



Alergia a la proteína de la leche de vaca

Lourdes Ávila Castañón,* EM Hidalgo Castro,* Blanca Estela del Río Navarro,* Juan José Luis Sienra Monge*

RESUMEN

La leche de vaca contiene más de 40 proteínas y todas ellas pueden actuar como antígenos en los humanos. Los alérgenos principales son: la beta lactoglobulina, la caseína, la alfa lactoalbúmina y la seroalbúmina. La primera es una proteína que no existe en la especie humana y se encuentra en la leche materna en cantidades mínimas (mcg) debido a los lácteos ingeridos por la madre. Estas pequeñas cantidades son las responsables del mayor número de sensibilizaciones a esta proteína. En este artículo se analiza la alergia a la proteína de la leche de vaca; asimismo, se plantea una ruta crítica para su diagnóstico y manejo.

Palabras clave: proteína de la leche de vaca, alergia, diagnóstico, manejo.

ABSTRACT

Milk contains more than 40 proteins and all of them may act like human species antigens. The main allergens are beta lactoglobulin, casein, alpha lactoalbumin and seroalbumin; beta lactoglobulin is a protein not existing in human species and is found in maternal milk in minimal quantities (mcg) due to milky products ingested by the mother, these small quantities are responsible of the highest number of sensitizations to this protein. This article reviews the allergy to the cow-milk's protein, also, a critical route to its diagnosis and management is planted.

Key words: cow-milk's protein, allergy, diagnosis, management.

La prevalencia de la hipersensibilidad a los alimentos es mayor en los primeros años de vida. Afecta a cerca del 6% de los niños menores de tres años de edad y disminuye en la primera década de vida. Aproximadamente 2.5% de los niños son alérgicos a la proteína de la leche de vaca en el primer año de vida, pero 80% desarrolla tolerancia clínica a los cinco años de edad. El 60% de los niños alérgicos a la leche experimentan reacción mediada por IgE; 25% de estos niños seguirán siendo sensibles en la segunda década de vida y 35% tendrán otras alergias alimentarias.¹⁻⁶

La leche de vaca tiene más de 40 proteínas y todas ellas pueden actuar como antígenos en la especie humana. Los alérgenos principales son: la beta lactoglobulina, la caseína, la alfa lactoalbúmina y la

seroalbúmina. La primera es una proteína que no existe en la especie humana y se encuentra en la leche materna en cantidades mínimas (mcg) debido a los lácteos ingeridos por la madre; estas pequeñas cantidades son las responsables del mayor número de sensibilizaciones a esta proteína.

Para propósitos de este escrito se hablará de la alergia a la proteína de la leche de vaca y de una ruta crítica para el diagnóstico y manejo.

MECANISMOS INMUNOLÓGICOS

El sistema inmunitario de las mucosas es la primera línea de defensa del organismo. Las membranas mucosas son la principal vía de entrada de microorganismos, alérgenos y carcinógenos. Este sistema protector está formado por la mayor colección de células inmunocompetentes del organismo. El tejido linfóide asociado al intestino es el lugar de inducción más importante del sistema inmunitario de las mucosas y, debido a su tamaño y características, también de la inmunidad adaptativa. Está formado por tejido linfóide organizado y especializado con rasgos anatómicos que les diferencia de otros tejidos linfoides secundarios.

* Hospital Infantil de México Federico Gómez.

Correspondencia: Dra. Lourdes Ávila Castañón. Hospital Infantil Federico Gómez. Dr. Márquez 162, col. Doctores, CP 06720, México, DF.

Recibido: marzo, 2005. Aceptado: mayo, 2005.

La versión completa de este artículo también está disponible en internet: www.revistasmedicas.com.mx

Contiene órganos bien definidos, como las placas de Peyer que se asientan, preferentemente, en el intestino delgado y están recubiertas de un epitelio especializado (células M) para el transporte de antígenos desde la luz. También hay agregados celulares y células linfoides dispersas que se distribuyen en el epitelio y la lámina propia intestinal (donde predominan las células plasmáticas productoras de IgA).¹

Los mecanismos no inmunológicos o barreras fisiológicas están constituidos por: producción de ácido gástrico basal, actividad proteolítica, peristalsis, secreción de moco, etc., que evitan la entrada del antígeno en el tracto gastrointestinal.

La barrera inmunológica del intestino está conformada principalmente por: la inmunoglobulina A (IgA), la inmunoglobulina M de secreción (IgM) y el GALT,⁷ el cual está compuesto por cuatro compartimentos linfoides distintos:

- 1) las placas de Peyer, el apéndice;
- 2) linfocitos y células plasmáticas de la lámina propia;
- 3) linfocitos intraepiteliales localizados entre las digitaciones de los enterocitos; y
- 4) nódulos linfáticos mesentéricos.

Inducción de tolerancia oral

Las células epiteliales intestinales desempeñan el papel principal al actuar como células no profesionales presentadoras de antígeno. Estas células procesan el antígeno luminal y lo presentan por medio del MHC clase II a las células T, pero no hay segunda señal, lo cual lleva a la tolerancia.

Las células dendríticas que residen en las placas de Peyer expresan IL-10 e IL-4, lo que favorece la tolerancia. Asimismo, las células T reguladoras (TH3), generadas en el tejido linfoides de la mucosa en respuesta a bajas dosis de antígenos, y la flora intestinal juegan un papel importante en la tolerancia oral.⁷

Sensibilización

Se observa en el tracto gastrointestinal después de la ingestión de alimentos (alergia tradicional o clase I), o después de la inhalación de un alérgeno que tiene reacción cruzada con un alimento específico (clase II). Los alérgenos alimentarios clase I son glicoproteínas solubles en agua, de 10 a 70 kD y estables al calor, a los ácidos y a las proteasas. Los clase II son, en su mayor parte, proteínas derivadas de plantas muy lábiles al calor y difíciles de aislar.¹

Cuadro 1. Manifestaciones clínicas asociadas con alergia alimentaria de acuerdo con el órgano blanco asociado

<i>Mecanismo inmunológico</i>	<i>Órgano blanco</i>	<i>Manifestación clínica</i>
Mediado por IgE	Piel	Urticaria Angioedema Rash morbiliforme Enrojecimiento
	Gastrointestinal	Síndrome de alergia oral Anafilaxia-gastrointestinal
	Respiratorio	Rinoconjuntivitis aguda Broncoespasmo (sibilancias)
	Generalizado	Choque anafiláctico
Mediado por células	Piel	Dermatitis de contacto Dermatitis herpetiforme
	Gastrointestinal	Enterocolitis a proteínas alimentarias Proctocolitis inducida por proteínas alimentarias Síndrome de enteropatía inducida por proteínas alimentarias Enfermedad celiaca
	Respiratorio	Hemosiderosis pulmonar inducida por alimentos (síndrome de Heiner)
	Piel	Dermatitis atópica
Mixtas mediadas por células y por IgE	Gastrointestinal	Esofagitis alérgica eosinofílica Gastroenteritis alérgica eosinofílica
	Respiratorio	Asma

Adaptado de Sampson HA. Food allergy. J Allergy Clin Immunol 2003;111:S540-7.

La hipersensibilidad a los alimentos se desarrolla en individuos genéticamente predispuestos cuando falla la tolerancia oral. Las reacciones influidas por IgE ocurren cuando los anticuerpos IgE específicos alimentarios, unidos a los mastocitos y los basófilos, se unen a alérgenos alimentarios circulantes y activan las células para la liberación de mediadores y citocinas.

Respecto a los mecanismos no mediados por IgE hay escasa evidencia que relacione la alergia alimentaria con la formación de complejos inmuno-lógicos antígeno-anticuerpo. Las reacciones de hipersensibilidad mediada por células probablemente son responsables de algunos trastornos gastrointestinales (cuadro 1).

ESPECTRO CLÍNICO DE LA ALERGIA A LA PROTEÍNA DE LA LECHE

Reacciones con participación de la IgE

Las manifestaciones clínicas más frecuentes de la alergia a la proteína de la leche de vaca son reacciones típicas influidas por IgE en la piel, como eritema, urticaria y angioedema.

La alergia a las proteínas de la leche de vaca con frecuencia se manifiesta con cuadros de dermatitis atópica pero, debido a las características patogénicas y clínicas de esta enfermedad, debe realizarse una prueba de provocación controlada para asegurar que la leche de vaca es la causa.⁷

Es común que el lactante con alergia a la proteína de la leche muestre como primera o única manifestación rechazo a la toma de leche de vaca, aunque la gran mayoría de los niños (75 al 92%) tienen más de un síntoma.

Las manifestaciones gastrointestinales agudas, como vómitos y diarrea, pueden manifestarse solos, pero en 30% de los casos se asocian a otros síntomas. Los vómitos constituyen una manifestación frecuente de alergia mediada por IgE. En ocasiones, la alergia de tipo inmediato puede seguir a un cuadro de diarrea aguda, pero es excepcional que una sensibilización de tipo inmediato llegue a causar cuadros de diarrea prolongada.

Los cuadros clínicos con manifestación del aparato respiratorio consisten en sibilancias recurrentes, estridor, tos y rinoconjuntivitis, los cuales rara vez se manifiestan como síntomas aislados.

Puede producirse anafilaxia a la proteína de la leche de vaca, aunque es más frecuente en lactantes. La anafilaxia puede manifestarse con cuadros graves de compromiso vital, con edema de glotis que se inicia a los pocos minutos de la ingestión y suele acompañarse de urticaria y angioedema facial, o con choque anafiláctico que se inicia en la primera hora postingestión, con disminución progresiva de la presión arterial y que puede acompañarse o no por otros síntomas. En los cuadros generalizados suelen predominar los síntomas cutáneos, como eritema, roncha, prurito o angioedema, acompañados de vómito, dolor abdominal agudo o dificultad respiratoria.⁵

Reacciones sin participación de la IgE

Las manifestaciones no influidas por la IgE son cuadros clínicos que se distinguen por síntomas gastrointestinales diversos, con repercusión variable del estado nutricional, inducidos por la ingestión de leche de vaca. Mejoran al retirar las proteínas de la leche de vaca de la dieta y recaen tras la reintroducción de dichas proteínas. La manifestación puede ser aguda o progresiva.

En la forma aguda, los síntomas principales son: vómitos y diarrea a los pocos días de iniciar la ingestión de proteínas de leche de vaca, fundamentalmente en los tres primeros meses de vida. Este cuadro, una vez establecido, puede deteriorar el estado nutricional del lactante de forma importante. La relación con el reflujo gastroesofágico por pHmetría se demostró con patrón fásico o en sierra que desaparece al suspender la proteína de leche de vaca de la dieta.

Otro cuadro clínico que ocurre en la lactancia es la proctocolitis que se inicia en los dos primeros meses de vida, incluso en niños alimentados con leche materna. Se distingue por heces sin forma, teñidas de sangre, en cantidad más o menos intensa. En la rectoscopia se observan zonas de eritema focal o erosiones superficiales alteradas. El estudio histológico prueba la existencia de infiltración de eosinófilos en la lámina propia de 6 a 20 por campo ampliado.

La enterocolitis inducida por este tipo de proteína produce síntomas recurrentes 2 horas después de la ingestión. Suele iniciarse en el primer mes de vida y se distingue por vómitos y diarrea grave, con fallo

en el medro y lesiones en el intestino delgado y grueso.

DIAGNÓSTICO DE LA ALERGIA A LA PROTEÍNA DE LA LECHE DE VACA

Se basa en la historia clínica y el examen físico, pero podemos apoyarnos en los siguientes estudios:

1. La historia clínica debe investigar varios puntos importantes: *a)* el tipo de leche implicada en la reacción y la cantidad ingerida; *b)* el tiempo transcurrido entre la ingestión y el inicio de los síntomas; *c)* si la reingestión de la leche produjo síntomas similares; *d)* factores concomitantes al inicio de los síntomas (por ejemplo: ejercicio); y *e)* el tiempo transcurrido desde la última reacción.⁸

2. Diario de la dieta: debe ser complemento de la historia clínica. Está constituido por un registro cronológico de los alimentos ingeridos durante un periodo determinado y los síntomas que presentó el paciente. Ocasionalmente sugiere relación entre la ingestión de la leche y el inicio de los síntomas, además ha mostrado ser útil en padecimientos crónicos como la gastroenteritis alérgica eosinofílica.⁸

3. Examen físico: la exploración clínica debe enfocarse en la piel, en el sistema gastrointestinal y respiratorio, y detectar características atópicas, hallazgos más comunes en las reacciones influidas por IgE. Es importante valorar el estado nutricional del niño.

4. Estudios de laboratorio:

- IgE sérica total elevada para la edad del paciente.
- Prueba cutánea o *prick* positiva, la cual se realiza mediante técnica de punción de la piel aplicando extractos estandarizados de los diferentes alérgenos presentes en la leche (caseína, beta lactoglobulina, alfa lactoalbúmina). Control positivo (histamina) y control negativo (solución salina). Una pápula mayor o igual a 3 mm respecto del control negativo se considera positiva, lo que indica la posibilidad de que el paciente tenga síntomas debidos a la leche. Los resultados altamente positivos (diámetro de la roncha > 8-10 mm) indican mayor reactividad clínica. En los menores de dos años, las pruebas cutáneas a la leche con resultado mayor o igual a 8 mm son 95% más predictivas de reactividad.⁷ En general, el valor predictivo positivo de

una prueba cutánea positiva es menor de 50% y el valor predictivo negativo de una prueba cutánea negativa es mayor de 95%.^{7,9}

- Concentraciones elevadas de anticuerpos IgE en la sangre, específicos para caseína, beta lactoglobulina y alfa lactoalbúmina, comúnmente conocidos como RAST (radioalergosorbent test), han mostrado especificidad del 88% y sensibilidad del 58%.¹⁰ La cuantificación de IgE específica debe hacerse utilizando el CAP System FEIA (Fluorescent Enzymatic Immuno Assay) de Pharmacia, calibrado según el estándar de la OMS, ya que da valor predictivo positivo de 95% y valor predictivo negativo de 53%, especificidad de 94% y sensibilidad de 57% para las proteínas de la leche.¹¹ En pacientes con dermatografismo o dermatitis atópica, en los cuales no es posible efectuar pruebas cutáneas, es imprescindible realizar la determinación de IgE específica para su diagnóstico. Valores superiores a 2.5 KUI/l de IgE específica tienen valor predictivo positivo de 90%, por lo que puede obviarse la prueba de provocación. También el valor de la IgE específica puede ser parámetro útil para el seguimiento de niños con diagnóstico de alergia inmediata a proteína de leche de vaca, ya que su descenso se vincula con desarrollo de tolerancia.

- Prueba cutánea positiva con el alimento fresco (*prick by prick*): se realiza con la leche que el paciente ingiere y de la manera en la que es preparada¹⁰ por técnica de punción de la piel.

- Liberación de histamina por los basófilos (BHR): esta prueba sólo se usa con fines de investigación; mostró ser altamente sensible en la alergia alimentaria inmediata, pero hasta el momento no es práctica desde el punto de vista clínico.¹²

- Prueba de parche positiva. Ésta mide la reacción alérgica tardía mediada por células.^{10,13}

- Eosinófilos en sangre periférica, en heces y en sangre oculta: se pueden encontrar en pacientes con enterocolitis y proctocolitis inducidas por la proteína de la leche y en la gastroenteritis eosinofílica, pero no son específicos para alergia alimentaria.¹⁴

- La endoscopia y la toma de biopsia pueden revelar la presencia de eosinófilos (más de 20) en la mucosa intestinal en el caso de trastornos alérgicos gastrointestinales no mediados por IgE (proctitis o proctocolitis inducida por proteínas, enteropatía o

enterocolitis por proteínas de la dieta y gastroenteropatías eosinofílicas).¹⁴

5. Diagnóstico por dieta de eliminación: consiste en eliminar de la dieta los alimentos que contengan proteínas de la leche de vaca y esperar la resolución de los síntomas. En alergias gastrointestinales se observaron datos de resolución en la biopsia después de seis a ocho semanas de eliminación de la proteína de la leche. Si el paciente no mejora después de dos semanas de dieta estricta de exclusión de proteínas de leche de vaca, es poco probable que la alergia a éstas sea la causa de sus síntomas.

6. Reto oral alimentario: puede ser abierto (el paciente y el médico conocen el contenido del reto), simple ciego (el médico sabe con qué se hace el reto, pero el paciente lo desconoce) y doble ciego placebo controlado (el paciente y el médico ignoran con qué se realiza el reto), este último es el estándar de oro.^{8,15}

Para realizarlo debe eliminarse la proteína de la leche de vaca 7 a 14 días previos al reto, aunque en los

trastornos gastrointestinales no mediados por IgE el tiempo requerido puede ser mayor. Hay que suspender cualquier medicamento que pueda interferir con la interpretación del reto (antihistamínicos)¹ y es preferible usar leche sin lactosa con la finalidad de excluir manifestaciones por deficiencia de lactasa. El reto debe ser realizado por personal médico capacitado debido al riesgo de reacciones graves como anafilaxia, y debe finalizarse en cuanto se inicien los síntomas en el paciente. El tiempo de aparición dependerá de la naturaleza de la reacción alérgica, en algunos casos es inmediata (minutos después) y en otros va de varias horas o incluso dos a tres días posteriores al reto, sobre todo en el caso de gastroenteritis eosinofílicas.

TRATAMIENTO DE LA ALERGIA A LA PROTEÍNA DE LA LECHE DE VACA

El manejo central de la alergia a la proteína de la leche de vaca en el lactante es la eliminación completa de

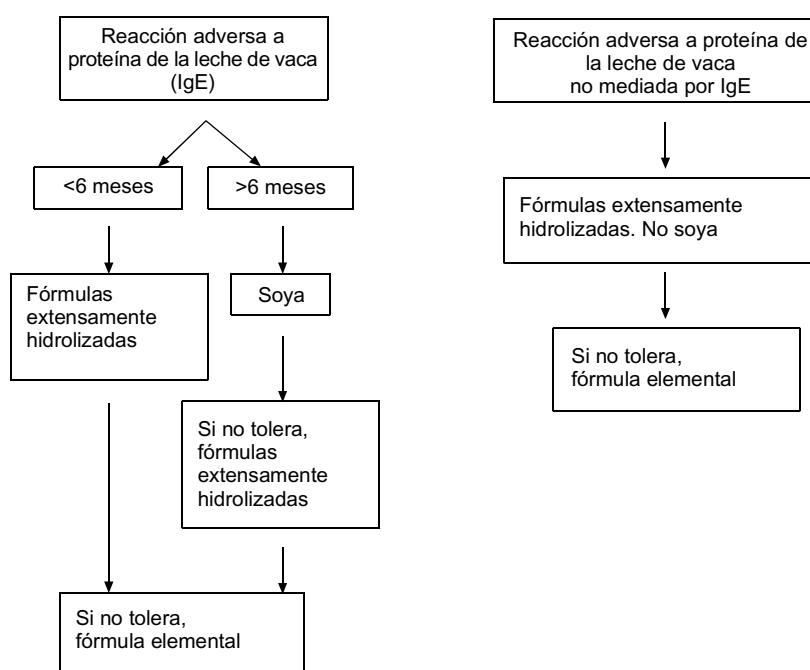


Figura 1. Algoritmo terapéutico. Adaptado de Plaza Martín AM y col. Alimentación del lactante con reacción adversa a las proteínas de la leche de vaca. *Acta Pediátrica Española* 2003;5:249-254.

Cuadro 2. Tipos de fórmulas hidrolizadas

Producto	Caseína	Fórmulas hidrolizadas		Aminoácidos
		Proteínas de suero	Soya	
Alfaré*	No	Sí	No	+/-
Nutriben hidrolizada	Sí	No	No	+/-
Peptijunior*	No	Sí	No	No
Blevimat fh	Sí	Sí	No	+/-
Damira	Sí	Sí	No	+/-
Nutramigen*	Sí	No	No	+/-
Pregestimil*	Sí	No	No	+/-
Almiron mix	Sí	No	No	+/-
Modar mix	Sí	No	No	+/-
Damira elemental	No	No	No	TE
Neocate*	No	No	No	TE
Elecare*	No	No	No	TE
Nutri 2000	No	No	No	TE
Pregomin	No	No	Sí	+/-

+/-: algunos; TE: todos esenciales.

*Existen en México.

Modificado de Plaza AM y col. Alimentación del lactante con reacción adversa a las proteínas de la leche de vaca. Acta Pediátrica Española 2003;5:249-54.

esta proteína de la dieta por un periodo variable (figura 1). Lo importante es nutrir adecuadamente al niño a partir de fórmulas altamente hidrolizadas (peso molecular menor a 2000 kDa)¹⁶ ya sea de caseína, de proteínas de suero o de proteínas de soya (cuadro 2). Sin embargo, existe la posibilidad de que algunos niños sean alérgicos a los oligopéptidos residuales, y en ellos será necesario utilizar fórmulas de aminoácidos elementales.¹⁷

Existen otras fórmulas parcialmente hidrolizadas (bajo grado de hidrólisis) o fórmulas hipoantigénicas, conocidas como HA (NAN-HA, Similac Advance HA), cuyos péptidos residuales varían entre 10,000 y 20,000 kDa de peso molecular, recomendadas como preventivas en los grupos de riesgo de padecer alergia a la proteína de la leche de vaca.¹⁸

En cuanto a las fórmulas de soya sólo deben usarse las enriquecidas con taurina, metionina y carnitina (Alsoy, Nursoy, Isomil, Prosobee, Nutriben Soya).¹⁷ Existe prevalencia del 25 al 60% de reacciones concomitantes entre la leche de vaca y las proteínas de la soya en los lactantes con proctocolitis y enterocolitis; por lo tanto, no se recomienda como primera elección en lactantes con síntomas intestinales (figura 1).¹⁹

Se ha utilizado hidrolizado de la proteína de soya que contiene todas las características de las fórmulas

de soya con las proteínas de soya extensamente hidrolizadas y con poder alergénico muy reducido.¹⁹

A los 18 meses nuevamente deben realizarse pruebas cutáneas y medición de IgE específica contra las proteínas de la leche de vaca por Inmuno CAP System FEIA. Si estos estudios son negativos puede realizarse provocación con leche de vaca bajo vigilancia médica especializada (alergólogo), pero si alguna de estas dos pruebas aún es positiva, se deberá continuar con dieta libre de dicha proteína durante seis meses más y luego repetir las pruebas antes mencionadas hasta que sean negativas o hasta que las concentraciones de IgE sérica específica a leche estén por debajo del punto de corte.¹⁷

Cuando la concentración de IgE sérica específica a leche sea de 0.35 kUa/L a 15 kUa/L se recomienda realizar desensibilización por el médico según protocolos ya establecidos,²⁰ si el valor es menor a 0.35 kUa/L y ya no hay síntomas, la introducción de la leche puede hacerse en casa¹¹ bajo vigilancia de los padres.

En resumen, la alergia a la proteína de la leche de vaca aparece en el primer año de vida,⁸ afortunadamente el pronóstico en cuanto a tolerancia clínica es favorable en la mayoría de los lactantes y niños pequeños con hipersensibilidad inmediata a proteínas de la leche de vaca. Más del 50% de los casos alcanzan tolerancia clínica al año de edad, 60 al 77% a los dos

años, 71 al 87% a los tres años²¹ y 80% a los cinco años de edad.⁹

Cuando se alcanza la tolerancia muchos pacientes siguen teniendo pruebas cutáneas positivas y la IgE específica no tiene que ser negativa, aunque sí debe presentar valores más bajos, generalmente por debajo de 3.5 KUI/l.

Los factores de mal pronóstico son: llegar a los cinco años de vida sin tolerancia, alta sensibilización a la caseína y sensibilización concomitante a otros alimentos y aeroalergenos.

REFERENCIAS

1. Sampson HA. Food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:S540-7.
2. Bahna SL. Clinical expressions of food allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003;90(6 Suppl 3):41-44.
3. Sabra A, Bellanti JA, Malka Rais J, et al. IgE and non-IgE food allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003;90(6 Suppl 3):71-76.
4. Zeiger RS. Food allergen avoidance in the prevention of food allergy in infants and children. *Pediatrics* 2003;111:1662-71.
5. Wuthrich B, Ballmer-Weber BK. Food-induced anaphylaxis. *Allergy* 2001;56(Suppl67):102-4.
6. Walker-Smith J. Cow's milk allergy: a new understanding from immunology. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003;90(Suppl 3):81-83.
7. Sampson HA. Update on food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:805-19.
8. Sampson HA. Food allergy. Part 2: diagnosis and management. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:981-9.
9. Sampson HA, Birnbaum AH. AGA technical review on the evaluation of food allergy in gastrointestinal disorders. *Gastroenterology* 2001;120:1026-40.
10. Vanto T, Juntunen-Backman K, Kalimo K, et al. The patch test, skin prick test, and serum milk-specific IgE as diagnostic tools in cow's milk allergy in infants. *Allergy* 1999;54:837-42.
11. Sampson HA. Utility of food-specific IgE concentrations in predicting symptomatic food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:891-6.
12. Sampson HA, Broadbent KR, Bernhisel-Broadbent J. Spontaneous release of histamine from basophils and histamine-releasing factor in patients with atopic dermatitis and food hypersensitivity. *N Engl J Med* 1989;321:228-32.
13. Majamaa H, Moisió P, Holm K, et al. Cow's milk allergy: diagnostic accuracy of skin prick and patch tests and specific IgE. *Allergy* 1999;54:346-51.
14. Sicherer SH. Clinical aspects of gastrointestinal food allergy in childhood. *Pediatrics* 2003;111:1609-16.
15. Sampson HA. Immunologically mediated food allergy: the importance of food challenge procedures. *Ann Allergy* 1988;60:262-9.
16. Walker-Smith J. Hypoallergenic formulas: are they really hypoallergenic? *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003;90(6 Suppl 3):112-4.
17. Tormo R. Alergia e intolerancia a la proteína de la leche de vaca. Protocolos diagnósticos y terapéuticos en pediatría; 11-17. <http://aeped/protocolos/alergia>
18. Aggett PJ, Haschke W, Hernell O, et al. Comment on antigen-reduced infant formulae. ESPGAN Committee on Nutrition. *Acta Paediatr* 1993;82(3):314-9.
19. Plaza AM, Tortajada M, Varea, V, et al. Alimentación del lactante con una reacción adversa a las proteínas de la leche de vaca. *Acta Pediatr Esp* 2003;61:249-54.
20. Meglio P, Bartone E, Plantamura M, et al. A protocol for oral desensitization in children with IgE-mediated cow's milk allergy. *Allergy* 2004;59(9):980-7.
21. De Boisseau D, Dupont C. Time course of allergy to extensively hydrolyzed cow's milk proteins in infants. *J Pediatr* 2000;136:119-20.