

# Alergia a proteínas de leche de vaca: prevención primaria. Aspectos nutricionales

J. Dalmau Serra<sup>a</sup>, A. Martorell Aragonés<sup>b</sup> y el Comité de Nutrición de la Asociación Española de Pediatría

<sup>a</sup>Unidad de Nutrición y Metabolopatías. Hospital Infantil La Fe. <sup>b</sup>Comité de Alergia Alimentaria de la Sociedad Española de Inmunología Clínica y Alergología Pediátrica. Consorcio Hospital General Universitario de Valencia. Valencia. España.

En el año 2001, el Comité de Nutrición de la Asociación Española de Pediatría publicó un artículo de posición sobre "Recomendaciones sobre el uso de fórmulas para el tratamiento y prevención de reacciones adversas a proteínas de leche de vaca" (An Esp Pediatr. 2001;54:372-9). Dado que en el momento actual la mayor parte de las recomendaciones dadas en dicho informe permanecen vigentes, el Comité de Nutrición de la Asociación Española de Pediatría se reafirma en los datos allí expuestos. En la presente publicación se abordan únicamente los aspectos que han cambiado debido a los nuevos conocimientos y a la experiencia clínica acumulada, especialmente sobre la prevención primaria de alergia a proteínas de leche de vaca, y según ello se exponen las recomendaciones actuales para dicha prevención. Además, se revisa la importancia de los aspectos nutricionales en todos los lactantes y niños pequeños que reciben fórmulas alimentarias especiales y dietas de exclusión.

## Palabras clave:

*Alergia a proteínas de leche de vaca. Prevención primaria. Nutrición.*

## COW MILK PROTEIN ALLERGIES: PRIMARY PREVENTION. NUTRITIONAL ASPECTS

In 2001 the Nutrition Committee of the Spanish Association of Pediatrics, published a position paper on "Recommendations on the use of formulae for the treatment and prevention of adverse reactions to cow milk proteins" (An Esp Pediatr. 2001;54:372-9). Since most of the recommendations given in this report still remain effective, the Nutrition Committee of the Spanish Association of Pediatrics reaffirms its support of the data expressed in it. In the present publication we only approach the aspects that have changed due to new knowledge and the accumulated

clinical experience, especially on the primary prevention of allergy to cow milk proteins, and on the basis of it, the present recommendations for this prevention are set out. In addition, the importance of the nutritional aspects in all infants and small children receiving special nutritional formulae and exclusion diets are reviewed.

## Key words

*Allergy to cow milk proteins. Primary prevention. Nutrition.*

## INTRODUCCIÓN

La alergia a las proteínas de la leche de vaca (APLV) es una patología prevalente en nuestro medio. Hay acuerdo prácticamente unánime con respecto a su tratamiento, pero no con respecto a su prevención. En los últimos años numerosos datos experimentales y epidemiológicos han mostrado que esta última es posible en cierta medida y que, probablemente, en un futuro próximo podrá conseguirse con mayor eficacia en función de los nuevos conocimientos acerca de su patogenia y de los mecanismos responsables de la inducción de la tolerancia oral a los antígenos alimentarios de los alimentos, especialmente de la leche de vaca. Asimismo, ya hay datos que sugieren que la inducción de la tolerancia oral es posible también en niños ya sensibilizados.

Por otro lado, esta alta prevalencia de la APLV hace que gran número de lactantes y niños pequeños reciban fórmulas alimentarias especiales y dietas restrictivas, ya sea para su prevención o para su tratamiento, las cuales en numerosas ocasiones no están supervisadas por pediatras. Por ello, se están describiendo problemas nutricionales cada vez con mayor frecuencia. Es, por tanto, ne-

**Correspondencia:** Dra. L. Suárez Cortina.  
Servicio de Pediatría. Hospital Ramón y Cajal.  
Ctra. de Colmenar, km 9,1. 28034 Madrid. España.  
Correo electrónico: lsuarez.hrc@salud.madrid.org

Recibido en ???

Aceptado para su publicación en enero de 2007.

cesaría una evaluación nutricional de todos los lactantes y niños pequeños que reciben este tipo de alimentación especial tanto al inicio de la misma como durante el tiempo que la están recibiendo.

El objetivo del presente documento del Comité de Nutrición de la Asociación Española de Pediatría es actualizar los conocimientos con respecto a los dos citados puntos de la APLV.

## TOLERANCIA ORAL

### Bases de la tolerancia oral

Diariamente la mucosa intestinal entra en contacto con múltiples antígenos, sobre todo proteínas alimentarias y microorganismos, pero sólo una pequeña proporción de estos antígenos son potencialmente nocivos y necesitan la respuesta del sistema inmunológico para defender el organismo. El sistema inmune intestinal debe discernir entre un antígeno extraño nocivo y un antígeno benigno. Los alimentos son necesarios para la nutrición y no son en principio nocivos para la salud, por lo que no requieren una respuesta inmunológica. Cuando los alimentos son presentados al sistema inmunológico por vía oral se induce una ausencia de respuesta que se denomina tolerancia oral. La tolerancia oral consiste en la hiporrespuesta sistémica inmunológica que se produce tras la administración oral del antígeno y constituye un hecho inmunológico importante que permite al lactante sano ingerir alimentos sin presentar reacción adversa inmunológica y preservar la flora saprofita intestinal.

Los procesos inmunológicos que conducen al establecimiento de tolerancia en el humano aún se desconocen. Se sabe que existe un delicado equilibrio entre tolerancia y sensibilización que depende de diversos factores: predisposición genética, naturaleza del antígeno, dosis del antígeno, frecuencia en su administración, edad de la primera exposición, estado inmunológico (infección viral, gastroenteropatías), exposición dietética previa de la madre, transmisión de antígenos a través de la leche materna, etc.

La producción de inmunoglobulina E (IgE) resulta de un defecto en el complejo sistema de inmunorregulación, que normalmente restringe la producción de anticuerpos de esta clase. Una respuesta IgE ocurriría sólo cuando la cantidad de antígeno absorbido fuera menor que el umbral requerido para la supresión y la tolerancia. Este umbral, que podría estar genéticamente determinado, puede ser muy bajo en los sujetos normales no atópicos (bajorespondedores de IgE) pero más alta en los atópicos (altorrespondedores de IgE). Los estudios experimentales de Holt et al<sup>1</sup> demuestran que en el recién nacido se produce una inducción de anticuerpos IgE en una primera exposición a pequeñas cantidades de alérgeno y en una segunda exposición, en los *bajorespondedores* se

induce tolerancia, mientras que en los *altorrespondedores* se produce un aumento en la producción de IgE<sup>2</sup>. En los *bajorespondedores*, la tolerancia se produce en dosis inferiores a nanogramos, mientras que los *altorrespondedores* necesitan dosis  $10^3$  a  $10^4$  más elevadas para hacerse tolerantes<sup>3</sup>.

Durante mucho tiempo se ha pensado que la alergia alimentaria se produce por la exposición precoz a grandes cantidades de proteínas alergénicas en los primeros años de vida, en los que existe una inmadurez intestinal que facilita su absorción y una inmadurez inmunológica que facilita la respuesta. Sin embargo, en estudios realizados en prematuros, a los que se les supone una inmadurez intestinal con una mayor capacidad de absorción y alimentados con fórmulas pretérmino con un elevado contenido proteico, no se observa un incremento en el riesgo de APLV<sup>4,5</sup>.

En estudios realizados de forma experimental y en humanos se ha demostrado que la administración oral de dosis elevadas de antígeno (ovoalbúmina, cacahuete y leche de vaca) pueden producir tolerancia inmunológica, mientras que dosis pequeñas inducen sensibilización<sup>6-9</sup>. Estos hallazgos conducen a la hipótesis de que la ingesta de dosis altas de proteínas alergénicas en los primeros años de vida produce tolerancia más que sensibilización.

Evitar completamente ciertos alimentos es casi imposible y resulta inevitable la exposición aunque sólo sea en muy pequeñas cantidades. La exposición de forma intermitente a dosis bajas de proteínas alergénicas puede ser un factor de riesgo importante en el desarrollo de alergia a los alimentos mediada por IgE, por lo que deberían replantearse las medidas preventivas que recomiendan evitar la introducción precoz de ciertos alimentos (leche, huevo, pescado)<sup>4</sup>.

### Inducción de tolerancia en la prevención de la alergia alimentaria

Las medidas de prevención de la alergia alimentaria pueden enfocarse de dos maneras:

- Prevención pasiva: evitar los epitopos sensibilizantes.
- Prevención activa: inducción de tolerancia oral.

#### **Prevención pasiva**

Evitar la ingestión de los alimentos más alergénicos, como el huevo, la leche y el pescado, durante el embarazo no se ha demostrado útil para prevenir la aparición de alergia alimentaria<sup>10</sup>. Por otra parte, los estudios publicados indican que la exclusión de estos alimentos en la dieta de la madre durante el período de lactancia materna y en el lactante durante el primer año de vida sólo evita la aparición de alergia alimentaria mientras se lleva a cabo la dieta de exclusión, pero no impide que aparezca posteriormente y no previene el desarrollo de otras enfermedades alérgicas en los años siguientes<sup>11</sup>.

### Prevención activa

Lo ideal para la prevención de la alergia alimentaria en el lactante es la prevención activa, es decir, conseguir la inducción de la tolerancia oral.

Estudios experimentales en modelos animales han demostrado que se puede inducir la tolerancia oral frente a proteínas intactas<sup>12</sup> y que una fórmula adaptada y una fórmula parcialmente hidrolizada derivada de leche de vaca pueden, asimismo, inducir tolerancia oral, lo cual no se consigue con una fórmula extensivamente hidrolizada por su baja inmunogenicidad<sup>13</sup>. La edad del animal y la dosis del antígeno alimentario son críticas para la inducción de tolerancia. El período neonatal parece ser el tiempo óptimo<sup>14</sup>.

Aunque hay datos contradictorios, la experiencia clínica acumulada por la Sociedad Española de Inmunología Clínica y Alergología Pediátrica (SEICAP) indica que en los lactantes que reciben lactancia artificial con una fórmula adaptada desde el nacimiento es excepcional la aparición de APLV<sup>15</sup>. La introducción de grandes cantidades de proteínas de leche de vaca desde el nacimiento y su posterior administración ininterrumpida parecen estimular la inducción y mantenimiento de la tolerancia y, por tanto, previenen la aparición de alergia a leche de vaca.

Un reciente estudio clínico realizado en niños de alto riesgo atópico muestra que con una fórmula extensivamente hidrolizada, pero no con otra de similares características, se puede prevenir la dermatitis atópica, la cual también puede prevenirse con una fórmula parcialmente hidrolizada; sin embargo, el mismo estudio muestra tras la exclusión de la dermatitis atópica que los resultados sobre la prevención de las manifestaciones gastrointestinales, urticaria o el total de manifestaciones alérgicas son iguales que con una fórmula adaptada<sup>16</sup>. Los estudios de Nentwich et al<sup>17</sup> muestran resultados similares.

Los datos de los estudios citados sugieren que las fórmulas extensivamente hidrolizadas parecen no inducir la tolerancia oral por su baja capacidad inmunogénica y que las fórmulas parcialmente hidrolizadas sí que podrían inducir la, aunque quizás su efecto no sea superior al conseguido por fórmulas adaptadas dadas desde el nacimiento. Los potenciales efectos preventivos de las nuevas fórmulas parcialmente hidrolizadas pueden ser debidos a que contienen determinados péptidos con propiedades inmunomoduladoras<sup>18</sup>, o antimicrobianas<sup>19</sup>, o determinados oligosacáridos (glicanos)<sup>20</sup> o ácidos grasos  $\omega$ -3<sup>21</sup>. Todo ello abre unas perspectivas para la prevención de la alergia alimentaria<sup>22</sup>.

A efectos prácticos los Comités de Nutrición de la American Academy of Pediatrics<sup>23</sup>, de la European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN)<sup>24</sup>, y de la Asociación Española de Pediatría<sup>25</sup> han hecho unas recomendaciones basadas en los estudios clínicos con mayor grado de evidencia clínica documentada para la prevención de la alergia alimentaria. Estas recomendaciones coinciden en sus aspectos básicos, y

recientemente han sido actualizadas por el grupo de expertos de la Section on Pediatrics of European Academy of Allergology and Clinical Immunology<sup>26</sup> y pueden resumirse en los siguientes puntos:

- Para todos los lactantes:
  - La madre no debe realizar ninguna dieta especial durante el embarazo ni durante la lactancia.
  - La lactancia materna debe ser exclusiva, por lo menos, durante 4 meses y si es posible durante 6 meses, siguiendo las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS).
  - Si necesita un suplemento se recomienda una fórmula adaptada de leche de vaca.
  - Retraso de la introducción de alimentación complementaria hasta los 6 meses o al menos hasta los 4 meses.
- Para los lactantes con alto riesgo de alergia (con al menos uno de los padres o un hermano con enfermedad alérgica documentada):
  - Si necesitan un suplemento para la lactancia materna se recomienda utilizar una fórmula ampliamente hidrolizada hasta los 4 meses de edad. A partir de los 4 meses, el niño de alto riesgo puede ser alimentado como el que no tiene riesgo de alergia.
  - Si el niño recibe lactancia artificial no se precisa ningún tipo de fórmula especial (hidrolizada, elemental o soja).

Junto con estas medidas se deben realizar otras no dietéticas; la más importante es evitar la exposición al humo del tabaco desde el embarazo.

Es muy importante advertir acerca del empleo inadecuado e injustificado de dietas durante la lactancia que, junto a problemas nutricionales, pueden conducir a la pérdida de tolerancia en lactantes de riesgo alérgico<sup>27</sup>.

### Inducción de tolerancia en el tratamiento de la alergia alimentaria

En la actualidad el tratamiento de la alergia alimentaria se basa en la eliminación estricta de la dieta del alimento responsable. Evitar la exposición a algunos alérgenos alimentarios como las proteínas de la leche de vaca puede resultar muy difícil por su presencia en muchos alimentos elaborados y la restricción dietética repercute en la calidad de vida del paciente y sus familiares.

En relación con la APLV mediada por IgE se puede inducir tolerancia específica mediante la administración oral de alimento, empezando por dosis muy bajas que se incrementan progresivamente hasta la cantidad equivalente a una toma habitual seguida de su administración diaria de mantenimiento<sup>28</sup>. Esta técnica terapéutica, que podría considerarse una inmunoterapia oral, se está utilizando sobre todo con leche de vaca, pero también se ha empleado con éxito en alergia a otros alimentos<sup>29-31</sup>.

La inducción de tolerancia oral específica es una posibilidad terapéutica con resultados prometedores y que podría conseguir adelantar la tolerancia clínica total o parcial a la leche de vaca, aunque debería acumularse más experiencia con el fin de valorar su eficacia y seguridad antes de que pueda incluirse en el tratamiento habitual de la alergia a leche de vaca.

### ASPECTOS NUTRICIONALES EN LA ALIMENTACIÓN DEL NIÑO ALÉRGICO

El tratamiento de un paciente afectado de APLV consiste en la completa eliminación de los alimentos que contienen proteínas de leche de vaca. En niños, especialmente si padecen además alergia a otros alimentos, puede ser difícil y con riesgos nutricionales, ya que además de evitar que aparezca la sintomatología clínica propia de la APLV, hay que mantener un desarrollo ponderoestatural adecuado, así como evitar las deficiencias específicas de determinados nutrientes derivadas de dietas restrictivas. Esto es especialmente importante en lactantes dado que en este período la alergia alimentaria más frecuente es al alimento que consumen mayoritariamente, es decir, las fórmulas lácteas derivadas de leche de vaca; además, es el período de máximo crecimiento en peso y talla, y de mayor vulnerabilidad nutricional. Por ello, a los pacientes diagnosticados de APLV hay que administrarles unas fórmulas alimentarias especiales cuyas características e indicaciones se comentaron en el anterior documento del Comité de Nutrición de la AEP<sup>25</sup>. Sin embargo, es necesario insistir que o bien por la propia enfermedad, que puede ocasionar síntomas cutáneos, digestivos y respiratorios, o bien por las características y/o por el manejo de estas fórmulas especiales pueden surgir problemas nutricionales que es necesario evitar o en su caso tratar precozmente. Por ello debe hacerse sistemáticamente una valoración y seguimiento nutricionales de cada uno de los pacientes que reciben alguna de estas fórmulas de sustitución.

#### Valoración nutricional

Cuando a un paciente se le diagnostica una alergia alimentaria debe hacerse una valoración nutricional individualizada con el fin de corregir cualquier deficiencia previa (energética o de macro y/o de micronutrientes) que ocasionalmente puede ser responsable de una evolución tórpida de un proceso. La valoración nutricional comprende los siguientes aspectos:

– Valoración de la dieta: si es un lactante que sólo recibe una fórmula láctea hay que saber el volumen que habitualmente ingiere, lo cual sirve de base para calcular los aportes de las fórmulas de sustitución. En lactantes que reciben ya alimentación complementaria y en niños mayores debe realizarse un recuerdo dietético que sirve para conocer si previamente la dieta era equilibrada o hay que

sospechar que fuera deficitaria en determinados nutrientes.

– Somatometría: es obligatorio conocer el peso y la talla, además de la relación peso/talla y la curva ponderoestatural previa.

– Exploración física: búsqueda de signos de deficiencias nutricionales (palidez de mucosas, rosario costal, hiperqueratosis, etc.).

– Exámenes complementarios nutricionales: al iniciar la dieta, y de manera especial en los pacientes en los que su estado nutricional no es óptimo, debe efectuarse un estudio basal que comprenda hemograma y bioquímica sanguínea nutricional básica (albúmina, prealbúmina, ferritina, sideremia, calcio, fósforo, fosfatasas alcalinas). Debe hacerse la determinación de aquellos nutrientes sugeridos por su ingesta deficiente y/o signos físicos patológicos en la exploración. En determinados pacientes de larga evolución y que ingieren dietas desequilibradas podría ser conveniente realizar exploraciones que permitan objetivar deficiencias nutricionales cuyas manifestaciones clínicas ocurren tardíamente, por ejemplo densitometrías seriadas anualmente que permiten detectar de forma precoz la posibilidad de una osteoporosis.

#### Posibles problemas nutricionales

El objetivo de administrar una fórmula especial en un lactante pequeño, sola o junto a una dieta con eliminación de determinados alimentos a partir de la introducción de la alimentación complementaria, es evitar la aparición de los síntomas que desencadenan una reacción alérgica y, al mismo tiempo, deben “nutrir” al paciente, es decir, conseguir un crecimiento y desarrollo igual que los de un niño sano y evitar deficiencias nutricionales. Estos objetivos son teóricamente más fáciles en lactantes que toman exclusivamente fórmulas especiales, ya sean de soja, hidrolizadas o elementales, puesto que de las que se dispone actualmente cumplen los requisitos nutricionales propuestos por ESPGHAN<sup>24,32</sup>. Sin embargo, por su mal sabor a veces la ingesta total es baja, lo cual puede suponer una deficiencia global de calorías, proteínas y micronutrientes. Por otra parte, en lactantes con sintomatología digestiva puede haber malabsorción de determinados nutrientes. En niños mayores y adolescentes, por falta de control dietético o por creencias erróneas sobre el valor nutricional de los alimentos, puede haber, asimismo, deficiencias nutricionales. De hecho, se siguen publicando problemas nutricionales en niños que reciben fórmulas hidrolizadas, elementales o de soja, y que pueden ser muy diversos y potencialmente graves como desequilibrios en el aminograma sanguíneo cuyas posibles repercusiones se desconocen<sup>33,34</sup>, o enlentecimiento del crecimiento<sup>35-37</sup>, malnutrición proteica<sup>38</sup>, alcalosis o acidosis metabólica con repercusión clínica<sup>39,40</sup> y deficiencias múltiples de vitaminas y minerales<sup>41-46</sup>. Cabe destacar que no se conocen los posibles efectos a largo plazo por

el alto contenido de aluminio, manganeso e isoflavonas presentes en las fórmulas de soja<sup>25,32</sup>. Estas deficiencias suelen ocurrir en niños que reciben una alimentación no controlada, lo que indica que los niños con alergia alimentaria que reciben fórmulas especiales junto con una dieta con eliminación de diferentes alimentos y durante períodos prolongados deben ser controlados nutricionalmente.

Para evitar las deficiencias de micronutrientes se ha venido administrando complejos de minerales y vitaminas de forma preventiva<sup>47</sup>, aunque esta práctica está actualmente en discusión<sup>48</sup>. En caso de que la dieta esté desequilibrada, o existan síntomas o signos sugestivos de deficiencias nutricionales, hay que realizar los estudios complementarios pertinentes para objetivar dichas deficiencias, y poder tratarlas ya sea modificando la dieta o mediante la administración de suplementos alimenticios o con fármacos.

Los niños afectados de hipotiroidismo y que padecen, además, una alergia alimentaria pueden precisar un reajuste de la dosis de hormona tiroidea si se les administra una fórmula de soja<sup>49-51</sup>.

Al margen de los posibles problemas nutricionales es conveniente recordar que los pacientes con alergia alimentaria no deben recibir leche procedente de otros mamíferos, ya que existe reactividad cruzada entre las proteínas de la leche de vaca y la de otros mamíferos<sup>52,53</sup>, y, además, pueden incluso producir cuadros clínicos graves semejantes a la tirosinemia tipo 1<sup>54</sup>.

### Comité de Nutrición de la Asociación Española de Pediatría

L. Suárez Cortina (coordinadora), J. Aranceta Bartrina, J. Dalmau Serra, A. Gil Hernández, R.A. Lama Moré, M.A. Martín Mateos, V. Martínez Suárez, P. Pavón Belinchón y R. Uauy Dagach.

### BIBLIOGRAFÍA

- Holt PG, McMenamin C, Nelson D. Primary sensitisation to inhaled allergens during infancy. *Ped Allergy Immunol.* 1990; 1:3-13.
- McMenamin C, Schon-Hegrad M, Oliver J, Girn B, Holt PG. Regulation of IgE responses to inhaled antigens: Cellular mechanisms underlying allergic sensitization versus tolerance induction. *Int Arch Allergy Appl Immunol.* 1991;94:78-82.
- Holt PG. A potential vaccine strategy for asthma and allied atopic diseases during early childhood. *Lancet.* 1994;344:456-8.
- Liem JJ, Kozyrskyj AL, Huq SI, Becker AB. The risk of developing food allergy in premature or low-birth-weight children. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;119:1203-9.
- Siltanen M, Kajosaari M, Savilahti E, Pohjavuori M, Savilahti E. IgG and IgA antibody levels to cow's milk are low at age 10 years in children born preterm. *J Allergy Clin Immunol.* 2002;110:658-63.
- Mizumachi K, Kurisaki J. Induction of oral tolerance in mice by continuous feeding with beta-lactoglobulin and milk. *Biosci Biotechnol Biochem.* 2002;66:1287-94.
- Pecquet S, Pfeifer A, Gauldie S, Fritsche R. Immunoglobulin E suppression and cytokine modulation in mice orally tolerized to beta-actoglobulin. *Immunology.* 1999;96:278-85.
- Firer MA, Hosking CS, Hill DJ. Effect of antigen load on development of milk antibodies in infants allergic to milk. *Br Med J.* 1981;283:693-6.
- Juto P, Björkstén B. Serum IgE in infants and influence of type of feeding. *Clin Allergy.* 1980;10:593-600.
- Kramer MS. Maternal antigen avoidance during pregnancy for preventing atopic disease in infants of women at high risk (Cochrane Review). En: *The Cochrane Library*, 4, 2001. Oxford.
- Zeiger RS, Heller S. The development and prediction of atopy in high-risk children: Follow-up at age seven years in a prospective randomized study of combined maternal and infant food allergen avoidance. *J Allergy Clin Immunol.* 1995;95: 1179-90.
- Matthews JB, Fivaz BH, Sewell HF. Serum and salivary responses and the development of oral tolerance alter oral and intragastric antigen administration. *Int Arch Allergy Appl Immunol.* 1981;65:107-13.
- Fritsche R, Pahud JJ, Pecquet S, Pfeifer A. Induction of systemic immunologic tolerance to beta-lactoglobulin by oral administration of a whey protein hydrolysate. *J Allergy Clin Immunol.* 1997;100:266-73.
- Hanson LA, Telemo E, Wiedermann U, Dahlman-Hoglund A, Lundin S, Friman V, Dahlgren U. Immunological mechanisms of the gut. *Pediatr Allergy Immunol.* 1995;6 Suppl 8: 7-12.
- Martorell A, Plaza AM, Boné J, Nevot S, García Ara MC, Echeverría L, et al. Cow's milk protein allergy. A multi-centre study: Clinical and epidemiological aspects. *Allergol Immunopathol.* 2006;34:46-53.
- Von Berg A, Koletzko S, Grubl A, Filipiak-Pittroff B, Wichmann HE, Bauer CP, et al. The effect of hydrolyzed cow's milk formula for allergy prevention in the first year of life: The German Infant Nutritional Intervention Study, a randomized double-blind trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2003;111:533-40.
- Nentwich I, Mishkova E, Nevorál J, Urbanek R, Szepfalusi Z. Cow's milk-specific cellular and humoral immune responses and atopy skin symptoms in infants from atopic families fed a partially (pHF) or extensively (eHF) hydrolyzed infant formula. *Allergy.* 2001;56:1144-56.
- Pecquet S, Bovetto L, Maynard F, Fritsché R. Peptides obtained by tryptic hydrolysis of bovine  $\beta$ -lactoglobulin induce specific oral tolerance in mice. *J Allergy Clin Immunol.* 2000;105: 514-21.
- Van't Hof W, Veerman EC, Helmerhorst EJ, Amerongen AV. Antimicrobial peptides: Properties and applicability. *Biol Chem.* 2001;382:597-619.
- Newburg DS, Ruiz-Palacios GM, Morrow AL. Human milk glycans protect infants against enteric pathogens. *Ann Rev Nutr.* 2005;25:37-58.
- Isolaure E, Ouwehand AC, Laitinen K. Novel approaches to the nutritional management of the allergic infant. *Acta Paediatrica.* 2005;94 Suppl:110-4.
- Nowak-Węgrzyn A. Future approaches to the food allergy. *Pediatrics.* 2003;111:1672-80.
- American Academy Pediatrics. Committee Nutrition. Hypoallergenic infant formulas. *Pediatrics.* 2000;106:346-9.
- Joint statement of the European Society for Paediatric Allergology and Clinical Immunology (ESPACI) Committee on Hypoallergenic Formulas and 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;81:80-4.
25. Comité de Nutrición de la Asociación Española de Pediatría. Ballabriga A, Moya M, Martín Esteban M, Dalmau J, Doménech E, Bueno M, et al. Recomendaciones sobre el uso de fórmulas para el tratamiento y prevención de las reacciones adversas a proteínas de leche de vaca. *An Esp Pediatr*. 2001;54:372-9.
  26. Muraro A, Dreborg S, Halken S, Høst A, Niggemann B, Aalberse R, et al. Dietary prevention of allergic diseases in infants and small children. Part III: Critical review of published peer-reviewed observational and interventional studies and final recommendations. *PediatrAllergy Immunol*. 2004;15:291-307.
  27. Flinterman AE, Knulst AC, Meijer Y, Bruijnzeel-Koomen CAFM, Pasmans SGMA. Acute allergic reactions in children with AEDS after prolonged cow's milk elimination diets. *Allergy*. 2006; 61:370-4.
  28. Niggemann B, Staden U, Rolinck-Werninghaus C, Beyer K. Specific oral tolerance induction in food allergy. *Allergy*. 2006; 61:808-11.
  29. Patriarca G, Schiavino D, Nucera E, Schinco G, Milani A, Gasbarrini GB. Food allergy in children: Results of a standardized protocol for oral desensitization. *Hepatogastroenterology*. 1998;45:52-8.
  30. Patriarca G, Nucera E, Roncallo C, Pollastrini E, Bartolozzi F, De Pasquale T, et al. Oral desensitizing treatment in food allergy: Clinical and immunological results. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;17:459-65
  31. Martorell A, Toledo RF, Cerdá JC, Martorell A. Oral rush desensitization to cow milk. Following of desensitized patients during three years. *Allergol et Immunopathol*. 2007;35:174-6.
  32. ESPGHAN Committee on Nutrition, Agostini C, Axelsson I, Goulet O, Koletzko B, Fleisher K, Puntis J, et al. Soy protein infant formulae and follow-on formulae: A commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2006;42:352-61.
  33. Rigo J, Salle BL, Cavero 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;83:127-31.
  34. 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;22:62-7.
  35. David TJ, Waddington E, Stanton RHJ. Nutritional hazards of elimination diets in children with atopic eczema. *Arch Dis Child*. 1984;59:323-5.
  36. Roesler TA, Barry PC, Bock SA. Factitious food allergy and failure to thrive. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1994;148:1150-5.
  37. 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;132:1004-9.
  38. Massa G, Vanoppen A, Gillis P, Aerssens P, Alliet P, Raes M. Protein malnutrition due to replacement of milk by rice drink. *Eur J Pediatr*. 2001;160:382-4.
  39. 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;84:103-5.
  40. Rizk C, Valdes L, Ogier de Baulny H, Sandubray JM, Olivier C. Malaise grave avec acidose lactique révélant une intolérance aux protéines du lait de vache. *Arch Pediatr*. 1999;6:427-9.
  41. Davidovits M, Levy Y, Avramovitz T, Eisenstein B. Calcium deficiency rickets in a four-year old boy with milk allergy. *J Pediatr*. 1993;122:249-51.
  42. 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;85:872-4.
  43. Pellegrino M, Sacco M, Rocco D'Altília M, Melaleo D, De Anseris AG. Hemorrhagic disease in an infant fed on a vitamin K-deficient soya formula. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1996;23: 413-4.
  44. Jones M, Campbell KA, Duggan C, Young G, Bousvaros A, Higgins L, et al. Multiple micronutrients deficiencies in a child fed an alimental formula. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2001;33: 602-5.
  45. Carvalho NF, Kenney RD, Carrington PH, Hall DE. Severe nutritional deficiencies in toddlers resulting from health food milk alternatives. *Pediatrics*. 2001;107:760.
  46. Fattal-Valevski A, Kesler A, Sela BA, Nitzan-Kaluski D, Rotstein M, Mesterman R, et al. Outbreak of life-threatening thiamine deficiency in infants in Israel caused by a defective soy based formula. *Pediatrics*. 2005;115:e233-8
  47. American Academy Pediatrics. Committee on Nutrition. Kleinman RE (ed). *Pediatric Nutrition Handbook*. 5th edition. American Academy Pediatrics. 2004. p. 339-65.
  48. Milner JD, Stein DM, McCarter R, Moon RY. Early infant multivitamin supplementation is associated with increased risk for food allergy and asthma. *Pediatrics*. 2004;114:27-32.
  49. Chorazy PA, Himelhoch S, Hopwood NJ. Persistent hypothyroidism in an infant receiving a soy formula: Case report an review of the literature. *Pediatrics*. 1995;96:148-50.
  50. Jabbar MA, Larrea J, Shaw RA. Abnormal thyroypid function test in infants with congenital hypothyroidism: The influence of soy-based formula. *J Am Coll Nutr*. 1997;16:280-2.
  51. Conrad SC, Chiu H, Silverman BL. Soy formula complicates management of congenital hypothyroidism. *Arch Dis Child*. 2004;87:37-40.
  52. Restani P. Goat milk allergenicity. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2004;39:323-4.
  53. Martorell A, Boné J, García MC, Nevot S, Plaza AM, y Comité de Alergia Alimentaria de la Sociedad Española de Inmunología Clínica y Alergología Pediátrica. La leche de cabra no es una alternativa válida en pacientes con alergia a las proteínas de la leche de vaca. *An Pediatr (Barc)*. 2004;60:385-6.
  54. Hendriksz CJ, Walter JH. Feeding infants with undiluted goat's milk can mimic tyrosinaemia type 1. *Acta Paediatr*. 2004;93: 552-3.