

<https://doi.org/10.18233/apm.v45i5.2668>

Alergia a las proteínas de la leche de vaca: Revisión bibliográfica

Cow's milk proteins allergy: Literature Review.

Verónica Morales Vindas,^{1,2} Eric Greenwood González,^{1,2} Dayan González Vargas,^{1,2} José Pablo Murillo Salas^{1,2}

Resumen

La alergia a las proteínas de la leche de vaca (APLV) es una reacción inmunológica reproducible ante la exposición a las proteínas de la leche de vaca. El diagnóstico de la APLV se basa en una prueba de provocación oral alimentaria tras una dieta de eliminación y se describen otras pruebas complementarias, como la prueba cutánea de hipersensibilidad y la medición de IgE en suero (α -lactoalbúmina y β -lactoglobulina). En el presente artículo de revisión se proporciona una visión integral y actualizada de la APLV. Con énfasis en los métodos diagnósticos y las consideraciones clínicas para evitar el subdiagnóstico. Además, se enfatiza en la importancia del microbiota intestinal en la APLV y se mencionan algunos síndromes específicos no mediados por IgE, como la proctitis y proctocolitis alérgica inducida por PLV y la enterocolitis inducida por PLV.

PALABRAS CLAVE: hipersensibilidad a la leche, leche de soya, fórmulas infantiles, APLV.

Abstract

Cow's milk protein allergy (CMPA) is a reproducible immune reaction to exposure to cow's milk proteins. The diagnosis of CMPA is based on an oral food challenge (OFC) after an elimination diet, and other complementary tests such as skin prick test (SPT) and serum IgE measurement (sIgE) are described. This article provides a comprehensive and up-to-date overview of CMPA; its pathophysiology, treatment and diagnosis. With emphasis on diagnostic methods and clinical considerations to avoid underdiagnosis or supradiagnosis of this pathology. The importance of intestinal microbiota in CMPA is also emphasized, and some specific non-IgE-mediated syndromes such as PLV-induced proctitis or proctocolitis and PLV-induced enterocolitis (FPIES) are mentioned. In summary.

KEYWORDS: milk hypersensitivity, soy milk, infant formula, CMPA.

¹ Investigador independiente, San José, Costa Rica.

² Licenciado en Medicina y Cirugía, graduado en la Universidad de Costa Rica (UCR), San José, Costa Rica.

Recibido: 11 de abril 2023

Aceptado: 9 de febrero 2024

Correspondencia

Verónica Morales Vindas
vero14795@gmail.com

Este artículo debe citarse como: Morales-Vindas V, Greenwood-González E, González-Vargas D, Murillo-Salas JP. Alergia a las proteínas de la leche de vaca: Revisión bibliográfica. Acta Pediatr Méx 2024; 45 (5): 472-487.

INTRODUCCIÓN

La alergia a las proteínas de la leche de vaca (APLV) es una reacción adversa reproducible mediada por un proceso inmunológico ante la exposición a las proteínas de la leche de la vaca (PLV), ya sea por vía oral, inhalada o cutánea. Las PLV están presentes en fórmulas infantiles, alimentos utilizados en la ablactación y leche materna dependiendo de la dieta de la madre.¹

El proceso inmune puede ser mediado por IgE, no mediado por IgE o bien, mixto. Existen casos en los que ambos mecanismos están involucrados en un mismo paciente. Esto lleva a un amplio espectro clínico de síntomas inespecíficos que involucran varios sistemas, se estima que 5-15% de los lactantes presentan síntomas compatibles con la APLV.²

La APLV representa la alergia más común en los lactantes. Frecuentemente se reporta que su prevalencia alcanza un 2-7.5%,^{1,2} aunque es difícil conocer datos exactos puesto que pocos estudios utilizan el estándar de oro para su diagnóstico, que implica pruebas de provocación oral controlada bajo supervisión médica.³ A pesar de que múltiples fuentes indican que la prevalencia de las alergias alimentarias va en aumento,^{1,3-5} los estudios que utilizaron el estándar de oro demuestran una prevalencia de APLV constante de alrededor de 0.6%.^{3,6,7} La prevalencia cambia con respecto a la región geográfica. En Argentina, un estudio registró una prevalencia de alergia alimentaria durante el primer año de vida de 0,8% (IC 95%: 0,65-0,95).⁸

Se sabe que la cantidad de reacciones alérgicas a la leche de vaca percibidas es mayor a la cantidad de casos confirmados por los distintos métodos diagnósticos, por lo que es necesario considerar en el diagnóstico diferencial alérgenos diferentes a la PLV o reacciones metabólicas como la deficiencia de lactasa. El sobrediagnóstico de la APLV lleva al paciente a someterse a

una dieta de eliminación innecesaria de difícil adherencia, mientras que el subdiagnóstico tiene un impacto sobre el crecimiento y la calidad de vida del niño.^{4,5,9}

El propósito de esta investigación es profundizar en la comprensión de la APLV en lactantes, abordando sus diversos mecanismos inmunológicos, evaluando su prevalencia y abordando los desafíos en el diagnóstico diferencial. Se busca así mejorar la precisión diagnóstica, evitar el sobrediagnóstico y subdiagnóstico, y proporcionar información relevante para optimizar el manejo y la calidad de vida de los niños afectados.

1. Fisiopatología

En condiciones normales el tejido linfoide asociado al intestino (GALT) es capaz de modular la respuesta inmunológica ante las proteínas potencialmente antigénicas presentes en la leche de vaca mediante linfocitos T reguladores (Treg), anticuerpos IgA e IgM como parte del proceso denominado tolerancia oral.^{1,10}

Este proceso es promovido por células presentadoras de antígenos (CPA) por influencia de las citoquinas TFG- β e IL-10 y mecanismos no inmunológicos como la acidez gástrica, enzimas digestivas (peptidasas y proteasas), mucosa gastrointestinal, motilidad gastrointestinal y microbiota intestinal.^{1,10} La microbiota interactúa con las CPA mediante receptores tipo Toll favoreciendo la diferenciación de linfocitos T colaboradores (Th0) vírgenes a linfocitos Treg, pero en pacientes con APLV su diversidad disminuye y aumentan bacterias nocivas como *Haemophilus*, *Klebsiella* y *Prevotella*.^{1,10,11}

La APLV ocurre cuando el sistema inmunológico del individuo predispuesto desarrolla una reacción inmunológica desregulada específica contra las proteínas antigénicas presentes en las fracciones de caseína (80%) y suero (20%) de la leche de vaca, siendo la caseína la que más frecuentemente

induce sensibilización.^{3,12} Las principales proteínas alergénicas de la caseína son α 1-caseína, α 2-caseína, β -caseína y κ -caseína y del suero son α -lactoalbúmina y β -lactoglobulina.^{1,3,13} En un 75% de casos los pacientes presentan sensibilización a múltiples PLV.¹⁴

Según el mecanismo inmunológico la APLV puede catalogarse en mediada por IgE, no mediada por IgE o mixta. Debe haber una sensibilización a las proteínas alergénicas presentes en la leche de vaca previamente que desencadene la reacción específica en reexposiciones subsecuentes.¹⁰

En relación con la fisiopatología de la Alergia Alimentaria Inducida por el Ejercicio (FDEIA), sigue sin estar claro por qué ocurre la hipersensibilidad solamente después de la combinación de la ingestión de alimentos y la actividad física. Las principales hipótesis que se manejan implican alteraciones en el pH plasmático, la osmolaridad y el umbral de degranulación de los mastocitos, cambios en la actividad enzimática de los tejidos, aumento de la permeabilidad gastrointestinal, reconocimiento facilitado de epítomos y la unión de alérgenos.¹⁵

a. Mediada por IgE

Este mecanismo corresponde a una reacción de hipersensibilidad de tipo I.^{2,16} Las células dendríticas promueven la diferenciación de los linfocitos Th0 hacia linfocitos T colaboradores de tipo 2 (Th2) que estimulan mediante IL-4 a los linfocitos B. Los linfocitos B estimulados producen anticuerpos IgE específicos reconocidos por receptores de superficie celular de los mastocitos.⁴ Ante una reexposición, el alérgeno interactúa con los anticuerpos IgE activando la degranulación de los mastocitos.^{1,10}

b. No mediada por IgE

Este mecanismo no está completamente dilucidado y es descrito como una reacción de

hipersensibilidad de tipo IV.² Se propone que ocurre una diferenciación de linfocitos Th0 hacia linfocitos T colaboradores de tipo 1 (Th1) que estimulan mediante IFN- γ a los macrófagos acompañado de una interacción entre linfocitos T, mastocitos y el sistema nervioso entérico produciendo alteraciones de la motilidad intestinal.^{1,10}

c. Mixto

Consiste en una combinación de los dos mecanismos anteriores presentando desequilibrio tanto en la población de linfocitos Th1 como Th2.^{1,9}

2. Cuadro clínico

Las reacciones alérgicas pueden clasificarse en inmediatas si inician durante las siguientes dos horas posteriores a la exposición a las PLV y en tardías si inician desde dos horas hasta una semana posterior a la exposición.^{2,3} Típicamente las reacciones inmediatas orientan a alergia mediada por IgE y las tardías a alergia no mediada por IgE.^{2,3,17} No obstante, un mismo paciente puede presentar tanto reacciones inmediatas como tardías.^{9,18}

Generalmente el cuadro clínico se desarrolla en la primera semana ante la reexposición a las PLV vía oral, inhalada o cutánea por contacto directo o indirecto. Asimismo, puede afectar los sistemas cutáneo, gastrointestinal, respiratorio y cardiovascular de forma aislada o simultánea.³

No obstante, gran cantidad de padres reportan llanto, irritabilidad, cólico, regurgitación, vómito y eccema; síntomas comunes de la infancia, que si son atribuidos a APLV produce un sobrediagnóstico de la enfermedad.¹⁹ Esto ocurre principalmente en la alergia no mediada por IgE por la similitud de los síntomas y la ausencia de métodos diagnósticos confiables.¹⁹

a. Mediado por IgE

Según frecuencia, las manifestaciones pueden ser cutáneas (70-75%), gastrointestinales (13-24%), respiratorias (1-8%) y anafilaxia (1-4%). (Lapeña 2018) Las manifestaciones cutáneas consisten en urticaria aguda, urticaria por contacto y angioedema.^{1,4} La APLV es la etiología de urticaria aguda en 20% de casos y es la principal etiología en menores de 6 meses y puede presentarse de forma aislada en 80% de los casos o en un escenario de anafilaxia en 20% de los casos, siendo esta la manifestación más grave.^{1,4} El angioedema ocurre en cara, vía aérea superior y extremidades como edema asimétrico sin fóvea.⁴

Las manifestaciones gastrointestinales corresponden al síndrome de alergia oral (SAO) e hipersensibilidad gastrointestinal inmediata.^{1,4} El SAO es una forma de urticaria por contacto localizada en la cavidad oral produciendo eritema, edema y prurito.^{1,3,20} La hipersensibilidad gastrointestinal inmediata puede ser evidente en pacientes con náuseas, vómitos, dolor abdominal tipo cólico, diarrea y deposiciones con sangre o menos evidente con rechazo de la alimentación, llanto e irritabilidad.^{3,4}

Las manifestaciones respiratorias consisten en sintomatología de asma, rinoconjuntivitis y rinitis, siendo frecuente observar la última durante las pruebas de provocación. Los síntomas de estas afecciones incluyen: rinorrea, tos, opresión torácica, broncoespasmo, sibilancias, eritema conjuntival no purulento, sensación de cuerpo extraño, entre otros.^{1,3,4} La severidad puede ser leve a moderada según grado de tos, sibilancias, rinorrea o puede ser grave con dificultad respiratoria, estridor, laringoedema agudo y obstrucción bronquial grave.^{1,4} Los síntomas respiratorios generalmente asocian sintomatología sistémica y cuadros graves, sobre todo en casos de inhalación de vapor de leche.^{1,3,4}

b. No mediado por IgE

Los síndromes más frecuentes son los digestivos y corresponden a la proctitis o proctocolitis alérgica inducida por PLV, la enteropatía inducida por PLV y la enterocolitis inducida por PLV (FPIES).^{3,4,20} Para el diagnóstico de proctocolitis y enteropatía es necesario evidenciar su asociación con la ingesta de PLV mediante prueba de provocación, pero previo a la prueba se debe realizar dieta de exclusión durante 2-4 semanas hasta alcanzar resolución de los síntomas.¹⁷ La manifestación a nivel respiratorio corresponde a la hemosiderosis pulmonar inducida por proteínas de la dieta conocido como síndrome de Heiner y a nivel cutáneo es la dermatitis alérgica de contacto.⁴

La proctitis o proctocolitis alérgica inducida por PLV es el síndrome más frecuente de las reacciones no mediadas por IgE en lactantes.⁴ Típicamente se presenta en pacientes en menores de 6 meses de edad con historia de deposiciones mucosanguinolentas e irritabilidad, adecuado desarrollo antropométrico, buen estado general y coprocultivos negativos con respuesta favorable a la exclusión de la PLV.^{2-4,17,20} Dentro de los hallazgos histológicos es característico encontrar 60 eosinófilos por campo de alto poder. Esta entidad resuelve entre los 6-24 meses de edad.⁴

La enteropatía inducida por PLV tiene una presentación inicial de vómitos, rechazo de tomas, hipotonía y estreñimiento entre 1-3 horas posterior a la ingesta de PLV y eventualmente evoluciona a diarrea crónica, saciedad temprana, distensión abdominal y una incapacidad para desarrollarse adecuadamente en términos de peso y talla, es decir, una falla para progresar.^{3,4,17,20} En ocasiones asocia anemia ferropénica e hipoalbuminemia.^{3,4,17} Dicha manifestación comúnmente se observa entre los 2-3 años de edad.^{3,4}

La FPIES ocurre generalmente en niños menores de 9 meses de edad y tiene dos presentaciones,

la aguda y la crónica.¹⁷ El criterio mayor para FPIES agudo es la presencia de vómitos 1-4 horas posterior a la ingesta de PLV en ausencia de síntomas sugestivos de alergia mediada por IgE.¹⁷ El diagnóstico requiere que el criterio mayor esté presente y se acompañe por tres criterios menores. Los criterios menores consisten en: más de un episodio de vómito posterior a la ingesta de PLV, episodios de múltiples vómitos 1-4 horas después de ingerir otro alimento, letargia, palidez marcada, requerir manejo en servicio de emergencias, requerir fluidoterapia, diarrea en las 24 horas posterior a la ingesta de PLV, hipotensión e hipotermia.¹⁷ La presentación crónica consiste en vómitos y/o diarrea intermitente con o sin deshidratación y acidosis metabólica.¹⁷ Usualmente resuelve alcanzados los 3-4 años de edad.⁴ **Cuadro 1**

La hemosiderosis pulmonar inducida por proteínas de la dieta, también conocido como síndrome de Heiner, es una enfermedad pulmonar rara causada por una reacción de hipersensibilidad a la PLV. Se presenta con síntomas respiratorios secundarios a una hemorragia alveolar difusa y debe sospecharse en pacientes entre los 4-29 meses de edad con enfermedades pulmonares atípicas (tos crónica, fiebre recurrente, taquipnea, sibilancias), anemia ferropénica, falla para progresar y hemosiderosis pulmonar. En las radiografías se pueden identificar infil-

trados pulmonares parchado, condensación y atelectasias que imitan los que se encuentran en la neumonía. El diagnóstico se confirma al medir los anticuerpos precipitantes, específicamente inmunoglobulina G (IgG), contra las proteínas presentes en la leche de vaca, aunque también se pueden encontrar inmunoglobulina E (IgE).^{3,4}

Uno de los aspectos interesantes de esta condición es que los pacientes suelen tener anticuerpos precipitantes, específicamente inmunoglobulina G (IgG), contra las proteínas presentes en la leche de vaca. Además, algunos pacientes también pueden tener anticuerpos IgE específicos dirigidos contra la leche. Esto sugiere una posible relación entre la reacción inmunológica a las proteínas de la leche y la manifestación de los síntomas pulmonares.^{3,4}

Otras manifestaciones menos frecuentes son: el espasmo cricofaríngeo, la enfermedad por reflujo gastroesofágico, el estreñimiento y la hiperplasia foveolar idiopática focal.^{1,4}

c. Mixto

La manifestación cutánea es la dermatitis atópica mientras que las manifestaciones gastrointestinales son esofagitis eosinofílica y gastroenteritis eosinofílica, el diagnóstico de estas se confirma con una biopsia que muestre 15 eosinófilos

Cuadro 1. Criterios diagnósticos para FPIES.^{4,17}

Criterio mayor	Criterios menores (se requieren tres)
Presencia de vómitos 1-4 horas tras ingesta de PLV en ausencia de síntomas sugestivos de alergia mediada por IgE.	<ol style="list-style-type: none"> 1. Más de un episodio de vómito posterior a la ingesta de PLV. 2. Episodios de múltiples vómitos 1-4 horas Después de ingerir otro alimento. 3. Letargia. 4. Palidez marcada. 5. Requerir manejo de emergencias. 6. Requerir fluidoterapia. 7. Diarrea en las 24 horas posterior a la ingesta de PLV. 8. Hipotensión. 9. Hipotermia.

por campo de gran aumento. Se ha reportado que la sensibilización alimentaria exacerba la dermatitis atópica de un 30-40% de niños con dermatitis moderada a severa y mejora entre 2-4 semanas posterior a la exclusión de las proteínas de la leche de vaca.^{1,4,20}

Las gastroenteropatías eosinofílicas ocurren por infiltración de eosinófilos a nivel gastrointestinal cuya presencia se confirma por biopsias después de al menos 6 semanas de tratamiento con inhibidores de bomba de protones.^{1,21} Puede presentar un fenotipo inflamatorio durante la infancia y fibroestenotante en la adultez.^{4,20} Los pacientes presentan rechazo al alimento, irritabilidad, náuseas, vómitos, disfagia, pérdida de peso, malabsorción, dolor torácico retroesternal, pirosis, impactación alimentaria y saciedad temprana.^{1,3,4} En caso de gastroenteritis eosinofílica la dieta de exclusión no genera un beneficio significativo.^{2-4, 17,20,21}

Cuadro 2

3. Historia clínica

Información que debe ser recopilada sobre el paciente incluye tipo de parto, antecedentes personales o familiares de atopia incluida asma y dermatitis atópica, exposición al humo de tabaco, desarrollo antropométrico, tipo de leche, alimentos incorporados o excluidos en la dieta y ausencia de otras posibles etiologías.^{2,4,17,21,22}

En cuanto a las manifestaciones debe indagarse sobre la relación de la PLV como el desencadenante, cantidad de leche o fórmula necesaria para desencadenar las manifestaciones, tiempo entre la exposición e inicio de las manifestaciones, tipo de sintomatología, severidad de síntomas, afectación de múltiples sistemas, tiempo de evolución, frecuencia, reproducibilidad, efecto de tratamiento previos recibidos, efecto de la dieta de exclusión, efecto de la prueba de provocación y adquisición de tolerancia.^{2,4,17,21}

Cuadro 2. Características clínicas de la APLV.^{2-4,17,20,21}

Manifestaciones	Mediada por IgE	No mediada por IgE	Mixta
Cutáneas	Urticaria aguda Urticaria por contacto Angioedema	Dermatitis alérgica de contacto	Dermatitis atópica
Gastrointestinales	Síndrome de alergia oral Hipersensibilidad gastrointestinal inmediata	Proctocolitis alérgica inducida por PLV Enteropatía inducida por PLV Enterocolitis inducida por PLV	Esofagitis eosinofílica Gastroenteritis eosinofílica
Respiratorias	Rinorrea Tos Opresión torácica Broncoespasmo Sibilancias Eritema conjuntival no purulento Sensación de cuerpo extraño Etc.	Hemosiderosis pulmonar (Síndrome de Heiner)	
Otros	Anafilaxia	Espasmo cricofaríngeo Enfermedad de reflujo gastroesofágica Estreñimiento Hiperplasia foveolar idiopática focal	

4. Diagnóstico

Como se mencionó anteriormente, el diagnóstico de APLV se realiza mediante la recolección de una Historia Clínica (HC) completa y un Examen Físico (EF) exhaustivo. Sin embargo, para la confirmación de este, es necesaria la implementación de la prueba de provocación oral alimentaria (OFC, por sus siglas en inglés) tras una dieta de eliminación.^{1,18} Otras pruebas como la prueba cutánea de hipersensibilidad (SPT, por sus siglas en inglés), la medición de IgE en suero (sIgE) y la prueba de parche pueden estar indicadas en el procedimiento diagnóstico.^{1,13}

a. Prueba cutánea de hipersensibilidad y medición de IgE en suero:

En la práctica clínica tanto la determinación de IgE específica en suero como el uso del SPT se consideran de utilidad para realizar el diagnóstico de alergia mediada por IgE a cualquier edad en presencia de una HC y EF adecuados.^{2,3,18,23} Sin embargo, la combinación de ambos no es necesaria.³ Se ha visto que a mayor concentración de IgE específica o a mayor tamaño de la pápula obtenida durante la prueba mayor es la probabilidad de que exista una reacción alérgica asociada al consumo de PLV.^{18,22} Ambas pruebas muestran sensibilidad y especificidad variable, por lo que es necesaria una prueba oral para confirmar el diagnóstico.^{18,23}

Los niveles de IgE específica obtenidos deben ser evaluados en el contexto de la HC del paciente.²⁴ El punto de corte que se utiliza para la IgE específica para menores de 1 año es 36,8kUA/L y de 57,3kUA/L para dos años, además valores superiores a 2.5 kUA/L tienen un valor predictivo positivo de 90%.¹⁰ En caso de resultar positivo, se deberá eliminar el alérgeno de la dieta y repetir la prueba en un año. Mientras que para los casos donde persista la duda y la prueba resulte negativa, se debe realizar la OFC.¹⁰

Por su parte, la prueba cutánea de hipersensibilidad se considera positiva si la pápula es superior a 3mm.³ Para esta prueba se recomienda emplear extractos estandarizados de leche de vaca completa, α -lactoalbúmina, β -lactoglobulina, caseína, histamina como control positivo y suero salino como control negativo, así como estudiar otros alimentos no introducidos.³ Sin embargo, la realización de esta prueba debe ser llevada a cabo por personal capacitado, en un centro equipado para el manejo de anafilaxis o reacciones severas, por lo que es más recomendable realizar la medición de los niveles de IgE específicos en suero.²

b. Parche:

La prueba de parche (APT, por sus siglas en inglés) mide la respuesta tardía mediada por células T en respuesta a los alérgenos. Esta se utiliza con mayor frecuencia para el diagnóstico de dermatitis atópica (DA), y en algunos casos se ha propuesto para el diagnóstico de APLV no mediada por IgE y esofagitis eosinofílica.²³ Sin embargo, la APT no cuenta con un procedimiento estandarizado para su uso, por lo que su utilidad es limitada en el enfoque diagnóstico de alergia no mediada por IgE.^{1,18} Por lo que para el diagnóstico de este tipo de alergia debe considerarse la presencia de síntomas sugestivos como: diarrea prolongada, afectación nutricional, vómitos a repetición, distensión abdominal, presencia de sangre en las deposiciones, u otros que no respondan al tratamiento.^{10,17}

c. Prueba de supresión o dieta de eliminación:

Esta prueba consiste en suprimir leche y derivados de la misma dentro de la alimentación, ya sea materna o infantil, para evidenciar la desaparición de los síntomas en un periodo de 2 a 4 semanas.^{3,17,21} La utilización de esta prueba suele indicarse en el escenario donde la SPT y la prueba cutánea no fueron concluyentes, seguida de la OFC.² Si la eliminación de la PLV

mejoró los síntomas, debe continuarse hasta que se realice la OFC, sin prolongarla más de 6 semanas.^{17,21} En algunos casos en los que la gravedad inicial del cuadro alérgico lo amerite (por ejemplo, en caso de anafilaxia) se puede realizar el diagnóstico con esta prueba sin la necesidad de realizar la OFC.^{2,17} Por otro lado, en reacciones no mediadas por IgE esta es la única prueba que ha demostrado utilidad en el diagnóstico.²

d. Prueba de provocación oral alimentaria:

La OFC doble ciego y controlada con placebo (DBPCFC, por sus siglas en inglés) es el estándar de oro para el diagnóstico de alergia alimentaria.^{10,13,24} Sin embargo, la DBPCFC no suele ser utilizada en la práctica clínica debido a los efectos adversos que pueden amenazar la vida del paciente aunados a la dificultad del procedimiento y el costo hospitalario que representa.^{3,10,24} La OFC consiste en administrar dosis crecientes de leche cada 30 minutos para constatar la presencia de reacciones inmediatas o tardías y se inicia en ayunas con una dosis inferior a la que produjo la reacción inicial.^{3,10} Es positiva y se debe suspender si aparecen síntomas durante o al final de esta.³ La realización de esta debe efectuarse en un entorno hospitalario, que cuente con lo necesario para el manejo de los efectos adversos.^{10,22} Esta prueba no debe realizarse en aquellos niños que tengan una historia de anafilaxia reciente, en los últimos 12 meses, y niveles detectables de IgE específica, así como ser portadores de alguna enfermedad atópica concomitante que interfiera con el diagnóstico.²²

5. Tratamiento

a. Anafilaxia

La anafilaxia es la manifestación más grave de la APLV mediada por IgE y se presenta en 1-2% de los casos. Su presentación suele ser: de minutos a dos horas posteriores a la exposición a las PLV.

También existe una presentación tardía donde el consumo del alimento seguido de ejercicio intenso desencadena la anafilaxia, más común en adolescentes que han alcanzado la tolerancia o la desensibilización.^{1,13}

Para que una reacción alérgica aguda sea catalogada como anafilaxia, según la Academia Europea de Alergia e Inmunología Clínica, debe haber:

- En caso de que el paciente se desconozca alérgico: compromiso mucocutáneo MÁS disminución en la presión arterial o compromiso respiratorio
- En caso de que el paciente tenga una alergia sospechada: compromiso en al menos dos sistemas, por ejemplo, piel y mucosas, circulatorio, respiratorio, gastrointestinal.
- En caso de que el paciente tenga una alergia confirmada: disminución en la presión arterial.²¹

El tratamiento para la anafilaxia es la epinefrina intramuscular a dosis de 0.01 mg/kg para una dosis máxima de 0.5mg que se puede repetir en intervalos de 5-15 min si los síntomas persisten o empeoran, en caso de no tener respuesta con 3 dosis se debe utilizar de epinefrina (1:10000) por vía intravenosa, endotraqueal o intraósea. Los antihistamínicos no tienen suficiente evidencia en el tratamiento de reacciones alérgicas severas, por lo que el uso de antihistamínicos no debe evitar ni retrasar la aplicación de la epinefrina.^{9,21}

Los pacientes que tengan historia clínica de anafilaxia y sus familiares necesitan un plan de acción e instrucciones claras en caso de que el paciente tenga otro episodio. En lugares donde no haya disponibilidad de auto inyectores, una jeringa precargada con epinefrina tiene una vida útil de 3-6 meses.^{20,21}

b. Cambios dietéticos

Dado que no existe un tratamiento curativo para APLV, actualmente el manejo consiste en una dieta de eliminación de la leche de vaca, incluyendo los lácteos y alimentos que utilicen leche en su preparación. Se debe enseñar al núcleo familiar a leer las etiquetas nutricionales, dado que dependiendo de la severidad también deben evitar derivados como: caseína, caseinato, suero de leche, lactoalbúmina, turrón, lactoglobulina, lactulosa, y aceite de manteca. Alrededor del 70% de los pacientes con APLV mediada por IgE, que podrían reaccionar ante la leche entera de vaca, muestran tolerancia a los productos lácteos horneados, como panecillos y galletas; tras la reintroducción después de un periodo de exclusión de al menos seis meses.^{1,10,16}

La leche está presente en gran cantidad de productos y aporta tanto macro como micronutrientes, por lo que el paciente sometido a dieta de eliminación debe llevar un control nutricional especializado estricto.²⁵

i. Pacientes alimentados con lactancia materna

En este grupo de pacientes, múltiples autores aconsejan eliminar de la dieta materna la leche de la vaca y sus derivados durante todo el tiempo que dé lactancia, ya que las PLV pueden pasar a la leche materna.^{1,3,4,10,18,20} Esto implica suplementación para la mujer de vitamina D (400 UI al día), calcio (1 000 mg al día) e iniciar un control nutricional.²

Sin embargo, se ha constatado que en el 99% de los casos la cantidad de proteínas antigénicas son insuficientes para desatar una reacción alérgica.¹⁹ Por lo anterior, es necesaria una historia clínica exhaustiva que determine si el contacto que dio inicio al cuadro fue a través de lactancia materna, fórmulas infantiles complementarias o durante el proceso de ablactación. Sólo en el

primer caso se necesitará que la madre se someta a la dieta de eliminación.

ii. Pacientes alimentados con fórmulas infantiles

1. Fórmulas infantiles de origen animal

En la mayoría de los casos, la fórmula extensamente hidrolizada (FEH) en base a caseína o proteínas del suero de la leche es la primera línea de tratamiento en pacientes que no reciban lactancia materna. Estas fórmulas se caracterizan por tener proteínas con un peso molecular <3000 Da y deben demostrar no causar reacciones en el 90% de los pacientes mediante ensayos clínicos a doble ciego.¹⁸ Las FEH tienen un sabor amargo producto de su procesamiento, por lo que pueden generar rechazo en algunos pacientes.¹³

Se ha demostrado que las PLV hidrolizadas modulan el sistema inmune a través de la reducción de permeabilidad intestinal mediante la inducción de expresión de proteínas de unión celular, disminución de citoquinas inflamatorias y aumento de linfocitos Treg.²⁶

La fórmula de aminoácidos (FAA) son una opción en aquellos pacientes que rechazan las FEH y pueden ser la primera línea de tratamiento en aquellos pacientes con antecedente de reacción anafiláctica, alergias a múltiples alimentos, reacciones a las PLV en la leche materna, esofagitis eosinofílica o enteropatías severas con hipoproteïnemia y falla para progresar.^{13,18} Dado que se someten a procesos similares a las FEH, también tienen un sabor desagradable y el costo puede hacerlas prohibitivas.²⁷

2. Fórmulas infantiles de origen vegetal

Las fórmulas basadas en proteína de soya (FPS) son una opción económicamente accesible para

pacientes que rechazan la FEH, están siendo criados como vegetarianos o sean intolerantes a la lactosa. Estas se utilizan en pacientes mayores de 6 meses que presenten manifestaciones respiratorias sin manifestaciones gastrointestinales.¹⁸ Tiene un gusto más agradable que las FEH. Las FPS tienen reactividad cruzada en un 30-64% de los pacientes con APLV no mediada por IgE y en 8-14% de los pacientes con APLV mediada por IgE.²⁸ Debido a que las reacciones cruzadas son más frecuentes en lactantes menores a 6 meses, la Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica recomienda su uso en pacientes mayores de esta edad.¹⁸

Las FPS deben ser suplementadas con el aminoácido esencial metionina. Asimismo, la soya contiene fitatos, que disminuyen la absorción de oligoelementos. A raíz de esto, a las FPS modernas se les extraen los fitatos como parte de su elaboración. A su vez, las FPS contienen isoflavonas, que alcanzan concentraciones en suero elevadas en los lactantes y tienen efectos estrogénicos débiles, los cuales han demostrado ser inocuos a largo plazo para el sistema reproductor de los niños.^{27,29}

Las fórmulas en base a proteína de arroz (FPA) son otra opción terapéutica libre de derivados de productos animales, con precio accesible, sabor agradable y libres de lactosa, similares a las FPS. Sin embargo, a diferencia de estas, no contienen fitatos e isoflavonas. Además, la proteína del arroz desencadena reacciones alérgicas en <1% de los niños alérgicos. Debido a su bajo contenido, las FPA requieren suplementación de los aminoácidos esenciales lisina, triptófano y treonina. Sus niveles de arsénico deben ser estrictamente controlados.²⁷⁻³⁰

c. Alternativas no apropiadas para la alimentación del lactante

Las fórmulas parcialmente hidrolizadas (FPH) son derivadas de la leche de la vaca y contie-

nen péptidos con un peso molecular <5000 Da. Tienen mayor probabilidad de ocasionar reacciones alérgicas, por lo que las guías clínicas recomiendan que no se utilicen como tratamiento.¹⁷ Vandenplas et al rescatan su uso como puente entre la FEH y la reintroducción escalonada de alimentos que contengan PLV como método de evaluar la adquisición de tolerancia, pero esta práctica no es utilizada comúnmente.²³ Otros autores abogan por su uso como inmunoterapia.³¹

Las proteínas de la leche de otros bovinos, como cabra u oveja, tienen una reactividad cruzada con las PLV de 95%, además de que su contenido de proteínas es muy alto comparado con la leche de vaca o la humana, por lo que conlleva sobrecarga de solutos en el riñón. Esto hace que no sean alternativas viables para el tratamiento de la APLV.^{3,4} La leche de otros mamíferos, como camello, cerdo, yegua y burra es más tolerada, pero no todas se pasteurizan ni se adaptan a las necesidades del lactante.²⁸

Las bebidas derivadas de soya, arroz, nueces, almendras y coco, mal llamadas "leches", proveen un perfil nutricional insuficiente para la alimentación del lactante y no son una opción terapéutica para la APLV. Es de particular importancia para los pacientes hacer la distinción entre leche de soya o arroz y las FPS o FPA.²

d. Alimentación complementaria

El inicio de la alimentación complementaria no se debe retrasar en pacientes con APLV. Se recomienda introducir alimentos complementarios a la lactancia libres de leche de vaca en la dieta de los lactantes entre los 4 y los 6 meses de edad. Lo anterior incluye otros alimentos potencialmente alérgicos, incluso se ha visto que la introducción durante este periodo disminuye el riesgo de generar alergias alimentarias.^{1,18}

6. Potenciales terapias

a. Inmunoterapia oral

La inmunoterapia oral (OIT, por sus siglas en inglés) consiste en administrar vía oral el alérgeno alimentario en cantidades ascendentes en intervalos regulares para producir una desensibilización, es decir, aumentar el umbral de reactividad del alérgeno.^{1,24,32} Generalmente la OIT se lleva a cabo en 3 fases: fase de escalada, fase de construcción y fase de mantenimiento. Además, la OIT también puede producir tolerancia a largo plazo una vez se descontinúa el tratamiento, sin embargo, la mayoría de pacientes requerirá de la exposición continua e indefinida del alérgeno para mantener la desensibilización.^{3,4,9,24,32}

No hay criterios específicos y estandarizados para seleccionar pacientes para OIT, e incluso se describe como un tratamiento personalizado, adaptado a las condiciones, deseos, objetivos y hábitos del paciente y su familia.³² Algunos autores recomiendan realizarlo cuando los niños tengan un antecedente de reacción grave, aquellos que entre los 4-5 años presenten una alergia persistente a la PLV, hayan tenido un alto riesgo de exposición, tengan dificultad con la dieta de eliminación, o haya afectación psicosocial del núcleo familiar.^{9,24}

Este tratamiento ha mostrado ser efectivo en varios estudios demostrando una eficacia de hasta el 91%.^{1,33} Sin embargo, se ha visto que presenta reacciones adversas hasta en un 90%^{1,12,21,33} y aunque la heterogeneidad de los estudios dificulta el análisis de los desenlaces,³⁴ se describe la mayoría como reacciones leves-moderadas (78.2%) mientras que solo el 3.5% representan reacciones severas y potencialmente mortales.^{32,35} Es por esto que se recomienda que los centros que ofrecen estas terapias cuenten con las instalaciones y experiencia para dar un adecuado seguimiento a estos pacientes y las

reacciones adversas sean manejadas oportunamente, así mismo se recomienda que todo aumento de dosis sea hecho en las instalaciones médicas y sean supervisados hasta 30min posterior.³²

Por el momento no se cuenta con un protocolo estandarizado para la realización de la OIT, sin embargo, estos mantienen el punto clave donde se inician con dosis pequeñas que son aumentadas a intervalos regulares (semanalmente o cada dos semanas) hasta alcanzar una dosis máxima tolerada, la cual deberá ser administrada de manera diaria en casa.³⁴ Así, por ejemplo, la Sociedad Española de Inmunología Clínica, Alergología y Asma Pediátrica (SEICAP) recomienda iniciar con dosis diluidas 1/100, incrementando la dosis hasta alcanzar 2,5 mL de leche sin diluir al final del segundo día de tratamiento. Posteriormente, recomienda incrementar semanalmente un 30% la dosis hasta concluir la semana 16 con 200mL.³ Debido a la falta de estandarización en el proceso y la necesidad de aplicación de este por parte de una especialista resulta difícil su estudio y aplicación en la práctica clínica.^{1,33}

Una variante de esta estrategia es conocida como la escalera de la leche, en la cual se realiza una reintroducción de productos lácteos en un ambiente ambulatorio de manera escalonada para pacientes seleccionados. Para seleccionar a estos pacientes Ball, H. y Luyt, D recomiendan que estos no deben haber tenido reacciones severas, los síntomas no deben haber sido provocados con el consumo de leche horneada, no tener historia de sibilancias recurrentes y su prueba cutánea debe ser leve moderada (<8mm). Con esta estrategia se inicia la introducción paulatina de leche horneada, luego cocida, luego productos que contienen leche cruda hasta lograr el consumo de leche entera. En cada escalón se recomienda iniciar con cantidades muy pequeñas e irlo aumentando en un periodo de días a semanas.³⁶ (XY)

b. Omalizumab:

El Omalizumab (OMB) es un anticuerpo monoclonal anti-IgE, que suele utilizarse como tratamiento para los pacientes con asma alérgica.^{20,33} El OMB produce un descenso en los niveles de IgE libre y en los receptores de alta afinidad para la IgE, por lo que se propone como un medicamento útil en el tratamiento de pacientes con APLV en combinación con la OIT. (Lapeña, Muraro, Taniuchi) Nadeau et. al demostraron en su estudio que el uso de OMB en combinación con la OIT permitió una fase de escalada más rápida y con menos reacciones adversas en la mayoría de los pacientes. Además, se reportó que 9 de 10 pacientes que completaron el estudio pasaron el DBPCFC sin síntomas.³⁷ Además, en su estudio Guilleminault et al observaron un aumento en la calidad de vida reportada en terapia combinada, así como un mayor porcentaje de pacientes con tolerancia a largo plazo.³⁸ Por lo que deben realizarse más estudios de este tratamiento conjunto, para probar su eficacia, seguridad y llevarlo a la práctica clínica.

c. Prebióticos y probióticos

Los efectos directos de los prebióticos se ejercen mediante mecanismos asociados a la inmunidad innata, mientras que los indirectos mediante la estimulación del crecimiento selectivo de flora bacteriana benéfica. En varios estudios realizados con prebióticos se ha visto que estos muestran una tendencia a favorecer la respuesta inmunológica y tolerancia del paciente con APLV.¹ Por su parte, los probióticos promueven la función de barrera intestinal mediante la estabilización de la microflora, inducen la producción de ácidos orgánicos, modulan la síntesis de óxido nítrico, estimulan la respuesta inmunológica, promueven la inmunotolerancia a antígenos alimentarios, y cumplen una función antibacteriana.¹⁰

Sin embargo, estos efectos tanto de los prebióticos como los probióticos se ven directamente influenciados por el tipo específico de especie, género, dosis y tiempo de administración.^{1,24} En esta línea, varios estudios han demostrado un efecto benéfico de la adición de *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG) a las fórmulas en los cuales se ha reportado una disminución del eccema en los pacientes, disminución de la inflamación de la mucosa colónica, disminución de la gravedad de la DA, y una mejor adquisición de tolerancia.^{5,10,24,39}

Por lo anterior, la FDA reconoce al LGG como seguro para usarse en fórmulas infantiles. Sin embargo, su uso está contraindicado de forma absoluta en: septicemia, uso de catéter venoso central, inmunosupresión y niños con síndrome de intestino corto por el riesgo de infección.¹⁰ Por su parte, la Organización Mundial de Alergia (WAO, por sus siglas en inglés) no recomienda el uso de suplementación con prebióticos durante el embarazo por la falta de evidencia científica contundente.^{23,40} Debido a esto, es necesaria la realización de ensayos clínicos bien diseñados para recomendar el uso de los prebióticos y probióticos dentro del protocolo de manejo de pacientes con APLV.³⁹

Finalmente, un metaanálisis reciente sobre el uso de simbióticos (la combinación de probióticos y prebióticos) en pacientes con APLV muestra que la formulación hipoalérgica con y sin simbióticos tienen efectos similares en el control de la sintomatología alérgica y en el adecuado desarrollo de los infantes. Pero muestra una mejoría con el uso de simbióticos en desenlaces como el riesgo de infección, hospitalizaciones y uso de antibióticos. Esto probablemente relacionado con un cambio en la microbiota logrando que se asemeje más a la de un paciente sano. En esta se documenta un aumento de bifidobacterias y disminución de *Eubacterium rectale* y *Clostridium coccooides*.⁴¹ (XX)

7. Pronóstico y seguimiento

La prevalencia de la APLV es mayor en los primeros años de vida y disminuye con la edad; el estudio EuroPrevall reportó que un año posterior al diagnóstico 100% de los pacientes de su cohorte con APLV no mediada por IgE eran tolerantes a la leche de vaca, mientras que 56,5% de los pacientes con APLV mediada por IgE la habían alcanzado, estimando que con el paso de los años se alcanzarían niveles de tolerancia aún mayores, en concordancia con la literatura.^{6,17,40}

Se han descrito múltiples factores predictivos para la persistencia de la enfermedad, entre ellos están:

- Factores relacionados a la historia familiar del paciente: historia de familiares atópicos o con APLV, sobre todo de predominio materno.^{4,5}
- Factores relacionados a la APLV del paciente: síntomas antes del mes de edad,³ manifestaciones inmediatas,¹ reacciones ante trazas,⁴ pápula de mayor diámetro en el SPT,^{13,16,40} niveles elevados de IgE sérica específica para las PLV al diagnóstico,^{3,16,40} niveles de IgE específica que aumentan en el transcurso del tiempo.³
- Factores relacionados a comorbilidades del paciente: otras enfermedades atópicas (dermatitis atópica, rinitis, asma),^{3,4,16} alergias alimentarias a nueces y mariscos.⁴

La adquisición de tolerancia debe ser constatada por el médico después de un periodo prudencial de dieta de eliminación. No hay consenso en las diferentes guías acerca de la duración de dicha dieta, para una alergia mediada por IgE se recomienda 6-18 meses y para una alergia no mediada por IgE 6-12 meses. Algunas guías sugieren un periodo de exclusión más largo para las alergias mediadas por IgE.^{1-3,13,18} Se debe

tomar en consideración que, en algunos casos de enterocolitis inducida por proteínas alimentarias, después de un periodo de evitación del alimento, al reintroducirlo pueden surgir nuevas manifestaciones mediadas por IgE.^{17,20}

Dado que un gran número de pacientes toleran la leche de vaca cuando esta es horneada, algunos autores recomiendan que en casos leves la evaluación de adquisición de tolerancia se haga en el ámbito domiciliario de manera escalonada mediante la reintroducción de alimentos de menor a mayor contenido de leche, dejando de último la leche fresca.^{2,12,13,17} Otras fuentes, por su parte, indican que la evaluación de tolerancia se debe realizar en el ámbito hospitalario, mediante una prueba de provocación oral alimentaria.^{1,4,18,20,42}

8. Prevención

a. Cambios dietéticos

La LM debe promoverse durante al menos 4 meses e idealmente debe ser exclusiva por al menos 6 meses. Por su parte, la alimentación complementaria no debe iniciarse antes del cuarto mes ni retrasarse más allá del sexto mes.^{1,23,42} Sin embargo, la introducción retardada de alimentos sólidos con alto potencial alergénico debe realizarse en caso de que haya una alergia probada, ya que, de lo contrario, presenta un riesgo aumentado de desarrollar alergias.^{1,12} Liao et al. observaron en su análisis que los lactantes con LME por ≥ 4 meses presentaban un menor riesgo de sensibilización hacia la PLV hasta los 2 años que aquellos con LME por < 4 meses. Además, reportaron que los niños del grupo con LME mostraron un menor conteo de eosinófilos absolutos y niveles más bajos de IgE a los 3 años.⁴³ Asimismo, el estudio WHEALS junto con otros estudios de cohortes mostraron que la LM es uno de los factores más influyentes dentro del desarrollo del microbioma infantil, por lo que es recomendable su implementación.⁴⁴ La LME

disminuye la exposición a antígenos exógenos y aporta sustancias que protegen al lactante contra infecciones mediante el desarrollo de microbiota saludable otorgándole beneficios inmunomoduladores y antiinflamatorios.¹³

La eliminación de los alimentos altamente alérgicos de la dieta de la madre como la leche y el huevo durante el embarazo no se recomienda, ya que no se han observado efectos benéficos respecto al desarrollo de APLV.^{1,13,20} Además, se debe considerar que las restricciones dietéticas en la madre pueden llevar a alteraciones nutricionales en el feto.¹³ Respecto a la dieta del lactante, se ha visto que, a menor diversidad de alimentos introducidos durante el primer año, hay un mayor riesgo de asma y alergias en la infancia; mientras que una mayor diversidad de alimentos reduce el riesgo de DA y confiere protección contra el asma y alergias alimentarias.²⁵ Además, debe tenerse en cuenta que la leche entera de vaca, otros tipos de leche de mamíferos y bebidas a base de plantas deben introducirse después del año.^{42,45,46}

b. Prebióticos y probióticos

Hasta el momento no se ha establecido un rol claro sobre el uso de prebióticos y probióticos en la prevención de la alergia debido a la escasez de datos.^{1,40} D'Auria *et al* analizaron varios estudios donde se observó que el uso de probióticos en general fue seguro durante el embarazo y en los recién nacidos. Asimismo, en varios de estos se reportó: mejoría en síntomas gastrointestinales y mucocutáneos, y un aumento en la velocidad de adquisición de tolerancia a la PLV.²⁶ Por su parte, Qamer *et al* en su análisis reportaron que la suplementación con probióticos no se asoció con una resolución más temprana de hematoquecia, sin embargo, sí se asociaron con una mayor tasa de adquisición de tolerancia a la PLV al final de los 3 años.³⁹ Por lo anterior, la recomendación del uso de prebióticos y probióticos como suplementos durante el embarazo es con-

troversial y requiere de la evaluación individual de las pacientes.

CONCLUSIONES

La APLV es una reacción inmunológica que puede afectar varios sistemas del cuerpo, y su prevalencia es constante alrededor del 0.6%. Es importante tener en cuenta otros alérgenos y reacciones metabólicas en el diagnóstico diferencial, y se requiere una prueba de provocación oral alimentaria para confirmar el diagnóstico. El manejo de la APLV incluye la exclusión de la proteína de leche de vaca de la dieta y la supervisión de un profesional de la salud para buscar alternativas nutricionales adecuadas. Se recomienda la revisión periódica de la tolerancia a la proteína de leche de vaca mediante la prueba de provocación oral alimentaria.

Para futuros estudios, se pueden considerar varias recomendaciones. En primer lugar, sería útil realizar estudios de prevalencia de APLV en diferentes poblaciones y regiones geográficas utilizando el estándar de oro para el diagnóstico. Además, se pueden realizar estudios que evalúen la efectividad de diferentes métodos de diagnóstico, como la OFC, el SPT y la medición de sIgE, en diferentes grupos de pacientes con APLV. También sería interesante investigar el papel del microbiota intestinal en la patogénesis de la APLV, así como en la respuesta al tratamiento y en la prevención de la APLV.

Otra recomendación para futuros estudios es investigar la efectividad de diferentes enfoques terapéuticos para la APLV, como la dieta de eliminación, la suplementación con fórmulas hipoalérgicas y el tratamiento con inmunoterapia específica. Además, se pueden realizar estudios que evalúen la efectividad de intervenciones para prevenir la APLV en lactantes de alto riesgo, como aquellos con antecedentes familiares de atopia. En resumen, los estudios futuros pueden ayudar a mejorar la comprensión

de la patogénesis, el diagnóstico y el tratamiento de la APLV, lo que a su vez puede mejorar la calidad de vida de los pacientes afectados por esta condición.

REFERENCIAS

- Montijo-Barríos E, López-Ugalde MV, Ramírez-Mayans J, Anaya-Flórez MS, Arredondo-García JL, Azevedo-Tenorio I, et al. Guía latinoamericana para el diagnóstico y tratamiento de alergia a las proteínas de la leche de vaca (GL-APLV). *Rev Invest Clin*. 2014 Aug 1;66(Suppl 2):S9-72.
- Mousan G, Kamat D. Cow's milk protein allergy. *Clinical pediatrics*. 2016 Oct;55(11):1054-63.
- Lampeña S, Delgado E. Alergia a proteínas de leche de vaca. *Pediatría integral*. 2018 Mar:76-86
- Comité nacional de alergia. Alergia alimentaria en pediatría: recomendaciones para su diagnóstico y tratamiento. *Arch. argent. pediatr*. 2018:82.
- Tan-Lim CS, Esteban-Ipac NA. Probiotics as treatment for food allergies among pediatric patients: a meta-analysis. *World Allergy Organization Journal*. 2018 Jan 1;11:25.
- Schoemaker AA, Sprickelman AB, Grimshaw KE, Roberts G, Grabenhenrich L, Rosenfeld L, Siegart S, et al. Incidence and natural history of challenge-proven cow's milk allergy in European children—EuroPrevall birth cohort. *Allergy*. 2015 Aug;70(8):963-72.
- Nwaru BI, Hickstein L, Panesar SS, Muraro A, Werfel T, Cardona V, Dubois AE, Halken S, Hoffmann-Sommergruber K, Poulsen LK, Roberts G. The epidemiology of food allergy in Europe: a systematic review and meta-analysis. *Allergy*. 2014 Jan;69(1):62-75.
- Mehaudy R, Parisi CA, Petriz N, Eymann A, Jauregui MB, Orsi M. Prevalencia de alergia a la proteína de la leche de vaca en niños en un hospital universitario de comunidad. *Archivos argentinos de pediatría*. 2018 Jun;116(3):219-23.
- Sánchez J, Restrepo MN, Mopan J, Chinchilla C, Cardona R. Alergia a la leche y al huevo: diagnóstico, manejo e implicaciones en América Latina. *Biomédica*. 2014 Mar;34(1):143-56.
- Hernández NG, González SR, López LM, Robles GA. Parte 2: Manejo de la Alergia a la Proteína de Leche de Vaca. *Acta Pediátrica Hondureña*. 2017 Mar 31:670-80.
- Mennini M, Reddel S, Del Chierico F, Gardini S, Quagliariello A, Vernocchi P, Valluzzi RL, Fierro V, Riccardi C, Napolitano T, Fiocchi AG. Gut microbiota profile in children with IgE-mediated cow's milk allergy and cow's milk sensitization and probiotic intestinal persistence evaluation. *International journal of molecular sciences*. 2021 Feb 6;22(4):1649.
- Odedra KM. Milk allergy in adults and children. *Nursing Standard (2014)*. 2015 Jul 1;29(44):43.
- Lifschitz C, Szajewska H. Cow's milk allergy: evidence-based diagnosis and management for the practitioner. *European journal of pediatrics*. 2015 Feb;174:141-50.
- Turck D. Cow's milk and goat's milk. *Evidence-Based Research in Pediatric Nutrition*. 2013;108:56-62.
- [5 Scarcella A, Barni S, Giovannini M, Sarti L, Liccioli G, Paladini E, et al. Appearance of food-dependent exercise-induced anaphylaxis as an inflammatory disease: A pediatric case report and differential diagnosis. *Allergologia et Immunopathologia*. 2023;51(2):52–8.
- Flom JD, Sicherer SH. Epidemiology of cow's milk allergy. *Nutrients*. 2019 May 10;11(5):1051.
- Jaime BE, Martín JJ, Baviera LC, Monzón AC, Hernández AH, Burriel JJ, Mérida MJ, Fernández CP, Rodríguez CC, Riechmann ER, Koninckx CR. Alergia a las proteínas de leche de vaca no mediada por IgE: documento de consenso de la Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (SEGHNPP), la Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria (AEPAP), la Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria y Atención Primaria (SEPEAP) y la Sociedad Española de Inmunología Clínica, Alergología y Asma Pediátrica (SEICAP). *Anales de Pediatría* 2019 Mar 1 (Vol. 90, No. 3, pp. 193-e1).
- Koletzko S, Niggemann B, Arató A, Dias JA, Heuschkel R, Husby S, Mearin ML, Papadopoulou A, Ruemmele FM, Staiano A, Schäppi MG. Diagnostic approach and management of cow's-milk protein allergy in infants and children: ESPGHAN GI Committee practical guidelines. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2012 Aug 1;55(2):221-9.
- Munblit D, Perkin MR, Palmer DJ, Allen KJ, Boyle RJ. Assessment of evidence about common infant symptoms and cow's milk allergy. *JAMA pediatrics*. 2020 Jun 1;174(6):599-608.
- Manuyakorn W, Tanpowpong P. Cow milk protein allergy and other common food allergies and intolerances. *Paediatrics and international child health*. 2019 Jan 2;39(1):32-40.
- Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K, Roberts G, Beyer K, Bindslev-Jensen C, Cardona V, Dubois A, Dutoit G, Eigenmann P, Fernandez Rivas M. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines: diagnosis and management of food allergy. *Allergy*. 2014 Aug;69(8):1008-25.
- Calvani M, Bianchi A, Reginelli C, Peresso M, Testa A. Oral food challenge. *Medicina*. 2019 Sep 27;55(10):651.
- Vandenplas Y, Al-Hussaini B, Al-Mannaie K, Al-Sunaid A, Helmi Ayeshe W, El-Degeir M, El-Kabbany N, Haddad J, Hashmi A, Kreishan F, Tawfik E. Prevention of allergic sensitization and treatment of cow's milk protein allergy in early life: the middle-east step-down consensus. *Nutrients*. 2019 Jun 26;11(7):1444.
- Linhardt B, Freidl R, Elisyutina O, Khaitov M, Karaulov A, Valenta R. Molecular approaches for diagnosis, therapy and prevention of cow's milk allergy. *Nutrients*. 2019 Jun 29;11(7):1492.
- Skypala IJ, McKenzie R. Nutritional issues in food allergy. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*. 2019 Oct;57:166-78.
- D'Auria E, Salvatore S, Pozzi E, Mantegazza C, Sartorio MU, Pensabene L, Baldassarre ME, Agosti M, Vandenplas

- Y, Zuccotti G. Cow's milk allergy: immunomodulation by dietary intervention. *Nutrients*. 2019 Jun 21;11(6):1399.
27. Verduci E, D'Elíos S, Cerrato L, Comberiatì P, Calvani M, Palazzo S, Martelli A, Landi M, Trikámjée T, Peroni DG. Cow's milk substitutes for children: Nutritional aspects of milk from different mammalian species, special formula and plant-based beverages. *Nutrients*. 2019 Jul 27;11(8):1739.
 28. Cordero C, Prado F, Bravo P. Actualización en manejo de Alergia a la proteína de leche de vaca: fórmulas lácteas disponibles y otros brebajes. *Revista chilena de pediatría*. 2018 Jun;89(3):310-7.
 29. Vandenplas Y, Alarcon P, Alliet P, De Greef E, De Ronne N, Hoffman I, Van Winckel M, Hauser B. Algorithms for managing infant constipation, colic, regurgitation and cow's milk allergy in formula-fed infants. *Acta Paediatrica*. 2015 May;104(5):449-57.
 30. Bocquet A, Dupont C, Chouraqui JP, Darmaun D, Feillet F, Frelut ML, Girardet JP, Hankard R, Lapillonne A, Rozé JC, Simeoni U. Efficacy and safety of hydrolyzed rice-protein formulas for the treatment of cow's milk protein allergy. *Archives de Pédiatrie*. 2019 May 1;26(4):238-46.
 31. Inuo C, Tanaka K, Suzuki S, Nakajima Y, Yamawaki K, Tsuge I, Urisu A, Kondo Y. Oral immunotherapy using partially hydrolyzed formula for cow's milk protein allergy: a randomized, controlled trial. *International archives of allergy and immunology*. 2018;177(3):259-68.
 32. Pouessel G, Lezmi G. Oral immunotherapy for food allergy: Translation from studies to clinical practice?. *World Allergy Organization Journal*. 2023 Feb 1;16(2):100747.
 33. Taniuchi S, Takahashi M, Soejima K, Hatano Y, Minami H. Immunotherapy for cow's milk allergy. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. 2017 Oct 3;13(10):2443-51.
 34. Bognanni A, Chu DK, Firmino RT, Arasi S, Waffenschmidt S, Agarwal A, Dziechciarz P, Horvath A, Jebai R, Mihara H, Roldan Y. World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) guideline update—XIII—Oral immunotherapy for CMA—Systematic review. *World Allergy Organization Journal*. 2022 Sep 1;15(9):100682
 35. Badina L, Burlo F, Belluzzi B, Babich S, Berti I, Barbi E. Life-threatening anaphylaxis in children with cow's milk allergy during oral immunotherapy and after treatment failure. *Immunity, Inflammation and Disease*. 2022 Apr;10(4):e607.
 36. Ball HB, Luyt D. Home-based cow's milk reintroduction using a milk ladder in children less than 3 years old with ige-mediated cow's milk allergy. *Clinical & Experimental Allergy*. 2019;49(6):911–20. doi:10.1111/cea.13366
 37. 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. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2011 Jun 1;127(6):1622-4.
 38. Guillemínault L, Michelet M, Reber LL. Combining Anti-IgE monoclonal antibodies and oral immunotherapy for the treatment of food allergy. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*. 2022 Feb;62(1):216-31.
 39. Qamer S, Deshmukh M, Patole S. Probiotics for cow's milk protein allergy: a systematic review of randomized controlled trials. *European journal of pediatrics*. 2019 Aug 1;178:1139-49.
 40. Vandenplas Y, Meyer R, Chouraqui JP, Dupont C, Fiocchi A, Salvatore S, Shamir R, Szajewska H, Thapar N, Venter C, Verhasselt V. The role of milk feeds and other dietary supplementary interventions in preventing allergic disease in infants: Fact or fiction?. *Clinical Nutrition*. 2021 Feb 1;40(2):358-71.
 41. Wood RA, Sicherer SH, Vickery BP, Jones SM, Liu AH, Fleischer DM, Henning AK, Mayer L, Burks AW, Grishin A, Stablein D. The natural history of milk allergy in an observational cohort. *Journal of allergy and clinical immunology*. 2013 Mar 1;131(3):805-12.
 42. Vandenplas Y. Prevention and management of cow's milk allergy in non-exclusively breastfed infants. *Nutrients*. 2017 Jul 10;9(7):731.
 43. Sorensen K, Cawood AL, Gibson GR, Cooke LH, Stratton RJ. Amino acid formula containing synbiotics in infants with cow's milk protein allergy: A systematic review and meta-analysis. *Nutrients*. 2021;13(3):935. doi:10.3390/nu13030935
 44. Fewtrell M, Bronsky J, Campoy C, Domellöf M, Embleton N, Mis NF, Hojsak I, Hulst JM, Indrio F, Lapillonne A, Molgaard C. Complementary feeding: a position paper by the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN) Committee on Nutrition. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2017 Jan 1;64(1):119-32.
 45. Liao SL, Lai SH, Yeh KW, Huang YL, Yao TC, Tsai MH, Hua MC, Huang JL. PATCH (The Prediction of Allergy in Taiwanese Children) Cohort Study. Exclusive breastfeeding is associated with reduced cow's milk sensitization in early childhood. *Pediatr Allergy Immunol*. 2014 Aug;25(5):456-61.
 46. Järvinen KM, Martin H, Oyoshi MK. Immunomodulatory effects of breast milk on food allergy. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2019 Aug 1;123(2):133-43.
 47. Verduci E, Di Profio E, Cerrato L, Nuzzi G, Riva L, Vizzari G, D'Auria E, Gianni ML, Zuccotti G, Peroni DG. Use of soy-based formulas and cow's milk allergy: lights and shadows. *Frontiers in Pediatrics*. 2020 Nov 17;8:591988.
 48. Ferraro V, Zanonato S, Carraro S. Timing of food introduction and the risk of food allergy. *Nutrients*. 2019 May 21;11(5):1131.