



**Facultad de Veterinaria
Universidad Zaragoza**



Trabajo Fin de

Autor/es

Director/es

Facultad de Veterinaria



*“Todos llevamos dentro aquel niño que fuimos;
ese niño es la base de aquello en lo que nos hemos convertido,
de quienes somos y de lo que seremos”.*

Doctor R. Joseph.

<u>ÍNDICE</u>	Página
1. RESUMEN / ABSTRACT	1
2. INTRODUCCIÓN	2
2.1. La alimentación del recién nacido: evolución histórica	2
2.2. Diferencias entre la composición de la leche humana y la bovina	5
2.3. Clasificación de las fórmulas infantiles	7
2.4. Alergia a las proteínas de leche de vaca (APLV)	8
2.4.1. Tipos de alergia	9
2.4.2. Prevalencia de la alergia	9
2.4.3. Sintomatología	9
2.4.4. Diagnóstico de la alergia	10
2.4.5. Prevención y tratamiento de la alergia	11
2.4.6. Proteínas alergénicas de la leche de vaca	11
2.5. Fórmulas hipoalergénicas	12
2.5.1. Fórmulas a base de proteínas de leche de vaca hidrolizadas	13
2.5.2. Fórmulas elementales	14
2.5.3. Fórmulas a base de proteínas vegetales	14
2.5.3.1. Fórmulas de soja	14
2.5.3.2. Fórmulas de arroz	15
3. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS	16
4. METODOLOGÍA	16
4.1. Fuentes bibliográficas consultadas	17
4.2. Estrategias de búsqueda y criterios de selección	17
5. RESULTADOS	19
5.1. Resultados obtenidos	19
5.2. Descripción de los estudios incluidos y no incluidos	21
6. DISCUSIÓN	28
7. CONCLUSIONES / CONCLUSIONS	34
8. APORTEACIONES EN MATERIA DE APRENDIZAJE	36
9. BIBLIOGRAFÍA	37
10. ANEXOS	
10.1. Anexo I: Resúmenes de los estudios incluidos en la revisión	
10.2. Anexo II: Artículos excluidos de la revisión y criterio de exclusión	

ABREVIATURAS

APLV	Alergia a la Proteína de Leche de Vaca
AMA	American Medical Association
FDA	Food and Drugs Administration
CODEX	Comisión del Codex Alimentarius
ESPAGHAN	European Society for Paediatric, Gastroenterology, Hepatology and Nutrition
OMS	Organización Mundial de la Salud
AAP	American Academy of Pediatrics
CCA	Comité Científico de Alimentación de la Unión Europea
SPT	Skin Prick Test
DCCP	Doble Ciego Controlado con Placebo
WHO	World Health Organization
IUIS	International Union of Immunological Societies
ESPACI	Sociedad Europea de Alergia e Inmunología Clínica Pediátrica
IBECS	Índice Bibliográfico Español en Ciencias de la Salud
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
NLM	National Library of Medicine
LM	Lactancia Materna
FAH	Fórmula de Arroz Hidrolizada
FS	Fórmula de Soja
FCH	Fórmula de Caseína Hidrolizada
FPSPH	Fórmula de Proteínas de Suero Parcialmente Hidrolizada
FLV	Fórmula de Leche de Vaca
FCAH	Fórmula de Caseína Altamente Hidrolizada
FE	Fórmula Elemental
FAH	Fórmula Altamente Hidrolizada
FP	Fórmula de Pollo
FPSAH	Fórmula de Proteínas de Suero Altamente Hidrolizada
FAPH	Fórmula de Arroz Parcialmente Hidrolizada
FAAH	Fórmula de Arroz Altamente Hidrolizada

1. RESUMEN

Las fórmulas infantiles son productos alimenticios destinados a la alimentación de los lactantes en los primeros años de vida. Dentro de este contexto, se encuentran las fórmulas hipoalergénicas, diseñadas para la alimentación de lactantes que no pueden ser amamantados y que presentan alergia a las proteínas de leche de vaca (APLV). Actualmente existen fórmulas constituidas por diferentes fuentes proteicas, desde la misma leche de vaca hasta fórmulas vegetales.

Este Trabajo de Fin de Grado tiene como objetivo recopilar y analizar información sobre las propiedades de las distintas fórmulas infantiles hipoalergénicas y su efecto en los lactantes.

Para conseguir este objetivo, se ha realizado una búsqueda bibliográfica sistematizada en las bases de datos IBECS, MEDLINE, The Cochrane Library y Google Académico utilizando diferentes estrategias de búsqueda. Se han revisado un total de 60 estudios que cumplieron los criterios de inclusión, de los cuales 23 han sido incluidos.

Los resultados de estos estudios han mostrado las fortalezas y limitaciones de las diferentes fórmulas en la población infantil con APLV. Se ha indicado que las leches de vaca hidrolizadas, en concreto las altamente hidrolizadas, son consideradas como las más adecuadas para niños con síntomas de APLV. Las leches elementales serían la opción en caso de que las anteriores no resulten eficaces, dado que no dan ningún tipo de reacción en el niño. Sin embargo, presentan un sabor desagradable y su coste es superior al de las leches hidrolizadas. El uso de leches elaboradas a partir de proteínas vegetales, procedentes de la soja o el arroz, está recomendado para lactantes cuyos padres son vegetarianos, o en niños intolerantes a la lactosa. En el resto de niños, constituyen una alternativa en los casos de APLV, recomendándose únicamente a partir de los seis meses de edad debido a los compuestos que tienen estas fórmulas (fitatos, fitoestrógenos, etc.).

La búsqueda llevada a cabo manifiesta la necesidad de realizar más estudios con todas las opciones de alimentación disponibles para niños con APLV, que incluyan las diferentes fórmulas hipoalergénicas, con el fin de conocer los beneficios que aportan y realizar unas recomendaciones específicas de uso en función de las necesidades de cada caso.

ABSTRACT

Infant formulas are food products intended for infant feeding in the first year of life. In this context, hypoallergenic formulas are designed for feeding infants who cannot be breastfed and who have allergy to cow's milk proteins (CMA). Currently there exist formulas consisting of different protein sources, such as the cow's milk formulas or the vegetables formulas.

This Final Degree Project aims to collect and analyze information on the properties of infant formulas and their effect on this population. To achieve this objective, a literature search on the databases IBECS, MEDLINE, The Cochrane Library and Google Scholar, using different search strategies, has been performed.

A total of 60 studies met the inclusion criteria, of which 23 have been included in the review. The analysis of these studies showed the strengths and limitations of the different existing formulas in children with CMA. Hydrolyzed cow's milk, particularly the highly hydrolysed one, is considered the most suitable for children with symptoms of CMA. Amino acid formulas would be an option if the above were not effective, since they do not provoke any reaction in the child. However, they have an unpleasant taste and their cost is higher than the hydrolyzed milk. The use of milk made from vegetable protein, like soy or rice milk, is recommended for infants whose parents are vegetarians or in lactose intolerant children. In the rest of children they are an alternative in cases of CMA, being recommended from the six month of age because of the compounds they contain (phytates, phytoestrogens, etc.).

The review performed shows the necessity of conducting a higher number of studies that consider all the feeding options for children with CMA, including the different hypoallergenic formulas, in order to know the benefits and make specific recommendations for use depending on the needs of each child.

2. INTRODUCCIÓN

2.1. La alimentación del recién nacido: evolución histórica

A lo largo de la historia, la práctica de la alimentación del recién nacido que no es amamantado por su propia madre ha evolucionado desde la alimentación realizada por nodrizas (una mujer que amamanta al niño de otra mujer), o mediante la administración

de leche procedente de animales hasta la alimentación con leches de fórmula elaboradas con diferentes ingredientes¹.

El amamantamiento por parte de nodrizas se remonta al 2.000 AC y se practicó hasta el siglo XX. Su práctica pasó de ser una alternativa de necesidad a otra de elección. Así, hacia el 950 AC, las mujeres de un estatus social alto demandaban nodrizas entre las clases bajas y éstas pasaban a tener una posición de alta responsabilidad, así como autoridad sobre los esclavos. En el Renacimiento, el ser nodriza, constituía para muchas mujeres de clases sociales bajas una profesión bien remunerada, que se organizaba por medio de contratos y normativas designados para su regulación¹.

Existen también evidencias de una alimentación con leche de otras especies desde épocas muy antiguas. Así, en tumbas de recién nacidos que datan del 2.000 AC se han encontrado recipientes, de diferentes formas y materiales provistos con una boquilla en forma de tetina, que contenían restos de leche de animales. Se han encontrado también cuernos perforados de animales con restos de leche de vaca que datan de la Edad Media².

A principios del siglo XIX, la práctica de la lactancia con leche de otras especies causó la muerte de más de un tercio de los niños alimentados de esa forma³, debido a que la higienización y conservación de la leche de los animales no se realizaba en condiciones adecuadas y a las deficientes condiciones de limpieza de los recipientes utilizados. A finales del XIX y en la primera mitad del XX, se desarrollaron nuevos diseños de biberones fabricados con vidrio, así como tetinas de diferentes materiales, corcho, piel y goma, que tuvieron gran aceptación en la población e hicieron que la lactancia con leche de animales constituyera una práctica habitual en la alimentación de muchos recién nacidos. La utilización de esta práctica tan extendida hizo que en el campo de la medicina se despertara un gran interés por estudiar las diferencias en la composición de la leche humana y la de otras especies animales, principalmente la bovina⁴.

En el año 1760, se publicó el trabajo de Jean Charles Des-Essartz titulado “Treatise of Physical Upbringing of Children” en el que se comparaba por primera vez la composición de la leche humana y de otras especies animales¹. Posteriormente, se publicaron numerosos estudios cuyos resultados indicaban la existencia de notables diferencias entre la leche humana y la de otras especies. A raíz de estas investigaciones, se inició la búsqueda de un sustituto ideal (leche maternizada) que dio lugar a la

aparición de numerosas “fórmulas” elaboradas a partir de diferentes ingredientes individuales con el objeto de hacerlas lo más similar posible a la leche humana⁵.

En el año 1865 Justus von Liebig fue el pionero en patentar y comercializar la primera leche de fórmula en forma líquida y en polvo, a la que siguieron otros muchos productos comerciales similares. En el año 1883, ya existían 27 marcas patentadas de fórmulas infantiles, entre ellas de algunas casas comerciales que aún hoy continúan en el mercado como es el caso de Nestlé⁶.

En 1929, se comenzó a regular la industria de las fórmulas infantiles. La American Medical Association (AMA) formó la Comisión de Alimentos cuya función era la de controlar la seguridad y la calidad de las fórmulas elaboradas, obligando a muchas compañías de alimentos infantiles a cumplir la normativa establecida para su aprobación en el mercado⁷.

En los años entre 1940 y 1950, tanto los médicos como los consumidores consideraban las fórmulas infantiles como un sustituto adecuado de la lactancia materna, lo que hizo que ésta disminuyera considerablemente hasta los años 70. Entonces, como reacción, surgió un movimiento que comenzó a promover de nuevo la lactancia materna y que consiguió no sólo que el porcentaje de recién nacidos amamantados se incrementara considerablemente, sino también que la duración de la lactancia fuera más larga⁷.

Por otra parte, las recomendaciones de diversas organizaciones internacionales como el Committee on Nutrition (1967), la Food and Drug Administration (FDA) (1971), la Comisión del Codex Alimentarius (CODEX) (1976) y la European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPAGHAN) (1977) contribuyeron de forma decisiva a la mejora de la calidad higiénica y nutricional de las fórmulas infantiles, y marcaron el futuro de este sector⁵.

La Organización Mundial de la Salud (OMS), en su XXXIV Asamblea el año 1981, así como diversas sociedades científicas pediátricas señalaron que la lactancia materna exclusiva es la alimentación ideal hasta los 6 meses, ya que cubre todas las necesidades para el adecuado crecimiento y desarrollo en la primera etapa de la vida del niño. Sólo cuando por alguna razón, una madre no puede amamantar a su hijo, las fórmulas infantiles constituyen la mejor alternativa como fuente de alimentación⁸. En dicha Asamblea se aprobó un “Código Internacional de comercialización de las fórmulas

infantiles con el objetivo de contribuir a proporcionar a los lactantes una nutrición segura y suficiente⁵.

A finales del siglo XX, la tasa de mujeres que practicaban la lactancia materna estaba en torno al 90%, sin embargo, en el siglo XXI esta tasa ha experimentado un notable descenso, siendo de hasta el 42% en Estados Unidos. Este hecho se ha relacionado en parte con el incremento en determinadas patologías en el recién nacido como el desarrollo de atopía, diabetes mellitus y obesidad en la población infantil, lo que constituye actualmente una seria preocupación entre los pediatras y en la sociedad en general por las consecuencias que pueden derivarse a largo plazo^{9, 10}.

2.2. Diferencias entre la composición de la leche humana y la bovina

La composición de la leche humana presenta grandes diferencias cuando se compara con la leche de vaca. Estas diferencias se refieren tanto al contenido en nutrientes mayoritarios (proteínas, carbohidratos y lípidos) necesarios para un correcto crecimiento, como al contenido en componentes minoritarios (vitaminas, minerales, nucleótidos, poliaminas, hormonas, factores de crecimiento, etc.) que participan en actividades bioquímicas y fisiológicas de gran importancia para el desarrollo y diferenciación de numerosos órganos y tejidos o para la defensa frente a agentes patógenos⁹.

Como se observa en la Tabla 1, el contenido en sólidos totales es muy similar en ambas leches, pero la proporción y composición de los diferentes grupos de nutrientes muestra marcadas diferencias.

Tabla 1. Diferencias en la composición de la leche humana y de vaca¹⁰.

Constituyente (%)	Humana	Bovina
Sólidos totales	12.4	13.0
Proteína	1.0	3.4
Lactosa	7.0	4.8
Lípidos	3.8	4.0
Minerales	0.2	0.7

El contenido en proteína de la leche humana es tres veces menor que el de la vaca, hecho que se debe probablemente a la baja velocidad de crecimiento del recién nacido

humano, que es de las más bajas en la escala zoológica. Además, el tipo de proteínas que predomina en cada leche es muy diferente, como se puede observar en la Tabla 2. En la leche bovina predominan las caseínas sobre las proteínas del lactosuero, siendo la relación entre ellas de 82/18, mientras que en la leche humana esta relación es de 40/60¹⁰. Además, en la leche bovina la proporción de los diferentes tipos de caseínas es de 38%, 11%, 36% y 13% para las caseínas α_1 , α_2 , β y κ , respectivamente, mientras que, en la leche humana, prácticamente la fracción de caseínas está constituida sólo por la β -caseína. En cuanto a las proteínas del lactosuero, la β -lactoglobulina es la mayoritaria en el caso de la leche bovina, pero no se encuentra en la leche humana¹¹. Las proteínas predominantes del lactosuero humano son la α -lactalbúmina, presente en la bovina en similar cantidad y las proteínas que participan en la defensa inmune del recién nacido, la lactoferrina, las IgA y la lisozima, deficitarias en la leche bovina¹⁰. En la elaboración de fórmulas infantiles se disminuye la relación de caseínas/proteínas del lactosuero añadiendo preparados proteicos de proteínas del lactosuero o fracciones enriquecidas en α -lactalbúmina¹¹.

La lactosa es el principal azúcar de la leche humana y bovina, aunque el contenido es mucho mayor en la primera, por lo que las fórmulas infantiles se suplementan con lactosa. Además, la leche humana contiene una proporción importante de oligosacáridos que se encuentran en muy baja cantidad en la leche bovina. Estos componentes, más de 130 diferentes, tienen una actividad prebiótica y parecen ser los responsables del mayor contenido en bifidobacterias y el menor contenido en bacterias patógenas presentes en el colon de los niños amamantados con pecho.

En la industria alimentaria, la composición y estructura de los oligosacáridos presentes en la leche humana no se pueden reproducir, por lo que a las fórmulas infantiles se le añaden fructooligosacáridos o galactoolisacáridos de origen animal o vegetal con el fin de obtener los beneficios similares a los que produce la ingesta de oligosacáridos presentes en la leche materna¹⁰.

El contenido en lípidos es similar en la leche humana y la bovina, aunque en el caso de la humana hay una menor proporción de ácidos grasos de cadena corta y una mayor cantidad de ácidos grasos poliinsaturados que en la bovina. Además, el menor tamaño de los glóbulos grasos de la leche humana, así como la diferente estereoespecificidad de los ácidos grasos en los triglicéridos entre ambas leches, hace que los lípidos de la leche

humana sean mejor digeridos por el lactante que los de la leche de vaca. Las fórmulas infantiles se enriquecen con lípidos procedentes de aceites vegetales tales como soja, coco, maíz, palma, girasol, etc. para incrementar el contenido en ácidos grasos poliinsaturados^{3, 11}.

Tabla 2. Diferencias en la composición proteica de la leche humana y de vaca¹⁰.

Proteína	Humana		Bovina	
	g/100ml	Total, %	g/100ml	Total, %
Total	0.88	100	3.30	100
Caseínas	0.31	35	2.60	79
Lactosuero:	0.57	65	0.70	21
α-Lactalbúmina	0.15	17	12	3.5
β-Lactoglobulina	0.00	--	0.30	9.0
Lactoferrina	0.15	17	Tr	--
Albúmina	0.05	6	0.03	1.0
Lisozima	0.05	6	Tr	--
Inmunoglobulinas	10	11	0.10	3.0
Otras	0.07	8	0.15	4.5

Además de las modificaciones indicadas anteriormente, las fórmulas infantiles actualmente en el mercado se suelen enriquecer con nucleótidos y con el aminoácido taurina dado su mayor contenido en la leche humana y la importancia de las funciones biológicas que poseen³. Sin embargo, la adición a las fórmulas de otros componentes biológicamente activos que están presentes en la leche materna en una pequeña cantidad como hormonas, poliaminas, citoquinas o factores de crecimiento, parece poco probable que se llegue a realizar para fórmulas dirigidas a lactantes sanos, aunque se está empezando a contemplar su suplementación en fórmulas especiales destinadas a lactantes que padecen determinadas enfermedades⁹.

2.3. Clasificación de las fórmulas infantiles

Los comités de nutrición de la Asociación Americana de Pediatría (American Academy of Pediatrics, AAP), la, ESPGHAN y el Comité Científico de Alimentación de la Comisión Europea (CCA) han establecido una clasificación de las fórmulas infantiles y han indicado las recomendaciones en cuanto a la composición que cada clase debería de cumplir. Esta normativa establece que las fórmulas infantiles se clasifican fundamentalmente en función de la edad del niño al que van dirigidas, distinguiéndose

entre fórmulas de inicio (preparado para lactantes, leche para lactantes) y fórmulas de continuación (preparado de continuación, leche de continuación)^{8, 11}.

La legislación española, siguiendo esta clasificación, ha establecido una Reglamentación técnico-sanitaria específica para preparados para lactantes y preparados de continuación (Real Decreto 867/2008, de 23 de mayo) en la que se distinguen¹²:

- **Preparados para lactantes**, que son los productos alimenticios destinados a la alimentación especial de los lactantes durante los primeros meses de vida, que satisfagan por sí mismos las necesidades nutritivas de estos lactantes hasta la introducción de una alimentación complementaria apropiada.
- **Preparados de continuación**, que son los productos alimenticios destinados a la alimentación especial de los lactantes cuando se introduzca una alimentación complementaria apropiada que constituyan el principal elemento líquido de una dieta progresivamente diversificada de estos lactantes.

En la actualidad, la nomenclatura aceptada denomina “**Fórmula de inicio**” a la que se emplea para sustituir la alimentación del lactante hasta los 4-6 meses y “**Fórmula de continuación**” a la que se emplea a partir de esa edad⁸.

Además, en los últimos años se ha desarrollado una amplia gama de fórmulas infantiles con diversas modificaciones destinadas a la alimentación de lactantes con necesidades especiales como es el caso de las fórmulas antirregurgitación, fórmulas antiestreñimiento, fórmulas enriquecidas con nucleótidos, fórmulas con efecto bifidogénico, fórmulas con un menor contenido proteico, fórmulas para prematuros, fórmulas sin lactosa, fórmulas con proteínas bovinas hidrolizadas, fórmulas elaboradas a base de soja, etc⁸.

2.4. Alergia a las proteínas de leche de vaca

La leche de vaca es el primer alimento no homólogo que ingiere el ser humano, por lo que constituye el alimento que produce el mayor número de reacciones adversas en la primera infancia. Las reacciones adversas producidas por la ingestión de leche de vaca pueden ser de dos tipos: reacciones alérgicas a las proteínas de la leche de vaca (APLV) que se caracterizan porque está involucrado el sistema inmune y reacciones de intolerancia, en las que no participa dicho sistema, siendo la más frecuente la intolerancia a la lactosa, producida por un déficit de lactasa a nivel intestinal¹³.

2.4.1. Tipos de alergia

Se distinguen dos tipos de APLV según el mecanismo inmunológico implicado en su presentación:

- **Alergias mediadas por inmunoglobulinas de la clase E (IgE)**, que constituyen el tipo más frecuente y el mejor reconocible ya que la clínica se produce desde pocos minutos hasta la hora después de la ingesta, de ahí que se denomine alergia de tipo inmediato^{14, 15}.
- **Alergias no mediadas por IgE**, que están mediadas generalmente por células del sistema inmune u otros tipos de inmunoglobulinas y que se caracterizan porque la clínica aparece de forma tardía, que se conocen como alergia retardada¹⁶.

2.4.2. Prevalencia

La prevalencia de la APLV mediadas por IgE oscila entre 1-17,5% en niños preescolares, 1-13,5% en niños de 5 a 16 años y 1-4% en adultos¹⁷. Estos valores disminuyen, respectivamente, a 0,5-2, 0,5% y menos de 0,5%, cuando se confirma la situación mediante las técnicas diagnósticas apropiadas. En España, los pocos datos publicados muestran una incidencia entre 0,36% y 1,9% de alergia a la leche en el primer año de vida^{18, 19}.

La prevalencia de las APLV no mediadas por IgE no se conoce con exactitud debido fundamentalmente a la dificultad para establecer un diagnóstico de confirmación. Se estima que en el primer año de vida podría ser del 4,4%, decreciendo hasta un 0,4% en el cuarto año¹³.

La alergia a la leche suele aparecer en los primeros meses de vida y pocas veces persiste en el adulto. Aproximadamente, el 50% de los pacientes toleran la leche de vaca al cabo de un año y el 80% alcanzan su tolerancia hacia los 3 o 4 años^{20 y 21}.

2.4.3. Sintomatología

Los síntomas y signos de la APLV mediada por IgE son los típicos de cualquier reacción alérgica a otros alimentos mediada por ese tipo de inmunoglobulinas. Por orden de frecuencia, lo más habitual son los síntomas cutáneos (70%) y en menor grado los síntomas digestivos (13%) o ambos conjuntamente (18%), siendo poco frecuente la

afectación del tracto respiratorio (1%). Ocasionalmente (1% de los casos) pueden aparecer reacciones graves, como edema de glotis acompañado de afectación cardiovascular, hipotensión y pérdida de conciencia, cuadro clínico que es conocido como choque anafiláctico¹³. En el caso de las alergias no mediadas por IgE, lo más característico son los signos y síntomas gastrointestinales, fundamentalmente enterocolitis y enteropatías²².

En ocasiones también se observan síntomas de alergia en niños alimentados con lactancia materna debido al paso de péptidos provenientes de las proteínas de la leche de vaca ingeridas por la madre¹⁶.

Una característica importante a considerar es que la intensidad de los síntomas no está en relación con la cantidad de leche ingerida, sino con el grado de sensibilización del niño. Igualmente, en un mismo individuo, la localización, intensidad y duración de los signos y síntomas puede ser cambiante en diferentes episodios. Además, una reacción leve o moderada no excluye que el paciente pueda tener un grave choque anafiláctico en una siguiente exposición^{14, 15}.

2.4.4. Diagnóstico de la alergia a las proteínas de leche de vaca

El diagnóstico de la alergia de tipo inmediato se plantea normalmente a dos niveles, ya sea mediante la realización de un diagnóstico clínico, que incluye la historia clínica y la prueba de eliminación/provocación, o mediante un diagnóstico patogénico del mecanismo inmunológico, demostrando la presencia de IgE específicas para el alimento sospechoso²³:

- **Historia clínica.** Se elabora una anamnesis detallada con referencia a la presencia de antecedentes familiares, peso, tipo de alimentación (materna, artificial, presencia de biberones esporádicos), edad de comienzo de los síntomas, tiempo transcurrido entre la ingesta de leche y la aparición de los síntomas, tipo de síntomas, y si se han observado factores precipitantes.
- **Pruebas de eliminación/provocación.** Constituyen la referencia para confirmar una alergia. Deben realizarse después de un periodo de exclusión del alimento y siempre en medio hospitalario por la posibilidad de complicaciones graves. Se realizan pruebas a doble ciego controlado con placebo (DCCP).
- **Pruebas cutáneas (Skin Prick Test (SPT)).** Consiste en reproducir la reacción alérgica de una forma localizada en un punto de la piel, en la que se inocula el

alérgeno. Si un individuo está sensibilizado y posee IgE específicas frente al alérgeno, se liberan mediadores que producen una reacción inflamatoria a nivel local y conducen a la formación de una pápula con eritema.

- **Pruebas serológicas.** Estas pruebas están basadas en la determinación de IgE específicas en el suero sanguíneo mediante técnicas en placa. Se utilizan en pacientes con dermografismo o dermatitis atópica en los que no se puede realizar una prueba cutánea, o en aquellos con antecedentes de anafilaxia.

Existen otras determinaciones serológicas menos utilizadas, como son el test *in vitro* de liberación de histamina de los basófilos o la determinación de histamina plasmática y metilhistamina urinaria, que se suelen realizar en el curso de la provocación oral.

2.4.5. Prevención y tratamiento de la alergia

El único tratamiento eficaz de la alergia alimentaria es evitar el consumo del alimento sensibilizante, mediante una dieta de eliminación estricta²⁴. En el caso de los bebés que toman leches de fórmula como única fuente de alimento, deben alimentarse con fórmulas especiales que hayan demostrado clínicamente una alergenicidad reducida. Estas fórmulas incluyen las elaboradas a base de proteínas lácteas que han sido sometidas a procesos de hidrólisis o las fórmulas vegetales elaboradas con proteínas de soja o arroz²⁵.

Los niños que siguen lactancia materna y presentan síntomas de APLV se aconseja que continúen con ella y que la madre excluya la leche de su dieta¹⁶.

Una vez que han parecido los síntomas, el tratamiento consiste en administrar uno o varios fármacos (adrenalina, antihistamínicos, corticoides y/o broncodilatadores) según la sintomatología, la edad y la gravedad del cuadro clínico.

2.4.6. Proteínas alergénicas de la leche de vaca

Las proteínas de la leche están reconocidas como importantes alérgenos, y por ello la leche está incluida en las Directiva Comunitaria 2007/68/CE (UE, 2007) de obligada declaración cuando se utiliza como ingrediente en cualquier alimento. En la Tabla 3, se muestran las proteínas alergénicas de la leche, la nomenclatura asignada según la OMS y la International Union of Immunological Societies (IUIS), así como algunas de sus propiedades físico-químicas y la prevalencia de alergias a cada una en la población¹⁷.

Tabla 3. Proteínas alergénicas de la leche de vaca^{17,26}.

Alérgeno	Proteína	Concentración (g/L)	Peso molecular	pI	Prevalencia (%) de los pacientes)
Proteínas del lactosuero		~5.0			
Bos d 4	α-lactalbúmina	1-1.5	14.2	4.8	0-67
Bos d 5	β-lactoglobulina	3-4	18.3	5.3	13-62
Bos d 6	Albúmina sérica	0.1-0.4	67.0	4.9-5.1	0-76
Bos d 7	Inmunoglobulinas	0.6-1.0	160.0	-	12-36
	Lactoferrina	0.09	80.0	8-7	0-35
Caseínas		30			
Bos d 8		20-30			65-100
Bos d 9	αs ₁ -caseína	12-15	23.6	4.9-5.0	
Bos d 10	αs ₂ -caseína	3-4	25.2	5.2-5.4	35-44
Bos d 11	β-caseína	9-11	24.0	5.1-5.4	35-41
Bos d 12	κ-caseína	3-4	19.0	5.4-5.6	

Todas las proteínas de la leche son potenciales alérgenos, existiendo diferencias según la población estudiada. La β-lactoglobulina es la proteína que con mayor frecuencia induce respuestas clínicas, seguida de la αs₁-caseína y la α-lactalbúmina. En conjunto, estas proteínas son responsables de más del 75% de casos de alergia a la leche. La alergia a otras proteínas minoritarias como la albúmina sérica, la lactoferrina o las inmunoglobulinas es mucho menos frecuente, ya que sólo se presentan en menos del 35% de los casos. En la mayoría de los casos de APLV, suelen estar involucradas varias proteínas.

Además, los tratamientos térmicos a los que se somete la leche para su higienización, pueden dar lugar a nuevos determinantes antigenicos o epítopenos en las proteínas como resultado de su desnaturalización o de interacciones con otros componentes como es el caso de la reacción de Maillard¹⁷.

2.5. Fórmulas hipoalergénicas

Las fórmulas hipoalergénicas están diseñadas para la alimentación de lactantes que no pueden ser amamantados y que presentan APLV. Estas fórmulas deben ser el alimento exclusivo que toman esos niños desde el nacimiento hasta los 6 meses. Las fórmulas hipoalergénicas disponibles actualmente en el mercado están constituidas por proteínas de diversos orígenes tales como proteínas de la leche de vaca que han sido sometidas a

un proceso de hidrólisis enzimática, por proteínas de origen vegetal como la soja o el arroz, o por aminoácidos sintéticos. En ocasiones, se añaden a estas fórmulas algunos componentes adicionales como prebióticos o probióticos por los efectos beneficiosos que ejercen en la microbiota intestinal⁸.

2.5.1. Fórmulas a base de proteínas de leche de vaca hidrolizadas

Estas fórmulas se obtienen a partir de proteínas lácteas, que pueden ser caseínas, proteínas del lactosuero o una mezcla de ambas. El procesado de estas muestras incluye las siguientes etapas²⁸.

1. Tratamiento térmico, que desnaturaliza las proteínas y las hace más sensibles a la hidrólisis enzimática.
2. Hidrólisis enzimática mediante endo y exopeptidasas que degradan las proteínas, lo que implica una destrucción de epítopos lineales o secuenciales, dando lugar a péptidos de diferentes tamaños y a aminoácidos, en función de los enzimas usados y de las condiciones de la hidrólisis. Este tratamiento no altera el perfil de aminoácidos de la leche.
3. Ultrafiltración por membranas de tamaño de poro determinado para separar y así eliminar las proteínas y péptidos de alto peso molecular, así como las enzimas utilizadas en la hidrólisis.

Según el grado de hidrólisis alcanzado se distinguen dos tipos de fórmulas:

- **Fórmulas parcialmente hidrolizadas.** En estas fórmulas, las proteínas son hidrolizadas en un grado bajo por lo que pueden quedar algunas proteínas sin degradar (sobre un 1%) y los péptidos obtenidos tienen un peso molecular superior a 5.000 Da, oscilando la mayoría entre 8.000 y 40.000 Da. Esto implica que estas fórmulas no están exentas de producir alergenicidad ya que pueden quedar antígenos residuales. Por ello, no se recomiendan en casos de APLV, pero pueden usarse en lactantes con riesgo atópico. En estas fórmulas, la lactosa se mantiene como el principal carbohidrato²⁹.
- **Fórmulas con un alto grado de hidrólisis** también llamadas fórmulas hidrolizadas extensas, peptídicas o semielementales. Son fórmulas en las que las proteínas se encuentran altamente hidrolizadas, de forma que no quedan proteínas sin degradar y los péptidos obtenidos tienen un peso molecular inferior a 5.000 Da, la mayoría por debajo de 1.500 Da²⁸. En estas fórmulas, los carbohidratos se pueden

aportar como lactosa, maltodextrinas o polímeros de glucosa, y los lípidos como triglicéridos de cadena media y aceites ricos en ácidos grasos esenciales. Estas fórmulas se caracterizan por tener mal sabor debido al elevado contenido en péptidos de bajo peso molecular y presentan además una alta osmolaridad, lo que puede dar lugar a diarreas. Aunque nunca es descartable que estas fórmulas puedan presentar un nivel residual de alergenicidad, se consideran hipoalergénicas por lo que están indicadas tanto para el tratamiento de APLV como para la prevención en niños de alto riesgo atópico. La tecnología de preparación de esta fórmula hace que tengan un precio elevado^{30, 31}.

Para los casos excepcionales de niños que presentan alergia a las fórmulas de proteínas de vaca extensamente hidrolizadas y de soja, existe en el mercado una fórmula elaborada con proteínas hidrolizadas de soja y colágeno de buey^{28, 32}.

2.5.2. Fórmulas elementales

En estas fórmulas, el aporte de nitrógeno está constituido por L aminoácidos sintéticos, con un perfil similar al de la leche humana. Los lípidos se aportan en forma de triglicéridos de cadena media y los carbohidratos en forma de polímeros de glucosa, por lo que no contienen lactosa. Por su composición, estas fórmulas sólo necesitan una mínima digestión previa para la absorción de los nutrientes. Estas fórmulas, dado que están exentas de proteínas y péptidos, están indicadas en los casos de APLV que no responde a los hidrolizados extensos o a la soja. Entre las desventajas están su mal sabor, el alto coste, la alta osmolaridad, y que la absorción de aminoácidos se realiza peor que en las fórmulas oligoméricas, por ser mediante un mecanismo de acción competitivo²⁸.

2.5.3. Fórmulas a base de proteínas vegetales

2.5.3.1. Fórmulas de soja

Las fórmulas de soja tienen como componente proteico la proteína aislada de la harina de soja. Tienen un mayor contenido proteico que las de leche de vaca (2,25 frente a 1,8 g/100 Kcal). No contienen lactosa y los carbohidratos se aportan como maltodextrinas, glucosa y sacarosa. Los lípidos se añaden como aceites vegetales y en algunos casos como triglicéridos de cadena media. Estas fórmulas se suplementan con metionina dado su bajo contenido en aminoácidos azufrados y con iodo debido a que la soja contiene

componentes bociógenos. Además, se les añade calcio y ocasionalmente otros minerales como hierro y zinc, dado que no contienen lactosa, que facilita la absorción de los mismos y contienen fitatos que dificultan su absorción. Contienen una alta cantidad de manganeso y aluminio, que puede resultar peligroso en niños con insuficiencia renal. Además, contienen una alta proporción de fitoestrógenos, y aunque no se han indicado efectos adversos debidos a estos componentes, no se recomiendan para niños menores de 6 meses.

Existe controversia acerca de si las fórmulas de soja son adecuadas para la alimentación de los niños con APLV. Hay algunos estudios que confirman esa hipótesis mientras que otros indican que aproximadamente un 50% de los niños con APLV, reaccionan también frente a las fórmulas de soja y que un 35% de esos niños llega a desarrollar una alergia a la soja. Además, diversos estudios han mostrado que las fórmulas de soja no previenen la enfermedad atópica. Por todo ello, las fórmulas de soja están indicadas a partir de los 6 meses de edad para aquellos niños que presentan intolerancia a la lactosa, galactosemia o APLV mediada por IgE. Sin embargo, no están indicadas para los casos de APLV no mediada por IgE o en casos de enfermedad atópica. Por todo ello, la Sociedad Europea de Alergia e Inmunología Clínica Pediátrica (ESPACI) y la ESPGHAN recomiendan el uso de las fórmulas de proteínas bovinas extensamente hidrolizadas en estas situaciones, ya que resultan más seguras^{25, 28, 33, 34}.

2.5.3.2. Fórmulas de arroz

El hecho de que las fórmulas extensamente hidrolizadas pueden dar lugar a alergias en los niños con una elevada sensibilidad a las proteínas de la leche de vaca y que las fórmulas de soja sólo están indicadas a partir de los 6 meses, ha llevado a realizar numerosas investigaciones en los últimos años para buscar un sustituto a estas fórmulas para administrar en niños de alto riesgo. Así, se han desarrollado fórmulas elaboradas con proteínas de arroz que han sido sometidas a un proceso de hidrólisis³⁵, de las que ya existe una patente: US 20130115336 A1³⁶. Estas fórmulas deben ser suplementadas con lisina y treonina para asemejarlas al perfil de aminoácidos de la leche humana. Son fórmulas bien toleradas por los lactantes y adaptadas a sus necesidades nutricionales, aunque un aspecto que debe considerarse es que poseen un contenido considerable en arsénico³⁷. Presentan también una mejor palatibilidad y sabor que las fórmulas de hidrolizados de proteínas de leche de vaca o las de soja y su precio es más económico.

Sin embargo, aunque se han realizado algunos ensayos con niños alimentados con fórmulas de arroz, es necesario realizar más estudios para establecer su seguridad y eficacia frente a la APLV, por lo que actualmente aún no existe una firme recomendación de su uso por las autoridades sanitarias³⁸⁻⁴⁰.

3. Justificación y objetivos

En los últimos años se han desarrollado fórmulas especiales hipoalergénicas para la alimentación de los lactantes con APLV. Estas fórmulas especiales incluyen aquellas elaboradas con proteínas de la leche de vaca que han sido previamente hidrolizadas en mayor o menor grado para que disminuyan su poder alergénico. Otras alternativas al tratamiento de la APLV son las fórmulas elementales, en las que el aporte proteico se realiza exclusivamente con aminoácidos sintéticos, y las fórmulas elaboradas con proteínas de origen vegetal como soja o arroz. Se han publicado numerosos trabajos sobre el efecto que la administración de esta variedad de fórmulas especiales tiene en los lactantes con APLV. Estos estudios, en los que se han determinado diferentes parámetros, han mostrado resultados muy variados.

El Trabajo Fin de Grado que se presenta ha tenido como objetivo recopilar y analizar información sobre las propiedades de las distintas fórmulas infantiles hipoalergénicas y su efecto en los lactantes. Los artículos se han obtenido de diferentes bases de datos científicas en inglés y en castellano y se han seleccionado aquellos estudios que cumplen con los criterios de inclusión prefijados. Con la información recopilada, se ha realizado un trabajo de síntesis y comparación de los resultados más relevantes para profundizar en el conocimiento sobre el tema de interés.

4. Metodología

Se ha llevado a cabo una revisión bibliográfica sistematizada de artículos científicos relacionados con el tema de estudio desarrollado en este trabajo que hayan sido publicados en los 10 últimos años, es decir, en el periodo comprendido entre 2006 y 2016. La revisión de la literatura relacionada con el tema que se ha llevado a cabo en la primera fase del trabajo ha permitido diseñar los criterios de inclusión y las estrategias de búsqueda aplicadas, compuestas por términos específicos como “fórmulas”, “infantiles”, “soja”, “arroz”, “elementales”, “hidrolizados”, etc., en diferentes fuentes

bibliográficas, con el fin de encontrar estudios relacionados con el objetivo de este trabajo.

Tras haber seleccionado y revisado en profundidad los estudios de interés, se ha llevado a cabo una comparación y discusión de las propiedades y el efecto de los diferentes tipos de fórmulas infantiles hipoalergénicas disponibles actualmente en el mercado.

4.1. Fuentes bibliográficas consultadas

Para la realización de esta revisión se han consultado las siguientes bases de datos:

- Índice Bibliográfico Español en Ciencias de la Salud (IBECS)⁴¹: base de datos bibliográfica de acceso gratuito que recoge la literatura científica publicada en España relacionada con las diferentes ramas de las Ciencias de la Salud. Es elaborada por el Instituto de Salud Carlos III en colaboración con BIREME (Biblioteca Regional de Medicina).
- Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE)⁴²: base de datos de literatura científica internacional, producida por la US National Library of Medicine (NLM), que contiene referencias bibliográficas y resúmenes de más de 4000 revistas biomédicas indexadas publicadas en Estados Unidos y en otros 70 países, como España. Utiliza Pubmed como motor de búsqueda.
- The Cochrane Library⁴³: base de datos secundaria elaborada por la Colaboración Cochrane, a través de la cual se difunden, de modo exclusivo, las revisiones realizadas por la misma, de manera gratuita y en español a través de lo que se ha denominado la Biblioteca Cochrane Plus, publicación electrónica que se actualiza cada tres meses. La biblioteca Cochrane es una colección de bases de datos sobre ensayos clínicos controlados en medicina y otras áreas de la salud relacionadas con la información que alberga dicha colaboración.
- Google Académico⁴⁴: buscador de Google enfocado en el ámbito académico que se especializa en literatura científica-académica. Se utilizó esta fuente bibliográfica para la búsqueda de trabajos publicados en revistas no indexadas.

4.2. Estrategias de búsqueda y criterios de selección

La base de datos IBECS, en su búsqueda avanzada, sólo permite relacionar tres palabras con conectores booleanos. No permite seleccionar un rango de fechas concreto ni especificar idiomas.

Por ello, para la búsqueda en IBECS se han utilizado las siguientes estrategias de búsqueda:

Tabla 4.- Estrategias de búsqueda en IBECS

1º	Fórmulas [Palabras] AND Infantiles [Palabras] AND Soja [Palabras]
2º	Fórmulas [Palabras] AND Infantiles [Palabras] AND Arroz [Palabras]
3º	Fórmulas [Palabras] AND Infantiles [Palabras] AND Hidrolizadas [Palabras]
4º	Fórmulas [Palabras] AND Infantiles [Palabras] AND Elementales [Palabras]
5º	Fórmulas [Palabras] AND Alergia [Palabras] AND Soja [Palabras]
6º	Fórmulas [Palabras] AND Alergia [Palabras] AND Arroz [Palabras]
7º	Fórmulas [Palabras] AND Alergia [Palabras] AND Hidrolizadas [Palabras]
8º	Fórmulas [Palabras] AND Alergia [Palabras] AND Elementales [Palabras]

La base de datos MEDLINE, a diferencia de IBECS, permite introducir un mayor número de términos y relacionarlos entre sí, también con conectores booleanos, para realizar la búsqueda. Además, permite introducir un rango de fechas específicas de publicación de los estudios y el idioma en el que están publicados; en este caso se decidió seleccionar artículos en castellano, inglés, francés e italiano. Se han utilizado términos Mesh que son descriptores que permiten clasificar los estudios según temas. Una vez comprobados los términos Mesh relevantes para este estudio, se incluyeron en la estrategia de búsqueda. Aquellas palabras claves que no existían como términos Mesh se introdujeron en la estrategia de búsqueda indicando que debían aparecer en el título o bien en el resumen. Para la búsqueda en MEDLINE se ha utilizado la siguiente estrategia de búsqueda:

Tabla 5.- Estrategias de búsqueda en MEDLINE.

1º	((("infant formula"[MeSH Terms] AND "milk hypersensitivity"[MeSH Terms]) AND ("soy milk"[MeSH Terms] OR "soybean proteins"[MeSH Terms] OR rice[Title/Abstract] OR "rice"[MeSH Terms] OR amino acid based formula[Title/Abstract] OR elemental formula[Title/Abstract] OR hydrolyzed formula[Title/Abstract] OR "protein hydrolysates"[MeSH Terms])) AND ("2006/05/19"[PDat] : "2016/05/15"[PDat] AND (English[lang] OR Spanish[lang] OR Italian[lang] OR French[lang])))
-----------	--

La base de datos The Cochrane Library también permite relacionar varios términos de

búsqueda y especificar el rango de fechas. Para la búsqueda en esta base de datos se ha utilizado la siguiente estrategia de búsqueda:

Tabla 6.- Estrategia de búsqueda en The Cochrane Library.

1º	((FÓRMULAS INFANTILES) AND (SOJA) OR (ARROZ) OR (HIDROLIZADAS) OR (ELEMENTALES)):TA [2006-2016]
-----------	---

Debido a la amplitud de resultados obtenidos, Google Académico sólo se ha utilizado para buscar trabajos sobre aquellos tipos de leches sobre los que se habían encontrado pocos estudios en las otras bases de datos. En este caso, no se diseñó estrategia de búsqueda, sino que se seleccionaron directamente los que se consideraron de interés. Además de los resultados obtenidos en las distintas bases de datos (IBECS, MEDLINE y The Cochrane Library), se han considerado algunos artículos que habían sido seleccionados previamente por estar relacionados con el tema de estudio (búsqueda manual). Una vez concluida la búsqueda, la selección de artículos se ha realizado revisando el título y resumen de los mismos, descartándose aquéllos que no son relevantes para el estudio por no estar relacionados directamente con éste, así como también los que ya han sido encontrados en otras bases de datos o a través de otras estrategias de búsqueda (duplicados). En los artículos seleccionados en esta primera etapa se revisó el texto completo y se seleccionaron los que estaban relacionados con el tema estudiado. En último lugar, se han revisado también las referencias bibliográficas de los artículos seleccionados (búsqueda inversa) y se han escogido aquellos trabajos relacionados con el tema que también cumplen con los criterios de búsqueda asignados.

5. Resultados

5.1. Resultados obtenidos

Los resultados obtenidos a través de las diferentes estrategias de búsqueda fueron: 42 artículos en IBECS, 65 artículos en MEDLINE, 4 artículos en The Cochrane Library, 2 artículos en Google Académico y 4 artículos mediante búsqueda manual. En total se obtuvieron 117 artículos, de los cuales 11 no cumplieron los criterios de búsqueda establecidos, dos de ellos por estar duplicados, por lo que fueron eliminados de esta revisión. Seguidamente se descartaron 17 artículos duplicados y 29 artículos que no eran relevantes al leer su título y resumen. Se revisaron 60 artículos, de los cuales se consideró que 40 no eran objeto de la revisión y se excluyeron de ésta, quedando 20

artículos que se incluyeron en la revisión. Se incluyeron también 3 artículos obtenidos mediante búsqueda inversa de los artículos revisados, haciendo un total de 23 artículos incluidos para realizar esta revisión bibliográfica. Este diagrama se puede ver en la **Figura 1.**

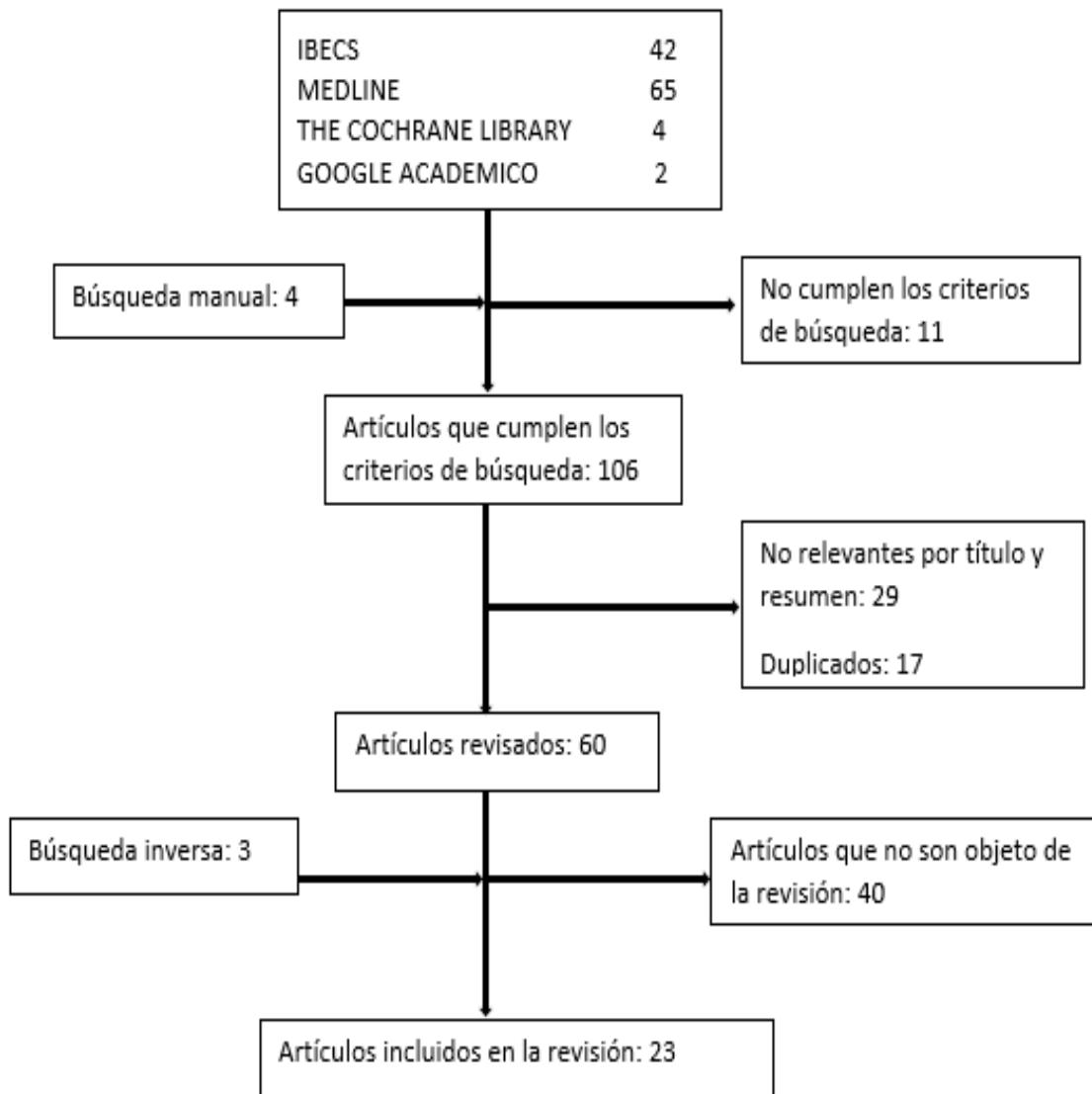


Figura 1. Resultados obtenidos con las estrategias de búsqueda.

5.2. Descripción de los estudios incluidos y no incluidos

Los artículos incluidos en este estudio se clasifican según tipo de leche en la Tabla 7.

Tabla 7. Estudios incluidos en la revisión

Hidrolizadas-vaca	Elementales	Soja	Arroz
Agostini et al ⁴⁵	Berni et al ⁴⁷	Agostoni et al ⁴⁵	Agostoni et al ⁴⁵
Alexander et al ⁴⁶	Burks et al ⁵⁶	Andres ⁶⁰	Berni et al ⁴⁷
Berni et al ⁴⁷	Burks et al ⁵⁷	Berni et al ⁴⁷	Hojšak et al ⁶⁴
Jirapinyo et al ⁴⁸	Harvey et al ⁵⁸	ESPGHAN ⁶¹	Keller et al ⁶⁵
Mennella et al ⁴⁹	Vanderhoof et al ⁵⁹	Jirapinyo et al ⁶²	Reche et al ⁶⁶
Niggemann et al ⁵⁰		Terracciano et al ⁵¹	Terracciano et al ⁵¹
Terracciano et al ⁵¹		Tzifi et al ⁶³	Tzifi et al ⁶³
Thompson et al ⁵²			Vandenplas et al ⁶⁷
Vandenplas et al ⁵³			
Vandenplas et al ⁵⁴			
Von et al ⁵⁵			

Los resúmenes de los artículos incluidos en esta revisión, así como la numeración de los estudios excluidos con su criterio de exclusión y su referencia bibliográfica, se encuentran en los Anexos I y II, respectivamente.

En la Tabla 8 se detallan la identificación y principales características de cada estudio incluido.

Tabla 8.- Cuadro comparativo de los estudios incluidos en la revisión.

AUTOR	TIPO DE LECHE/S ESTUDIADA/S	TIPO DE ESTUDIO	POBLACIÓN ESTUDIADA	PARÁMETROS MEDIDOS	RESULTADOS RELEVANTES
Agostoni et al ⁴⁵	FCH, FS, FAH y LM	Primario	n= 125 lactantes LM (32), FAH (30), FS (32) y FCH (31).	Peso, longitud y su relación (mediciones antropométricas) al nacer y a los 6, 9 y 12 meses	FCH y FAH proporcionan un aumento de peso estadísticamente superior a la FS. En los demás parámetros no hubo diferencias significativas.
Alexander et al ⁴⁶	FPSPH y FLV	Revisión	n= 723 lactantes	Riesgo relativo de sufrir dermatitis atópica y eczema.	Reducción del 55% del riesgo de sufrir eccemas al utilizar FPSPH frente a FLV
Berni et al ⁴⁷	FCAH, FCAH+LGG, FAH, FS y FE	Primario	n=260 lactantes: FCAH (55), FCAH+LGG (71), FAH (46), FS (55) y FE(33)	SPT, pruebas con parche, tolerancia a la leche de vaca	Las pruebas de SPT y parche no disminuyen en FE (>80% SPT, >60% parche). Mayor tolerancia a la leche de vaca en FCAH y FCAH+LGG
Jirapinyo et al ⁴⁸	FCAH y FP	Primario	n= 58 lactantes FCAH (25); FP (33)	Tolerancia a las fórmulas FCAH y FP	FCAH: 20/58 (34,5%) tolerantes; FP: 33/58 (57%) tolerantes

Mennella et al⁴⁹	FLV y FAH	Primario	n= 71 lactantes FLV 8 meses (14), FAH 1-3 meses (45) FAH 8 meses (12)	Escalas de Mullen para medir: motricidad gruesa, motricidad fina, recepción visual, lenguaje y expresión.	Mayor recepción visual en los bebés alimentados con FAH que con FLV a los 8,5 meses (46,5 frente a 42,0). Los demás parámetros no presentaron diferencias significativas.
Niggemann et al⁵⁰	EHC y FE	Primario	n= 62 lactantes. FAH (32). Control: FE (30)	SCORAD (determina la gravedad de la dermatitis), pruebas de IgE a la leche de vaca.	FE presentó una mayor puntuación en el indicador SCORAD, FAH es una fórmula segura y bien tolerada en niños con APLV
Terracciano et al⁵¹	FS, FAH y FAH	Primario	n= 72 pacientes FS (29), FAH (18) y FAH (25)	Análisis de Kaplan-Meier, pruebas de IgE específicas.	Se adquiere tolerancia más rápido con FS o HRF que con FAH
Thompson et al⁵²	FAH y FLV	Primario	n= 92 FAH (46) FLV (46)	SPT, análisis de microbiota fecal, medidas antropométricas.	A los 6 meses, 11/46 (20%) de los niños con FAH seguían dando positivo al SPT. Incremento de bacterias anaerobias y lactobacilos, así como disminución de levaduras en la microbiota fecal de los niños con APLV.
Vandenplas et al⁵³	FCAH	Primario	n= 52 niños. FCAH (26) FCAH espesada (26)	Regurgitación, llanto, consistencia de las heces, eczema.	Al introducir FCAH en la dieta, el llanto se redujo del 43,5 al 11,6%. Menos regurgitación y heces más normales 30,4%.

Vandenplas et al ⁵⁴	FPSAH y FCAH enriquecidos con probióticos.	Primario	n= 85 niños FPSAH (41) FCAH (44)	Síntomas y análisis de microbiota fecal	El tiempo de llanto, regurgitación, características de las heces, el eczema, la urticaria y síntomas respiratorios mejoraron tras la administración de las fórmulas. La cantidad de bifidobacterias aumentó en ambas fórmulas.
Von Berg et al ⁵⁵	FLV, FPSPH, FPSAH y FCAH	Primario	n= 2252	SCORAD	Se demostró el efecto preventivo de FPSPH y FCAH. Reducción del riesgo de los casos más graves (39% en FPSPH y 52% en FCAH).
Burks et al ⁵⁶	FE	Primario	n= 110 lactantes Control: FE (56) Experimental: FE con simbióticos (54)	Sintomatología de la alergia, microbiota fecal, mediciones antropométricas, SCORAD, consistencia de las heces, analíticas de sangre y pH.	Las pruebas de microbiota fecal demostraron un aumento de bifidobacterias con la fórmula experimental (21,1%) en comparación con el control (13,0%). El resto de parámetros no presentaron diferencias significativas.
Burks et al ⁵⁷	FAH y FE	Primario	Estudio 1: n= 110 niños Control: FAH (52) Experimental: FE (58) lactantes	Sintomatología de la alergia, mediciones antropométricas, frecuencia de deposiciones.	Estudio 1: menos irritabilidad en la fórmula experimental (p. 0,028) en relación con el control (p. 0,039). Mayor concentración de aminoácidos esenciales en sangre (p. 0,05) en experimental. Estudio 2: reacción negativa a la histamina y a la leche de vaca al completar el experimento.

			de dos semanas de vida Estudio 2: n= 29 niños menores de 10 años		
Harvey et al⁵⁸	FE sin y con simbióticos (experimental)	Primario	Estudio 1: n= 70 Control: 32 Experimental: 38 Estudio 2: n= 30 niños	Mediciones antropométricas, características de las heces, SPT y pruebas serológicas	Estudio 1: no hay diferencias significativas en las mediciones antropométricas ni en las características de las heces. Estudio 2: SPT y serología negativa.
Vanderhoof et al⁵⁹	FCAH y FE enriquecidos con DHA y ARA	Primario	Estudio 1: n= 164 lactantes divididos en dos grupos. Estudio 2: n= 29 lactantes	Estudio 1: medidas antropométricas. Estudio 2: hiperalergenicidad de la fórmula.	Estudio 1: no se observaron diferencias significativas en el crecimiento de los niños entre ambas fórmulas. Estudio 2: no se observó ninguna reacción alérgica en ambas fórmulas
Andres⁶⁰	LM, FLV y FS	Primario	n=391 lactantes. LM (131), FLV (131) y FS (129)	Escala Bayley del desarrollo infantil (EBDI), índice de	La leche materna obtuvo una mayor puntuación en IDM, IDP y PLS-3 en comparación a las demás fórmulas.

				desarrollo mental (IDM), índice de desarrollo psicomotor (IDP), escala de lenguaje preescolar N° 3 (PLS-3)	
ESPGHAN 61	FS y FAH	Revisión	n= 263 lactantes	Reacciones adversas, DBPCFC y alergia a la soja	Reacciones: FS 28% vs FAH 11%, DBPCFC: FS 10% vs FAH 2,2%, Alergia: 14%
Jirapinyo et al⁶²	FS y FP	Primario	n= 38 lactantes FS (18), FP (20)	Tolerancia a las fórmulas administradas, síntomas post-administración,	12 de los 18 lactantes fueron intolerantes a la FS, mientras que sólo 4 de los 20 lactantes lo fueron a la CF.
Tzifi et al⁶³	FAH, FS Y FAH	Revisión	n= 981lactantes	Reacciones adversas, mediciones antropométricas	FAH muestra mejor crecimiento y más aumento de peso.
Hojsek et al⁶⁴	FAH	Primario	n= 5 lactantes FAH (5)	SPT, pruebas serológicas a la proteína de arroz, recuento de leucocitos, hemocultivos	Un paciente tuvo reacción positiva al hacerle el SPT. Las pruebas de IgE específicas para el arroz fueron negativas.
Keller et al⁶⁵	FAH	Primario	n= 3 lactantes FAH (3)	SPT	Se les administró leche elemental y los niños la toleraron, mejorando su estado de salud.

Reche et al ⁶⁶	FAH y FAPH	Primario	n= 92 lactantes FAH (46) FAPH (46)	SPF, pruebas de IgE a la leche de vaca, antropometría (puntaje z), pruebas de provocación	Adquisición de tolerancia con FAH: 21 niños a los 12 meses, 28 a los 18 meses y 31 a los 24 meses; con HRPF: 18 niños a los 12 meses, 26 a los 18 meses y 31 a los 24 meses. No se encontraron diferencias significativas en las demás medidas
Vandenplas et al ⁶⁷	FAAH	Primario	n= 40 lactantes FAAH (40)	Síntomas gastrointestinales y mediciones antropométricas	77,8% de los niños tenían las heces normales. 65,8% de los niños lloraban menos de 1 hora al día. El 75% tenían menos casos de regurgitación. Las mediciones antropométricas fueron más bajas (retraso en el crecimiento)

n= tamaño de la muestra. LM: Lactancia Materna; FAH: Fórmula de Arroz Hidrolizada; FS: Fórmula de Soja; FCH: Fórmula de Caseína Hidrolizada; FPSPH: Fórmula de Proteína de Suero Parcialmente Hidrolizada; FLV: Fórmula de Leche de Vaca; FCAH: Fórmula de Caseína Altamente Hidrolizada; FCAH + LGG: Fórmula de Caseínas Altamente Hidrolizada con *Lactobacillus rhamnosus GG*; FA: Fórmula elemental; FAH: Fórmula Altamente Hidrolizada; FP: Fórmula de Pollo; FPSAH: Fórmula de Proteína de Suero Altamente Hidrolizada; FAPH: Fórmula de Arroz Parcialmente Hidrolizada; FAAH: Fórmula de Arroz Altamente Hidrolizada. DHA: ácido docosahexaenoico, ARA: ácido araquidónico.; SPT: Skin Prick Test; SCORAD: Scoring Atopic Dermatitis.

6. DISCUSIÓN

Para el desarrollo de este apartado se han utilizado los resultados más relevantes de los estudios incluidos en esta revisión, dejando a un lado todos aquellos parámetros y mediciones que, aunque se realizaron, no mostraron diferencias significativas, entendiéndose entonces que las fórmulas utilizadas en esos estudios influyen de igual manera en los parámetros medidos.

La revisión llevada a cabo permite conocer el efecto que las fórmulas estudiadas tienen sobre los lactantes que las consumen, así como las diferencias más relevantes entre ellas. Un aspecto destacable, y que ha sido observado en la mayor parte de los estudios incluidos, es que los síntomas de APLV en niños que se alimentan a base de fórmulas hipoalergénicas disminuyen considerablemente a lo largo del tiempo. Como consecuencia de la administración de estas fórmulas, se aprecian en numerosos estudios mejoras en la salud de los infantes. Entre estas mejorías se pueden destacar, por ejemplo, la disminución de los casos de dermatitis y del riesgo de sufrir eccemas; y la disminución de los desórdenes gastrointestinales (náuseas, vómitos y diarreas).

Uno de los primeros síntomas que causan sospecha en los padres de que el niño sufre APLV son los síntomas cutáneos, es decir, la aparición de eccemas o dermatitis. En un estudio⁵⁶ en el que participaron 110 bebés, se comparó el uso de fórmulas elementales con y sin la suplementación de simbióticos en su crecimiento. Este estudio demostró que los casos de dermatitis atópica disminuyeron en el tiempo en el que se administraron ambas fórmulas (16 semanas), con mayor rapidez en los niños alimentados con la fórmula enriquecida con simbióticos que con la no enriquecida. En la **Figura 2**, que presenta algunos resultados de ese estudio, se observa la tendencia decreciente, tras la administración de leches elementales enriquecidas con simbióticos, de los casos de dermatitis atópica medida con SCORAD. Esta es una herramienta clínica para evaluar la gravedad, es decir, la extensión e intensidad, de la dermatitis atópica de la forma más objetiva posible.

La reducción de la dermatitis atópica se observa también en otros estudios⁵⁵ en los que se usan leches hidrolizadas para alimentar a los niños, siendo las fórmulas de caseína altamente hidrolizadas las que mayor reducción del síntoma presentan, así como el riesgo de sufrirlas, llegando a disminuirla en un 52% en los casos más graves. Por otro lado, los hidrolizados de proteínas del suero también presentan reducciones en los casos

de dermatitis y en el riesgo de sufrirlas, alcanzando una reducción del 39% en este estudio⁵⁵.

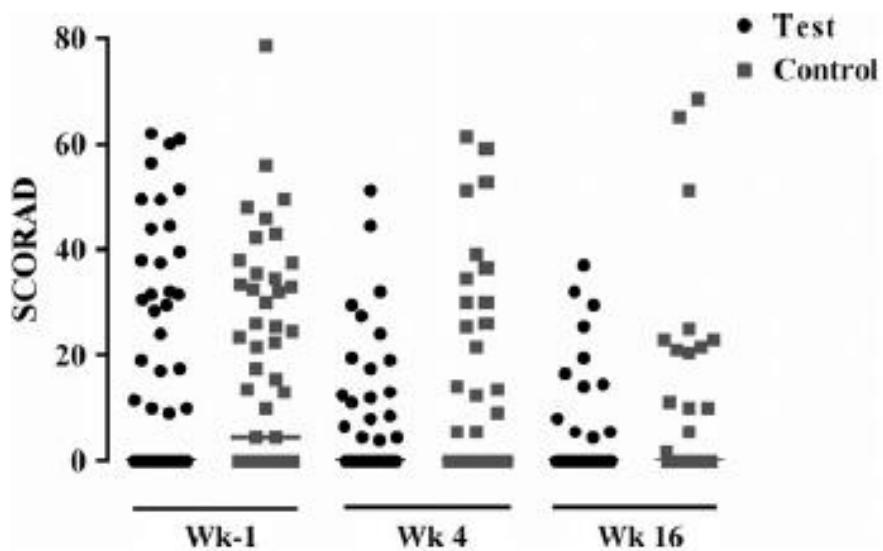


Figura 2. Resultados de la prueba SCORAD en niños alimentados con fórmulas elementales suplementadas o no con simbióticos determinada a lo largo de 16 semanas⁵⁶.

Una revisión sistemática de trabajos que comparaban la fórmula de proteínas del lactosuero parcialmente hidrolizadas con la fórmula de leche de vaca⁴⁶, concluyó que la fórmula de proteínas del lactosuero parcialmente hidrolizada disminuía el riesgo de sufrir eccemas hasta en un 55% de los casos. Los datos hallados en los estudios incluidos en este trabajo junto con la evidencia previa disponible muestran, por tanto, que los casos de dermatitis disminuyen con el consumo de fórmulas hidrolizadas en mayor o menor grado y de fórmulas elementales.

Por otra parte, diversos estudios incluidos miden las mejoras de los trastornos gastrointestinales de los niños. Un estudio incluido en esta revisión⁵³, en el que se midió la aplicación de una fórmula de caseína altamente hidrolizada, sin espesar y espesada con una combinación de fibras provenientes en su mayoría de pectinas que mejoran la regulación del tránsito intestinal, demostró que además de disminuir el llanto de los niños del 43,5 al 11,6% de los casos, mejoró la consistencia de las heces en más del 30% de los casos. Analizando los datos aportados, se podría concluir que el llanto de los niños era provocado por la aparición síntomas gastrointestinales (cólicos, diarreas, etc.), y cuando estos síntomas desaparecieron, los niños dejaron de llorar. Además, es

importante destacar que los casos de regurgitación en los niños incluidos en este estudio disminuyeron debido fundamentalmente al aumento de la viscosidad de la fórmula.

Por otra parte, algunos estudios demuestran que las fórmulas enriquecidas con probióticos modifican la microbiota intestinal del lactante, disminuyendo los casos de síntomas gastrointestinales: náuseas, vómitos y diarreas. Como consecuencia, el aumento de este tipo de bacterias en el intestino mejora la digestión y la absorción de nutrientes, y previene la aparición de otras enfermedades, mejorando, finalmente, el desarrollo y crecimiento del bebé⁴⁷. En un estudio⁵² en el que participaron 92 lactantes, de los cuales 46 presentaban APLV, se comparó el uso de una fórmula hidrolizada (en niños con APLV) con el uso de fórmulas de leche de vaca (en niños que no presentaban APLV) en el desarrollo de la microbiota del intestino del niño. Se demostró un aumento de lactobacilos y una disminución de enterobacterias y bifidobacterias en las muestras de heces analizadas provenientes de niños con APLV. Otros estudios^{54, 56, 58, 59}, también realizados con fórmulas hidrolizadas y elementales, mostraron un aumento considerable en el porcentaje de bifidobacterias, llegando a alcanzar hasta el 21% del total de microorganismos cuando además de añadir probióticos se añaden prebióticos en la misma fórmula. Por lo tanto, se puede esperar que la suplementación de fórmulas infantiles con probióticos y prebióticos disminuya los síntomas gastrointestinales existentes, además de ayudar en la absorción de nutrientes.

Algunos trabajos también estudian la relación que tienen las fórmulas con el crecimiento de los niños utilizando la escala-Z (peso, longitud y la relación de peso/longitud para la edad). En uno de los estudios incluidos en este trabajo, en el que participaron 125 lactantes que recibieron lactancia materna, fórmulas de soja, de arroz o hidrolizados de caseína, se observaron grandes diferencias en las mediciones realizadas a los 6 meses, con las realizadas a los 12 meses, concluyendo que las fórmulas hidrolizadas de arroz y los hidrolizados de caseína proporcionan un mayor aumento de peso, longitud y su relación en los niños, en comparación a la fórmula de soja⁴⁵. De hecho, estudios realizados con fórmulas de soja han reflejado que estas parecen ser las que menos crecimiento aportan a los niños. En el caso de esta revisión, todos los artículos consultados que estudiaban esta propiedad, llegaban a la misma conclusión en el caso de las fórmulas de soja.

En cuanto al efecto de las fórmulas de arroz en el crecimiento del niño, algunos estudios publicados han mostrado efectos negativos en este parámetro, llegando incluso a

obtener valores negativos, es decir, que la fórmula de arroz provoca un retraso en el crecimiento^{63, 67}. Este retraso en el crecimiento se puede atribuir al menor contenido proteico de estas fórmulas, así como a su perfil de aminoácidos.

Otros estudios también incluidos en la revisión se centran en el crecimiento y desarrollo cognitivo del niño alérgico, encontrando resultados variables en estas medidas, como se observa a continuación.

En un trabajo⁴⁹ en el que se estudió el efecto de las fórmulas hidrolizadas y las de vaca en el desarrollo cognitivo de 71 niños con APLV, se observaron valores dentro de la normalidad. Sin embargo, este estudio demostró que los bebés alimentados con fórmulas altamente hidrolizadas tuvieron una mayor recepción visual (medida de la capacidad que tiene un niño para procesar la información utilizando los patrones, memoria y secuenciación) y una mayor motricidad gruesa (medida de control de la movilidad del lactante). Otros estudios⁶⁰ en los que se realizaron mediciones basadas en la escala de Bayley, compararon el desarrollo cognitivo de los niños alimentados con lactancia materna, fórmulas de leche de vaca y fórmulas de soja, demostraron que los niños alimentados con leche materna obtuvieron resultados superiores en índices de desarrollo mental, psicomotor y del lenguaje.

En relación a la tolerancia desarrollada a la leche de vaca, diversos estudios determinan que se crea mayor tolerancia con fórmulas hidrolizadas⁶⁶. Dicha tolerancia puede verse incrementada cuando va acompañada con probióticos, como muestra la **Figura 3**. Esta figura corresponde a los resultados obtenidos en un estudio⁴⁷ en el que se compararon cinco tipos de fórmulas diferentes: fórmula de caseína altamente hidrolizada, fórmula de caseína altamente hidrolizada con *Lactobacillus rhamnosus GG*, fórmula de arroz hidrolizado, fórmula de soja y fórmula elemental. Se observó que la tolerancia desarrollada a la leche de vaca es mucho mayor cuando el lactante ingiere probióticos en las fórmulas.

Al contrario de lo observado en el anterior estudio, otro estudio⁵¹ en el que participaron un total de 72 niños con APLV divididos en tres grupos según recibieron una fórmula de caseína hidrolizada, de soja o de arroz hidrolizado, mostró que se desarrolla mayor tolerancia utilizando fórmulas de arroz y de soja que con fórmulas hidrolizadas⁵¹ Cabe destacar además los resultados de algunos trabajos^{48, 62} que estudiaron el efecto de fórmulas elaboradas con proteína de origen animal, concretamente a base de pollo, en

los que se observó una mejora de los síntomas de la alergia en los lactantes, así como una mayor tolerancia a la leche de vaca, en comparación con las fórmulas de soja y las de caseína altamente hidrolizadas^{48, 62}.

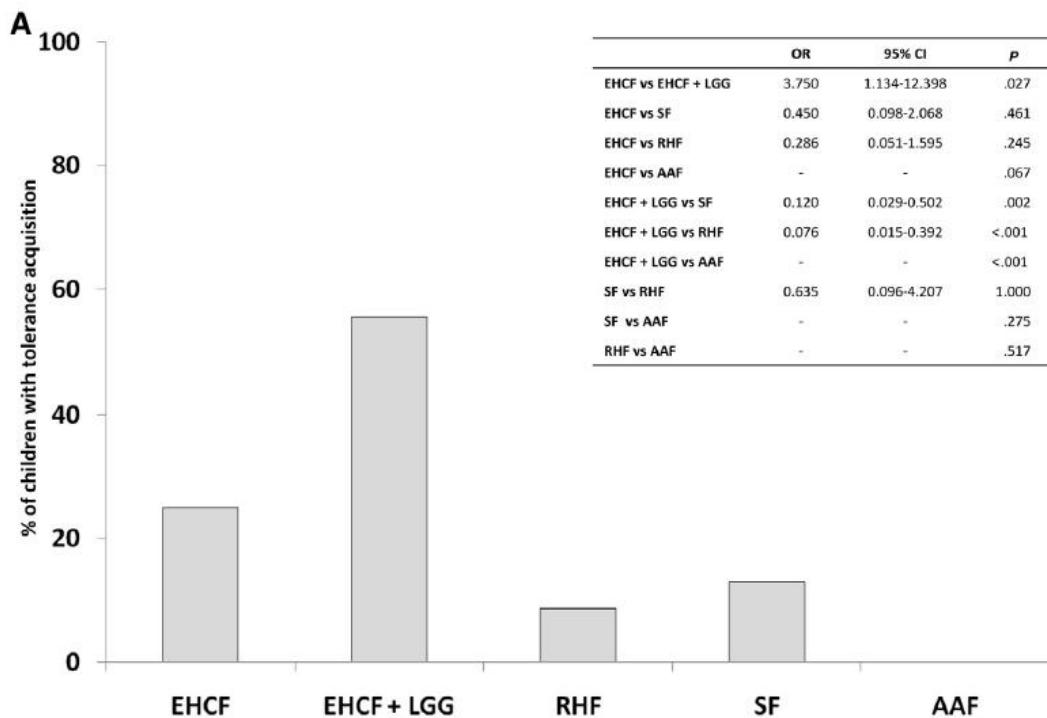


Figura 3. Tasa de niños con APLV alimentados con fórmulas hipoalergénicas que adquirieron tolerancia tras 12 meses de exclusión de las fórmulas de vaca⁴⁷. (EHCF: Fórmula de caseína altamente hidrolizada; EHCF + LGG: Fórmula de caseína altamente hidrolizada con *Lactobacillus rhamnosus GG*; RHF: Fórmula de arroz; SF: Fórmula de soja; AAF: Fórmula elemental).

Las fórmulas parcialmente hidrolizadas no parecen ser muy efectivas en los casos de niños con APLV ya que en muchas ocasiones producen las mismas reacciones que se observan en el niño antes de su administración debido a que los péptidos que se generan pueden mantener su poder alergénico en el niño. Podría destacarse como el principal problema de las fórmulas de soja, el hecho de que algunos niños que las toman pueden desarrollar alergia a este alimento. Este aspecto se ha visto en algunos de los estudios incluidos en este trabajo, en los que algunos niños tuvieron que ser excluidos por presentar alergia a la fórmula⁶¹. Las fórmulas de soja han dado lugar a más de un 14% de casos de alergia a la soja en lactantes, según indica el Comité de Nutrición de la ESPGHAN⁶¹. Con las fórmulas de arroz, se han presentado también síntomas gastrointestinales, atribuidos a alergia a sus proteínas, pero parecen ser menos frecuentes.

que los que se presentan con las fórmulas de soja. Además, un estudio ha descrito casos de retraso en el crecimiento de lactantes por consumo de fórmulas de arroz, sugiriendo como principal causa de este efecto su bajo contenido en proteína⁶⁷. Es importante destacar también que se han descrito algunos casos de síndrome enterocolítico⁶⁴, así como de desnutrición que han derivado en anemia ferropénica, osteopenia o fallos renales como consecuencia del consumo de fórmulas a base de proteínas de arroz⁶⁵.

Un panel de expertos australiano, liderado por Kemp, y Hill elaboró unas directrices para el uso de los preparados para lactantes en el tratamiento de la alergia¹⁰⁹. Dichas directrices indican qué tipo de fórmula es mejor para el lactante en función de los síntomas que presente, así como posibles alternativas. Atendiendo a lo recomendado por este panel y a lo expuesto en los artículos incluidos en esta revisión, en caso de no poder alimentar a un niño con lactancia materna y si la alergia se desarrolla con anterioridad a los 6 meses de edad, la fórmula adecuada sería de caseína altamente hidrolizada, ya que, como se ha demostrado, esta fórmula no suele producir reacciones adversas. No obstante, en caso de que no desaparezcan los síntomas, se les debe administrar las fórmulas elementales, aunque esta opción no siempre es asumida debido al elevado coste de estas fórmulas. Si el bebé tiene más de 6 meses, se puede optar por fórmulas a base de proteínas vegetales, como la soja, puesto que con 6 meses el riesgo de desarrollar alergia a estas proteínas es muy pequeño. Sin embargo, estas fórmulas están más indicadas para niños con intolerancia a la lactosa, galactosemia o para hijos cuyos padres son vegetarianos y veganos, al igual que las fórmulas de arroz.

Considerando la incidencia de APLV en España, entre 0,364 y 1,9%, y la guía para el tratamiento de lactantes con APLV³², donde se recogen todas las fórmulas del mercado español hasta el año 2009, se podría decir que hay una gran variedad de fórmulas disponibles y, en su gran mayoría asequibles económicamente (a excepción de las fórmulas elementales por su elevado precio), que permitirían alimentar de forma adecuada y segura a los niños con APLV.

Por último, analizando los diferentes resultados obtenidos en los trabajos incluidos en esta revisión, se considera que sería necesario realizar más estudios en los que se comparen conjuntamente las diferentes opciones de alimentación disponibles para estos niños, y los efectos que tienen sobre ellos, para así poder establecer unas recomendaciones de utilización en función de las necesidades de cada niño.

Además, se considera prioritario concienciar sobre la importancia de la lactancia materna y prolongarla, como mínimo, hasta los 6 meses como recomienda la OMS, dado que el desarrollo y la salud de los niños amamantados son claramente más satisfactorios que los alimentados con fórmulas infantiles.

7. CONCLUSIONES

1. De manera general, las fórmulas hipoalergénicas utilizadas en los diferentes estudios resultan seguras debido a que el 90% de los niños alérgicos las toleraron.
2. Las fórmulas altamente hidrolizadas son la primera opción ante un caso de APLV en lactantes. Las fórmulas elementales, a pesar de su elevado precio, son una opción segura para los niños en el caso de que éstos no toleren las fórmulas extensamente hidrolizadas.
3. Las fórmulas de origen vegetal, como las de soja y las de arroz, están indicadas para una población con unos requisitos específicos: hijos de padres vegetarianos, intolerantes a la lactosa, etc. No obstante, dichas fórmulas, se pueden administrar a otros lactantes a pesar de sus eventuales riesgos (desarrollo de alergias, desnutrición, etc.).
4. La adición de probióticos y prebióticos en las fórmulas infantiles tienen como consecuencia una rápida reducción de los síntomas típicos de la alergia, sobre todo los gastrointestinales, además de favorecer la absorción de nutrientes y permitir el correcto desarrollo del lactante.
5. Es imprescindible seguir avanzando en la investigación de este tipo de fórmulas infantiles para, en un futuro próximo, conseguir una fórmula asequible y que no presente reacciones adversas en los lactantes. Asimismo, debería informarse a los padres de la importancia y los beneficios que genera en los niños una lactancia materna prolongada, como mínimo durante seis meses.
6. Se considera necesario llevar a cabo un mayor número de estudios que determinen, con total seguridad, los beneficios y riesgos del uso de las diferentes fórmulas infantiles disponibles en el mercado, así como de las fórmulas que se comercialicen en el futuro. La elaboración y publicación de unas recomendaciones generales de utilización basadas en estos datos, y adaptadas a las necesidades de cada niño, sería beneficioso para su salud y mejoraría la calidad de vida de los lactantes con APLV.

CONCLUSIONS

1. Generally, the hypoallergenic formulas used in the different studies are safe since 90% of the allergic children tolerated them.
2. Highly hydrolyzed formulas are the first choice in cases of CMPA in infants. The amino acid formulas, despite their high price, are a safe option for children who do not tolerate the extensively hydrolyzed formulas.
3. The formulas of vegetable origin, such as soy and rice milk, are indicated for a population with specific requirements: infants whose parents are vegetarian, lactose intolerant, etc. However, these formulas can also be administered to other infants considering their potential risks (development of allergies, malnutrition, etc.).
4. The addition of probiotics and prebiotics to infant formulas has resulted in a rapid reduction of typical allergy symptoms, especially gastrointestinal symptoms, and stimulates the nutrient absorption and the proper development of the infant.
5. It is essential to conduct further progress in the investigation of this type of infant formulas in the near future, to get affordable formulas and for any adverse reactions in nursing infants. Also, parents should be informed of the importance and benefits of prolonged breastfeeding, at least until the six months of age.
6. It is considered necessary to carry out a greater number of studies to determine, the benefits and risks of using the different infant formulas available in the market, as well as the formulas marketed in the future. The preparation and publication of general recommendations for use, based on these data and adapted to the needs of each child, would be beneficial to their health and improve the quality of life of infants with CMA.

8. APORTACIONES EN MATERIA DE APRENDIZAJE

Este Trabajo de Fin de Grado me permitió adquirir habilidades que considero imprescindibles para cualquier profesional.

Para empezar, manejar diferentes bases de datos y saber establecer estrategias de búsqueda. La autonomía de trabajo, que me permitió organizarme a mi manera. Recopilar y analizar datos, así como desarrollar criterios para tomar decisiones. Gran parte de los trabajos revisados están en inglés, y considero que gracias a esto mi nivel en este idioma aumentó considerablemente.

Tengo que dar gracias a Sara Malo y a Dolores Pérez, directoras de este Trabajo de Fin de Grado, por involucrarse en este maravilloso viaje.

Gracias por haberme dado la libertad de elegir el tema de desarrollo, lo que incrementó mi motivación hacia él; y por dejarme aprender más sobre un área que es de gran interés para mí: la alimentación infantil.

Este mágico proyecto está dedicado a mis sobrinos Ian y Axel.

Gracias por despertarme cada mañana con una sonrisa.

Gracias por ser la inspiración de este trabajo.

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Stevens, E., Patrick, T., Pickler, R. (2009). A history of infant feeding. *The journal of Perinatal Education*, 18(1):32-39.
2. Wickes, J. (1953). A history of infant feeding. I. Primitive peoples; ancient works; Renaissance writers". *Arch Dis Child*, 28(138):151-158.
3. Martín, B. (2005). Estudio comparativo de la leche de mujer con las leches artificiales. *Anales de pediatría*, 3(1):43-53.
4. Wickes, J. (1953). A history of infant feeding. IV. Nineteenth century continued. *Arch Dis Child*, 28(141):416-422.
5. Boatella, J. (2009). Los primeros preparados destinados a la lactancia materna registrados en España (1919-1935). *Actividad Dietética*, 13(4):173-177
6. Radbill, S. (1981). Infant feeding through the ages. *Clinical Pediatrics*, 20(10),613-621
7. Fomon, S. (2001). Infant feeding in the 20th century: Formula and beikost. *The Journal of Nutrition*, 131(2), 409S-420S
8. Cilleruelo, M., Calvo, C. (2004). Fórmulas adaptadas para lactantes y modificaciones actuales de éstas. *Anales de pediatría continuada*, 2(6):325-338.
9. Baró, L., Jiménez, J., Martínez-Férez, A., et al. (2001). Bioactive compounds derived from human milk. *Ars Pharmaceutica*, 42(1):21-38.
10. Nasirpour, A., Scher, J., Desobry, S. (2006). Baby foods: formulations and interactions (a review). *Crit Rev Food Sci Nutr*, 46(8):665-681.
11. Maldonado, J., Gil, M., Lara, F. Nutrición del lactante. In: Gil A, Maldonado J, Martínez de Victoria E, editors. Tratado de nutrición. Tomo III: Nutrición humana en el estado de salud. 2^a ed. Madrid: Médica Panamericana; 2010. p. 207-226.
12. BOE. REAL DECRETO 867/2008, de 23 de mayo, por el que se aprueba la reglamentación técnico-sanitaria específica de los preparados para lactantes y de los preparados de continuación. 2008;131:25121-25137
13. Pedrón, C., Lebrero, A. (2002). Reacciones adversas a proteínas de leche de vaca. *Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud*, 26(6):141-151.
14. de Jong, M., Scharp, V., Aalberse, R., et al. (1998). Randomised controlled trial of brief neonatal exposure to cows' milk on the development of atopy. *Arch Dis Child*, 79(2):126-130.

15. Saarinen, K., Savilahti, E. (2000). Infant feeding patterns affect the subsequent immunological features in cow's milk allergy. *Clin Exp Allergy*, 30:400-406.
16. Zubeldia, J., Baeza, M., Jáuregui, I., et al. (2012). Libro de las enfermedades alérgicas de la fundación BBVA. *Fundación BBVA*, 223.
17. European Food Safety Authority. Scientific opinion on the evaluation of allergenic food and food ingredients for labelling purposes. (2014). *EFSA Journal*, 72-81.
18. Sanz, J., Martorell, A., Michavilla, A., et al. (2001). Estudio de la incidencia de alergia mediada por IgE frente a la proteína de leche de vaca en el primer año de vida. *An Esp Pediatr*, 53:536-539.
19. Garcia, M., Boyano, M., Diaz, J., et al. (2003). Incidence of allergy to cow's milk protein in the first year of life and its effect on consumption of hydrolyzed formulae. *An Pediatr (Barc)*, 58(2):100-105.
20. Garcia, M., Boyano, M., Diaz, J., et al. (2004). Cow's milk-specific immunoglobulin E levels as predictors of clinical reactivity in the follow-up of the cow's milk allergy infants. *Clin Exp Allergy*, 34(6):866-870.
21. Vanto, T., Helppila, S., Juntunen, K., et al. (2004). Prediction of the development of tolerance to milk in children with cow's milk hypersensitivity. *J Pediatr*, 144(2):218-222.
22. Comité científico de la Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición (AESAN). (2010). Informe del Comité Científico de la Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición (AESAN) sobre proteínas lácteas, alergias y sus métodos de análisis. *Revista del comité científico*, 13
23. Moreno, L. (2010). Alergia a las proteínas de leche de vaca. *Bol SPAO*, 4(2).
24. Sicherer, S., Mahrm T., American Academy of Pediatrics Section on Allergy and Immunology. (2010). Management of food allergy in the school setting. *Pediatrics*, 126(6):1232-1239.
25. Maldonado, J., Gil, A., Narbona, E., et al. (1998). Special formulas in infant nutrition: a review. *Early Human Development*, 53(suppl):23-32
26. Hochwallner, H., Schulmeister, U., Swoboda, I., et al. (2014). Cow's milk allergy: from allergens to new forms of diagnosis, therapy and prevention. *Methods*, 1;66(1):22-33.

27. Dalmau, J., Martorel, A., Comité de Nutrición de la Asociación Española de Pediatría., et al. Alergia a proteínas de leche de vaca: prevención primaria. Aspectos nutricionales. Asociación Española de Pediatría 2008;68(3):295-300.
28. Pascual, M., Ramos, E. (2004). Fórmulas especiales en pediatría. *Anales de pediatría continuada*, 2(6):339-350.
29. Ragno, V., Gianpietro, P., Bruno, G., et al. (1993). Allergenicity of milk protein hidrolysate formula in children with cow' milk allergy. *Eur J Pediatr*, 152:760-2.
30. Greene, H., McCabe, D., Merenstein, G. (1975). Protracted diarrhea and malnutrition in infants: Changes in intestinal morphology and disaccharidase activities during treatment with total intravenous nutrition or oral elemental diets. *J Pediatr*, 87:695-704.
31. Saylor, J., Bahna, S. (1991). Anaphylaxis to casein hydrolysate formula. *J Pediatr*, 118:71-4.
32. Goicoeche, E., Torres, E., Lorente, F. (2009). Guía para el tratamiento de lactantes con alergia a proteínas de leche de vaca: Ficha comparativa de las fórmulas especiales disponibles en el mercado español. *Bol pediatr*, 49(207):3-15.
33. American Academy of Pediatrics. Committee on Nutrition. (2000). Hypoallergenic infant formulas. *Pediatrics*, 106(2 Pt 1):346-349.
34. Ferrer, B., Vitoria, I., Dalmau, J. (2009). Indicaciones para las fórmulas lácteas especiales: fórmulas para problemas «menores», fórmulas sin lactosa y fórmulas de proteína de soja. *Acta Pediátrica*, 67(7):333-337.
35. Infante, D., Ros, L., Tormo, R. (2010). Fórmulas especiales de pediatría. In: Gil Á, y Col., editors. Tratado de nutrición. Tomo IV: Nutrición clínica. 2^a ed. Madrid: Médica Panamericana; p. 299-322.
36. Rosado, J., Duarte, M. Hydrolyzed Rice Protein-Based Infant Formula and Use in Feeding Infants with Food Allergies. United States patent US 2013/0115336 A1. 2013.
37. Vandenplas, Y., Abuabat, S., Al-Hammadi, S., et al. (2014). Middle East consensus statement on the prevention, diagnosis, and management of cow's milk protein allergy. *Pediatric Gastroenterology, Hepatology & Nutrition*, 17(2):61-73

38. Reche, M., Pascual, C., Fiandor, A., 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. *Pediatr Allergy Immunol*, 21(4 Pt 1):577-585.
39. Vandenplas, Y., De Greef, E., Hauser, B., et al. (2014). An extensively hydrolysed rice protein-based formula in the management of infants with cow's milk protein allergy: preliminary results after 1 month. *Arch Dis Child*, 99:933–936
40. Vandenplas, Y., De Greef, E., Hauser, B., et al. (2014). Faltering weight gain normalizes with an extensively hydrolyzed rice protein formula in the treatment of cow's milk protein allergic infants. *European Journal of Pediatrics*
41. Instituto de Salud Carlos III y Bireme. Índice Bibliográfico Español en Ciencias de la Salud. 2016; Available at: <http://ibecs.isciii.es/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/?IsisScript=iah/iah.xis&base=IBECS&lang=e>. Accessed 05/24, 2016.
42. US National Library of Medicine. Medical Literature Analysis and Retrieval System Online 2016; Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>. Accessed 05/24, 2016
43. Colaboración Cochrane. La Biblioteca Cochrane Plus. 2016; Available at: <http://www.bibliotecacochrane.com/>. Accessed 05/24, 2016.
44. Google. Google Academico. 2014. Available at: <http://scholar.google.es/>. Accessed 05/24, 2016.
45. Agostoni C, Fiocchi A, Riva E, et al. (2007). Growth of infants with IgE-mediated cow's milk allergy fed different formulas in the complementary feeding period. *Pediatric Allergy and Immunology: Official Publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology*, 18(7), 599-606.
46. Alexander D, Cabana M. (2010). Partially hydrolyzed 100% whey protein infant formula and reduced risk of atopic dermatitis: A meta-analysis. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 50(4), 422-430.
47. Berni R, Nocerino R, Terrin G, et al. (2013). Formula selection for management of children with cow's milk allergy influences the rate of acquisition of tolerance: A prospective multicenter study. *The Journal of Pediatrics*, 163(3), 771-7.e1.
48. Jirapinyo P, Densupsoontorn N, Kangwanpornsiri C, et al. (2012). Chicken-based formula is better tolerated than extensively hydrolyzed casein formula for

- the management of cow milk protein allergy in infants. *Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition*, 21(2), 209-214.
49. Mennella J, Trabulsi J, Papas M. (2016). Effects of cow milk versus extensive protein hydrolysate formulas on infant cognitive development. *Amino Acids*, 48, 697-705.
50. Niggemann B, von Berg A, Bollrath C, et al. (2008). Safety and efficacy of a new extensively hydrolyzed formula for infants with cow's milk protein allergy. *Pediatric Allergy and Immunology: Official Publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology*, 19(4), 348-354.
51. Terracciano L, Bouygue G, Sarratud T, et al. (2010). Impact of dietary regimen on the duration of cow's milk allergy: A random allocation study. *Clinical and Experimental Allergy: Journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*, 40(4), 637-642.
52. Thompson O, Vieites J, Maldonado J, et al. (2010). Changes in faecal microbiota of infants with cow's milk protein allergy--a spanish prospective case-control 6-month follow-up study. *Pediatric Allergy and Immunology: Official Publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology*, 21(2 Pt 2), e394-400.
53. Vandenplas Y, De Greef E, ALLAR study group. (2014). Extensive protein hydrolysate formula effectively reduces regurgitation in infants with positive and negative challenge tests for cow's milk allergy. *Acta Paediatrica (Oslo, Norway: 1992)*, 103(6), e243-50.
54. Vandenplas Y, Steenhout P, Planoudis Y, et al. (2013). Treating cow's milk protein allergy: A double-blind randomized trial comparing two extensively hydrolysed formulas with probiotics. *Acta Paediatrica (Oslo, Norway: 1992)*, 102(10), 990-998.
55. von Berg A, Filipiak B, Kramer U, et al. (2013). Allergies in high-risk schoolchildren after early intervention with cow's milk protein hydrolysates: 10-year results from the german infant nutritional intervention (GINI) study. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 131(6), 1565-1573.
56. Burks W, Harthoorn L, Van Ampting M, et al. (2015). Synbiotics-supplemented amino acid-based formula supports adequate growth in cow's milk allergic infants. *Pediatric Allergy and Immunology: Official Publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology*, 26(4), 316-322.

57. Burks W, Jones S, Berseth C, et al. (2008). Hypoallergenicity and effects on growth and tolerance of a new amino acid-based formula with docosahexaenoic acid and arachidonic acid. *The Journal of Pediatrics*, 153(2), 266-271.
58. Harvey B, Langford J, Harthoorn L, et al. (2014). Effects on growth and tolerance and hypoallergenicity of an amino acid-based formula with synbiotics. *Pediatric Research*, 75(2), 343-351.
59. Vanderhoof J. (2008). Hypoallergenicity and effects on growth and tolerance of a new amino acid-based formula with DHA and ARA. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 47 Suppl 2, S60-1.
60. Andres A, Cleves M, Bellando J, et al. (2012). Developmental status of 1-year-old infants fed breast milk, cow's milk formula, or soy formula. *Pediatrics*, 129(6), 1134-1140.
61. ESPGHAN Committee on Nutrition, Agostoni C, Axelsson I, et al. (2006). Soy protein infant formulae and follow-on formulae: A commentary by the ESPGHAN committee on nutrition. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 42(4), 352-361.
62. Jirapinyo P, Densupsoontorn N, Wongarn R, et al. (2007). Comparisons of a chicken-based formula with soy-based formula in infants with cow milk allergy. *Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition*, 16(4), 711-715.
63. Tzifi F, Grammeniatis V, Papadopoulos M. (2014). Soy- and rice-based formula and infant allergic to cow's milk. *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders Drug Targets*, 14(1), 38-46.
64. Hojsak I, Kljaic M, Misak Z, et al. (2006). Rice protein-induced enterocolitis syndrome. *Clinical Nutrition (Edinburgh, Scotland)*, 25(3), 533-536.
65. Keller M, Shuker M, Heimall J, et al. (2014). Severe malnutrition resulting from use of rice milk food elimination diets for atopic dermatitis. *Imaj*, 14, 40-42.
66. Reche M, Pascual C, Fiador A, 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. *Pediatric Allergy and Immunology: Official Publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology*, 21(4 Pt 1), 577-585.
67. Vandenplas Y, De Greef E, Hauser B, et al. (2014). Safety and tolerance of a new extensively hydrolyzed rice protein-based formula in the management of infants with cow's milk protein allergy. *European Journal of Pediatrics*, 173(9), 1209-1216.

10. ANEXOS

Anexo I. Resúmenes de los estudios incluidos en la revisión.

Leches Hidrolizadas

- **Agostoni et al** ⁴⁵. En este estudio investigan si el tipo de leche administrada a partir de los 6-12 meses de edad se puede asociar con disminución de APLV. Para ello, los bebés con APLV amamantados al menos 4 meses y destetados progresivamente de los 5 a los 6 meses fueron asignados aleatoriamente a tres fórmulas especiales: (1) fórmula de soja, (2) fórmula de hidrolizado de caseína y (3) fórmula de hidrolizado de arroz. Un cuarto grupo no aleatorizado se compone de lactantes alérgicos amamantados hasta los 12 meses. Se hicieron mediciones de peso y longitud a los 6, 9 y 12 meses de edad. El uso de fórmulas con caseínas y arroz proporcionaron más incremento de peso que la soja, obteniendo, con un IC del 95% (0,16(-0,05-0,38)), (0,18(0,02-0,38)) y (-0,16(-0,36-0,37)), respectivamente.
- **Alexander et al** ⁴⁶. En este estudio se realizó una comparación de artículos en los que destacaban el uso de fórmulas de proteínas de suero parcialmente hidrolizada y fórmulas de proteína de leche de vaca intacta para reducir el riesgo de sufrir dermatitis atópica. Para los bebés que no son alimentados con leche materna, la alimentación con fórmulas de proteínas de suero parcialmente hidrolizada en lugar de fórmulas de leche de vaca reduce el riesgo de aparición de dermatitis en un 55%, sobre todo en lactantes con antecedentes familiares de la alergia.
- **Berni et al** ⁴⁷: En este estudio realizado con lactantes de entre 1 y 12 meses de edad con APLV fueron sometidos a un estudio prospectivo para evaluar diferentes estrategias para generar tolerancia a la proteína de leche de vaca. Los niños se dividieron en cinco grupos a los que se le administraron: (1) fórmula altamente hidrolizada de caseína, (2) fórmula altamente hidrolizada de caseína con *Lactobacillus rhamnosus*, (3) hidrolizado de arroz, (4) fórmula de soja y por último (5) fórmula con aminoácidos. Los resultados obtenidos demostraron que la tasa de niños que crearon tolerancia a la proteína de leche de vaca después de 12 meses fue significativamente mayor en los que recibieron fórmula altamente hidrolizada de caseína, (2) fórmula altamente hidrolizada de caseína con

Lactobacillus rhamnosus en comparación con los otros grupos.

- **Jirapinyo et al** ⁴⁸. En este estudio se realizó para verificar si una fórmula a base de pollo sería mejor tolerada que una fórmula de proteínas altamente hidrolizada para el tratamiento de APLV. Participaron 67 niños a los que se les administró una de las dos fórmulas durante dos semanas y otra fórmula durante dos semanas más tras haber pasado un periodo de dos semanas entre fórmula y fórmula alimentándose con una fórmula elemental. El estudio demostró que la fórmula a base de pollo mostró una tolerancia más significativa que la fórmula hidrolizada. Fórmula Hidrolizada: G1: 15 intolerantes y 10 tolerantes; G2: 23 intolerantes y 10 tolerantes. Fórmula de Pollo: G1: 9 intolerantes y 16 tolerantes; G2: 16 intolerantes y 17 tolerantes.
- **Mennella et al** ⁴⁹. A un grupo de 79 lactantes menores de cinco meses de edad fueron sometidos a un estudio para examinar su desarrollo mediante la alimentación con fórmulas con aminoácidos libres. Un grupo control recibió una fórmula de leche de vaca durante los primeros ocho meses. Uno de los dos grupos se alimentó con una fórmula de proteína altamente hidrolizada durante tres meses, mientras que el otro grupo fue alimentado con la misma fórmula durante los ocho meses, ambas fórmulas enriquecidas con un perfil más amplio de aminoácidos libres y en mayor concentración. Se utilizó la escala de “Mullen” (Mullen Scales of Early Learning), que evaluó el desarrollo del niño en cinco dominios separados. Dichos resultados fueron comparados con los obtenidos en estudios en los que los niños fueron alimentados con lactancia materna. Los datos sugieren que los niños alimentados con leche materna adquieren un mayor desarrollo cognitivo debido a que la concentración de aminoácidos libres es mayor.
- **Niggemann et al** ⁵⁰. En este estudio se comparó la tolerancia y el crecimiento de 66 lactantes menores de 12 meses y que presentaban APLV. Los niños fueron alimentados con una fórmula hidrolizada con lactosa o con una fórmula de aminoácidos. Las variables se evaluaron después de 30, 60, 90 y 180 días sin encontrar diferencias significativas entre ambos grupos en crecimiento. La fórmula hidrolizada es segura y es bien tolerada por los lactantes diagnosticados con APLV.

- **Terracciano et al** ⁵¹. En este estudio se realizó un seguimiento de 26 meses a 72 niños con una media de edad de 14.1 ± 8.6 meses que fueron divididos en tres grupos, a los cuales se les administró fórmula de proteína de arroz hidrolizado, fórmula altamente hidrolizada de vaca y fórmulas a base de soja, Los pacientes no expuestos a los residuos de proteína de la leche de vaca logran crear tolerancia a la leche de vaca antes que los pacientes que siguen una dieta de leche de vaca completamente hidrolizada.
- **Thompson et al** ⁵². En este estudio se realizó una comparación de la microbiota fecal de un niño sano frente a la de un niño con APLV después del diagnóstico y a los 6 meses de tratamiento con fórmulas con proteína de leche de vaca altamente hidrolizada. A los 6 meses los niños con APLV mostraban mayor proporción de bacterias anaerobias ($10,41 (10,10-10,37)$) y lactobacilos ($9,34(8,47-9,69)$); y disminución de levaduras ($4,54 (3,93-5,76)$) en niños con APLV en comparación con niños sanos ($10,23(9,98-10,37)$), ($7,00(6,30-7,32)$) y ($4,61(4,11-5,81)$) respectivamente para un 95% de IC. Las diferencias en la composición de la microbiota intestinal entre niños con o sin APLV puede influir en el desarrollo o la protección de esta alergia.
- **Vandenplas et al** ⁵³. Una fórmula altamente hidrolizada de proteínas se utilizó, espesándola y sin espesar, para ver si era la mejor solución para 52 niños con APLV que presentan regurgitación o vómitos. Los síntomas de APLV disminuyeron en todos los niños. El llanto se redujo del 43,5 al 11,6%. Del mismo modo se redujeron los casos de regurgitación y aumentaron los casos de heces normales a un 30,4%.
- **Vandenplas et al** ⁵⁴. En este estudio se determinó si un suero de leche o un hidrolizado de caseína enriquecidos con probióticos, era la mejor opción para tratar a 59 niños con APLV. Al mes los síntomas mostraron reducciones significativas. La fórmula de suero de leche dio mejores resultados en crecimiento en el primer año, sin embargo, ambas fórmulas se consideraron igualmente eficaces. La cantidad de bifidobacterias aumentó 1,34 (IC del 95% 0,57, 2,11).

- **von Berg et al**⁵⁵. En este estudio se investiga el efecto a largo plazo de las fórmulas hidrolizadas para lactantes. Para ello, se analizaron los datos de los 2252 niños durante los 10 años de participación en el estudio. Al nacer, los niños fueron asignados al azar a recibir, una vez cumplido el cuarto mes de vida y tras haber sido alimentados con lactancia materna, una de las siguientes fórmulas: (1) fórmula de suero parcialmente hidrolizado, (2) fórmula de suero hidrolizado, (3) fórmula de caseína altamente hidrolizada y (4) fórmula estándar de leche de vaca. El estudio se siguió durante 10 años, mediante un cuestionario anual. Se demostró el efecto preventivo de las fórmulas 1 y 3, disminuyendo la prevalencia de dermatitis durante los tres primeros años, y se redujo el riesgo de los casos más graves (39% en la fórmula 1 y 52% en la fórmula 3).

Leches Elementales

- **Burks et al**⁵⁶. En este estudio se evaluó el crecimiento de lactantes con APLV al administrarles, durante 16 semanas, una nueva fórmula de aminoácidos con prebióticos y probióticos (simbióticos). Como control se utilizó la misma fórmula sin los simbióticos. Las fórmulas con simbióticos demostraron un aumento de bifidobacterias con la fórmula experimental (21,1%) en comparación con el control (13,0%). Estas fórmulas pueden reemplazar a otras fórmulas para el tratamiento de APLV, dando como resultados un crecimiento normal en el lactante.
- **Burks et al**⁵⁷. En este estudio se realizan dos estudios. En el primero se compara el efecto sobre el crecimiento de 165 lactantes con una nueva fórmula a base de aminoácidos y una fórmula control hidrolizada, ambas con ácido araquidónico (ARA) y ácido docosahexaenoico (DHA) en niveles similares a los de la leche humana. Se observaron diferencias en términos de irritabilidad en la fórmula experimental (p. 0,028) en relación con el control (p. 0,039). El grupo experimental tuvo mayor concentración de aminoácidos esenciales en sangre (p. 0,05) en comparación con el grupo control. En el segundo se estudió la hipoalergenicidad de la nueva fórmula en 32 bebés. La nueva fórmula con aminoácidos con DHA y ARA resultó ser segura y mejora el crecimiento del lactante.

- **Harvey et al**⁵⁸: Se llevaron a cabo dos estudios. En el primero, 115 niños sanos recibieron al azar una fórmula con aminoácidos con simbióticos, o una fórmula con aminoácidos disponible comercialmente. En el segundo, se evaluó la hipoalergenicidad de la fórmula con simbióticos en 30 lactantes con APLV. Las pruebas realizadas en el primer estudio dieron resultados similares entre ambas fórmulas. En el caso del segundo, los 30 sujetos terminaron el estudio sin presentar reacciones alérgicas, demostrando que la fórmula es segura.
- **Vanderhoof et al**⁵⁹. Se realizó un estudio sobre Nutramigen AA, fórmula a base de aminoácidos para niños con APLV. Durante la realización del estudio (doble ciego, placebo controlado) no se observaron reacciones alérgicas, por lo tanto, se concluyó que Nutramigen AA es bien tolerado en los bebés con APLV y contribuye en el correcto crecimiento de éstos.

Leches de Soja

- **Andres**⁶⁰. En este estudio se caracteriza el desarrollo mental, psicomotor y del lenguaje en niños alimentados con leche materna, fórmulas a base de leche de vaca y fórmulas a base de soja. 391 lactantes fueron evaluados a los 6, 9 y 12 meses. No se detectaron diferencias en los bebés entre ambas fórmulas; sin embargo, los alimentados con lactancia materna tuvieron mayor desarrollo mental y psicomotor que los demás. Se demuestra entonces que los lactantes alimentados con leche materna tienen un mayor desarrollo cognitivo en comparación con los bebés alimentados con fórmula.
- **ESPGHAN et al**⁶¹. La comisión de ESPGHAN hace una revisión sobre las fórmulas con leche de soja para lactantes que se utilizan como sustitutos de la lactancia materna y de las fórmulas de leche de vaca, apoyándose en estudios realizados previamente por otros autores. El Comité recomienda usar fórmulas altamente hidrolizadas o elementales antes que usar fórmulas de soja, por lo menos durante los 6 primeros meses de vida, dado que el 14% de los niños presentaron alergia a la soja.
- **Jirapinyo et al**⁶². Un grupo de 38 niños de edades comprendidas entre 2-24 meses fueron asignados al azar para recibir fórmulas a base de pollo y de soja durante dos semanas. 12 de los 18 niños alimentados con la fórmula de soja

tenían indicios de intolerancia clínica y no pudieron continuar con la fórmula. 4 de cada 20, en el caso de los alimentados con fórmulas a base de pollo, tuvieron la misma evidencia clínica. La fórmula a base de pollo se puede utilizar de forma significativamente más eficaz que la fórmula a base de soja en lactantes con APLV.

- **Tzifi et al** ⁶³. En este estudio se comparan dos tipos de fórmulas cuya proteína es de origen vegetal: soja y arroz, mediante los resultados obtenidos en diferentes publicaciones. Los resultados obtenidos demuestran que las leches hidrolizadas de proteína de arroz son las fórmulas adecuadas para niños con APLV bajo ciertas condiciones, como el fracaso de otras fórmulas alternativas (manifestaciones alérgicas, por ejemplo, o la denegación de la absorción), o las familias veganas, recomendando que se considere una fórmula hidrolizada de arroz en un grupo seleccionado de recién nacidos.

Leches de Arroz

- **Hojšak et al** ⁶⁴. En este estudio se analizaron datos clínicos sobre cinco pacientes de manera retrospectiva que presentaron síndrome enterocolítico después de ingerir proteína de arroz. Este informe demuestra que incluso alimentos hipoalergénicos como el arroz puede causar síndrome enterocolítico y debe considerarse en el diagnóstico de alergias.
- **Keller et al** ⁶⁵. En este trabajo se revisó la historia del seguimiento realizado a tres pacientes con APLV en el hospital de niños de Filadelfia, Estados Unidos; a los que se les administró leche de arroz. El uso de esta leche en los pacientes dio lugar a la hipoalbuminemia y poca ganancia en peso en todos los casos y múltiples infecciones secundarias en uno de los pacientes.
- **Reche et al** ⁶⁶. En este estudio, mediante un estudio clínico prospectivo se realizó una comparación de la tolerancia clínica de una nueva fórmula de proteínas de arroz hidrolizada y una fórmula completamente hidrolizada. Para el estudio se dispuso de 92 lactantes (46 niños y 46 niñas) con una media de 4,3 meses de edad con APLV. El seguimiento se realizó a los 3, 6, 12, 18 y 24 meses. Con la fórmula hidrolizada 21 niños adquirieron tolerancia a los 12 meses, 28 a los 18 meses y 31 a los 24 meses; con la fórmula de arroz 18 niños

desarrollaron tolerancia a los 12 meses, 26 a los 18 meses y 31 a los 24 meses. No se encontraron diferencias significativas en las pruebas de IgE a la leche de vaca ni en las medidas antropométricas. No se demostraron diferencias significativas entre las dos fórmulas.

- **Vandenplas et al** ⁶⁷. En este estudio se realizó un examen prospectivo para evaluar el grado de hiperalergenicidad y la seguridad de una nueva fórmula altamente hidrolizada de arroz en cuarenta lactantes, quienes fueron alimentados durante 6 meses con esta fórmula. El 77,8% de los niños tenían las heces normales. 65,8% de los niños lloraban menos de 1 hora al día. El 75% tenían menos casos de regurgitación. Las mediciones antropométricas disminuyeron, lo que indica que hubo un retraso en el crecimiento. Más del 90% de los lactantes toleraron la nueva fórmula, siendo, por tanto, una alternativa adecuada y segura a las fórmulas infantiles realizadas a partir de proteínas de leche de vaca.

Anexo II. Artículos excluidos de la revisión y criterio de exclusión.

Ref	Autor	Criterio de exclusión	Referencia bibliográfica
68	Antunes et al	No es objeto de la revisión	Antunes, J., Borrego, L., Queiroz, A., et al. (2009). Allergy to extensively hydrolysed formulas. <i>Allergologia Et Immunopathologia</i> , 37(5), 272-274.
69	Bahna	No es objeto de la revisión	Bahna, S. (2008). Hypoallergenic formulas: Optimal choices for treatment versus prevention. <i>Annals of Allergy, Asthma & Immunology: Official Publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology</i> , 101(5), 453-9; quiz 459-61, 481.
70	Baldassarre et al	No relevante por título y resumen	Baldassarre, M., Laforgia, N., Fanelli, M., et al. (2010). Lactobacillus GG improves recovery in infants with blood in the stools and presumptive allergic colitis compared with extensively hydrolyzed formula alone. <i>The Journal of Pediatrics</i> , 156(3), 397-401.
71	Berseth et al	No es objeto de la revisión	Berseth, C., Mitmesser, S., Ziegler, E., et al. (2009). Tolerance of a standard intact protein formula versus a partially hydrolyzed formula in healthy, term infants. <i>Nutrition Journal</i> , 8, 27-2891-8-27.
72	Beyer	No es objeto de la revisión	Beyer, K. (2007). Hypoallergenicity: A principle for the treatment of food allergy. <i>Nestle Nutrition Workshop Series.Paediatric Programme</i> , 59, 37-43; discussion 43-7.
73	Bhanegaonkar et al	No es objeto de la revisión	Bhanegaonkar, A., Horodniceanu, E., Ji, X., et al. (2015). Economic burden of atopic dermatitis in high-risk infants receiving cow's milk or partially hydrolyzed 100% whey-based formula. <i>The Journal of Pediatrics</i> , 166(5), 1145-1151.e3.
74	Bogh et al	No es objeto de la revisión	Bogh, K., Barkholt, V., Madsen, C. (2015). Characterization of the immunogenicity and allergenicity of two cow's milk hydrolysates--A study in brown norway rats. <i>Scandinavian</i>

			<i>Journal of Immunology</i> , 81(5), 274-283.
75	Casado et al	No relevante por título y resumen	Casado, M., Cruz, R., Moreno, C., et al. (2008). Children who are allergic to cow's milk. nutritional treatment. [Ninos alergicos a la leche de vaca. Cuidados nutricionales] <i>Revista De Enfermeria (Barcelona, Spain)</i> , 31(9), 51-58.
76	Casimiro et al	No cumple los criterios de inclusión	Casimiro, C., García, A., Usán, L. (2003). Encuesta sobre la valoración de distintas pautas de administración de fórmulas infantiles especiales y su efectividad clínica. <i>Acta Pediátr Esp</i> , 61(10), 536-544.
77	Cerezal et al	No relevante por título y resumen	Cerezal, P., Urtuvia, V., Ramírez, V., et al. (2011). Desarrollo de producto sobre la base de harinas de cereales y leguminosa para niños celíacos entre 6 y 24 meses; I: Formulación y aceptabilidad. <i>Nutr Hosp</i> , 26(1), 152-160.
78	Cilleruelo et al	No es objeto de la revisión	Cilleruelo, M., Fernández, S. (2006). Fórmulas especiales. <i>Pediatr Aten Prim</i> , 8(5), 51-67.
79	Dalmau	No es objeto de la revisión	Dalmau, J. (2006). Fórmulas hidrolizadas y dietas elementales: Aspectos a valorar en su utilización clínica. <i>Pediátrika</i> , 26(10), 323-325.
80	Dalmau et al	No es objeto de la revisión	Dalmau, J., Martorell, A. (2003). Alimentación con fórmulas hidrolizadas para la prevención primaria de las alergias: ¿estamos seguros del beneficio? réplica. <i>An Pediatr</i> , 69(4), 384.
81	De Greef et al	No relevante por título y resumen	De Greef, E., Hauser, B., Devreker, T., et al. (2012). Diagnosis and management of cow's milk protein allergy in infants. <i>World Journal of Pediatrics: WJP</i> , 8(1), 19-24.
82	Diamanti et al	No es objeto de la	Diamanti A, Fiocchi A, Capriati T, et al. (2015). Cow's milk allergy and neonatal short

		revisión	bowel syndrome: Comorbidity or true association? <i>European Journal of Clinical Nutrition</i> , 69(1), 102-106.
83	Diamanti et al	No relevante por título y resumen	Diamanti, A., Pedicelli, S., D' Argenio, P., et al. (2011). Iatrogenic kwashiorkor in three infants on a diet of rice beverages. <i>Pediatric Allergy and Immunology: Official Publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology</i> , 22(8), 878-879.
84	Dupont et al	No es objeto de la revisión	Dupont, C., Chouraqui, J., de Boissieu, D., et al. (2012). Dietary treatment of cows' milk protein allergy in childhood: A commentary by the committee on nutrition of the french society of paediatrics. <i>The British Journal of Nutrition</i> , 107(3), 325-338.
85	Dupont et al	No es objeto de la revisión	Dupont, C., Kalach, N., Soulaines, P., et al. (2014). A thickened amino-acid formula in infants with cow's milk allergy failing to respond to protein hydrolysate formulas: A randomized double-blind trial. <i>Paediatric Drugs</i> , 16(6), 513-522.
86	Dupont et al	No relevante por título y resumen	Dupont, C., Soulaines, P., Lapillonne, A., et al. (2010). Atopy patch test for early diagnosis of cow's milk allergy in preterm infants. <i>Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition</i> , 50(4), 463-464.
87	Fairchild et al	No relevante por título y resumen	Fairchild, M. (2011). 100% whey-protein partially hydrolyzed infant formula and reduced risk of atopic dermatitis. <i>Labeling & Nutrition</i> ,
88	Ferreira et al	No relevante por título y resumen	Ferreira, C., Seidman, E. (2007). Food allergy: A practical update from the gastroenterological viewpoint. <i>Jornal De Pediatria</i> , 83(1), 7-20.
89	Ferrer	No es objeto de la revisión	Ferrer, B., Vitoria, I., Dalmau, J. (2009). Indicaciones para las fórmulas lácteas especiales: Fórmulas para problemas «menores», fórmulas sin lactosa y fórmulas de proteína de soja

			<i>Acta Pediátr Esp</i> , 67(7), 333-337.
90	Fine et al	No relevante por título y resumen	Fine, B., Sehgal, S. (2008). Caution with committee recommendations for soy protein-based formulas. <i>Pediatrics</i> , 122(5), 1156; author reply 1156-2180.
91	Fiocchi et al	No relevante por título y resumen	Fiocchi, A., Schunemann, H., Terracciano, L., et al. (2011). DRACMA one year after: Which changes have occurred in diagnosis and treatment of CMA in Italy? <i>Italian Journal of Pediatrics</i> , 37, 53-7288-37-53.
92	Francavilla et al	No relevante por título y resumen	Francavilla, R., Calasso, M., Calace, L., et al. (2012). Effect of lactose on gut microbiota and metabolome of infants with cow's milk allergy. <i>Pediatric Allergy and Immunology: Official Publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology</i> , 23(5), 420-427.
93	Goicoeche et al	No es objeto de la revisión	Goicoeche, E., Torres, E., Lorente F. (2009). Guía para el tratamiento de lactantes con alergia a proteínas de leche de vaca: Ficha comparativa de las fórmulas especiales disponibles en el mercado español. <i>Bol Pediatr</i> , 49(207), 3-15.
94	Gregorio et al	No relevante por título y resumen	Gregorio, G., Gonzales, M., Dans, L., et al. (2009). Polymer-based oral rehydration solution for treating acute watery diarrhoea. <i>The Cochrane Database of Systematic Reviews</i> , (2):CD006519. doi(2), CD006519.
95	Hagen et al	No relevante por título y resumen	Hagen, K., Byfuglien, M., Falzon, L., et al. (2009). Dietary interventions for rheumatoid arthritis. <i>The Cochrane Database of Systematic Reviews</i> , (1):CD006400. doi(1), CD006400.
96	Hayashi et al	No es objeto de la	Hayashi, H., Tokuriki, S., Okuno, T., et al. (2014). Biotin and carnitine deficiency due to

		revisión	hypoallergenic formula nutrition in infants with milk allergy. <i>Pediatrics International: Official Journal of the Japan Pediatric Society</i> , 56(2), 286-288.
97	Hernández	No es objeto de la revisión	Hernández, M. (2006). La soja en edad pediátrica. <i>Rev Esp Pediatr</i> , 62(6), 466-472.
98	Hernández	No relevante por título y resumen	Hernández, M. (2007). La soja en la alimentación infantil. In Pastor, V y Perote, A. (Ed.), <i>La soja y la salud</i> (pp. 93). Madrid: EDIMSA.
99	Hill et al	No es objeto de la revisión	Hill, D., Murch, S., Rafferty, K., et al. (2007). The efficacy of amino acid-based formulas in relieving the symptoms of cow's milk allergy: A systematic review. <i>Clinical and Experimental Allergy: Journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology</i> , 37(6), 808-822.
100	Hol et al	No relevante por título y resumen	Hol, J., van Leer, E., Elink, E., et al. (2008). The acquisition of tolerance toward cow's milk through probiotic supplementation: A randomized, controlled trial. <i>The Journal of Allergy and Clinical Immunology</i> , 121(6), 1448-1454.
101	Infante et al	No cumple los criterios de inclusión	Infante, D., Tormo, R., Conde, M. (2003). Empleo de leche de cabra en pacientes con alergia a las proteínas de la leche de vaca. <i>An Pediatr</i> , 59(2), 138-142
102	Iskedjian et al	No relevante por título y resumen	Iskedjian, M., Belli, D., Farah, B., et al. (2012). Economic evaluation of a 100% whey-based partially hydrolyzed infant formula in the prevention of atopic dermatitis among swiss children. <i>Journal of Medical Economics</i> , 15(2), 378-393.
103	Iskedjian et al	No relevante por título y resumen	Iskedjian, M., Haschke, F., Farah, B., et al. (2012). Economic evaluation of a 100% whey-based partially hydrolyzed infant formula in the prevention of atopic dermatitis among

			danish children. <i>Journal of Medical Economics</i> , 15(2), 394-408.
104	Iwamoto et al	No relevante por título y resumen	Iwamoto, H., Matsubara, T., Nakazato, Y., et al. (2016). Evaluation of the antigenicity of hydrolyzed cow's milk protein formulas using the mouse basophil activation test. <i>Toxicology Letters</i> , 242, 53-59
105	Jayasooriya et al	No relevante por título y resumen	Jayasooriya, S., Fox, A., Murch, S. (2007). Do not laparotomize food-protein-induced enterocolitis syndrome. <i>Pediatric Emergency Care</i> , 23(3), 173-175.
106	Juste	No es objeto de la revisión	Juste, A. (2009). Fórmulas de soja. <i>Rev Esp Pediatr</i> , 65(3), 213-215.
107	Kabuki et al	No es objeto de la revisión	Kabuki, T., Joh, K. (2007). Extensively hydrolyzed formula (MA-mi) induced exacerbation of food protein-induced enterocolitis syndrome (FPIES) in a male infant. <i>Allergology International: Official Journal of the Japanese Society of Allergology</i> , 56(4), 473-476.
108	Kattan et al	No es objeto de la revisión	Kattan, J., Cocco, R., Jarvinen, K. (2011). Milk and soy allergy. <i>Pediatric Clinics of North America</i> , 58(2), 407-26, x.
109	Kemp et al	No es objeto de la revisión	Kemp, A., Hill, D., Allen, K., et al. (2008). Guidelines for the use of infant formulas to treat cows milk protein allergy: An australian consensus panel opinion. <i>The Medical Journal of Australia</i> , 188(2), 109-112.
110	Kennedy	No relevante por título y resumen	Kennedy, K. (2010). Providing a dairy-free diet for children. <i>Community Practitioner: The Journal of the Community Practitioners' & Health Visitors' Association</i> , 83(11), 38-40.
111	Koletzko et al	No es objeto de la revisión	Koletzko, S., Niggemann, B., Arato, A., et al. (2012). Diagnostic approach and management of cow's-milk protein allergy in infants and children: ESPGHAN GI

			committee practical guidelines. <i>Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition</i> , 55(2), 221-229.
112	Kuo et al	No relevante por título y resumen	Kuo, H., Liu, C., Ou, C., et al. (2011). Partial protein-hydrolyzed infant formula decreased food sensitization but not allergic diseases in a prospective birth cohort study. <i>International Archives of Allergy and Immunology</i> , 154(4), 310-317.
113	Lazare et al	No relevante por título y resumen	Lazare, F., Brand, D., Marciano, T., et al. (2014). Rapid resolution of milk protein intolerance in infancy. <i>Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition</i> , 59(2), 215-217.
114	Lifschitz et al	No relevante por título y resumen	Lifschitz, C., Szajewska, H. (2015). Cow's milk allergy: Evidence-based diagnosis and management for the practitioner. <i>European Journal of Pediatrics</i> , 174(2), 141-150.
115	Martín	No cumple los criterios de inclusión	Martín, M. (2000). Los problemas de la dieta en pacientes con alergia alimentaria. <i>Pediátrika</i> , 20(7), 249-253.
116	Martín	No es objeto de la revisión	Martín, M. (2006). Alergia a fórmulas de sustitución en alérgicos a proteínas de leche de vaca. <i>Pediátrika</i> , 26(10), 326-329.
117	Martín	No relevante por título y resumen	Martín, M. (2007). Aspectos relevantes de la alergia alimentaria. <i>Pediátrika</i> , 27(3), 73-77.
118	Martínez	No es objeto de la revisión	Martínez, V. (2012). Beneficios de la soja en la edad pediátrica. <i>Rev. Esp. Nutr. Comunitaria</i> , 18(Supl 2), 35-38.
119	Martorell et al	No relevante por título y resumen	Martorell, A., Echeverría, L., Alonso, E., et al. (2015). Position document: IgE-mediated cow's milk allergy. <i>Allergol. Immunopatol.</i> , 43(5), 507-526.

120	Mehr et al	No es objeto de la revisión	Mehr, S., Kemp, A. (2008). Feeding choice for children with immediate allergic reactions to cows milk protein. <i>The Medical Journal of Australia</i> , 189(3), 178-179.
121	Miraglia et al	No es objeto de la revisión	Miraglia, M., D' Auria, E., Peroni, D., et al. (2015). Flavor, relative palatability and components of cow's milk hydrolysed formulas and amino acid-based formula. <i>Italian Journal of Pediatrics</i> , 41, 42-015-0141-7.
122	Moral et al	No es objeto de la revisión	Moral, L., Toral, T., Garde, J. (2008). Alimentación con fórmulas hidrolizadas para la prevención primaria de las alergias: ¿estamos seguros del beneficio? <i>An Pediatr</i> , 69(4), 383-384.
123	Moreno	No relevante por título y resumen	Moreno, J. (2003). Prebióticos en las fórmulas para lactantes. ¿Podemos modificar la respuesta inmune? <i>An Pediatr</i> , 68(3), 286-294.
124	Moreno et al	No cumple los criterios de inclusión	Moreno, J., Oliveros, L., Torres, R., et al. (2003). ¿Cómo crecen los lactantes diagnosticados de alergia a proteínas de leche de vaca? <i>An Pediatr</i> , 64(3), 244-247.
125	Mullins et al	No es objeto de la revisión	Mullins, R., Clark, S., Camargo, C. (2010). Regional variation in infant hypoallergenic formula prescriptions in australia. <i>Pediatric Allergy and Immunology: Official Publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology</i> , 21(2 Pt 2), e413-20.
126	Navarro et al	No cumple los criterios de inclusión	Navarro, I., Álvarez, J., Sola, C., et al. (2005). Ingestión de aluminio en lactantes alimentados con fórmulas infantiles. <i>Acta Pediátr Esp</i> , 63(4), 155-160.
127	Navarro et al	No cumple los criterios de inclusión	Navarro, I., Alvarez, J., Villa, I. (2000). Contenidos de selenio en fórmulas infantiles y estimación de la ingesta dietética de lactantes. <i>Acta Pediátr Esp</i> , 58(9), 521-528.
128	Navarro et al	No cumple los criterios	Navarro, I., Sola, C., Álvarez, J., et al. (2005). Niveles de concentración de aluminio en

		de inclusión	fórmulas infantiles <i>Acta Pediátr Esp</i> , 63(3), 114-120.
129	Nowak et al	No es objeto de la revisión	Nowak, A., Czernies, L., Collins, B., et al. (2015). Evaluation of hypoallergenicity of a new, amino acid-based formula. <i>Clinical Pediatrics</i> , 54(3), 264-272.
130	Osborn et al	No es objeto de la revisión	Osborn, D., Sinn, J. (2006). Formulas containing hydrolysed protein for prevention of allergy and food intolerance in infants. <i>The Cochrane Database of Systematic Reviews</i> , (4)(4), CD003664.
131	Osborn et al	No es objeto de la revisión	Osborn, D., Sinn, J. (2006). Soy formula for prevention of allergy and food intolerance in infants. <i>The Cochrane Database of Systematic Reviews</i> , (4)(4), CD003741.
132	Pérez et al	No cumple los criterios de inclusión	Pérez, F., Larqué, E., Marín, J., et al. (2001). Disponibilidad in vitro de minerales en fórmulas infantiles con distinta fuente proteica. <i>Nutr Hosp</i> , 16(5), 157-161.
133	Petrus et al	No es objeto de la revisión	Petrus, N., Hulshof, L., Rutjes, N., et al. (2012). Response to: Cost-effectiveness of using an extensively hydrolysed formula compared to an amino acid formula as first-line treatment for cow milk allergy in the UK. <i>Pediatric Allergy and Immunology: Official Publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology</i> , 23(7), 686; author reply 687
134	Rieu	No es objeto de la revisión	Rieu, D. (2006). The use of soy in infant and child feeding. [Soja et alimentation du nourrisson et de l'enfant] <i>Archives De Pediatrie: Organe Officiel De La Societe Francaise De Pediatrie</i> , 13(6), 536-538.
135	Rojas et al	No es objeto de la revisión	Rojas, R., Quezada, A. (2013). Relación entre dermatitis atópica y alergia alimentaria. <i>Rev Chil Pediatr</i> , 84(4), 438-450.

136	Sancho	No cumple los criterios de inclusión	Sancho, A. (2002). Reducción de antígenos durante la lactancia: Beneficios y riesgos. <i>Pediátrika</i> , 22(6), 208-217.
137	Savilahti et al	No relevante por título y resumen	Savilahti, E., Saarinen, K., Savilahti, E. (2010). Specific antibodies to cow's milk proteins in infants: Effect of early feeding and diagnosis of cow's milk allergy. <i>European Journal of Nutrition</i> , 49(8), 501-504
138	Taylor et al	No es objeto de la revisión	Taylor, R., Sladkevicius, E., Panca, M., et al. (2012). Cost-effectiveness of using an extensively hydrolysed formula compared to an amino acid formula as first-line treatment for cow milk allergy in the UK. <i>Pediatric Allergy and Immunology: Official Publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology</i> , 23(3), 240-249.
139	Tounian	No relevante por título y resumen	Tounian, P. (2006). How to avoid an inaccurate infant formula. [Les erreurs à éviter dans le choix d'un lait infantile] <i>Archives De Pédiatrie: Organe Officiel De La Societe Francaise De Pédiatrie</i> , 13(6), 561-563.
140	Turck	No es objeto de la revisión	Turck, D. (2007). Soy protein for infant feeding: What do we know? <i>Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care</i> , 10(3), 360-365.
141	Van et al	No es objeto de la revisión	van Esch, B., Schouten, B., Hofman, G., et al. (2010). Acute allergic skin response as a new tool to evaluate the allergenicity of whey hydrolysates in a mouse model of orally induced cow's milk allergy. <i>Pediatric Allergy and Immunology: Official Publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology</i> , 21(4 Pt 2), e780-6.
142	Vandenplas et al	No es objeto de la revisión	Vandenplas, Y., Steenhout, P., Planoudis, Y., et al. (2013). Treating cow's milk protein allergy: A double-blind randomized trial comparing two extensively hydrolysed formulas

			with probiotics. <i>Acta Paediatrica</i> (Oslo, Norway: 1992), 102(10), 990-998.
143	Vitoria et al	No es objeto de la revisión	Vitoria, I., Moreno, J., Dalmau, J. (2015). Errores dietéticos en el lactante: Las bebidas vegetales (parte 2. <i>Acta Pediatr. Esp.</i> , 73(9), 229-235.
144	Von	No es objeto de la revisión	von Berg, A. (2009). Modified proteins in allergy prevention. <i>Nestle Nutrition Workshop Series.Paediatric Programme</i> , 64, 239-47; discussion 247-57.
145	Walshe et al	No relevante por título y resumen	Walshe, D., Garner, P., Abdel, A., et al. (2013). Larvivorous fish for preventing malaria transmission. <i>The Cochrane Database of Systematic Reviews</i> , (12):CD008090. doi(12), CD008090.