

ALERGIA A LAS PROTEÍNAS DE LA LECHE ¿PUEDE CONSIDERARSE LA LECHE DE CABRA HIPOALERGÉNICA RESPECTO A LA DE VACA?

*M^a Remedios Sanz Sampelayo⁽¹⁾⁽²⁾, Laura Sanz Ceballos⁽¹⁾,
Matilde Rodríguez Osorio⁽¹⁾ y Julio Boza López⁽²⁾⁽³⁾*

INTRODUCCIÓN

La leche de las distintas especies de rumiantes, bien directamente o en forma de productos derivados, constituye un alimento de singular importancia para el ser humano durante toda su vida. Este alimento puede considerarse fuente de macronutrientes y micronutrientes, conteniendo además, un cierto número de compuestos activos que juegan un papel tanto nutritivo como de protección. Ya sea para su consumo directo o en forma de productos transformados, la leche de vaca es la más empleada en el mundo occidental, en razón de su mayor disponibilidad. Junto a esto, uno de los principales problemas asociados a su consumo, sobre todo durante los primeros estadios de vida, reside en la reacción alérgica que a sus proteínas, con cierta frecuencia se produce, problema que se intenta solucionar sustituyendo en los alimentos lácteos infantiles, la proteína vacuna por distintos hidrolizados de la misma o, incluso, por proteínas de origen vegetal. En relación con esto, desde hace tiempo se conoce cómo el problema descrito, queda a veces solucionado sustituyendo simplemente, la leche de vaca por la de cabra, hecho que viene adjudicando a ésta última, un carácter hipoalergénico frente a la de vaca, aspecto aun hoy día en discusión.

Debido a la importancia del tema y dado que resulta ser uno de los abordados en la actualidad, por nuestro grupo de trabajo, presentamos aquí una pequeña revisión referente a la alergia ocasionada por las proteínas de la leche de vaca, incluyen-

⁽¹⁾Unidad de Nutrición Animal, Estación Experimental del Zaidín (CSIC).

⁽²⁾Real Academia de Ciencias Veterinarias de Andalucía Oriental

⁽³⁾Real Academia de Medicina de Andalucía Oriental

do junto a la definición de los principales conceptos al respecto necesarios, la información disponible en relación con el análisis de dicho tipo de alergia, así como la referente a los estudios sobre búsqueda de alternativas a su empleo, especialmente para la infancia, analizándose en este sentido, la información referente a la posible hipoalergenicidad que la leche de cabra podría poseer frente a la de vaca.

Reacciones adversas a un alimento

La Academia Americana de Alergia, Asma e Inmunología, elabora en el año 1984, un glosario de definiciones con objeto de unificar conceptos y no dar lugar a errores o confusiones al aplicar términos incorrectos (1). Dentro de dicho glosario se define como término más amplio, lo que se conoce como *reacción adversa a un alimento*, respuesta clínica anormal que presentan determinados individuos y que se atribuye a la ingesta de un alimento o aditivo, el que en general resulta bien tolerado por la mayoría de los sujetos. La *intolerancia alimentaria*, se define como la reacción adversa a un alimento, en cuya patogenia no interviene, o no se ha podido demostrar, un mecanismo inmunológico. Por el contrario, la *alergia alimentaria*, se considera como una reacción adversa de patogenia inmunológica comprobada, que presenta un individuo tras la ingestión de un alimento. Esta reacción se produce sólo en algunos sujetos previamente sensibilizados, pudiendo desencadenarse después de la toma de muy pequeñas cantidades del alimento en cuestión.

La Academia Europea de Alergología e Inmunología Clínica, publicó en 1995 una clasificación de las reacciones adversas a un alimento, diferenciando dos grandes grupos, *reacciones tóxicas* y *no tóxicas*, según que la respuesta resulte independiente o no del individuo. Por reacciones tóxicas se entienden *aquellas que pueden afectar a cualquier individuo*, siendo las *no tóxicas, las que padecen solamente, los que presentan para ello una cierta predisposición*. Las no tóxicas en cuanto que pueden estar mediadas por mecanismos inmunológicos o no inmunológicos, constituirán una *reacción alérgica* o una *intolerancia alimentaria* (2). Por lo tanto, la alergia alimentaria es un caso particular de las posibles reacciones adversas que origina un alimento, quedando producida por una reacción de carácter inmunológico específica hacia dicho alimento (3).

Alergia a la proteína de la leche de vaca

Como indica Park (4), bajo el consumo de cualquier alimento, el sujeto queda expuesto a numerosas sustancias de carácter antigénico, capaces de originar una respuesta inmunológica.

La alergia a las proteínas de la leche de vaca es una enfermedad frecuente en el niño, no quedando aun claros totalmente, los mecanismos etiológicos implicados. Un aumento en la absorción intestinal de antígenos seguida de unas reacciones locales de carácter inmunológico, constituyen los factores determinantes de esta enfermedad (5).

Este tipo de alergia alimentaria, no afecta sólo durante la edad infantil sino que puede persistir en niños de más edad e incluso adultos (6). La mayor parte de los niños menores de tres años presentan anticuerpos circulantes frente a la leche, llegando a mostrar, al menos en los países occidentales, el 7% de estos niños, algún síntoma de alergia frente a las proteínas lácteas (4).

Muchos alimentos son capaces de producir síntomas de alergia, siendo la leche de vaca la causa más frecuente de alergia alimentaria, especialmente en los niños (6, 7, 8, 9, 10, 11, 12). Aparentemente, más de un mecanismo queda envuelto en la alergia a la leche, y más de uno se desarrolla en cada paciente, incluso bajo la existencia de una única manifestación clínica (12), lo que según Park (4), no deja de resultar difícil de entender.

Hablando de la patogenia de la alergia a un alimento, Park (4) indica cómo al respecto se han propuesto dos mecanismos integrados, I: la absorción de un antígeno desde el intestino y, II: el desarrollo por parte de las células del individuo, de una respuesta inmune.

Absorción de antígenos desde el intestino

Bajo condiciones fisiológicas normales, una serie de macromoléculas tales como los antígenos alimentarios, están siendo constantemente absorbidos por el epitelio intestinal (6), resultando difícil el cuantificar la cantidad exacta de proteínas que cruzan el epitelio intestinal, quedando en dicho proceso implicadas una serie de interacciones, las que suceden tanto antes como después del transporte a través del epitelio. Por medio de técnicas *in vitro*, este proceso ha podido ser medido (13, 14), proponiéndose para el mismo, dos vías diferentes. La vía principal resulta ser la degradación de la proteína en el lisosoma, proceso que no implica la hidrólisis total de la proteína, originándose en consecuencia, nuevos antígenos de peso molecular más bajo, antígenos que pueden interaccionar con las células inmunes (15). En opinión de Park (4), más del 90% de las proteínas que atraviesan la pared intestinal, lo hacen de esta manera. La segunda vía por la que una proteína con carácter antigénico, puede ser absorbida, es mediante su paso directo a través del intestino, vía de menor importancia que implica sólo el 10% del total (6, 14).

Respuesta inmune

La absorción de un antígeno alimentario, a través del intestino, estimula al sistema inmune de las células del individuo, dando lugar a la liberación de distintos mediadores, los que quedan envueltos en el mantenimiento de la alteración de la permeabilidad intestinal (6). De acuerdo con el mecanismo inmunológico implicado, las reacciones alérgicas a un alimento, pueden clasificarse en dos grandes grupos, según queden envueltas o no, las inmunoglobulinas G (IgG). El primer tipo de respuesta consiste en una reacción inmediata de hipersensibilidad. Como respuesta a la re-exposición a un alérgeno, anticuerpos específicos tipo IgG, se unen a basófilos, dando lugar a la liberación de mediadores como la histamina (12, 16, 17). Los mediadores se encuentran almacenados en las células de los tejidos corporales, liberándose cuando se produce el estímulo, actuando sobre determinados tejidos, causando vasodilatación, contracción muscular, secreción de mucus, etc. (12, 16), sucediendo igualmente, una estimulación de terminaciones nerviosas. Como manifestación patológica, las áreas afectadas muestran edemas, vasodilatación y eosinofilia.

El segundo tipo de mecanismo inmunológico, presenta distintas vías de actuación. Anticuerpos no del tipo IgG, reaccionan con el antígeno, formando complejos que a su vez, activan a un sistema complemento, causando inflamación y/o efectos citopatológicos (16). Otro mecanismo, probablemente no mediado inmunológicamente, que se desarrolla en la alergia alimentaria, puede consistir en una toxicidad directa de la proteína en cuestión, o de sus fragmentos. La hidrólisis de las proteínas absorbidas origina péptidos que podrían quedar implicados en la activación linfocitaria (6, 18, 19). En un determinado paciente, lo probable es que actúen simultáneamente distintos mecanismos, predominando uno de ellos y contribuyendo los demás a la reacción final (6, 12).

Relación existente entre la alergia alimentaria y la permeabilidad intestinal

En su reciente estudio de revisión, Park y Haenlein (20), analizan este aspecto de las reacciones de alergia alimentaria. Estos autores comentan cómo usando un modelo experimental animal, en los casos de existencia de una hipersensibilidad inmediata a la proteína de un alimento (reacción mediada por la liberación de IgG), se ha demostrado que el estímulo creado por la sustancia antigénica, conduce a un aumento en la permeabilidad intestinal frente a las proteínas presentes (6, 21, 22). Heyman et al. (23), demostraron que cobayas que estaban sensibilizadas frente a las

proteínas de la leche, presentaban frente a determinadas macromoléculas marcadoras, una permeabilidad más alta que la que se detectaba en los animales controles. Igualmente, un estímulo originado *in vitro*, por β -lactoglobulina, aumentaba esta permeabilidad. Estos mismos autores, en otro estudio, obtienen igualmente, un incremento de la permeabilidad intestinal en una biopsia del yeyuno de un niño que presentaba una reacción alérgica a la leche de vaca (24), efecto que desaparecía después de excluir de la dieta durante varios meses, dicho alimento. Junto a esto, diferentes estudios llevados a cabo, parecen indicar que la permeabilidad intestinal que se produce durante una alergia a la leche de vaca, no es la causa de dicha alergia, sino más bien, consecuencia de una respuesta inmune anormal (6).

La secreción intestinal de electrolitos aumenta durante la hipersensibilidad inmediata. Sin embargo, la activación celular que se produce, es debida a la secreción de iones Cl^- , secreción inducida por la histamina, serotonina, metabolitos del ácido araquidónico, factor de actividad plaquetaria, neuromediadores, etc. (25, 26). Distintos resultados de carácter experimental han puesto de manifiesto, la estrecha relación existente entre la actividad celular y el sistema nervioso intestinal, lo que puede dar lugar a una amplificación de la disfunción intestinal de carácter anafiláctico (25, 27). De acuerdo con esto, se sugiere que todos los mediadores citados, pueden llegar a estimular la absorción de macromoléculas proteicas.

La alergia alimentaria puede también manifestarse de una manera más tardía, hipersensibilidad retardada, a través de la activación de los linfocitos T, los que son capaces de liberar linfoquinas, interleuquinas (ILs), factor de necrosis tumoral e interferón- γ (γ -IFN), los que igualmente, son capaces de alterar la permeabilidad intestinal (6).

Proteínas lácteas con poder antigénico

En relación con la composición proteica de la leche de vaca, se conoce cómo ésta presenta unos 30 g/kg de proteínas totales. De esta cantidad, sobre el 80% son caseínas, quedando constituido el 20% restante por las proteínas séricas. De manera general, las caseínas de la leche de vaca se definen como las fracciones proteicas que precipitan a $\text{pH}=4,6$. Las caseínas existentes en este tipo de leche son las α_{s1} , α_{s2} , β y κ , quedando constituidas las séricas especialmente, por la α -lactoalbúmina, β -lactoglobulina, seroalbúmina e inmunoglobulinas. Las proteínas lácteas que pueden actuar como antígenos, desencadenando una reacción alérgica, parecen ser principalmente las α_{s1} -caseína y β -lactoglobulina.

Boza Puerta (28) indica cómo tanto la α_{s1} -caseína y la β -lactoglobulina, no existen en la leche humana, donde la mayoritaria resulta ser la β -caseína, si bien su composición parece ser bastante diferente de la de vaca (29). En una reciente revisión de este tema Park y Haenlein (20) indican cómo los datos de prevalencia a la alergia por leche de vaca no pueden considerarse exactos ya que los resultados de los distintos métodos de diagnóstico existentes son difíciles de interpretar dada la ausencia de antígenos estandarizados (30, 31) y porque la leche de vaca contiene 18 proteínas diferentes frente a las que en experimentos con animales, se ha demostrado la formación de anticuerpos (32). Igualmente se indica cómo al no estar presente en la leche humana, la β -lactoglobulina se considera la fracción proteica de la leche más ofensiva desde el punto de vista alérgico, no encontrándose, sin embargo, en diferentes estudios comparativos realizados, diferencias entre la alergenicidad de la β -lactoglobulina y caseínas (33, 34). Park y Haenlein (20), analizan los resultados encontrados en distintos estudios llevados a cabo tanto en lactantes, niños y adultos, como en distintos modelos animales, deduciendo cómo la reacción alérgica parece poder ser producida tanto por los distintos tipos de caseínas, especialmente la α_s -caseína y β -caseína, como por las distintas proteínas séricas, β -lactoglobulina, α -lactoalbúmina e inmunoglobulinas (10, 35). Estos autores (20), comentan unos resultados obtenidos en 21 adultos y 13 niños, en los que se suponía de acuerdo con la sintomatología correspondiente, la existencia de alergia a la leche de vaca (31). Diez de los 13 niños mostraron reacciones positivas frente a cinco de los 21 adultos. De estos cinco adultos, sólo uno presentó títulos altos de IgG, frente a α -lactoalbúmina, mientras que siete de los niños lo hacían frente a todas o algunas de las cinco principales fracciones proteicas. En un niño de dos años y medio, el título más alto se encontró frente a la α -caseína y β -caseína. De manera general, se detectaban títulos de IgG más altos frente a caseínas que frente a proteínas séricas (31).

En otro caso, en un estudio con 45 niños que mostraban distintos síntomas gastrointestinales, dérmicos y respiratorios, Bahna (35), estimula oralmente con leche entera de vaca, determinando la respuesta cutánea, bajo suplementación intradérmica con leche entera, caseína y α -lactoalbúmina. El test de prueba cutánea resultó positivo en 23 de los niños investigados. La concordancia entre los resultados obtenidos entre la respuesta al estímulo producido con leche entera y el test de prueba cutánea en el que se suplementaba con leche de vaca resultó ser de un 48%, con caseína un 51% y, con α -lactoalbúmina un 31%. Pahud et al. (36) observaron en cobayas sensibilizados oralmente con suero de leche de vaca desmineralizado, una anafilaxia cutánea más intensa, frente a la β -lactoglobulina, resultando dicha reacción menor, frente a las otras proteínas del suero. El suero empleado, perdía su capacidad sensibilizadora después de ser hidrolizado con tripsina.

Síntomas de una alergia alimentaria

Las manifestaciones clínicas más comunes a cualquier tipo de alergia alimentaria, son de carácter gastrointestinal, dérmico y respiratorio. En los pacientes afectados por una alergia a la leche de vaca, los síntomas gastrointestinales se manifiestan generalmente en un 50-75%, los respiratorios se presentan sólo en un 10-30%, mientras que los dérmicos lo hacen en un 50% o más (37).

El choque anafiláctico representa la reacción más severa que puede originarse como consecuencia de una alergia alimentaria, la que consiste en una respuesta sistémica generalizada que puede conducir, si no se trata de inmediato, incluso a la muerte (38). Ellis (39) indica que un choque de esta naturaleza, se produce raramente como consecuencia de una alergia alimentaria, habiendo sido, sin embargo, observado en distintos casos de alergia a la leche de vaca.

Park y Haenlein (20) comentan cómo la manifestación gastrointestinal más frecuente que se produce en los casos de alergia a un alimento, es diarrea, vómitos, dolores abdominales y náuseas. Los síntomas dermatológicos incluyen, urticaria, dermatitis, eczema y angioedema (38). La alergia alimentaria está implicada en la etiología de la urticaria crónica aunque en opinión de Park y Haenlein (20), se necesitan en este sentido, estudios que pongan lo dicho claramente de manifiesto.

Los síntomas respiratorios incluyen rinitis y asma, resultando, como ya se ha dicho, menos frecuentes que los gastrointestinales en los casos de alergias alimentarias. Distintos estudios han llegado a demostrar cómo diferentes casos de asma quedaban asociados a una alergia por consumo de determinados alimentos, entre ellos la leche. La rinitis es el síntoma respiratorio más frecuente en estos casos, habiéndose detectado de manera crónica en algunos niños con alergia a la leche de vaca (40).

Junto a lo indicado, existen otros síntomas que pueden ser atribuidos a una alergia alimentaria, aunque sus mecanismos inmunológicos no resultan claros ni hayan sido verificados. Estos síntomas incluyen migraña, desórdenes del comportamiento, otitis media, síndrome de muerte súbita, fibrosis quística, enfermedad de Crohn, etc. (20).

Alternativas al consumo de leche de vaca en los casos de alergia a su proteína

La primera descripción de una alergia a las proteínas de la leche de vaca, se debe a Hamburger, quién detectó en 1901 (41) una reacción aguda en un niño que consumía este tipo de leche. Hoy día se dispone de una amplia información según la

cual en determinadas circunstancias, como en los síndromes de malabsorción, las proteínas de la leche de vaca pueden producir problemas de hipersensibilidad no solo en lactantes sino también en niños y adultos. Como consecuencia de esto, desde hace tiempo, se vienen llevando a cabo, diferentes estudios tendentes a ofrecer alternativas al empleo de este tipo de leche.

De distinta manera se viene intentando reducir la alergenicidad de las proteínas de la leche de vaca. El-Agamy (42) revisa este aspecto, señalando en un principio los intentos practicados por medio de la aplicación de calor. En este sentido, lo primero observado fue cómo la resistencia al calor difiere marcadamente entre las distintas fracciones proteicas, resultando la α -caseína la más estable y la β -seroalbúmina la menos, presentando la β -lactoglobulina una resistencia intermedia (43); resultados todos deducidos según ensayos llevados a cabo en diferentes modelos experimentales. En este sentido, El-Agamy (42) comenta cómo en estos casos junto a una menor alergenicidad, podría derivarse, de acuerdo al tratamiento, una caída en el valor nutritivo de la proteína.

Otro proceso practicado con objeto de reducir la alergenicidad a las proteínas de la leche de vaca, ha sido la aplicación de tratamientos enzimáticos, encontrándose que los productos resultantes, presentan unas características organolépticas que determinan en muchas ocasiones, un rechazo por parte del consumidor. Además en estos casos no se descarta que el proceso de proteólisis no de lugar a nuevas sustancias con carácter antigénico. Por ejemplo, en este sentido se ha deducido que cuando la β -lactoglobulina se trataba con tripsina, retenía su propia antigenicidad, ya que los péptidos originados eran capaces de unirse específicamente con las IgG humana (44).

Sin duda alguna, la alternativa más comúnmente utilizada en los casos de alergia infantil a las proteínas de la leche de vaca, es la del empleo de hidrolizados de las mismas así como de la proteína de soja. Las caseínas, proteínas séricas así como proteínas de soja, una vez sometidas a un proceso de hidrólisis por medio de enzimas proteolíticas, dan lugar a los hidrolizados correspondientes, con los que se pretende sustituir las proteínas originales en las fórmulas infantiles. Los productos así conseguidos se clasifican de acuerdo con el grado de hidrólisis proteica llevado a cabo. Según El-Algamy (42), distintos hidrolizados de caseínas se vienen utilizando desde hace casi 50 años, mientras que los hidrolizados de las proteínas séricas, hay que considerarlas alternativas más recientes. Ambos tipos de proteínas parecen alcanzar un mismo grado de tolerancia clínica (45).

Estos hidrolizados presentan por lo general, un sabor no agradable, el que puede ser amargo, siendo sin embargo recomendados como la primera alternativa en los

casos de alergia a la leche de vaca durante la lactancia (46). Distintos estudios empleando diferentes modelos experimentales, han analizado no sólo la alergenicidad sino también el valor nutritivo de estos hidrolizados, tanto de las caseínas como de las proteínas séricas de la leche de vaca (47, 48, 49, 50). En este sentido, se indica cómo uno de los aspectos que más pueden limitar el valor nutritivo de un hidrolizado con vistas a su empleo en las fórmulas lácteas infantiles, es la reacción de Maillard, la que de acuerdo a los cambios introducidos en la composición de las proteínas, podría llevarse a cabo en el producto (51).

Según El-Agamy (42), las fórmulas infantiles basadas en proteína de soja presentan desde un punto de vista nutritivo, un valor equivalente a las basadas en hidrolizados de leche de vaca, resultando a la vez, más palatables. Sin embargo, no son recomendables para todos los casos de alergia a la leche de vaca, ya que se ha comprobado que sobre un 17-47% de los niños con alergia a la leche de vaca, pueden mostrar algún tipo de reacción adversa a la soja.

Dado que se conoce que la composición proteica de una leche juega un papel esencial en la posible alergenicidad de la misma, y dado que igualmente se sabe cómo la composición de las diferentes fracciones proteicas lácteas resultan bastante similares entre las distintas especies, últimamente se empieza a considerar la importancia que en la alergia a la leche de vaca tendría la razón existente entre la proporción de caseína y proteína sérica existente. Lara-Villoslada et al. (52) investigan en un modelo experimental, esta cuestión utilizando una leche de vaca normal (relación caseína/proteínas séricas ~ 80/20) frente a otra en la que la relación entre caseínas/proteínas séricas resultaba sensiblemente menor (40/60), obteniendo resultados indicativos de existir bajo ingesta de la leche con una menor proporción de caseína, una menor respuesta alérgica, concluyendo sobre cómo esta vía de cambios podría resultar interesante con vistas a reducir la alergia que la leche de vaca en ciertos casos presenta.

Junto a lo indicado, con el fin de llegar a disponer de una alternativa a la leche de vaca en los casos de alergia a su proteína, se empieza a considerar la posibilidad de lograrlo mediante la manipulación genética. En opinión de Boland et al. (53), esta manipulación tanto para el caso de la β -lactoglobulina como para las distintas caseínas, conseguiría lo que podría llamarse una humanización de la leche de vaca. Dado que la β -lactoglobulina es una proteína no existente en la leche humana y a la que se le atribuye uno de los más altos poderes antigénicos, la manipulación consistiría en la introducción en el genoma bovino de un gen que anulara la síntesis de dicha proteína. Para el caso de las caseínas, el cambio necesario sería la introducción de los genes

humanos que rigen la síntesis de dichas proteínas, creando una secuencia de las mismas idéntica a la existente en la leche humana. Boland et al. (53), comentan cómo la expresión de una β -caseína idéntica a la humana, ha sido conseguida por medio de un gen bacteriano, logrando de esta manera una leche hipoalergénica, pues si bien la β -caseína es la caseína más frecuente en la leche humana, su composición resulta diferente a la bovina.

La leche de cabra como posible alternativa en los casos de alergia a la de vaca

Como indican Boza y Sanz Sampelayo (54), las observaciones arqueológicas muestran que la cabra fue uno de los primeros animales que el hombre domesticó (55) y seguramente el único que le proporcionó leche en la antigüedad (56, 57). Esta especie se extendió por todo el mundo y ocupó zonas geográficas más amplias que cualquier otro animal doméstico. Su pequeña talla, docilidad y productividad tuvieron que hacerla muy apreciada por el hombre primitivo (54). Tormo et al. (58) comentan cómo la leche de cabra juega un papel importante en la alimentación infantil en distintos países, tanto anglosajones, incluyendo Estados Unidos, de Asia, del Magreb y del Tercer Mundo. Haenlein (30), sin duda uno de los investigadores que más se ha dedicado al estudio de la cabra, sobre todo al análisis de la calidad de sus producciones, comenta en una de sus más recientes revisiones, cómo existen numerosas referencias en relación con los beneficios que pueden derivarse del consumo de la leche de cabra, información recogida en distintas publicaciones de carácter divulgativo, siendo en su opinión, aún escasos los estudios al respecto recogidos en revistas científicas especializadas. Concretamente, cita cómo en The International Dairy Federation Nutrition Week, del año 2000, reunión celebrada en Irlanda, no hubo ninguna comunicación ni presentación en forma de póster, sobre el papel de la leche de cabra en la nutrición y sobre el del ser humano, como tampoco la hubo en otros congresos relacionados con la producción láctea. Actualmente se vienen celebrando cada cuatro años, una reunión sumamente interesante, La Conferencia Internacional sobre la Cabra, habiendo correspondido al 2004, la VIII de estas reuniones, en las que se abordan todos los temas referentes a la explotación de esta especie en todo el mundo. En la V de estas conferencias, celebrada en 1992 en la India, se organiza por primera vez un simposio referente al papel de la leche y carne de cabra en la nutrición humana, analizándose aspectos tan interesantes como: La leche de cabra en la nutrición infantil (59) y Aspectos nutricionales de la leche de cabra y sus productos (60), trabajos en los que se analiza el empleo de este tipo de leche en la alimentación infantil en los países del Tercer Mundo, concretamente en la India (59) o donde después de compa-

rar su composición con la que presenta bien la leche de vaca o la humana, y describirse los principales productos lácteos en base a ella elaborados en todo el mundo, se termina considerando el beneficio que se deriva en los casos de alergia a la leche de vaca, mediante su sustitución por la de cabra. En este sentido, los autores del trabajo, Chandan et al. (60), indican cómo desde hace bastante tiempo, se viene recomendando el uso de leche de cabra evaporada o en polvo, en las fórmulas infantiles (61, 62, 63, 64). Los autores terminan su estudio comentando que dado que la leche de cabra presenta un contenido bajo en α_{s1} -caseína, es lógico suponer que los niños sensibles a dicha proteína de la leche de vaca, presenten una alta tolerancia a la de cabra, la que por lo general, contiene niveles más bajos de esa proteína.

Park y Haenlein (20), indican cómo el empleo de leche de cabra como alimento hipoalergénico respecto de la leche de vaca, ha sido citado repetidas veces para casos en los que especialmente niños, mostraban reacciones adversas frente al empleo de leche de vaca, como eczemas, asma, catarro crónico, migrañas, colitis, úlcera gástrica, dolor abdominal, etc. (8, 30, 63). Niños que presentaban alergia a la leche de vaca y no a la de cabra, lo hacían igualmente, al queso de leche de vaca y no al de cabra (65). De la misma manera, se cita que otros individuos afectados de una eosinofilia como consecuencia de una alergia gástrica, mostraban una mejoría sensible, después de administrárseles leche de cabra (7). Maszewska-Kuzniarz y Sonta-Jakimaczyk (66) comentan del mismo modo, que en un caso de alergia crónica por consumo de una fórmula infantil basada en leche de vaca, se lograba curar al cambiar a leche de cabra.

Park y Haenlein (20), igualmente comentan, lo publicado por Brenneman (67), autor que cita que aproximadamente, un 40% de los pacientes sensibles a las proteínas de la leche de vaca, toleran las de cabra. Walker (8), nos dice que sólo un uno por ciento de los niños que resultan alérgicos a la leche de vaca no toleran bien la de cabra. Del mismo modo se informa de que la lactoalbúmina de la leche de cabra muestra una reacción cutánea diferente de la de vaca (68). Perlman (69) encuentra diferencias en cuanto a las reacciones cutáneas debidas a las distintas proteínas lácteas con poder alergénico, según se trate de leche de vaca o cabra. Los resultados al respecto obtenidos muestran cómo ciertas proteínas bovinas dan lugar a una mayor incidencia positiva en los test de sensibilidad cutánea, frente a las de origen caprino.

En cuanto a la posible alergenicidad cruzada que las proteínas de la leche de vaca y cabra pueden presentar, la información disponible resulta aun inconsistente (12). Hace tiempo por medio de análisis electroforéticos, se puso de manifiesto la existencia de una cierta reactividad cruzada entre las proteínas de la leche de vaca y cabra (16, 70, 71, 72). Sin embargo, en opinión de Park y Haenlein (20), desde un

punto de vista clínico, pocas veces se ha demostrado que la leche de cabra no resulta adecuada para los pacientes afectados de alergia a la de vaca, en razón de la reactividad cruzada existente entre los dos tipos de proteínas.

No obstante todo lo indicado sobre la posible hipoalergenicidad de la leche de cabra frente a la de vaca, la bibliografía hoy existente no siempre se manifiesta en este sentido. De manera concreta, Spuergin et al. (73), desaconsejan en los casos de alergia, el sustituir la leche de vaca por la de cabra, manifestando Sabbah et al. (74) de que sólo un número reducido de pacientes alérgicos a la leche de vaca toleraban la de cabra. En este sentido resulta de interés indicar que en distintas revistas médicas se describen casos de un paciente único, niño o adulto, que tolerando bien la leche de vaca presentaban alergia a la de cabra (75, 76, 77). Dada la complejidad de la respuesta inmune, el interés de la descripción de estos casos concretos, residiría en nuestra opinión, no sólo en la manifestación de la posibilidad de alergia a la leche de cabra frente a la de vaca, sino también, en la rareza de los casos frente a lo que al respecto, va siendo cada vez más admitido. Además, la consideración de que la leche de cabra resulta hipoalergénica frente a la de vaca, no niega su posible alergenidad, lo que por otro lado y en función de la similitud entre las fracciones proteicas de ambos alimentos, resulta lógico suponer.

Actualmente, los estudios tendentes a determinar la posible hipoalergenicidad de la leche de cabra frente a la de vaca, muestran dos direcciones diferentes. En primer lugar se intenta definir comparativamente, la alergenidad y reactividad cruzada de las proteínas de ambos tipos de leche, utilizando distintos modelos experimentales, aplicando las técnicas de alto poder resolutivo hoy disponibles. En segundo lugar, lo que se pretende es llegar a establecer frente a la de vaca, la alergenidad de distintos tipos de leche de cabra en razón de su diferente composición proteica.

De acuerdo con la primera vía indicada, Lara-Villoslada et al. (78), determinan en ratones, la alergenidad tanto de una leche de vaca como de cabra. Los animales se sensibilizaban intragástricamente con ambos tipos de leche, presentando los sensibilizados con leche de vaca ciertas reacciones clínicas más intensas. Junto a esto, en el suero de estos mismos animales, se detectaban niveles más altos de inmunoglobulinas e IgG 1 así como de histamina. Otro de los resultados obtenidos diferentes según tipo de leche, fue el del nivel de citoquinas, determinándose igualmente, en los ratones sensibilizados con leche de vaca, un aumento significativo de los niveles de IL-4. Los autores concluyen indicando cómo en ratones al destete, la proteína de la leche de cabra resultaba menos alérgica que la de vaca. A pesar de esto, en su opinión, se necesitan abordar otros aspectos con objeto de poner clara-

mente de manifiesto si la leche de cabra puede considerarse una alternativa apropiada a la de vaca, sobre todo para las fórmulas lácteas infantiles.

En nuestro grupo de trabajo, se desarrolla actualmente, un proyecto de investigación dirigido a caracterizar desde un punto de vista tanto nutritivo como inmunológico, la leche de cabra frente a la de vaca. Utilizando como modelo experimental el cobaya, animal indicado como el más adecuado para los estudios de alergenicidad, hemos llevado a cabo dos ensayos *in vivo*, utilizando como agente inmunizante un pool de leche de cabra y vaca. Tras la inmunización oral de los animales, se procedió a realizar la prueba de anafilaxia sistémica, muriendo el 50% de los animales sensibilizados con leche de cabra (shock anafiláctico), frente al 75% de los que habían consumido la de vaca. Los animales desarrollaron anticuerpos sistémicos (IgG 1) frente a las proteínas de ambos tipos de leche, quedando los niveles correspondientes determinados por ELISA, entre unos títulos iguales a 1:8 y 1:512. Para la segunda prueba, determinación de anafilaxia cutánea pasiva, la sensibilización se realizó utilizando un pool de sueros procedentes de los animales que presentaron shock anafiláctico en el ensayo de anafilaxia sistémica. En este caso, se obtuvo el mismo número de animales positivos dentro de cada tipo de leche, si bien en los inoculados con el suero que presentaban anticuerpos frente a las proteínas de la leche de cabra, la reacción resultaba menos intensa y el diámetro de extravasación menor (79). Estos resultados ponen nuevamente de manifiesto cómo la leche de cabra resulta hipoalergénica frente a la de vaca. En la actualidad nuestras investigaciones se dirigen a tratar de conocer que componente o componentes proteicos son los que se encuentran involucrados en esta menor alergenicidad. Su identificación podría sentar las bases necesarias para desarrollar una leche y/o productos lácteos que pudieran ser utilizados como alternativa fiable en los casos de alergia a la leche de vaca.

Respecto de la vía indicada en segundo lugar, resulta interesante manifestar que como indica Haenlein (30) el polimorfismo genético existente, determina una gran diversidad en la composición proteica de la leche, tanto en relación con las caseínas como proteínas séricas, lo que hace aún más complejo el problema asociado a la alergenicidad de las proteínas de la leche de vaca, en razón de lo complejo que aparenta ser la identificación de la proteína o proteínas que de una manera especial resultan ser las responsables de la reacción alérgica. Sin embargo, últimamente se ha indicado cómo esta diversidad genética en cuanto a la composición proteica de la leche, podría ser una ayuda con el fin de identificar que proteína es la que actúa en los casos de alergia como alérgeno. Bevilacqua et al. (80, 81) plantean por primera vez el supuesto de que la alergenicidad de la leche de cabra podría variar en razón de ciertos aspectos específicos ligados a la composición de su proteína, aspectos que

quedarían establecidos de acuerdo con la variedad genética animal, concretamente según el polimorfismo asociado al locus de la α_{s1} -caseína, fracción presente siempre en la leche de vaca y cuyo nivel en la de cabra puede variar considerablemente, e incluso resultar nulo. En efecto, el gen mayor de la caseína- α_{s1} , presenta en la cabra un inusual elevado polimorfismo genético, con 18 formas alélicas (82), aspecto que ha sido ampliamente estudiado desde los años 80 (83). Grosclaude et al. (84) analizaron el efecto de los diferentes alelos sobre el nivel de síntesis de α_{s1} -caseína en razas caprinas francesas, Alpina y Saanen, clasificando los siete alelos entonces conocidos, en cuatro grupos: los alelos A, B y C, con un nivel de síntesis alto (3,6 g/l), el alelo E, con un efecto intermedio (1,6 g/l), el alelo F con un nivel de síntesis bajo (0,6 g/l) y el alelo nulo, sin presencia de α_{s1} -caseína en la leche.

Sabemos que la sustitución de la leche de vaca por la de cabra en los casos de alergenicidad a la primera, demuestra que en un 40% de los casos, los sujetos presentan una tolerancia normal a la proteína de la nueva leche. Sobre los motivos que determinan que dicha sustitución no funcione en un 100%, empieza hoy a pensarse, como hemos dicho, en la importancia que al respecto puede tener la composición de la proteína láctea, en razón del polimorfismo genético asociado a la misma. Si lo que se pretende es hacer cambiar la composición de la proteína de la leche de vaca por la de cabra, sería lógico tener en cuenta que la leche de cabra más diferente de la de vaca en razón de su composición proteica, sería la que presentara un nivel nulo de α_{s1} -caseína. En este sentido Bevilacqua et al. (80, 81) investigan en cobayas la alergenicidad de una leche de vaca frente a diferentes tipos de leche de cabra en razón de su composición proteica. De los resultados obtenidos los autores indican que las discrepancias encontradas a nivel clínico sobre la efectividad de sustituir la leche de vaca por la de cabra en los casos de alergia a la primera, podría quedar debido al polimorfismo genético asociado a los niveles de α_{s1} -caseína. Los animales utilizados mostraron una reacción alérgica a la leche de cabra que presentaba en su composición la fracción α_{s1} -caseína, similar a la originada por la de vaca. Por el contrario, los animales que habían consumido la leche de cabra que en vez de α_{s1} -caseína poseían α_{s2} -caseína, manifestaron una reacción alérgica sólo en el 40% de los casos, lo que en opinión de los autores apuntaría a considerar a la leche de cabra carente de α_{s1} -caseína, como hipoalérgica respecto de otros tipos de leche de cabra. En estos estudios igualmente se comenta cómo la más alta digestibilidad que la proteína de la leche de cabra carente en α_{s1} -caseína muestra frente a la de otros tipos de leche de esta misma especie, podría ser la causa de su menor capacidad sensibilizadora (80, 81).

De todo lo expuesto, se deduce la existencia de una información que apunta a considerar a la leche de cabra como hipoalérgica frente a la de vaca. La identifica-

ción de la proteína o proteínas causantes de esta alergia, ayudaría a elegir el tipo de leche de cabra que en razón del genotipo del animal productor, presentaría la composición proteica, al respecto más adecuada.

BIBLIOGRAFÍA

1. American Academy of Allergy and Immunology. 1984. (Committee on Adverse Reactions to Foods), National Institute of Allergy and Infections Diseases. Adverse Reactions to foods. National Institutes of Health, NIH Publication: 84-2442.
2. Brujizeel-Kooman, C., Ortolani, C., Aas, K. 1995. Adverse reactions to food (an EAACI position paper). *Allergy* 50: 623-635.
3. Ojeda Casas, J.A. 2001. Pasado, presente y futuro de la alergia a alimentos. *Allergol. Inmunol. Clin.* 16: 1-12.
4. Park, Y.W. 1994. Hypo-allergenic and therapeutic significance of goat milk. *Small Rumin. Res.* 14: 151-159.
5. Walker, W.A. 1987. Pathology of intestinal uptake and absorption of antigens in food allergy. *Ann. Allergy* 59: 7-16.
6. Heyman, M., Desjeux, J.F. 1992. Significance of intestinal food protein transport. *J. Pediatr. Gastr. Nutr.* 15: 48-57.
7. Rosenblum, A.H., Rosenblum, P. 1952. Gastrointestinal allergy in infancy. Significance of eosinophiles in the stools. *Pediatrics* 9: 311-319.
8. Walker, V.B. 1965. Therapeutics uses of goat's milk in modern medicine. *Br. Goat Society's Yearbook.* pp. 23-26.
9. Van der Horst, R.L. 1976. Foods of infants allergic to cow's milk. *S. Afr. Med. J.* 5: 927-928.
10. Firer, M.A., Hosking, C.S., Hill, D.J. 1981. Effect of antigen load on development of milk antibodies in infants allergic to milk. *Br. Med. J.* 283: 693-696.
11. Robertson, D.M., Paganelli, R., Dinwiddie, R., Levinsky, R.J. 1982. Milk antigen absorption in the preterm and term neonate. *Arch. Dis. Child.* 57: 369-372.
12. Podleski, W.K. 1992. Milk protein sensitivity and lactose intolerance with special reference to goat milk. *Proc. V Intl. Conf. Goats. Nueva Delhi, India. Vol. II,* pp. 610-613.
13. Marcon-Genty, D., Tomé, D., Kheroua, O., Dumontier, A.M., Heyman, M., Desjeux, J.F. 1989. Transport of β -lactoglobulin across rabbit ileum in vitro. *Am. J. Physiol.* 256: 943-948.

14. Isolauri, E., Gotteland, M., Heyman, M., Pochart, P., Desjeux, J.F. 1990. Antigen absorption in rabbit bacterial diarrhea (RDEC-1): in vitro modifications. *Digest. Dis. Sci.* 35: 360-366.
15. Heyman, M., Ducroc, R., Desjeux, J.F., Morgat, J.L. 1982. Horseradish peroxidase transport across adult rabbit jejunum in vitro. *Am. J. Physiol.* 242: 558-564.
16. McClenathan, D.T., Walker, W.A. 1982. Food Allergy. Cow milk and other common culprits. *Postgrad. Med.* 72: 233-239.
17. Worthington, B.S., Boatman, E.S., Kenny, G.E. 1974. Intestinal absorption of intact proteins in normal and protein-deficient rats. *Am. J. Clin. Nutr.* 27: 276-286.
18. Bland, P.W. 1987. Antigen presentation by gut epithelial cells: secretion by rat enterocytes of a factor with IL-like activity. *Adv. Exp. Med. Biol.* 216: 129-135.
19. Mayrhofer, G., Spargo, D.J. 1989. Subcellular distribution of class II major histocompatibility antigens in enterocytes of the human and rat small intestine. *Immunol. Cell. Biol.* 67: 251-260.
20. Park, Y.W., Haenlein, G.F.W. 2006. Therapeutic and hypoallergenic values of goat milk and implication of food allergy. En: *Handbook of Milk of Non-Bovine Mammals.* (Y.W. Park, G.F.W. Haenlein, eds). Blackwell Publishing Ltd. Oxford, Reino Unido.
21. Bloch, K.J., Walker, W.A. 1981. Effect of locally induced intestinal anaphylaxis on the uptake of a bystander antigen. *J. Allergy Clin. Immun.* 67: 312-316.
22. Roberts, S.A., Reinhardt, M.C., Panelli, R., Levinsky, R.J. 1981. Specific antigen exclusion and non-specific facilitation of antigen entry across the gut in rats allergic to food proteins. *Clin. Exp. Immunol.* 45: 131-136.
23. Heyman, M., Andriantsoa, M., Crain-Denoyelle, A.M., Desjeux, J.F. 1990. Effect of oral and parental sensitization to cow's milk on mucosal permeability in guinea-pigs. *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.* 92: 242-246.
24. Heyman, M., Grasset, E., Duroc, R., Desjeux, J.F. 1988. Antigen absorption by the jejunal epithelium of children with cow's milk allergy. *Pediatr. Res.* 24: 197-202.
25. Perdue, M.H., Marshall, J., Masson, S. 1990. Ion transport abnormalities in inflamed rat jejunum: involvement of mast cells and nerves. *Gastroenterology* 98: 561-567.
26. Wasserman, S.L., Barrett, K.E., Huott, P.A., Beuerlein, G., Kagnoff, M. Dharmasathaphorn, K. 1988. Immune-related intestinal Cl⁻ secretion. I. Effect of histamine on the T84 cell line. *Am. J. Physiol.* 254: C53-C62.
27. Stead, R.H., Dixon, M.F., Bramwell, N.H., Ridell, R.H., Bienenstock, J. 1989. Mast cells are closely apposed to nerves in the human gastrointestinal mucosa. *Gastroenterology* 97: 575-585.

28. Boza Puerta, J. 1992. Obtención de hidrolizados enzimáticos de proteínas lácteas. Estudio del valor nutritivo y de la capacidad antigénica. Tesis Doctoral. Facultad de Farmacia. Universidad de Granada. 267 págs.
29. Otani, H., Hosono, A. 1989. Immunological properties of pepsin, trypsin and/or chymotrypsin digests of bovine α_{s1} -casein. *JN. J. Zootech. Sci.* 60: 1143-1150.
30. Haenlein, G.F.W. 2004. Goat milk in human nutrition. *Small Rumin. Res.* 51: 155-163.
31. Kaiser, C. 1990. Untersuchungen zur Reindarstellung von Kuhmilchproteinen für die immunologische Differential diagnose nutritiver Allergien. Dissertation, Inst. Physiol. & Biochem. Nutr., Bundesanstalt für Milchforschung, Univ. Kiel, Kiel, Alemania, 153 págs.
32. Hanson, L.A., Mannson, I. 1961. Immune electrophoretic studies of bovine milk and milk products. *Acta Paediatr.* 50: 484-490.
33. Buergin-Wolff, A., Signer, E., Friess, H.M., Berger, R., Birbaumer, A. Just, M. 1980. The diagnostic significance of antibodies to various cow's milk proteins. *Eur. J. Pediatr.* 133: 17-24.
34. Taylor, S.L. 1986. Immunologic and allergic properties of cow's milk proteins in human. *J. Food Prot.* 49: 239-250.
35. Bahna, S.L. 1991. New aspects of diagnosis of milk allergic in children. *Allergy Proc.* 12: 217-220.
36. Pahud, J.J., Monti, J.C., Jost, R. 1985. Allergenicity of whey proteins: Its modification by tryptic in-vitro hydrolysis of the protein. *J. Pediatr. Gastr. Nutr.* 4: 408-413.
37. Bahna, S.L., Gandhi, M.D. 1983. Milk hypersensitivity. I. Pathogenesis and symptomology. *Ann. Allergy* 50: 218-224.
38. Taylor, S.L. 1985. Food Allergies. *Food Technol.* February, 98-105
39. Ellis, E.F. 1979. Allergic emergencies. *Pediatr. Clinics N. Am.* 26 : 903.
40. Heiner, D.C. 1983. Food allergy and respiratory disease. *Ann. Allergy* 51: 273-278.
41. Hamburger, F. 1901. *Wien. Klin. Wochenschr.* 49, 1202. Tomado de Saperstein, S. 1974. En: *Lactation: A comprehensive treatise.* (B.L. Larson, V.R. Smith, eds). Vol. III Academic Press. Nueva York, pp. 257-280.
42. El-Agamy, E.I. 2006. The challenge of cow milk protein allergy. *Small Rumin. Res.* doi:10.1016/j.smallrumres. 2006.09.016.
43. Bahna, S.L., Gandhi, M.D. 1983. Milk hypersensitivity. II. Practical aspects of diagnosis, treatment and prevention. *Ann. Allergy* 50: 295-301.

44. Selo, I., Clement, G., Bernard, H., Chatel, J., Creminon, C., Peltre, G. Wal, J. 1999. Allergy to bovine beta-lactoglobulin: specificity of human IgE to tryptic peptides. *Clin. Exp. Allergy* 29: 1055-1063.
45. Martín-Esteban, M., García-Ara , M.C., Banque-Molas, M., Boyano-Martínez, M.T., Martín-Muñoz, F. Día-Peña, J.M. 1998. Evaluation of an extensively hydrolyzed casein-whey protein formula in immediate cow's milk protein hypersensitivity. *J. Pediatr. Gastr. Nutr.* 26: 398-401.
46. Terracciano, L., Isoardi, P., Arrigoni, S., Zoja, A. Martelli, A. 2002. Use of hydrolysates in the treatment of cow's milk allergy. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 89: (suppl. 1), 86-90.
47. Boza, J.J., Jiménez, J., Martínez, O., Suárez, M.D., Gil, A. 1994. Nutritional value and antigenicity of two milk protein hydrolysates in rats and guinea pigs. *J. Nutr.* 124: 1978-1986.
48. Boza, J.J., Martínez-Augustin, O., Baró, L., Suárez, M.D., Gil, A. 1995. Protein v. enzymic protein hydrolysates. Nitrogen utilization in starved rats. *Br. J. Nutr.* 73: 65-71.
49. Boza, J.J. Martínez-Augustin, O., Gil, A. 1995. Nutritional and antigenic characterization of an enzymatic whey protein hydrolysate. *J. Agric. Food Chem.* 43: 872-875.
50. Boza, J., Martínez, O., Baró, L., Suárez, M.D., Gil, A. 1995. Influence of casein and casein hydrolysate diets on nutritional recovery of starved rats. *JPEN.* 19: 216-221.
51. O'Brien, J.M. 1995. Nutritional value of milk protein hydrolysates. *J. Nutr.* 125: 1956.
52. Lara-Villoslada, F., Olivares, M., Xaus, J. 2005. The balance between caseins and whey proteins in cow's milk determines its allergenicity. *J. Dairy Sci.* 88: 1654-1660.
53. Boland, M., MacGibbon, A., Hill, J. 2001. Designer milks for the new millennium. *Livest. Prod. Sci.* 72: 99-109.
54. Boza, J., Sanz Sampelayo, M.R. 1984. Antecedentes históricos de la cabra en Andalucía. *Jábega Trimestre I:* 69-75.
55. French, M.H. 1970. Observaciones sobre la cabra. *FAO Estudios Agropecuarios*, nº 80. Roma, Italia.
56. Hawkes, J. 1977. *Historia de la humanidad*. Ed. Planeta vol. I y IV. Barcelona, España.
57. Sanz Egaña, C. 1942. *El ganado cabrío. Razas, explotaciones y enfermedades*. Ed. Espasa Calpe. Madrid, España.
58. Tormo, R., Conde, M., Infante, D. 2004. Alergia a la leche de vaca. *La Cabra* 1: 8-9.

59. Puranik, L.D. 1992. Goat milk in infant feeding. En: Recent Advances in Goat Production. International Goat Association (ed), Nueva Delhi, India, pp. 1860-1863.
60. Chandan, R.C., Attaie, R., Sahani, K.M. 1992. Nutritional aspects of goat milk and its products. En: Recent Advances in Goat Production. International Goat Association (ed), Nueva Delhi, India, pp. 1869-1890.
61. Luke, B., Keith, L.G. 1982. Calcium requirements and the diets of women and children: A review of dairy resources. *J. Reprod. Med.* 27: 285-290.
62. Juntunen, K., Ali-Yrkkö, S. 1983. Goat's milk for children allergic to cow's milk. *Kiel. Milchwirt. Forschungsber.* 35: 439-440.
63. Taitz, L.S., Armitage, B.L. 1984. Goat's milk for infants and children. *Br. Med. J.* 288: 428-429.
64. Coveney, J., Darnton-Hill, I. 1985. Goat's milk and infant feeding. *Med. J. Aust.* 143: 508-511.
65. Soothill, J.F. 1987. Slow food allergic disease. En: Food Allergy. R.K. Chandra (ed). Nutrition Research Education Found. St. John's Newfoundland, pp. 305-310.
66. Maszewska-Kuzniarz, K., Sonta-Jakimaczyk, D. 1973. Chronic enteropathy in infants due to feeding with cow's milk formulae. *Dairy Sci.* 32: 2567 (Abstr.).
67. Brenneman, J.C. 1978. Basics of food allergy. Charles C. Thomas Publ., Springfield, IL. USA, pp. 170-174.
68. Cornell, R., Walker, W.A., Isselbacher, K.J. 1971. Small intestinal absorption of horseradish peroxidase: a cytochemical study. *Lab. Invest.* 25: 42-48.
69. Perlman, F. 1977. Food allergens. Immunological aspects of foods. N. Catsimpoilas, N. (ed). AVI Publ. Co., Inc. Westport, Connecticut, USA. pp. 279-316.
70. Saperstein, S. 1960. Antigenicity of the whey proteins in evaporated cow's milk and whole goat's milk. *Annals of Allergy* 18: 765-773.
71. Parkash, S., Jenness, R. 1968. The composition and characteristics of goat's milk: A review. *Dairy Sci.* 30: 67 (Abstr.).
72. Saperstein, S. 1974. Immunological problems in milk feeding. En: Lactation: A comprehensive treatise. Vol. III. B.L. Larson, V.R. Smith (eds). Academic Press, Nueva York, USA. pp. 257-260.
73. Spuergin, P., Walter, M., Schiltz, E., Deichmann, K., Forster, J., Mueller, H. 1997. Allergenicity of alpha-caseins from cow, sheep and goat. *Allergy* 52: 293-298.
74. Sabah, A., Hassoun, S., Drouet, M. 1997. L'allergie au lait de vache et sa substitution par le lait chèvre. In intérêts nutritionnel et diététique du lait de chèvre. INRA Editions.

75. Umpiérrez, A., Quirce, S., Marañón, F., Cuesta, J., García-Villamuza, Y., Lahoz, C., Sastre, J. 1999. Allergy to goat and sheep cheese with good tolerance to cow cheese. *Clin. Exp. Allergy* 29: 1064-1068.
76. Alvarez, M.J., Lombardero, M. 2002. IgE-mediated anaphylaxis to sheep's and goat's milk. *Allergy* 57: 1091-1092.
77. Muñoz Martín, T., de la Hoz Caballer, B., Marañón Lizana, F., González Mendiola, R., Prieto Montaña, P., Sánchez Cano, M. 2004. Selective allergy to sheep's and goat's milk protein. *Allergol. Im.* 32: 39-42.
78. Lara-Villoslada, F., Olivares, M., Jiménez, J., Boza, J., Xaus, J. 2004. Goat milk is less immunogenic than cow milk in a murine model of atopy. *J. Pediatr. Gastr. Nutr.* 39: 354-360.
79. Rodríguez Osorio, M., Sanz Ceballos, L., Gil Extremera, F., Sanz Sampelayo, M.R. 2006. Valoración de la alergenidad de la leche de vaca frente a la de cabra. Proc. IV Congreso de Ingeniería y Tecnología de Alimentos. Dpto. de Bromatología y Tecnología de los Alimentos. Universidad de Córdoba (ed.). pp. 157.
80. Bevilacqua, C., Martín, P., Candalh, C., Fauquant, J., Piot, M., Bouvier, F., Manfredi, E., Pilla, F., Heyman, M. 2000. Allergic sensitization to milk proteins in guinea-pigs fed cow milk and goat milks of different genotypes. Proc. 7th International Conference on Goats. International Goat Association (ed.). Tomo II. pp. 874.
81. Bevilacqua, C., Martín, P., Candalh, C., Fauquant, J., Piot, M., Roucayrol, A.M., Pilla, F., Heyman, M. 2001. Goats' milk of defective α_{s1} -casein genotype decreases intestinal and systemic sensitization to β -lactoglobulin in guinea pigs. *J. Dairy Res.* 68: 217-227.
82. Sacchi, P., Chessa, S., Budelli, E., Bolla, P., Ceriotti, G., Soglia, D., Rasero, R., Cauvin, E., Caroli, A. 2005. Casein haplotypes in five Italian goat breeds. *J. Dairy Sci.* 88 : 1561-1568.
83. Boulanger, A., Grosclaude, F., Mahé, M.F. 1984. Polymorphisme des caséines α_{s1} et α_{s2} -de la chèvre. *Gen. Sel. Evol.* 16: 157-175.
84. Grosclaude, F., Mahé, M.F., Brignon, G., Di Stasio, L., Jeunet, R. 1987. A mendelian polymorphism underlying quantitative variation of goat α_{s1} -casein. *Gene. Sel. Evol.* 19: 399-412.