

Anafilaxia en un niño alérgico a la leche, tras la ingestión de una leche de soja contaminada con proteínas de la leche de vaca

M.E. Levin, MD^a, C. Motala, MD^b, y A.L. Lopata, PhD^c

En el presente informe se describe el caso de un lactante varón de 9 meses con asma grave persistente y alergia documentada a la leche de vaca (que se presentó con eccema y graves reacciones sistémicas), y que sufrió además una reacción anafiláctica a una leche de soja contaminada por proteínas de la leche de vaca. El análisis cuantitativo ELISA reveló la presencia de indicios de betalactoglobulina en la preparación de leche de soja causante, así como en el polvo de la misma. El paciente no presentaba reactividad clínica a las proteínas de soja (prueba de provocación negativa y muy buena tolerancia a la leche de soja pura). Se presumió que la contaminación cruzada de la leche de soja causante había ocurrido durante el proceso de fabricación.

Este caso demuestra que cantidades indiciarías de proteínas de la leche de vaca pueden provocar graves reacciones sistémicas en los individuos extremadamente alérgicos a la leche. Este lactante ingirió el equivalente de 0,4 ml de leche de vaca al tomar la leche de soja, como se demostró en el inmunoanálisis para lactoglobulina. Ello subraya la facilidad con que puede producirse una contaminación cruzada durante el procesado alimentario y refuerza la necesidad de mejorar el control de calidad.

La leche de vaca es una de las primeras proteínas extrañas que ingiere el lactante y es también uno de los alérgenos alimentarios más comunes, ya que afecta aproximadamente al 2,5% de los lactantes y niños pequeños. La anafilaxia es la manifestación más grave de la alergia alimentaria. Los pacientes con asma grave o no controlada que sufren anafilaxia tras una ingestión alimentaria constituyen un grupo de alto riesgo de reacciones letales frente a los alérgenos alimentarios.

La leche de vaca está presente en los alimentos de manera generalizada a causa de su inclusión no anunciada como ingrediente o por contaminación cruzada (fuente importante de alérgenos ocultos). Entre los

ejemplos de contaminación cruzada cabe incluir los errores de procesado (p. ej., ingredientes añadidos por error a los alimentos) y el procesado en líneas de producción compartidas (donde el equipo no se limpia adecuadamente o ciertos productos residuales se reutilizan en el siguiente lote de productos). La presencia de un alimento en otro distinto, incluso en cantidades indiciarías, puede suponer un problema grave para un individuo muy alérgico.

CASO CLÍNICO

E.M. es un lactante varón de 9 meses de edad, que fue visitado por primera vez a los 6 meses de edad en la clínica alergológica del Red Cross War Memorial Children's Hospital por problemas de asma, eccema y alergias alimentarias. El niño presentaba dificultad respiratoria aproximadamente una vez cada semana, que respondía a la administración de agonistas β -2 en nebulización o con inhalador dosimétrico. El paciente había sufrido reacciones alérgicas graves a la leche de vaca y a las natillas (exacerbaciones asmáticas, vómitos y un exantema urticariforme), pero toleraba (sin reacciones adversas) la leche de soja como suplemento de la lactancia materna.

A la exploración, el niño presentaba rasgos atópicos y asma con ojerías alérgicas, líneas de Denny-Morgan y obstrucción reversible de las vías aéreas bajas. Se comenzó la administración de budesonida, 200 μ g 2 veces al día con inhalador dosimétrico, y de prednisona oral durante 3 días. Las pruebas cutáneas por punción para los alérgenos inhalados (ALK-Abello, Dinamarca) fueron positivas para los del perro (roncha de 4 mm, eritema de 6 mm) y negativas para los del gato, *Dermatophagoides farinae* y *Dermatophagoides pteronyssinus*, cucaracha, mohos y hierbas. Se utilizaron el biclorhidrato de histamina como control positivo y el suero salino como control negativo. Se consideró que una prueba era positiva cuando 15 min después de la punción se leía una roncha con un diámetro > 3 mm, mayor que en el control negativo.

Al cabo de 1 mes, el eccema presentaba un brote agudo. Se investigaron más a fondo las alergias alimentarias, pues el paciente había sufrido nuevas reacciones frente a alimentos que contenían leche de vaca. Las pruebas cutáneas por punción (tabla 1) fueron positivas para la leche de vaca, la clara de huevo, el cacahuete, las patatas, el trigo y la soja, según el método de gradación comúnmente utilizado, en el cual se considera que una prueba es positiva cuando el diámetro medio de la roncha es 3 mm mayor que el del control negativo. Las pruebas ImmunoCAP (CAP-System, Pharmacia Diagnostics AB, Suecia) fueron positivas para la leche de vaca, la clara de huevo, las patatas, el cacahuete, el trigo y la soja, según las normas del fabricante (tabla 1).

La interpretación de las pruebas cutáneas por punción¹ sugirió un valor predictivo positivo muy elevado para la alergia alimentaria a la leche, la clara de huevo, el cacahuete y el trigo. Sin embargo, según un informe reciente² sobre el significado clínico de los valores de IgE para los distintos alimentos, sólo los valores aumentados para la leche y la clara de huevo se asociaban con un valor predictivo positivo muy elevado para una

^aFCPaed (SA), Mmed (Paed), Dip Allerg (SA), Allergy Clinic, School of Child and Adolescent Health, Red Cross War Memorial Children's Hospital, Cape Town, Sudáfrica.; ^bFCPaed(SA), FACAAl, FAAAAI, Allergy Clinic, School of Child and Adolescent Health, Red Cross War Memorial Children's Hospital, Cape Town, Sudáfrica; ^cMedScience, MSc (Bio), Institute of Infectious Disease & Molecular Medicine (IIDMM), Division of Immunology, Allergy Section, Health Science Faculty, University of Cape Town, Observatory 7925, Cape Town, Sudáfrica.

TABLA 1. Investigaciones a los 7 meses de edad

Alimentos	Pruebas cutáneas por punción		ImmunoCAP
	Roncha (mm)	Eritema (mm)	(kU/l)
Leche	10	15	43
Caseína	Nr	Nr	40,7
Clara de huevo	10	20	7,6
Cacahuete	6	10	4,1
Patata	6	10	9,6
Trigo	3	6	1
Soja	3	6	0,79
Pescado	1	sr	< 0,35
Maíz	sr	sr	< 0,35
Control negativo	sr	sr	na
Control positivo	7	12	na

nr: no realizada; na: no aplicable; sr: sin reacción.

reacción alimentaria; en cambio, los valores para el cacahuete y las patatas se hallaban en los límites elevados pero no eran predictivos, y los del trigo y la soja predecían unas escasas probabilidades de provocar reactividad clínica.

Se eliminaron de la dieta el huevo, la leche, las patatas y el cacahuete, con la ayuda de un dietista que recomendó fuentes alternativas de nutrientes para conseguir una dieta suficiente. El niño había proseguido la lactancia materna (sin modificación de la misma) y siguió tolerando la leche de soja. Al cabo de 1 mes, el eccema había mejorado notablemente, pero había sufrido 2 crisis asmáticas que requirieron nebulizaciones y el tratamiento durante 5 días con prednisona. Se comprobó que el cumplimiento del tratamiento y la técnica de inhalación eran correctos por parte de la madre, y a los 200 µg de budesonida 2 veces al día se añadieron 25 µg de salmeterol 2 veces al día, como tratamiento de control.

A los 9 meses de edad, la madre cambió a una nueva marca de leche de soja y el niño ingirió unos 50 ml de la misma. Al cabo de media hora, el niño vomitó y presentó un paro respiratorio con cianosis. Un vecino practicó la reanimación boca a boca a la que el paciente respondió rápidamente y fue trasladado en ambulancia al hospital. A su llegada presentaba unas sibilancias muy audibles y un exantema urticariforme. Se trató con adrenalina i.m., hidrocortisona i.v., prednisona oral y nebulizaciones de salbutamol. El valor sérico de triptasa (18 h después de la reacción) era de 2,7 µg/l y se repitieron las pruebas ImmunoCAP. Se enseñó a los padres la reanimación cardiorrespiratoria y la administración de adrenalina i.m.

Se analizaron muestras de la marca de leche de soja (de la leche de soja disuelta en el mismo biberón, del polvo de leche de soja sin diluir y de una muestra de polvo de leche de soja de un lote distinto del mismo fabricante) en busca de betalactoglobulina y proteínas de la clara de huevo y del cacahuete (tabla 2) (RIDASCREEN ELISA, R-Biopharm Darmstadt, Alemania). Se hallaron proteínas de la leche de vaca (32,4 mg l⁻¹) en el biberón con leche de soja, así como en el lote de polvo de leche de soja (196,2 mg kg⁻¹) utilizado para preparar el biberón.

Para comparar estas concentraciones y excluir la posibilidad de una contaminación adicional del biberón del niño por otra fuente, la concentración de proteínas lácteas halladas en el biberón se convirtieron en las halladas en el polvo de soja (asumiendo que la madre diluyó el polvo con agua siguiendo las instrucciones del fabricante, con 4 g de polvo por cada 25 ml de agua = 160 g de polvo/l). Las concentraciones eran casi idénticas en la leche del biberón y en el polvo de soja del mismo lote, con 202,5 y 196,2 mg kg⁻¹, respectivamente. En el análisis de un lote diferente de la misma marca no se detectaron residuos de leche. No se hallaron proteínas de huevo o de cacahuete en ninguna de las muestras.

Al repetir las pruebas ImmunoCAP se observaron unos niveles de IgE de 72,5 kU/l para la leche y de 2,3 kU/l para la soja, intensamente más elevados que en el análisis inicial (tabla 1). Diez días después, cuando el niño estaba completamente recuperado, se realizó una prueba con administración oral de soja (de la marca que anteriormente había tolerado), en la que ingirió en total 113 ml de leche de soja, sin experimentar efectos adversos.

TABLA 2. Concentraciones de diversos alérgenos en las muestras

	Leche de soja en el biberón del niño	Polvo de soja utilizado en la dilución causó la anafilaxia	Polvo de soja (de la misma pero marca, de distinto lote)
Betalactoglobulinas (leche)(mg kg ⁻¹)	202,5 ± 6,0 ^a	196,2 ± 3,9	0,0 ± 0,0
Proteínas del huevo (mg kg ⁻¹)	(32,4 ± 0,96 ^b) 0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0
Proteínas del cacahuete (mg kg ⁻¹)	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0

Los valores corresponden a la cifra media ± desviación estándar de las determinaciones duplicadas.

^aConvertido a mg/kg de polvo seco.

^bmedición real de la concentración de betalactoglobulina en el líquido (en mg l⁻¹).

DISCUSIÓN

Aunque las personas alérgicas pueden reaccionar frente a los alimentos que contienen cantidades indicias de alérgenos alimentarios, no se conocen muchos datos acerca de las cantidades necesarias de dichos alérgenos para provocar los síntomas alérgicos. Se informa aquí sobre un lactante de 9 meses con asma, eccema y sibilancias inducidos por la leche de vaca, que sufrió una anafilaxia con paro respiratorio tras la ingestión de cantidades indicias de betalactoglobulina que contaminaba una leche de soja en polvo.

Dado que la leche con proteínas de soja es un alimento substitutivo en la alergia a la leche de vaca mediada por la IgE, es de una importancia decisiva que estos productos posean unos valores elevados de pureza y que se evite la contaminación cruzada con proteínas de la leche de vaca. La falta de uniformidad en la bibliografía acerca de los métodos empleados para el análisis de la leche hace difícil comparar nuestros resultados con otros anteriores sobre la contaminación cruzada. Las dosis umbral necesarias para que aparezca la reactividad clínica a la leche de vaca difieren de un paciente a otro³: el 5% de los pacientes reacciona frente a < 30 mg de proteínas lácteas, y el 1% frente a < 1 mg. Sin embargo, dichas dosis umbral pueden ser muy reducidas, incluso de 0,1 ml de leche⁴, y la publicación de observaciones clínicas de pacientes que han experimentado reacciones clínicas frente a la leche de vaca por contaminación de productos no lácteos rebaja aún más el umbral de reactividad, hasta 120 a 180 µg de proteínas del suero de leche (equivalentes a unos 23-24 µl de leche)⁵. Un modelo estadístico donde se estima la dosis umbral para la reactividad clínica en 1:1.000.000 de pacientes susceptibles, sitúa la dosis en 0,005 mg de leche de vaca⁶.

En estudios anteriores se han cuantificado diversos constituyentes proteicos de la leche de vaca con análisis de diferentes sensibilidades. Se ha desarrollado un protocolo internacional de consenso⁷ para el empleo de pruebas de provocación alimentaria estándar con el fin de establecer las dosis umbral de los alimentos, con una certidumbre del 95% de que el 90% de los individuos con alergias alimentarias no reaccionará frente a dicha dosis. El protocolo afronta los problemas derivados de estandarizar el contenido alérgico de los alimentos de prueba. En nuestro informe se trata de un niño que ingirió aproximadamente 1,6 mg de betalactoglobulina. Se

estima que el contenido total de proteínas de la leche de vaca es de hasta 35 mg/l, con cerca de un 10% en forma de betalactoglobulina⁸. Por tanto, el niño reaccionó al equivalente del alérgeno lácteo presente en unos 0,4 ml de leche entera de vaca.

Debido a la compleja terminología empleada para el etiquetado de los alimentos, la mayoría de los padres son incapaces de identificar los ingredientes alergénicos comunes de los alimentos, y este problema es más acentuado en el caso de los productos que contienen leche y soja que en los que contienen cacahuete⁹, lo que origina un riesgo de reacciones clínicas¹⁰. Sin embargo, en fechas recientes se ha prestado una considerable atención en Estados Unidos¹¹ y en la Unión Europea¹² para legislar un etiquetado preciso y completo. Las normas de la Unión Europea sobre el etiquetado se aplican solamente a los ingredientes alergénicos que se han introducido voluntariamente en un alimento, y no a la presencia de alérgenos que estén presentes en los alimentos de un modo accidental a través del uso de un equipo de procesado o de líneas de producción habituales que se encuentran próximos entre sí¹³. Con respecto a la contaminación cruzada, la USA's Food Allergen and Consumer Protection Act insta al gobierno federal a informar al Congreso acerca del número de inspecciones alimentarias realizadas en las instalaciones de fabricación de alimentos en un período de 2 años, así como sobre los procedimientos mediante los cuales dichas instalaciones pueden reducir o eliminar los contactos cruzados; también se deben considerar las revisiones necesarias del USA Food Code con el fin de proporcionar normas para la preparación exenta de alérgenos en los restaurantes y establecimientos con servicios de comidas.

La presente observación clínica subraya que debe prestarse más atención a la prevención de la contaminación cruzada de los alimentos mediante un mejor control de calidad de los procedimientos empleados en la preparación de los alimentos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Eigenmann PA, Sampson HA. Interpreting skin prick tests in the evaluation of food allergy in children. *Pediatr Allergy Immunol.* 1998;9:186-91.
2. Sampson HA. Food allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2003; 111 Suppl 2:540-7.
3. Moneret-Vautrin DA, Kanny G. Update on threshold doses of food allergens: implications for patients and the food industry. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2004;4:215-9.
4. Morisset M, Moneret-Vautrin DA, Kanny G, et al. Thresholds of clinical reactivity to milk, egg, peanut and sesame in immunoglobulin E-dependent allergies: evaluation by double-blind or single-blind placebo-controlled oral challenges. *Clin Exp Allergy.* 2003;33:1046-51.
5. Laoprasert N, Wallen ND, Jones RT, Hefle SL, Taylor SL, Yunginger JW. Anaphylaxis in a milk-allergic child following ingestion of lemon sorbet containing trace quantities of milk. *J Food Prot.* 1998;61:1522-4.
6. Bindslev-Jensen C, Briggs D, Osterballe M. Can we determine a threshold level for allergenic foods by statistical analysis of published data in the literature? *Allergy.* 2002; 57:741-6.
7. Taylor SL, Hefle SL, Bindslev-Jensen C, et al. A consensus protocol for the determination of the threshold doses for allergenic foods: how much is too much? *Clin Exp Allergy.* 2004;34:689-95.
8. Wal JM. Cow's milk proteins/allergens. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2002;89 Suppl 1:3-10.
9. Joshi P, Mofidi S, Sicherer SH. Interpretation of commercial food ingredient labels by parents of food-allergic children. *J Allergy Clin Immunol.* 2002;109:1019-21.
10. Jones RT, Squillace DL, Yunginger JW. Anaphylaxis in a milk-allergic child after ingestion of milk-contaminated kosher-pareve-labeled "dairy-free" dessert. *Ann Allergy.* 1992;68:223-7.
11. United States Senate. Food Allergen and Consumer Protection Act (FALCPA). Title II of Senate Bill 741. Disponible en: www.house.gov/levin/allergy.sum.pdf
12. European Union. Directive 2003/89/EC of the European Parliament and of the Council of 10 November 2003 amending directive 2000/13/EC as regards indication of the ingredients present in foodstuffs. *Off J Eur Commun.* 2003; 308:15-8.
13. Humieres J, Wal JM. EU regulation: What's new in terms of labeling of food allergens? *Allergy.* 2004;59:1259-61.