

**Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias
de Andalucía**

Informe de evaluación

**Alergia a las proteínas de la
leche de vaca**

Edad límite de uso apropiado

Soledad Benot López

Sevilla, noviembre 2000



**Luis Montoto 89, 4ª Planta
41071 Sevilla
ESPAÑA - SPAIN
Teléfono 955006838, Fax 955006845
Email: aetsa@csalud.junta-andalucia.es**

Informe realizado por la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA) en el marco del "Convenio de Colaboración entre el Ministerio de Sanidad y Consumo (Subsecretaría de Sanidad y Consumo) y el Instituto de Salud Carlos III para la evaluación y estudio de Técnicas y Procedimientos en las prestaciones del Sistema Nacional de Salud", Proyecto de Investigación STPY 1080/00.

ELABORACIÓN: *Soledad Benot López*

DIRECCIÓN: *José A. Valverde Albacete*

DOCUMENTACIÓN: *Antonio Romero Tabares, M^a Jesús Pírez Díaz*

ÍNDICE

RESUMEN	5
INTRODUCCIÓN	7
JUSTIFICACIÓN DEL INFORME	11
OBJETIVOS	13
METODOLOGÍA	15
Revisión sistemática de la literatura	15
ESTADO ACTUAL DEL CONOCIMIENTO	19
Historia natural de la enfermedad. Mecanismos patogénicos	19
Fórmulas hidrolizadas. Productos comerciales disponibles en nuestro país	20
Pruebas diagnósticas	21
RESULTADOS	25
Efectividad terapéutica	25
Efectividad preventiva	27
Seguridad	29
Indicadores nutricionales	30
ESTIMACIONES DEL IMPACTO	31
Impacto organizativo	31
Impacto en salud	31
Impacto ético y legal	31
Impacto económico	32
DISCUSIÓN	35
CONCLUSIONES	37
RECOMENDACIONES	39
ANEXOS	41
ANEXO 1	41
ANEXO 2	43
ANEXO 3	48
REFERENCIAS	55

Abreviaturas

APLV: alergia a proteínas de la leche de vaca

DBPC challenges: Test de provocación doble ciego controlado con placebo

ELISA: test de inmunoabsorbencia enzimática

ESPAGAN: Sociedad Europea de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica

ESPACI: Sociedad Europea de Alergia Pediátrica e Inmunología Clínica

IPLV: intolerancia a proteínas de la leche de vaca

MUAC (*mid-upper arm circumference*): perímetro braquial

PLV: proteínas de la leche de vaca

RAST: prueba de radioalergoabsorción

RESUMEN

La alergia alimentaria es principalmente un problema de la infancia. Generalmente se desarrolla en el mismo orden en que se introducen los alimentos en la dieta. La leche de vaca contiene las primeras proteínas extrañas introducidas en la dieta, por lo que la alergia e intolerancia a aquella, es la enfermedad alérgica más frecuente de la primera infancia.

Los términos alergia e intolerancia a menudo son utilizados conjuntamente por presentar a veces manifestaciones clínicas comunes. Sin embargo sus mecanismos de producción son distintos y a efectos de manejo clínico deben ser diferenciados.

El objetivo fundamental del manejo de la A/IPLV es la evitación de las proteínas de la leche de vaca y la consecuente sustitución por proteínas menos alergénicas. Para ello las proteínas de la leche son modificadas según un mecanismo de hidrólisis enzimática múltiple. El grado óptimo de esta hidrólisis no ha sido aún bien establecido. En los últimos años se ha observado un aumento importante en la utilización de las fórmulas alimentarias especiales para la prevención y tratamiento de la alergia a la leche de vaca. Un importante problema en la evaluación de la eficacia clínica de las leches especiales es que se usan en diversas situaciones clínicas en general relacionadas con la sensibilidad o alergia, pero en muchos casos no están diagnosticados o no esta establecida una clara relación causa-efecto. Las fórmulas sustitutivas son financiadas por el sistema público cuando existen indicaciones en lactantes menores de dos años diagnosticados en un servicio hospitalario de alergia o intolerancia a las proteínas de la leche de vaca, si existe compromiso nutricional.

El esqueleto metodológico de este informe es una revisión sistemática en la literatura científica acerca de la efectividad y seguridad del tratamiento dietético y la existencia de indicaciones clínicas en edades superiores a los 2 años. Para ello realizamos una búsqueda entre los años 1990- 2000 en las bases electrónicas de Medline y Embase Así mismo se exploraron las bases de Cochrane Library 2000, Best Evidence y los catálogos de publicaciones de las agencias de la red INAHTA .

A partir de los estudios analizados, con una buena evidencia podemos deducir que las fórmulas séricas altamente hidrolizadas son efectivas en niños menores de 12-15 meses de edad, con sintomatología moderada de dermatitis atópica y con diagnóstico de **alergia** a las proteínas de la leche de vaca, confirmado por pruebas de provocación, que han sido previamente alimentados con lactancia materna durante un período medio de cinco meses y que consumen la fórmula durante un tiempo mínimo de seis meses. También son efectivas en niños menores de 4 meses, con diagnóstico de **intolerancia** a las proteínas de la leche de vaca demostrada por pruebas de provocación, alimentados al menos 2 meses y medio exclusivamente con la fórmula. Las fórmulas elementales, cuya fuente proteica son aminoácidos libres, son igualmente efectivas en la población con diagnóstico de alergia. Hay buena evidencia de que los productos parcialmente hidrolizados comparados con la fórmula de leche de vaca estándar disminuyen a los 12 meses la sintomatología de sensibilidad a proteínas de la leche de vaca y la prevalencia de clínica alérgica cuando la lactancia materna no es posible, son administrados de forma exclusiva al menos durante seis meses y se administran en niños con antecedentes familiares en primer grado y IgE en sangre de cordón superior o igual a 0.5 UI/ml. Las fórmulas parcialmente hidrolizadas no están indicadas en el tratamiento de alergia demostrada a proteínas de leche de vaca por su alta alergenicidad.

La presencia de efectos adversos es baja. Estos consisten en diarreas con o sin presencia de colitis alérgica, con fórmulas altamente hidrolizadas y derivados de la soja. Se describen algunas reacciones de hipersensibilidad con las distintas fórmulas.

La literatura revisada no aporta datos de desencadenamiento de reacciones anafilácticas.

Existe buena evidencia de que los niños alimentados con las fórmulas analizadas tienen desarrollos estaturoponderales adecuados de acuerdo con las recomendaciones internacionales.

No hemos encontrado evidencia de indicaciones clínicas en niños mayores de dos años. La realización de pruebas cutáneas o determinación de IgE específica junto a pruebas de provocación controladas a esta edad en niños seleccionados pueden orientar la necesidad de continuar el tratamiento. La edad límite de uso apropiado debe ser individualizada y establecida según una valoración periódica del tratamiento..

INTRODUCCIÓN

La alergia alimentaria es principalmente un problema de la infancia. Generalmente se desarrolla en el mismo orden en que se introducen los alimentos en la dieta. La leche de vaca contiene las primeras proteínas extrañas introducidas en la dieta, por lo que la alergia e intolerancia a aquella, es la enfermedad alérgica más frecuente de la primera infancia. La leche de vaca contiene numerosos componentes proteicos que pueden actuar como potenciales alérgenos como son la β lactoglobulina, caseína, albúmina sérica, γ globulina y α lactoalbúmina.

Las reacciones de alergia o intolerancia a las proteínas de la leche de vaca (A/PLV) eran una patología rara hasta 1950. A partir de la siguiente década se empezó a observar un incremento de estas, probablemente asociado con un aumento de la exposición a las proteínas extrañas procedentes de la leche de vaca por el descenso en la lactancia materna producido en los países desarrollados (1).

En los datos epidemiológicos internacionales se observa una importante variación entre las distintas tasas encontradas en diferentes países (1.8%- 7.5%), que posiblemente revele las diferencias en los criterios diagnósticos, diseño de estudios y diferencias geográficas (1). Casi todos los autores estiman una tasa de prevalencia que oscila entre el 2.5 y el 5%. Los síntomas sugestivos del diagnóstico se observan en un 5- 15% de los niños, sin embargo en alrededor de un 33% no se puede confirmar la asociación.

Los datos epidemiológicos reales de nuestro país no están bien documentados. Algunas series apuntan que la alergia a PLV ocupa el tercer lugar como causa de alergia alimentaria (24.5%), siguiendo al huevo (34.4%) y al pescado (30.4%)(2).

Los términos alergia e intolerancia a menudo son utilizados conjuntamente por presentar a veces manifestaciones clínicas comunes, de hecho ambos procesos han sido englobados por algunos autores bajo el término "enteropatía sensible a la leche de vaca"(3). Sin embargo sus mecanismos de producción son distintos y a efectos de manejo clínico deben ser diferenciados. La alergia a la proteína de la leche de vaca (APLV) puede ser definida como una reacción adversa en cuyo mecanismo patogénico está implicada la respuesta inmune a los antígenos presentes en la leche. La intolerancia alimentaria está definida según la *American Academy of Allergy and Immunology* como una respuesta fisiológica alterada a ciertos alimentos o aditivos alimentarios por diversos mecanismos, donde no se han demostrado mediadores inmunológicos. Parece ser que intervienen mecanismos de hipersensibilidad local y de alteración de la permeabilidad de la mucosa intestinal.

Debido a que el tratamiento dietético utilizado es el mismo para ambas, en este informe los vamos a utilizar conjuntamente, aunque serán diferenciados en la exposición de resultados.

El objetivo fundamental del manejo de la A/IPLV es la evitación de las proteínas de la leche de vaca y la consecuente sustitución por proteínas menos alérgicas.

La lactancia materna durante 4- 6 meses ha demostrado efectos positivos en la prevención de atopias en relación con los niños alimentados con fórmulas estándares

de leches de vaca (4;5). La leche de soja comenzó a usarse como sustituto de la leche de vaca en niños con APLV en el año 1929. Durante varios años fue el único sustituto disponible. Pero diversos estudios han demostrado una importante carga antigénica y el desarrollo de alergias cruzadas con las PLV, por lo que actualmente no se recomienda como tratamiento de primera línea en las A/I PLV(6-9). Para producir fórmulas menos alergénicas las proteínas de la leche son modificadas según un mecanismo de hidrólisis enzimática múltiple,. El grado óptimo de esta hidrólisis no ha sido aún bien establecido, debiendo producirse un equilibrio entre la antigenicidad del preparado y el aporte nutricional óptimo según las recomendaciones internacionales.

Las fórmulas altamente hidrolizadas aparecieron en 1946 (10) y son utilizadas como alimento sustitutivo en la A/I PLV del lactante. Según la fuente proteica hablaremos de hidrolizados séricos o de caseína. Aunque defendidas por algunos (11) los estudios (12) no han aportado una evaluación clara del efecto debido a la combinación de ciertos factores ambientales y dietéticos. Estos preparados tienen reducida o suprimida la lactosa por la posibilidad de estar contaminada con PLV y para poder ser utilizadas en el tratamiento a la intolerancia a aquella. Esta característica debe ser tenida en cuenta por su repercusión nutricional. En el campo de la prevención primaria su mal sabor, elevado coste y aporte nutritivo a largo plazo, han sido factores que han frenado su uso.

A finales de los años 80 se introdujo una fórmula alternativa mas orientada a la intervención preventiva de menor coste y mejor sabor, las fórmulas parcialmente hidrolizadas. Estas fueron englobadas por las industrias bajo el término hipoalergénicas (H.A.) sin disponer de una evaluación científica apropiada. Su efectividad está siendo muy debatida debido al riesgo de inducir reacción alérgica y a los problemas de definición de criterios diagnósticos y de inclusión que presentan los ensayos publicados.

El término hipoalergénica se utiliza desde hace aproximadamente doce años y es una denominación comercial no reglamentaria. Según el subcomité de Nutrición y Alergia de la Academia Americana de Pediatría una formula puede ser denominada hipoalergénica cuando las proteínas básicas se han modificado para reducir la antigenicidad, de forma que el 90% de los sujetos alérgicos a estas pueden tolerar la formula con un intervalo de confianza del 95% (11). Esta recomendación, aceptada por la ESPACI y la ESPGAN, es discutida por el Grupo de trabajo sobre APLV de la Sociedad Española de Inmunología Clínica y Alergología Pediátrica, quienes argumentan que está basada en un único estudio, realizado en niños mayores con síntomas crónicos añadidos a su alergia a PLV, por lo que resulta dudoso que se puedan establecer valores de tolerancia independientemente de los tipos de pacientes y del mecanismo patológico (hipersensibilidad inmediata, intolerancia). La reglamentación de la CE considera que una fórmula con alergenidad reducida debe contener menos de un 1% de proteínas inmunoreactivas por contenido total de nitrógeno.

Recientemente se han introducido las fórmulas de aminoácidos como alternativa terapéutica. Apenas se han descrito reacciones alérgicas a estas, aún en niños con alergias severas a las proteínas de la leche de vaca (13). Debido a su mal sabor y elevado coste no están utilizadas como tratamiento de primera línea en las APLV, pero ya algunos autores la proponen como herramienta terapéutica a considerar(13;14).

Los niños a los que se administra este tipo de alimentación deben ser controlados nutricionalmente, pues por sus especiales circunstancias, como lactantes y por la presencia de trastorno alimentario necesitan una vigilancia estrecha. De hecho se han publicado casos de raquitismo, deficiente ingesta calórica y cuadros de acidosis y alcalosis metabólica(15). Según la Academia Americana de Pediatría son adecuadas nutricionalmente aquellas fórmulas cuya eficacia nutricional haya sido demostrada en estudios longitudinales sobre desarrollo en peso y talla por un período de por lo menos tres meses, con al menos 20 niños de edad menor a 1 mes al inicio del estudio.

En los últimos años se ha observado un aumento importante en la utilización de las fórmulas alimentarias especiales para la prevención y tratamiento de la alergia a la leche de vaca. Debido a ello diversos Comités y Sociedades Científicas han elaborado documentos estableciendo criterios de las enfermedades que deben ser tratadas y/o prevenidas con las fórmulas especiales, la eficacia y seguridad de estas y los requisitos que deben cumplir. Estos puntos están desarrollados en los documentos elaborados por los Comités de Nutrición de la Sociedad Francesa de Pediatría(10), Sociedad Europea de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica (ESPGAN)(16) y de la Sociedad Europea de Alergia Pediátrica e Inmunología Clínica (ESPACI) (12) entre otras.

Un importante problema en la evaluación de la eficacia clínica de las leches especiales es que se usan en diversas situaciones clínicas en general relacionadas con la sensibilidad o alergia, pero en muchos casos no están diagnosticados o no esta establecida una clara relación causa-efecto.

El diagnóstico de alergia o intolerancia a proteínas de leche de vaca está incluido en la relación de las patologías subsidiarias de recibir nutrición enteral domiciliaria financiada por nuestro sistema nacional de salud. Las fórmulas sustitutivas son financiadas por el sistema público cuando existen indicaciones en lactantes menores de dos años diagnosticados de A/I PLV en un servicio hospitalario, si existe compromiso nutricional. En nuestro país existe un Grupo de Trabajo en el que están implicados el Ministerio de Sanidad y Consumo, las sociedades científicas, los Servicios de Salud de las comunidades autónomas y el Insalud. Este Grupo de Trabajo elaboró en 1998 una Guía de práctica clínica sobre Nutrición Enteral Domiciliaria (17) que pretende dar unas líneas claras de actuación, consensuadas entre los expertos para llevar a cabo las indicaciones de nutrición enteral domiciliaria contempladas en la Orden Ministerial de 2 de Junio de 1998.

JUSTIFICACIÓN DEL INFORME

La edad óptima hasta la que un lactante con diagnóstico de A/I PLV debe ser alimentado con productos dietéticos no está bien establecida. Todos los autores apuntan a una resolución espontánea del cuadro clínico antes del primer año de vida en el 80% de los casos. La superposición diagnóstica y manejo confuso de los términos intolerancia/alergia impide una clara delimitación de los datos. Es probable que esta cifra esté engrosada por cuadros de intolerancia, y desconozcamos el riesgo de alergia persistente. La posibilidad de desarrollar cuadros de anafilaxia tras la reintroducción de la leche de vaca, obliga al establecimiento de medidas de seguridad. En nuestro sistema nacional de salud se financian los tratamientos dietéticos de APLV hasta la edad de dos años. Con este informe se pretende buscar la evidencia científica existente acerca de la utilidad de estos tratamientos y establecer unas recomendaciones acerca de la edad límite de uso apropiado

OBJETIVOS

El **objetivo general** de este informe es aportar información útil acerca de la utilidad de los productos dietéticos usados en el tratamiento de la A/I PLV.

Para la consecución de este nos planteamos los siguientes **objetivos específicos**

- Describir los productos dietéticos disponibles en nuestro país.
- Describir los procedimientos diagnósticos disponibles y su utilidad.
- Sintetizar las pruebas científicas que evalúen efectividad clínica.
- Analizar los resultados de la evidencia científica en función de la edad.
- Evaluar las repercusiones sobre la salud, así como estimar el impacto económico y sobre la organización del sistema nacional de salud.
- Realizar recomendaciones sobre las edades indicadas para su utilización en nuestro sistema nacional de salud.

METODOLOGÍA

Para recabar información sobre la normativa legal que regula la financiación pública de los productos dietéticos así como la relación de estos, hemos contactado con el Ministerio de Sanidad y con el servicio de Prestaciones Farmacéuticas del Servicio Andaluz de Salud. A través de estos, así como la página *web* del primero hemos intentado conocer el gasto farmacéutico que representa la financiación de estos productos, pero no están desglosados del resto de los incluidos en el grupo de Nutrición enteral. Por ello en el apartado de impacto económico intentamos hacer una valoración grosera de aquel relacionando el precio medio del producto con el número de niños menores de dos años que pudieran estar afectados según los valores de prevalencia encontrado en la literatura.

Los datos de población de niños menores de dos años la hemos obtenido de la base de datos electrónica del Instituto Nacional de Estadística, consultada a través de <http://www.ine.es/>

La información sobre los procedimientos diagnósticos disponibles en la actualidad la hemos obtenido de literatura científica recuperada con la búsqueda, que en algunos casos no ha cumplido los criterios para la revisión sistemática. Los resultados de los artículos de la revisión acerca de pruebas diagnósticas los exponemos en este apartado ya que no responden a nuestras preguntas de investigación.

Hemos contactado con algunas industrias para buscar resultados sin publicar así como datos epidemiológicos de nuestro medio, intentando relacionar el consumo de producto dietético con el diagnóstico y la edad, pero no hemos recibido información.

REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA

El esqueleto metodológico de este informe es una búsqueda sistemática en la literatura científica para tratar de responder a las siguientes preguntas:

PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN

1. **¿es efectiva la utilización de los productos dietéticos en el tratamiento de la APLV?**
2. **¿es segura su administración?**
3. **¿hay indicadores del estado nutricional que recomienden suplementos en niños tratados con leches especiales? ¿a partir de que edad?**
4. **¿existen indicaciones clínicas para el tratamiento de la APLV en edades superiores a los 2 años?**

Estas preguntas se formulan en función de los siguientes elementos:

1. TIPO DE PACIENTES

Población pediátrica con diagnóstico de alergia-intolerancia a las proteínas de la leche de vaca en tratamiento con productos dietéticos

Recién nacidos con riesgo de enfermedad atópica por antecedentes familiares de primer o segundo grado y/o por determinación de IgE en sangre de cordón

2. TIPO DE INTERVENCIÓN

Uso de dietas especiales, como leche o hidrolizado de soja, fórmulas hidrolizadas parcial o altamente de suero o caseína de leche de vaca y fórmulas elementales con finalidad terapéutica y preventiva

3. TIPO DE RESULTADOS

1. efectividad terapéutica: desaparición o mejora de los síntomas
2. efectividad preventiva: descenso de la incidencia de manifestaciones clínicas relacionadas con la alergia
3. seguridad: alergenicidad determinada por pruebas determinadas *in vivo* y efectos adversos asociados al uso del tratamiento dietético. Necesidad de suplementos dietéticos
4. indicadores nutricionales: medidas antropométricas y parámetros bioquímicos

4. TIPO DE ESTUDIOS

1. estudios controlados y comparativos que analicen algunos de los resultados anteriores
2. estudios longitudinales prospectivos que valoren indicadores nutricionales, con al menos tres meses de seguimiento.
3. Metaanálisis y revisiones de la literatura donde se incluyan los anteriores

BASES DE DATOS

Para responder a las preguntas planteadas realizamos la exploración de las siguientes bases de datos electrónicas:

- MEDLINE. Realizamos una búsqueda entre los años 1990- 2000 utilizando la estrategia expuesta en el Anexo 1. La búsqueda se acotó con una adaptación de los filtros metodológicos propuestos por el *Institute of Health Sciences, University of Oxford*. <http://www.ihs.ox.ac.uk/library/filters.html>
- The Cochrane Library 2000, Issue 3 usando los términos “cow milk protein allergy or intolerance” and “hidrolyzed or hydrolysate formula”
- Best Evidence 4.
- EMBASE. Se exploraron las bases Evidence Based Medicine (con el término “cow milk allergy or intolerance”) y Pharmacoeconomics a través de la estrategia expuestas en el mismo Anexo 1.

Catálogos de publicaciones de las agencias de la red INAHTA: búsqueda con los términos “cow milk allergy or intolerance”

Adicionalmente se revisaron las referencias de los artículos incluidos en la revisión y en general los utilizados para la documentación de este informe

SELECCIÓN DE ARTÍCULOS

Los artículos recuperados en las distintas bases fueron seleccionados de acuerdo a los siguientes criterios:

- ✓ **Criterios de inclusión:** estudios originales de diseño adecuado que midan algunos de los resultados descritos, en el campo de la prevención o de la terapéutica
- ✓ **Criterios de exclusión:** uso de leches especiales para tratamiento de cuadros cólicos y diarreas sin relación documentada con sensibilidad a las proteínas de la leche de vaca (PLV), análisis bioquímicos de alergenicidad de las fórmulas que no midan resultados clínicos

RESULTADOS DE LA BÚSQUEDA

Medline: De los 133 artículos recuperados, seleccionamos 78 por abstract, incluyendo aquellos que en sus objetivos y/o medida de resultados incluían los objetivos previstos en este informe. La causa de exclusión más frecuente fue el manejo de la intolerancia a la lactosa y los estudios de pruebas diagnósticas. El resultado de esta primera fase fueron 78 artículos, de los cuales 18 estudios fueron seleccionados de acuerdo con los criterios expuestos.

En la **Cochrane Library** 2000: Recuperamos 27 referencias, de las que 13 cumplieron nuestros criterios de inclusión. Sólo uno no había sido recuperado por la búsqueda en medline, una revisión sistemática sobre el uso de fórmulas séricas parcialmente hidrolizadas para la prevención de atopias(18). Localizamos también un protocolo sobre la prevención del asma en niños con restricción dietética de proteínas de leche de vaca (19), que no incluimos por no presentar resultados.

A través de la búsqueda en **Embase**, recuperamos: 8 artículos en Evidence Based Medicine y 10 artículos en Pharmacoeconomics, de los cuales ninguno fue seleccionado por abstract

Por medio de la búsqueda en **INAHTA** encontramos un estudio sobre manejo dietético de leches infantiles para niños con diarrea aguda, que fue excluido.

LECTURA CRÍTICA

Los artículos seleccionados fueron evaluados críticamente de acuerdo a listas de comprobación referentes a cada diseño de estudio y clasificados de acuerdo a la probabilidad de sesgos según la clasificación expuesta en el Anexo 2.

Los ensayos clínicos han sido evaluados según una modificación de la escala de Jadad (20) de acuerdo con la baremación expuesta en el Anexo 2. Los artículos con puntuación obtenida por esta escala entre 0 y 2 los consideramos de pobre calidad metodológica, entre 3 y 5 de calidad moderada y de 6 a 8 de buena calidad.

La probabilidad de sesgos se asigna según la Tabla para valoración de la calidad de los estudios. (Method for Evaluating Research and Guideline Evidence). Para asignar la evidencia aportada a la medida de resultados utilizamos la escala propuesta por Jovell y Navarro-Rubio (21)

ESTADO ACTUAL DEL CONOCIMIENTO

HISTORIA NATURAL DE LA ENFERMEDAD. MECANISMOS PATOGÉNICOS

Normalmente la clínica se manifiesta en el primer año de vida. En general los síntomas aparecen al iniciar la lactancia artificial y suelen aparecer más de uno. El espectro de estos incluye alteraciones gastrointestinales, cutáneas y respiratorias. En algunos casos se han comunicado reacciones de anafilaxia (1;22), pero los datos epidemiológicos reales se desconocen. Las reacciones pueden ser inmediatas (entre unos minutos y una hora tras la ingesta) que se suelen manifestar como dermatitis atópica o manifestaciones gastrointestinales agudas; o retardadas (entre unas horas hasta varios días) con diarreas crónicas, malabsorción o fallo de medrar. En la patogénesis de las primeras está implicada la IgE y en las segundas, generalmente participan reacciones de hipersensibilidad retardada o del tipo antígeno- anticuerpo. Algunos autores proponen mecanismos mixtos en los que una reacción de hipersensibilidad local puede alterar la barrera mucosa intestinal favoreciendo la absorción de antígenos(23). Los síntomas respiratorios suelen aparecer en el contexto de manifestaciones sistémicas y de alergias alimentarias múltiples. Su asociación con PLV son de difícil demostración.

Los factores que determinan porqué aparece un determinado cuadro clínico y qué tipo de respuesta inmunológica esta interviniendo en cada caso no están bien determinados.

Las proteínas de alto peso molecular se absorben intactas a través de la mucosa intestinal y la formación de anticuerpos contra ellas es una respuesta fisiológica. Sin embargo hay niños en los que este mecanismo induce el desarrollo de sensibilización y la consecuente respuesta patológica al contacto con estas proteínas. En diversos estudios se ha documentado la existencia de una asociación significativa entre la exposición neonatal precoz a la leche de vaca y el desarrollo de alergia/ intolerancia (1). La cantidad de proteínas de leche de vaca capaz de inducir sensibilización varía considerablemente entre los individuos. En niños genéticamente predispuestos sólo pequeñas cantidades son capaces de inducir una respuesta inmune.

La cantidad de proteínas extrañas en la leche humana es muy pequeña, comparadas con las existentes en la leche de vaca (p. Ej. β -lactoglobulina, 0.9-150 ng/ml frente a 900.000 ng/ml). Estas pequeñas cantidades, procedentes de la dieta de la madre raramente producen sensibilización. Sin embargo se han descrito casos de desarrollo de sensibilidad con lactancia materna, que algunos autores (1) defienden que ha podido producirse por una inadvertida exposición a aquellas.

Junto a la sensibilización postnatal, también la sensibilización prenatal parece tener un papel en la patogénesis del proceso, habiéndose encontrado IgE específica a proteínas de la leche de vaca en sangre de cordón en recién nacidos que posteriormente han desarrollado A/I PLV .

En general tienen buen pronóstico, y la recuperación se produce en un 80% de los casos.

FÓRMULAS HIDROLIZADAS. PRODUCTOS COMERCIALES DISPONIBLES EN NUESTRO PAÍS

La leche de vaca contiene numerosos componentes proteicos que pueden actuar como potenciales alérgenos como son la β lactoglobulina, caseína, albúmina sérica, γ globulina y α lactoalbúmina. La pasteurización (calentamiento a 75°C durante 15 segundos) no reduce su carga antigénica. El calentamiento a mayor intensidad (120°C, 20 segundos) destruye la antigenicidad de la mayor parte de las proteínas solubles, pero solo reduce moderadamente la de la caseína. Para una auténtica reducción hay que recurrir a técnicas de hidrólisis enzimática y posterior ultrafiltración. La primera produce una destrucción progresiva de las proteínas por medio de las peptidasas, sin destruir aminoácidos y con la segunda se eliminan las proteínas y péptidos de alto peso molecular y las enzimas residuales utilizadas para su hidrólisis. Según el grado de hidrólisis podemos hablar de hidrolizados parciales y de hidrolizados extensos o fórmulas altamente hidrolizadas. En aquellos un pequeño porcentaje de los péptidos (entre un 3.8 y un 6% en las fórmulas comercializadas en nuestro país) tienen un peso molecular superior a 5000 daltons, en las segundas la mayoría lo tiene inferior a 1500 y el 100% es inferior a 5000. La antigenicidad y alergenidad está en relación directa con el tamaño de los péptidos. El uso de la hidrólisis enzimática da como resultado péptidos amargos. El sabor amargo está en función de la enzima utilizada, del sustrato proteico y de la extensión de la hidrólisis (7). Los hidrolizados parciales, por tener un menor grado de hidrólisis, tienen mejores características organolépticas.

Aunque los hidrolizados utilizados proceden fundamentalmente de la leche de vaca (de caseína y/o lactosuero), existen hidrolizados que utilizan otras fuentes proteicas como la soja o el colágeno de cerdo.

- La soja es una leguminosa que constituye una importante fuente proteica. El 85% de sus proteínas son globulinas. Contiene solo una tercera parte del nitrógeno disponible en forma de aminoácidos esenciales o semiesenciales. Las disponibles actualmente para lactantes están suplementadas con L carnitina, L metionina y taurina. No contienen lactosa. Contienen fitatos, que pueden disminuir la biodisponibilidad del zinc y del hierro, por lo que deben contener incrementadas las cantidades de estos, para asegurar el aporte nutricional. Están disponibles las siguientes fórmulas comerciales: Isomil, Nutriben soja, Proso-bee, Miltina soja, SOM 1 y 2, Alsoy, Velactín y Nutrisoja. Como hidrolizado de soja y colágeno de cerdo está disponible, Pregomín.
- Las fórmulas altamente hidrolizadas pueden ofrecer como fuente proteica la caseína, las proteínas séricas o ambas. La mayor parte no contienen lactosa y se sustituye por dextrinomaltoza, almidón y polímeros de glucosa, aunque algunas mantienen en su composición un pequeño porcentaje de aquella. En algunas fórmulas se modifican también sus grasas, de forma que entre el 30 y el 50% del aporte lipídico se presenta en forma de triglicéridos de cadena media, útiles en caso de malabsorción intestinal.

Las fórmulas altamente hidrolizadas séricas comercializadas en nuestro país son: Alfaré, Almirón Pepti y Peptinaut Junior; hidrolizados de caseína: Nutramigen y Pregestimil; y mixtas: Damira, Modar Mix, Nieda plus.

- Las leches parcialmente hidrolizadas o fórmulas H.A. contienen entre un 3.8-6% de péptidos mayores de 5000 daltons. Las grasas aportadas pueden ser de origen vegetal o animal y como fuente de carbohidratos utilizan la lactosa sola o asociada a dextrinomaltoza. En nuestro país están comercializadas cuatro fórmulas, Aptamil H.A., Enfalac-LS, Miltina H.A. y Nidina H.A. Sus indicaciones han sido y siguen siendo discutidas por la falta de estudios controlados que

demuestren a largo plazo su eficacia real. No están financiadas por el sistema público.

➤ Fórmulas Elementales cuya fuente de nitrógeno son aminoácidos libres, los cuales se absorben más lentamente que los péptidos. Como fuente de hidratos de carbono contienen dextrinomaltosa o glucosa y la fuente grasa es de origen vegetal, aportando distintos porcentajes de triglicéridos de cadena media. Tienen una alta osmolalidad (274- 360 mOsm/Kg). Los productos comercializados son Nutri 2000 Junior, Damira elemental y Neocate.

FÓRMULAS FINANCIADAS POR EL SISTEMA NACIONAL DE SALUD

SUBGRUPO	Nombre
Fórmulas especiales con hidrolizados de proteínas lácteas sin lactosa para lactantes	BLEVIMAT FH
Fórmulas especiales con hidrolizados de proteínas lácteas sin lactosa para lactantes	DAMIRA
Fórmulas especiales con hidrolizados de proteínas lácteas sin lactosa para lactantes	ALFARÉ
Fórmulas especiales con hidrolizados de proteínas lácteas sin lactosa para lactantes	NUTRAMIGEN
Fórmulas especiales con hidrolizados de proteínas lácteas sin lactosa para lactantes	NIEDA PLUS
Fórmulas especiales con hidrolizados de proteínas lácteas sin lactosa para lactantes	NUTRIBEN HI-DROLIZADA
Fórmulas especiales con hidrolizados de proteínas lácteas sin lactosa para lactantes	PREGESTIMIL
Fórmulas especiales con hidrolizados de proteínas no lácteas sin lactosa para lactantes	PREGOMIN
Fórmulas especiales con proteínas de soja sin lactosa para lactantes	NUTRIBEN SOJA SMA
Fórmulas especiales con proteínas de soja sin lactosa para lactantes	PROSOBEE
Fórmulas especiales con proteínas de soja sin lactosa para lactantes	ALSOY
Fórmulas especiales con proteínas de soja sin lactosa para lactantes	MILTINA SOJA
Fórmulas especiales con proteínas de soja sin lactosa para lactantes	VELACTIN
Fórmulas especiales con proteínas de soja sin lactosa para lactantes	NUTRI-SOJA
Fórmulas especiales con proteínas de soja sin lactosa para lactantes	SOM2
Fórmulas especiales con proteínas de soja sin lactosa para lactantes	NUTRIBEN SOJA
Fórmulas especiales con proteínas de soja sin lactosa para lactantes	SOM1
Fórmulas especiales con proteínas de soja sin lactosa para lactantes	ISOMIL
Completas elementales (con aminoácidos)	NUTRI-2000

PRUEBAS DIAGNÓSTICAS

El diagnóstico de intolerancia a PLV está basado en la historia clínica y la relación del cuadro clínico con la provocación- eliminación- reintroducción (ver a continuación DBPC). Debido a que no existen pruebas de laboratorio para la demostración de este proceso por su origen local, en muchos casos se diagnostica ante la asociación clínica y pruebas alérgicas negativas

Tras un diagnóstico clínico de alergia, existen diversas herramientas diagnósticas como la búsqueda de anticuerpos IgE y el estudio alérgico en el que se pueden determinar diversos marcadores, cuya especificidad y sensibilidad varían entre los

distintos estudios, cuyos resultados no se pueden comparar por los diferentes métodos usados para su cuantificación.

La alergenidad de las fórmulas puede ser evaluada *in vitro* según diversos test inmunológicos:

- contenido de β -lactoglobulina. Actualmente se determina por técnica ELISA (test de inmunoabsorbencia enzimática)
- La prueba de radioalergoabsorción (RAST) determina las concentraciones séricas de IgE antígenoespecíficas. La técnica consiste en medir la cantidad de anti-IgE radiomarcada que permanece unida al complejo antígeno anticuerpo, que dependerá de la cantidad de IgE presente en el suero del enfermo. La medida se realiza en un contador de centelleo gamma. Existe una amplia variación intra o interlaboratorio. Tienen una gran correlación con los resultados de las pruebas cutáneas y son de gran valor diagnóstico. Son útiles cuando las pruebas cutáneas no sean factibles o estén contraindicadas, como en el caso de niños muy pequeños, la existencia de eccema o dermatografismo o cuando se sospecha una gran sensibilización, debido a el riesgo de anafilaxia (24).
- La prueba de desgranulación de basófilos o de liberación de histamina, para determinar la presencia de anticuerpos IgE específicos fijados sobre los basófilos, son técnicas más complejas y costosas y se utilizan solo en determinados casos y con fines de investigación.

In vivo por medio de pruebas cutáneas o test de provocación.

- Las pruebas cutáneas se realizan para diagnosticar los cuadros mediados por IgE. En general la fiabilidad diagnóstica parece similar a la determinación de IgE específica en suero. Consisten en “reproducir” la reacción alérgica de una forma estrictamente localizada en un punto de la piel, en el que se inocula el antígeno. Su práctica se basa en la asunción de que si un individuo está sensibilizado y posee anticuerpos IgE específicos contra un antígeno, estos están fijados en las membranas de los mastocitos de la piel además de los órganos responsables de la manifestación clínica, de forma que al inocular el antígenos en aquella, se provoca la desgranulación de los mastocitos presentes. La técnica más extendida es la prueba del pinchazo (SPT, *skin prick test*), en que se coloca una gota de la dilución apropiada del alergen sobre la piel y se atraviesa con una aguja para observar el desarrollo de reacción de hipersensibilidad. Cuando la prueba es positiva se manifiesta por la aparición de edema y/o eritema. En la prueba del parche el alergen se administra de forma externa y aunque ha sido abandonada por algunos sigue siendo utilizada por otros, que encuentran resultados similares a la SPT (25).

Debido a la posibilidad de que exista sensibilización a otros alimentos, algunos autores realizan pruebas cutáneas con los alimentos más habitualmente sensibilizantes, como pescado y huevo.

- DBPC (*Doble blind placebo controlled challenge*): test de provocación controlado doble ciego. Aunque los diferentes autores utilizan distintos protocolos, en líneas generales la prueba consiste en establecer una secuencia aleatoria de administración de una o varias fórmulas experimentales y una control. La formula experimental se introduce en diluciones crecientes y se miden una serie de resultados como la sintomatología. Cuando se desencadena la clínica se interrumpe la provocación y algunos autores desenmascaran la asignación, mientras otros administran el placebo hasta terminar el período de seguimiento.

Las fórmulas están preparadas de forma opaca, así ni los padres ni los profesionales conocen la asignación. El período de seguimiento y los tiempos de evaluación y medida de resultados varían según los distintos protocolos. Algunos autores requieren una fase de supresión para el diagnóstico, de forma que si tras esta desaparece la sintomatología y reaparece con la reintroducción, este queda confirmado.

- La determinación de IgE sérica no es útil para el diagnóstico dada su baja especificidad, sin embargo muchos autores (18) utilizan el nivel de IgE sérica en sangre de cordón como indicador de riesgo de desarrollo de enfermedades alérgicas, de forma que cuando esta es superior a 0.5 U/ml en niños con antecedentes familiares de atopia, son considerados de alto riesgo. Un ensayo con moderada calidad metodológica (26) incluido en nuestra revisión encuentra que su determinación presenta una alta especificidad (90%) y baja sensibilidad (40%), moderado valor predictivo, alta eficiencia (86%) y razón de tasas significativa (4.7%) para el desarrollo de dermatitis atópica.

RESULTADOS

Un total de 17 estudios controlados miden los resultados especificados en Metodología de la revisión sistemática. De estos, 8 realizan estas medidas en población con diagnóstico de A/I PLV, siendo por tanto incluidos en el grupo de intervención terapéutica. Aquellos realizados en niños de alto riesgo, son englobados bajo el epígrafe de intervención preventiva. En el Anexo 3 presentamos un resumen en forma de tabla de cada artículo.

Al final del apartado de efectividad terapéutica agrupamos en una tabla los artículos que realizan esta medida y detallamos el número de muestra, edades y períodos de seguimiento y/o asignación del tratamiento. Lo mismo presentamos tras el de efectividad preventiva.

EFFECTIVIDAD TERAPÉUTICA

En todos los estudios analizados se observa una remisión o mejora de la sintomatología clínica. En general todos utilizan muestras pequeñas. Ningún estudio evalúa de forma cegada efectividad clínica en niños con diagnóstico de **alergia**.

Un estudio de Hill et al (14) realiza una fase de control con cegamiento para llevar a cabo un test de provocación (DBPC) con una fórmula elemental (de aminoácidos), Neocate, pero el seguimiento de la sintomatología clínica se hace de forma abierta. En los resultados muestran remisión de todos los síntomas a las dos semanas del seguimiento. Isolauri et al (25) en un ensayo aleatorio, de moderada calidad metodológica, asignan lactancia a fórmula sérica altamente hidrolizada o a fórmula elemental encontrando que con ambas el tratamiento fue igual de efectivo, observándose una significativa reducción de la dermatitis atópica. Otro estudio, realizado por Martín Esteban et al (7) controlado no aleatorizado, con niños diagnosticados de APLV por test de provocación abierto, analiza la efectividad de un hidrolizado mixto (Damira), pero los grupos de comparación no están equilibrados y no exponen sus características. Describen en los resultados una efectividad del 94%, en función de la tolerancia, pero la medida de esta no está bien definida. De igual forma Galli et al (27) comparan la adquisición clínica de tolerancia a PLV entre distintos grupos alimentados con leche de soja, hidrolizado de soja y colágeno bovino o hidrolizado de caseína encontrando que el 72% la adquirió a los 24 meses, no encontrando correlación entre el tipo de síntomas, la edad de inicio, tipo de respuesta a la provocación y tiempo invertido en adquirir la tolerancia clínica. Tampoco los grupos de comparación están equilibrados, ni están expuestas sus características.

Los dos ensayos controlados de mejor diseño metodológico (13;28) están realizados en niños con criterios diagnósticos de **intolerancia**. Sólo el segundo, aunque de forma no cegada mide sintomatología en los dos grupos de tratamiento: fórmula sérica altamente hidrolizada con lactosa y otra con reducción de esta. La prevalencia de todos los síntomas por separado descendió en ambos grupos, no estando clara la diferencia entre ambos grupos durante el seguimiento. El primero no presenta valoración clínica.

Autor	Muestra / edad	Duración del tratamiento/ seguimiento
Galli et al (27)	55 niños/ 2- 24 meses	2 años
Halken et al (22)	13 niños < 1 año 46 niños > 1 año (estudio comparativo)	6 meses
Hill et al(29)	18 niños (3-14 meses)	4 semanas de mediana (8-28 días)
Isolauri et al(30)	45 niños (12- 15 meses)	8 meses
Martín Esteban et al(7)	33 niños (1.5- 11 meses)	s.e.
McLeish et al(13)	40 niños (36 semanas de gestación a 108 semanas postnatal)	24 semanas de mediana
Sampson et al (31)	25 niños (8 meses- 9 años, 4.4 años de media)	s.e.
Verwimp et al (28)	79 niños (menores de 4 meses)	2.5 meses

s.e.: sin especificar

Nota: Las medidas de resultados de los distintos estudios no se pueden agregar. Sólo pretendemos dar una visión global de las edades de los niños incluidos en los distintos estudios y el período de seguimiento y/o lactancia asignada

Según su calidad metodológica y probabilidad de sesgos, aceptamos los resultados de dos estudios, para poder extraer conclusiones:

Autor	Población	Fórmulas asignadas	Resultados
Isolauri et al(30)	Niños con clínica de dermatitis atópica (eccema de grado moderado) y diagnóstico de APLV por DBPC, con antecedentes de lactancia materna de 5 meses de media y consumo de la fórmula asignada al menos 6 meses	Fórmula sérica altamente hidrolizada vs fórmula de aminoácidos	Reducción del eccema en ambos grupos (F= 26.3;p=0.0001)sin diferencias entre ellos
Verwimp et al (28)	Niños con diagnóstico de IPLV confirmado por DBPC	Fórmulas séricas altamente hidrolizadas, con lactosa y 50% de las grasas como MCT* frente a libre de lactosa y grasas como LCT**	Descenso de la prevalencia de eccema, cólico infantil y llanto inconsolable significativa a las 10-12 semanas en ambos grupos. No hay diferencia estadística entre ellos

*MCT: triglicéridos de cadena media

**LCT: triglicéridos de cadena larga

EFFECTIVIDAD PREVENTIVA

Hemos localizado un metaanálisis que, según la lista de comprobación utilizada no presenta todos los requisitos de calidad, presentando una moderada probabilidad de sesgos. Los autores analizan los resultados de 15 estudios controlados para evaluar el desarrollo de síntomas atópicos, donde se incluyen niños de alto riesgo, con los mismos criterios definidos por nosotros, alimentados con una fórmula parcialmente hidrolizada (HA), frente a los alimentados con fórmula estándar. Los autores del trabajo presentan estimaciones agregadas únicamente para la comparación de HA frente a fórmula estándar. En todos los períodos de seguimiento, los valores de la odds ratio son inferiores a 1 (entre 0,25 y 0,45), indicando un efecto favorable de HA para disminuir el riesgo de desarrollar síntomas atópicos. Asimismo, todas esas estimaciones eran estadísticamente significativas. La heterogeneidad de los distintos grupos respecto de la lactancia materna previa y del diagnóstico específico de alergia o enfermedad atópica mediante pruebas de provocación, impide sacar conclusiones.

Tres ensayos clínicos (32-34) evalúan de forma cegada la evolución clínica de niños de alto riesgo aleatorizados a distintas fórmulas. En el primero, doble ciego y con buena calidad metodológica, asignan aleatoriamente tres tipos de fórmulas (parcialmente hidrolizada, soja y convencional) a niños sin lactancia materna previa con características basales similares: antecedentes familiares de atopia, IgE en sangre de cordón ≥ 0.7 U/ml (50-60 % en cada grupo) y factores de confusión (tabaquismo de los padres, animales domésticos y guardería). La fórmula se administró de forma exclusiva durante seis meses. Se estableció un grupo control con niños con lactancia materna que sí difirió en los citados factores de confusión. En los resultados del trabajo se observa que la incidencia acumulada de clínica alérgica a los 5 años fue inferior entre los alimentados con fórmula parcialmente hidrolizada (OR: 0.322, 0.159-0.653, CI 95%, $p=0.0014$ vs fórmula convencional) frente a la de soja (OR: 0.759-1.501, CI 95%, $p>0.1$ vs fórmula convencional). La incidencia acumulada en el grupo de lactancia materna presentó una OR: 0.422, 0.200-0.891, CI 95%, $p=0.002$ vs fórmula convencional. El segundo ensayo (33), también con buen diseño, aunque con mayor riesgo de sesgos por estar parcialmente cegado, analiza los síntomas de enfermedad atópica medidos por los padres a través de un cuestionario. En el estudio se asigna aleatoriamente a altamente hidrolizado de suero o fórmula convencional a niños de alto riesgo que han sido amamantados durante seis meses. No observan ninguna diferencia en el desarrollo de enfermedad atópica a los 18 meses. Tres niños desarrollaron APLV diagnosticada por prueba de provocación-eliminación-reintroducción en el grupo de fórmula convencional. La IgE sérica y específica a PLV fue similar en ambos grupos. Otro estudio (34), con moderada calidad según la escala utilizada, con doble cegamiento analiza la sintomatología de sensibilidad a PLV hasta los cinco años, en niños con historia familiar de atopia sin lactancia materna, a los que asignan al nacimiento hidrolizado parcial o fórmula convencional. Los autores observan que a los 6 y 12 meses la prevalencia de síntomas sugestivos de atopia es inferior en el grupo con hidrolizados parciales frente a los alimentados con fórmula convencional. En este grupo 8/30 niños (27%) tuvieron crisis de diarreas no infecciosas durante los seis primeros meses, mientras no se observó en ninguno de los alimentados con el hidrolizado parcial. La sensibilidad a PLV, demostrada por determinación de IgE específica y prueba de provocación, fue del 11% en el grupo de hidrolizado parcial y 33% en el de fórmula convencional ($p=0.006$) Entre uno y tres años y entre tres y cinco años no se observaron diferencias en las manifestaciones de enfermedad alérgica entre ambos grupos. La diferencia en la prevalencia acumulada de manifestaciones atópicas a los tres años sólo resulta significativa si se incluyen la diarrea y cólico del lactante en los 6 primeros meses.

Halken et al (35) en un ensayo con una elevada probabilidad de sesgos debido a el gran número de pérdidas y la ausencia de cegamiento, analiza el desarrollo de

A/IPLV en dos grupos con asignación aleatoria al nacimiento a hidrolizado de caseína o hidrolizado de suero y un grupo de lactancia materna. Los niños tenían historia biparenteral de atopia e IgE de cordón > 0.5 U/ml Encontraron que en total 5 niños desarrollaron I/APLV en los primeros 18 meses (3.6%) sin diferencias entre los grupos. En un grupo control (comparación retrospectiva, con niños de iguales características, sin prevención) desarrollaron clínica de A/IPLV en un 20%.

Kjellman et al(36) en un ensayo de pobre calidad analizan el desarrollo de enfermedad alérgica en niños con historia biparenteral confirmada de atopia, alimentados tras lactancia materna con fórmula de soja hasta los nueve meses frente a otro grupo con leche de vaca. No encontraron diferencias en el desarrollo de enfermedades atópicas (dermatitis atópica, asma bronquial, rinitis alérgica, urticaria o alergia gastrointestinal) entre ambos grupos.

En otro ensayo de Zeiger et al (5), con moderada calidad, aleatorizan 103 niños con antecedentes documentados de padres atópicos, a tratamiento profiláctico (dieta sin PLV en el tercer trimestre de embarazo y período de lactancia, hasta 4-6 meses y posteriormente fórmula altamente hidrolizada (Nutramigen) hasta los 12 meses) y 185 a grupo control con alimentación estándar que tras igual período de lactancia, se les administró fórmula adaptada convencional. En la primera fase de medida de resultados a los 12 meses, encuentran que la prevalencia acumulada de atopia en el grupo profiláctico es menor ($p= 0.03$) por un descenso de la prevalencia de dermatitis atópica, urticaria y enfermedad gastrointestinal asociadas a alergia alimentaria, sin embargo las prevalencias de rinitis alérgica, asma y pruebas cutáneas para aeroalergenos no cambiaron. En la medida de estos resultados a los 7 años observaron que para alergias no alimentarias no hubo diferencias entre los dos grupos. La prevalencia de período para alergias alimentarias no mostró diferencias, pero la acumulada fue menor en el grupo profiláctico, por un descenso de la de período en el primer año.

ESTUDIO/ REFERENCIA	TAMAÑO DE LA MUESTRA/INTERVENCIÓN								DURACIÓN DEL TRATAMIENTO	SEGUIMIENTO
	LM*	EH		PH	FE	AA	SOJA			
		S	C				S	HS		
Chandra (32)	58			66	61		61		6 meses	Hasta los 5 años
Vandenplas et al (34)				28	30				6 meses	5 años
Odelram et al (33)	20	32			39					Hasta los 18 meses
Zeiger et al (5;26)		103			185				12 meses	12 meses
Zeiger et al (5;26)		59			106				12 meses	7 años
Baumgartner et al(18) **									12 meses	5 años
Oldaeus et al(37)		31		29	34				9 meses	18 meses
Kjellman et al(36)					25		23		9 meses	4 años
Halken et al(35)	20	62	59						18 meses	18 meses

*establecido como grupo control en algunos estudios. No tienen asignación aleatoria
LM: lactancia materna, EH: fórmula altamente hidrolizada S: sérica C: caseína, PH: fórmula parcialmente hidrolizada, FE: fórmula estándar (leche de vaca), aa: aminoácidos, So: soja, Hs: hidrolizado de soja
** mostramos el valor superior hallado en los artículos incluidos en la revisión

SEGURIDAD

Seis ensayos que analizan la efectividad terapéutica de las fórmulas presentan alguna medida de este resultado en los términos especificados en metodología.

Galli et al (27) en un ensayo clínico con 55 niños entre 2 y 24 meses de edad diagnosticados de APLV describen 8 casos (22%) de reacción adversa (como empeoramiento de la dermatitis atópica o diarrea) a la fórmula de soja, 5 en el primer mes y 3 a los 5.8 meses. En el grupo de hidrolizado de soja el 8% presentó reacción de sensibilidad (diferencia significativa con el grupo de hidrolizado de caseína y en el límite con el de soja) y en el grupo de hidrolizado de caseína el 37.5% (3/8).

Halken et al (22) en un estudio controlado con alto riesgo de sesgos, con 58 niños entre 1 mes y 14.5 años de edad diagnosticados de A/I PLV por un test de provocación abierto, analizan la alergenidad de un ultrafiltrado sérico (Profylac) durante 6 meses. En los menores de un año se estableció asignación aleatoria a esta o al grupo control (16 niños menores de un año con fórmula altamente hidrolizada de caseína (Nutramigen)). Encontraron la prueba dérmica, SPT, positiva al Profylac en tres niños: 2 al inicio y 1 a los 6 meses. La IgE específica a Profylac a los 6 meses fue positiva en 3/56 (5.3%). En 4 niños se vieron reacciones dudosas a la provocación con Profylac. Tras la asignación aleatoria no se observaron efectos adversos durante el seguimiento. 9 de los 51 niños (17.6%) mayores de 1 año la rechazaron por su mal sabor.

Hill et al (29) en un estudio controlado con alto riesgo de sesgos, describen reacciones de hipersensibilidad en dos niños alimentados con una fórmula de aminoácidos (Neocate). De los 18 niños estudiados 2 demostraron intolerancia con el DBPC a Alfaré (altamente hidrolizada sérica), 6 a Prosobee (soja) y 4 a Nutramigen (altamente hidrolizada de caseína). Isolauri et al (30) describen el contenido de β lactoglobulina en las formulas, encontrando en orden decreciente: parcialmente hidrolizadas de suero > fórmula de aminoácidos (Nutri Junior) > altamente hidrolizada de caseína > otra de aminoácidos (Neocate). Mc Leish et al (13) en un ensayo con buen diseño pero con muestra muy pequeña, midieron los siguientes efectos adversos: en el grupo con hidrolizado sérico un niño con IPLV y extrofia vesical sufrió repetidas crisis de gastroenteritis. Dos casos de colitis alérgica con sangre en heces, que se resolvieron al suprimir la fórmula, en un caso se sustituyó por hidrolizado de caseína. Dos niños desarrollaron intolerancia a los carbohidratos. Encontraron un aumento de la albúmina plasmática con el hidrolizado. Sampson et al (31) en un estudio descriptivo analizan las propiedades alergénicas de tres tipos de leche: dos hidrolizadas de caseína (Alimentum y Nutramigen) y una sérica parcialmente hidrolizada (GoodStart). Encuentran ausencia de fracciones peptídicas mayores de 4000 dalton en las dos primeras y presencia de estas en la última. Por técnica de ELISA, se detecta en la parcialmente hidrolizada 100 veces más caseína y 700 veces más proteínas de la leche entera. La mayoría de los niños mayores rechazaron la Alimentum por su mal sabor. No se observó ninguna reacción adversa a esta durante la ingestión de la fórmula, aunque sólo siete pacientes la ingirieron (2 días a 14 meses, mediana 1 semana)

De los estudios que analizan efectividad preventiva de las fórmulas, cuatro presentan alguna medida de seguridad.

En el ensayo de Chandra (32) se describen los abandonos del estudio debidos a reacciones de hipersensibilidad u otros signos de atopia (rash cutáneo, sibilancias, vómitos o cólicos). Así en el grupo de hidrolizados parciales se observaron 4 casos (1.4%), 11 en el grupo de proteínas de soja (15.3%) y 12.5% en el grupo alimentado con fórmula convencional. No se observó ninguna reacción anafiláctica. Oldaeus et al (37) en un ensayo de pobre calidad, analizan los sueros obtenidos por punción venosa a los 9 meses de 94 niños de alto riesgo, con asignación aleatoria al destete a fórmula altamente hidrolizada (n=31), parcialmente hidrolizada (n=29) o fórmula estándar

(n=34). El objetivo del estudio es medir la antigenicidad y alergenicidad de las fórmulas. Encuentran niveles bajos de IgG a β -lactoglobulina en la fórmula altamente hidrolizada e intermedio en el hidrolizado parcial. La IgE a leche de vaca fue detectable en 2/30 del primer grupo y en 2/29 del segundo. Observaron que estas medidas fueron significativamente mayores en los niños con diagnóstico de atopia a los 9 y 18 meses que en los sanos. Halken et al (35) en un estudio comparativo entre los efectos preventivos de los hidrolizados séricos (n= 62) o de caseína (n=59) describen tres casos de diarreas con esta última (Nutramigen) y uno más con diarreas dolor abdominal cólico. Esta asociación fue demostrada por una prueba de provocación/ eliminación. No se observaron efectos adversos con la ingestión del hidrolizado sérico (Profilac). Kjellman et al (36) describen el desarrollo de un síndrome de malabsorción en un niño alimentado con soja a las tres semanas de su uso. Aunque no se encontraron anticuerpos IgE específicos, la provocación/ eliminación demostró su asociación.

Ningún estudio controlado mide la necesidad de suplementos dietéticos o hace alusión a ella

INDICADORES NUTRICIONALES

Un total de siete estudios (13;22;25;27;28;33;35) analizan el desarrollo estatura ponderal como indicador nutricional. Mc Leish et al (13) incluyen además la medida del MUAC y Halken et al (35) el perímetro cefálico. Todos los autores están de acuerdo en que las medidas se ajustaban a las recomendadas internacionalmente y no se observaron diferencias entre los grupos en todos salvo un ensayo, de Isolauri et al (25) que encontraron que el peso relativo aumentó en ambos grupos durante los primeros meses, pero descendió en el grupo de la fórmula altamente hidrolizada y se mantuvo en la de aminoácidos (ANOVA, F: 3.05, p= 0.09); La talla aumentó a partir del 7 mes en el grupo de aminoácidos y se mantuvo de la hidrolizada (F: 8.42, p=0.006).

Paganus et al (38) realizan un estudio longitudinal con 19 niños de edad media 2 años (0.6- 4.1), con diagnóstico de APLV por test de provocación y SPT. El objetivo es realizar un seguimiento durante 6 meses del estado nutricional, según medidas antropométricas y parámetros bioquímicos. Junto a la leche de vaca se suprimieron de la dieta otros alérgenos alimentarios. Se estableció un grupo control para comparar la ingesta calórica. Este estudio no puede establecer ninguna asociación entre la dieta y el estado nutricional, debido fundamentalmente a las diferencias en las dietas.

Hemos recuperado un estudio longitudinal (39) que pretende identificar la prevalencia de baja ingesta de calcio entre niños y adolescentes de 5 a 15.9 años con RAST IgG positivo para PLV. La baja correlación entre la clínica y la determinación de IgG hace que los criterios de inclusión estén confusos. Parte de la población inicialmente seleccionada tomaba suplementos de calcio y la exposición de resultados nos aporta pocos datos a esta pregunta de investigación.

ESTIMACIONES DEL IMPACTO

IMPACTO ORGANIZATIVO

La prescripción de los tratamientos dietéticos para los trastornos metabólicos en pacientes no hospitalizados se realiza con los modelos de receta oficial que, para la formalización de visado, deben llevar un sello de notificación de tratamiento dietoterápico. El diagnóstico y la indicación debe realizarse en unidades hospitalarias especializadas. Sería de interés en la organización de estas unidades el uso de protocolos apropiados que ofrezcan una clara diferenciación de los distintos cuadros clínicos y de las pruebas diagnósticas de referencia. Esto permitiría diferenciar los cuadros que tienen riesgo de presentar complicaciones en su evolución. El adecuado seguimiento y control por estas unidades aportaría datos de aquellos que no van a ser autolimitados.

Muchos estudios (18;32;35;37) utilizan la determinación de IgE en sangre de cordón para definir la población de alto riesgo. En este informe no realizamos evaluación de pruebas diagnósticas por lo que no podemos ofrecer resultados. La demostración de la utilidad de esta y de la efectividad de ciertas fórmulas para prevenir la incidencia de enfermedades atópicas, tendría una repercusión importante en la organización de los servicios de obstetricia en los que sería conveniente que hicieran un cribado de embarazos de riesgo para realizar la recogida de sangre de cordón.

IMPACTO EN SALUD

Las alergias alimentarias del lactante pueden presentar diversas manifestaciones clínicas, la más frecuentemente encontrada en la literatura consultada es la dermatitis atópica. Las lesiones típicas son placas eritematosas acompañadas de un intenso prurito que impulsan al lactante al constante frotamiento. El traumatismo constante sobre la piel conduce a la exudación y formación de costras, que pueden sufrir infección secundaria (40). La necesidad de su adecuado tratamiento radica tanto en la supresión o mejora de la sintomatología clínica como en la prevención del posterior desarrollo de atopias (41) o alergias cruzadas a otros alimentos (1).

La lactancia materna es el alimento ideal para todos los recién nacidos (1;7;10), aún en el caso de alergias o riesgo de desarrollo de atopias. Por ello las fórmulas dietéticas para el tratamiento de APLV sólo deben ser usadas cuando aquella no está disponible.

El más serio, aunque poco frecuente, problema de salud es el riesgo de desencadenamiento de crisis anafiláctica en niños con alergia probada, mediada por IgE

IMPACTO ÉTICO Y LEGAL

Los problemas éticos están siempre presentes en las relaciones entre médicos y pacientes. En pediatría esto se complica por la carencia de principios de autonomía y

competencia de los niños. Puede existir conflicto de intereses entre lo que el pediatra y los padres o tutores entienden como adecuado para el lactante(42).

En el contexto de este informe, existe una limitación de índole ética que repercute en el diseño y validez de los estudios, por la imposibilidad de incluir en los grupos de asignación aleatoria la lactancia materna. Algunos estudios incluyen un grupo control (18;22;32;33) con lactancia materna, pero sus resultados no pueden ser comparados con los obtenidos con las intervenciones de asignación aleatoria.

La alergia o intolerancia diagnosticada a proteínas de leche de vaca está incluida en los diagnósticos que justifican la indicación de tratamientos de Nutrición Enteral Domiciliaria (NED), regulada por la Orden Ministerial de 2 de Junio de 1998. Esta Orden desarrolla el Real Decreto 63/95 sobre Ordenación de Prestaciones Sanitarias del Sistema Nacional de Salud e incluye entre las prestaciones complementarias los tratamientos dietoterápicos complejos para quienes padezcan determinados trastornos metabólicos de hidratos de carbono y aminoácidos, recogiendo la nutrición enteral entre el contenido de la asistencia hospitalaria. El procedimiento para proporcionar la nutrición enteral se determina en las Administraciones Sanitarias con competencias en la gestión de esta prestación. La Orden de 30 de Abril de 1997 que desarrolla este Real Decreto, concreta los trastornos metabólicos que justifican su indicación, estableciendo que esta se realizará por los médicos especialistas de unidades hospitalarias, expresamente autorizadas para este fin por los servicios de salud de las comunidades autónomas y que los productos prescritos deberán estar inscritos en el Registro General Sanitario de Alimentos como "Alimentos dietéticos destinados a usos médicos especiales"

En el ámbito del Servicio Andaluz de Salud la normativa de este procedimiento queda detallada en la Resolución 16/98 de 30 de Septiembre.

Según lo establecido por la citada Orden Ministerial, con carácter general se entiende que se trata de formulas nutricionalmente completas, incluyéndose únicamente módulos o complementos en el tratamiento de las situaciones metabólicas especiales. En los Anexos se relacionan las patologías subsidiarias de recibir nutrición enteral domiciliaria financiada por el sistema nacional de salud y en el punto 3 se especifica su uso para pacientes con requerimientos especiales de energía y/ nutrientes y se cita la alergia o intolerancia diagnosticada a proteínas de leche de vaca en lactantes hasta dos años si existe compromiso nutricional.

En la Orden se crea una Comisión Asesora para Prestaciones con Productos Dietéticos dependiente de la Subsecretaría de Sanidad y Consumo, con la finalidad de llevar a cabo el seguimiento de los tratamientos dietoterápicos complejos y de la nutrición enteral.

IMPACTO ECONÓMICO

Es muy difícil valorar la repercusión económica real del consumo de hidrolizados y otros productos dietéticos para la A/I PLV en el gasto público, debido a que no están desglosados del resto de los incluidos en el grupo de dietoterápicos complejos. A esto hay que añadir la variación existente entre los costes fijados por los servicios de salud y la ausencia de códigos de barras y precios establecidos para las oficinas de farmacia, que cuentan con un margen del 30% sobre los publicados.

En este apartado vamos a construir un modelo que nos sirva de base para hacer una aproximación grosera de los costes.

Las necesidades hídricas en el primer año de vida oscilan de la siguiente forma: 80- 100 ml/Kg/ día a los tres días, 125- 150 mg/Kg/ día a los 10 días, 140- 160

ml/Kg/ día a los tres meses, 130- 155 ml/Kg/ día a los seis meses, 125- 145 ml/Kg/ día a los nueve y 120- 135ml/Kg/ día al año. Si asumimos de media diaria antes de los seis meses un requerimiento medio de 130ml/Kg/día, teniendo en cuenta que 5 gr de leche deshidratada reconstituyen 35 cc de volumen, podríamos estimar un consumo diario, para un niño/a en percentil 50 de peso (7.1- 7.9) de 140 gr/día. Debido a que los envases poseen un volumen de 400 gr, en este caso, un niño consumiría un envase cada 3 días, 10 envases al mes. El precio medio de los envases de fórmulas altamente hidrolizadas es 2800 ptas, cada niño en tratamiento representa un gasto de 28.000 ptas/mes.

A partir de los seis meses el consumo comienza a descender, siendo recomendable al año de edad un volumen diario de 500 a 1000cc.

Según los últimos datos del INE, en la población española a uno de Enero de 1998 había 598.373 niños menores de dos años. Si hipotetizamos que la prevalencia de A/I PLV de nuestro país es del 1% (el límite inferior de los valores encontrados), podemos estimar que existen 5984 niños menores de dos años, candidatos a los tratamientos dietéticos de A/I PLV. Con estos datos podríamos estimar un gasto público anual de 2.010.000.000 pts. No hemos incluido en esta estimación las fórmulas elementales cuyos precios son el doble de los hidrolizados. Evidentemente esta estimación puede variar sustancialmente, dependiendo de la prevalencia de niños en tratamiento y del consumo o uso que se haga de los productos.

DISCUSIÓN

En el desarrollo de este informe existe un factor condicionante como es la limitación ética de la asignación aleatoria a lactancia materna. Algunos autores discuten la eficacia de esta como primera elección en niños con clínica alérgica. Algunos estudios revisados establecen un grupo control con esta asignación, cuyos resultados comparan con los obtenidos tras la asignación aleatoria (32;33;35). Estos resultados no son tenidos en cuenta por considerar que el diseño no es adecuado. Las muestras son muy pequeñas y para establecer cohortes deberían ser mucho mayores.

Algunos estudios son incluidos en nuestra revisión por presentar una fase controlada y aleatorizada durante el test de provocación (14;31). Pero no hacen seguimiento posterior de forma controlada de la efectividad y seguridad de los niños y no indican hasta que edad se siguió el tratamiento dietético. Hay que considerar con mucha precaución aquellos estudios de prevención que consideran como criterio de inclusión los niños de alto riesgo por antecedentes familiares de atopia si no existe un protocolo de confirmación diagnóstica. En un ensayo (36) encontraron que de 1827 niños con historia biparenteral de atopia, esta sólo se pudo confirmar en 51 (2.8%)

Hemos localizado un meta-análisis (18) sobre prevención, que aunque aplica adecuadamente los procedimientos estadísticos para agregar los resultados, se deben criticar algunas de las comparaciones que se hacen y las conclusiones que se deducen. En ese trabajo no se calculan las estimaciones para los estudios que comparan HA frente a lactancia materna, a pesar de que los valores para los estudios individuales si se reflejan en las tablas de resultados correspondientes. En el artículo tampoco se describen adecuadamente las estrategias de búsqueda de artículos en las bases de datos bibliográficas, haciendo difícil valorar hasta que punto se ha tratado de reducir el posible sesgo de publicación. Los artículos localizados en esta revisión no coinciden totalmente con los de nuestra estrategia, ya que esta no era específica para localizar estudios de fórmulas parcialmente hidrolizadas en prevención de atopias.

Aunque la lactancia materna es la alimentación ideal para los niños con diagnóstico de A/I PLV, se han documentado algunos casos de alergia durante esta (43) por lo que algunos autores defienden la supresión dietética de PLV en las madres durante el período de lactancia. No hemos encontrado estudios controlados que analicen la conveniencia de esta indicación.

Los estudios incluidos en esta revisión no aportan datos de alergias en niños superiores a dos años, ni comunican reacciones de anafilaxia, sin embargo existen algunos casos aportados por otras fuentes, que obligan a adoptar medidas de precaución. En los períodos de seguimiento de los estudios no se observan, pero no se pueden descartar. En un estudio controlado (22) se aportan datos de reacciones mediadas por IgE en edad superior a un año. Sin embargo los resultados no están bien expuestos como para que podamos calcular el riesgo. La heterogeneidad de las poblaciones comparadas disminuyen de forma importante la validez del estudio.

CONCLUSIONES

1. A partir de los estudios analizados, con una buena evidencia **nivel III**, podemos deducir:
 - que las fórmulas séricas altamente hidrolizadas son efectivas en:
 - 1.1 Niños menores de 12-15 meses de edad, con sintomatología moderada de dermatitis atópica y con diagnóstico de alergia a las proteínas de la leche de vaca, confirmado por pruebas de provocación, que han sido previamente alimentados con lactancia materna durante un período medio de cinco meses y que consumen la fórmula durante un tiempo mínimo de seis meses
 - 1.2 Niños menores de 4 meses, con diagnóstico de intolerancia a las proteínas de la leche de vaca demostrada por pruebas de provocación, alimentados al menos 2 meses y medio exclusivamente con la fórmula
 - que las fórmulas elementales, cuya fuente proteica son aminoácidos libres, son igualmente efectivas en la población definida en el punto 1.1
2. Hay buena evidencia **nivel III** de que los productos parcialmente hidrolizados comparados con la fórmula de leche de vaca estándar disminuyen a los 12 meses la sintomatología de sensibilidad a proteínas de la leche de vaca y la prevalencia de clínica alérgica cuando:
 - 4.1 La lactancia materna no es posible
 - 4.2 Son administrados de forma exclusiva al menos durante seis meses.
 - 4.3 Se administran en niños con antecedentes familiares en primer grado y IgE en sangre de cordón superior o igual a 0.5 UI/ml
3. Las fórmulas parcialmente hidrolizadas no son útiles para el tratamiento de la A/I PLV
4. La evidencia es insuficiente, por las elevadas pérdidas durante el seguimiento, sobre la utilidad preventiva de los productos altamente hidrolizados en el desarrollo de A/I PLV en niños con alto riesgo de alergias alimentarias
5. Los derivados de la soja no disminuyen la incidencia de clínica alérgica en niños de alto riesgo, por antecedentes familiares de atopia
6. Existe **buena evidencia** de que la presencia de efectos adversos es baja. Estos consisten en diarreas con o sin presencia de colitis alérgica, con fórmulas altamente hidrolizadas y derivados de la soja. Se describen algunas reacciones de hipersensibilidad con las distintas fórmulas.
7. Las fórmulas más alergénicas, son las parcialmente hidrolizadas y los derivados de la soja. Con estas existe mayor riesgo de reacciones cruzadas con las PLV y de desencadenar reacciones de hipersensibilidad
8. Los estudios no aportan suficiente evidencia sobre la conveniencia de reducir o suprimir la lactosa de las fórmulas. El único estudio que lo mide no encuentra diferencias clínicas entre los grupos

9. La literatura revisada no aporta datos de desencadenamiento de reacciones anafilácticas
10. Los indicadores nutricionales demuestran que existe **buena evidencia** de que los niños alimentados con las fórmulas analizadas tienen desarrollos estaturponderales adecuados de acuerdo con las recomendaciones internacionales
11. La evidencia es insuficiente acerca de la necesidad de suplementos dietéticos
12. No hemos encontrado evidencia de indicaciones clínicas en niños mayores de dos años.

RECOMENDACIONES

1. La lactancia materna es el alimento ideal para todos los recién nacidos y siempre debe recomendarse aún en el caso de alergias o riesgo de desarrollo de atopias
2. La sustitución de la fórmula estándar por fórmulas séricas altamente hidrolizadas para alimentación del lactante está indicada en:
 - menores de 15 meses de edad cuando:
 - ✓ presentan sintomatología moderada de dermatitis atópica
 - ✓ el diagnóstico de **alergia** a las proteínas de la leche de vaca ha sido confirmado por prueba de provocación de forma controlada y cegada
 - ✓ han sido previamente alimentados con lactancia materna durante un período medio de cinco meses
 - ✓ el consumo de la fórmula debe mantenerse durante un tiempo mínimo de seis meses
 - menores de 4 meses, con diagnóstico de **intolerancia** a las proteínas de la leche de vaca demostrada por pruebas de provocación controladas. La alimentación debe mantenerse al menos 2 meses y medio exclusivamente con la fórmula
3. El uso de fórmulas elementales (de aminoácidos) está indicada en presencia de diagnóstico de alergia a proteínas de la leche de vaca en iguales circunstancias, en caso de reacción adversa a las fórmulas altamente hidrolizadas, debido a su mayor coste
4. La edad límite de uso apropiado debe ser individualizada y establecida según una valoración periódica del tratamiento.
5. En general no está indicado prolongar el tratamiento dietético posteriormente a los 48 meses. La realización de pruebas cutáneas o determinación de IgE específica junto a pruebas de provocación controladas a los dos años, en niños seleccionados pueden orientar la necesidad de continuar el tratamiento posteriormente a esta edad.
6. Para diferenciar bien los diagnósticos clínicos de intolerancia de los de alergia proponemos el desarrollo consensuado de un protocolo diagnóstico aplicable a todos los hospitales públicos
7. Dado el escaso nivel de evidencias disponibles, debería promoverse la realización de estudios controlados que valoren indicadores clínicos nutricionales en niños alimentados con fórmulas especiales con relación a los alimentados con lactancia materna o fórmulas convencionales
8. Consideramos recomendable la realización de una revisión sistemática acerca de las pruebas diagnósticas disponibles para el diagnóstico de alergia a las proteínas de la leche de vaca

ANEXOS

ANEXO 1

ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA

◆ Medline .

- #1 "Milk"/ adverse-effects , immunology
- #2 "Milk-Hypersensitivity"/ without-subheadings , complications , diagnosis , economics , epidemiology , etiology , immunology , mortality
- #3 explode "Milk-Proteins"/ without-subheadings , adverse-effects , agonists , antagonists-and-inhibitors , contraindications , toxicity
- #4 #1 or #2 or #3
- #5 "Milk-Hypersensitivity"/ diet-therapy , drug-therapy , prevention-and-control , rehabilitation , therapy
- #6 cow* milk in ti
- #7 #6 and #5
- #8 "Protein-Hydrolysates"/ administration-and-dosage , therapeutic-use
- #9 #4 and (#5 or #8)
- #10 #6 and (#5 or #8)
- #11 #9 or #10
- #12 (hydroly* or formula*) with ((cow* milk or "amino acid?" or casein? or lact?albumin or lactoglobulin?) in ti)
- #13 #11 or #12

◆ EMBASE Pharmacoeconomics & Disease management

- #1 "milk-allergy"/ without-subheadings, complication, diagnosis, epidemiology, etiology
- #2 "milk-protein"/ without-subheadings, complication, diagnosis, epidemiology, etiology
- #3 #1 or #2
- #4 (#1 or #2) in dem
- #5 "milk-protein"/ all subheadings
- #6 "milk-allergy"/ all subheadings
- #7 #5 or #6
- #8 (#5 or #6) in dem
- #9 "milk- intolerance"/ clinical-trial, disease management, drug therapy, prevention, rehabilitation, therapy
- #10 "milk- allergy"/ clinical-trial, disease management, drug therapy, prevention, rehabilitation, therapy
- #11 cow* milk in ti
- #12 (allergy and milk-protein*) in ti
- #13 (milk and protein) in ti
- #14 #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13

ANEXO 2

Los ensayos clínicos han sido evaluados según una modificación de la escala de Jadad (20) de acuerdo con la siguiente baremación:

ESCALA PARA VALORACIÓN DE LA CALIDAD DE ENSAYOS CLÍNICOS
<p>1. ¿Se incluyó una descripción clara de los criterios de inclusión y de exclusión?</p> <p><input type="checkbox"/> Si</p> <p><input type="checkbox"/> No</p>
<p>2. ¿Se describía como estudio aleatorizado?</p> <p><input type="checkbox"/> Si, se describe y es adecuado</p> <p><input type="checkbox"/> Solamente se afirma</p> <p><input type="checkbox"/> No</p>
<p>3. ¿Se describía el método usado para evaluar los efectos adversos?</p> <p><input type="checkbox"/> Si</p> <p><input type="checkbox"/> No</p>
<p>4. ¿Se describió el estudio como doble ciego?</p> <p><input type="checkbox"/> Si, se describe y es adecuado</p> <p><input type="checkbox"/> Solamente se afirma</p> <p><input type="checkbox"/> No</p>
<p>5. ¿Hay una descripción de los abandonos y exclusiones?</p> <p><input type="checkbox"/> Si</p> <p><input type="checkbox"/> No</p>
<p>6. ¿Se describen los métodos de análisis estadístico?</p> <p><input type="checkbox"/> Si</p> <p><input type="checkbox"/> No</p>
<p>Puntuación:</p> <p>No = 0</p> <p>Si, o solamente se afirma = 1</p> <p>Si, se describe y es adecuado = 2</p> <p>Puntuación máxima = 8</p> <p>PUNTUACIÓN OBTENIDA:</p>

La **Evaluación de las revisiones sistemáticas** la hemos realizado según las recomendaciones de la NCCHTA (*National Coordinating Centre for Health Technology Assessment*) (44) según la cual para cumplir unos requisitos de calidad deben poderse responder las siguientes preguntas:

- ¿Están las preguntas y métodos claramente establecidos?
- ¿Son exhaustivos los métodos de búsqueda utilizados para buscar artículos relevantes
- ¿Están explícitos los métodos usados para determinar qué artículos incluir en la revisión?
- ¿Se evalúa la calidad metodológica de los artículos primarios?
- ¿Es la selección y evaluación de los artículos primarios reproducible y libre de sesgos?
- ¿Están claramente expuestas las diferencias entre los estudios?
- ¿Están los resultados de los estudios primarios combinados adecuadamente?
- ¿Están las conclusiones de los revisores avaladas por los resultados presentados?

Tabla para valoración de la calidad de los estudios. (Method for Evaluating Research and Guideline Evidence)		
Bajo riesgo de sesgos	A	Todos o la mayoría de los criterios del checklist son cumplidos. Si algún ítem no se cumple, queda reflejado en las conclusiones
Bajo- moderado riesgo de sesgos	B1	Alguno de los criterios de evaluación son cumplidos. Los que no se cumplen se reflejan en las conclusiones.
Moderado- alto riesgo de sesgos	B2	Alguno de los criterios de evaluación no son cumplidos En las conclusiones se dan recomendaciones sin tener en cuenta los ítems no cumplidos.
Alto riesgo de sesgos	C	La mayoría o todos los criterios de evaluación no son cumplidos. Llegándose a unas recomendaciones finales sin tenerlos en cuenta

FICHA PARA EVALUACIÓN DE ARTÍCULOS.

REF:

REVISOR:

AUTOR:

REVISTA-AÑO:

TIPO DE ARTÍCULO:

Tipo de estudio	Interrogantes	Si, No, No consta	Probab. Sesgos
<p>Ensayo clínico no aleatorizado</p>	<p><u>VALIDEZ</u> 1. ¿Se definieron los grupos de comparación en términos de tiempo lugar y persona? 2. ¿Hubo enmascaramiento? - Simple ciego - Doble ciego - Triple ciego 4. ¿Se tuvieron en cuenta las pérdidas? 5: ¿Los grupos eran similares al comienzo del estudio? 6. ¿Se midieron los resultados de la misma forma en un grupo y en otro? <u>RESULTADOS</u> 7. ¿Están claramente definidas las medidas de efecto? 8. ¿Se identifican los valores de "p" e intervalos de confianza? <u>APLICACIÓN DE LOS RESULTADOS</u> 9. ¿Pueden aplicarse los resultados a la práctica? 10. ¿Se consideran todos los resultados clínicamente importantes? 11. ¿Compensan los beneficios del tratamiento los posibles perjuicios y costes?</p>		

ACEPTA

RECHAZA

NO CLASIFICABLE

TABLA DE EVIDENCIA (Adaptado de Jovell AJ y Navarro-Rubio MD)

Nivel I (más alto) IX (más bajo)	Calidad de la evidencia	Tipo de diseño del estudio	Condiciones de rigurosidad científica
I	Adecuada	Meta-análisis de ensayos controlados y aleatorizados	Análisis de datos individuales de los pacientes Meta-regresión. Meta-análisis Diferentes técnicas de análisis No heterogeneidad Calidad de los estudios
II		Ensayos controlados y aleatorizados de muestra grande	Evaluación del poder estadístico Multicéntrico Calidad del estudio
III	Buena a regular	Ensayo controlado y aleatorizado de una muestra pequeña	Evaluación del poder estadístico Calidad del estudio
IV		Ensayo prospectivo controlado no aleatorizado	Controles coincidentes en el tiempo Multicéntrico Calidad del estudio
V	Regular	Ensayos clínicos no aleatorizados retrospectivos	Controles históricos Calidad del estudio
VI		Estudios de cohortes	Multicéntrico. Apareamiento Calidad del estudio
VII		Estudios de casos y controles	Multicéntrico Calidad del estudio
VIII	Pobre	Series clínicas no controladas Estudios descriptivos: vigilancia epidemiológica, encuestas, registros, bases de datos, estudios de prevalencia Comités de expertos, conferencias	Multicéntrico
IX		Anécdotas o casos clínicos	

• La calidad de los estudios evaluados con protocolos específicos y por condiciones de rigor científico.

ANEXO 3

Artículos de la revisión

Intervención terapéutica

Autor	Tipo de estudio/ Diseño	Medida de resultados	resultados	Evaluación
Galli et al (27)	Ensayo clínico aleatorizado con 55 niños (2-24 meses de edad) diagnosticados de APLV por test de provocación, (a) leche de soja (35), (b) hidrolizado de soja y colágeno bovino (15) o (c) hidrolizado de caseína (5)	<ul style="list-style-type: none"> ⇒ Adquisición clínica de <u>tolerancia</u> a PLV ⇒ Reacciones de sensibilidad ⇒ Desarrollo estaturponderal 	<ul style="list-style-type: none"> - Reacciones de sensibilidad: 22% en grupo (a), 8% en grupo (b), 37.5% en grupo (c) - Desarrollo estaturponderal uniformemente bueno en los tres grupos - El 72% adquirió tolerancia clínica a los 24 meses. El tiempo requerido fue de 11.6± 4.8 meses en (a), 11.6 ± 6.02 meses en (b) y 14± 5.6 meses en (c) - No se encontró correlación entre el tipo de síntomas, la edad de inicio, tipo de respuesta a la provocación y tiempo invertido en adquirir la tolerancia clínica 	Jadad 3
Halken et al(22)	Estudio controlado no aleatorizado en 65 niños de 1 mes-14.5 años de edad diagnosticados de A/I PLV por un test de provocación abierto. 58 niños completan el periodo de alimentación exclusiva con un ultrafiltrado sérico (Profylac) durante 6 meses. En los menores de un año se estableció asignación aleatoria a esta y el grupo control (16 niños menores de un año con fórmula altamente hidrolizada de caseína (Nutramigen))	<ul style="list-style-type: none"> ⇒ alergenidad de las fórmulas ⇒ adquisición de tolerancia clínica 	<ul style="list-style-type: none"> - SPT positiva a leche de vaca en el 53% del total, por lo que se diagnosticó APLV en 35 niños y IPLV en 30 - SPT positiva a fórmula experimental (Profylac): 2 al inicio y 1 a los 6 meses - Ningún niño con reacciones no IgE mostró SPT positivo a Profylac - IgE específica a Profylac en 6 meses positiva en 3/56 - En 4 niños se vieron reacciones dudosas a la provocación con Profylac Tras la asignación aleatoria: - No se observaron efectos adversos durante el seguimiento - No hubo diferencias en las curvas antropométricas en menores 	B2

			de un año	
Hill et al(14)	Test de provocación controlado doble ciego (DBPC) en 18 niños (3-14 meses) con clínica de alergia alimentaria que son alimentados con una fórmula de aminoácidos (Neocate) durante 4 semanas de mediana (8-28). El test se realizó aleatoriamente con leche de soja y fórmula sérica o de caseína altamente hidrolizadas.	<p>⇒ Alergenicidad</p> <p>⇒ Evaluación del llanto/disconfort y sintomatología según alimentación</p>	<p>- IgE total elevada: 7/11. IgE específica (RAST cutáneo) 6/11 (incluidos en los anteriores)</p> <p>- test cutáneo positivo 7/11 a varios alérgenos: cuatro a leche de vaca, seis al huevo, y tres a los cacahuetes.</p> <p>- A las dos semanas del uso del Neocate todos los síntomas remitieron. Cuatro niños con retraso estaturoponderal previo modificaron su curva de crecimiento.</p> <p>- Dos niños presentaron reacciones de hipersensibilidad y no completaron el seguimiento.</p> <p>- 12 niños demostraron intolerancia con el DBPC: 2 a Alfaré (altamente hidrolizada sérica), 6 a Prosoabee (soja) y 4 a Nutramigen (altamente hidrolizada de caseína)</p>	C
Isolaure et al(30)	Estudio controlado aleatorizado con 124 niños con edad media de 14 meses (CI 95%, 12-15 meses) y clínica de dermatitis atópica derivados para evaluación. El diagnóstico de alergia a leche de vaca se confirma en 74 por test de provocación (DBPC). Se miden parámetros bioquímicos de cinco fórmulas y tras exclusión de niños con lactancia materna, se asigna fórmula a 45: 22 con fórmula sérica altamente hidrolizada y 23 con fórmula de aminoácidos. La medida de resultados se realiza al inicio, 2 y 8 meses	<p>⇒ Alergenicidad de las fórmulas (pruebas bioquímicas y pruebas cutáneas)</p> <p>⇒ Indicador nutricional: medidas antropométricas</p> <p>⇒ Evaluación clínica de la dermatitis atópica</p>	<p>- Contenido de β lactoglobulina en las formulas en orden decreciente: parcialmente hidrolizadas de suero > fórmula de aminoácidos (Nutri Junior)> altamente hidrolizada de caseína > otra de aminoácidos (Neocate)</p> <p>- DBPC con leche de vaca: positivo en 74</p> <p>: 26 niños (35%) presentaron prurito, urticaria y/o exantema a los 15 minutos de la provocación. Eccema apareció en 48 (65%) a las 12 horas de media. Síntomas gastrointestinales se observaron en el 26% de los niños a las 3 horas de media tras la ingesta</p> <p>- Las pruebas cutáneas (de inyección y de parche) resultaron paralelas al contenido de lactoglobulina de las formulas. Presentaron un 49 y 58% de verdaderos positivos y 16 y 19% respectivamente de falsos positivos.</p> <p>Tras la asignación:</p> <p>- Eczema (según método SCORAD) se redujo en ambos grupos (F= 26.3; p= 0.0001) y la IgE total (F= 6.99; p= 0.002) y específica descendieron de forma similar en ambos grupos</p> <p>- Pruebas bioquímicas similares. Concentración media de aminoácidos ramificados inferior que en lactancia materna con la fórmula</p>	Jadad 3

			<p>hidrolizada y superior que aquella con la de aminoácidos.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Medidas antropométricas: peso relativo aumentó en ambos grupos durante los primeros meses, pero descendió en el grupo de la fórmula altamente hidrolizada y se mantuvo en la de aminoácidos (ANOVA, F: 3.05, p= 0.09); La talla aumentó a partir del 7 mes en el grupo de aminoácidos y se mantuvo de la hidrolizada (F: 8.42, p=0.006) - Energía total ingerida similar en ambos grupos a los 12 meses de edad 	
Martín Esteban et al(7)	<p>Estudio controlado no aleatorizado no ciego con 33 niños diagnosticados APLV por test de prov o- cación abierto con edad media de 4.6 meses (1.5- 11 meses). 20 niños recibieron una fórmula altamente hidrolizada, en 11 se reintrodujo la lactancia materna y 2 recibieron hidrolizado de soja</p>	<p>⇒ Tolerancia de una fórmula altamente hidrolizada</p>	<ul style="list-style-type: none"> - SPT (+) a leche de vaca en 100% - IgE específica a leche de vaca (+) en 85% - Test de provocación con la fórmula experimental (-) en 91.3% - La fórmula fue bien tolerada en 31 de 33 pacientes (94%) 	C
McLeish et al(13)	<p>Ensayo aleatorizado doble ciego 40 niños con diagnóstico clínico sugestivo de Intolerancia a PLV y edad mediana: 10 semanas (36 semanas de gestación- 108 semanas) aleatorizan 19 a fórmula de aminoácidos (AA) y 21 a suero hidrolizado (HW) Completan el estudio 15 niños en el grupo AA y 11 en el grupo HW seguimiento 24 semanas (mediana)</p>	<p>⇒ Indicadores nutricionales: medidas antropométricas, perímetro craneal y braquial (MUAC), albúmina y electrolitos plasmáticos de sangre capilar, electrolitos urinarios al principio y cada ocho semanas hasta el final del estudio. ⇒ Análisis calórico de la ingesta total de forma computarizada</p>	<ul style="list-style-type: none"> - No hubo diferencias antropométricas entre los grupos - La albúmina plasmática aumentó en el grupo HW (mediana 35 g/l a 41 g/l p< 0.05). No cambió en el grupo AA - No hubo diferencias en la ingesta calórica entre los grupos - En el grupo HW se observaron efectos adversos: un niño con IPLV y extrofia vesical sufrió repetidas crisis de gastroenteritis. Dos casos de colitis alérgica con sangre en heces, que se resolvieron al suprimir la fórmula, en un caso se sustituyó por hidrolizado de caseína . Dos niños desarrollaron intolerancia a los carbohidratos 	Jadad 6
Paganus et al(38)	<p>Estudio longitudinal con 19 niños con diagnóstico de APLV por test de provocación y SPT. Edad media 2 años (0.6- 4.1). Período de seguimiento 6 meses. Junto a la leche de vaca se suprimieron de la dieta otros alergen os alimentarios Se estableció un grupo control para comparar la ingesta calórica</p>	<p>⇒ Estado nutricional valorado por medidas antropométricas y determinaciones bioquímicas</p>	<p>Al inicio:</p> <ul style="list-style-type: none"> - La talla relativa estaba ligeramente disminuida (-0.6 SD*) - El peso relativo era normal - El zinc sérico estaba descendido en 12 niños <p>A los tres meses:</p> <ul style="list-style-type: none"> - la talla y el peso relativos no sufrieron cambios - la prealbúmina sérica estaba descendida y en 7 niños era inf e- 	B2

			<p>rior a los valores de referencia</p> <p>A los seis meses:</p> <ul style="list-style-type: none"> - el peso relativo descendió y la talla permaneció igual - la prealbúmina aumentó sin significación estadística - la fosfatasa alcalina aumentó en dos niños, el hierro sérico estaba por debajo de los valores de referencia en otros dos - No hubo diferencias en la ingesta calórica en el estudio comparativo - La ingesta de calcio y zinc eran inferiores en el grupo de APLV <p>*SD: desviaciones estándar</p>	
Sampson et al (31)	<p>25 niños (8 meses - 9 años y medio, mediana 4.4 años) diagnosticados de APLV por DBPC.</p> <p>Cuatro se excluyeron y los 21 restantes se sometieron a una DBPC para otras fórmulas.</p>	<p>⇒ propiedades alergénicas de tres tipos de leche: dos hidrolizadas de caseína (Alimentum y Nutramigen) y una sérica parcialmente hidrolizada (Go-dStart)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - IgE específica a PLV positiva demostrada por test cutáneo en 100% - los hidrolizados de caseína no presentan fracciones peptídicas > 4000 dalton. En la sérica si aparecen. 13. caseína detectada por ELISA: en la parcialmente hidrolizada es 100 veces superior y más de 700 veces las proteínas de la leche entera 14. 23 niños reaccionaron a la prueba de provocación (16: síntomas cutáneos, 11 gastrointestinales y 15 respiratorios) 15. Sólo 7 pacientes ingirieron las cantidades previstas de Alimentum. Los niños mayores la rechazaron por su mal sabor. 	C
Verwimp et al (28)	<p>Ensayo aleatorizado no cegado</p> <p>79 niños con diagnóstico de intolerancia a PLV con edad inferior a 4 meses.</p> <p>Aleatorizaron 46 a Nutrilon Pepti (fórmula sérica altamente hidrolizada con lactosa, 2.6 g/100 ml) y 33 a Pepti Junior (igualmente hidrolizada, casi libre de lactosa, 0.1 g/ 100 ml, y el 50% de las grasas son triglicéridos de cadena media)</p> <p>Seguimiento: 2.5 meses</p>	<p>⇒ Sintomatología relacionada con la IPLV y desarrollo estaturponderal</p>	<ul style="list-style-type: none"> - La prevalencia de todos los síntomas por separado descendió en ambos grupos a las 10-12 semanas - No está clara la diferencia en la sintomatología durante el seguimiento entre ambos grupos - El crecimiento se mantuvo dentro de la curva durante la intervención 	Jadad 4

Intervención preventiva

<p>Baumgartner et al(18)</p>	<p>Meta-análisis de 15 estudios de 24 identificados incluidos en medline entre los años 1985 y 1997</p> <p>Estudios clínicos controlados de niños de alto riesgo (historia familiar de primer grado o mayor cuando La IgE \geq0.5 UI/ml) con lactancia exclusiva de al menos tres meses de una fórmula sérica parcialmente hidrolizada de Nestlé (Nestlé HA)</p> <p>Seguimiento 3- 60 meses</p>	<p>Desarrollo de síntomas atópicos. Odds ratio (OR) de cada grupo según el método de efectos fijos de Maentel- Haenszel (MH) y según el método de efectos aleatorios de Bayes</p>	<p>OR HA vs CMF</p> <p>a los 6 meses: MH 0.25 (0.18, 0.36), 95% IC; Bayes: 0.19 (0.10, 0.34) 95% IC</p> <p>a los doce meses: MH 0.29 (0.19, 0.44), 95% IC; Bayes: 0.24 (0.12, 0.48) 95% IC</p> <p>a los 24 meses: MH: 0.45 (0.28, 0.70) 95% IC</p> <p>a los 36 meses: MH: 0.41 (0.24, 0.74) 95% IC</p> <p>a los 60 meses: MH 0.33 (0.19, 0.57) 95% IC</p> <p>NNT: HA vs CMF: 3-5</p>	<p>moderada calidad metodológica</p>
<p>Chandra(32)</p>	<p>Ensayo clínico aleatorizado doble ciego. Aleatorizan 216 niños no alimentados con lactancia materna y con antecedentes familiares de primer grado de enfermedad atópica a fórmula sérica parcialmente hidrolizada (GoodStar), fórmula convencional o leche de soja (72 en cada grupo). Seleccionan una cohorte de 72 niños con leche materna exclusivamente hasta los 4 meses.</p> <p>Se mantiene la alimentación hasta los 6 meses, en que se introducen otros alimentos protocolizados, iguales para todos los grupos.</p> <p>Seguimiento: 5 años</p>	<p>Incidencia acumulada de clínica alérgica hasta los cinco años</p> <p>Fracaso terapéutico</p>	<p>- la incidencia más baja de enfermedad atópica se obtuvo en el grupo alimentado con fórmula parcialmente hidrolizada. La diferencia entre este y el grupo de fórmula convencional fue muy significativa (p=0.0014)</p> <p>- en el grupo alimentado con leche de soja no se observó reducción de dicha incidencia</p> <p>no hubo diferencias entre los grupos de leche hidrolizada y lactancia materna</p> <p>la incidencia de eczema fue similar entre los grupos de leche hidrolizada y lactancia materna</p> <p>la incidencia de asma fue menor en el grupo de lactancia materna, y entre los grupos alimentados con fórmula la menor incidencia fue la de la leche hidrolizada</p>	<p>Jadad 6</p>
<p>Halken et al(35)</p>	<p>Ensayo clínico controlado no ciego</p> <p>79 niños de alto riesgo son aleatorizados al nacimiento a hidrolizado de caseína (Nutramigen) y 79 a hidrolizado de suero (Profylac). Tras exclusiones y abandonos, 59 fueron alimentados con Nutramigen y 62 con Profylac exclusivamente hasta los seis</p>	<p>Desarrollo de A/IPLV</p>	<p>- sólo 7 y 9 niños fueron alimentados con nutramigen y profylac exclusivamente durante 26 semanas</p> <p>- el tiempo medio de alimentación exclusiva con la fórmula asignada fue de 5.5 y 5.9 semanas respectivamente</p> <p>- en total 5 niños desarrollaron I/APLV en los primeros 18 meses (3.6%) sin diferencias entre los grupos</p>	<p>Jadad 4</p>

	<p>meses. Se formó un grupo de 20 niños, alimentados exclusivamente con lactancia materna hasta la misma edad.</p> <p>Grupo control: 75 niños de alto riesgo con similares características nacidos tres años antes sin tratamiento preventivo</p>		<p>el grupo control desarrolló clínica de A/IPLV en un 20%</p> <p>Los incrementos de peso, talla y perímetro cefálico fueron normales en todos los casos.</p>	
Kjellman et al (36)	<p>ensayo aleatorizado no ciego</p> <p>aleatorizan 48 recién nacidos con historia biparental de atopia confirmada, tras abandono de la lactancia materna, 23 a leche de soja (9 meses o más) y 25 a leche de vaca</p> <p>Examen clínico al nacimiento y al 1, 3, 6, 9, 12, 18 y 36 meses</p> <p>Sangre venosa en cordón y a los 3, 9, 12, 18 y 36 meses para determinar IgE y anti IgE y anti IgG frente a leche de vaca y soja</p>	<p>Desarrollo de enfermedad atópica</p> <p>Alergenicidad de las fórmulas</p>	<p>- En el desarrollo de enfermedades atópicas (dermatitis atópica, asma bronquial, rinitis alérgica, urticaria o alergia gastrointestinal) no se observaron diferencias entre los grupos</p> <p>- IgE sérica, IgE específica a leche de vaca, RAST y pruebas dérmicas sin diferencias entre los grupos</p> <p>- La IgG ab específica fue significativamente mayor en el grupo de leche de vaca a los 3 y 18 meses, pero no a los 3 años</p>	Jadad 2
Odelram et al (33)	<p>ensayo clínico aleatorizado simple ciego</p> <p>91 niños reclutados antes del nacimiento si cumplían: antecedentes de atopia en 1º o 2º grado, IgE en sangre de cordón ≥ 0.5 kU/l. Aleatorizan tras 6 meses de lactancia materna, 32 a hidrolizado de suero (Profilac) y 39 a fórmula adaptada. Los 20 restantes por haber recibido lactancia materna durante más de nueve meses formaron un grupo control y no participaron de los grupos de intervención</p> <p>Seguimiento hasta los 18 meses de edad</p>	<p>Síntomas de enfermedad atópica medidos a través de cuestionario a los familiares a los 3, 6, 12 y 18 meses</p> <p>Indicadores nutricionales: medidas antropométricas</p> <p>test cutáneo y IgE de muestra venosa</p>	<p>- la enfermedad atópica se desarrolló en el 55% de los niños aleatorizados (el 54% del total).</p> <p>La frecuencia de niños con enfermedad atópica fue similar en los tres grupos</p> <p>Los niveles de IgE anti leche de vaca fueron similares en los grupos y no hubo diferencias entre atópicos y no atópicos</p> <p>La frecuencia de diarrea, cólico de lactante, bronquitis y urticaria fueron similares en los tres grupos</p> <p>No hubo diferencias en la curva de peso, la talla fue superior en el grupo de lactancia materna ($p=0.02$)</p>	Jadad 5
Oldaeus et al(37)	<p>Ensayo aleatorizado simple ciego</p> <p>155 niños de alto riesgo (doble o simple herencia junto a $IgE \geq 0.5$ kU/l). Los que consumen la fórmula durante más de tres meses se aleatorizan al destete: 31 a fórmula altamente hidrolizada (N), 29 a</p>	<p>Antigenicidad y alergenidad de las fórmulas</p>	<p>- IgG a β-lactoglobulina: bajos en N y PH y altos en CM</p> <p>- IgE a leche de vaca : detectable en 2/30 del grupo N, 2/29 grupo PH y 21/32 en CM ($p<0.001$ vs N y PH)</p> <p>- Los niveles de IgE anti leche de vaca y β-lactoglobulina fueron significativamente mayores en los niños con diag-</p>	Jadad 2

	parcialmente hidrolizada(PH) y 34 a fórmula regular (CM). Se analizan las muestras de 94 niños, tomadas a los 9 meses		nóstico de atopía a los 9 y 18 meses que en los sanos	
Vandenplas et al (34)	Ensayo aleatorizado doble ciego 75 niños reclutados al nacimiento. criterios de inclusión: no lactancia materna y historia familiar de atopía en 1º o 2º grado. Tras pérdidas y abandonos aleatorizan 28 a lactancia con suero parcialmente hidrolizado(WH) (caseína/suero: 0/100) y 30 a fórmula adaptada (AF)(caseína/suero:40/60). Seguimiento hasta los 5 años. Evaluación: cada mes, los seis primeros meses y posteriormente cada seis meses	Sintomatología de sensibilidad a PLV, IgE específica a PLV. Alergenicidad de las fórmulas	- A los seis meses la prevalencia de síntomas sugestivos de atopía fue menor en el grupo WH (p:0.002) - A los doce meses la incidencia de ecczema fue menor en el grupo WH y la prevalencia de sensibilidad a PLV fue del 11% en WH (uno en los primeros seis meses y dos entre 6 y 12) y del 33% en AF, p: 0.006; - Entre 1 y 5 años no se detectaron diferencias entre ambos grupos de intervención - A los doce meses la prevalencia de sensibilidad a PLV era del 11% en el grupo de hidrolizado parcial y del 33% en los de fórmula adaptada.	Jadad 4
Zeiger y Heller (5)	Ensayo aleatorizado no ciego Se aleatorizan 103 niños a grupo de tratamiento profiláctico (tto dietético en el tercer trimestre de embarazo y lactancia y leche altamente hidrolizada (Nutramigen) hasta los 12 meses) y 185 a grupo control.	Prevalencia de período (PP) y acumulada (PA) de enfermedad atópica Marcadores inmunológicos	a los 12 meses - PA de atopía menor en el grupo profiláctico (p= 0.03) por descenso de la prevalencia de dermatitis atópica, urticaria y enfermedad gastrointestinal asociadas a alergia alimentaria. - Las prevalencias de rinitis alérgica, asma y pruebas cutáneas para aeroalergenos no cambiaron	Jadad 5
Zeiger y Heller (26)	Ensayo aleatorizado no ciego Segunda fase: evaluación a los siete años Uso de leche hidrolizada hasta los 12 meses Grupo de tto profiláctico: 59 (57% de la asignación); grupo control 106 (57%)	Prevalencia de período (PP) y acumulada (PA) de enfermedad atópica Marcadores inmunológicos	a los 7 años - la PP y PA para alergias no alimentarias fueron similares para los dos grupos - la PP para alergias alimentarias no mostró diferencias, pero la acumulada fue menor en el grupo de tto profiláctico, por un descenso de la de período en el primer año - la PP de los test cutáneos y la media geométrica de la IgE fue similar en ambos grupos - la PP de rinitis alérgica y asma fue el doble en los niños que habían tenido alergias alimentarias	Jadad 5

REFERENCIAS

- (1) Host A, Jacobsen HP, Halken S, Holmenlund D. The natural history of cow's milk protein allergy/intolerance. *Eur J Clin Nutr* 1995; 49 Suppl 1: S13-S18.
- (2) Martín Estaban M, Boné Calvo J, Martorell Aragonés A, Nevot Falcó S, Plaza Martín AM. Reacciones adversas a proteínas de leche de vaca. *Pediatrka* 1998; 18: 319-354.
- (3) Walker-Smith JA. Cow milk-sensitive enteropathy: Predisposing factors and treatment. *J Pediatr* 1992; 121: S111-S115.
- (4) Saarinen UM, Kajosaari M. Breastfeeding as prophylaxis of atopic disease: prospective follow-up study until 17 years old. *Lancet* 1995; 346: 1065-1069.
- (5) Zeiger RS, Heller S, Mellon MH, Forsythe AB, O'Connor RD, Hamburger RN et al. Effect of combined maternal and infant food-allergen avoidance on development of atopy in early infancy: a randomized study. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 84: 72-89.
- (6) ESPGAN. Committee on Nutrition: Comment on the composition of soy protein based infant and follow-up formulas. *Acta Paediatr Scand* 1990; 79: 1001-1005.
- (7) Martín Esteban M, Garcia-Ara MC, Banque Molas M, Boyano-Martinez MT, Martín Muñoz F, Diaz-Pena JM. Evaluation of an extensively hydrolyzed casein-whey protein formula in immediate cow's milk protein hypersensitivity. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998; 26: 398-401.
- (8) American Academy Pediatrics. Committee on Nutrition. Soy Protein-based formulas: Recommendations for use in infant feeding. *Pediatrics* 1998; 101: 148-153.
- (9) Soy protein formula. The Australian College of Paediatrics. *J Paediatr Child Health* 1998; 34: 318-319.
- (10) Comité de nutrition de la Société Française de Pédiatrie. Utilisation des formules à charge antigénique réduite. *Arch Pediatr* 2000; 7: 302-306.
- (11) Kleinmanm RE, Bahna S, Powell GF, Sampson HA. Use of infant formulas in infants with cow milk allergy. A review and recommendations. *Pediatr Allergy Immunol* 1991; 2: 146-155.

- (12) Businco L, Dreborg S, Einarsson R, Giampietro PG, Host A, Keller KM et al. Hydrolysed cow's milk formulae. Allergenicity and use in treatment and prevention. An ESPACI position paper. European Society of Pediatric Allergy and Clinical Immunology. *Pediatr Allergy Immunol* 1993; 4: 101-111.
- (13) McLeish CM, MacDonald A, Booth IW. Comparison of an elemental with a hydrolysed whey formula in intolerance to cows' milk. *Arch Dis Child* 1995; 73: 211-215.
- (14) Hill DJ, Cameron DJ, Francis DE, Gonzalez-Andaya AM, Hosking CS. Challenge confirmation of late-onset reactions to extensively hydrolyzed formulas in infants with multiple food protein intolerance. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 96: 386-394.
- (15) Dalmau Serra J. Utilización de fórmulas alimentarias especiales. Aspectos nutricionales (editorial). *Pediatrika* 1998; 18: 311.
- (16) Aggett PJ, Haschke F, Heine W, Hernell O, Koletzko B, Rey J et al. Comment on antigen-reduced infant formulae. ESPGAN Committee on Nutrition [see comments]. *Acta Paediatr* 1993; 82: 314-319.
- (17) Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Guía de Práctica clínica de Nutrición Enteral Domiciliaria.. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 1998.
- (18) Baumgartner M, Brown CA, Excl BM, Secretin MC, Van't Hof M, Haschke F. Controlled trials investigating the use of one partially hydrolyzed whey formula for dietary prevention of atopic manifestation until 60 months of age: an overview using meta-analytical techniques. *Nutrition Research* 1998; 18: 1425-1442.
- (19) Scarlett J, Young Y. Dietary avoidance of cow's milk proteins for preventing asthma in children (protocol). The Cochrane Library (CD-ROM) Issue 1 2000. Oxford:Update Software; 2000.
- (20) Jadad AR, Moore A, Carrol D, Jenkinson C, Reynolds JM, Gavaghan DJ et al. Assessing the Quality of Reports of Randomized Clinical Trials: Is Blinding Necessary. *Control Clin Trials* 1996; (17): 1-12.
- (21) Jovell AJ, Navarro-Rubio MD. Evaluación de la Evidencia Científica. *Med Clin (Barcelona)* 1995; 105: 740-743.
- (22) Halken S, Host A, Hansen LG, Osterballe O. Safety of a new, ultrafiltered whey hydrolysate formula in children with cow milk allergy: a clinical investigation. *Pediatr Allergy Immunol* 1993; 4: 53-59.
- (23) Isolauri E. The treatment of cow's milk allergy. *Eur J Clin Nutr* 1995; 49 Suppl 1: S49-S55.
- (24) Wallach J. Miscellaneous Diseases. In: Interpretation of Diagnostic Test. A Synopsis of Laboratory Medicine. 5th ed. Boston: Little Brown;1992. p. 694-714.

- (25) Isolauri E, Sutas Y, Makinen KS, Oja SS, Isosomppi R, Turjanmaa K. Efficacy and safety of hydrolyzed cow milk and amino acid-derived formulas in infants with cow milk allergy. *J Pediatr* 1995; 127: 550-557.
- (26) Zeiger RS, Heller S. The development and prediction of atopy in high-risk children: follow-up at age seven years in a prospective randomized study of combined maternal and infant food allergen avoidance. *Journal of Allergy & Clinical Immunology* 1995; 95: 1179-1190.
- (27) Galli E, Chini L, Paone F, Moschese V, Knafelz D, Panel P et al. [Clinical comparison of different replacement milk formulas in children with allergies to cow's milk proteins. 24-month follow-up study] Comparazione clinica di differenti formule di latte sostitutivo in bambini con allergia alle proteine del latte vaccino. Follow-up a 24 mesi. *M-
nerva Pediatr* 1996; 48: 71-77.
- (28) Verwimp JJ, Bindels JG, Barents M, Heymans HS. Symptomatology and growth in infants with cow's milk protein intolerance using two different whey-protein hydrolysate based formulas in a Primary Health Care setting. *Eur J Clin Nutr* 1995; 49 Suppl 1: S39-S48.
- (29) Hill DJ, Hudson IL, Sheffield LJ, Shelton MJ, Menahem S, Hosking CS. A low allergen diet is a significant intervention in infantile colic: results of a community-based study. *Journal of Allergy & Clinical Immunology* 1995; 96 (:6 Pt 1): 886-892.
- (30) Isolauri E, Sutas Y, Makinen-Kiljunen S, Oja SS, Isosomppi R, Turjanmaa K. Efficacy and safety of hydrolyzed cow milk and amino acid-derived formulas in infants with cow milk allergy. *Journal of Pediatrics* 1995; 127: 550-557.
- (31) Sampson HA, Bernhisel BJ, Yang E, Scanlon SM. Safety of casein hydrolysate formula in children with cow milk allergy [see comments]. *J Pediatr* 1991; 118 (4 Pt 1): 520-525.
- (32) Chandra RK. Five-year follow-up of high-risk infants with family history of allergy who were exclusively breast-fed or fed partial whey hydrolysate, soy, and conventional cow's milk formulas [see comments]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997; 24: 380-388.
- (33) Odelram H, Vanto T, Jacobsen L, Kjellman NI. Whey hydrolysate compared with cow's milk-based formula for weaning at about 6 months of age in high allergy-risk infants: effects on atopic disease and sensitization. *Allergy* 1996; 51: 192-195.
- (34) Vandenplas Y, Hauser B, Van den BC, Clybouw C, Mahler T, Hachimi IS et al. The long-term effect of a partial whey hydrolysate formula on the prophylaxis of atopic disease. *Eur J Pediatr* 1995; 154: 488-494.
- (35) Halken S, Host A, Hansen LG, Osterballe O. Preventive effect of feeding high-risk infants a casein hydrolysate formula or an ultrafiltrated

- whey hydrolysate formula. A prospective, randomized, comparative clinical study. *Pediatr Allergy Immunol* 1993; 4: 173-181.
- (36) Kjellman MN, Johansson GO. Soy versus cow's milk in infants with a biparenteral history of atopic disease: development of atopic disease and immunoglobulins from birth to 4 years of age. *Clin Allergy* 1979; 9: 347-358.
- (37) Oldaeus G, Bjorksten B, Jenmalm MC, Kjellman NI. Cow's milk IgE and IgG antibody responses to cow's milk formulas. *Allergy* 1999; 54: 352-357.
- (38) Paganus A, Juntunen BK, Savilahti E. Follow-up of nutritional status and dietary survey in children with cow's milk allergy. *Acta Paediatr* 1992; 81: 518-521.
- (39) Madsen CD, Henderson RC. Calcium intake in children with positive IgG RAST to cow's milk. *J Paediatr Child Health* 1997; 33: 209-212.
- (40) Behrman R.E. Inmunidad, Alergia y Enfermedades relacionadas. In: Behrman RE, editor. *Nelson. Tratado de Pediatría* (14^a ed). Madrid: Interamericana-McGraw-Hill; 1992. p 721-724.
- (41) Hill DJ, Bannister DG, Hosking CS, Kemp AS. Cow milk allergy within the spectrum of atopic disorders. *Clin Exp Allergy* 1994; 24: 1137-1143.
- (42) Pachter LM. Cuestiones éticas y culturales en Pediatría. In: Behrman RE, editor. *Nelson. Tratado de Pediatría* (14^a ed). Madrid: Interamericana-McGraw-Hill; 1992. p 7-14.
- (43) Jacobsson I, Lindberg T, Benediktsson B, Hansson BG. Dietary bovine beta-lactoglobulin is transferred to human milk. *Acta Paediatr Scan* 1985; 74: 342-345.
- (44) McQuay HJ, Moore RA, Eccleston C, Morley S, de C Williams AC. Systematic review of outpatient services for chronic patient control. *Health Technol Assessment* 1997; 1(6).