

Alérgenos de leche de vaca: características moleculares y relevancia clínica

Cow's milk allergens: molecular characteristics and clinical significance

Natalia Andrea Lozano¹  Vanina Natalia Marini² , Franca Monferini¹ , Selene Pury¹ 
Ricardo Jose Saranz¹  Alejandro Lozano¹ 

1. Universidad Católica de Córdoba. Facultad de Ciencias de la Salud. Carrera de Medicina, Cátedra de Inmunología. Clínica Universitaria Reina Fabiola. Servicio de Alergia e inmunología.

2. Universidad Católica de Córdoba. Facultad de Ciencias de la Salud. Carrera de Medicina, Cátedra de Inmunología. Clínica Universitaria Reina Fabiola. Laboratorio Central

Correspondencia: Natalia Andrea Lozano Email: lozano.natalia.a@gmail.com

Resumen

La leche de vaca es un alimento de alto valor nutricional y ampliamente consumido por personas de todas las edades. Así como se conocen sus propiedades beneficiosas también se sabe que puede desencadenar enfermedades inmuno-mediadas, siendo la alergia a la proteína de leche de vaca (APLV) una de las alergias alimentarias más frecuente. Los alérgenos de la leche de vaca son las caseínas y las proteínas del suero, entre las que se encuentran β -lactoglobulina (β -LG), α -lactoalbúmina (α -LA), albúmina sérica bovina (BSA), lactoferrina (LF) e inmunoglobulinas (Igs). Se ha demostrado que la persistencia de esta enfermedad está estrechamente vinculada al perfil de sensibilización predominante del paciente, dado las diferentes características moleculares de los alérgenos.

Palabras claves: proteínas, alergia alimentaria, pronóstico.

Abstract

Cow's milk is a highly nutritious food and is widely consumed across all age groups. While its beneficial properties are well recognized, it is also known to trigger immune-mediated disorders, with cow's milk protein allergy (CMPA) being one of the most common food allergies. The major allergens in cow's milk are caseins and whey proteins, including β -lactoglobulin (β -LG), α -lactalbumin (α -LA), bovine serum albumin (BSA), lactoferrin (LF), and immunoglobulins (Igs). The persistence of this condition has been shown to be closely associated with the patient's predominant sensitization profile, reflecting the distinct molecular characteristics of the individual allergens.

Keywords: proteins, food allergy, prognosis.

Introducción

La alergia alimentaria es una reacción adversa producida por una respuesta inmune específica que se desencadena tras la exposición a un alimento determinado¹. Afecta tanto a niños como adultos, con un impacto negativo sobre la calidad de vida de quien la padece y de su entorno cercano².

Las reacciones alérgicas se diferencian de las intolerancias alimentarias debido a que en las primeras el mecanismo fisio-patogénico está vinculado al sistema inmune, pudiendo ser reacciones mediadas por IgE, no mediadas por IgE o mixtas¹.

La leche de vaca es un alimento de alto valor nutricional que es ampliamente consumido en todas las edades. Así como se conocen sus propiedades beneficiosas también se sabe que puede desencadenar enfermedades inmuno-mediadas. La alergia a la proteína de leche de vaca (APLV) es la alergia alimentaria más frecuente en niños y la tercera causa de alergia alimentaria en adultos, con una prevalencia que varía de 0,5 a 7,5% en países occidentales³⁻⁶.

La leche de vaca, junto a otros 7 alérgenos alimentarios son denominados los “grandes 8 alérgenos” dado que son responsables de más del 90% de los casos de alergia alimentaria⁶.

Recientemente se ha incorporado al sésamo como noveno alérgeno principal dado que las reacciones a dicho alimento se encuentran en aumento⁷.

El diagnóstico de alergia alimentaria, y específicamente de APLV, se realiza mediante la combinación de antecedentes clínicos y de pruebas diagnósticas, *in-vivo* e *in-vitro*, que confirman el mecanismo inmunológico de la reacción frente a los alérgenos⁸.

Los alérgenos alimentarios se definen como aquellos componentes específicos de los alimentos o sus ingredientes (generalmente de estructura proteica) que son reconocidos por el sistema inmune de forma específica, provocando síntomas característicos⁹. Se conoce que, si bien los alimentos contienen una amplia variedad de proteínas, solo un pequeño porcentaje de ellas se comportará como alérgenos, los cuales presentan relevancia clínica con significativa variabilidad entre ellos¹⁰.

La leche de vaca contiene 30-35gr/l de proteínas, las cuales se dividen en 2 grandes grupos: caseínas, que representan el 80% de las proteínas de la leche de vaca, y proteínas del suero, que representan el 20% restante de proteínas de leche de vaca. Dentro del grupo de las proteínas del suero encuentran α -lactoalbumina (α -LA), β -lactoglobulina (β -LG), albumina sérica bovina

(BSA, por sus siglas en inglés), inmunoglobulinas (Igs) y lactoferrina (LF)¹¹.

Desde hace algunas décadas, el subcomité de nomenclatura de alérgenos de la Organización Mundial de la Salud y de la Unión Internacional de Sociedades de Inmunología (WHO/IUIS, por sus siglas en inglés) ha trabajado en estandarizar los nombres de los alérgenos que causan alergias mediadas por IgE en humanos. Desde 1994, los nombres de los alérgenos consisten en las primeras tres letras del género, la primera letra de la especie, seguida de un número arábigo. Ocasionalmente, se añade una letra al género o a la abreviatura de la especie para diferenciar nombres idénticos de alérgenos de diferentes especies¹².

Los alérgenos de leche de vaca reciben el nombre Bos d, seguidos de un número arábigo que deriva del término en latín *Bos domesticus*¹².

Dado que no existe cura para la alergia alimentaria, la única medida eficaz es la exclusión estricta de los alérgenos de la dieta^{5,8}. Para ello, el etiquetado de los alimentos constituye la principal vía de información entre los productores y los consumidores, y resulta esencial que los profesionales de la salud estén interiorizados para poder educar a los pacientes y a sus familias en cómo identificar dichos alérgenos. El Código Alimentario Argentino establece la obligatoriedad de declarar los alérgenos de los 8 grupos principales, en alimentos envasados, incluyendo leche de vaca¹³. Ciertos alérgenos tienen mayor relevancia clínica debido a su capacidad para desencadenar manifestaciones alérgicas más graves o para inducir expresiones de alergia alimentaria más persistentes en el tiempo. En contraste, algunos antígenos son inductores de IgE, pero a pesar de eso, no generan síntomas clínicos. Por ende, el objetivo de esta revisión es describir las características moleculares y la relevancia clínica de los alérgenos de leche de vaca para ofrecer una herramienta que favorezca una estrategia diagnóstica-terapéutica personalizada a cada uno de los pacientes.

Características moleculares

Las proteínas de la leche de vaca pueden ser divididas en 2 grupos principales: caseínas y proteínas del suero de la leche de vaca. En la tabla 1 se describen las características generales de ambos grupos de proteínas.

Las **caseínas** son proteínas asociadas a moléculas de calcio y fósforo (fosfoproteínas) que se unen entre sí y forman complejos coloidales llamados

micelas. Tienen la característica de ser termoestables y resistentes a la digestión enzimática. El grupo de caseínas comprende 4 proteínas codificadas por diferentes genes localizados en el mismo cromosoma: α 1-caseína, α 2-caseína, β -caseína y κ -caseína¹¹. Juegan un rol significativo en la salud humana ya que transportan calcio y fósforo, evitando la calcificación de la glándula mamaria; brindan protección inmunológica a los lactantes; y aportan un elevado contenido de aminoácidos, minerales y lípidos, además la función biológica en la leche de vaca es producir estabilización y coagulación de la misma¹⁴.

Las **proteínas del suero** de leche bovina son proteínas globulares de alto valor nutricional porque contienen aminoácidos esenciales. Las principales, son la β -LG y la α -LA, las cuales son sintetizadas en la glándula mamaria bovina, mientras que las otras, como la BSA, la LF o las Igs, provienen de la sangre^{11,14}.

Las proteínas del suero de leche bovina son más sensibles al calor que las caseínas y modifican los sitios de unión a la IgE luego de 15-20 minutos de cocción a más de 90°C¹⁵, esta característica de termolabilidad, permite que aquellos individuos sensibilizados a proteínas del suero tengan más probabilidad de tolerar leche de vaca cocida.

La β -lactoglobulina (β -LG) es una proteína globular (~18 kDa) de la familia lipocalina, con sitios de unión a ligandos y múltiples epítomos conformacionales y lineales; es más sensible a la desnaturalización que las caseínas, pero puede conservar epítomos de unión a IgE tras ciertos procesos. En condiciones fisiológicas, forma dímeros, pero se disocia a monómeros por debajo de pH 3. Se une a numerosos ligandos hidrofóbicos y anfifílicos, pero su función biológica no está esclarecida de forma definitiva¹⁴.

La α -lactoalbúmina (α -LA) también es una proteína globular de bajo peso molecular (~14 kDa) presente en el suero de la leche de vaca¹¹. En condiciones fisiológicas, se encuentra principalmente como monómero. Sin embargo, bajo determinadas condiciones (pH, temperatura, presencia de iones metálicos como Ca^{2+} o Zn^{2+} , o procesos de desnaturalización parcial), las moléculas de α -LA pueden asociarse entre sí formando estructuras multiméricas: Esta forma multimérica tiene propiedades funcionales específicas, por un lado, tiene actividad bactericida al alterar membranas celulares, y por otro, en presencia de ácidos grasos como el ácido oleico, forma el complejo conocido como HAMLET (Human Alpha-lactalbumin Made Lethal to Tumor cells), con actividad

antitumoral. Además, la α -LA contribuye a la síntesis de lactosa¹⁴. La estructura primaria de α -LA humana y bovina tiene una homología del 72% en la secuencia de aminoácidos¹⁴.

La albumina sérica bovina (BSA) es una proteína globular, hidrosoluble y no glicosilada, que representa la principal proteína del suero bovino. Su concentración en leche de vaca es baja. La BSA es altamente homóloga con la albúmina sérica humana y con la albúmina sérica presente en carne de vaca, por lo que ha sido identificada como uno de los principales alérgenos responsable de la reactividad cruzada clínica entre la leche de vaca y la carne cruda de vaca¹⁴. Las inmunoglobulinas presentes en la leche de vaca son predominantemente de la clase IgG.

La lactoferrina (LF) es una glucoproteína globular con una masa molecular de aproximadamente 80 kDa, presente en abundancia en diversos fluidos secretorios, incluyendo la leche, la saliva, las lágrimas y las secreciones nasales. Perteneciente a la familia de las transferrinas, proteínas responsables de transportar hierro hacia las células y de regular los niveles de hierro libre en sangre y secreciones externas. Más allá de su función en la homeostasis del hierro, la lactoferrina constituye un componente clave del sistema inmunitario innato, ejerciendo actividad antimicrobiana frente a bacterias y hongos, particularmente en las superficies mucosas. De manera destacada, brinda una protección antibacteriana significativa a los lactantes humanos. La LF en la leche de vaca, junto con la BSA y las Igs, son consideradas alérgenos menores¹⁵.

Si bien las leches de diferentes mamíferos tienen algunas similitudes, también se observan diferencias sustanciales en su composición, siendo una de las más relevantes que la leche humana no contenga β -LG (Tabla 2).

Alérgenos de leche de vaca: herramientas para diagnóstico

El diagnóstico de la APLV, se realiza mediante una anamnesis completa y la identificación del posible mecanismo inmunológico involucrado en las reacciones⁸.

Los estudios complementarios, que permiten poner en evidencia el mecanismo inmunológico subyacente a la reacción, se categorizan en estudios *in vivo* e *in vitro*, en función del sitio de realización de la prueba y del método empleado para evaluar la respuesta inmune. La distinción fundamental radica en si la medición se realiza sobre manifestaciones que suceden en el

organismo del individuo (llamados *in vivo*) o en condiciones de laboratorio (llamados *in vitro*). Entre las pruebas *in vivo*, las más empleadas son la prueba cutánea por punción intraepidérmica de lectura inmediata o prick test, que permite detectar sensibilización inmediata mediada por IgE frente a extractos completos o alérgenos recombinantes, las pruebas de provocación controladas o desafíos orales, que constituyen el estándar de referencia para confirmar la relevancia clínica de una sensibilización y las pruebas del parche, cuya utilidad diagnóstica es controversial. Por otro lado, las pruebas *in vitro* incluyen la determinación sérica de IgE específica mediante inmunoensayos (como ImmunoCAP® o ELISA), que permite identificar IgE específica frente a proteínas del alimento con valor pronóstico y de riesgo, y pruebas funcionales más avanzadas como el test de activación de basófilos, que evalúa la activación celular frente al alérgeno. La integración de ambas metodologías (*in vivo e in vitro*) contribuye a un diagnóstico más preciso, permitiendo diferenciar entre sensibilización y alergia clínica, así como caracterizar el perfil de sensibilización molecular del paciente¹⁶.

Tanto los estudios *in-vivo* como *in-vitro* se realizan utilizando extractos de alérgenos que permiten medir la reactividad a determinada sustancia. En el caso de la leche de vaca se dispone tanto de extractos alérgénicos completos como de extractos diferenciados por componentes. Los extractos completos son preparaciones que contienen una mezcla de proteínas de la leche de vaca, incluyendo caseínas y proteínas del suero lácteo. Estos extractos se utilizan para detectar la presencia de IgE específica total contra la leche de vaca. En cambio, los extractos alérgénicos por componentes están constituidos por un único alérgeno y permiten la identificación y cuantificación de IgE específica contra proteínas individuales de la leche de vaca, como Bos d 4 (α -LA), Bos d 5 (β -LG), Bos d 6 (BSA) y Bos d 8 (caseína)¹⁷ (Tabla 3).

La evaluación inicial de un paciente con sospecha de APLV mediada por IgE incluye la prueba cutánea por punción intraepidérmica o prick test y/o la determinación sérica de IgE específica frente al extracto completo de leche de vaca. El dosaje de IgE específicas séricas y los resultados de las pruebas por punción intraepidérmica (prick test) para el extracto de leche de vaca completo o para sus proteínas alérgénicas individuales muestran una buena sensibilidad, pero una baja especificidad. Por lo tanto, identificar una sensibilización alérgica en

un paciente no siempre se correlaciona con la presencia de manifestaciones clínicas¹⁸. De esto deriva que, el diagnóstico definitivo aún requiere la eliminación de las proteínas lácteas de la dieta seguida de una prueba de provocación oral controlada. Tanto el desafío doble ciego controlado con placebo como el desafío controlado abierto, deben realizarse bajo condiciones supervisadas por un médico, dado que los niños con reactividad a alérgenos de leche de vaca, incluso aquellos sensibilizados a proteínas termolábiles pueden presentar anafilaxia. A pesar de esto, algunos autores, sugieren que la introducción domiciliar de leche cocida puede realizarse con seguridad en niños pequeños cuidadosamente seleccionados (menores de 3 años, sin antecedentes de anafilaxia ni sibilancias de cualquier causa, y con pápulas <8 mm en la prueba cutánea intraepidérmica a leche)¹⁵.

Es un verdadero desafío para el médico especialista indicar una prueba de desafío oral debido a la posibilidad que tiene el paciente de presentar manifestaciones clínicas, potencialmente graves. Por eso, conocer la probabilidad de reacción en el desafío oral según los resultados de estudios complementarios pueden favorecer la toma de decisión.

Respecto a la prueba cutánea intraepidérmica, se conoce que presenta un valor predictivo positivo (VPP) del 95% de tener un resultado positivo en el desafío con leche de vaca fresca, cuando es la pápula para leche de vaca total es ≥ 8 mm o ≥ 6 mm en niños menores de 2 años^{15,18}. Cuando la prueba cutánea es realizada con leche fresca (prick to prick) se reporta más variabilidad en el tamaño de la pápula que marca un VPP del 95%, informando valores de corte entre 8 y 15 mm como predictores de un desafío positivo¹⁸. Respecto a la determinación sérica de IgE específica frente al extracto completo de leche de vaca, se ha encontrado amplia variabilidad de puntos de corte predictores de un desafío con leche de vaca fresca positivo, principalmente en individuos mayores de 2 años^{18,19}, pero se toma como referencia que cuando el resultado es ≥ 15 kU/L (o ≥ 5 kU/L en menores de 2 años) presenta un VPP del 95% de presentar un desafío oral positivo^{15,18-20}. Un resultado negativo de la prueba cutánea de lectura inmediata y niveles séricos indetectables de IgE específica frente a leche de vaca total poseen un muy alto valor predictivo negativo (>90%) para la APLV mediada por IgE¹⁵.

Si bien es controversial realizarlo de rutina, el diagnóstico de sensibilización a cada una de las proteínas de la leche de vaca puede resultar útil

para evaluar la reactividad a la leche cocida. Dado que las caseínas son más resistentes a la desnaturalización térmica, niveles elevados de IgE específica contra caseínas se asocian con una mayor probabilidad de reactividad a la leche cocida. Al medir IgE específica sérica para las proteínas individuales, se ha demostrado claramente que niveles mayores se asocian a mayor probabilidad de tener un desafío oral positivo con leche de vaca fresca¹⁹, pero los valores de corte reportados son extremadamente heterogéneos, lo cual dificulta tomar un punto de referencia claro para la toma de decisiones clínico-terapéuticas. En el dosaje de IgE específica para α -LA se han informado valores entre 1,5 y 34 kU/L, para β -LG entre 0,35–9,91 kU/L; y para caseína entre 0,78–6,6 kU/L como VPP 95% de un desafío oral positivo con leche de vaca fresca¹⁸. Al evaluar los valores de corte de tamaño de pápula en la prueba por punción intraepidérmica se encontró que α -LA varía de 4,9 a 12 mm, β -LG varía de 5,6 a 8mm y caseína varía 4,3 a 7,5mm para alcanzar un VPP 95% de presentar un desafío positivo con leche de vaca fresca¹⁸.

La prueba de activación de basófilos con proteínas lácteas se utiliza en investigación, pero aún no se recomienda para el diagnóstico rutinario de APLV¹⁵.

Al evaluar la capacidad de las pruebas diagnósticas de predecir una reacción frente a leche cocida se observó que la IgE específica sérica para leche de vaca de 24,5 kU/L o mayor, tiene un VPP del 95%, mientras que en el caso del prick to prick con leche cocida (liquida o en panificación) una papula ≥ 7 mm tiene un VPP del 100%¹⁸. No hay información disponible de valores de corte de IgE específica sérica ni de prueba cutánea intraepidérmica como predictores de un desafío positivo con leche cocida¹⁸.

Relevancia clínica

Las proteínas de la leche de vaca se clasifican como alérgenos alimentarios de clase I, debido a que inducen sensibilización a través del tracto gastrointestinal. Esto es posible debido a su resistencia a la digestión enzimática y al calor¹⁵. Estudios de cohortes prospectivos y retrospectivos realizados en diferentes regiones del mundo muestran una tasa de resolución de la APLV espontánea elevada, llegando a valores entre el 50% y el 80% a los 16 años¹⁵, a pesar de esto existe un número menor de pacientes cuya APLV será persistente en el tiempo y en los que,

como profesionales de la salud, deberemos establecer estrategias terapéuticas y de acompañamiento individualizadas. El perfil de sensibilización de cada paciente puede favorecer la identificación de pacientes con mayor riesgo de persistencia.

Los patrones de sensibilización a las proteínas individuales de la leche de vaca varían significativamente según la población estudiada y la edad de los individuos afectados. Las caseínas, β -LG y la α -LA son considerados los alérgenos mayores de la leche de vaca, dado que más del 50% de los pacientes con APLV están sensibilizados a alguno de estos antígenos, e incluso, la mayoría están polisensibilizados a dichas proteínas¹⁵.

Las moléculas de β -LG, así como las de caseína, contienen múltiples epítomos de unión a IgE y se ha demostrado que la falta de resolución espontánea en pacientes sensibilizados a dichas proteínas está vinculada a mayor cantidad de epítomos reconocidos por la IgE del paciente^{14,15}. Además, la unión a un mayor número de péptidos de IgE se asoció con reacciones alérgicas más graves durante los desafíos orales con leche¹⁵.

La sensibilización a caseína se asocia a mayor probabilidad de alergia persistente a la leche y reacciones sistémicas; incluso con leche de vaca que ha sido sometida a procesos de cocción¹⁵.

Se ha demostrado que los niños con APLV persistente generan predominantemente anticuerpos IgE dirigidos contra epítomos secuenciales de las caseínas por lo que la reactividad frente a la leche cocida se considera un marcador de APLV más grave y persistente. De esto deriva, que presentar niveles elevados de anticuerpos IgE específicos frente a caseína es un factor predictivo de reactividad clínica a la leche cocida¹⁵.

Conclusión

Si bien es conocido que la mayoría de los pacientes con APLV resuelven sus síntomas espontáneamente, es clave conocer que la persistencia de esta enfermedad está estrechamente vinculada a niveles más elevados de IgE específica sérica frente a leche de vaca y sus proteínas, a mayor tamaño de la pápula en la prueba cutánea por punción intraepidérmica y a un perfil de sensibilización predominante frente a caseínas¹⁵. De estos datos deriva la importancia de conocer los alérgenos de la leche de vaca en profundidad y sus relaciones con el pronóstico de la enfermedad como aspecto clínico relevante.

Bibliografía

1. Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW, Jones SM, Sampson HA, Wood RA, et al. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126(6 0): S1-58.
2. Purser SEM, Jones CJ, Protudjer JLP, Herbert LJ, Screti C, Roleston C, et al. Associations with food allergy-related psychological distress in a global sample of adults, children and caregivers. *Clin Transl Allergy* 2025;15(6): e70071.
3. Warren C, Nimmagadda SR, Gupta R, Levin M. The epidemiology of food allergy in adults. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2023;130(3):276-87.
4. Arasi S, Cafarotti A, Fiocchi A. Cow's milk allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2022;22(3):181-7.
5. Santos AF, Riggioni C, Agache I, Akdis CA, Akdis M, Alvarez-Perea A, et al. EAACI guidelines on the management of IgE-mediated food allergy. *Allergy*. 2025;80(1):14-36.
6. Allen KJ, Koplin JJ. The epidemiology of IgE-mediated food allergy and anaphylaxis. *Immunol Allergy Clin North Am* 2012;32(1):35-50.
7. Program HF. The FASTER Act: Sesame Is the Ninth Major Food Allergen. FDA [Internet]. 25 de febrero de 2025 [citado 24 de septiembre de 2025]; Disponible en: <https://www.fda.gov/food/food-allergies/faster-act-sesame-ninth-major-food-allergen>
8. Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy: A review and update on epidemiology, pathogenesis, diagnosis, prevention, and management. *J Allergy Clin Immunol* 2018;141(1):41-58.
9. Johansson SGO, Hourihane J o'b, Bousquet J, Bruijnzeel-Koomen C, Dreborg S, Haahtela T, et al. A revised nomenclature for allergy: An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy* 2001;56(9):813-24.
10. Lucas JSA, Atkinson RG. What is a food allergen? *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol* 2008;38(7):1095-9.
11. Wal JM. Cow's milk proteins/allergens. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002;89(6 Suppl 1):3-10.
12. Pomés A, Davies JM, Gadermaier G, Hilger C, Holzhauser T, Lidholm J, et al. WHO/IUIS Allergen Nomenclature: Providing a common language. *Mol Immunol* 2018; 100:3-13.
13. Argentina.gob.ar [Internet]. 2018 [citado 23 de septiembre de 2025]. Código Alimentario Argentino. Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/anmat/codigoalimentario>
14. Geiselhart S, Podzhilkova A, Hoffmann-Sommergruber K. Cow's milk processing-friend or foe in food allergy? *Foods Basel Switz* 2021;10(3):572.
15. Dramburg S, Hilger C, Santos AF, de las Vecillas L, Aalberse RC, Acevedo N, et al. EAACI Molecular Allergology User's Guide 2.0. *Pediatr Allergy Immunol* 2023;34(S28): e13854.
16. Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K, Roberts G, Beyer K, Bindslev-Jensen C, et al. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines: diagnosis and management of food allergy. *Allergy* 2014;69(8):1008-25.
17. Fiocchi A, Bouygue GR, Albarini M, Restani P. Molecular diagnosis of cow's milk allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2011;11(3):216-21.
18. Cuomo B, Indirli GC, Bianchi A, Arasi S, Caimmi D, Dondi A, et al. Specific IgE and skin prick tests to diagnose allergy to fresh and baked cow's milk according to age: a systematic review. *Ital J Pediatr* 2017; 43:93.
19. Tosca MA, Schiavetti I, Olcese R, Trincianti C, Ciprandi G. Molecular allergy diagnostics in children with cow's milk allergy: Prediction of oral food challenge response in clinical practice. *J Immunol Res* 2023; 2023:1129449.
20. Foong RX, Dantzer JA, Wood RA, Santos AF. Improving diagnostic accuracy in food allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2021;9(1):71-80.



Anexo de tablas

Tabla 1. Características moleculares de las proteínas de leche de vaca^{11,15,17}

	Proteína	Peso molecular (kDa)	Concentración (g/L)	Tipo de estructura	Carbohidratos (% del peso)	Información relevante
Caseínas (80%) Bos d 8	αs1-caseína Bos d 9	23-25	12-15	Fosfoproteína	No glicosilada	Principal caseína; altamente hidrofóbica; clave en la formación de micelas.
	αs2-caseína Bos d 10	25	3-4	Fosfoproteína	No glicosilada	Contiene más sitios de fosforilación que αs1; fuerte afinidad por calcio.
	β-caseína Bos d 11	24	9-11	Anfipática	No glicosilada	Molécula con dominio hidrofóbico y otro hidrofílico; ayuda a la estabilidad de micelas.
	κ-caseína Bos d 12	19	3-4	Desordenada	40-60% glicosilada (~4-9% del peso)	Evita la precipitación de micelas; fuente del caseinomacropéptido (bioactivo).
Proteínas del suero (20%)	β-LG Bos d 5 (~65%)	18	3-4	Globular (β-barrel)	No glicosilada	Proteína del suero más abundante; alérgeno mayor en leche de vaca; ausente en leche humana.
	α-LA Bos d 4 (~25%)	14	1-1,5	Globular (α/β) con Ca ²⁺	No glicosilada	Cofactor esencial en la síntesis de lactosa; alérgeno menor.
	BSA Bos d 6 (~8%)	66	0,1-0,4	Globular	No glicosilada o muy baja glicosilación	Deriva del suero sanguíneo bovino; considerado alérgeno menor.
	IgG Bos d 7	160	0,6-1,0	Globulares multiméricas	2-12%	Transfieren inmunidad pasiva al ternero; presentes en mayor concentración en calostro.
	LF	80	0,09	Globular	3-6% glicosilada	Funciones antimicrobianas e inmunomoduladoras; se une a hierro.
β-LG: beta-lactoglobulina; α-LA: alfa-lactoalbumina; BSA: Albumina Sérica Bovina; LF: lactoferrina						

Tabla 2. Características proteicas de leches de diferentes mamíferos^{14,15}

Leche	Proteína total (g/100 ml)	Relación Caseína: Suero	Proteínas del Suero	Reactividad cruzada clínica	Observaciones
Vaca	3,2 – 3,5	80:20	β -LG α -LA Lactoferrina Igs BSA	BSA tiene 15-20% de reactividad cruzada con carne de vaca.	Mayor alergenidad; fuente principal en fórmulas infantiles
Humana	0,9 – 1,2	40:60	LF α -LA Lisozima	-	Alta digestibilidad; bajo/nulo potencial alergénico
Cabra	3,0 – 3,4	80:20	β -LG α -LA	>90% de reactividad cruzada con leche de vaca	Elevada homología de caseínas entre leche de vaca y cabra
Oveja	5,4 – 6,0	80:20	β -LG α -LA	>90% de reactividad cruzada con leche de vaca	Alta concentración de proteínas y grasas; elevada homología de caseínas entre leche de vaca y oveja
Búfala	4,0 – 4,5	82:18	β -LG α -LA	Controversias para reactividad cruzada con leche de vaca	Densa, utilizada en quesos como la mozzarella.
Yegua	1,5 – 2,0	40:60	Lisozima α -LA	<5% de reactividad cruzada con leche de vaca	Sabor dulce. Menor alergenidad.
Camella	2,0 – 3,5	~50:50	Igs LF	<5% de reactividad cruzada con leche de vaca	Menor alergenidad.
β -LG: beta-lactoglobulina; α -LA: alfa-lactoalbumina; BSA: Albumina Sérica Bovina; LF: lactoferrina					

Tabla 3. Tipos de extractos alérgenos disponibles para diagnóstico de alergia a proteína de leche de vaca

Característica	Extractos alérgenos completos	Extractos alérgenos por componentes
Definición	Mezcla de todas las proteínas de la leche de vaca (caseínas y proteínas del suero: β -LG, α -LA, BSA, LF).	Detección y cuantificación de IgE específica frente a proteínas individuales de la leche de vaca (caseínas, β -LG, α -LA, BSA, LF).
Especificidad	Baja. No permite identificar la proteína exacta responsable de la sensibilización.	Alta. Identifica la proteína concreta que genera la reacción alérgica.
Sensibilidad	General, detecta sensibilización global a la leche de vaca.	Específica para cada proteína, puede detectar sensibilizaciones menores.
Predicción de gravedad/tolerancia	Limitada. No permite evaluar gravedad ni evolución hacia tolerancia.	Permite estimar riesgo de reacciones graves y probabilidad de desarrollo de tolerancia.
Reactividad cruzada	Mayor riesgo de resultados falsos positivos debido a proteínas similares de otras fuentes.	Permite identificar y diferenciar sensibilizaciones cruzadas con otras proteínas.
Disponibilidad/costo	Amplia disponibilidad y menor costo.	Menor disponibilidad, mayor costo y requiere personal especializado.
Uso clínico	Evaluación inicial de sensibilización a leche de vaca.	Diagnóstico preciso, planificación de inmunoterapia y manejo individualizado.
β -LG: beta-lactoglobulina; α -LA: alfa-lactoalbumina; BSA: Albumina Sérica Bovina; LF: lactoferrina		

