

Empleo de leche de cabra en pacientes con alergia a las proteínas de la leche de vaca

D. Infante Pina^a, R. Tormo Carnice^b y M. Conde Zanduetta^b

^aUnidad de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica. Clínica Infantil Stauros. Barcelona.

^bUnidad de Gastroenterología y Nutrición Infantil Vía Augusta. Barcelona. España.

Antecedentes

Diversos estudios epidemiológicos sitúan la incidencia de alergia a las proteínas de la leche de vaca (APLV) en el 3-5 % de los lactantes en los países industrializados. Las fórmulas a base de aislado de proteína de soja o de hidrolizados extensos de proteínas-vacunas garantizan un adecuado desarrollo nutricional de los lactantes, aunque pueden ser inadecuados para pacientes de más edad.

Objetivo

Estudiar la posibilidad del empleo de la leche de cabra en estos pacientes, investigando *in vivo* e *in vitro* la posible alergenidad cruzada entre ambas proteínas.

Métodos

Doce niños afectados de APLV se incluyeron en el estudio de tolerancia a las proteínas de la leche de cabra: RAST IgE específico, prueba por punción (*prick test*) y prueba de tolerancia.

Resultados

El 25 % de los casos presentaron una buena tolerancia oral inmediata y tardía, y tests inmunológicos de reacción adversa negativos.

Conclusiones

No se puede aconsejar a los pacientes con APLV el aporte de leche de cabra sin asegurarse previamente de su posible tolerancia bajo control de especialista. Para el 25 % que la toleran, la leche de cabra puede ser un excelente sustituto en los niños de más de 2 años de vida.

Palabras clave:

Alergia a las proteínas de leche de vaca. Reacciones cruzadas. Leche de cabra.

USE OF GOAT'S MILK IN PATIENTS WITH COW'S MILK ALLERGY

Background

Several epidemiological studies estimate that cow's milk allergy affects approximately 3-5% of infants in industrialized countries. Infant formulae based on soy protein or hydrolysates free of cow's milk protein guarantee adequate nutritional development, although they may be inadequate for older patients.

Objective

To evaluate the possibility of using goat's milk in these patients by investigating possible cross-reactivity between both proteins *in vivo* and *in vitro*.

Methods

Twelve patients with cow's milk allergy were tested for tolerance to goat's milk protein through radioallergosorbent assay (RAST), specific IgE, skin prick and challenge tests.

Results

Only 25 % of the patients showed adequate immediate and late oral tolerance and had negative results of immunological tests for adverse reactions.

Conclusions

The use of goat's milk cannot be recommended to patients with cow's milk allergy without investigation of possible tolerance by a specialist. For the 25 % of patients that tolerate goat's protein, goat's milk can be an excellent substitute in children older than 2 years old.

Key words:

Cow's milk allergy. Cross-over allergic reactions. Goat's milk.

Correspondencia: Dr. D. Infante Pina.
General Mitre, 93, 3º 2ª 08022 Barcelona. España.
Correo electrónico: dinfante@teleline.es

Recibido en abril de 2003.

Aceptado para su publicación en mayo de 2003.

INTRODUCCIÓN

Algunos estudios prospectivos han estimado que la alergia a las proteínas de la leche de vaca (APLV) afecta aproximadamente el 3-5% de los lactantes en países industrializados, si bien dicha estimación puede ser exagerada y la incidencia, al menos en nuestro país, puede ser algo más baja¹. Su aumento se ha debido a factores exógenos, como el abandono de la lactancia materna y la introducción de suplementos de fórmulas, pero también se han señalado factores endógenos inducidos por características genéticas especiales.

Los avances de la industria dedicada a la alimentación infantil han permitido disponer de fórmulas a base de aislado de proteína de soja o de hidrolizados extensos de proteínas-vacunas que garantizan el adecuado desarrollo nutricional de estos pacientes durante la lactancia^{2,3}. La APLV suele desaparecer en el 90% de los casos antes del año de vida, pero en el 10% restante puede tener una duración superior a los 5 años. En estos casos el aporte de fórmulas especiales, diseñadas para los lactantes, puede ser un problema debido al rechazo del paciente a estas fórmulas, dadas las características organolépticas, o bien debido a trabas administrativas de subvención².

Las leches de cabra y oveja se han empleado como aporte nutricional a los niños sanos en algunas comunidades rurales, como una alternativa a la leche de vaca, pero a la población urbana sólo es aportada, por lo general, en forma de queso. Actualmente se dispone en el mercado de leches de cabra empaquetadas para el consumo, y se ha propuesto su posible empleo en el caso de la APLV o bien como alternativa a la leche de vaca en sujetos sanos. Su valor nutricional es muy parecido a la leche de vaca (tabla 1). Es un dato conocido que los pacientes con APLV pueden tener asociadas alergias cruzadas con las proteínas de otros alimentos, entre ellas a la proteína de la leche de cabra (APLC)^{4,5}.

En el presente trabajo se estudia el posible empleo de la leche de cabra en estos pacientes, investigando previamente, *in vivo* e *in vitro*, la posible alergenidad cruzada entre ambas proteínas.

MÉTODOS

Pacientes

Doce niños de edad comprendida entre 2 y 5 años (edad media 2 años/9 meses) diagnosticados de APLV se incluyeron en el estudio de tolerancia a las proteínas de la leche de cabra. El diagnóstico de APLV se sospechó inicialmente por signos y síntomas clínicos, tras la introducción de las primeras tomas de fórmula a lo largo de los primeros 3 meses de vida. Diez de ellos presentaron síntomas de urticaria, y dos vómitos y diarrea. Dicho diagnóstico fue corroborado posteriormente mediante *prick* cutáneo y bioquímicamente por el procedimiento de la prueba de radioalergosorbencia (RAST). Hasta el momento

de la prueba de tolerancia a la leche de cabra todos ellos estaban con dieta de exclusión de leche de vaca. Siete recibían fórmula de soja (Velactin[®], Novartis Health Nutrition), y tres hidrolizados extensos de proteínas vacunas (Damira[®], Novartis Health Nutrition y Alfaré[®], Nestlé). Ninguno de ellos había recibido nunca leche o derivados lácteos de otras especies de mamíferos. Antes de efectuarse el estudio de posible APLC se repitió la RAST a la leche de vaca, que confirmó la persistencia de la alergia. Un consentimiento informado se obtuvo de las familias para la realización de las pruebas, después de haber sido informados sobre el objeto del estudio.

Estudio de la alergia a las proteínas de la leche de vaca/cabra

La prueba por punción (*prick test*) para ambas leches se efectuó según el método estándar de realización de los *prick* cutáneos. El test fue leído después de 20 min de aplicar en la superficie anterior del antebrazo muestras de ambas leches, y se consideró positivo cuando el diámetro de la induración de la pápula fuera superior a 3 mm. Se empleó suero fisiológico como control negativo y como control positivo se utilizó histamina a una dilución de 10 mg/ml. Para la determinación de inmunoglobulina E (IgE) antígeno-específica de las fracciones de la leche de vaca y de la proteína de leche de cabra, fue empleado el Pharmacia CAP system (Pharmacia-Upjohn Diagnostics AB[®], Uppsala, Sweden[®]). Los valores de IgE específicos por debajo de 0,35 kU/l se consideraron negativos y valores superiores a 0,35 kU/l positivos, con clasificación ascendente arbitraria correlativa según los valores (clasificación de 0 a 6).

Prueba de agresión con leche de cabra

La prueba de agresión (también denominada test de tolerancia) a la leche de cabra se llevó a cabo bajo vigilancia clínica. La sistematología de dicha prueba es: administración de 5 ml cada 5 min, si no aparecen síntomas a los 30 min se administran 20 ml y 100 ml pasados otros 30 min. Después de la última administración el paciente se mantiene en observación durante un período de 3 h antes de su alta. La información posterior sobre la tolerancia del producto se recoge a lo largo de los días (alergia de manifestación tardía).

RESULTADOS

Los resultados se muestran en la tabla 2. En 3 pacientes (25%), los tests de reacción adversa inmunológicos a la proteína de la leche de cabra, *prick* y RAST, fueron negativos y se correspondieron con una buena tolerancia oral inmediata y tardía. Sin embargo, los tres continuaban con RAST a las proteínas de la leche de vaca positivo para la caseína (clase 1 = 0,35 kU/l, considerada reacción débil), pero se había negativizado para la β -lactoglobulina y la α -lactoalbúmina. Los otros 9 pacientes (75%) presentaron síntomas clínicos tras la agresión, con mani-

TABLA 1. Composición nutricional de leche de vaca frente a leche de cabra^{13,14}

	Cantidad			Cantidad	
	Leche de vaca	Leche de cabra		Leche de vaca	Leche de cabra
Valor calórico (kcal)	64,32	67,23	Vitamina B ₁₂ (ng)	410	70
Principios inmediatos			Vitamina C (mg)	1,70	2
Agua (g)	87,70	86,60	Aminoácidos		
Proteína (g)	3,34	3,69	Alanina (mg)	127	140
Grasa (g)	3,57	3,92	Arginina (mg)	120	130
Hidratos de carbono (g)	4,55	4,20	Ácido aspártico (mg)	280	300
Lactosa (g)	4,55	4,20	Cistina (mg)	26	83
Minerales			Ácido glutámico (mg)	750	780
Sodio (mg)	45,16	42	Glicina (mg)	80	74
Potasio (mg)	141	181	Histidina (mg)	89	79
Magnesio (mg)	12	14	Isoleucina (mg)	210	230
Calcio (mg)	120	127	Leucina (mg)	350	390
Manganeso (µg)	2,50	13	Lisina (mg)	260	340
Hierro (µg)	59,26	50	Metionina (mg)	84	94
Cobalto (ng)	80	–	Fenilalanina (mg)	170	180
Cobre (µg)	6,54	18	Prolina (mg)	354	470
Cinc (µg)	358	260	Serina (mg)	194	210
Níquel (µg)	1	19	Treonina (mg)	150	230
Cromo (µg)	1,70	13	Triptófano (mg)	46	50
Fósforo (ng)	92	109	Tirosina (mg)	170	240
Cloro (ng)	102	142	Valina (mg)	230	280
Flúor (µg)	17	–	Aminas (mg)		
Yodo (µg)	6,14	4,10	Histamina (µg)	50	–
Bromo (µg)	100	457	Ácido cítrico (mg)	210	130
Nitrato (µg)	80	–	Ácidos grasos		
Selenio (ng)	–	700	Butírico (mg)	120	140
Vitaminas			Caproico (mg)	60	80
Vitamina A (µg)	28	68	Caprílico (mg)	40	80
Equivalentes de retinol (µg)	30,83	73,83	Cáprico (mg)	80	290
Carotenoides (µg)	17	35	Láurico (mg)	100	120
Betacaroteno (µg)	17	35	Mirístico (mg)	360	380
Vitamina D (ng)	174	250	C15:0 Ácidos grasos (mg)	–	40
Vitamina E (µg)	70,22	–	Palmitico (mg)	930	1.180
Tocoferoles totales (µg)	70,22	–	C17:0 Ácidos grasos (mg)	–	30
Alfatocoferol (µg)	70,22	–	Estearico (mg)	400	370
Vitamina K (µg)	4	–	Araquídico (mg)	–	10
Vitamina B ₁ (µg)	37	49	Palmitoleico (mg)	80	
Vitamina B ₂ (µg)	180	150	Oleico (mg)	890	710
Nicotinamida (µg)	90	320	C14:1 Ácidos grasos (mg)	–	2
Ácido pantoténico (µg)	350	310	Linoleico (mg)	92	90
Vitamina B ₆ (µg)	36	27	Linolénico (mg)	24	20
Biotina (µg)	3,50	3,90	Esteroles		
Ácido fólico (µg)	6,38	0,8	Colesterol (mg)	11,70	11
			Otros		
			Ácido orótico (mg)	6	1,30
			Caseína (g)	2,28-3,27	2,14-3,18
			Alfa-S1 caseína (mg)	38,5	4,4-26
			Alfa-S2 caseína (mg)	10	5-25
			Betacaseína (mg)	35,7	42,2-64
			k-caseína (mg)	15,8	9,8-23,5
			Betalactoglobulina (mg)	59-63,9	39,2-72,1
			Alfalactalbúmina (mg)	17,1-18,7	17,8-33,3
			Seroalbúmina (mg)	8,7-12,2	5,1-8,15
			Inmunoglobulinas (mg)	8,2-11,1	4,6-21,4

*Composición nutricional por cada 100 ml de porción comestible.

festación clínica de urticaria y RAST a la proteína de leche de cabra era positivo. Dos de ellos sin embargo tenían el *prick* cutáneo negativo para la leche de cabra. En los nueve, el RAST a todas las fracciones de la leche de vaca era positivo, con niveles superiores a 0,7 kU/l.

DISCUSIÓN

La APLV suele desaparecer en el 90% de los casos antes del año de vida, pero en el 10% restante puede tener una duración superior a los 5 años^{6,7}. Las fórmulas especiales a base de aislados de proteína de soja o bien los hi-

drolizados extensos de proteínas están diseñadas para cubrir las necesidades de los lactantes. En los casos de larga duración, el aporte de dichas fórmulas especiales, diseñadas para la lactancia, puede ser un problema debido al rechazo, por las características organolépticas, o bien debido a trabas administrativas de subvención². Se recomienda que el 60% de las necesidades de calcio sean aportadas con lácteos. El resto de los requerimientos, el 40%, debe ser aportado por otros alimentos. Las recomendaciones diarias para cubrir las necesidades están basados en la biodisponibilidad del mismo, ya que sólo se absorbe entre el 40 y el 60% del aportado con la dieta. Dichas recomendaciones son de 800 mg/día para las edades de 1-10 años y de 1.500 mg/día para los adolescentes y el brote puberal⁸. Todas aquellas enfermedades que conlleven una retirada de los lácteos, total o parcialmente, son un grupo potencial de riesgo de una inadecuada mineralización ósea. Con las fórmulas especiales se aseguran estas necesidades, si la ingesta es superior a 500 ml/día. Sin embargo, existe un vacío comercial de preparados para niños que sobrepasan la edad de 2-3 años. A estos pacientes se les siguen administrando los preparados para lactantes, pero por las razones ya aducidas en ocasiones no los consumen y además se ha de tener en cuenta que no son los más adecuados una vez sobrepasada la lactancia.

Recientemente han aparecido en el mercado marcas de leche de cabra empaquetada y, en algunas ocasiones, se preconiza su empleo "para personas con problemas con la leche de vaca". El término de recomendación es muy ambiguo y podría su empleo, con el fin de cubrir las necesidades energéticas y de aporte de calcio, ser un riesgo eventual en pacientes con APLV.

La reacción de hipersensibilidad mediada por IgE es la causa de reacciones de tipo inmediato, mientras que las reacciones mediadas por células pueden ser las responsables de los síntomas en alergias retardadas^{9,10}. Para el desarrollo de la APLV es necesario que los antígenos puedan penetrar a través de la barrera intestinal y, en segundo lugar, que los antígenos absorbidos puedan causar respuestas inmunológicas perjudiciales. Una reducción en la secreción de interferón γ , un hallazgo constante observado en estos pacientes puede explicar el aberrante transporte de antígenos en estos casos. La capacidad de producción de este interferón, unida a la madurez del enterocito, sobre el año de vida, sería la explicación de la tolerancia de los antígenos. Una menor producción en determinados casos explicaría el retraso de la tolerancia y una prolongación del proceso¹¹.

La leche de vaca es la principal fuente de alérgenos en la niñez. El 80% de las proteínas de la leche de vaca está constituido por caseína y el 20% restante por alfa-lactoalbúmina y betalactoglobulina. Esta última está ausente en la leche humana, por lo que se ha considerado uno de los principales alérgenos de la leche de vaca. La caseína

TABLA 2. Resultados del estudio de tolerancia a la leche de cabra

Edad (años)	RAST leche de vaca	Prick leche de cabra	RAST leche de cabra	Síntomas postagresión
3	++	++	++	Presentes
3	++	++	++	Presentes
2	++	--	++	Presentes
2	++	++	++	Presentes
2	++	++	++	Presentes
2	++	--	--	Tolerancia
4	++	++	++	Presentes
3	++	++	++	Presentes
4	++	--	--	Tolerancia
2	++	--	++	Presentes
3	++	++	++	Presentes
5	++	--	--	Tolerancia

RAST: prueba de radioalergosorbencia.

está formada por diversas subclases de las cuales el α -s1 y α -s2 comparten entre el 87 y el 98% de su secuencia de aminoácidos con las caseínas de la leche de otras especies (oveja y cabra)¹². Este hecho no puede sorprender, puesto que existe una similitud bioquímica conectada por el mismo origen filogenético de estas especies animales.

Es evidente que todos nuestros pacientes fueron inicialmente sensibilizados a la proteína de la leche de vaca y que la APLC fue causada en los positivos, por la presencia de anticuerpos IgE a la leche de vaca que reaccionan cruzadamente con las proteínas de la leche de cabra. De hecho, ninguno de los pacientes había ingerido ningún producto que contuviera leche de cabra u oveja previamente. En adición, la sensibilización en útero o durante la lactancia materna, en los casos alérgicos, también se excluyó, puesto que ninguna de las madres tomó dichos productos durante el embarazo o la lactancia. La evidencia de reacción cruzada ha sido documentada en estudios efectuados en animales y en ensayos clínicos e inmunoquímicos en niños afectados de APLV. Recientemente, la alergenicidad potencial de las alfa-caseínas de vaca, oveja y cabra fue comparada por ensayos con enzimoanálisis (ELISA) y ELISA test de inhibición en niños con APLV. Al margen de estas reacciones cruzadas se han comunicado APLC en pacientes sin APLV. Las técnicas de inmunoblot han demostrado que, aunque las proteínas de leche de vaca aparecen como más potentes alérgenos que la leche de cabra, estas últimas son también altamente alérgicas.

El 25% de los pacientes con APLV pudieron tolerar la leche de cabra. Esto puede deberse a que no se haya producido en estos sujetos la reacción cruzada de las alfa-caseínas. La tolerancia no estaría, creemos, relacionada con la negativización de la RAST a las fracciones alfa-lactoalbúmina y betalactoglobulina, que se observan en estos 3 pa-

cientes. Dado que la reacción cruzada es dependiente de la caseína, la tolerancia podría deberse a la reacción débil que presentaban a la caseína de la leche de vaca. El otro 75% presentaron síntomas clínicos de intolerancia en la prueba de tolerancia, con RAST a todas las fracciones de la leche de vaca positivas. También debemos destacar que la prueba cutánea, si bien son tests específicos, pueden carecer de sensibilidad para detectar alergias clínicamente significativas, como sucedió en dos de nuestros pacientes, que a su vez tenían RAST positiva. Esta circunstancia puede deberse a que la pequeña cantidad de alérgeno que se inocula en la capa dérmica es, en pacientes poco sensibilizados, incapaz de desarrollar la reacción anafiláctica, debido a que la piel es un sistema que pierde rápidamente la sensibilidad en cuanto a la memoria inmunológica. Estas discordancias se han constatado en cerca del 50% de los niños con APLV. Desde un punto de vista diagnóstico o de tolerancia, el *prick* puede presentar poca sensibilidad, por lo cual debe recurrirse siempre a la determinación bioquímica de IgE específica.

Como conclusión no podemos aconsejar a los pacientes con APLV el aporte de leche de cabra sin antes asegurarnos de su posible tolerancia. Para el 25% de quienes la toleran, la leche de cabra puede ser un excelente sustituto en los niños de más de 2 años de vida.

BIBLIOGRAFÍA

1. García Ara MC, Boyano Martínez M^ªT, Díaz Peña JM, Martín Muñoz F, Pascual Marcos C, García Sánchez C, et al. Incidencia de alergia a proteínas de leche de vaca en el primer año de vida y su repercusión en el consumo de hidrolizados. *An Pediatr* 2003;58:100-5.
2. Infante D, Tormo R. Risk of inadequate bone mineralization in diseases involving long term supresion of dairy products. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000;3:10-3.
3. Host A, Jacobsen HP, Halken S, Holmenlund D. The natural history of cow's milk protein allergy/intolerance. *Eur J Clin Nutr* 1995;49(Suppl 1):13-8.
4. Bellioni-Businco B, Paganelli R, Lucenti P, Giampietro PG, Perborn H, Businco L. Allergenicity of goat's milk in children with cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:1191-4.
5. Restani P, Gaiaschi A, Plebani A, Beretta B, Cavagni G, Fiocchi A, et al. Cross-reactivity between milk proteins from different animal species. *Clin Exper Allergy* 199;29:997-1004.
6. Host A, Jacobsen HP, Halken S, Holmenlund D. The natural history of cow's milk protein allergy/intolerance. *Eur J Clin Nutr* 1995;49(Suppl 1):S13-18.
7. Kamelmaz I, Elitsur Y. Cow's milk allergy in infants. *W V Med J* 1999;95:265-7.
8. Recommended dietary allowances, National Research Council. 10th ed. Washington: National Academy Press, 1989.
9. Olsder NK, Van Elburg RM, Van Rijn M, Van Voorst Vader PC, De Monchy JG, Heymans HS. Standarized multidisciplinary diagnosis of cow's milk protein allergy in children. Work Group Cow's Milk Protein Allergy of the Groningen Academic Hospital. *Ned Tijdschr Geneeskd* 1995;33:1690-4.
10. Majamaa H, Moisió P, Holm K, Kautiainen H, Turjanmaa K. Cow's milk allergy: Diagnostic accuracy of skin prick and path tests and specific IgE. *Allergy* 1999;4:346-51.
11. Isolauri E. The treatment of cow's milk allergy. *Eur J Clin Nutr* 1995;49:549-55.
12. Spuergin P, Walter M, Schiltz E, Deichmann K, Forster J, Mueller H. Allergenicity of alpha-caseins from cow, sheep and goat. *Allergy* 1997;3:293-8.
13. Shen L, Robberecht H, Van Dael P, Deelstra H. Estimation of the bioavailability of zinc and calcium from human, cow's, goat, and sheep milk by an in vitro method. *Biol Trace Elem Res* 1995;49:107-18.
14. Shen L, Van Dael P, Luten J, Deelstra H. Estimation of the bioavailability of selenium from human, cow's, goat, and sheep milk by an in vitro method. *Int J Food Sci Nutr* 1996;47:75-81.