecimiento
- La dieta debe ser implementada por nutricionista
- Si no existe mejoría con la dieta de exclusión en caso y con fórmula aminoacídica, se debe evaluar adherencia a la dieta o dudar del diagnóstico

# Período Neonatal

- Incidencia en recién nacidos (RN) prematuros: 2%, aunque se sospecha un incremento en los últimos años.
- El síntoma más común es rectorragia en un RN de buen aspecto. Puede haber diarrea y mucosidad
- En estos pacientes otra causa de rectorragia es enterocolitis necrotizante, que es una patología potencialmente mortal, a diferencia de la APLV que es de curso benigno

# Clasificación

- No Mediada por IgE: Entidades clínicas
  - Enterocolitis inducida por proteína alimentaria: Vómitos (RGE)
  - Proctocolitis inducida por proteína alimentaria (FPIAP): Sangre en deposiciones (NEC)
  - Esofagitis eosinofílica: Vómitos (RGE)
  - Constipación inducida por proteína alimentaria: Constipación (Hirschsprung)
  - Enteropatía Inducida por proteína alimentaria: Diarrea y retraso pondoestatural (sd. malabsorción, negligencia, fibrosis quística)

# Período Neonatal – Cuadro Clínico

- Síntomas extraintestinales en este período son raros a diferencia de los lactantes. Descrito excoriación perianal que desaparece con el tratamiento
- La mayoría de los RN prematuros son asintomáticos durante las primeras 4 semanas a diferencia de los RN de término que inician síntomas aprox. 3-4 días
- Pudiera haber sensibilización prenatal con aparición de los síntomas dentro de la primera semana, incluso dentro de los primeros 2 días

- Aktaş, S. et al. Different presentations of cow's milk protein allergy during neonatal period. Turk J Pediatr 2017; 59: 322-328

- Morita Y. et al. Milk allergy in the neonatal intensive care unit: comparison between premature and full-term neonates. Asia Pac Allergy 2013;3:35-41

# Período Neonatal - Diagnóstico

- En el caso de FPIAP, hasta la mitad de los casos ocurren con alimentación con leche materna → traspaso de proteínas a través de la leche
- IgE específica usualmente negativa en este grupo
- Hemograma puede mostrar anemia microcítica y hasta en un 50% eosinofilia
- Radiografía de abdomen usualmente normal, aunque se han descrito casos con pneumatosis

# Diagnóstico – Período Neonatal

- Basado en la historia clínica sugerente y mejoría al eliminar PLV
- No se recomienda realizar prick test ni IgE específica
- Realizar hemograma, PCR para descartar otras patologías según clínica

# Período Neonatal

- Diagnóstico diferencial
  - Enterocolitis Necrotizante
  - Infecciones gastrointestinales (Rotavirus)
  - Fisuras anales
  - Divertículo de Meckel
  - Invaginación intestinal

# Período Neonatal - Diagnóstico

- No realizar contraprueba si historia clínica es clara o si los síntomas con la PLV son severos \*
- Contraprueba sugerida realizarla en paciente hospitalizado bajo supervisión médica

\* Nowak-Węgrzyn, A. et al. International Consensus Guidelines for the Diagnosis and Management of Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome. J Allergy Clin Immunol. 2017;139:1111-26

# Prevención

- No se recomienda ninguna introducción/evitación específica de alimentos en período prenatal o postnatal, ni comportamientos de salud específico ya que no modera el riesgo de que un individuo desarrolle APLV

Grado de recomendación: Débil. Evidencia IIb-III

# Efecto Dieta en Madre

- Dieta materna de eliminación debe ser guiada por una nutricionista
- No se ha observado alteración en antropometría, densidad ósea, deficiencias de hierro, proteínas ni lípidos en mujeres en dieta de eliminación. Solo se observó aumento resorción ósea si no hay suplementación con calcio, vitamina D y fosfato por medio de marcadores bioquímicos (osteocalcina)

# Efecto Dieta en Madre

- En casos que se elimine de la dieta el pescado, se ha encontrado niveles bajos de ácidos grasos esenciales que deben ser suplementados.

# Fortificante

- Informe de un caso de RN que presentó síntomas respiratorios secundario a uso de fortificante de proteína no hidrolizada
- Iniciado a los 12 días de edad con apneas que luego progresan a insuficiencia respiratoria y aparición de sibilancias. El paciente requiere de intubación y se deja en régimen cero con lo cual síntomas mejoran
- Al reiniciar leche materna fortificada síntomas reaparecen

# Fortificante

- Estudio realizado en prematuros < 33 sem
- Comparar fortificante con proteína extensamente hidrolizada (nuevo fortificante concentrado líquido de Abbott) y fortificante con proteína intacta Similac (usado actualmente en esta unidad, también de Abbott)
- No se encontró diferencias en cuanto a la tolerancia (pero a la mitad de los pacientes no está registro de deposiciones)
- Fortificante hidrolizado presentó mejor incremento ponderal

# Fortificante basado en Leche Humana

- Estudio realizado en Canadá
- Prematuros 23-25 semanas
- Comparar fortificante basado en leche de vaca y fortificante basado en leche humana (FLH)
- Se usó el FLH como rescate en pacientes que presentaron intolerancia al fortificante bovino, mejorando tolerancia sin comprometer curva pondoestatural ni perfil proteico.



### III. FÓRMULAS PARA PREMATUROS

# Similac® Fortificador de Leche Humana

#### INGREDIENTES:

Ingredientes: Leche descremada, concentrado de proteína de suero de leche, sólidos de jarabe de maíz, MINERALES: (fosfato tribásico de calcio, citrato de potasio, cloruro de magnesio, cloruro de sodio, sulfato de zinc, citrato de sodio, sulfato ferroso, sulfato cúprico, sulfato de manganeso, selenato de sodio), aceite de triglicéridos de cadena media, VITAMINAS:(ácido ascórbico, m-inositol, niacinamida, acetato de d-alfa tocoferilo, pantotenato de calcio, palmitato de vitamina A, riboflavina, clorhidrato de tiamina, clorhidrato de piridoxina, vitamina D<sub>3</sub>,biotina, ácido fólico, filoquinona, cianocobalamina), lecitina de soya.

Contiene leche e ingredientes de soya.

Puede contener fosfato de potasio, hidróxido de potasio, carbonato de calcio.



NAN fortificador de la leche materna es un producto hipoalergénico para ayudar al manejo dietario de los recién nacidos de bajo peso.

Este fortificador es un complemento para la leche materna y no puede usarse como fuente única de nutrición.

La fortificación de la leche materna con energía y proteínas ha demostrado mejorar los índices de ganancia de peso y longitud, minimizando el riesgo de sobrecarga de sus órganos aún inmaduros.

Proporciona:

-Proteínas de suero altamente hidrolizada y de fácil digestión, con una composición de aminoácidos cercana a la de la leche materna.

-80% pépticos pequeños y 20% aminoácidos libres (95% <1.000 daltons).

-Aumenta la energía de la leche materna a 85kcal/100ml, para alcanzar la recomendación de ESPGAN y AAP. 1,2.

-100% de polímeros de glucosa como fuente de Hidratos de carbono, combinando una alta densidad energética y una baja osmolaridad.



ALPREM es una fórmula infantil líquida especialmente diseñada para satisfacer las necesidades de prematuros extremos con un peso inferior a los 1.800 grs. Proporciona una cantidad elevada de energía y proteínas, que permiten alcanzar mayor velocidad de crecimiento. Su alta calidad nutricional ayuda a obtener volúmenes de alimentación deseables en forma más rápida. Promueve la evacuación de heces más blancas.

- Proteínas hidrolizadas

Proporciona:

-LC PUFAS (DHA y ARA).

Ácidos grasos inmunomoduladores en proporción 1:1, fundamentales en el desarrollo del sistema nervioso central y la retina (1).

-Alto contenido proteico.

-Triglicéridos de cadena media.

El 40% de sus lípidos corresponde a triglicéridos de cadena media, que favorecen una fácil digestión y absorción de lípidos y calcio (2).

-Maltodextrina.

La maltodextrina es su principal fuente de hidratos de carbono, con la ventaja de ser digerida rápidamente y tener una menor osmolaridad que la lactosa. Esto permite tener una fórmula con un alto contenido de hidratos de carbono con una osmolaridad inferior a 300 mOsm / kg de agua.

-Nucleótidos.

Participan en varios procesos fisiológicos, incluyendo a la inmunidad, la producción de energía en procesos metabólicos y el crecimiento recuperativo tan necesario en los lactantes de pretérmino (3).