

Recomendaciones sobre el uso de fórmulas para el tratamiento y prevención de las reacciones adversas a proteínas de leche de vaca

Comité de Nutrición de la Asociación Española de Pediatría: A. Ballabriga (Presidente), M. Moya (Secretario), M. Martín Esteban, J. Dalmau, E. Doménech, M. Bueno, I. Cano, J. Cornellá, J. Cúbells, J.M. Martín, P. Sanjurjo, R. Tojo y J.C. Vitoria

(An Esp Pediatr 2001; 54: 372-379)

INTRODUCCIÓN

Las reacciones adversas a las proteínas de la leche de vaca (PLV) se producen cuando tiene lugar una respuesta anómala a los antígenos de la leche de vaca. Esta respuesta es de mecanismo inmunológico, unas veces de tipo inmediato, mediada por IgE, conocida generalmente como alergia a PLV (APLV), y otras con una patogenia más compleja, que se conoce como intolerancia a PLV (IPLV). La primera comprende cuadros de carácter por lo general general agudo, con síntomas preferentemente extraintestinales, aunque también son posibles las manifestaciones digestivas, que pueden incluso causar el choque anafiláctico. Suelen aparecer en clara relación con la ingesta de PLV y es habitual detectar anticuerpos de la clase IgE frente a estas proteínas.

La IPLV engloba situaciones clínicas con síntomas fundamentalmente gastrointestinales de carácter agudo o crónico, con repercusión variable en el estado nutricional del paciente, que mejoran al suprimir las PLV de la dieta, con recaída tras la exposición. Puede demostrarse una enteropatía (enteropatía sensible o inducida por leche de vaca [ESLV]). También hay formas agudas o subagudas como la esofagitis o gastritis eosinofílica, o la enterocolitis y la proctitis¹.

Investigaciones de los últimos años indican que las reacciones adversas a PLV, incluyendo APLV e IPLV, presentan una incidencia de alrededor del 2 por 100^{2,3} en muestras de lactantes sanos, no seleccionados, nacidos a término, lo que da una idea de la magnitud de problema y de la importancia que su prevención y tratamiento tienen en la práctica pediátrica.

Es bien conocida la eficacia de la lactancia materna en la prevención y el tratamiento de las reacciones adversas a PLV. Sin embargo, se plantean problemas complejos cuando el paciente es, como ocurre en la mayor parte de los casos, un lactante cuyo único alimento es una fórmula de leche de vaca. Por ello, han surgido controversias entre diferentes sociedades científicas sobre los criterios diagnósticos de estas enfermedades, sobre cuándo y cómo pueden ser tratadas y/o prevenidas, así como las características y composición de las fórmulas, y su eficacia y seguridad durante el tratamiento o prevención⁴⁻⁸. En España, las Sociedades de Inmunología Clínica y Alergología Pediátrica (SEICAP)⁹ y de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica¹⁰ han expuesto de manera clara y concisa los criterios diagnósticos y características de las fórmulas alimentarias que deben utilizarse en la APLV y en la ESLV, respectivamente. Sin embargo, las características, composición y seguridad de estas fórmulas durante su utilización continúa siendo objeto de debate, por lo que a continuación se expone la situación actual sobre estos aspectos.

Existen tres tipos de fórmulas alimentarias que pueden utilizarse cuando se diagnostica APLV, IPLV o ESLV. En la actualidad se han delimitado las indicaciones de cada una de ellas dependiendo del diagnóstico y las características del paciente (edad, estado nutricional, órgano de expresión de los síntomas, etc.). Estas fórmulas son las hidrolizadas, las de soja y las dietas elementales.

FÓRMULAS HIDROLIZADAS

Las fórmulas hidrolizadas, denominadas originalmente "dietas semielementales", se desarrollaron hace más de

Correspondencia: Dr. M. Moya.

Departamento de Pediatría. Hospital Universitario San Juan.
Ctra. Alicante. Valencia, s/n. 03550 San Juan. Alicante.
Correo electrónico: manuel.moya@umh.es

Recibido en noviembre de 2000.

Aceptado para su publicación en diciembre de 2000.

seis décadas para el tratamiento de pacientes con maldigestión-malabsorción debidos a enfermedades digestivas. Desde entonces su utilización se ha incrementado notablemente, debido en gran parte a su mejor formulación y a la mejora de las técnicas de fabricación, lo cual ha permitido ampliar el espectro de procesos patológicos en el que pueden emplearse. Actualmente, en los países desarrollados, el uso mayoritario de las dietas semielementales son los procesos con prevalencia creciente, como la APLV, así como en las diversas formas de IPLV, de prevalencia menor.

Características y composición

Las clásicas dietas semielementales son fórmulas alimentarias cuyos principios inmediatos han sido tratados con diferentes tecnologías para facilitar su digestión y absorción, por lo que las proteínas se aportan como péptidos, los hidratos de carbono como dextrinamaltosa con diferentes grados de dextrosa equivalente (término utilizado para indicar la longitud de su cadena, es decir, el número de unidades de glucosa que forman la dextrina), y los lípidos se aportan como triglicéridos de cadena media (MCT) y un aceite que contenga ácidos grasos esenciales.

Con el fin de que las proteínas de estas fórmulas puedan ser absorbidas por pacientes con enfermedad digestiva, es conveniente que los péptidos estén constituidos por cadenas de entre 2 y 8 aminoácidos, lo que equivale aproximadamente a un peso molecular de hasta 1.200 Da, con lo que pueden ser hidrolizados por enzimas enterocitarias incluso en pacientes desnutridos¹¹. Para pacientes con APLV se recomienda que las proteínas estén hidrolizadas, puesto que a mayor grado de hidrólisis existe menor capacidad antigénica¹², de manera que hidrolizados con péptidos de peso molecular inferiores a 1.500 Da ofrecen más seguridad¹³. Se considera que la antigenicidad y alergenicidad de los péptidos aumenta de manera considerable cuanto el peso molecular es superior a 5.000-6.000 Da¹⁴.

Igualmente, es recomendable que el grado de dextrosa equivalente de la dextrinamaltosa sea de entre 20 y 30, para que pueda ser hidrolizados por enzimas enterocitarias, incluso en lactantes desnutridos¹⁵⁻¹⁷.

La disminución del uso de dietas semielementales en pacientes con enfermedad digestiva y/o nutricional y su incremento para tratar la APLV y ESLV han hecho que se intentara modificar la composición de estas dietas. Así, a finales de la década de los ochenta aparecieron en el mercado las llamadas "fórmulas hipoalergénicas" o, también, "hipoantigénicas" (conocidas comúnmente como fórmulas HA). En ellas, las proteínas han sido sometidas a un cierto grado de hidrólisis, con el fin de disminuir el riesgo de sensibilización, siendo los hidratos de carbono, los lípidos, las vitaminas y los minerales similares a los de las fórmulas de inicio. A estas fórmulas ESPGAN⁴ las de-

nomino fórmulas con bajo grado de hidrólisis y ESPACI⁵ fórmulas parcialmente hidrolizadas, término este último más empleado en la bibliografía (F-PH). La hidrólisis parcial permite que existan péptidos con pesos moleculares entre 5.000 y 12.000 Da e, incluso, pueden contener proteínas de leche no degradadas¹⁸. Este aspecto, unido a la no demostración de forma convincente de su eficacia en la prevención de la sensibilización a proteínas lácteas^{5,9}, ha hecho que se fabricaran a mediados de los noventa otras fórmulas en las que las proteínas estaban muy hidrolizadas, como en las dietas semielementales. A este tipo de fórmulas, con las proteínas alta o extensivamente hidrolizadas y con el resto de principios inmediatos, vitaminas y minerales, igual que en las fórmulas de inicio, se ha propuesto denominarlas como fórmulas alta o extensivamente hidrolizadas para diferenciarlas de las dietas semielementales clásicas^{19,20} que no tienen lactosa y sí contienen MCT (tabla 1).

Indicaciones

Actualmente la principal indicación de las fórmulas hidrolizadas en los países desarrollados es el tratamiento y la prevención de la APLV y el tratamiento de la IPLV en cualquiera de sus formas. Recientemente se ha establecido un consenso entre ESPACI y ESPGHAN²¹ sobre las indicaciones de cada tipo de dichas fórmulas, el cual es semejante a lo que se venía preconizando en España^{9,10,20}. En resumen, las conclusiones primordiales son:

Dietas semielementales. Están indicadas para el tratamiento nutricional de la APLV (cualquiera que sea su manifestación clínica: digestiva, respiratoria, cutánea, etc.), sobre todo si coexiste malabsorción-malnutrición. También se ha demostrado su eficacia en prevención primaria de las alergopatías, con efecto similar al que tiene la lactancia materna²²⁻²⁴, aunque son necesarios más estudios que demuestren esta acción. Están, igualmente, indicadas en el tratamiento de la IPLV, sobre todo en algunas de sus formas anatomoclínicas como la ESLV y la colitis alérgica. No hay datos que demuestren un efecto preventivo de las dietas semielementales en la aparición de estos procesos.

Fórmulas extensivamente hidrolizadas (F-EH). Teóricamente, tienen las mismas indicaciones que las dietas se-

TABLA 1. Tipos de fórmulas hidrolizadas

	Hidrólisis proteica	Hidratos de carbono	Lípidos
Dietas semielementales	+++	Dextrinamaltosa No lactosa	MCT
Fórmulas extensivamente hidrolizadas	++++	Lactosa	No MCT
Fórmulas parcialmente hidrolizadas	++	Lactosa	No MCT

MCT: triglicéridos de cadena media.

mielenciales en el tratamiento y prevención de la APLV. Incluso podrían ser de elección en estas situaciones, ya que en ellas no hay problemas de nutrición que justifiquen la ausencia de lactosa ni la adición de MCT. Sin embargo, su contenido en lactosa, la cual puede estar contaminada con PLV, hace que su empleo deba hacerse con reservas, ya que se ignora si esas pequeñas cantidades de PLV intactas que acompañan a la lactosa puedan originar síntomas en pacientes muy sensibilizados, o bien, aunque no los produzcan, sean un factor de facilitación de la persistencia de la sensibilización. En este sentido, se han pronunciado la SEICAP⁹ y el consenso ESPACI-ESPGAN²¹. Para aclarar estos aspectos es deseable la realización de estudios comparativos de tolerancia y evolución entre dietas semielmentales y fórmulas extensivamente hidrolizadas en grupos homogéneos de pacientes con APLV. Igualmente, estudios que demuestren su eficacia en la prevención primaria, que sería la indicación prioritaria. Estas fórmulas no deben utilizarse cuando exista una enteropatía malabsortiva.

Fórmulas parcialmente hidrolizadas (F-PH). Están contraindicadas en el tratamiento de cualquier forma de APLV, IPLV o ESLV. Su eficacia en la prevención primaria de la APLV u otras alergopatías en niños de alto riesgo atópico, no está demostrada de forma convincente^{5,9,21,24}. Algunos estudios parecen demostrar una menor incidencia acumulativa de síntomas atópicos cuando se estudia un número amplio de niños de riesgo seguidos durante 6 a 60 meses^{25,26}, aunque por problemas metodológicos (identificación de niños de riesgo, criterios diagnósticos de síntomas alérgicos, pautas de alimentación, tiempo de seguimiento, etc.) los resultados obtenidos son difíciles de evaluar. En cualquier caso, cuando se han comparado las extensivamente hidrolizadas con las parcialmente, los mejores resultados en términos de prevención se han obtenido con las primeras^{24,27}.

Si bien estas son las indicaciones actuales de las distintas fórmulas hidrolizadas con respecto a APLV, IPLV y ESLV^{9,10,20,21} es conveniente tener presente las siguientes consideraciones cuando un paciente tenga estos diagnósticos confirmados.

El tratamiento único de APLV consiste en la supresión de las proteínas causantes de la enfermedad. Las fórmulas hidrolizadas sirven para nutrir al paciente, objetivo primordial, sin causar efectos nocivos, lo cual no es siempre posible porque ninguna fórmula hidrolizada es no alérgica. De hecho, múltiples trabajos muestran que todas tienen, en menor o mayor medida, cierta capacidad alérgica residual²⁸⁻³⁰, no existiendo ningún método *in vitro* capaz de cuantificar antes de su utilización la posible repercusión en la práctica clínica³¹⁻³³. El bajo peso molecular de los péptidos no garantiza su inocuidad, puesto que, dependiendo del método de hidrólisis industrial, puede haber diferencias entre lotes³⁴⁻³⁶ e, inclu-

so, contaminación con fracciones antigénicas de leche de vaca³⁷. Además, secuencias de péptidos constituidos por 3-6 aminoácidos pueden constituir un epítipo^{29,38} capaz de desencadenar síntomas en niños altamente sensibilizados. A pesar del relativo valor del peso molecular, puesto que a mayor hidrólisis existe menor posibilidad de sensibilización¹², la mayor seguridad en pacientes alérgicos se tiene con hidrolizados cuyos péptidos tengan pesos moleculares inferiores a 1.400-1.800 Da^{13,29,35}.

Por estas razones, los requisitos de una fórmula hidrolizada siempre que reúna una serie de caracteres físico-químicos de peso molecular y longitud de péptidos, para poder ser considerada como hipoalérgica se basan fundamentalmente en criterios clínicos³⁹. Así, se considera que una fórmula es hipoalérgica cuando, estudiada por prueba de provocación controlada en un grupo de pacientes alérgicos comprobados a la proteína nativa, el 90 % de los pacientes toleran la fórmula sin presentar síntomas (intervalo de confianza [IC] del 95 %) ^{21,39,40}, y se han realizado diversos estudios en este sentido⁴¹⁻⁴³. Sin embargo, estos valores podrían estar en dependencia con el tipo de pacientes sometidos a este tratamiento⁴³.

En lactantes puede ser difícil efectuar el diagnóstico de APLV o ESLV, sobre todo en las fases iniciales. En estos casos es preceptivo realizar un estudio detallado, en un medio apropiado, para poder llegar hasta una prueba de provocación controlada que establezca el diagnóstico definitivo. Esta actitud debe primar en la actividad del pediatra, con el fin de evitar, por un lado, un sobrediagnóstico y, con ello, la administración no justificada de una fórmula hidrolizada, o, por otra parte, una infravaloración de la situación que pueda originar la aparición de reacciones adversas.

FÓRMULAS DE SOJA

La utilización de las fórmulas de soja en la prevención y el tratamiento de la APLV, IPLV o ESLV ha sido polémica, posiblemente por un uso inadecuado en alguno de éstos y otros procesos, como el síndrome postenteritis, ciertas diarreas infecciosas, etc., al intentar extraer conclusiones comunes.

No se ha demostrado reactividad cruzada entre los antígenos de PLV y los de soja⁵. Sin embargo, esto no significa que las fórmulas de soja no sean antigénicas, y de hecho, dicha antigenicidad se ha demostrado⁴⁴, por lo que no es sorprendente que las fórmulas no sean eficaces en el tratamiento de procesos digestivos en lactantes pequeños en los que concurren ciertas circunstancias: a) inmadurez del sistema de defensa inmunitario digestivo; b) la alta carga antigénica que significa el uso de proteínas intactas de las fórmulas, y c) la frecuencia con que padecen alteraciones que incrementan la permeabilidad a proteínas intactas (prematricidad, malnutrición, enteritis víricas, cirugía digestiva, reflujo gastroesofágico, enfermedades digestivas crónicas)⁴⁵, circunstancias que se producen con

frecuencia en síndromes como ESLV, proctenteritis, diarrea persistente, etc., cuya etiopatogenia es diferente a la de la APLV. Diferentes estudios clínicos han demostrado que un porcentaje variable (14-50 %) de lactantes con estos síndromes que no toleran la leche de vaca tampoco toleran las fórmulas de soja⁴⁶⁻⁴⁹ porcentaje que el Comité de Nutrición de la American Academy of Pediatrics⁵⁰ acepta que puede alcanzar el 60 %.

Así pues, las fórmulas de soja pueden estar indicadas en el tratamiento de APLV documentada, aunque parece prudente no administrarlas en lactantes pequeños (menores de 6-12 meses), cuando los síntomas son digestivos y coexiste alguna de las alteraciones citadas anteriormente (estado nutricional no óptimo, antecedentes de cirugía digestiva, prematuridad, etc.). En casos de anafilaxia por leche de vaca comprobada pueden utilizarse⁵⁰, pero no están indicadas para el tratamiento de ESLV, que debe realizarse con fórmulas hidrolizadas.

Algunos autores han preconizado el empleo de estas fórmulas con fines preventivos⁵¹, pero dado que no hay evidencia de que las fórmulas basadas en proteínas diferentes a las de la leche de vaca sean menos alergénicas²¹, actualmente no se recomiendan las fórmulas de soja para la prevención de la alergia alimentaria en recién nacidos de riesgo atópico^{13,21,50,52,53}.

DIETAS ELEMENTALES

Las dietas elementales son fórmulas a base de L-aminoácidos, dextrinomaltoza, aceite de maíz y MCT. Su capacidad sensibilizante es teóricamente nula. Sin embargo, su alta osmolaridad, la falta de estudios a medio o largo plazo que documenten la tasa de absorción entre los diferentes aminoácidos, vitaminas y minerales, su mal sabor y alto precio hacen que su empleo se reserve a pacientes en los que hayan fracasado las anteriores fórmulas y/o presenten malnutrición grave^{10,45}. Cada vez son más los casos en los que la utilización de fórmulas hidrolizadas o de soja fracasan⁵⁴⁻⁵⁸, por lo que es creciente el número de pacientes que precisan dietas elementales. Lamentablemente, no se dispone de un criterio para predecir si un lactante con hipersensibilidad inducida por PLV o soja vaya o no a tolerar fórmulas hidrolizadas, por lo que debe valorarse en cada paciente el uso de dietas elementales cuando existe intolerancia a múltiples fórmulas, especialmente si coexisten ecema y enteropatía^{43,54}.

ASPECTOS NUTRICIONALES DE LAS FÓRMULAS DE SUSTITUCIÓN

El objetivo primordial de todas estas fórmulas es nutrir a lactantes que padecen diversas enfermedades, por lo que, además de asegurar la composición idónea para poder ser utilizadas en el tratamiento de cada una de ellas, hay que comprobar su eficacia y seguridad nutricional, teniendo en cuenta que estas enfermedades pueden ser tan diferentes como, por ejemplo, malnutrición grave se-

cundaria a síndrome de intestino corto o APLV sin malnutrición⁵⁹.

En un intento de asegurar los aspectos nutricionales, la Unión Europea ha llevado a cabo una reglamentación sobre la composición de estas fórmulas⁶⁰, aunque probablemente sea necesario la evaluación de cada una en sus efectos nutricionales y metabólicos, tanto a corto como a largo plazo²¹, lo que es difícil de realizar. Por definición, se requiere haber demostrado la idoneidad nutricional y un desarrollo pondostatural normal en, por lo menos, 20 recién nacidos a término, con edad menor de 1 mes al inicio del estudio, seguidos durante 3 meses como mínimo^{4,40}, recomendándose la realización de estudios analíticos complementarios (albúmina, prealbúmina, retinol, aminograma, etc.)⁴. En nuestro medio se han realizado estudios que cumplen estas normas generales⁶¹. Sin embargo, diversos trabajos han comprobado que el uso de algunas fórmulas hidrolizadas puede mostrar diferencias clínicas y bioquímicas. Así, en un estudio prospectivo realizado en recién nacidos a término, sanos, alimentados con diferentes fórmulas hidrolizadas se encontraron diferencias significativas en los incrementos de peso, talla e incluso perímetro cefálico entre los que recibían alguna de las fórmulas y los que tomaban lactancia materna⁶², diferencias que también se han demostrado en niños con ESLV⁶³ y con APLV⁶⁴.

También en pacientes que recibían fórmulas hidrolizadas se han observado concentraciones bajas de marcadores bioquímicos proteicos⁶⁴ y desequilibrios en el aminograma (aumento de treonina y glicina, y disminución de tirosina, cisteína y lisina)^{65,66}, deficiencias de vitaminas⁶⁷, baja absorción de calcio que puede contribuir al desarrollo de raquitismo^{68,69}, etc.

A los comentarios anteriores hay que añadir el hecho de que aún no se conoce la composición ideal de una fórmula hidrolizada. Así, por ejemplo, no sólo no se demuestran las aparentes ventajas nutricionales de la presencia de MCT (mejor absorción que los ICT), sino que en determinados grupos de riesgo pueden producirse problemas, como interferencias en el metabolismo de ácidos grasos esenciales⁷⁰⁻⁷². Quizá las fórmulas extensivamente hidrolizadas (con lactosa que favorece la absorción de calcio, y sin MCT añadido), cuando están indicadas, ofrecen ventajas nutricionales con respecto a las dietas semielementales. Así mismo, la especial composición de estas fórmulas podría estar involucrada en la aparición de lactoazoares⁷³.

En resumen, aunque la mayoría de pacientes toleran bien las fórmulas hidrolizadas, pueden aparecer problemas nutricionales, por lo que debe realizarse una cuidadosa valoración nutricional al empezar y durante su utilización, con el fin de evitar o detectar precozmente enfermedad nutricional⁷⁴⁻⁷⁶.

Las fórmulas de soja que tienen la composición recomendada por los Comités de Nutrición de ESPGAN⁷⁷ y de

la American Academy of Pediatrics⁵⁰ son, en principio, adecuadas desde el punto de vista nutricional. Sin embargo, datos recientes sobre la presencia de determinadas sustancias en las fórmulas de soja cuestionan, al menos parcialmente, su idoneidad nutricional.

La ausencia de lactosa en las fórmulas de soja puede comprometer la absorción de calcio y la mineralización ósea⁷⁸, igual que se ha comentado en las hidrolizadas. A ello puede contribuir la presencia de fitatos, técnicamente difíciles de eliminar en las de soja⁷⁷. Los efectos negativos de los fitatos parecen ser de más importancia para el cinc que para el calcio, magnesio, hierro o cobre. En cualquier caso, no se han descrito efectos perjudiciales a corto plazo con respecto a estos minerales cuando se utilizan fórmulas de soja que los contienen en las cantidades recomendadas⁷⁹.

La soja, al igual que la mayoría de plantas, tiene un alto contenido en manganeso. Las fórmulas de soja lo contienen en aproximadamente 300 µg/l, mientras que en la leche materna es 3-8 µg/l, con notables diferencias entre los datos comunicados por diferentes autores. No se han descrito casos de intoxicación por manganeso tras ingestión de fórmulas de soja, si bien los lactantes alimentados con éstas presentan concentraciones sanguíneas superiores a las de los alimentados con leche materna. Estas altas concentraciones se normalizan rápidamente al suspender la fórmula. Dado que los mecanismos de transporte intestinal no son capaces de diferenciar entre el hierro y el manganeso, en caso de ferropenia podría absorberse mayor cantidad de manganeso y contribuir a altas concentraciones sanguíneas, cuya posible repercusión a largo plazo no se ha estudiado⁷⁹.

Aunque las fórmulas de soja contienen mayor cantidad de aluminio que la leche materna (6-12 frente a 470-600 µg/l), no hay diferencias significativas en sus concentraciones plasmáticas (5-10 frente a 5-20 µg/l, respectivamente)⁸⁰. El aluminio compite con el calcio para su absorción, por lo que una ingesta elevada de aluminio puede ocasionar una mayor absorción y depósito en el hueso, favoreciendo el desarrollo de osteopenia; así mismo, la alta ingesta de aluminio facilitaría su depósito en el sistema nervioso central. Estas situaciones se presentarían en prematuros y/o en casos de insuficiencia renal (por el alto contenido en líquidos de diálisis y en soluciones de nutrición parenteral)⁸¹. Sin embargo, no parece existir riesgo en la administración de fórmulas de soja en niños a término con función renal normal⁵⁰.

Todos los alimentos basados en proteínas de soja son ricos en fitoestrógenos. La concentración de los principales fitoestrógenos presentes en la fórmulas de soja (daidzeína y genisteína) oscila entre 32-47 µg/ml, mientras que en la leche humana es de 5-15 µg/ml⁸². Por ello, su ingesta mediante fórmulas de soja en lactantes puede ser más elevada, por kilogramo de peso corporal, que la de adultos que reciben dietas vegetarianas. También sus

concentraciones plasmáticas en lactantes alimentados con fórmulas de soja (550-1.775 ng/ml) son muy superiores a las de los que reciben lactancia materna (4-5 ng/ml) o a las de adultos vegetarianos (50-200 ng/ml)⁸². Estas concentraciones de fitoestrógenos son mucho más altas que las de estradiol y, por lo tanto, la administración continuada de fórmula de soja en un organismo en crecimiento puede tener efectos adversos a largo plazo (cambios en el desarrollo gonadal)⁸³. No obstante, los receptores humanos para los fitoestrógenos son mucho menos activos que para el estradiol^{50,84} y, a pesar de que las de soja vienen utilizándose desde más de 30 años, por ahora no se han descrito efectos adversos de este tipo⁸⁵. Sin embargo, en espera de que se disponga de más datos sobre los posibles efectos a largo plazo^{83,84}, parece prudente no utilizar fórmulas de soja sin una clara indicación médica.

Aunque la suplementación con yodo en las fórmulas de soja contrarresta su factor bociogénico, se han descrito casos de niños con hipotiroidismo congénito que precisan aumentar la dosis de hormona tiroidea cuando están tomándolas^{86,87}.

En general, las dietas elementales tienen, desde el punto de vista nutricional, los mismos problemas que las fórmulas hidrolizadas. Además, se desconoce cuál es la composición ideal en aminoácidos dado que sus requerimientos no son bien conocidos, existe interacción competitiva en su absorción entre diferentes aminoácidos y péptidos, y los estudios realizados para definir sus necesidades tienen problemas metodológicos⁸⁸. Por ello no se conoce la composición ideal de las dietas elementales.

PROBLEMAS DE MANEJO

Las características fisiopatológicas de lactantes malnutridos hace que toleren peor altas osmolaridades⁸⁹⁻⁹¹, alta carga renal osmolar^{92,93}, o que, dependiendo del grado de dextrosa equivalente, la digestibilidad de los hidratos de carbono varíe^{15,16}. Los pacientes que reciben estas fórmulas pueden tener cambios en el patrón de hormonas gastrointestinales (fundamentalmente motilina), lo que puede inducir a un tránsito intestinal diferente⁹⁴. Estos hechos deben ser reconocidos por el pediatra que las prescribe, con el fin de evitar problemas de manejo, y es necesario control estricto al inicio del tratamiento y, en el transcurso del mismo, incrementar de manera progresiva y alternativa el volumen y la concentración de la fórmula escogida.

De forma particular, la introducción de dietas semielementales o fórmulas extensivamente hidrolizadas en pacientes con APLV requiere una especial precaución, debido a que algunos pueden presentar reacciones adversas con estos productos⁵⁴⁻⁵⁸. Por ello, es buena práctica que la primera toma se realice en un medio adecuado, con vigilancia estricta, donde pueda controlarse la posible aparición de síntomas.

RECOMENDACIONES FINALES

La prolongación de la lactancia materna es el mejor método de prevención y tratamiento de las reacciones adversas a la PLV. Sólo debe recurrirse a fórmulas especiales cuando aquélla deba suplementarse o no pueda llevarse a cabo.

Las fórmulas hidrolizadas deben ser únicamente utilizadas cuando existan indicaciones claras. Cada tipo de fórmula tiene su especial indicación: a) dietas semielementales en el tratamiento de la APLV, IPLV, así como en la prevención primaria de la APLV en niños de alto riesgo atópico; b) fórmulas extensivamente hidrolizadas: podrían ser el sustituto adecuado de las dietas semielementales en niños con APLV, cuando pueda disponerse de una lactosa no contaminada con PLV o se demuestre que esa posible contaminación no influye en la tolerancia y evolución a largo plazo, y c) fórmulas parcialmente hidrolizadas: están contraindicadas en el tratamiento de cualquier forma de APLV, IPLV o ESLV y su eficacia en la prevención primaria de la APLV está por demostrar.

El uso de estas fórmulas debe ser individualizado a cada paciente.

Aunque la mayoría de niños que reciben fórmulas hidrolizadas presentan un crecimiento y desarrollo normal, se han descrito problemas nutricionales diversos, por lo que es necesario un estrecho seguimiento de los pacientes mientras dure su utilización.

Por la especial composición de las fórmulas hidrolizadas (alta osmolaridad y carga renal osmolar, diferencias en el grado de dextrosa-equivalente, inducción de alteraciones en la secreción de hormonas gastrointestinales, etc.) su tratamiento debe ser cuidadosamente controlado.

Las fórmulas de soja pueden utilizarse en el tratamiento de la APLV en todas sus manifestaciones, salvo las digestivas en lactantes. No están indicadas con fines preventivos. La presencia de manganeso, aluminio y fitostrofenos en su composición requiere estudios a largo plazo que documenten la falta de efectos adversos.

Las dietas elementales están únicamente indicadas en los casos de APLV y de IPLV que no toleran las fórmulas alternativas (fórmulas hidrolizadas o de soja).

BIBLIOGRAFÍA

- Sampson HA, Anderson JA. Summary and recommendations: classification of gastrointestinal manifestations due to immunologic reactions to foods in infants and young children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 30: S87-S94.
- Høst A, Halken S. A prospective study of cow milk allergy in Danish infants during the first 3 years of life. Clinical course in relation to clinical and immunological type of hypersensitivity reaction. *Allergy* 1990; 45: 587-596.
- ESPGAN. Committee on Nutrition. Comment on antigen-reduced infant formulae. *Acta Paediatr* 1993; 82: 314-319.
- ESPGAN. Committee on Nutrition. Comment on antigen-reduced infant formulae. *Acta Paediatr* 1993; 82: 314-319.
- Businco L, Dreborg S, Einarsson R, Giampietro PG, Host A, Keller KM et al. Hydrolysed cow's milk formulae. Allergenicity and use in treatment and prevention. An ESPACI position paper. *Pediatr Allergy Immunol* 1993; 4: 101-111.
- Björkstén B. Comment on comment on Antigen-reduced infant formulae. *Acta Paediatr* 1993; 82: 660-662.
- ESPGAN Committee on Nutrition. Antigen-reduced infant formulae. *Acta Paediatr* 1993; 82: 1087-1088.
- Comité de nutrition de la Société française de pédiatrie. Utilisation des formules à charge antigénique réduite. *Arch Pédiatr* 2000; 7: 302-306.
- Martín Esteban M, Boné J, Martorell A, Nevot S, Plaza AM. Grupo de Trabajo sobre Alergia a Proteínas de Leche de Vaca de la Sociedad Española de Inmunología Clínica y Alergología Pediátrica. Reacciones adversas a proteínas de leche de vaca. *Pediatr* 1998; 18: 319-354.
- Vitoria JC, Dalmau J, Ros L, Olivera JE, Sánchez-Valverde F. Grupo de Trabajo de la Sociedad Española de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica. Enteropatía sensible a proteínas de leche de vaca. *An Esp Pediatr* 1995; 42: 355-360.
- Schmitz J. Malabsorption. En: Walker WA, Durie PR, Hamilton JR et al, eds. *Pediatric gastrointestinal disease: pathophysiology, diagnosis, management*. Filadelfia: BC Decker, 1991; 79-89.
- American Academy Pediatrics. Committee on Nutrition. Protein hydrolysate formulas. En: Kleiman RE, ed. *Pediatric Nutrition Handbook*, 4ª ed. Illinois: Elk Grove, 1998; 38-39.
- American Academy Pediatrics. Committee on Nutrition. Hypoallergenic infant formulas. *Pediatrics* 2000; 106: 346-349.
- Bindels JG, Boerma JA. Hydrolysed cow's milk formulae. *Pediatr Allergy Immunol* 1994; 5: 189-190.
- Lebenthal E, Heiteinger L, Lee PC, Mord KS, Hodge C, Brooks SP et al. Corn syrup sugars: in vitro and in vivo digestibility and clinical tolerance in acute diarrhea of infancy. *J Pediatr* 1983; 103: 29-34.
- Fagundes-Neto V, Viaro T, Lifshitz F. Tolerance to glucose polymers in malnourished infants with diarrhea and disaccharide intolerance. *Am J Clin Nutr* 1985; 41: 228-234.
- Fomon SJ, Bell EF. Energy. En: Fomon SJ, ed. *Nutrition of normal infants*. St Louis: Mosby, 1993: 103-120.
- Ragno V, Giampietro PG, Bruno G, Businco L. Allergenicity of milk protein hydrolysate formulae in children with cow's milk allergy. *Eur J Pediatr* 1993; 152: 760-762.
- Vandenplas Y, Heymans HSA. A proposal for classification of hydrolysates. 28th Annual Meeting ESPGAN. Jerusalem (Israel), 1995.
- Dalmau J. Concepto e indicaciones de las fórmulas hidrolizadas. *An Esp Pediatr* 1996; (Supl 86): 79-81.
- Høst A, Koletzko B, Dreborg S, Miraro A, Wahn V, Agget P et al. Society for Paediatric Allergology and Clinical Immunology (ESPACI) Committee on Hypoallergenic Formulas and the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) Committee on Nutrition. Dietary products used in infants for treatment and prevention of food allergy. *Arch Dis Child* 1999; 81: 80-84.
- Halken S, Høst A, Hansen IG, Østerballe O. Preventive effect of feeding high-risk infants a casein hydrolysate formula or an ultrafiltered whey hydrolysate formula. A prospective, randomized, comparative clinical study. *Pediatr Allergy Immunol* 1993; 4: 173-181.
- Zeiger RS, Heller S. The development and prediction of atopy in high-risk children: follow-up at seven years in a prospective randomized study of combined maternal and infant food allergic avoidance. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 95: 1179-1190.

24. Øldehus G, Anjou K, Björkstén E, Moran JR, Kjellman NIM. Extensively and partially hydrolysed infant formulas for allergy prophylaxis. *Arch Dis Child* 1997; 77: 4-10.
25. Vandenplas Y, Hauser B, Van den Borre C, Clybouw C, Mahler T, Hachimi-Idrissi S et al. The long-term effect of a partial whey hydrolysate formula on the prophylaxis of atopic disease. *Eur J Pediatr* 1995; 154: 488-494.
26. Chandra RK. Five-years follow-up of high-risk infants with family history of allergy who were exclusively breast-fed or fed partial whey hydrolysate, soy, and conventional cow's milk for formulas. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997; 24: 380-388.
27. Halken S, Skanstrup Hansen K, Jacobsen HP, Estmann A, Engberg Fælling A, Hansen IG et al. Comparison of a partially hydrolyzed infant formula with two extensively hydrolyzed formulas for allergy prevention: a prospective, randomized study. *Pediatr Allergy Immunol* 2000; 11: 149-161.
28. Dalmau J, Nieto A. Allergenic properties of hypoallergenic milk formulae. En: Businco L, Oehling A, Renner B, Morán J, eds. *Food Allergy in Infancy*. Madrid: Garsi, 1992: 239-247.
29. Van Beresteijn ECH, Meijer RGM, Schmidt DG. Residual antigenicity of hypoallergenic infant formulas and the occurrence of milk-specific IgE antibodies in patients with clinical allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 96: 365-374.
30. Van Hoeyveld EM, Escalona M, De Swert LFA, Stevens EAM. Allergenic and antigenic activity of peptide fragments in a whey hydrolysate formula. *Clin Exp Allergy* 1998; 28: 1131-1137.
31. Obispo T, Moscoso J, Nieto A, Dalmau J. Allergenic activity of hypoallergenic infant formulae *Clin Exp Allergy* 1990; 20 (Suppl 1): 2.
32. Siemensma AD, Weijer WJ, Bak H. The importance of peptide lengths in hypoallergenic lengths in hypoallergenic infant formulae. *Trends Food Science Technology* 1993; 4: 16-21.
33. Niggemann B, Binder C, Klettke U, Wahn U. In vivo and in vitro studies on the residual allergenicity of partially hydrolysed infant formulae. *Acta Paediatr* 1999; 88: 394-398.
34. Dalmau J, Nieto A. Evolución de las fórmulas altamente hidrolizadas. *Pediatratria* 1994; 14: 88-89.
35. Gortler I, Urbank R, Forster J. Characterization of antigens and allergens in hypo-allergenic infant formulae. *Eur J Pediatr* 1995; 154: 289-294.
36. Hoffman K, Sampson HA. Serum specific-IgE antibodies to peptides detected in a casein hydrolysate formula. *Pediatr Allergy Immunol* 1997; 8: 185-189.
37. Isolauri E, Sutas Y, Mäkinen S, Oja SS, Isosomppi R, Turjanmaa K. Efficacy and safety of hydrolyzed cow milk and amino acid-derived formulas in infants with cow milk allergy. *J Pediatr* 1995; 127: 550-557.
38. Aas K. The biochemistry of food allergens: what is essential for future research?. En: Reinhardt D, Schmidt E, eds. *Food Allergy*. Nueva York: Raven Press, 1988; 1-11.
39. Kleinman RE. Cow milk allergy in infancy and hypoallergenic formulas. *J Pediatr* 1992; 121: S116-S121.
40. Kleinman RE, Bahna S, Powell GF, Sampson HA. Use of infant formulas in infants with cow milk allergy. A review and recommendations. *Pediatr Allergy Immunol* 1991; 2: 146-155.
41. Sampson HA, Bernhisel-Broadbent J, Yang E, Scanlon SM. Safety of casein hydrolysate formula in children with cow milk allergy. *J Pediatr* 1991; 118: 520-525.
42. Halken S, Høst A, Hansen IG, Østerballe O. Safety of a new, ultrafiltrated whey hydrolysate formula in children with cow milk allergy: a clinical investigation. *Pediatr Allergy Immunol* 1993; 4: 53-59.
43. Martín Esteban M, García Ara MC, Banque M, Boyano MT, Martín Muñoz F, Díaz JM. Evaluation of an extensively hydrolyzed casein-whey protein formula in immediate cow's milk protein hypersensitivity. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998; 26: 398-401.
44. Eastham EJ, Lichauro T, Pang K, Walker WA. Antigenicity of infant formulas and the induction of systemic immunological tolerance by oral feeding: cow's milk versus soy milk. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1982; 1: 23-28.
45. Lake AM. Beyond hydrolysates. Use of L-amino acid formula in resistant dietary protein-induced intestinal disease in infants. *J Pediatr* 1997; 131: 658-660.
46. Jakobsson I, Lindberg T. A prospective study of cow's milk protein intolerance in Swedish infants. *Acta Paediatr Scand* 1979; 68: 853-859.
47. Hill DJ, Ford RPK, Shelton MJ, Hosking CS. Study of 100 infants and young children with cow's milk allergy. *Clin Rev Allergy* 1984; 2: 125-142.
48. Burks AW, Casteel HB, Fiedbrek SC, Williams LW, Pumphrey CL. Prospective oral food challenge study of tow soybean protein isolates in patients with possible milk or soy protein SA, Burks enterocolitis. *Pediatr Allergy Immunol* 1994; 5: 40-45.
49. Zeiger RS, Sampson HA, Bock SA, Burks AW, Harden K, Noone S et al. Soy allergy in infants and children with IgE-associated cow's milk allergy. *J Pediatr* 1999; 134: 614-622.
50. American Academy Pediatrics Committee on Nutrition. Soy protein-based formulas: Recommendations for use in infant feeding. *Pediatrics* 1998; 101: 148-153.
51. Businco L, Cantani A. Prevention of childhood allergy by dietary manipulation. *Clin Exp Allergy* 1990; 20 (Suppl 3): 9-14.
52. Zeiger RS. Prevention of food allergy in infancy. *Ann Allergy* 1990; 65: 430-441.
53. Zeiger RS. Dietary aspects of food allergy prevention in infants and children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 30: S77-S86.
54. Hill DJ, Cameron DJS, Francis DEM, Gonzalez A, Hoshing CS. Challenge confirmation of late-onset reactions to extensively hydrolyzed formulas in infant with multiple food protein intolerance. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 96: 386-394.
55. Isolauri E, Sutas Y, Mäkinen S, Oja SS, Isosomppi R, Turjanmaa K. Efficacy and safety of hydrolyzed cow milk and amino acid-derived formulas in infants with cow milk allergy. *J Pediatr* 1995; 127: 550-557.
56. Vanderhoof JA, Murray ND, Kaufman SS, Mack DR, Antonson DL, Corkins MR et al. Intolerance to protein hydrolysate infant formulas: An underrecognized cause of gastrointestinal symptoms in infants. *J Pediatr* 1997; 131: 741-744.
57. De Boissieu D, Matarazzo P, Dupont C. Allergy to extensively hydrolyzed cow milk proteins in infants: Identification and treatment with an amino acid-based formula. *J Pediatr* 1997; 131: 744-747.
58. Sotto D, Tounian P, Baudou JJ, Pauliat S, Challier P, Fontaine JL et al. L'allergie aux hydrolysats de protéines du lait de vache. A propos de huit cas. *Arch Pédiatr* 1999; 6: 1279-1285.
59. Dalmau J. Utilización de fórmulas alimentarias especiales. Aspectos nutricionales. *Pediatratria* 1998; 18: 311-316.
60. Commission of the European Communities. Commission directive 96/4 EC, 16 February amending directive 91/321 EEC on infant formulae and follow-on formulae. *Official Journal of the European Commission* 1996; 39: 12-16.
61. Bousoño C, López M, Alonso MA, Dieguez MA, Banqué M. Intolerancia a proteínas vacuas. Seguimiento nutricional tras dieta con fórmula hipoalérgica con proteínas adaptadas. *Pediatratria* 1995; 15: 497-503.
62. Rigo J, Salle EL, Putet G, Senterre J. Nutritional evaluation of various protein hydrolysate formulae in term infants during the first month of life. *Acta Paediatr* 1994; 83 (Suppl 402): 100-104.

63. Walker-Smith JA, Digeon B, Phillips AD. Evaluation of a casein and a whey hydrolysate for treatment of cow's milk sensitive enteropathy. *Eur J Pediatr* 1989; 149: 68-71.
64. Isolauri E, Sutas Y, Salo MK, Isosomppi R, Kaila M. Elimination diet in cow's milk allergy: Risk for impaired growth in young children. *J Pediatr* 1998; 132: 1004-1009.
65. Rigó J, Salle BL, Caverio E, Richard P, Putet G, Senterre J. Plasma amino acid and protein concentrations in infants fed human milk or a whey protein hydrolysate formula during the first month of life. *Acta Paediatr* 1994; 83: 127-131.
66. Decsi T, Veitl V, Szasz M, Pinter Z, Mehes K. Plasma amino acid concentrations in healthy, full-term infants fed hydrolysate infant formula. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1996; 22: 62-67.
67. Higuchi R, Noda E, Koyama Y, Shirai T, Horino A, Juri T et al. Biotin deficiency in an infant fed with amino acid formula and hypoallergenic rice. *Acta Paediatr* 1996; 85: 872-874.
68. Moya M, Cortés E, Ballester MI, Vento M, Juste M. Short term polycose substitution for lactose reduces calcium absorption in healthy term babies. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1992; 14: 57-61.
69. Davidovits M, Levy Y, Avramovitz T, Eisenstein B. Calcium deficiency rickets in a four-year old boy with milk allergy. *J Pediatr* 1993; 122: 249-251.
70. Whyte RK, Campbell D, Stanhope R, Bayley HS, Sinclair JC. Energy balance in low birth weight infants fed formula of high or low medium-chain triglyceride content. *J Pediatr* 1996; 108: 964-971.
71. Seaton TB, Welle SL, Wardenko MK, Campbell RG. Thermic effect of medium-chain and long-chain triglycerides in man. *Am J Clin Nutr* 1986; 44: 630-634.
72. Carnielli VP, Rossi K, Badon T, Gregori B, Verlato G, Orzali A et al. Medium-chain triacyl-glycerols in formulas for preterm infants: effect on plasma lipids, circulating concentrations of medium-chain fatty acids, and essential fatty acids. *Am J Clin Nutr* 1996; 64: 152-158.
73. Lowichik A, Matlak M, Nuttall K, Curtis J, O'Gorman M. Intestinal lactoceas in twins receiving a reconstituted elemental formula. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999; 28: 104-107.
74. David TJ, Waddington E, Stanton RHJ. Nutritional hazards of elimination diets in children with atopic eczema. *Arch Dis Child* 1984; 59: 323-325.
75. Roesler TA, Barry PC, Bock SA. Factitious food allergy and failure to thrive. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1994; 148: 1150-1155.
76. De Vizia B, Mansi A, Giangregorio A, Troncone R. Metabolic alkalosis due to the use of an oligo-antigenic diet in infancy. *Acta Paediatr* 1995; 84: 103-105.
77. ESPGAN. Committee on Nutrition: Comment on the composition of soy protein based infant and follow-up formulas. *Acta Paediatr Scand* 1990; 79: 1001-1005.
78. Mimouni F, Campagne B, Neylan M, Tsang RC. Bone mineralization in the first year of life in infants fed human milk, cow-milk formula, or soy-based formula. *J Pediatr* 1993; 122: 348-354.
79. Lonnerdal B. Nutritional aspects of soy formula. *Acta Paediatr* 1994; 83 (Suppl 402): 105-108.
80. Hawkins NM, Coffey S, Lawson MS, Delves HT. Potential aluminium toxicity in infants fed special infant formula. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1994; 19: 377-381.
81. American Academy Pediatrics. Committee on Nutrition. Aluminium toxicity in infants and children. *Pediatrics* 1996; 97: 413-416.
82. Setchell KDR, Zimmer-Nechemias L, Cai J, Heubi J. Exposure of infants to phyto-estrogens from soy-based infant formula. *Lancet* 1997; 350: 23-27.
83. Irvine CHG, Fitzpatrick MG, Alexander SL. Phytoestrogens in soy-based infant foods: Concentrations, daily intake, and possible biological effects. *Proc Soc Exp Biol Med* 1998; 217: 247-253.
84. Tonz O, Zimmerli B. Les phyto-estrogènes dans l'alimentation des nourrissons à base de protéine de soja. *Paediatr* 1997; 8: 16-17.
85. Setchell KDR, Zimmer-Nechemias L, Cai J, Heubi JE. Isoflavone content of infant formulas and the metabolic fate of these phytoestrogens in early life. *Am J Clin Nutr* 1998; 68 (Suppl): 1453S-1461S.
86. Chorazy PA, Himelhoch S, Hopwood NJ. Persistent hypothyroidism in an infant receiving a soy formula. Case report and review of the literature. *Pediatrics* 1995; 96: 148-150.
87. Jabbar MA, Larrea J, Shaw RA. Abnormal thyroid function test in infants with congenital hypothyroidism: The influence of soy-based formula. *J Am Coll Nutr* 1997; 16: 280-282.
88. Fomon SJ. Protein. En: Fomon SJ, ed. Nutrition of normal infants. St. Louis: Mosby, 1993; 121-146.
89. Paxson CL, Adcock EW, Morriss FM. Osmolalities of infant formulas. *Am J Dis Child* 1977; 131: 139-141.
90. Cavell B. Effect of feeding an infant formula with high energy density on gastric emptying in infants with congenital heart disease. *Acta Paediatr Scand* 1981; 70: 513-516.
91. Atakent Y, Ferrara A, Bhogal M, Klupsteen M. The adverse effects of high oral osmolal mixtures in neonates. *Clin Pediatrics* 1984; 23: 487-491.
92. Fomon SJ, Ziegler EE. Carga renal de solutos y agua. En: Fomon SJ, ed. Nutrición del lactante. Madrid: Mosby-Doyma, 1995; 90-101.
93. Fomon SJ, Ziegler EE. Renal solute load and potential renal solute load in infancy. *J Pediatr* 1999; 134: 11-14.
94. Tormo R, Potau N, Infante D, Moran J, Martín B, Bergada A. Protein in infant formulas. Future aspects of development. *Early Hum Develop* 1998; 53 Suppl: S165-S172.