

Tolerancia y eficacia de una fórmula extensamente hidrolizada en lactantes con alergia a proteínas de leche de vaca mediada por IgE.

Estudio JUNGLO (I): hidrolizado extenso de caseína

P. Ibáñez¹, A. Solar², J. Maldonado³, S. Nevot⁴, E. Alonso⁵, A.M. Plaza⁶, F. Cañabate⁷, P. Codoñer⁸, B. Espín⁹, A. Rodríguez-Herrera¹⁰, C. Escudero¹, S. Sánchez¹, J. Brasy¹¹, F. Lara-Villoslada¹², C. Fressange-Mazda¹³, P. Le Ruyet¹¹, J.M. Moreno-Villares¹⁴. Grupo de trabajo JUNGLO
¹Hospital Universitario «Niño Jesús». Madrid. ²Hospital Materno-Infantil «Teresa Herrera». A Coruña. ³Hospital Materno-Infantil «Virgen de las Nieves». Granada. ⁴Hospital «Sant Joan de Déu». Manresa (Barcelona). ⁵Hospital Materno-Infantil «Gregorio Marañón». Madrid. ⁶Hospital «Sant Joan de Déu». Barcelona. ⁷Hospital del Poniente. El Ejido (Almería). ⁸Hospital Universitario «Dr. Peset». Valencia. ⁹Hospital Infantil «Virgen del Rocío». Sevilla. ¹⁰Instituto Hispalense de Pediatría. Sevilla. ¹¹Lactalis R&D Laval. Francia. ¹²Lactalis Puleva. ¹³Lactalis Nutrition Europe. Torcé. Francia R&D Granada. ¹⁴Hospital Universitario «12 de Octubre». Madrid

Resumen

Objetivos: El principal objetivo de este estudio fue evaluar la tolerancia de un nuevo hidrolizado de caseína y su eficacia durante un periodo de 3 meses en lactantes diagnosticados de alergia a las proteínas de leche de vaca (APLV) mediada por IgE.

Métodos: El estudio forma parte de un ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado y doble ciego, que se llevó a cabo en 15 hospitales españoles. En este artículo se presentan los resultados del grupo de tratamiento que recibió un hidrolizado extenso de caseína, comportándose como un estudio observacional. Se incluyeron lactantes diagnosticados de APLV una vez que se confirmó con la titulación de IgE específica, con el fin de comprobar la tolerancia a la nueva fórmula en más del 97% de los niños. La principal variable de estudio fue la tolerancia a la fórmula, y se evaluó mediante una prueba de provocación realizada en el hospital. La evolución de los síntomas clínicos y del crecimiento se evaluó durante un periodo de 3 meses tras la inclusión.

Resultados: Se incluyeron 25 niños y 22 niñas. Todos toleraron la introducción de la fórmula de estudio sin reacciones adversas en el primer día, lo que significa que más del 97% de los lactantes toleraron el tratamiento en el momento de su introducción ($p=0,0112$). Ocurrieron tres acontecimientos adversos, a los 4, 6 y 10 días de la introducción de la fórmula, que se consideraron posible o probablemente relacionados con la misma, por lo que la tolerancia efectiva fue del 93%. Al cabo de 1 mes de seguimiento, la situación clínica de los lactantes había mejorado, con una disminución del 40,4 al 13% para los síntomas digestivos, y la desaparición total de todos los demás síntomas. El patrón de crecimiento, levemente disminuido al inicio, se normalizó o al menos mejoró a los 3 meses de tratamiento.

Abstract

Title: Tolerance and efficacy of an extensively hydrolyzed formula for infants with IgE-mediated cow's milk protein allergy. JUNGLO study (part I): Extensively hydrolyzed casein formula

Objectives: The main objective of this study was to evaluate the tolerance of a new casein hydrolyzate formula, and its efficacy during a 3 months consumption period by infants with IgE-mediated cow's milk protein allergy (CMPA).

Methods: This study was part of randomized, double blind study performed in 15 Spanish hospitals. In the present paper the results of the arm that received an extensively hydrolyzed casein formula are reported. Full term infants aged up to 9 months were included to check that 97% of them tolerate the formula at introduction. The CMPA was confirmed by a specific IgE dosage before inclusion. An oral food challenge was made with the formula. Over 3 months, the evolution of the clinical symptoms and the growth were evaluated.

Results: The 25 boys and 22 girls included tolerated the formula at introduction without any adverse reaction during the first day of formula intake, meaning that 97% of the infants tolerated the treatment at introduction ($p=0,0112$). Three adverse events were reported 4, 6 and 10 days later and were considered possibly or probably related to the study formula indicating an effective delayed tolerance of more than 93% of infants. At 1 month of follow-up, the condition of the infants was greatly improved as indicated by the dramatic decrease of the digestive symptoms from 40.4% to 13%, and the total regression of all the other symptoms. The growth of the infants over 3 months showed a normal pattern, in agreement with the World Health Organization (WHO) growth references.

Conclusiones: El nuevo hidrolizado de caseína se toleró en más del 97% de los lactantes, y mejora los síntomas clínicos de forma rápida en lactantes con APLV mediada por IgE, al tiempo que se mantiene un crecimiento normal.

©2016 Ediciones Mayo, S.A. Todos los derechos reservados.

Palabras clave

Alergia a las proteínas de leche de vaca, alergia, fórmula hidrolizada, caseína, tolerancia

Conclusion: This new casein hydrolyzate formula shows a rate of tolerance >97%, it is efficient to rapidly improve clinical symptoms and allows a normal growth pattern in infants with CMPA.

©2016 Ediciones Mayo, S.A. All rights reserved.

Keywords

Cow's milk protein allergy, allergy, hydrolyzed formula, casein, tolerance

Introducción

La alergia a las proteínas de leche de vaca (APLV) es el resultado de una respuesta inmune exagerada a una o más proteínas de la leche, y es la primera de las alergias alimentarias que aparecen en el niño¹. Según las recomendaciones de las sociedades científicas, el tratamiento de elección en los lactantes diagnosticados de APLV es, en primer lugar, evitar las proteínas de la leche de vaca (PLV) y, de forma ideal, continuar con la lactancia materna^{2,3}. En el caso de los lactantes que no estén siendo amamantados, se recomienda la sustitución de la fórmula para lactantes por una fórmula extensamente hidrolizada (FEH) como primera opción y, si no hay respuesta, por una fórmula de aminoácidos^{4,5}. Como la alimentación en los primeros años de vida es crucial para la salud a largo plazo, la elección del tipo de fórmula es un aspecto clave para los pediatras que tratan a niños con APLV. Sea cual sea la fórmula de sustitución empleada, debe ser nutricionalmente adecuada, lo cual, en el marco de la Unión Europea, se traduce en que su composición cumpla los requerimientos de la Directiva de la Comisión 1999/21/EC, de 25 de marzo de 1999, sobre los alimentos para usos médicos especiales y la enmienda 1999/21/EC, así como los de la Directiva 2006/141/EC, de 22 de diciembre de 2006, sobre fórmulas infantiles y fórmulas de continuación^{6,7}. Cuando constituye la única fuente de alimentación, las fórmulas para niños con APLV no sólo deben proporcionar los nutrientes en la cantidad y calidad suficiente para garantizar un funcionamiento normal del organismo y un crecimiento adecuado, sino también –y en primer lugar– ser bien toleradas y eficaces en el tratamiento de los síntomas alérgicos.

El propósito de este estudio fue evaluar la tolerancia a una nueva FEH, Damira 2000[®] (Lactalis, Francia; Celia Allernutri peptide EHF casein[®], en otros países), en las 24 primeras horas de su introducción en la dieta, y observar el crecimiento durante el seguimiento. La composición de la fórmula de estudio ha sido recientemente reformulada.

Pacientes y métodos

Diseño del estudio

El estudio se llevó a cabo siguiendo las guías de buena práctica clínica y la Declaración de Helsinki, y se realizó en 15 hos-

pitales españoles, entre marzo de 2013 y julio de 2014. El estudio fue aprobado por todos los comités locales de ética e investigación clínica, y forma parte de un estudio multicéntrico, aleatorizado y doble ciego, registrado en la base de datos Clinical Trials (NCT01909661). El estudio se diseñó con dos grupos paralelos de asignación aleatoria, aunque sólo se presentarán los resultados de uno de ellos en este trabajo, comportándose como un estudio observacional.

El estudio constaba de 5 visitas realizadas durante un periodo de 3 meses, en el que los lactantes recibían la fórmula de estudio. En la primera visita (V1, o de inclusión) se revisaban los criterios de inclusión, fundamentalmente a partir de la historia clínica y la exploración física. La asignación de la fórmula se realizaba en esa primera visita después de que los padres hubieran firmado el consentimiento informado. Posteriormente, se realizaba un prick test cutáneo con leche de vaca y sus fracciones (Laboratorios Diater, ref. 1304867 [leche de vaca]). Se seguía de una prueba de provocación con la fórmula de estudio, realizada en el hospital bajo supervisión médica con dosis crecientes (2, 5, 10, 25, 50 y 100 mL), separadas entre sí por intervalos de 10 minutos, o con la frecuencia determinada por el investigador. La provocación se detenía en caso de presentar cualquier reacción adversa. Para confirmar el carácter IgE-dependiente, se extraía una muestra de sangre para la determinación de IgE específica en el laboratorio del propio centro, de acuerdo con sus métodos y prácticas validadas. Se consideró positiva la prueba si los niveles de IgE eran >0,35 kU/L.

En la visita V2, realizada entre 48 y 72 horas tras la inclusión, si los niveles de IgE eran mayores del umbral de corte, se confirmaba el diagnóstico de APLV mediada por IgE, y se validaba la inclusión del paciente. En las visitas V3, V4 y V5, realizadas respectivamente al cabo de 1, 2 y 3 meses, se evaluaba la evolución de los síntomas alérgicos y el crecimiento.

Población de estudio

El número de participantes necesario para evaluar, con un 88% de poder, la probabilidad de que el 97% de los lactantes tolerasen la fórmula en el momento de su introducción era de 43 (según el método de Wilson).

Los criterios de inclusión fueron los siguientes: lactantes a término (37-42 semanas), con un peso al nacimiento >2,5 kg,

edad inferior a 9 meses y presencia de datos clínicos que sugieran APLV mediada por IgE. Los criterios de exclusión fueron los siguientes: cualquier enfermedad que, a criterio del investigador, fuera una contraindicación para entrar en el estudio, y los lactantes que hubieran recibido en los 15 días previos alguna medicación que pudiera afectar la fiabilidad de una prueba alérgica (p. ej., el prick test) y/o la eficacia en el manejo de una posible reacción alérgica retardada.

Fórmula de estudio

La fórmula utilizada en el estudio, Damira 2000®, es una FEH procedente de caseína, elaborada de acuerdo con la legislación europea sobre los alimentos dietéticos para usos médicos especiales. Aunque el nombre comercial ya existía, la composición y el proceso de fabricación del producto se han renovado. Sus principales componentes son (por cada 100 mL de fórmula reconstituida): hidrolizado extenso de caseína (82,1 g), hidratos de carbono sin lactosa (7,6 g) y lípidos (3,5 g, de los cuales 0,7 g son triglicéridos de cadena media), que proporcionan 70 kcal. La caseína fue sometida a una hidrólisis del 36-40%, que condujo a que la mayoría (94%) de las fracciones proteicas tuvieran un peso molecular <2 kDa, de los cuales el 80% es inferior a 1 kDa. Las fracciones mayores eran inferiores a 10 kDa, con un 0,5% entre 10 y 5 kDa, y un 5,5% entre 5 y 2 kDa.

Principal objetivo y variables de estudio

El principal objetivo del estudio era demostrar la eficacia de la intervención dietética con la fórmula de estudio en lactantes con APLV mediada por IgE confirmada. La principal variable de resultados era la tolerancia en las primeras 24 horas de consumo. Las variables secundarias en cada visita fueron la mejoría o el empeoramiento de los síntomas (dermatitis atópica, otros signos cutáneos, como urticaria o angioedema, síntomas digestivos y otros síntomas), que se evaluaron con puntuaciones de gravedad. Los síntomas se clasificaron en leves, moderados y graves. Las regurgitaciones se valoraron en función de su número, el volumen y la relación con la comida. Se consideraron leves si consistían en 3-5 de pequeño volumen (como una cucharilla de postre), y moderadas si el número era mayor de 5 o eran continuas, de pequeño volumen o hasta la mitad de cada toma, en la mitad o más de las tomas. Se consideraron importantes si fueron continuas, por encima de la mitad del volumen de la toma o en casi todas las tomas. La gravedad de la dermatitis atópica se valoró según el índice SCORAD: leve, si la puntuación era <20, moderado <40 y grave para puntuaciones superiores⁸. La intensidad de los otros síntomas cutáneos la realizó el propio investigador.

La tasa de crecimiento se valoró con las puntuaciones Z para cada dato antropométrico (peso para la edad, longitud para la edad, índice de masa corporal, peso para la talla y perímetro cefálico para la edad) de acuerdo con las gráficas de crecimiento de la Organización Mundial de la Salud (OMS)⁸, con la siguiente fórmula:

$$\text{Puntuación Z} = \frac{X (\text{parámetro}) - \text{mediana de la población de referencia}}{\text{desviación estándar de la población de referencia}}$$



Figura 1. Diagrama de flujo de los pacientes. FEH: fórmula extensamente hidrolizada

Una puntuación Z superior o inferior a ± 1 indica que el dato sale fuera de la norma.

Los padres anotaban el volumen de la fórmula consumida y los otros alimentos en un diario que se revisaba en cada visita.

Estudio estadístico

El análisis estadístico se realizó con el *software* SAS v9.2. Los objetivos primarios y secundarios se analizaron en la muestra por protocolo. Todas las pruebas estadísticas fueron bilaterales, con un nivel de significación del 5% (el 1% para los test de normalidad). Los datos relacionados con el objetivo primario se analizaron con un test unilateral binomial de proporciones. Para comparar la tasa de crecimiento en las diferentes visitas, se utilizó un análisis de la varianza para muestras repetidas. La prueba de Dunnett se usó cuando el efecto de la visita era significativo, y el test de rangos no paramétrico de Wilcoxon para el resto.

Resultados

Características de la población de estudio en el momento de la inclusión

El prick test fue positivo en todos los casos. De los 54 pacientes aleatorizados, 7 no fueron incluidos. Uno fue excluido por

TABLA 1

Características de la población al inicio del estudio

	Media	DE	Mínimo	Percentil 5	Primer quintil	Mediana	Tercer quintil	Percentil 95	Máximo
Longitud (cm)	63,7	4,7	52	52	62	64	67	70	72
Z-score de la longitud para la edad	-0,5	1,2	-3	-3	-1	0	0	1	2
Peso (g)	6.815,5	1.405,3	3.600	3.870	6.040	6.700	7.650	9.000	10.630
Z-score del peso para la edad	-0,5	1,1	-3	-2	-1	0	0	1	2
Perímetro cefálico (cm)	42,2	2,2	37	38	41	42	44	45	47
Z-score del perímetro cefálico para la edad	0,1	0,9	-2	-1	0	0	1	2	2
IMC	16,7	2,3	13	13	15	16	18	20	26
Z-score del IMC para la edad	-0,2	1,4	-2	-2	-1	0	1	2	5

DE: desviación estándar; IMC: índice de masa corporal.

una desviación del protocolo y 6 por niveles de IgE-específica a la leche <0,35 kU/L (figura 1). De los 47 pacientes incluidos, el rango de IgE osciló entre 0,35 y 1 kU/L en el 36%, entre 1 y 10 en el 39%, y >10 kU/L en el 25%.

Tras la visita V2, 12 pacientes salieron del protocolo antes de su finalización y retiraron el consentimiento, 3 presentaron reacciones adversas, 5 no cumplieron el protocolo y una familia se cambió de domicilio.

De los 47 lactantes, 25 eran niños y 22 niñas, con una edad media de 22,4 semanas ($\pm 7,9$). Un 1% tenía entre 4 y 7 meses en el momento de la inclusión, un 19% era mayor de 4 meses, y un 10% tenía entre 7 y 10 meses. Las puntuaciones Z en el momento de la inclusión eran 0, con valores medios entre +0,1 y -0,5 (tabla 1).

Historia familiar de alergia

La mitad de los padres (29 padres, 25 madres) tenía una historia previa de alergia, fundamentalmente respiratoria, y todavía persistía en el momento de la inclusión del lactante en 17 padres y 8 madres. La más frecuente de las alergias presentes en el momento de la inclusión era respiratoria, seguida de la alimentaria y de la cutánea. Sólo 6 hermanos tenían historia de alergia, de los que uno tenía alergia respiratoria y otro cutánea en el momento de la inclusión en el estudio.

Un 89,4% de las familias vivía en un ambiente urbano, y algo más de la mitad (53,2%) en una ciudad con más de 100.000 habitantes. Una de cada 4 familias tenía una mascota en casa: perro (6), gato (3), conejo (2) y hámster (1). Diez padres (5 padres y 5 madres) fumaban, todos ellos <10 cigarrillos/día.

Síntomas y gravedad de la alergia

Los síntomas más frecuentes fueron digestivos (19/47 [40,4%]) y cutáneos (18/47 [38%]). La dermatitis atópica afectó al 19% de los lactantes. Otros síntomas (estado general, síntomas respiratorios o problemas cutáneos menos habituales) se presentaron en el 27,6%. En la mayoría de casos la intensidad de los síntomas era moderada (el 55,6% de los cutáneos, el 52,6% de

los digestivos y el 53,8% del resto). El 47,4% de los síntomas digestivos, el 27,8% de los cutáneos y el 7,7% de los otros fueron de gran intensidad. Todos los pacientes con dermatitis atópica presentaron síntomas leves. Por el contrario, no se encontraron síntomas digestivos leves, pero sí cutáneos (16,7%) y otros (30,1%). Los principales síntomas digestivos fueron las regurgitaciones (36,2%), las deposiciones anómalas (14,9%), flatulencias (10,6%) y el dolor abdominal (6,4%). Dos tercios de las regurgitaciones fueron calificadas como precoces, el 27,2% de intensidad moderada, el 36,4% leves y el 36,4% graves. De las regurgitaciones «tardías», un 33% fueron moderadas, la mitad leves y un 17% graves. Sólo 3 pacientes presentaron malestar abdominal, leve en 2 casos e intenso en el otro. De los 7 lactantes con deposiciones anómalas, el 57% presentaba deposiciones líquidas, el 28,5% semilíquidas, y duras en 1 caso. En la categoría «otros síntomas», de los 13 pacientes que los comunicaron, la piel (n= 8), el aparato respiratorio (n= 2) y el estado general (n= 3) fueron los más frecuentes.

Tolerancia a la ingesta de la fórmula de estudio

En el momento de la inclusión en el estudio, el 40% de los lactantes llevaba ya una dieta diversificada. En 1 caso el lactante tenía 4 meses, y en 4 entre 4 y 5 meses. Sólo 5 pacientes habían consumido exclusivamente la fórmula de estudio durante toda la duración de éste.

En la visita V1, todos los pacientes toleraron bien la fórmula tras la prueba de provocación, sin experimentar efectos adversos ($p= 0,0112$), y cabe señalar que más del 97% de los lactantes toleraron la nueva fórmula (objetivo principal).

Evolución de los síntomas durante el seguimiento

Al cabo de 1 mes, el porcentaje de lactantes con síntomas digestivos pasó del 40 al 13%, mientras que los síntomas cutáneos, la dermatitis atópica y los otros síntomas desaparecieron (previamente estaban presentes en el 19, 28 y 38% de los casos). A los 3 meses sólo 2 lactantes continuaban con algún

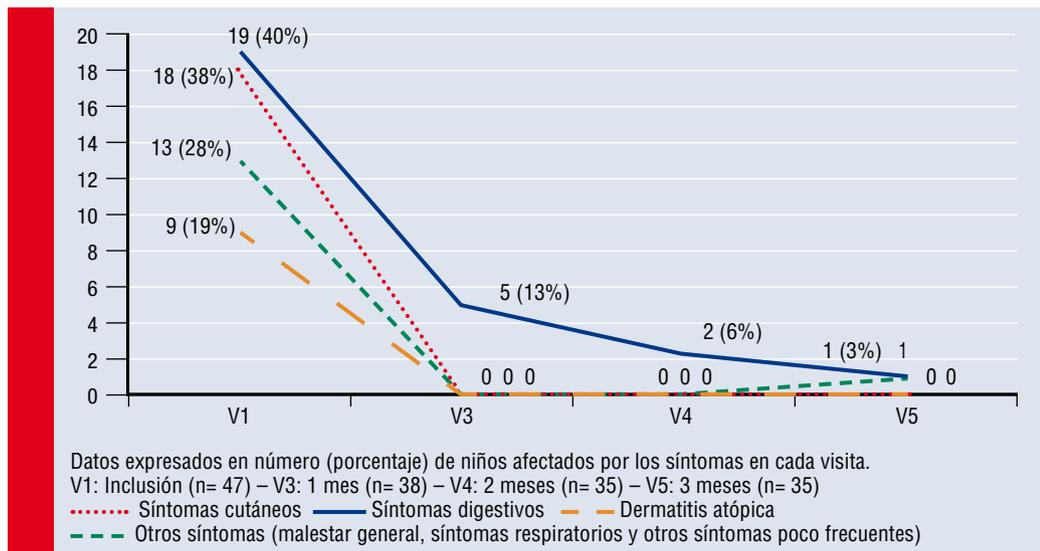


Figura 2. Evolución de los síntomas de alergia desde el momento de la inclusión

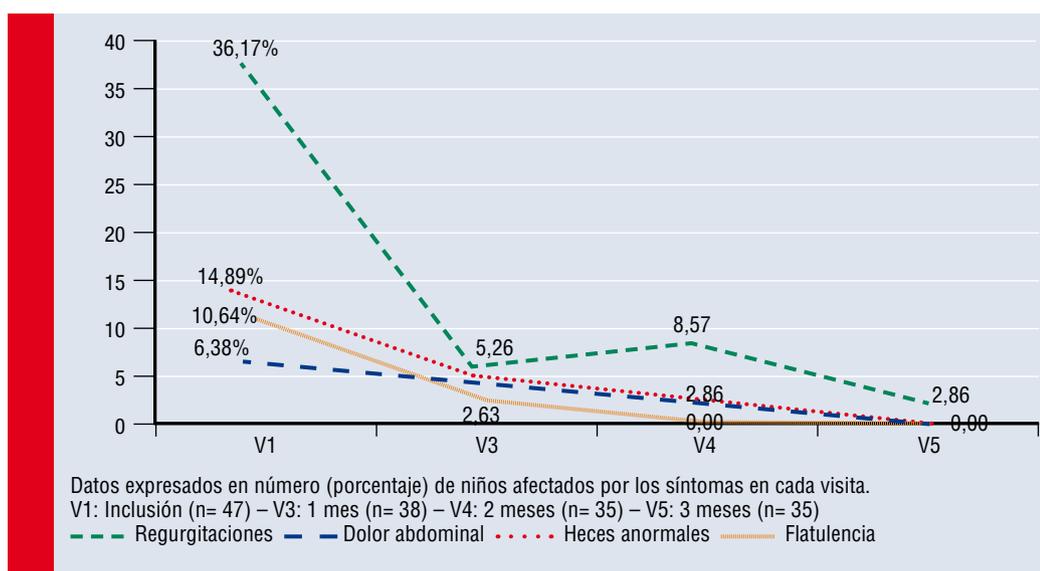


Figura 3. Evolución de los síntomas digestivos desde la inclusión

síntoma digestivo (figura 2). La evolución de los síntomas digestivos se refleja en la figura 3.

Reacciones adversas

De las 6 reacciones adversas comunicadas, 3 estaban en relación con la fórmula de estudio. Aparecieron a los 4, 6 y 10 días desde la primera toma del producto. El investigador consideró probable la relación en 2 casos y posible en el tercero. En los 2 primeros se trató de una reacción cutánea de moderada intensidad en un lactante de 15 semanas, que duró 7 días en uno de ellos, mientras que el otro (un lactante de 31 semanas) presentó síntomas digestivos inmediatos y de moderada intensidad. El caso de relación probable correspondía a un niño de 29 semanas que experimentó una reacción cutánea inmediata, de intensidad moderada, que desapareció en menos de 24 horas.

Los 3 pacientes recibieron medicación antialérgica, y se sustituyó la fórmula utilizada por una fórmula de aminoácidos en 2 casos y por otra FEH en el otro.

Crecimiento

El efecto visita fue significativo para las puntuaciones Z de peso para la edad ($p= 0,0001$) y longitud para la edad ($p= 0,0068$). Las puntuaciones Z del perímetro cefálico para la edad o del peso para la talla no mostraron diferencias (figuras 4 a 7).

Discusión

De acuerdo con la Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (ESPGHAN) y la Sociedad Eu-

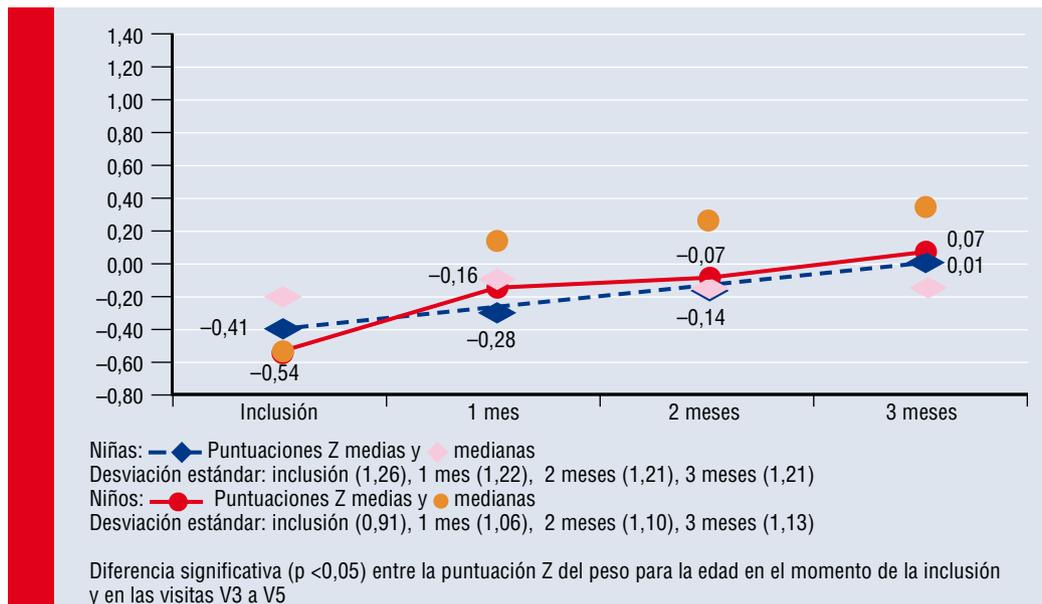


Figura 4. Puntuaciones Z de peso para la edad

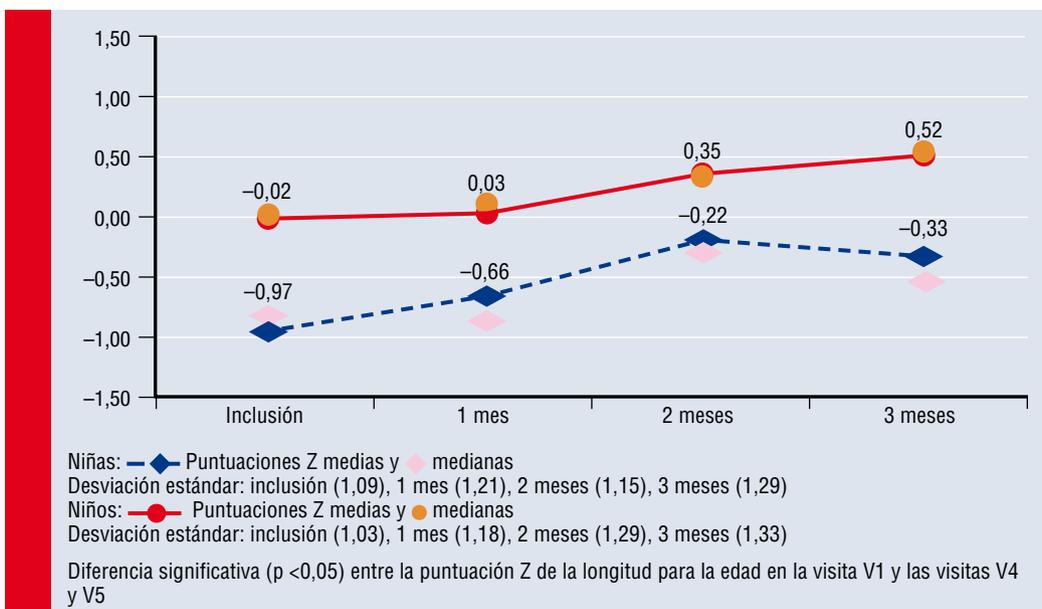


Figura 5. Puntuaciones Z de la longitud para la edad

ropea de Alergología Pediátrica e Inmunología Clínica (ESPACI), la adecuación y la seguridad de una FEH debe basarse en los resultados de ensayos clínicos en los que se demuestre que es tolerada por más del 90% de los lactantes que presenten hipersensibilidad a las PLV^{7,9,10}.

La seguridad de la anterior fórmula Damira 2000® había sido evaluada por Ibero et al. en 67 lactantes en el año 2009, entre 1 mes y 7 años de edad, diagnosticados de APLV¹¹. En ese estudio se comprobó que la fórmula era segura y fue bien tolerada en 66 de los 67 pacientes. El perfil de la fracción peptídica de la fórmula era <2 kDa y sin datos en relación con los péptidos <1

kDa. La nueva formulación evaluada en este ensayo contiene un 94% de péptidos <2 kDa, la mayoría de ellos (80%) <1 kDa. La diferencia entre las dos fórmulas no parece influir en los resultados de tolerancia, ya que la nueva formulación ha demostrado una tolerancia en el 100% de los casos en las primeras 24 horas de la ingesta. Con un 100% de eficacia, este estudio ha demostrado que la nueva fórmula cumple las recomendaciones europeas. Como habían confirmado Høst et al. previamente¹⁰, el perfil de peso molecular de los péptidos de una FEH no predice la inmunogenicidad o el efecto alérgico en un lactante con APLV. La adquisición de tolerancia parece requerir una exposición regular a los alérgenos. Aunque hasta

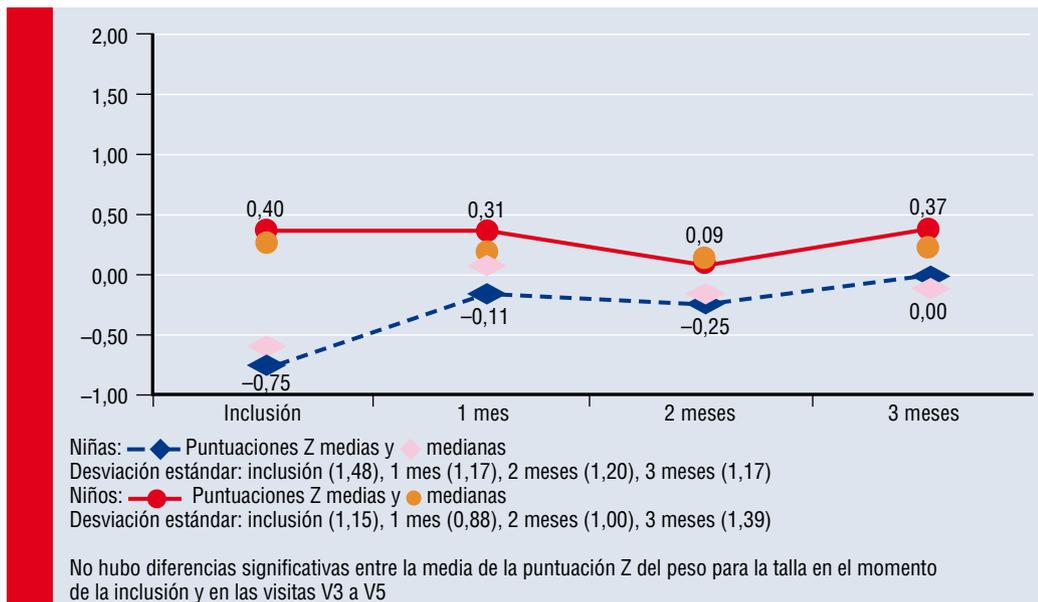


Figura 6. Puntuaciones Z del peso para la talla (longitud)

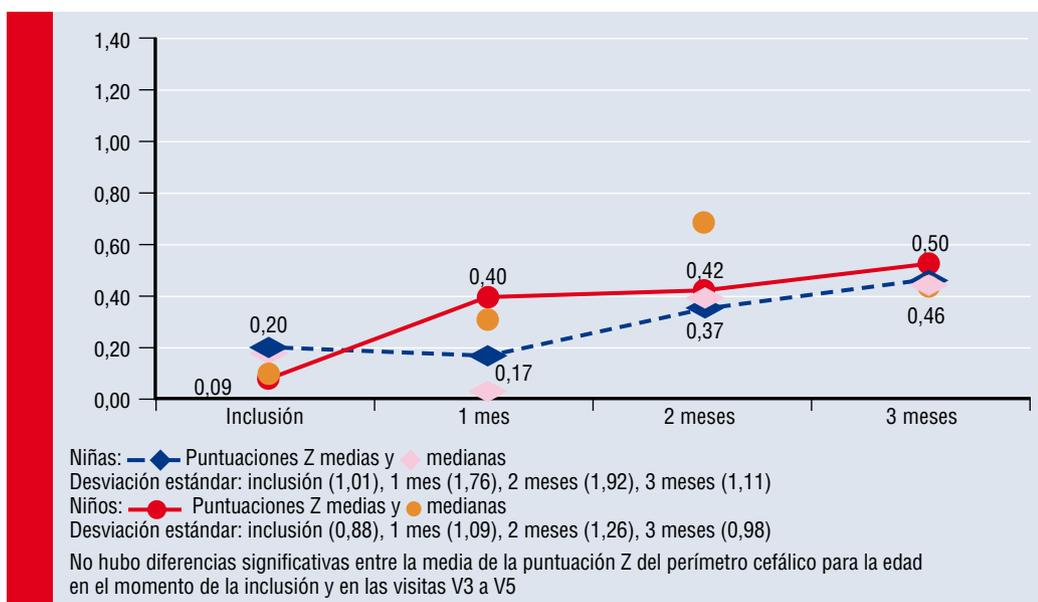


Figura 7. Puntuaciones Z del perímetro cefálico para la edad

la fecha no se ha estudiado, podría especularse que la presencia de una pequeña proporción de fracciones peptídicas >2 kDa podría favorecer la adquisición de tolerancia en estos niños.

Con independencia del tipo y la intensidad de los síntomas alérgicos en la presentación, hubo una mejora significativa o desaparición ya al primer mes de intervención, y permanecería así durante el seguimiento. Estas cifras son similares a las publicadas en la bibliografía con otras FEH, con independencia del origen de la proteína^{12,13}. La mejoría de algunos de los síntomas, fundamentalmente digestivos, podría ser indicativa también de una mejor digestibilidad, como es el caso del reflu-

jo gastroesofágico que, con frecuencia, puede coexistir junto con la APLV¹⁴⁻¹⁶.

Aunque la relación de las reacciones adversas con la fórmula estudiada no ha sido confirmada, Rosendal y Barkholt¹⁷ llegaron a la conclusión de que incluso las FEH pueden contener mínimas cantidades de material proteico con, al menos, dos epítomos, o agregados que se forman durante la producción o la reconstitución de la fórmulas y que pueden originar reacciones alérgicas. Es decir, que incluso las FEH con pruebas de seguridad basadas en ensayos clínicos podrían producir síntomas gastrointestinales y otras manifestaciones no mediadas por IgE en individuos altamente sensibles¹²⁻¹⁵. En esas situa-

ciones es recomendable cambiar a una fórmula de aminoácidos, como sucedió en 2 pacientes del estudio.

Los lactantes incluidos en el estudio comenzaron con un patrón de crecimiento ligeramente por debajo de la media, de acuerdo con las referencias de la OMS. En bastantes estudios se ha observado un crecimiento menor en el primer año de vida en lactantes con APLV^{12,13}, en especial del peso para la edad. Por ejemplo, en el estudio de Medeiros et al.¹⁸, la deficiencia de peso respecto a la media fue del 23% en comparación con el grupo de niños no alérgicos ($p=0,0041$). Mennella et al.¹⁹, al igual que los resultados obtenidos en nuestro estudio, encontraron una mejoría del patrón de crecimiento cuando se les administró una FEH a base de caseína.

Cerca del 70% de los lactantes habían iniciado la diversificación alimentaria en el estudio, y casi un 60% ya la seguían en el momento de inclusión. Sólo 5 lactantes recibieron de forma exclusiva la FEH durante todo el estudio. La diversificación de la dieta no debe ser distinta en lactantes con APLV, y el patrón alimentario no parece influir en ningún sentido en el crecimiento.

Conclusiones

En este ensayo, la fórmula estudiada fue bien tolerada por los lactantes que presentaban síntomas entre moderados e intensos de APLV. Los niños que recibieron la fórmula presentaron un crecimiento normal y experimentaron una clara mejoría de los síntomas ya visible al mes del inicio. La nueva FEH Damira 2000® puede constituir una alternativa segura y adecuada para los niños que reciben PLV. ■

Bibliografía

1. Fiocchi A, Schünemann HJ, Brozek J, Restani P, Beyer K, Troncone R, et al. Diagnosis and rationale for action against cow's milk allergy (DRACMA): a summary report. *J Allergy Clin Immunol*. 2010; 126(6): 1.119-1.128.
2. Koletzko S, Niggemann B, Arato A, Dias JA, Heuschkel R, Husby S, et al. European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN). Diagnostic approach and management of cow's-milk protein allergy in infants and children: a practical guideline of the GI Committee of ESPGHAN. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012; 55(2): 221-229.
3. Hochwallner H, Schulmeister U, Swoboda I, Spitzauer S, Valenta R. Cow's milk allergy: from allergens to new forms of diagnosis, therapy and prevention. *Methods*. 2014; 66: 22-33.
4. Vandenplas Y, Brueton M, Dupont C, Hill D, Isolauri E, Koletzko S, et al. Guidelines for the diagnosis and management of cow's milk protein allergy in infants. *Arch Dis Child*. 2007; 92: 902-908.
5. Meyer R, Venter C, Fox AT, Shah N. Practical dietary management of protein energy malnutrition in young children with cow's milk protein allergy. *Pediatr Allergy Immunol*. 2012; 23(4): 307-314.
6. Commission Directive 1999/21/EC of 25 March 1999 on dietary foods for special medical purposes. *Off J Eur Commun* (7 April 1999) L 91/29.
7. Commission Directive 2006/141/EC of 22 December 2006 on infant formulae and follow-on formulae and amending Directive 1999/21/EC. *Off J Eur Union* (30 December 2006). L 401/1.
8. Consensus Report of the European Task Force on Atopic Dermatitis. European Task Force on Atopic Dermatitis. Severity scoring of atopic dermatitis: the SCORAD score index. *Dermatology*. 1993; 186: 23-31.
9. Vandenplas Y, Abuabat A, Al-Hammadi S, Aly GS, Miqdady MS, Shaaban SY, et al. Middle east consensus statement on the prevention, diagnosis, and management of cow's milk protein allergy. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*. 2014; 17(2): 61-73.
10. Høst A, Koletzko B, Dreborg S, Muraro A, Wahn U, Aggett P, et al. Dietary products used in infants for treatment and prevention of food allergy. Joint Statement of the European 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. *Arch Dis Child*. 1999; 81(1): 80-84.
11. Ibero M, Boné J, Martín B, Martínez J. Evaluation of an extensively hydrolyzed casein formula (Damira 2000) in children with allergy to cow's milk proteins. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2010; 38(2): 60-68.
12. Vandenplas Y, De Greef A. ALLAR study group. Extensive protein hydrolyzate formula effectively reduces regurgitation in infants with positive and negative challenge tests for cow's milk allergy. *Acta Paediatr*. 2014; 103: e243-e250.
13. Vandenplas Y, De Greef E, Hauser B. Safety and tolerance of a new extensively hydrolyzed rice protein-based formula in the management of infants with cow's milk protein allergy. *Eur J Pediatr*. 2014; 173: 1.209-1.216.
14. Indrio F, Riezzo G, Raimondi F, Carvallo L, Francavilla R. Regurgitation in healthy and non-healthy infants. *Ital J Pediatr*. 2009; 35-39.
15. Vandenplas Y, Rudolph CD. Pediatric Gastroesophageal Reflux Clinical Practice Guidelines: Joint Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (NASPGHAN) and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN). *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2009; 49(4): 498-547.
16. Vandenplas Y, Hauser B, Devreker T, Mahler T, De Greef E, Veerman-Wauters G, et al. Gastro-esophageal reflux in children: symptoms, diagnosis and treatment. *J Pediatr Sci*. 2011; 3: 4.e101.
17. Rosendal A, Barkholt V. Detection of potentially allergenic material in 12 hydrolyzed milk formulas. *J Dairy Sci*. 2000; 83(10): 2.200-2.210.
18. Medeiros LCS, Spridiaos PGL, Sdepanian VL, Fagundes-Neto U, Morais MB. Nutrient intake and nutritional status of children following a diet free from cow's milk and cow's milk by-products. *J Pediatr (Rio J)*. 2004; 80(5): 363-370.
19. Mennella JA, Ventura AK, Beauchamp GK. Differential growth patterns among healthy infants fed protein hydrolysate or cow-milk formulas. *Pediatrics*. 2011; 127: 110-118.