

Mesa Redonda: Novedades en la alergia a alimentos en Pediatría

Más allá de la dieta de exclusión. Tratamiento mediante desensibilización en pacientes con alergia a proteínas de leche de vaca

D. GONZÁLEZ JIMÉNEZ

Servicio de Pediatría. Hospital Carmen y Severo Ochoa. Cangas del Narcea.

INTRODUCCIÓN

Las proteínas de la leche de vaca son el primer alérgeno alimentario al que se expone el niño, por lo que suelen ser las responsables de las primeras reacciones alérgicas a alimentos que se manifiestan en los lactantes atópicos.

Los datos que aporta la literatura internacional sobre la incidencia de alergia a leche de vaca son muy variables, debido a diferencias conceptuales, metodología diagnóstica o edades estudiadas, y oscilan entre el 0,3 y el 7,5%⁽¹⁾. En uno de los últimos estudios prospectivos realizado en Dinamarca por Host, se observó una incidencia del 1,2% en el primer año de vida⁽²⁾. A nivel nacional, los estudios indican que la incidencia en el primer año de vida, oscila entre el 0,36% y el 1,9%^(3,4). Estas cifras sitúan a la alergia a proteínas de leche de vaca, por detrás del huevo, como la segunda alergia alimentaria más frecuentes en la edad pediátrica.

La historia natural de este tipo de alergias en la infancia es favorable. La evolución apunta hacia la aparición espontánea de tolerancia en el medio-largo plazo con desaparición de la clínica⁽⁵⁾. En la evolución natural de la alergia alimentaria, al periodo de sensibilización clínica le sigue otro de sensibilización asintomática, hasta alcanzar la tolerancia total que suele acompañarse de la desaparición de los anticuerpos IgE específicos. Esta buena evolución ocurre en los pacientes con alergia a proteínas de leche de vaca hasta en el 83% a los 5 años de vida⁽⁶⁾.

Si la tolerancia no se alcanza en el tiempo habitual se considera alergia persistente y puede acompañarse de clínica grave, incluso por ingesta de cantidades mínimas del alimento⁽⁷⁾.

TRATAMIENTO PASIVO: DIETA DE EXCLUSIÓN

El tratamiento habitual de la alergia a proteínas de leche de vaca es la dieta de exclusión. Tras un periodo variable de evitación de este alimento, habitualmente el paciente llega a tolerar la leche, aún manteniendo IgE específica detectada en suero o por prueba cutá-

nea. Sin embargo, no todos los alérgicos a proteínas de leche de vaca llegan a alcanzar la tolerancia. Aproximadamente el 15% persisten con alergia a la leche tras la primera y segunda década de la vida^(2,8). Algunos estudios coinciden en que sólo el 32% de los niños que a los 2 años no son tolerantes, desarrollaran tolerancia a los 3 años y el 43% a los 4 años^(9,10).

El tratamiento de evitación es aparentemente fácil, económico y cómodo de llevar a cabo, pero en la vida real resulta difícil de conseguir con éxito. Los alérgicos a proteínas de leche de vaca que no evolucionan a tolerancia suelen tener un elevado nivel de sensibilización y presentan riesgo de reacción anafiláctica grave por ingestión de pequeñas cantidades de leche como alérgeno oculto. Además, la dieta de exclusión tiene ciertas repercusiones familiares, sociales y económicas que influyen en la calidad de vida. Los niños alérgicos a leche suelen estar sobreprotegidos por los problemas que conllevan las trasgresiones y tienen limitaciones en el colegio o en las fiestas infantiles, por el riesgo de ingestión accidental. Además, pueden tener problemas nutricionales, como déficit de calcio y problemas económicos, ya que en algunas comunidades autónomas no están subvencionadas las fórmulas especiales a partir de los dos años.

El poder evitar de forma estricta la ingestión de proteínas de leche de vaca supone una gran dificultad, ya que éstas proteínas forman parte de la composición de muchos alimentos elaborados, e incluso están presentes en muy pequeñas cantidades de forma oculta en algunos alimentos manufacturados en los que no consta que contengan proteínas de leche de vaca⁽¹¹⁾. Algunos estudios indican que aproximadamente el 35% de los niños alérgicos a proteínas de leche de vaca sufren síntomas por ingestión inadvertida de leche o al tomarla como alimento oculto, y en algunos casos los síntomas son graves e incluso mortales^(12,13).

De esta forma la alergia a proteínas de leche de vaca en el niño, sobre todo si es persistente, produce un impacto psicoemocional y económico directo e indirecto así como en la calidad de vida de pacientes y familiares, comparables a las sufridas en otras enfermedades crónicas consideradas invalidantes^(14,15).

Correspondencia: David González Jiménez. Servicio de Pediatría. Hospital Carmen y Severo Ochoa. C/ Sienra 11. 33800 Cangas del Narcea. *Correo electrónico:* domixixon@hotmail.com

© 2011 Sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria, Castilla y León
Éste es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la licencia Reconocimiento-No Comercial de Creative Commons (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/2.5/es/>), la cual permite su uso, distribución y reproducción por cualquier medio para fines no comerciales, siempre que se cite el trabajo original.

TABLA I. PRINCIPALES PROTOCOLOS DE INDUCCIÓN DE TOLERANCIA ORAL A PROTEÍNAS DE LECHE DE VACA: A) PAUTA LENTA⁽³⁰⁾, B) PAUTA RUSH⁽²⁶⁾ Y C) PAUTA INTERMEDIA O MIXTA⁽¹⁸⁾.

A)	Tiempo	Dilución leche	Dosis (cc)
	Día 1: En el hospital con incrementos horarios (5 dosis)	1/100 1/10	1-2-4-8 1,6
	Día 2: En el hospital con incrementos horarios (5 dosis)	1/10 Pura	1,6-3,2-6-12 2,5
	Incrementos semanales en el hospital y dosis de mantenimiento en domicilio (en total 16 semanas)	Pura	4-6-8-10-12-15-20-25-30-40-50-75-100-125-150-200
B)	Tiempo	Dilución leche	Dosis (cc)
	Día 1	1/100	1-2-4-8-16
	Día 2	1/100 1/10	16-32 6-12-24
	Día 3	1/10 Pura	24-48 8-16-32
	Día 4	Pura	32-64-100
	Día 5	Pura	100-200
C)	Tiempo	Dilución leche	Dosis (cc)
	Día 1	1 gota de leche en 10 cc de agua	5 gotas, 10 gotas, 1-2-5-10 cc
	Día 2	5 gota de leche en 20 cc de agua	2-4-8-16 cc
	Día 3	1 cc de leche en 20 cc de agua	2-4-8-12 cc
	Día 4	3 cc de leche en 20 cc de agua	3-6-9-10 cc
	Día 5	10 cc de leche en 20 cc de agua	3-6-9 cc
	Día 6	10 cc de leche en 10 cc de agua	3-6-9 cc
	Día 7	Pura	2-4-6 cc
	Día 8	Pura	4-7-10 cc
	Día 9	Pura	8-12-15 cc
	Día 10	Pura	13-16-20 cc
	Posteriormente en domicilio, incrementos de 1 cc de leche cada 2 días hasta alcanzar 150 cc.		

Por lo tanto, además de establecer diagnósticos correctos, exactos y actualizados para evitar restricciones dietéticas innecesarias que comprometan la calidad de vida y nutrición del niño, si se confirma la existencia de alergia persistente y se trata de alimentos difíciles de evitar, como es la leche en este caso, resulta razonable la necesidad de realizar intervenciones terapéuticas que modifiquen el curso de la enfermedad.

TRATAMIENTO ACTIVO: INDUCCIÓN DE TOLERANCIA ORAL A ALIMENTOS (SOTI)

Concepto

Este tratamiento consiste en la administración oral del alérgeno alimentario causante de los síntomas, comenzando por cantidades mínimas y progresivamente crecientes hasta alcanzar la ración normal para la edad o la máxima dosis umbral tolerada. Se trata de establecer una tolerancia inmunológica, reeducando el complejo mecanismo celular y serológico, para corregir una reacción inadecuada a través de un proceso de aumento progresivo de la cantidad umbral tolerada. Este procedimiento no está exento de riesgos y su uso está limitado a profesionales expertos en el reconocimiento y tratamiento de reacciones alérgicas graves.

Protocolos

En la actualidad no existe una única pauta de desensibilización estandarizada. Cada centro, según sus medios disponibles y las características de los pacientes, utiliza una pauta basándose en protocolos propuestos por sociedades científicas o utilizados por otros profesionales.

En general, podemos clasificar los distintos protocolos en tres grandes grupos: según su duración (pautas RUSH o rápidas, lentas, intermedias o mixtas), según el lugar donde se lleva a cabo (ingresado, con ingreso parcial, con incrementos en hospital, con incrementos en domicilio, incrementos semanales, diarios...) y según reciban o no premedicación para su realización.

1) Según la duración del protocolo (Tabla I)

- La pauta RUSH o rápida fue descrita por primera vez por Bauer en 1999⁽¹⁶⁾, se realiza en ámbito hospitalario y consiste en la inducción de la tolerancia oral en periodos cortos de tiempo entre 5 y 7 días. Se inicia con leche de vaca diluida al 1/100 y se realizan incrementos progresivos de concentración y volumen hasta alcanzar 200 cc al 5º día. En el caso de que al administrar alguna dosis los pacientes presentaran reacciones adversas leves (exantema, urticaria, alergia oral, rinitis...), se continuaría con los incrementos, mientras que si las reacciones fue-

ran severas (angioedema, broncoespasmo severo, shock...), se suspendería la prueba y se reiniciaría al día siguiente con la dosis previa al evento.

- Las pautas lentas fueron descritas por primera vez por el grupo italiano de Patriarca en 1998⁽¹⁷⁾ y consisten en la inducción de la tolerancia oral en periodos largos de tiempo, generalmente mayores de 4 meses. Existen múltiples protocolos, los incrementos de concentración y volumen pueden ser semanales o cada 1-2 días y suelen realizarse en el ámbito hospitalario, mientras que en el domicilio se administran diariamente la dosis que han tolerado en el hospital.
- Otra opción, sería la utilización de pautas mixtas, recientemente Longo y cols.⁽¹⁸⁾ utilizaron una pauta inicial RUSH de 10 días de duración en ámbito hospitalario hasta alcanzar 20 cc de leche pura y posteriormente incrementos domiciliarios de 1 ml cada 2 días, en pacientes con alergia a proteínas de leche de vaca severa.

2) Utilización de medicación previa

Para minimizar síntomas al inicio del tratamiento de desensibilización algunos autores utilizan antihistamínicos⁽¹⁸⁻²⁰⁾. La premedicación mejora la aceptación del paciente al disminuir las molestias, pero hace perder información de interés para el manejo posterior de las cantidades, aunque puede permitir avances más rápidos.

En cualquier caso, los pacientes con comorbilidad como rinitis o de dermatitis atópica deben mantener el tratamiento que necesitan para su adecuado control, de esta forma se evitan posibles interferencias en la valoración de síntomas. Resulta indispensable estabilizar previamente a los pacientes asmáticos con la medicación que requieran según su situación. Un asma inestable es una contraindicación para iniciar el procedimiento de inducción de tolerancia.

El omalizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que se une de forma específica a la Ig E bloqueando su acción, de esta forma interrumpe la cascada de fenómenos bioquímicos que desencadenan los síntomas alérgicos. Recientemente, se ha utilizado para minimizar la clínica en pacientes con anafilaxia a alimentos⁽²¹⁾ y se ha incluido en algunos protocolos de desensibilización oral. Nadeu y cols.⁽²²⁾, utilizaron el omalizumab con el fin de alcanzar la tolerancia oral mediante incrementos rápidos, llegando a alcanzar en 9/11 pacientes una tolerancia de 1992 mg de leche de vaca en un solo día, posteriormente los pacientes realizaban incrementos semanales entre 7 y 11 semanas.

Eficacia

Podemos definir tolerancia total, cuando el paciente es capaz de tolerar más de 150-200 cc de leche a día o cualquier cantidad de alimento que contenga proteína de leche de vaca y tolerancia parcial, cuando es capaz de tolerar cantidades que permitan una dieta no restrictiva respecto a alimentos que contienen leche sin presentar clínica, de esta forma evitaría reacciones adversas con ingestas accidentales.

A pesar de los múltiples protocolos que existen en la actualidad para llevar a cabo la inducción de la tolerancia oral, la eficacia a corto y medio plazo definida como tolerancia total o parcial, se

mantiene prácticamente constante con unas cifras que oscilan entre el 71% y el 90% (Tablas II y III). Sin embargo se deben hacer algunas consideraciones al respecto:

Respecto al nivel de evidencia, los únicos ensayos clínicos aleatorizados que se han publicado hasta la fecha, son utilizando pautas lentas o intermedias. Caminiti (23), Skripak⁽²⁴⁾ y Pajno⁽²⁵⁾ mediante pautas lentas de 4 meses de duración, en pacientes entre 4 y 20 años, consiguen un 80% de tolerancia total o parcial en el grupo de tratamiento activo, mientras que ninguno de los pacientes del grupo placebo alcanzaba algún tipo de tolerancia al concluir el protocolo. Por el contrario, las publicaciones que utilizan como protocolo la pauta RUSH, tienen resultados muy similares sin embargo, todas ellas son series de casos^(16,26,27).

Otra circunstancia a tener en cuenta, es la gravedad del paciente que desensibilizamos. Gacias Pedros y cols. (28) mediante una pauta lenta, lograron un éxito de hasta el 80% en 21 pacientes con niveles de IGE específica \geq clase 4. Longo y cols.⁽¹⁸⁾ realizaron un ensayo clínico en el que todos los pacientes presentaban alergia a proteínas de leche de vaca persistente y severa (Ige específica a leche de vaca previa a la desensibilización > 85 Ku/L y antecedente de reacción alérgica severa) y compararon un grupo de 30 pacientes, a quienes aplicaron la siguiente pauta de desensibilización con leche de vaca: RUSH de 10 días de duración en ámbito hospitalario, hasta alcanzar 20 cc de leche pura y posteriormente incrementos domiciliarios de 1 ml cada 2 días, con 30 pacientes a quienes administraron placebo. Los resultados en el grupo activo fueron los siguientes: tolerancia total 11/30 (36%), tolerancia parcial 16/30(54%) y no alcanzaron ninguna tolerancia 3/30 (10%). Por otra parte, ninguno de los 30 pacientes del grupo placebo alcanzó algún grado de tolerancia.

Si bien la inducción artificial de tolerancia se hace necesaria en pacientes que han superado la edad habitual de tolerancia (alergias persistentes) y con clínica moderada/ grave, la edad no es un obstáculo para iniciar el tratamiento. Hipotéticamente, sería factible incluso desde el momento del diagnóstico y algunos grupos españoles están siguiendo esta línea de actuación⁽²⁹⁾. Por otra parte, la Sociedad Española de Inmunología Clínica y Alergia Pediátrica (SEICAP) ha llevado a cabo un ensayo clínico multicéntrico aplicado a niños alérgicos a leche de edades comprendidas entre dos y tres años, con un grupo control aleatorizado, para demostrar la hipótesis de que es posible adelantar la edad de tolerancia mediante una intervención externa⁽³⁰⁾. Los resultados obtenidos son muy prometedores para la instauración precoz de tolerancia, con un 90% de buena evolución en el grupo activo frente a solo un 10% en el grupo control. Estas experiencias abren nuevas perspectivas en el tratamiento de la alergia a alimentos, y probablemente cambien la actitud expectante que se mantiene actualmente.

Seguridad

La aparición de síntomas de gravedad variable durante el procedimiento, así como la necesidad de repetir dosis, es practicante constante en todos los protocolos utilizados (Tablas II y III). La mayor parte de estos síntomas son leves y generalmente no requieren medicación o es suficiente con la administración de antihistamínicos orales. Hasta la fecha, no se han documentado fallecimientos relacionados con la utilización de este tipo de tratamientos.

TABLA II. PRINCIPALES CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS REALIZADOS EN DESENSIBILIZACIÓN ORAL A PROTEÍNAS DE LECHE DE VACA MEDIANTE PAUTAS LENTAS. LA EDAD DE LOS PACIENTES SE EXPRESA COMO MEDIA CON EL RANGO ENTRE PARÉNTESIS.

Autor (año) y ref. bibliográfica	Protocolo	Pacientes (edad, antecedentes)	Ig E previa (Ku/L)	Eficacia tras el protocolo	Reacciones protocolo (nº pacientes)	Seguimiento (% tolerancia)
Meglio (2004-08) ^(19,20)	- Lenta (6 meses) - Cetirizina - Hospital hasta 4 cc de LV sin diluir.	- 21 pacientes - 6 (5-10) años - 3 anafilaxia	- LV: 3,9 - Beta: 4,1 - Caseína: 0,9	- Total 15/21(71%) - Parcial 3/21 (14%) - NO 3/21 (14%)	13/21 (62%) 0 severa	4 años - Total 13/17(76%) - Parcial 1/17 (6%) - NO 3/17 (18%)
Caminiti (2009) ⁽²³⁾	- Lenta (4 meses) - No premedicación - Hospital	- 13 pacientes (3 placebo) - 8 (5-10) años - 2 anafilaxia	- LV: 38	Grupo tratamiento: - Total 7/10(70%) - Parcial 1/10 (10%) - NO 2/10 (20%) Grupo placebo: - NO 3/3 (100%)	8/10 (80%) 1 adrenalina	NO
Skipak (2008) ⁽²⁴⁾	- Lenta (4 meses) - No premedicación - Hospital	- 20 pacientes (7 placebo) - 9 (6-21) años - 0 anafilaxia	- LV: 35	Grupo tratamiento: - Si 11/13 (85%) - NO 2/13 (20%) - Δ DUA: 5100 mg Grupo placebo: - NO 7/7 (100%)	45% de dosis administrada (90% leves) 4 adrenalina (2 en domicilio)	NO
Zapatero (2008) ⁽³¹⁾	- Lenta (4 meses) - No premedicación - Hospital	- 18 pacientes - > 4 años	- LV: 3,51 Caseína: 2,59	- Total 16/18 (88%) - Parcial 1/18 (6%) - NO 1/18 (6%)	13/18 (72%) 2 adrenalina	NO
Martorell (2010) ⁽³⁰⁾	- Lenta (4 meses) - No premedicación - Hospital	- 60 pacientes (30 placebo) - 2 y 3 años - 0 anafilaxia	- LV: 15 - Caseína: 11	Grupo tratamiento: - Total 27/30(90%) - Parcial 1/30 (3%) - NO 2/30 (7%) Grupo placebo: - Total 7/30(23%) - NO 23/30 (77%)	24/30 (80%) 2 adrenalina	1 Año Sin cambios en la tolerancia
Pajno (2010) ⁽²⁵⁾	- Lenta (4,5 meses) - No premedicación - Hospital	- 27 pacientes (14 placebo) - 9 (4-12) años - 2 anafilaxia	- LV: 32,7	Grupo tratamiento: - Total 10/13(77%) - Parcial 1/13 (8%) - NO 2/13 (15%) Grupo placebo: - NO 14/14 (100%) .	10/13 (77%) 2 adrenalina	6 meses Sin cambios en la tolerancia

LV= leche de vaca; Beta= Betalactoglobulina; Δ DUA: incremento dosis umbral acumulada (mg de proteínas de leche de vaca).

Sin embargo, un porcentaje no desdeñable de pacientes (5-15%) tienen reacciones severas y requieren la administración de adrenalina i.m. tanto en el ámbito hospitalario como en su domicilio^(24,25,31). Se necesitan más estudios para conocer si este riesgo se asemeja, al de sufrir una reacción severa tras la ingesta accidental en pacientes que no reciban tratamiento mediante desensibilización. Por lo tanto, es muy importante que se estrechen las medidas de vigilancia en estos pacientes, educar a la familia y a ellos mismos sobre el reconocimiento y el tratamiento de los síntomas, disponer de un servicio de atención continuada, utilizar protocolos de desensibilización en los que al menos la fases iniciales y los incrementos se lleven a cabo en ámbito hospitalario y llevarlos a cabo en unidades con personal entrenado y medios suficientes que permitan controlar las reacciones graves que surgen durante el proceso.

Cambios inmunológicos durante la inducción de tolerancia

El grado de sensibilización alérgica, expresado mediante la medida de la IgE específica a través de pruebas cutáneas y métodos *in vitro*, ha resultado ser un pobre indicador pronóstico, tanto para la aparición de síntomas intercurrentes durante el desarrollo

del protocolo de desensibilización, como en cuanto a la duración del mismo.

Tanto los valores de la medida de las pruebas en *prick* con antígenos comerciales, como los de IgE sérica, tienden a bajar muy lentamente, permaneciendo semejantes o superiores al alcanzar la cantidad de tolerancia y disminuyendo posteriormente a lo largo de los siguientes 6-18 meses^(18,20,30). Sin embargo, las variaciones individuales resultan muy amplias, con solapamiento de los valores. En cualquier caso, todos estos cambios se observan solo *a posteriori*, lo que hace pensar que la IgE específica y total desempeñan un papel secundario respecto a la tolerancia, siendo solo un epifenómeno de otro tipo de cambios inmunológicos en relación a las células T reguladoras y citoquinas, cuyo conocimiento y modulación constituyen el objetivo actual de las investigaciones en este terreno.

Incidencias en el seguimiento a largo plazo

En la literatura se cita algún caso de pérdida de tolerancia tras suspensión durante unos meses, del alimento ya tolerado a través de SOTI. Este fenómeno puede ocurrir, tanto en la tolerancia natural como en la inducida⁽³²⁾. Meglio⁽²⁰⁾ tras un seguimiento de 4 años,

TABLA III. PRINCIPALES CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS REALIZADOS EN DESENSIBILIZACIÓN ORAL A PROTEÍNAS DE LECHE DE VACA MEDIANTE PAUTAS RUSH E INTERMEDIAS O MIXTAS. LA EDAD DE LOS PACIENTES SE EXPRESA COMO MEDIA CON EL RANGO ENTRE PARÉNTESIS.

Autor (año) y ref. bibliográfica	Protocolo	Pacientes (edad, antecedentes)	Ig E previa (Ku/L)	Eficacia tras el protocolo	Reacciones protocolo (nº pacientes)	Seguimiento (% tolerancia)
Longo (2008) ⁽¹⁸⁾	- Intermedia - RUSH 10 días hospital con vía, lenta 1cc cada 2 días domicilio - Oxatomida	- 60 pacientes (30 placebo) - 8 (5- 17) años - Todos reacción severa	- Leche de vaca > 85	Grupo tratamiento: - Total 11/30 (36%) - Parcial 16/30(54%) - NO 3/30 (10%) Grupo placebo: - NO 30/30 (100%)	Casi todos, mayoría leves 5 adrenalina	1 año Sin cambios en la tolerancia
Nadeau (2011) ⁽²²⁾	- Intermedia - RUSH 1 día hospital, lenta 7- 11 semanas domicilio - Omalizumab	- 11 pacientes - 8 (7- 17) años - 0 anafilaxia	- Leche de vaca: 50	- Total 9/11 (82%) - Parcial 1/11(9%) - NO 1/11 (9%)	100%, la mayoría leves 3 adrenalina	NO
Martorell (2007) ⁽²⁶⁾	- RUSH 5 días - No premedicación - Hospital	- 4 pacientes - (2- 5) años - 0 anafilaxia	- Caseína: 16	- Total 4/4 (100%)	100%, todas leves 0 adrenalina	3 años Sin cambios en la tolerancia
Dobberstein (2008) ⁽²⁷⁾	- RUSH 5 días - No premedicación - Hospital, con vía.	- 9 pacientes - 7 (3- 14) años - 0 anafilaxia	- Leche de vaca: 30	- Total 6/9 (67%) - Parcial 2/9(22%) - NO 1/9 (11%)	100%, todas leves 0 adrenalina	NO

observo como todos los pacientes que habían completado el protocolo de desensibilización mantenían su nivel de tolerancia salvo tres pacientes, 2 de ellos por decisión materna decidieron suspender el tratamiento y uno de ellos, tras un episodio de gastroenteritis vírica estuvo un mes sin consumir leche y cuando intentó reintroducirla, no pudo debido a la aparición de reacciones tipo urticaria y asma. Algunos autores⁽³³⁾ incluyen en sus protocolos la suspensión sistemática del alimento una vez alcanzada la tolerancia y encuentran hasta un 25% de recaídas.

Se desconoce cuánto tiempo es preciso continuar tomando el alimento para que se mantenga la tolerancia, sin embargo para evitar las recaídas, una recomendación aceptada es la siguiente: durante la etapa de inducción y a lo largo de los primeros 12 meses, se debe garantizar la ingestión diaria de una ración normal (200 ml de leche) para asegurar la tolerancia, y posteriormente se debe incorporar el alimento a la dieta, sin forzar y sin control diario de las cantidades, como en cualquier otro niño.

Algunos pacientes han referido síntomas aislados durante el seguimiento y una vez alcanzada la tolerancia relacionados con la ingestión del alimento. Estos incidentes ocurren en los primeros meses de fase de mantenimiento intercalados por periodos de tolerancia completa. En algunos casos los síntomas ocurrieron tras tomar queso de oveja y de cabra por sensibilización cruzada previa⁽³⁴⁾, por lo que en el primer año se recomienda la evitación de productos lácteos de otros rumiantes y tras un estudio alergológico, posteriormente se debe valorar su introducción de forma controlada en la consulta.

Otros pacientes han presentado síntomas aislados de intensidad moderada-grave coincidiendo con proceso infeccioso, ejercicio y antiinflamatorios como refieren también otros autores⁽³⁵⁾. Actualmente se recomienda no realizar ejercicio físico en las 3 horas siguientes a la toma diaria de leche, así como disminuir la cantidad coincidiendo con cuadros infecciosos y aumentarla una vez superado estos.

En los últimos años, se han publicado casos sospechosos^(28,37) y confirmados⁽³⁶⁾ de trastornos eosinofílicos primarios, principalmente en forma de esofagitis eosinofílica, relacionados con la inducción de tolerancia oral a alimentos. En todos los casos el tratamiento consistió en dieta de exclusión asociado o no a tratamiento farmacológico. Se necesitan estudios para confirmar cual es la verdadera asociación entre ambos procesos. Mecanismos alérgicos mixtos son los responsables de la aparición de los trastornos eosinofílicos primarios, por lo tanto la alergia no mediada por Ig E debería tener un papel en esta asociación, por otra parte el SOTI parece modificar la historia natural de la alergia a alimentos, provocando un aumento progresivo de la cantidad umbral tolerada para el desarrollo de determinadas reacciones adversas, sin embargo, la exposición continua al alérgeno a nivel digestivo podría inducir el desarrollo de este tipo de trastornos⁽³⁸⁾.

CONCLUSIONES

- La alergia a alimentos en niños es una patología frecuente y en aumento.
- La alergia persistente a alimentos, y sobre todo en aquellos de consumo habitual como la leche, es un problema importante desde el punto de vista clínico y social.
- Conseguir alcanzar la tolerancia es una necesidad.
- La inducción de tolerancia oral a proteínas de leche de vaca es un tratamiento muy eficaz a corto y medio plazo y presenta unos niveles de seguridad aceptables siempre y cuando se realice con los medios y los profesionales adecuados.
- Son necesarias investigaciones que aumenten nuestro conocimiento sobre marcadores de riesgo de mala o difícil evolución y sobre los cambios inmunológicos que se producen durante y tras la inducción de tolerancia a alimentos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Host A. Cow's milk protein allergy and intolerance in infancy. Some clinical epidemiological and immunological aspects. *Pediatr Allergy Immunol.* 1994; 5(suppl.5): 1-36.
2. Høst A, Halken S, Jacobsen HP, Christensen AE, Herskind AM, Plesner K. Clinical course of cow's milk protein allergy/intolerance and atopic diseases in childhood. *Pediatr Allergy Immunol.* 2002; 13(Suppl. 15): 23-8.
3. Sanz Ortega J, Martorell Aragonés A, Michavila Gómez A, Nieto García A. Estudio de la incidencia mediada por IgE frente a la proteína de leche de vaca en el primer año de vida. *An Pediatr (Barc).* 2001; 54: 536-9.
4. García Ara M^oC, Boyano Martínez M^oT, Díaz Pena JM^o, Martín Muñoz F, Pascual Marcos C, García Sánchez G, et al. Incidencia de Alergia a leche de vaca y su repercusión en el consumo de hidrolizados. *An Pediatr (Barc).* 2003; 58: 100-105.
5. Wood R. The Natural History of Food Allergy. *Pediatrics.* 2003; 111: 1631-7.
6. Martorell A. Historia natural de la alergia a las proteínas de leche de vaca en la infancia. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2005; 33(supl 1): 8-17.
7. Alvarado MI, Alonso E, G^a Álvarez M, Ibáñez MD, Laso MT. Persistencia de sensibilización a proteínas de leche de vaca: estudio clínico. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2000; 28: 189.
8. Sicherer SH, Sampson HA. 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: 507-12.
9. Martorell A, García Ara MC, Plaza AM, Boné J, Nevot S, Echeverría L, et al. The predictive value of specific immunoglobulin E levels in serum for the outcome of the development of tolerance in cow's milk allergy. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2008; 36: 325-30.
10. Dias A, Santos A, Pinheiro JA. Persistence of cow's milk allergy beyond two years of age. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2010; 38: 8-12.
11. Mofidi S. Nutritional management of pediatric food hypersensitivity. *Pediatrics.* 2003; 111: 1645-53.
12. Moneret-Vautrin DA, Kanny G, Morisset M, Rancé F, Fardeau M F, Beaudouin E. Severe food anaphylaxis: 107 cases registered in 2002 by the Allergy Vigilance Network. *Allergy.* 2004; 59: 46-51.
13. Bock SA, Muñoz-Furlong A, Sampson HA. Fatalities due to anaphylactic reactions to foods. *J Allergy Clin Immunol.* 2001; 107: 191-3.
14. Sicherer SH, Noone SA, Muñoz-Furlong A. The impact of childhood food allergy on quality of life. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2001; 87: 461-4.
15. de Blok BMJ, Vlieg-Boerstra BJ, Oude Elberink JNG, Duiverman EJ, DunnGalvin A, Hourihane JO'B, et al. A framework for measuring the social impact of food allergy across Europe: a EuroPrevall state of the art paper. *Allergy.* 2007; 62: 733-7.
16. Bauer A, Ekanayake Mudiyansele S, Wigger-Alberti W, Elsner P. Oral rush desensitization to milk. *Allergy.* 1999; 54: 894-5.
17. Patriarca G, Nucera E, Roncallo C, Pollastrini E, Bartolozzi F, De Pasquale T, et al. Oral desensitizing treatment in food allergy: clinical and immunological results. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003; 17: 459-65.
18. Longo G, Barbi E, Berti I, Meneghetti R, Pittalis A, Ronfani L, et al. Specific oral tolerance induction in children with very severe cow's milk-induced reactions. *J Allergy Clin Immunol.* 2008; 121: 343-7.
19. Meglio P, Bartone E, Plantamura M, Arabito E, Giampietro PG. A protocol for oral desensitization in children with IgE-mediated cow's milk allergy. *Allergy.* 2004; 59: 980-987.
20. Meglio P, Giampietro PG, Gianni S, Galli E. Oral desensitization in children with immunoglobulin E-mediated cow's milk allergy - follow-up at 4 yr and 8 months. *Pediatr Allergy Immunol.* 2008; 19: 412-9.
21. Rafi A, Do LT, Katz R, Sheinkopf LE, Simons CW, Klaustermeyer W. Effects of omalizumab in patients with food allergy. *Allergy Asthma Proc.* 2010; 31: 76-83.
22. Nadeau KC, Schneider LC, Hoyte L, Borrás I, Umetsu DT. Rapid oral desensitization in combination with omalizumab therapy in patients with cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2011; 127: 1622-4.
23. Caminiti L, Passalacqua G, Barberi S, Vita D, Barberio G, De Luca R, et al. A new protocol for specific oral tolerance induction in children with IgE-mediated cow's milk allergy. *Allergy Asthma Proc.* 2009; 30: 443-448.
24. Skripak JM, Nash SD, Rowley H, Brereton NH, Oh S, Hamilton RG, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of milk oral immunotherapy for cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2008; 122: 1154-60.
25. Pajno GB, Caminiti L, Ruggeri P, De Luca R, Vita D, La Rosa M, et al. Oral immunotherapy for cow's milk allergy with a weekly up-dosing regimen: a randomized single-blind controlled study. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2010; 105: 376-381.
26. Martorell Aragonés A, Félix Toledo R, Cerdá Mir JC, Martorell Calatayud A. Oral rush desensitization to cow milk. Following of desensitized patients during three years. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2007; 35: 174-6.
27. Staden U, Blumchen K, Blankenstein N, Dannenberg N, Ulbricht H, Dobberstein K, et al. Rush oral immunotherapy in children with persistent cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2008; 122: 418-9.
28. Gacias Pedrós L, Abdul Razzak E, García Blanca A, Iftene S, Fuentes V Aparicio, Zapatero Remón L, et al. Inducción oral de tolerancia a leche de vaca en 21 pacientes con alta sensibilización. *Allergol et Immunol.* 2009; 37: 54-5.
29. Claver A, Chapi B, Monge L, Navarro B, Guallar I, Bone J. Nuestra experiencia en el manejo inicial de pacientes con alergia a proteínas de leche IgE mediada. *Allergol et Immunol.* 2009; 37: 54.
30. Martorell A, De la Hoz B, Ibáñez MD, Bone J, Terrados MS, Michavila A, et al. Oral desensitization as a useful treatment in 2-year-old children with cow's milk allergy. *Clin Exp Allergy.* 2011; 41: 1297-304.
31. Zapatero L, Alonso E, Fuentes V, Martínez MI. Oral Desensitization in Children With Cow's Milk Allergy. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2008; 18: 389-396.
32. Rolinck-Werninghaus C, Staden U, Mehl A, Hamelmann E, Beyer K, Niggemann B. Specific oral tolerance induction with food in children: transient or persistent effect on food allergy? *Allergy.* 2005; 60: 1320-2.
33. Staden U, Rolinck-Werninghaus C, Brewe F, Wahn U, Niggemann B, Beyer K. Specific oral tolerance induction in food allergy in children: efficacy and clinical patterns of reaction. *Allergy.* 2007; 62: 1261-9.
34. Alonso-Lebrero E, Fuentes V, Zapatero L, Pérez-Bustamante S, Pineda F, Martínez-Molero MI. Goat's milk allergies in children following specific oral tolerance induction to cow's milk. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2008; 36: 180-1.
35. Barbi E, Longo G, Berti I, Matarazzo L, Rubert L, Saccari A, et al. Adverse effects during specific oral tolerance induction: in home phase. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2011. [En prensa]
36. Ros García M, Tovar Y, Sánchez García S, Ibáñez P, Muñoz Codoceo R, Martínez Gómez MJ, et al. Inducción de tolerancia en alergia alimentaria (soti): ¿esofagitis eosinofílica?. *Rev Esp Pediatr.* 2011; 67(Supl.1): 70.
37. Narisety SD, Skripak JM, Steele P, Hamilton RG, Matsui EC, Burks AW, et al. Open-label maintenance after milk oral immunotherapy for IgE-mediated cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2009; 124: 610-2.
38. Ridolo E, De Angelis GL, Dall'aglio P. Eosinophilic esophagitis after specific oral tolerance induction for egg protein. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2011; 106: 73-4.