



UNIVERSIDAD DE VALLADOLID

Facultad de Enfermería de Soria



Facultad de Enfermería de Soria

GRADO EN ENFERMERÍA

Trabajo Fin de Grado

Curso 2018/2019

Eficacia de las fórmulas sustitutivas administradas a niños y/o lactantes con alergia a la proteína de la leche de vaca. Revisión Bibliográfica

Estudiante: Cristina Martínez Martínez

Tutelado por: Lucía Pérez Gallardo

Soria, 24 de mayo de 2019

RESUMEN

Introducción: la alergia a la proteína de la leche de vaca (APLV) es muy frecuente en el lactante y el niño pequeño. Los casos en nuestro país han aumentado durante los últimos años. La dieta de eliminación de la leche de vaca y la sustitución de este alimento por una fórmula infantil se considera el tratamiento actual más recomendado. Por ello, se plantea como objetivo mostrar la evidencia científica disponible sobre la eficacia de las diferentes fórmulas alimentarias administradas a niños y/o lactantes con APLV y conocer el papel de enfermería en este trastorno.

Metodología: revisión bibliográfica narrativa de las fuentes documentales: PubMed, CINAHL, SciELO y CUIDEN Plus para la búsqueda de información publicada en los últimos diez años que estudie la administración de fórmulas infantiles experimentales y que contemple el papel de enfermería en la APLV.

Resultados: se seleccionaron doce artículos, de los cuales nueve eran estudios clínicos que testaban fórmulas infantiles experimentales y tres revisiones bibliográficas en las que se hace referencia a la función educativa y de seguimiento desde enfermería en los lactantes y niños con APLV. Los criterios que se tienen en cuenta para garantizar la seguridad de las fórmulas cumplen con la reglamentación europea. Las pruebas diagnósticas que más se utilizan son la medición de la IgE, seguida de la prueba del pinchazo de la alergia. Los marcadores utilizados para medir la eficacia de las fórmulas fueron, principalmente, la tolerancia y la propiedad hipoalergénica de las fórmulas.

Conclusiones: en la actualidad se estudian fórmulas infantiles que varían ampliamente en el origen de su composición y características individuales. Todas las fórmulas testadas demuestran ser eficaces utilizando distintas pruebas diagnósticas y marcadores para tratar a los niños y/o lactantes con APLV. Enfermería ejerce un papel fundamental en la educación y el seguimiento de los lactantes y niños con APLV.

Palabras clave: alergia, enfermería, fórmula, proteína de la leche de vaca.

ABSTRACT

Introduction: the cow's milk protein allergy (CMPA) is a frequent allergy in the infant y the toddler. The cases in our country have increased for the last years. The elimination diet from cow's milk and the substitution of this feed due to a childish formula is considered nowadays the treatment most recommended. So, the objective is to show the scientific evidence which is available about the efficiency of the different feed formulas administrated to children or infants with CMPA and think about the role of nursery in this disease.

Methods: bibliography narrative revision from the documentary sources: Pubmed, CINAHL, SciELO y CUIDEN Plus for the research of information published in the last ten years that studies the administration of experimental infant formulas and that talks about the role of nursery in the CMPA.

Results: we have selected twelve articles, nine clinical studies that tested experimental infant formulas and three bibliographic reviews in which we found reference the educational role and the evaluation of nursery in infants and children with CMPA. The safety criterion of the formulas were the established by the european regulation. The diagnostical procedures that are used the most are the measuring of the IgE, following by the proof of the skin prick test. The signs used to measure the efficiency of the formulas were, mainly, the tolerance and the hypoallergenic property of the formulas.

Conclusions: nowadays we study infant formulas that vary wildly in the origen of composition and individual characteristics. All the formulas tested show to be effective using different diagnostical evidences and scoreboards to treat the infants and toddlers with CMPA. Nursing plays an important role in the education and evaluation of the infants and children with CMPA.

Keywords: *"allergy", "nursing", "formula", "cow's milk protein"*

ÍNDICE

1. Introducción	[1-7]
1.1 Reacciones adversas a alimentos	[1]
1.2 Alergia alimentaria a la proteína de la leche de vaca	[2-7]
1.2.1 Prevalencia	[3]
1.2.2 Fisiopatología	[3]
1.2.3 Factores predisponentes	[3-4]
1.2.4 Patogenia	[4]
1.2.5 Diagnóstico	[4-5]
1.2.6 Tratamiento	[5-7]
2. Justificación del tema	[7]
3. Objetivos.....	[7]
4. Metodología	[9]
5. Resultados y discusión.....	[10-16]
5.1 Selección de artículos	[10]
5.2 Estudios clínicos.....	[10]
5.2.1 Objetivos de los estudios.....	[10]
5.2.2 Fórmulas infantiles y criterios de seguridad	[10-11]
5.2.3 Características y criterios de selección de las muestras	[11-12]
5.2.4 Pruebas realizadas en la muestra.....	[13-14]
5.2.5 Resultados y limitaciones de los estudios	[14-15]
5.3 El papel de enfermería en la APLV en lactantes y niños pequeños.....	[16-17]
6. Conclusiones.....	[17]
7. Bibliografía.....	[18-19]
Anexos	[20-29]
1. Manifestaciones clínicas de la APLV.....	[20-21]
2. Pruebas diagnósticas de la APLV	[22-23]
3. Estrategia de búsqueda	[24-25]
4. Artículos seleccionados y descritos	[26-29]

ÍNDICE DE TABLAS Y GRÁFICOS

Tabla 1. Clasificación de las diferentes reacciones adversas a alimentos (RAA) no tóxicas.....	[1]
Tabla 2. Comparación entre la alergia a la proteína de la leche de vaca no mediada por IgE y la intolerancia a la lactosa.....	[2]
Gráfico 1. Diagrama de flujo de la búsqueda bibliográfica	[8]

LISTADO DE ABREVIATURAS

AA: Alergia Alimentaria

AAP: Asociación Americana de Pediatría

AEP: Asociación Española de Pediatría

APLV: Alergia a la Proteína de la Leche de Vaca

BLG: Beta-Lactoglobulina

CoMISS: *Cow's Milk-related Sympton Score* (Sistema de Puntuación de Síntomas relacionados con la Leche de Vaca)

DBPCFC: *Double Blind Placebo Control Food Challenge* (Prueba Alimentaria de Doble Ciego Controlada con Placebo)

EACII: *European Academy of Allergy and Clinical Immunology* (Academia Europea de Alergología e Inmunología Clínica)

ESPAIC: *European Society of Pediatric Allergy and Clinical Immunology* (Sociedad Europea de Alergia Pediátrica e Inmunología Clínica)

FSA: *Food Standards Agency* (Agencia de Normas Alimentarias)

IgE: Inmunoglobulina E

IMC: Índice de Masa Corporal

IL: Intolerancia a la Lactosa

OMS: Organización Mundial de la Salud

PCE: Proteína Catiónica del Eosinófilo

RAA: Reacciones Adversas a Alimentos

SEICAP: Sociedad Española de Inmunología Clínica y Alergia Pediátrica

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Reacciones adversas a alimentos

Las reacciones adversas a alimentos (RAA) se definen como las respuestas clínicas anormales producidas tras la ingesta, contacto o inhalación de un alimento, derivado u aditivo de este (1,2).

Según el mecanismo de acción por el que estas reacciones se producen, se clasifican en dos grupos, las RAA tóxicas y las RAA no tóxicas (2,3).

- RAA tóxicas: La respuesta clínica no depende del individuo, sino debidas a la ingesta de una sustancia tóxica generada o añadida al propio alimento.
- RAA no tóxicas: La respuesta clínica depende del individuo (2). A su vez, se dividen en las RAA no tóxicas no mediadas por el sistema inmunológico y las RAA mediadas por el sistema inmune (Tabla 1).

Las RAA no mediadas por el sistema inmunológico son más comunes que las mediadas por este (3). Pueden deberse a mecanismos metabólicos (intolerancia a la lactosa), tóxicos, farmacológicos o indefinidos (1,3).

En las RAA mediadas por el sistema inmune adaptativo, se distinguen cuatro tipos numerados del I-IV. En el tipo I la inmunoglobulina E (IgE) es el anticuerpo responsable de la reacción (3), mientras que el resto ocurre por medio de mecanismos inmunológicos diferentes (2).

Por otro lado, las alergias alimentarias (AA) consisten en RAA con una respuesta inmune específica tras la exposición a las proteínas de un alimento determinado (1,3).

Por tanto, la alergia alimentaria a la proteína de la leche de vaca (APLV), consistirá en una reacción inmune específica a esta proteína. Esta reacción puede ser mediada por anticuerpos IgE, mecanismos inmunes donde no interviene la IgE y mecanismos mixtos, cursando con signos y síntomas clínicos (4,5) que dependerán del mecanismo de acción y que aparece reflejado en el ANEXO 1.

Tabla 1. Clasificación de las diferentes reacciones adversas a alimentos (RAA) no tóxicas (3).

Reacciones adversas a los alimentos no tóxicas		
No mediadas por el sistema inmune	Mediadas por el sistema inmune	
- Enzimáticas (intolerancia a la lactosa) - Farmacológicas	Sistema inmune innato (Complemento, receptores tipo Toll)	Sistema inmune adaptativo - Tipo I (mediadas por IgE) - Tipo II-IV (no mediadas por IgE)

1.2 Alergia alimentaria a la proteína de la leche de vaca

Es importante realizar una distinción entre la APLV y la intolerancia a la lactosa (IL).

En 2001, la Academia Europea de Alergología e Inmunología Clínica (EACII) propuso denominar a las RAA como “hipersensibilidad a alimentos” y definió como “hipersensibilidad a alimentos no alérgica” al resto de reacciones adversas, que anteriormente eran llamadas intolerancias alimentarias y eran motivo de confusión (2,6).

La IL se debe a una reducción en la capacidad de digerir la lactosa, un azúcar. Los síntomas son exclusivamente intestinales (dolor abdominal, hinchazón, flatulencias y diarrea). Los niños expuestos a la leche de vaca con síntomas gastrointestinales tienen más probabilidad de presentar APLV que intolerancia a la lactosa.

En la Tabla 2 se exponen los síntomas, mecanismo, método diagnóstico y reacciones alérgicas asociadas a la APLV no mediada por IgE y a la IL, al ser los dos trastornos comúnmente confundidos entre sí (7).

Tabla 2. Comparación entre la alergia a la proteína de la leche de vaca no mediada por IgE y la intolerancia a la lactosa (7).

	Alergia a la proteína de la leche de vaca no mediada por IgE	Intolerancia a la lactosa
Síntomas	Gastrointestinales, cutáneos o respiratorios	Únicamente intestinales (dolor, flatulencias, diarrea)
Mecanismo	Reacción inmune a la proteína de la leche de vaca	No inmune. Reducción de la habilidad para digerir la lactosa
Método diagnóstico	Dieta de exclusión a la leche de vaca, y después reintroducción. La mejora de la sintomatología puede tomar entre 4-6 semanas	Dieta de exclusión de la lactosa y después reintroducción. Normalmente se produce una mejora tras 48h de exclusión
Recomendaciones dietéticas	Una dieta libre de leche de vaca. Excluyendo a la leche de vaca y sus derivados. Se considera la adquisición de tolerancia y se introducen, por ejemplo, productos horneados después de 6 meses	Dieta baja en lactosa, excluyendo la leche de vaca y alimentos que la contengan, aunque algunos individuos pueden tolerar cantidades bajas. Si la intolerancia es secundaria, debería resolverse en 6 semanas

1.2.1 Prevalencia

La APLV es la alergia alimentaria más frecuente en los lactantes y el niño pequeño (8). Esto es debido a que la proteína de la leche de vaca es uno de los primeros antígenos con los que tienen contacto (4,5).

La incidencia en la población infantil a nivel mundial es de 2,7-5% (5), ocupando el segundo lugar de causa de AA después del huevo (6). Los casos de APLV son mayores en los países desarrollados que en aquellos en vías de desarrollo (9). En nuestro país la APLV afecta a una cuarta parte de los niños que sufren una AA (8).

Los lactantes y niños con hipersensibilidad inmediata a la proteína de la leche de vaca suelen presentar un diagnóstico favorable. Los casos de alergia no mediados por la IgE son superados con mayor rapidez que aquellos que sí son mediados por esta inmunoglobulina (4,8). El 80 % consigue tolerancia clínica a los cinco años (4). Si a los cinco años no se ha logrado la tolerancia muy pocos la lograrán tras este periodo (4,8).

1.2.2 Fisiopatología

En condiciones normales, una serie de mecanismos inmunitarios permiten la ingesta de antígenos alimentarios sin provocar una respuesta inmunológica, este proceso es conocido como “tolerancia oral” (4).

De esta manera, una vez atravesada la barrera intestinal, los alérgenos alimentarios son procesados por células presentadoras de antígenos, estimulando la producción de células T reguladoras y macrófagos (1).

En el proceso alérgico se produce una alteración del balance de células T reguladoras, provocando una respuesta inflamatoria mediada por linfocitos Th1 Y Th2 (4).

El proceso alérgico a la proteína de la leche de vaca es provocado en dos fases, la sensibilización y la cronificación (3,4). En la sensibilización se induce la respuesta inmune del organismo debido a una primera exposición con el alérgeno, donde se crean IgE específicas para las proteínas de la leche. En la cronificación ocurre la respuesta alérgica aguda debido a la unión de estas IgE con el antígeno, presentando una magnitud y manifestaciones clínicas variables (4).

La sensibilización es más común en la primera etapa de la vida (2), debido a la inmadurez del sistema inmunológico y de la función de barrera del aparato digestivo (2,5). A pesar de que normalmente esta se produce por vía directa, también sería posible un primer contacto través de la lactancia materna, por vía transplacentaria (4,9), o cutánea (cremas o toallitas que podrían contener la proteína) (4).

1.2.3 Factores predisponentes

La alergia depende de la interacción de una serie de factores genéticos (historia familiar de atopía, asma, o dermatitis atópica) y ambientales (dieta, tipo de parto, exposición al humo del tabaco) en los primeros meses de vida (1,4).

La microbiota intestinal se considera indispensable para lograr la tolerancia oral, ya que es responsable de la formación del sistema inmunitario adaptativo. Que el desarrollo de esta flora intestinal se produzca de forma efectiva dependerá de

antecedentes neonatales como el tipo de parto, la prematuridad, el uso de antibióticos y la alimentación inicial del individuo (4,5).

Además del epitelio intestinal, características como la estabilidad del alérgeno, los componentes no alérgicos de la matriz del alimento y la presencia de coadyuvantes también pueden ser determinantes en el proceso de sensibilización (3).

1.2.4 Patogenia

En cada alimento es posible encontrar alérgenos mayores y otros menores y por tanto secundarios. El alérgeno mayor es aquel que es reconocido por anticuerpos IgE con más del 50% de frecuencia entre individuos positivos a la fuente alérgica, sin estar relacionado con la gravedad de la reacción que pueda desencadenar (6). Estos alérgenos suelen corresponder a proteínas o glicoproteínas presentes en los alimentos de forma natural (2).

La leche de vaca contiene más de cuarenta proteínas, todas ellas alérgenos potenciales. El 80% de estas son caseínas, y el otro 20% corresponde a las séricas. Las proteínas usualmente reconocidas como alérgenos de la leche de vaca son las que encontramos en mayor cantidad: caseínas, Beta- Lactoglobulina y Alfa-Lactoalbúmina (8). La proteína sérica Beta-Lactoglobulina (BLG) no se halla dentro de la especie humana, por lo que se ha considerado que, debido a la presencia de esta en cantidades de microgramos dentro de la leche materna, podría ser la proteína causante del mayor número de sensibilizaciones (4,8).

1.2.5 Diagnóstico

Para que la sospecha de APLV sea confirmada o descartada, el primer paso será realizar una revisión de la historia clínica y un examen físico del paciente. Después, se procederá a realizar un procedimiento diagnóstico (8, 10, 11).

Existen diferentes procedimientos diagnósticos para comprobar la existencia de APLV en el lactante y el niño pequeño, siendo el diagnóstico de eliminación de la proteína de la leche de vaca, con la subsiguiente prueba oral a la leche de vaca el más utilizado y recomendado.

- Diagnóstico de eliminación de la proteína de la leche de vaca

Si los síntomas son relevantes y la APLV es probable, la eliminación de la proteína de la leche de vaca (en la dieta del niño o en la de la madre si se encuentra amamantando) debe ser iniciada por un período de tiempo limitado.

La duración dependerá de las manifestaciones y deberá mantenerse el menor tiempo posible, pero el suficiente para juzgar si los síntomas clínicos se han resuelto o no, o si han pasado a ser estables. Este rango va de tres a cinco días en reacciones clínicas inmediatas (angioedema, vómitos) o de una a dos semanas en manifestaciones tardías (exacerbación del eczema, sangrado rectal). Si no se da una mejora en los síntomas durante ese periodo, la APLV es poco probable, aunque pueda haber excepciones (11).

- Proceso de prueba oral a la proteína de la leche de vaca

Tras la confirmación documentada de una significativa mejora en la eliminación dietética, el diagnóstico de APLV debe ser confirmado por una prueba estándar oral realizada bajo supervisión médica.

La prueba alimentaria de doble ciego controlada con placebo (DBPCFC) es la prueba más específica y referencia estándar para el diagnóstico de la APLV (11).

En esta prueba el paciente consume progresivamente cantidades de proteína de leche de vaca que se van incrementando. La prueba se para si muestra reacciones adversas (prueba positiva) o hasta que una cantidad considerable ha sido consumida sin reacciones (prueba negativa). Será más fácil clasificarla como positiva cuanto más pronto aparezcan los síntomas y cuanto mayor sea el número de órganos afectados. Además, es útil para determinar la mínima dosis necesaria para una reacción alérgica aguda (10). Presenta varias desventajas ya que requiere tiempo, el coste es elevado, sólo puede ser realizada bajo control médico y conlleva el riesgo de que se pueda inducir al paciente a reacciones anafilácticas severas (3, 10, 11).

El resto de los procedimientos diagnósticos para la APLV aparecen explicados, junto a sus ventajas e inconvenientes, en el ANEXO 2.

1.2.6 Tratamiento

La evitación estricta de la leche de vaca es la estrategia más segura para el manejo de la APLV (8, 11, 12), tanto para la mediada por IgE como no mediada por IgE.

La restricción dietética deberá ser diseñada para cumplir los requerimientos nutricionales de cada paciente por un dietista experimentado. Debe promoverse un contacto regular con el profesional para el ajuste de la dieta, ya que la tolerancia podría variar con el tiempo y el niño podría superar su alergia (12).

Una fórmula de sustitución será necesaria para conseguir los requerimientos nutricionales del lactante o niño con APLV.

- Lactantes menores de doce meses: el lactante deberá mantener la dieta de eliminación usando una fórmula terapéutica. La elección de la fórmula dependerá del potencial alérgico residual, la composición, el coste, la disponibilidad, la aceptación del lactante y la presencia de datos clínicos que confirmen su eficacia.
- Niños mayores de doce meses: el niño precisará de un consejo nutricional individualizado para asegurar si el aporte de nutrientes en la dieta de eliminación es suficiente o si una fórmula o suplementos son necesarios para conseguir un crecimiento normal (11). Los niños jóvenes necesitan una monitorización más regular debido a que sus dietas cambian rápidamente según aumentan su edad (12).

Existen varias alternativas para los lactantes/niños con APLV. Los familiares y/o personas a cargo deberán ser aconsejados de cuál es la mejor fórmula o sustitutivo

para usar, teniendo en cuenta el tipo de reacción, su severidad, la edad del pacientes, religión, cultura, palatabilidad, etc. También se les deberá aportar datos acerca de la seguridad, el coste-efectividad y la disponibilidad de las diferentes fórmulas (12).

Sustitutivos a la leche de vaca:

Fórmulas parcialmente hidrolizadas: no se ha comprobado que sean hipoalergénicas (toleradas por un 90% de los sujetos con APLV) y por lo tanto no están recomendadas para su tratamiento, pero podrían tener un rol preventivo en la APLV en lactantes de alto riesgo incapaces de tener una lactancia materna exclusiva. Esta prevención podría ser equivalente (no menor) a la de los lactantes amamantados (12).

Fórmulas extensivamente hidrolizadas: en los documentos de la Sociedad Europea de Alergia Pediátrica e Inmunología Clínica (ESPACI) y de la Sociedad Española de Inmunología Clínica y Alergia Pediátrica (SEICAP) se recomiendan las fórmulas extensivamente hidrolizadas para el tratamiento de la APLV.

Estas fórmulas derivan de la leche de vaca (8). Son especialmente recomendadas en los lactantes no amamantados, confirmándose mediante diferentes ensayos clínicos ser hipoalergénicas (8,12). Pueden producir reacciones adversas de forma excepcional (8). Las desventajas son su sabor, especialmente notorio por los lactantes mayores de cuatro meses, y su alto precio (12).

Fórmulas a base de aminoácidos esenciales: son fórmulas elementales a base a aminoácidos sintéticos (8). Recomendadas en lactantes no amamantados y niños con una conocida y severa APLV. Son completamente hipoalergénicas (12), por lo que no existe riesgo de que ocurra una reacción adversa (8).

Debido a su alto coste, se ha aconsejado su uso en circunstancias específicas, en lactantes con APLV con síntomas severos y comprometidos para la vida, pacientes con síntomas continuos alimentados con una fórmula extensamente hidrolizada, lactantes con un severo retraso en el crecimiento y donde una rígida dieta de exclusión de la madre ha fallado en resolver los síntomas del lactante (12). También se utilizan como primera opción en los casos de alergia alimentaria múltiple. Su principal inconveniente es su alto precio (8).

Fórmula con base de proteína de soja: la soja pertenece a la familia de las leguminosas, sus proteínas no tienen reactividad cruzada con las proteínas de la leche de vaca. En estudios a corto plazo se ha comprobado que desde el punto de vista nutricional se consideran adecuadas para niños, pero no para recién nacidos (8).

Debido a las restricciones del coste y la pobre aceptación del sabor de las fórmulas extensamente hidrolizadas en lactantes mayores, la fórmula a base de soja se ofrece comúnmente como sustituto (8,12).

Leche de otros mamíferos: existe una alta reactividad cruzada entre la leche de mamíferos (cabra, oveja, búfalo...) por lo que estas leches no son adecuadas para los lactantes/niños.

Leches de cereales: leches basadas en plantas, incluyendo el arroz y la leche de avena, no son nutricionalmente adecuadas por contener proteínas, calcio y hierro inapropiados. No son recomendadas como fórmula infantil única (12).

2. JUSTIFICACIÓN DEL TEMA

La APLV es muy frecuente en el lactante y el niño pequeño. El número de niños afectados por esta alergia ha aumentado en nuestro país durante los últimos años. Siendo la dieta de eliminación y la posterior sustitución de este alimento por una fórmula alimentaria el tratamiento actual más recomendado. Por ello he considerado conveniente conocer y analizar los estudios más recientes sobre el efecto de las fórmulas desarrolladas y administradas a lactantes y/o niños con APLV, así como reflexionar sobre el papel de la enfermería en la educación y seguimiento de este trastorno.

3. OBJETIVOS

Objetivo general

- Mostrar la evidencia científica disponible sobre la eficacia de las diferentes fórmulas alimentarias administradas a niños y/o lactantes con APLV y conocer el papel de enfermería en este trastorno.

Objetivos específicos

- Conocer las fórmulas alimentarias experimentales para tratar la APLV.
- Determinar los criterios que se tienen en cuenta para garantizar la seguridad de las fórmulas.
- Enumerar las pruebas diagnósticas y los marcadores utilizados para comprobar la eficacia de la fórmula administrada.
- Conocer la función de enfermería en el diagnóstico y manejo de la APLV en lactantes y niños.

4. METODOLOGÍA

La metodología de este corresponde a la de una revisión bibliográfica narrativa. Se han seleccionado un número determinado de artículos en los que se investigasen nuevas fórmulas infantiles para el tratamiento de lactantes y niños con APLV, así como el papel de enfermería en este trastorno.

La búsqueda bibliográfica se realizó en el periodo comprendido desde diciembre del 2018 a mayo del 2019. Como fuentes documentales se utilizaron la base de datos *MEDLINE* con el motor de búsqueda PubMed, la base de datos CINAHL, la biblioteca virtual SciELO y la base de datos CUIDEN Plus.

Por su especial relevancia también se utilizaron artículos encontrados el buscador Google Académico y guías obtenidas en la página web de la Asociación Española de Pediatría (AEP).

Previo a la búsqueda, se establecieron los criterios de inclusión y exclusión para la elección de los artículos.

Como criterios de inclusión se han tenido en cuenta:

- Artículos publicados en los diez últimos años (2008-2018).
- Artículos realizados en una muestra con edad comprendida entre cero meses y cuatro años que presentasen sospecha o APLV confirmada.
- Idioma de los artículos en inglés o castellano.
- Contenido de interés en base a los objetivos propuestos para el trabajo.

Se excluyeron de la selección las editoriales y los artículos de opinión que versasen sobre el tema.

Las palabras clave utilizadas como términos de búsqueda en castellano fueron alergia, vaca, leche, tratamiento, fórmula y leche artificial y las palabras clave en inglés “*allergy*”, “*cow*”, “*milk*”, “*treatment*”, “*formula*” y “*hydrolysed*”, conectadas por el operador booleano AND, siguiendo la estrategia de búsqueda en el ANEXO 3.

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Para cumplir los objetivos marcados se han analizado doce artículos seleccionados según se indica en el Gráfico 1. Todos estos artículos aparecen identificados y descritos en el ANEXO 4.

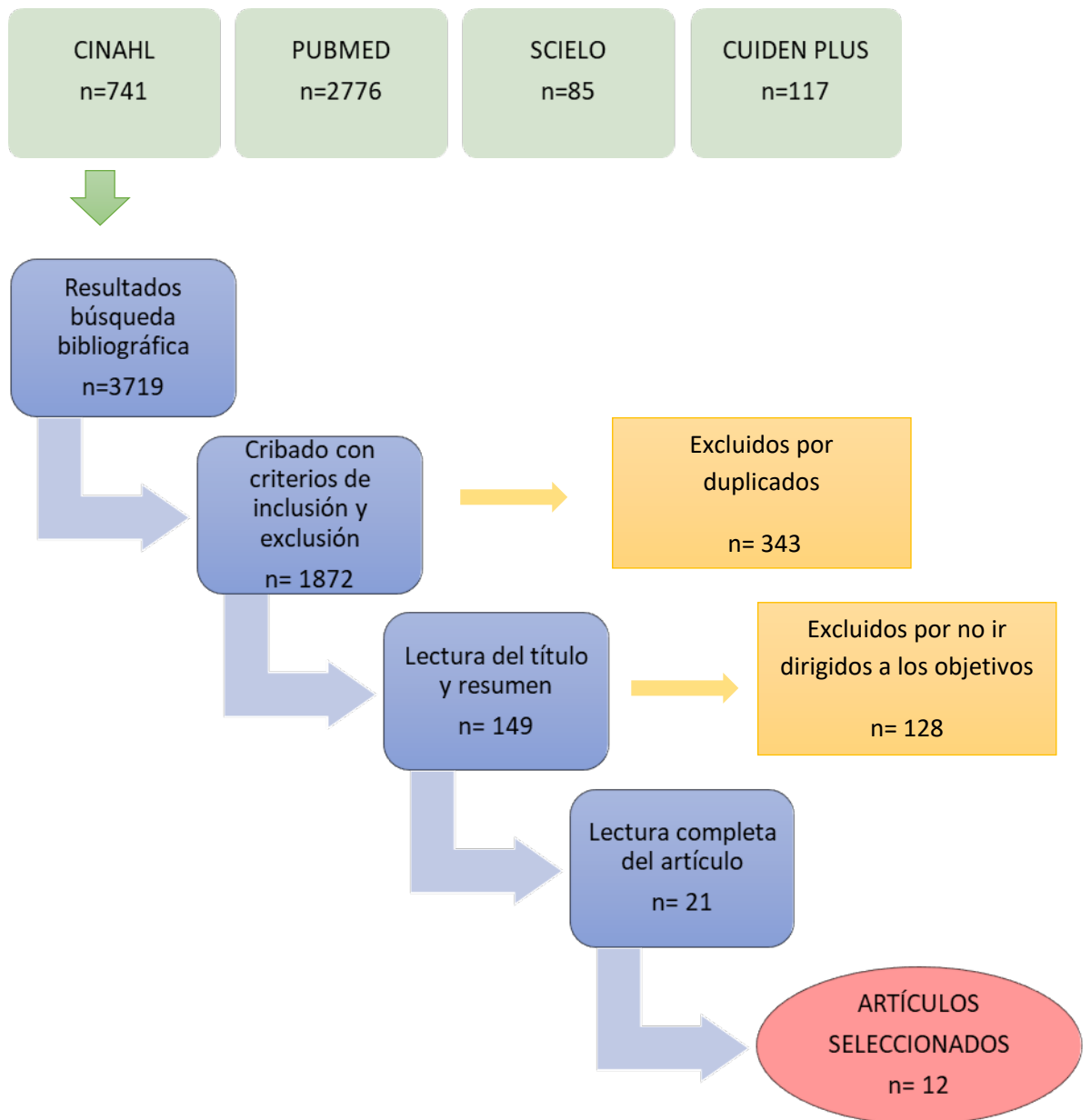


Gráfico 1. Diagrama de flujo de la búsqueda bibliográfica.

5.1 Selección de artículos

Para la revisión bibliográfica se seleccionaron un total de doce artículos, nueve estudios clínicos en los que las fórmulas infantiles testadas son administradas a personas y tres revisiones bibliográficas en las que se expone la función del personal sanitario y el papel de enfermería en lactantes y niños con APLV.

5.2 Estudios clínicos

Todos los estudios clínicos son prospectivos, es decir, longitudinales en el tiempo. Seis artículos son multicéntricos, donde los estudios se realizan en centros de diferentes localizaciones y/o países (13-18).

El método de doble ciego, donde ni el investigador ni los participantes conocen la fórmula administrada a cada sujeto, es utilizado en cinco estudios (13,15,17,19,20). Los cuatro artículos restantes son abiertos, ya que tanto los investigadores como los sujetos conocen la fórmula administrada (14,16,18,21).

Tres de los estudios son observacionales, en los que el investigador no interviene y se limita a medir las variables definidas (14,16,18). Seis llevan a cabo un sistema de aleatorización para agrupar a los participantes (13,15,17,19-21). Cuatro de los estudios aleatorizados son de control, en los que se utiliza una fórmula estándar comercial como placebo (15,19-21) y dos de ellos cruzados (19,20), donde los participantes actúan como su propio control al recibir todos los tratamientos del estudio en diferentes intervalos de tiempo. Cuatro de los artículos son paralelos, ya que las comparaciones se realizan entre los grupos de participantes creados y no de los participantes entre sí (13,15,17,21).

5.2.1 Objetivos de los estudios

El objetivo principal de todos los estudios es comprobar la eficacia, tolerancia, seguridad y/o propiedades hipoalergénicas de las fórmulas testadas en lactantes y/o niños pequeños con APLV mediante la realización de unas determinadas pruebas diagnósticas y la medición de una serie de marcadores.

5.2.2 Fórmulas infantiles y criterios de seguridad

Seis investigaciones realizan una comparativa entre dos fórmulas (13,15,17,19-21). Dos de los artículos someten dos fórmulas nuevas a estudio, comparando en uno de los casos dos fórmulas extensivamente hidrolizadas de base sérica y de caseína suplementadas con diferentes probióticos (13) y en el otro dos variantes de una misma fórmula extensivamente hidrolizada con base de caseína, su versión espesada y sin espesar (17).

Los cuatro restantes utilizan una fórmula estándar de control para la comparativa. Las fórmulas de estudio de estos artículos son una fórmula experimental con base de proteínas de arroz (21), con base de aminoácidos (15,20) y una fórmula con base de pollo (19).

Las fórmulas utilizadas como control son una fórmula extensivamente hidrolizada de base sérica (60%) y de caseína (40%) (21), una fórmula comercial a base de

aminoácidos (15) cuyos polímeros de glucosa son provenientes del maíz (20), y una fórmula comercial hidrolizada (19).

Además de la fórmula de control, uno de los estudios de control cruzado utiliza una fórmula a base aminoácidos para aclarar los posibles síntomas de APLV antes y durante el estudio (19).

Los tres estudios restantes no realizan comparativas. Estos evalúan la eficacia de una fórmula experimental a base de aminoácidos (14), una hidrolizada a base de caseína espesada (16), y una extensivamente hidrolizada con proteína de arroz (18).

La diferencia entre las dos fórmulas a base de arroz testadas en dos estudios es que una de ellas es parcialmente hidrolizada y está suplementada con lisina y treonina (18), mientras que la otra es extensivamente hidrolizada y está suplementada con lisina y triptófano (21).

Sólo cinco de las investigaciones hacen referencia a criterios de seguridad de sus fórmulas (16,18,19-21). Todas ellas cumplen con la regulación europea, y dos de ellas, además, afirman cumplir coordinadamente con las guías de la comisión internacional CODEX de normas alimentarias (19,20). En el estudio de Jarapinyo et al. (19) se realiza un estudio bacteriológico regular en su fórmula a base de pollo para confirmar su seguridad.

5.2.3 Características y criterios de selección de las muestras

La muestra seleccionada en los artículos varía en el número de participantes. El total de sujetos conforma un grupo ≤ 100 exceptuando el estudio de Vandenplas et al. (2), donde los participantes fueron 116. Dos investigaciones coinciden en una muestra de 32 sujetos (14,16), siendo el resto, por orden ascendente, 42 (18), 44 (20), 72 (17), 92 (21) y 100 (19) participantes.

En cuanto al rango de edad, varios coinciden seleccionando a sujetos de edades comprendidas entre 1-12 meses (14,16,19). Tres establecen como límite de edad los 6 meses, con un rango de 0-6 meses (18), de 0,5-6 meses (13), o menores a este límite (17), mientras que los otros eligen a infantes de entre 0-4 meses (20), de 1,1-10,1 meses (21) e infantes y niños de edad \leq a 4 años (15).

El criterio de inclusión principal de los artículos fue la sospecha (13,14,17) o confirmación de APLV (15,16,18,19-21) en los participantes. Las pruebas diagnósticas de APLV realizadas en la muestra difieren entre los estudios.

Cuatro artículos seleccionaron a los participantes en base a síntomas sugerentes de APLV (13,14,17,18). Tres utilizaron un sistema de puntuación basado en la presencia y combinación de síntomas: incomodidad general en forma de angustia persistente o cólicos (llanto/irritabilidad ≥ 3 h al día, al menos 3 días a la semana por un período $>$ a una semana), síntomas gastrointestinales (regurgitación, vómitos, diarrea, estreñimiento con/sin sarpullido perianal, sangre en heces), síntomas respiratorios (nariz que moquea, otitis media, tos crónica, sibilancias no relacionadas con una infección) o síntomas dermatológicos (dermatitis atópica, angioedema, urticaria no relacionada con infecciones agudas, toma de medicamentos y otros) de forma

exclusiva (17) o junto a la medición de la IgE y la prueba del pinchazo de la alergia (13) en caso de considerarse necesario (18). La otra investigación tuvo en cuenta una pérdida de peso ($\geq 0,5$ según el puntaje z de la OMS) y la presencia de al menos un síntoma alérgico persistente (dermatitis atópica, sangre en heces, diarrea, vómitos, sarpullido) en sujetos alimentados anteriormente con una fórmula hidrolizada (14).

Para el diagnóstico de APLV, tres investigaciones utilizan la prueba alimentaria de doble ciego controlada por placebo (DBPCFC) para su confirmación (16,19,20), mientras que tres realizan una prueba oral abierta (18) junto a otros métodos diagnósticos como la presencia de IgE específica, la prueba cutánea de alergia (21) y la prueba epicutánea en caso de considerarse necesario (15).

El estudio de Reche et al. (21) selecciona a los pacientes con APLV mediada por IgE, tomando como criterio de sospecha la aparición de reacciones inmediatas, principalmente urticaria, eritema y angioedema relacionados con el consumo de la proteína de leche de vaca antes de pasadas dos horas de consumo. Berni et al. (15) realiza una distinción entre los participantes con APLV mediada y no mediada por IgE, sin descartar a ninguno de los grupos. El resto no hace alusión a este criterio en la elección de la muestra, sin embargo, Vandenplas et al. (13) selecciona a participantes con APLV de leve a moderada porque compara dos fórmulas extensivamente hidrolizadas y en casos de APLV de alto riesgo las guías nutricionales recomiendan las fórmulas a base de aminoácidos.

Además del criterio de inclusión diagnóstico, algunos estudios establecen una serie de criterios de inclusión y exclusión complementarios.

Dos artículos establecen como criterio de inclusión el peso del infante, entre 2500-4500g (13) y ≥ 1500 g (14) de peso al nacer.

Cinco investigaciones presentan criterios de exclusión en la muestra, excluyendo a participantes que hubieran tomado anteriormente leche materna (13,16), una fórmula extensivamente hidrolizada (13,17) y participantes alimentados previamente con una fórmula hidrolizada sin mejora de los síntomas alérgicos, que rehusaran beber este tipo de fórmula en cualquier momento previo a la inclusión, que precisaran una fórmula a base de aminoácidos como recomendación pediátrica o que hubieran sido alimentados con la versión no espesada de la fórmula de estudio (16).

Tres hacen alusión a la exclusión de participantes que hubieran recibido un tratamiento médico que pudiera interferir en el estudio, sujetos con intolerancia a la lactosa, enfermedades del tracto gastrointestinal (13,15), enfermedades congénitas, enfermedades metabólicas (14,15), o participantes que hubieran experimentado reacciones anafilácticas anteriormente (17).

Algunos establecen criterios de exclusión específicos como la toma de antibióticos durante el estudio, padres o tutores que ya participaran o estuviesen participando en otro estudio (13), o sujetos con enfermedades autoinmunes, fibrosis quística y/o enfermedades crónicas pulmonares (15).

5.2.4 Pruebas realizadas en la muestra

El tiempo de introducción de la/s fórmula/s de estudio, las visitas de seguimiento varían ampliamente entre las diferentes investigaciones.

En el artículo de Reche et al. (21) se realizó una prueba inicial abierta de tolerancia a las fórmulas (nueva a base de arroz y comercial de control) introduciendo entre 120-150ml de una de ellas a cada grupo de participantes. Esta prueba inicial también es ejecutada por Berni et al. (15), administrando dosis sucesivas de una de las fórmulas (nueva a base de aminoácidos y comercial de control) cada 20 minutos, pero valorada por medio de una prueba de DBPCFC.

Ambos estudios observaron las posibles reacciones durante las primeras 24 horas tras la administración (15,21), anotando en uno de los casos las reacciones previas a las 2 horas de la administración como inmediatas y las posteriores como retardadas, ya que realiza una distinción entre los participantes con alergia mediada o no mediada por IgE (15). Si no se observaban reacciones durante estas primeras 24 horas, el sujeto debía tomar la fórmula en su domicilio durante 7 días, acudiendo al centro en caso de reacciones adversas durante y después de la semana (15), o se le realizaría un seguimiento a los 3, 6, 12, 18 y 24 meses, llevando a cabo pruebas complementarias para la valoración de la tolerancia (21).

Dos artículos que utilizaron la prueba de DBPCFC y valoraron, tras la administración de dos fórmulas extensivamente hidrolizadas con probióticos hasta la edad de un año (13) y las variantes espesada y sin espesar de una misma fórmula extensivamente hidrolizada con base de caseína durante 1 mes (17), respectivamente, la tolerancia posterior de sus participantes a una fórmula estándar de leche de vaca en una prueba abierta. Si el sujeto mostraba reacción a la fórmula de leche de vaca, sería alimentado 6 meses con la fórmula de estudio (17), o hasta cumplido un año de vida (13).

Las dos investigaciones de diseño cruzado que utilizaron, respectivamente, una fórmula experimental a base de pollo con una de control (19) y una fórmula experimental a base de aminoácidos con polímeros de glucosa originarios del almidón de arroz con una comercial de control (20), alimentaron con ambas fórmulas a los participantes durante un periodo de 14 días. Sin embargo, una de las investigaciones utilizó previo a la introducción de las fórmulas y entre los periodos de administración de una y otra una fórmula estándar a base de aminoácidos para aclarar los posibles síntomas alérgicos que se pudieran provocar (19).

En los tres artículos en los que la muestra es alimentada con una fórmula de forma exclusiva, extensivamente hidrolizada con base de arroz (18), a base de aminoácidos (14) y extensivamente hidrolizada con base de caseína (16), respectivamente, los periodos de alimentación y seguimiento difieren entre sí, siendo durante 6 meses con una evaluación al 1, 3 y 6 mes (18), durante 12 semanas con una valoración de base en la primera visita y un seguimiento en la 4 y 12 semana (14) y, por último, durante 4 meses con visitas a los 14, 45, 90 y 120 días tras la inclusión (16).

Los artículos reflejan, además, un amplio abanico de pruebas diagnósticas realizadas en los participantes para la valoración de la efectividad de las fórmulas.

Siete estudios utilizan medidas antropométricas (13,14,17-19,21), de los cuales tres hacen referencia a la Organización Mundial de la Salud (OMS) como guía para establecer estos parámetros (14,18,21), además del sistema de puntuación de síntomas relacionado con la leche de vaca (CoMiSS) (16). Se miden el peso y altura de los participantes (14,18,19,21), la circunferencia de la cabeza (16), el índice de masa corporal (IMC) y los puntajes z de crecimiento (13,17).

Tres artículos coinciden al valorar el tiempo de llanto, la regurgitación, la composición de las heces, el eczema y los síntomas respiratorios, anotando la presencia de estos síntomas como base y durante el seguimiento posterior (13,16,17). Los tres estudios de Vandénplas et al. (13,17,18) utilizan el mismo sistema de puntuación de síntomas antes y durante el estudio para valorar a los participantes.

Cinco artículos realizaron una medida de la IgE. Midiendo la IgE total y específica a la proteína de leche de vaca y a otros alimentos como el huevo, el pescado y el arroz a los 12 meses (21), a la IgE sin especificar (13), a sólo la IgE específica a la proteína de leche de vaca (15,18,19). También se realizaron pruebas cutáneas de alergia (13,15,21) y pruebas percutáneas (21). En dos casos, la prueba de la IgE específica a la proteína de la leche de vaca y la prueba cutánea de alergia sólo se realizaron en caso de que se considerase necesario (16,18).

Otros estudios realizaron pruebas específicas como el análisis de la flora gastrointestinal, ya que las fórmulas testadas estaban enriquecidas con probióticos (13) y la concentración de calprotectina y proteína catiónica del eosinófilo (PCE), en heces 24 horas antes y 7 y 14 días después, para medir la inflamación intestinal que la fórmula experimental a base de aminoácidos pudiera provocar (15).

En cinco de las investigaciones los padres estuvieron implicados, llamando para notificar sobre cualquier efecto adverso (17,19), o anotando datos en un diario de los que luego deberían dar parte a los investigadores (13,15,16), como, por ejemplo, la cantidad de fórmula ingerida al día (15) y los patrones de heces (frecuencia, consistencia) de los participantes (16). Los investigadores de algunos estudios aportan información a los padres sobre la introducción de la alimentación complementaria a los seis meses de edad de los infantes, siguiendo las recomendaciones de las guías nutricionales (18,21).

5.2.5 Resultados y limitaciones de los estudios

Los cuatro artículos que realizan una comparativa entre su fórmula experimental y la de control en una prueba de DBPCFC muestran como la fórmula de estudio es tolerada por los participantes igual o de forma más efectiva que la de control (15,19-21).

El artículo que evalúa una fórmula a base de arroz demuestra que esta es bien tolerada en los niños con APLV mediada por IgE, con un crecimiento y desarrollo similares a los logrados con la fórmula control (21). La fórmula a base de aminoácidos también es tolerada por los participantes. Esta tolerancia es óptima en los participantes con APLV no mediada por IgE, dato que destacan ya que la mayoría de estos estudios realizados anteriormente con fórmulas a base de aminoácidos se centraron en sujetos con APLV mediada por IgE (15).

La investigación cruzada de una fórmula a base de pollo prueba que esta es más efectiva que la hidrolizada de control y valora la posibilidad de que esta fórmula experimental pueda ser una alternativa ya que solucionaría el problema que supone el sabor amargo de las fórmulas hidrolizadas, y el alto coste de una fórmula a base de aminoácidos (19), mientras que el otro estudio cruzado que compara una fórmula a base de aminoácidos cuyos polímeros de glucosa son del almidón de arroz frente a los de maíz de la de control señala como la fórmula experimental fue capaz de reducir los casos de intolerancia a la comercial a menos del 30% (20).

Los artículos que establecen una comparativa entre dos fórmulas experimentales, observamos como en uno de ellos tanto la eficacia de la fórmula sérica enriquecida con bifidobacteria lactis y la fórmula de caseína enriquecida con lactobacilo GG son similares. La elección de una u otra dependerá, por tanto, de otros factores como la disponibilidad, palatabilidad, el coste y el valor nutricional (13). En el caso de la fórmula hidrolizada con base de caseína, con sus variantes no espesada y espesada con un complejo de fibras específico para reducir la regurgitación y ayudar a regular el tránsito intestinal, ambas son toleradas por los participantes, además, la fórmula espesada muestra ser ligeramente más para reducir la regurgitación (17).

Respecto a los tres artículos que estudiaron una fórmula de forma exclusiva, la fórmula a base de aminoácidos logró que los participantes mostraran una ganancia de peso y el decrecimiento de las manifestaciones alérgicas, los cuales habían presentado previo al estudio una historia de pérdida de peso alimentados con una fórmula parcialmente hidrolizada (14). La fórmula hidrolizada de caseína espesada fue tolerada por todos los infantes, que consumieron grandes volúmenes. Consiguió la normalización del crecimiento, reduciendo el índice de pacientes con eczema y los síntomas alérgicos de todos los sujetos (16). La fórmula de proteína de arroz hidrolizada extensivamente es tolerada por los sujetos y asegura un crecimiento adecuado, lo que se valora como una opción para el tratamiento de la APLV en términos de eficacia, valor nutricional, asequibilidad, aceptación y tolerancia, ya que al 81,2% les gustó el sabor, la regurgitación descendió significativamente y el coste es bastante menor a una extensivamente hidrolizada (18).

Cinco artículos coinciden en tener como marcador de eficacia el pautado por la academia americana de pediatría (AAP), que establece que para considerarse toleradas e hipoalérgicas las fórmulas deben ser aceptadas por más del 90% de los participantes con un intervalo de confianza del 95% (15-18,21).

Dos de las investigaciones plantean que la fórmula estudiada pueda suponer una alternativa a otras fórmulas por la palatabilidad y el coste (19,18).

Dos estudios mencionan las limitaciones de sus estudios, siendo en uno de ellos la característica observacional y no aleatorizada del diseño y la pequeña muestra de participantes (14), y el que se precise confirmación de los resultados observados en la sintomatología alérgica y los índices de crecimiento en una muestra más extensa en otro (16). El resto no hace alusión directa a limitaciones, sin embargo, algunos coinciden en que algunos de los resultados de su estudio deben ser tomados con cautela ya que precisarán de confirmación en futuras investigaciones (13,15,18).

5.3 El papel de enfermería en la APLV

El diagnóstico de APLV puede suponer un gran impacto en la familia del lactante/niño (22). Una educación adecuada a los padres o tutores es esencial. Ellos necesitan aprender estrategias de evitación de alérgenos de forma segura, tales como leer las etiquetas alimentarias y evitar situaciones de alto riesgo, así como saber reconocer signos y síntomas tempranos y a tratar posibles reacciones agudas (12,22).

El profesional enfermero, además de colaborar en las pruebas diagnósticas de la APLV, es fundamental para esta labor educativa.

Desde enfermería se instruye a los padres sobre la nutrición de sus hijos para el mantenimiento del crecimiento y desarrollo de este, asegurando una alimentación nutricional adecuada. Esto es especialmente relevante en el caso de los lactantes, ya que coincide con la etapa de mayor crecimiento y por tanto mayor vulnerabilidad nutricional (23).

La valoración nutricional comprende lo siguiente:

- Medida del peso y la talla, así como su relación y la curva pondoestatural anterior.
- Realización de una exploración física para descartar signos de deficiencia nutricional.
- Valoración la dieta en caso de que se trate de un lactante con una dieta exclusiva de formula infantil, conociendo la cantidad ingerida en cada toma.

Mediante las valoraciones nutricionales el profesional enfermero puede evaluar el estado del niño o lactante y observar la existencia de problemas en el manejo de las diferentes fórmulas alimentarias y reportarlo al pediatra.

El uso de las diferentes fórmulas infantiles debe ser individualizado para cada caso, la enfermera debe ser capaz de reconocer posibles problemas debidos a la introducción de estas fórmulas para informar de ello al pediatra. La introducción de estas fórmulas, por tanto, deberá ser bajo una estricta vigilancia para el control de posibles reacciones adversas.

El profesional de enfermería puede aportar información a los padres sobre el uso de las fórmulas infantiles, la detección temprana de posibles reacciones adversas a estas, así como la actuación en casos de alto riesgo (23).

6. CONCLUSIONES

Las conclusiones que se han obtenido en esta revisión bibliográfica en función de los objetivos marcados son:

1. En la actualidad se están realizando multitud de estudios sobre la efectividad diferentes tipos de fórmulas infantiles en lactantes y/o niños con APLV.
2. Las fórmulas testadas varían ampliamente en el origen de su composición y en sus características individuales.
3. Los criterios que se tienen en cuenta para garantizar la seguridad de las fórmulas siguen mayoritariamente las normas establecidas por la regulación europea, algunos además tienen en cuenta las guías del CODEX.
4. Las pruebas diagnósticas más utilizadas para la valoración de la eficacia de las fórmulas experimentales fueron la prueba de la IgE, seguida de la prueba del pinchazo de la alergia.
5. Los marcadores utilizados para medir la eficacia de las fórmulas fueron, mayoritariamente, la tolerancia y la propiedad hipoalergénica, siguiendo los criterios establecidos por la Academia Americana de Pediatría.
6. Enfermería interviene en la realización de las pruebas diagnósticas para confirmar la APLV.
7. Las posibles anomalías detectadas en la valoración del crecimiento del lactante y/o niño que se realiza desde enfermería, deben trasladarse al equipo multidisciplinar.
8. En el caso de una APLV positiva, el profesional enfermero colabora en el seguimiento y evaluación individualizada de la dieta pautada al lactante o niño.
9. El profesional de enfermería debe asegurarse de que el aporte nutricional es el adecuado, aclarando posibles dudas y aportando información a la familia o tutores sobre las dietas de eliminación y el reconocimiento de signos y síntomas de una reacción alérgica.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Mariño AI, Sarraquigne MP, López K, Boudet R, Gervasoni ME, Bandín G et al. Alergia alimentaria en pediatría: recomendaciones para su diagnóstico y tratamiento. Arch Argent Pediatr [Internet]. 2018 [consultado 16 dic 2018];116 Supl 1:S1-S19. Disponible en: <https://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/archivosarg/2018/v116n1a44s.pdf>
2. Cubero A, Rodríguez L, Rodríguez A, Espín B, Pizarro A. Intolerancia y alergia alimentaria. Vox Paediatrica [Internet]. 2008 [consultado 16 dic 2018];16(1):54-60. Disponible en: <https://spaoyex.es/sites/default/files/pdf/Voxpaed16.1pags54-60.pdf>
3. Valenta R, Hochwallner H, Linhart B, Pahr S. Food allergies: The Basics. Gastroenterology [Internet]. 2015 [consultado 23 ene 2019];148:1120-1131. Disponible en: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.02.006>
4. González N, López GA. Alergia a la proteína de leche de vaca. Acta Pediátrica Hondureña [Internet]. 2016 Abr-Sep [consultado 15 dic 2018];7(1):587-596. Disponible en: <http://www.bvs.hn/APH/pdf/APHVol7/pdf/APHVol7-1-2016-12.pdf>
5. Orsi M, Fernández A, Follett FR, Marchisone S, Saieg G, Busoni VB et al. Alergia a la proteína de la leche de vaca. Propuesta de Guía para el manejo de los niños con alergia a la proteína de la leche de vaca. Arch Argent Pediatr [Internet]. 2009 [consultado 16 dic 2018];107(5):459-470. Disponible en: <https://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/archivosarg/2009/v107n5a17.pdf>
6. Valdesorio L, Bosque M, Larramona H. Manejo del niño con sospecha de alergia a alimentos. Protoc diagn ter pediatr [Internet]. 2013 [consultado 20 ene 2019];1:177-184. Disponible en : https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/14-alergia_alimentos_0.pdf
7. Walsh J, Meyer R, Shah N, Quekett J, Fox AT. Differentiating milk allergy (IgE and non-IgE mediated) from lactose intolerance. Br J Gen Pract [Internet]. 2016 Ago [consultado 20 ene 2019]; 66(649): e609–e611. Disponible en: <https://doi.org/10.3399/bjgp16X686521>
8. Plaza AM. Alergia a proteínas de leche de vaca. Protoc diagn ter pediatr [Internet]. 2013 [consultado 20 ene 2019];1:51-61. Disponible en: <http://srpskiarhiv.rs/global/pdf/articles-2016/januar-februar/18.pdf>
9. Radlovic N, Lekovic Z, Radlovic V, Simic D, Ristic D, Vuletic B. Food allergy in children. Srp Arh Celok Lek [Internet]. 2016 Ene-Feb [consultado 15 ene 2019];144(1-2):99-103.
10. Hochwallner H, Schulmeister U, Swoboda, Spitzauer S, Valenta R. Cow's milk allergy: From allergens to new forms of diagnosis, therapy and prevention. Methods [Internet]. 2014 Mar [consultado 15 ene 2019]; 1;66(1):22-33. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ymeth.2013.08.005>
11. Koletzko S, Niggemann B, Arato A, Días JA, Heuschkel R, Husby S et al. Diagnostic Approach and Management of Cow's-Milk Protein Allergy in Infants AND Children: ESPGHAN GI Committee Parctical Guidelines. JPGN [Internet]. 2012 [consultado 2 feb 2019];55(2):221-229. Disponible en: <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e31825c9482>
12. Lang AC, van der Spuy DA, Goddard E, Terblanche AJ, Kriel M, Gray CL et al. Elimination diets and dietary interventions for the management of food allergies. S Afr Med J [Internet]. 2015 [consultado 2 feb 2019];105(1):71–72. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.7196/SAMJ.9102>
13. Vandenplas Y, Steenhout P, Planoudis Y, Grathwohl D;Althera Study Group. Treating cow's milk protein allergy: a double-blind randomized trial comparing two extensively hydrolysed formulas with probiotics. Acta Paediatr [Internet]. 2013 Oct [consultado 9 mar 2019];102(10):990-998. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/apa.12349>
14. Vanderhoof J, Moore N, de Boissieu D. Evaluation of an Amino Acid-Based Formula in Infants Not Responding to Extensively Hydrolyzed Protein Formula. J Peadiatr Gastroenterol Nutr

- [Internet]. 2016 Nov [consultado 9 mar 2019]; 63(5): 531–533. Disponible en: <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001374>
15. Berni Canani R, Nocerino R, Leone L, Di Costanzo M, Terrin G, Passariello A et al. Tolerance to a new free amino acid-based formula in children with IgE or non-IgE-mediated cow's milk allergy: a randomized controlled clinical trial. *BMC Pediatr* [Internet]. 2013 [consultado 9 mar 2019];13:14. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/1471-2431-13-24>
 16. Dupont C, Bradatan E, Soulaines P, Nocerino R, Berni-Canani R. Tolerance and growth in children with cow's milk allergy fed a thickened extensively hydrolyzed casein-based formula. *BMC Pediatr* [Internet]. 2016 [consultado 9 mar 2019];16:96. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12887-016-0637-3>
 17. Vandenplas Y, De Greef E; ALLAR Study Group. Extensive protein hydrolysate formula effectively reduces regurgitation in infants with positive and negative challenge tests for cow's milk allergy. *Acta Paediatr* [Internet]. 2014 Jun [consultado 9 mar 2019]; 103(6): e243–e250. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/apa.12615>
 18. Vandenplas Y, De Greef E, Hauser B; Paradice Study Group. Safety and tolerance of a new extensively hydrolyzed rice protein-based formula in the management of infants with cow's milk protein allergy. *Eur J Pediatr* [Internet]. 2014 Sep [consultado 9 mar 2019];173(9):1209-1216. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00431-014-2308-4>
 19. Jiranpinyo P, Densupsoontorn N, Kangwanpornsir C, Wongarn R. Chicken-based formula is better tolerated than extensively hydrolyzed casein formula for the management of cow milk protein allergy in infants. *Asia Pac J Clin Nutr* [Internet]. 2012 [consultado 9 mar 2019];21(2):209-214. Disponible en: <https://pdfs.semanticscholar.org/d14b/ba1c9db72950205b975da56ed0d35723ce7a.pdf>
 20. Jiranpinyo P, Densupsoontorn N, Kangwanpornsir C, Wongarn R, Tirapongporn H, Chotipanang K et al. Reconfirmation of improved tolerance to a new amino acid-based formula by infants with cow's milk protein allergy. *Asia Pac J Clin Nutr* [Internet]. 2017 [consultado 9 mar 2019];26(6):1088-1091. Disponible en: <http://apjcn.nhri.org.tw/server/APJCN/26/6/1088.pdf>
 21. Reche M, Pascual C, Fiandor A, Polanco I, Rivero-Urgell M, Chifre R et al. The effect of a partially hydrolysed formula based on rice protein in the treatment of infants with cow's milk protein allergy. *Pediatr Allergy Immunol* [Internet]. 2010 Jun [consultado 8 mar 2019];21(4 Pt 1):577-585. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/j.1399-3038.2010.00991.x>
 22. Kneepkens CM, Meijer Y. Clinical practice. Diagnosis and treatment of cow's milk allergy. *Eur J Pediatr* [Internet]. 2009 Ago [consultado 8 mar 2019];168(8): 891–896. Disponible en: <https://doi.org/10.5223/pghn.2014.17.1.1>
 23. Martínez L, Plaza M. Alergia a la proteína de la leche de vaca en menores de un año. *Nuberos Científica* [Internet]. 2018 [consultado 9 mar 2019];3(25):49-55. Disponible en: http://www.enfermeriacantabria.com/web_enfermeriacantabria/docs/Nuberos_Científica_2_6.pdf

ANEXO 9.1 Manifestaciones clínicas de la APLV dependiendo del mecanismo de acción (1,4,5,8).

Reacción mediada por IgE	<p>Se produce entre los minutos y hasta las dos horas tras la ingesta de la leche de vaca. La intensidad de la reacción puede variar, pudiendo resultar leve o incluso desencadenar una reacción que comprometa la vida del niño. En la mayoría de los casos (75-92%) los niños presentan más de un síntoma (8).</p> <p>Esta reacción puede provocar:</p> <ul style="list-style-type: none">- Síndrome de alergia oral: ocurre de forma inmediata al contacto con el alérgeno alimentario. Puede producir prurito, edema y hormigueo en labios, lengua y orofaringe. En algunos casos, también es posible que desencadene un broncoespasmo (5).- Síntomas dermatológicos: puede producirse tanto por ingestión como por contacto directo. Comienza con eritema, angioedema y/o urticaria peribucales que podrían generalizarse después (1,8).- Hipersensibilidad gastrointestinal inmediata: cursando con dolor abdominal, náuseas, vómitos y diarrea tras la ingesta del alimento, pudiendo producirse de forma aislada o asociadas a otras manifestaciones clínicas (30% de los casos).- Síntomas respiratorios: rinoconjuntivitis, asma, sibilancias recurrentes, estridor y tos. Se presentan únicamente en la edad del lactante, normalmente acompañados de otro tipo de manifestaciones (1,4,5,8).- Anafilaxia: reacción multisistémica rápida y progresiva (1). Ocurre de forma simultánea o minutos después de la ingesta (5). Este cuadro ocurre de forma más frecuente en los lactantes (8). <p>Este cuadro clínico puede diferenciarse en cuadros graves de compromiso vital (edema de glotis o choque anafiláctico) y cuadros generalizados con compromiso de más de un órgano. El edema de glotis ocurre minutos después de la ingesta y puede cursar con urticaria y angioedema facial (4,8). El choque anafiláctico comienza pasada una hora tras la toma y presenta un descenso progresivo de la tensión arterial. El cuadro generalizado comienza con síntomas dermatológicos (eritema, prurito, urticaria y angioedema) junto a vómitos, dolor abdominal agudo o dificultad respiratoria (8).</p>
---------------------------------	---

Reacción intermedia mediada por células T	<ul style="list-style-type: none"> - Síndrome de enterocolitis: es una reacción poco común, su diagnóstico es más frecuente en lactantes, siendo la patología gastrointestinal más grave dentro de este grupo de edad (4,5). La clínica aparece entre una y tres horas después de la ingesta y dependerá de la región del intestino afectada (5).
Reacción retardada mediada por células T	<ul style="list-style-type: none"> - Enteropatía causada por la proteína de la dieta: Suele ocurrir antes de los dos años, con mayor incidencia antes de cumplir los 12 meses. Está caracterizada por presentar una diarrea crónica debida a una malabsorción intestinal. Los síntomas también pueden incluir esteatorrea, distensión abdominal, anemia grave y provocar un retraso en el crecimiento, afectando tanto al peso como a la talla del lactante (1,5,8).
Reacción intermedia o retardada, no mediada por IgE	<ul style="list-style-type: none"> - Proctitis/protocolitis: es la más frecuente no mediada por IgE en lactantes. Las manifestaciones clínicas se producen antes de los seis meses, generalmente en el primer trimestre. Provoca la inflamación del colon y el recto (1,5). Se produce con más frecuencia en aquellos niños alimentados únicamente con leche materna. Los niños parecen saludables y el único síntoma es el hallazgo de sangre en forma de trazas o estrías en la materia fecal acompañadas de moco, cólicos e irritabilidad (1,4,5).
Reacción de mecanismo mixto, mediado por células y por IgE	<ul style="list-style-type: none"> - Esofagitis eosinofílica: la leche de vaca es el alérgeno más frecuente de esta manifestación. Se produce debido a una infiltración eosinofílica en la mucosa del esófago (1). Su clínica se caracteriza por un reflujo gastroesofágico que no remite con el tratamiento habitual (5). Esto provoca dolor abdominal, dificultad para deglutir, vómitos, regurgitaciones, trastornos en la alimentación e irritabilidad (4,5). - Gastroenterocolitis eosinofílica: ocurre cuando los eosinófilos se encuentran distales al esófago, (1) siendo un cuadro poco frecuente y heterogéneo. Las manifestaciones vienen determinadas dependiendo de la localización y profundidad de las lesiones que lo acompañan. Clasificándose en las formas muscular, mucosa y serosa (5).
Otras formas clínicas de presentación	<ul style="list-style-type: none"> - Reflujo gastroesofágico: caracterizado por vómitos asociados a un progreso de peso tórpido, irritabilidad y rechazo del alimento. - Constipación: controvertida y de diagnóstico dificultoso. - Cólicos del lactante: con frecuencia se lo considera parte de la sintomatología de todo cuadro de APLV. No son mediados por IgE (4,5,8).

ANEXO 9.2 Pruebas diagnósticas de la APLV (2,11)

Procedimiento diagnóstico	Método	Ventajas	Inconvenientes
Determinación de la IgE específica	<p>Se obtienen muestras venosas de los pacientes. Estas muestras son expuestas en una matriz sólida enlazada a los alérgenos de la LV y detectadas posteriormente por anticuerpos etiquetados como específicos de la IgE humana.</p> <p>La presencia de IgE específica contra la PLV indica una sensibilización y un proceso inmunológico mediado por IgE en proceso (11).</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Se considera un diagnóstico útil a cualquier edad. - La cuantificación de los resultados permite predecir la probabilidad de una futura reacción y por lo tanto ser utilizados con propósitos predictivos. -Sirve para pacientes con dermatofismo o dermatitis cutánea a los cuales no es posible efectuar pruebas cutáneas (11). 	<ul style="list-style-type: none"> - Es necesario interpretar estos resultados en el contexto de la historia clínica. - Una prueba oral es necesaria en la mayoría de los casos para confirmar una reacción adversa a la PLV. - Los niños con manifestaciones gastrointestinales son más dados a mostrar un resultado negativo a la IgE específica de la PLV comparados con los niños con manifestaciones cutáneas, resultado que no les excluye de poder presentar APLV. - No tiene valor en el diagnóstico de reacciones tardías (11).
Prueba cutánea de alergia	<p>Para realizarla, se pinchan con una lanceta en la epidermis del paciente un extracto de LV comercial y un control de solución salina o glicerina (2,11).</p> <p>Si el paciente presenta anticuerpos de IgE específicos contra el alérgeno de la LV, aparecerá en el lugar del pinchazo una pápula de tamaño mayor que en la de control.</p> <p>A mayor diámetro</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Forma rápida y barata para detectar alergias mediadas por la IgE. - Se considera un diagnóstico útil a cualquier edad. - La cuantificación de los resultados permite predecir la probabilidad de una futura reacción y por lo tanto ser utilizados con propósitos predictivos (11). 	<ul style="list-style-type: none"> - Es necesario interpretar estos resultados en el contexto de la historia clínica. - Una prueba oral es necesaria en la mayoría de los casos para confirmar una reacción adversa a la PLV. -El valor predictivo negativo usando leche fresca es excelente (>95%), desafortunadamente, la especificidad de esta prueba es pobre. Diversos estudios han tratado de establecer

	de reacción, mayor probabilidad de sufrir una alergia a la PLV y una persistencia alérgica (11).		valores predictivos positivos pero los resultados son conflictivos (11).
Prueba epicutánea	Los alérgenos se aplican normalmente en la espalda por hasta 48 horas mediante un parche sellado y las reacciones en la piel son documentadas tras su retirada pasadas otras 24-48 horas (2,11). Para reacciones no mediadas por IgE (2).	<ul style="list-style-type: none"> - Se puede realizar en niños con dermatitis atópica o síntomas gastrointestinales carentes de IgE, pero también en aquellos con reacciones retardadas tras el consumo de LV. - Esta prueba está recomendada en el diagnóstico temprano de síntomas gastrointestinales tras el consumo de LV en recién nacidos prematuros. - Resulta beneficiosa prediciendo la tolerancia oral en niños con síntomas gastrointestinales que sufren una APLV no mediada por IgE (11). 	<ul style="list-style-type: none"> - Los reactivos, métodos de aplicación y guías para la interpretación de esta prueba no han sido estandarizados hasta el momento. - La lectura de la prueba es difícil y se mantiene subjetiva. - Diversos estudios que han analizado su valor diagnóstico recomiendan su uso paralelo junto a otras pruebas (11).
Determinación de la IgE total			Ni la determinación de la IgE total ni la proporción de IgE específica frente al total ofrece beneficios sobre la determinación de la IgE específica en el diagnóstico de la APLV (11).

ANEXO 3. Estrategia de búsqueda

Fuente	Palabras clave y operadores booleanos	Artículos hallados	Año de publicación 2008-2018	Idioma: inglés o castellano	Lectura de título y resumen	Lectura completa
CINAHL	<<(((allergy) AND cow) AND milk) AND treatment>>	95	79	66	8	6
	<<(((allergy) AND cow) AND milk) AND formula>>	160	118	116	6	1
	<<((hydrolysed) AND formula) AND milk>>	47	36	36	2	0
	((cow) AND milk) AND formula>>	409	275	270	5	1
	((allergy) AND hydrolysed) AND formula>>	30	24	24	0	0
PUBMED	<<(((allergy) AND cow) AND milk) AND treatment>>	828	404	386	54	2
	<<(((allergy) AND cow) AND milk) AND formula>>	332	167	156	23	0
	<<((hydrolysed) AND formula) AND milk>>	179	94	90	10	0
	((cow) AND milk) AND formula>>	1265	526	511	16	0

ANEXO 3. Estrategia de búsqueda (continuación)

Fuente	Palabras clave y operadores booleanos	Artículos hallados	Año de publicación 2008-2018	Idioma: inglés o castellano	Lectura de título y resumen	Lectura completa
PUBMED	((allergy) AND hydrolysed) AND formula>>	162	87	84	8	0
	((alergia) AND leche) AND vaca>>	10	10	10	2	0
SCIELO	<<(((allergy) AND cow) AND milk) AND treatment>>	22	18	14	4	1
	<<(((allergy) AND cow) AND milk) AND formula>>	14	12	12	3	0
	<<((hydrolysed) AND formula) AND milk>>	2	2	2	0	0
	<<(alergia) AND (leche) AND (tratamiento)>>	12	12	12	2	0
	<<(alergia) AND (leche) AND (vaca)>>	35	33	31	2	0
CUIDEN	<<(alergia) AND enfermería>>	115	59	51	2	1
PLUS	<<(alergia alimentaria) AND enfermería>>	2	1	1	1	0

ANEXO 4. Artículos seleccionados y descritos

Fuente	Autor	Título	Diseño	Muestra	Objetivo	Hallazgos
CINAHL	Pipop J, et all. 2012	Chicken-based formula is better tolerated than extensively hydrolyzed casein formula for the management of cow milk protein allergy in infants	Estudio clínico prospectivo, aleatorizado, de doble ciego con control cruzado	58 lactantes de entre 1-12 meses de edad con diagnóstico concluyente de APLV	Verificar si una nueva formula a base de pollo es mejor tolerada que una formula proteica en lactantes con APLV	La fórmula a base de pollo logra ser mejor tolerada que la formula proteica en el tratamiento de la APLV
	Christophe D, et all. 2016	Tolerance and growth in children with cow's milk allergy fed a thickened extensively hydrolyzed casein-based formula	Estudio clínico prospectivo, multicéntrico y abierto	30 lactantes entre 1-12 de edad con APLV confirmada mediante DBPCF	Asegurar la tolerancia y la propiedad hipoalergénica de una fórmula proteica extensamente hidrolizada a base de caseína espesada	La fórmula proteica es tolerada por más del 90% de los lactantes y puede considerarse como hipoalergénica por las guías actuales
	Vandeplass Y, et all. 2014	Safety and tolerance of a new extensively hydrolyzed rice protein-based formula in the management of infants with cow's milk protein allergy	Estudio clínico prospectivo, multicéntrico y abierto	40 lactantes de edades comprendidas entre 1-6 meses diagnosticados de APLV	Evaluar la propiedad hipoalergénica y la seguridad de una nueva fórmula extensamente hidrolizada de base de arroz en lactantes con APLV	Todos los lactantes toleraron la fórmula y los síntomas disminuyeron y permitió alcanzar un peso normal en el primer mes de intervención

ANEXO 4. Artículos seleccionados y descritos (continuación)

Fuente	Autor	Título	Diseño	Muestra	Objetivo	Hallazgos
CINAHL	Vandeplass Y, et al. 2014	Extensive protein hydrolysate formula effectively reduces regurgitation in infants with positive and negative challenge tests for cow's milk allergy	Estudio clínico prospectivo, multicéntrico, aleatorizado de doble ciego	72 lactantes menores de 6 meses con sospecha de sufrir APLV	Determinar la tolerancia de una nueva fórmula hidrolizada extensivamente y si su versión espesada es mejor para reducir la regurgitación	La fórmula cumplió los criterios para considerarse hipoalergénica. Ambas variantes de fórmula redujeron los síntomas de APLV
	Vanderhoof J, et al. 2016	Evaluation of an Amino Acid-Based Formula in Infants Not Responding to Extensively Hydrolyzed Protein Formula	Estudio clínico prospectivo, multicéntrico, observacional y abierto	30 lactantes con edades entre 1-12 meses con pérdida de peso y síntomas persistentes	Evaluar la eficacia de una fórmula basada en aminoácidos	La ganancia de peso incrementó tras el periodo de 12 semanas y hubo mejora en varios síntomas alérgicos
	Canini B.N, et al. 2013	Tolerance to a new free amino acid-based formula in children with IgE or non-IgE-mediated cow's milk allergy: a randomized controlled clinical trial	Estudio clínico prospectivo, multicéntrico, aleatorizado, de doble ciego con control	60 niños de edad menor o igual a 4 años afectados por APLV mediada y no mediada por IgE	Evaluar la tolerancia a una nueva fórmula basada en aminoácidos con nucleótidos	La nueva fórmula es tolerada por los niños con APLV mediada o no mediada por IgE y puede ser utilizada en una terapia dietética segura el niños con esta condición

ANEXO 4. Artículos seleccionados y descritos (continuación)

Fuente	Autor	Título	Diseño	Muestra	Objetivo	Hallazgos
CINAHL	Vandeplass Y, et al. 2013	Treating cow's milk protein allergy: a double-blind randomized trial comparing two extensively hydrolysed formulas with probiotics	Estudio clínico prospectivo, multicéntrico, aleatorizado, de doble ciego	116 lactantes de 0,5-6 meses alimentados con fórmula hidrolizada y síntomas de débil a moderada APLV	Determinar cuál de las dos fórmulas es mejor, la sérica o la hidrolizada de caseína	Ambas fórmulas son igual de efectivas
CINAHL	Pipop J, et al. 2017	Reconfirmation of improved tolerance to a new amino acid-based formula by infants with cow's milk protein allergy	Estudio clínico prospectivo, aleatorizado, de doble ciego con control y cruzado	44 infantes con APLV menores de 4 meses de edad	Corroborar la superioridad de una nueva fórmula a base de aminoácidos sobre una fórmula comercial	La fórmula experimental es mejor tolerada que la de control
PUBMED	Reche M, et al. 2010	The effect of a partially hydrolysed formula based on rice protein in the treatment of infants with cow's milk protein allergy	Estudio clínico prospectivo, abierto, aleatorizado, paralelo con control	92 lactantes de edad comprendida entre 1,1-10,1 meses, diagnosticados con APLV mediada por IgE	Comparar la tolerancia clínica de una nueva fórmula proteica hidrolizada con base de arroz con una fórmula extensamente hidrolizada	La nueva fórmula es tolerada por más del 90% de los lactantes, por lo que provee una alternativa segura a las fórmulas hidrolizadas de la LV para estos

ANEXO 4. Artículos seleccionados y descritos (continuación)

Fuente	Autor	Título	Diseño	Muestra	Objetivo	Hallazgos
PUBMED	Kneepkens C.M, Meijer Y. 2009	Clinical practice. Diagnosis and treatment of cow's milk allergy	Revisión bibliográfica	42 referencias bibliográficas.	Describir los tipos de procedimientos diagnósticos para la APL y los diferentes tratamientos.	Se requiere un estudio DBPCFC para un correcto diagnóstico de la APL, esta alergia puede ser tratada con una fórmula extensamente hidrolizada de base de caseína o sérica en la mayoría de los casos.
SCIELO	Alang A.C, et all. 2015	Elimination diets and dietary interventions for the management of food allergies	Revisión bibliográfica	28 referencias bibliográficas.	Describir la instauración de una dieta de eliminación y las intervenciones dietéticas para el manejo de las alergias alimentarias.	La restricción nutricional deberá cumplir los requerimientos nutricionales del niño. Un experto nutricional en alergias alimentarias deberá establecer contacto regular para valorar posibles cambios o el desarrollo de tolerancia.
CUIDEN PLUS	Martínez L, Plaza M. 2018	Alergia a la proteína de la leche de vaca en menores de un año	Revisión bibliográfica	31 referencias bibliográficas de las bases de datos PubMed, Cuiden Plus y Scopus.	Exponer, a través de la literatura científica publicada, conocimientos sobre la APLV.	Enfermería adquiere un rol importante en educación para la salud. En el caso de indicación de fórmula alternativa será necesario un seguimiento para evitar posibles complicaciones.

