



Ministerio de
Salud

Gobierno de Chile

GUÍA CLÍNICA ALERGIA A PROTEÍNA DE LECHE DE VACA

SERIE GUÍAS CLÍNICAS MINSAL

Subsecretaría de Salud Pública
Ministerio de Salud de Chile

MINISTERIO DE SALUD

Guía Clínica Alergia a Proteína de Leche de Vaca. Santiago: Minsal, 2012.

Todos los derechos reservados. Este material puede ser reproducido total o parcialmente para fines de diseminación y capacitación. Prohibida su venta.

ISBN (el código se incorporará durante la edición final de la guía)

Fecha de publicación: (mes, año)

ÍNDICE

Contenido

FLUJOGRAMA	6
RECOMENDACIONES CLAVE	8
1. INTRODUCCIÓN	9
1.1 Descripción y epidemiología del problema de salud	9
1.2 Alcance de la guía	11
Tipo de pacientes y escenarios clínicos a los que se refiere la guía	11
Usuarios a los que está dirigida la guía	11
1.3 Declaración de intención	12
2. OBJETIVOS	12
3. RECOMENDACIONES	13
3.1 Preguntas clínicas abordadas en la guía	13
3.2 Prevención primaria	13
Síntesis de evidencia	13
Recomendaciones	13
3.3 Sospecha diagnóstica	14
Síntesis de evidencia	14
Recomendaciones	15
3.4 Confirmación diagnóstica	16
Síntesis de evidencia	16
Recomendaciones	17
3.5 Tratamiento	17
Síntesis de evidencia	17
Recomendaciones	19
3.6 Seguimiento	19
Síntesis de evidencia	19
Recomendaciones	19
4. IMPLEMENTACIÓN DE LA GUÍA	20
4.1 Situación de la atención del problema de salud en Chile y barreras para la implementación de las recomendaciones	20
4.2 Diseminación	20
4.3 Evaluación del cumplimiento de la guía	20

5. DESARROLLO DE LA GUIA	21
5.1 Grupo de trabajo	21
5.2 Declaración de conflictos de interés	22
5.3 Revisión sistemática de la literatura	22
5.4 Formulación de las recomendaciones	22
5.5 Validación de la guía	22
5.6 Vigencia y actualización de la guía	22
ANEXO 1: ABREVIATURAS & GLOSARIO DE TÉRMINOS	23
ANEXO 2: NIVELES DE EVIDENCIA Y GRADOS DE RECOMENDACIÓN	24
ANEXO 3: LISTADO DE ALIMENTOS PERMITIDOS Y PROHIBIDOS	25

FLUJOGRAMA(S) DE MANEJO DEL PACIENTE CON ALERGIA A PROTEÍNA DE LECHE DE VACA

Algoritmo para diagnóstico y manejo de lactante con sospecha APLV alimentado con lactancia materna exclusiva

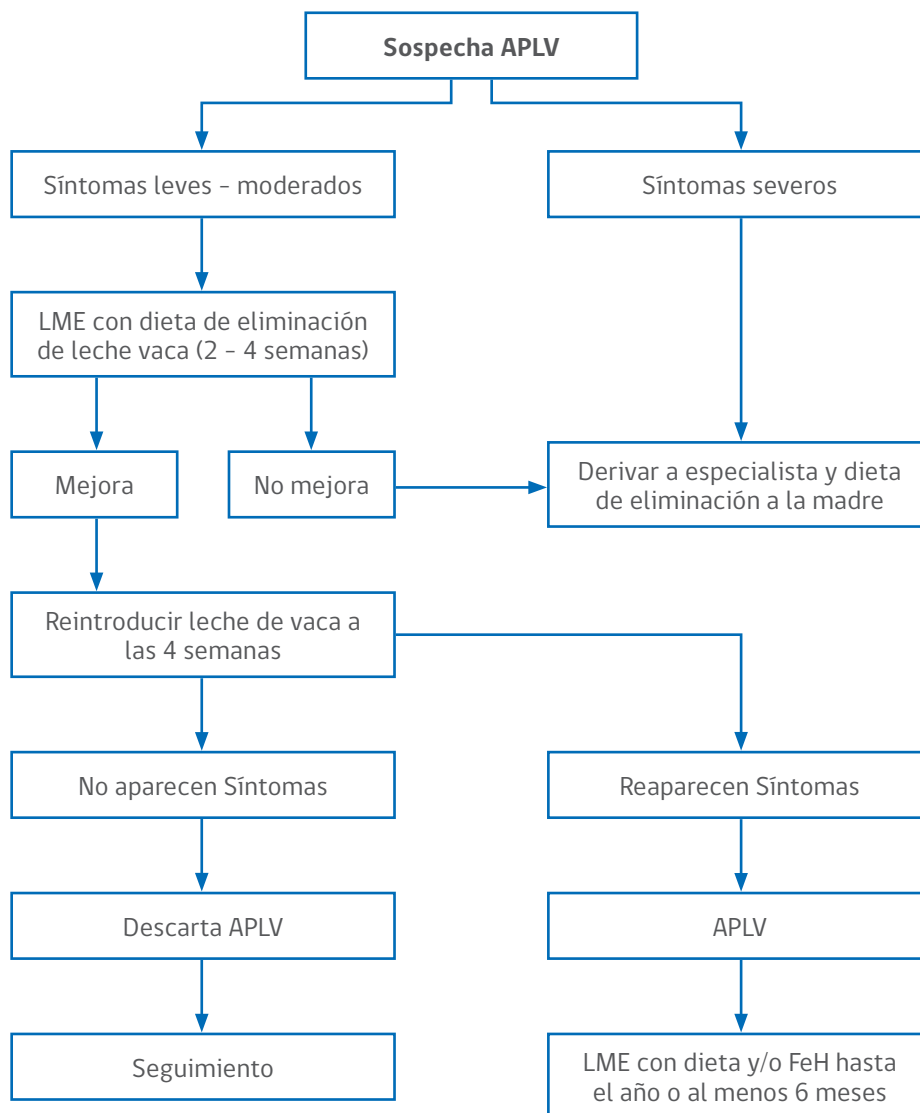


Figura 1: Algoritmo para el diagnóstico y manejo de la alergia proteína leche de vaca (APLV) en lactantes menores de un año alimentados con leche materna exclusiva (LME); LM = Lactancia materna; FeH = fórmula extensamente hidrolizada.

Algoritmo para diagnóstico y manejo de lactante con sospecha APLV alimentado con fórmula

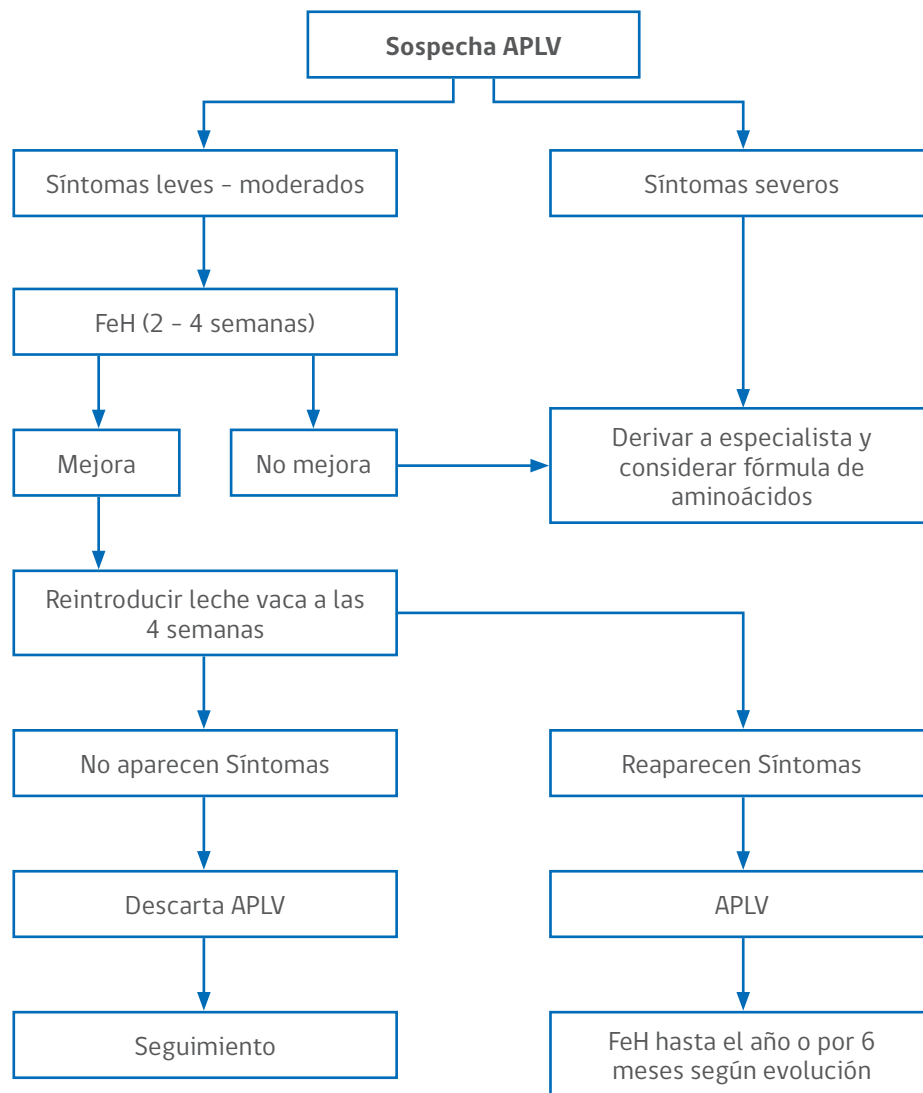


Figura 2: Algoritmo para el diagnóstico y manejo de la alergia proteína leche de vaca (APLV) en lactantes alimentados con fórmula. FeH = fórmula extensamente hidrolizada.

RECOMENDACIONES CLAVE

Recomendaciones	Grado recomendación
Promover la lactancia materna exclusiva por al menos 6 meses de edad.	C
Sospechar APLV en niños con manifestaciones clínicas sugerentes.	C
Derivar a todo niño con APLV severa.	C
Confirmar APLV mediante dieta de eliminación y contraprueba en niños con sospecha de APLV leve a moderada.	B
Aplicar evitación estricta de proteína de leche de vaca en niños con diagnóstico de APLV.	C
Considerar dieta de eliminación de PLV materna en niños alimentados con lactancia materna.	C
Indicar fórmula láctea extensamente hidrolizada o fórmula elemental en niños con APLV alimentados con fórmula	B
Monitorizar ingesta materna de proteínas y calcio en madres que den lactancia a hijos con APLV.	C
Continuar dieta de eliminación hasta que se haya demostrado tolerancia mediante contraprueba.	B
Indicar un autoinyector de adrenalina intramuscular a niños en riesgo de anafilaxia.	B
Episodios de anafilaxia inducida por PLV deben ser tratados primariamente con adrenalina intramuscular.	B

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Descripción y epidemiología del problema de salud

Las alergias alimentarias son un conjunto de enfermedades en las que los síntomas se producen por la respuesta inmunológica del organismo frente a un alérgeno presente en algún alimento. Las manifestaciones clínicas afectan al tracto gastrointestinal, respiratorio y/o piel principalmente, predominando las manifestaciones gastrointestinales en lactantes y niños menores.

Las alergias alimentarias ocurren en alrededor del 2-6% de los niños y se ha visto internacionalmente que van en aumento¹. La alergia a la proteína de leche de vaca (APLV), incluida en esta cifra, se presenta en alrededor de 2 a 3 % de los menores de 3 años de edad². Otros alérgenos alimentarios frecuentes en niños son huevo, soya, maní, nueces, trigo, pescados y mariscos. Los factores de riesgo principales para desarrollar alergias a alimentos son la historia familiar de atopia y enfermedades alérgicas y la comorbilidad personal de enfermedades alérgicas, particularmente dermatitis atópica.

En Chile no contamos con estudios de prevalencia de esta patología. Diversos estudios prospectivos europeos han estimado un rango de 1,9 a 4,9 % APLV en lactantes menores de un año³⁻⁵. La prevalencia disminuye gradualmente a edades mayores.

Aunque la carga antigénica contenida en los alimentos es alta, el tejido linfático especializado intestinal es capaz de discriminar entre los alimentos y los organismos patógenos, y desarrollar el mecanismo conocido como "tolerancia". En lactantes, existen barreras anatómicas y funcionales (acidez gástrica, enzimas intestinales y glicocálix) y barreras inmunológicas (IgA secretora), las que se encuentran inmaduras en su desarrollo, permitiendo el paso de antígenos alimentarios al torrente sanguíneo, por lo que existe menor capacidad de "tolerancia" del sistema inmune intestinal^{6,7}. Es por esta razón que las alergias alimentarias se desarrollan con mayor frecuencia en el período de lactantes, y en aquellos que han sido expuestos tempranamente a alérgenos alimentarios, como la proteína de leche de vaca. Un mecanismo fundamental en el desarrollo del mecanismo adaptativo inmunológico es la microflora intestinal y la presencia de IgA intestinal, a lo que contribuye significativamente la alimentación con leche materna exclusiva⁸. La leche materna contiene, además, una mínima cantidad de alérgenos^{9,10}.

Las respuestas inmunológicas a antígenos alimentarios se clasifican como mediadas por IgE y no mediadas por IgE. Las reacciones mediadas por IgE se caracterizan por un desarrollo rápido de los síntomas (segundos a pocas horas), que en su manifestación más severa puede alcanzar una reacción anafiláctica grave. El mecanismo que produce la reacción se debe a la unión del antígeno del alimento con IgE específica que está incorporada a la superficie de mastocitos y basófilos, los que liberan histamina y otros mediadores de inflamación alérgica. Las reacciones no mediadas por IgE son mediadas por células y sus síntomas se desarrollan en horas o días. En algunas situaciones, existen varios mecanismos fisiopatológicos involucrados.

Tabla 1: Manifestaciones clínicas de alergias alimentarias.

Mediadas por IgE
Urticaria, angioedema de piel y mucosas, eritema
Síndrome de alergia oral
Alergia gastrointestinal inmediata (vómitos explosivos, dolor abdominal y diarrea)
Broncoespasmo
Anafilaxia
Shock anafiláctico
Mediadas por IgE e inmunidad celular
Dermatitis atópica moderada - severa
Esofagitis eosinofílica
Gastroenteritis eosinofílica
Mediadas por células
Enterocolitis inducida por proteína alimentaria
Proctocolitis alérgica
Enteropatía alérgica
Dermatitis de contacto
Enfermedad celíaca
Síndrome de Heiner (hemosiderosis pulmonar)

La APLV tiene un gran impacto médico, social y económico en el paciente afectado y su familia³. Las formas graves de APLV así como de otras alergias alimentarias pueden causar morbilidad asociada importante e incluso amenazar la vida del paciente, particularmente en formas inmediatas (mediadas por IgE). Debido a que el tratamiento en la mayoría de los casos considera la evitación estricta de proteína de leche de vaca, esta enfermedad tiene una carga económica importante debido al alto costo de fórmulas alternativas que se requieren para alimentar al niño afectado cuando este no puede recibir lactancia materna.

Una guía clínica de diagnóstico y tratamiento de APLV es esencial, sin la cual es frecuente el sobre y subdiagnóstico de esta enfermedad. La identificación correcta y tratamiento apropiado de APLV en un niño va a permitir un crecimiento y desarrollo saludable. Por otra parte, una dieta restringida en PLV que no tiene indicación o la prolongación de esta cuando el niño puede ya haber desarrollado tolerancia, puede afectar el crecimiento y calidad de vida, además de representar un costo económico innecesario¹¹.

El pronóstico de mediano y largo plazo de los pacientes es favorable dado que en la mayoría de los casos esta enfermedad se resuelve durante los primeros años de vida.

1.2 Alcance de la guía

Definición del Problema de Salud

La alergia a proteína de leche de vaca corresponde a un conjunto de enfermedades y síntomas que ocurren debido a una respuesta anómala del sistema inmune a la exposición a proteína de leche de vaca.

a. Tipo de pacientes y escenarios clínicos a los que se refiere la guía

- Lactantes y niños menores de 2 años con APLV en sus diferentes formas de presentación:
 - Urticaria aguda
 - Anafilaxia y otras formas mediadas por IgE
 - Proctocolitis alérgica
 - Enteropatía alérgica
 - Enterocolitis inducida por proteína alimentaria
 - Esofagitis eosinofílica
 - Gastroenteritis eosinofílica

- Esta guía NO desarrolla el manejo y tratamiento de:
 - Intolerancia a la lactosa
 - Alergias a alimentos distintos a proteína de leche de vaca
 - Enfermedades y síntomas gastrointestinales no inducidas por proteína de leche de vaca
 - Otras enfermedades alérgicas generalmente no mediadas por proteína de leche de vaca (ejemplos: asma bronquial, dermatitis atópica).

b. Usuarios a los que está dirigida la guía:

Esta guía ha sido escrita para ser usada por:

- Médicos pediatras
- Médicos de atención primaria que atienden lactantes y niños menores
- Médicos familiares
- Enfermeras pediátricas y de atención primaria que atienden niños
- Nutricionistas
- Gastroenterólogos y nutriólogos pediátricos
- Inmunólogos pediátricos

1.3 Declaración de intención

Esta guía no fue elaborada con la intención de establecer estándares de cuidado para pacientes individuales, los cuales sólo pueden ser determinados por profesionales competentes sobre la base de toda la información clínica respecto del caso, y están sujetos a cambio conforme al avance del conocimiento científico, las tecnologías disponibles en cada contexto en particular, y según evolucionan los patrones de atención. En el mismo sentido, es importante hacer notar que la adherencia a las recomendaciones de la guía no aseguran un desenlace exitoso en cada paciente.

No obstante lo anterior, se recomienda que las desviaciones significativas de las recomendaciones de esta guía o de cualquier protocolo local derivado de ella sean debidamente fundadas en los registros del paciente.

En algunos casos las recomendaciones no aparecen avaladas por estudios clínicos, porque la utilidad de ciertas prácticas resulta evidente en sí misma, y nadie consideraría investigar sobre el tema o resultaría éticamente inaceptable hacerlo. Es necesario considerar que muchas prácticas actuales sobre las que no existe evidencia pueden de hecho ser ineficaces, pero otras pueden ser altamente eficaces y quizás nunca se generen pruebas científicas de su efectividad. Por lo tanto, la falta de evidencia no debe utilizarse como única justificación para limitar la utilización de un procedimiento o el aporte de recursos.

2. OBJETIVOS

Esta guía es una referencia para la atención de los pacientes con alergia a proteína de leche de vaca.

En ese contexto, esta guía clínica tiene por objetivos:

- Orientar en el diagnóstico y tratamiento precoz y oportuno de pacientes con APLV.
- Evitar el sobrediagnóstico de la APLV en lactantes con sintomatología gastrointestinal o de otros órganos que no corresponda a APLV sino que a síntomas fisiológicos (ej: cólicos del lactante, reflujo gastroesofágico fisiológico) u otras enfermedades no alérgicas.
- Mejorar el diagnóstico precoz a nivel de centros de atención primaria de APLV
- Unificar criterios para el diagnóstico y la derivación de pacientes con APLV.
- Promover la lactancia materna con dieta de exclusión materna como tratamiento efectivo de APLV.
- Estandarizar la indicación de fórmulas y alimentación complementaria en pacientes con APLV.

- Prevenir alteraciones nutricionales y asegurar un adecuado desarrollo pondoestatural en pacientes con APLV.
- Evitar la mortalidad por APLV grave, especialmente en casos de anafilaxia y síndrome de enterocolitis inducida por proteína alimentaria.
- Orientar el seguimiento y enfrentamiento para el alta de lactantes y niños con APLV.
- Mejorar la calidad de vida de pacientes con APLV.

3. RECOMENDACIONES

3.1 Preguntas clínicas abordadas en la guía.

- ¿Se puede hacer prevención primaria de APLV?
- ¿Qué antecedentes en la historia clínica y examen físico deben hacer sospechar una APLV?
- ¿Qué profesionales deben identificar al lactante o niño con APLV?
- ¿Qué conducta debe adoptarse ante la sospecha de APLV?
- ¿Qué estudios diagnósticos se deben realizar para confirmar o descartar APLV?
- ¿Qué valor tiene la prueba y contraprueba en el diagnóstico de APLV?
- ¿Cuál es el tratamiento de APLV en niños alimentados con lactancia materna exclusiva?
- ¿Cuál es el tratamiento de APLV en niños alimentados con fórmula láctea?
- ¿Cuándo se puede realizar el enfrentamiento para el alta de niños con APLV?

3.2 Prevención primaria

La lactancia materna exclusiva hasta los 6 meses puede tener un rol en la prevención de enfermedades atópicas y se ha demostrado como el único factor modificable que puede aplicarse en la prevención primaria de la APLV. La evitación de alimentos durante el embarazo no se recomienda en ningún caso dado que no hay evidencia que lo sustente para prevenir APLV¹.

Recomendaciones	Grado recomendación
Promover la lactancia materna exclusiva por al menos 6 meses de edad.	C

3.3 Sospecha diagnóstica de APLV

Frente a la sospecha de una APLV, una historia clínica completa y un examen físico acucioso son fundamentales para el diagnóstico, dado que los síntomas frecuentemente son inespecíficos. En la historia clínica son de importancia la edad del paciente, la edad de inicio, el tipo de síntomas y su frecuencia, tiempo entre la ingestión y el inicio de los síntomas, detalles del tipo de alimentación (leche materna o fórmula) y antecedentes de atopia personal y familiar. El riesgo de atopia en un paciente aumenta si uno de los padres o hermano gemelar tienen enfermedad atópica (20-40% y 25-35% respectivamente). Este riesgo aumenta aún más si ambos padres son atópicos (40-60%)¹². Frecuentemente los lactantes con APLV tienen dermatitis atópica como comorbilidad¹¹.

No existen síntomas ni signos patognomónicos de APLV y el diagnóstico diferencial dependerá de los órganos afectados. La mayoría de las veces los síntomas ocurren luego de las primeras semanas de introducción de leche de vaca. Los órganos blanco son: aparato digestivo (50-60%), piel (50-60%) y tracto respiratorio (20-30%) pudiendo comprometer más de un órgano en un número considerable de casos. La frecuencia de anafilaxia se estima entre 0,8 a 9% de los casos de APLV³. Además del órgano blanco, las manifestaciones clínicas dependerán del tipo de reacción inmunológica involucrada, pudiendo ser reacciones de tipo inmediato mediadas por IgE, mixtas o tardías mediadas por un mecanismo celular.

Manifestaciones clínicas inmediatas (mediadas por IgE):

- La reacción inmediata más severa es la anafilaxia, se produce minutos hasta dos horas post exposición al alérgeno. Se caracteriza por manifestaciones súbitas de piel y/o mucosas (urticaria, eritema, angioedema, prurito), con compromiso de al menos un sistema adicional:
 - sistema respiratorio (disnea, broncoespasmo, estridor, hipoxemia)
 - sistema cardiovascular (hipotensión, síncope, shock)
 - sistema gastrointestinal (vómitos, dolor abdominal, diarrea)
- Las reacciones inmediatas gastrointestinales incluyen el síndrome de alergia oral, muy poco frecuente en lactantes y niños menores, y alergia gastrointestinal inmediata (caracterizada clínicamente por vómitos explosivos recurrentes).
- Las reacciones respiratorias incluyen el inicio brusco de obstrucción bronquial o rinitis secundaria a la ingestión o inhalación de leche de vaca. Sin embargo, estas ocurren en forma aislada de manera excepcional. El asma bronquial y la rinitis alérgica generalmente no son gatillados por APLV.
- Las reacciones dermatológicas inmediatas son: urticaria, eritema, angioedema, prurito.

Manifestaciones clínicas tardías (no mediadas por IgE):

- Los pacientes con reacciones tardías por APLV desarrollan síntomas desde horas a varios días después de la ingestión, siendo las manifestaciones más frecuentes gastrointestinales. En este tipo de reacción la presentación clínica varía desde formas leves y moderadas a casos severos, lo que determinará el manejo sugerido en cada paciente.

a) Sospecha de APLV leve o moderada con uno o más de los siguientes síntomas:

- Gastrointestinal: vómitos que no corresponden a patrón de reflujo gastroesofágico fisiológico, diarrea, rectorragia leve (habitualmente en forma de estrías de sangre), constipación (con o sin eritema perianal), cólico abdominal persistente (definido como dolor, quejido e irritabilidad por lo menos 3 horas al día, 3 días de la semana en un periodo mayor de 3 semanas), irritabilidad persistente.

b) Sospecha de APLV severa con uno o más de los siguientes síntomas:

- Gastrointestinal: mal incremento ponderal (por diarrea, regurgitaciones o vómitos), rechazo alimentario, rectorragia con anemia secundaria, enteropatía alérgica perdedora de proteína (hipoalbuminemia) y enterocolitis alérgica severa confirmadas por endoscopia e histología.
- Piel: dermatitis atópica moderada a severa, o con hipoalbuminemia y/o anemia y mal incremento ponderal.

Si una o más de las manifestaciones clínicas expuestas ocurren en un niño y no son explicables por otras causas se debe sospechar APLV. La combinación de manifestaciones clínicas de dos o más sistemas aumenta la probabilidad de APLV. El enfrentamiento clínico y manejo dependerá de la forma de presentación (leve-moderada o severa) y del tipo de alimentación (leche materna o fórmula).

Recomendaciones	Grado recomendación
Sospechar APLV en niños con manifestaciones clínicas sugerentes.	C
Derivar a todo niño con APLV severa.	C

SOSPECHA DE APLV EN NIÑOS ALIMENTADOS CON LECHE MATERNA EXCLUSIVA

Si los síntomas son relevantes y APLV parece probable, se debe proceder a eliminar las proteínas lácteas de la dieta de la madre. Generalmente esto se realiza por dos semanas, lo que se puede aumentar a cuatro en los casos de colitis alérgica (deposiciones líquidas con mucosidad abundante y/o sangre).

Si el paciente mejora durante la dieta de eliminación de leche y subproductos a la madre, realizar contraprueba reintroduciendo los lácteos en la dieta materna durante una semana, si los síntomas no reaparecen considerar que no existe alergia a la proteína leche de vaca.

Si los síntomas reaparecen al realizar la contraprueba, los lácteos deben ser eliminados de la dieta materna mientras dure el período de lactancia materna. En el caso de destete parcial o total utilizar una fórmula láctea extensamente hidrolizada. La madre con dieta de eliminación prolongada debe recibir consejo nutricional y suplemento de calcio.

Si al realizar la contraprueba los síntomas atribuibles a alergia no se presentan, indicar a la madre dieta normal y realizar seguimiento continuo por si reaparecen los síntomas.

Por otro lado, si al someter a dieta de eliminación de PLV a una madre de un lactante con síntomas leves a moderados sugerentes de APLV el paciente no mejora, se deben considerar otros diagnósticos y derivarlo a gastroenterólogo o inmunólogo pediátrico.

En los casos de presentación severa, se debe derivar siempre al gastroenterólogo o inmunólogo pediátrico e iniciar dieta de eliminación de PLV a la madre.

SOSPECHA DE APLV EN NIÑOS ALIMENTADOS CON FORMULA

Si los síntomas son relevantes y APLV parece probable, se debe indicar fórmula extensamente hidrolizada al niño y evitar otros lácteos. Si el paciente no mejora después de 2 a 4 semanas de dieta de eliminación de PLV se deben considerar otros diagnósticos y derivar al especialista. Si el lactante alimentado con fórmula con síntomas leves a moderados no mejora con fórmula extensamente hidrolizada, se puede considerar cambio a fórmula de aminoácidos antes de excluir APLV.

Si se observa mejoría, realizar contraprueba abierta con fórmula láctea infantil de inicio o continuación por indicación médica. Si en la contraprueba no presenta síntomas de alergia se descarta APLV y se debe reiniciar proteína láctea en la dieta realizando seguimiento.

En los casos severos se debe excluir PLV de la dieta inmediatamente, derivar al especialista (inmunólogo, gastroenterólogo pediátrico) e iniciar dieta de eliminación con fórmula de aminoácidos.

3.4 Confirmación diagnóstica

En la mayoría de los casos el diagnóstico de APLV se basa en la sospecha clínica y la respuesta del paciente a la exclusión de la dieta del presunto alérgeno. Idealmente este tipo de intervención empírica debe ser confirmada mediante una prueba de provocación, para reproducir la sintomatología ante la reintroducción del alérgeno (contraprueba). Sin embargo, hay circunstancias en que se decide no realizar una contraprueba dado que el diagnóstico es muy claro o el riesgo de realizarlo es muy grande¹¹.

El método de preferencia (*gold standard*) es la prueba comparativa a doble ciego contra placebo para evitar los efectos de tipo placebo o la interpretación subjetiva de tolerancia o recaída¹³. Sin embargo, en la práctica clínica cotidiana, salvo casos muy específicos asociados a cuadros graves, el enfrentamiento se realiza como provocación abierta, es decir que tanto el paciente (o su familia) como el médico tratante están al tanto de la reintroducción de la proteína alergénica.

Para realizar la provocación, el ámbito (ambulatorio u hospitalario) y la intensidad de la carga alergénica (forma progresiva o rápida) se deben ajustar al tipo de sintomatología del paciente. Es recomendable que en los cuadros moderados y graves, con sintomatología sistémica, o en aque-

llos con sospecha de posible reacción anafiláctica, las pruebas las indique un especialista y se realicen en un hospital y con reintroducción progresiva y controlada del alérgeno, mientras que en los cuadros leves la provocación se suele realizar en forma ambulatoria y con dosificación más rápidamente creciente^{1, 14, 15}. Las pruebas de provocación en pacientes con APLV severa y/o reacciones inmediatas deben realizarse por indicación de especialista y bajo estricta observación médica, lo mismo que las pruebas de provocación que se realicen en pacientes que hayan presentado reacciones inmediatas, independiente de su intensidad.

Frente a una sospecha de reacción mediada por IgE se pueden solicitar IgE específicas a leche y sus fracciones y/o pruebas cutáneas de hipersensibilidad inmediata (prick test), las que confirmarían este tipo de APLV. El seguimiento de estos exámenes en pacientes con APLV mediada por IgE es útil para determinar el momento en que se puede realizar una contraprueba¹.

Frente a sospecha de reacción mediada por células podría tener un rol la prueba de parche, sin embargo no existe acuerdo ni estandarización en la preparación y aplicación del antígeno. Por esta razón en la actualidad se debe reservar esta prueba para casos seleccionados por especialista¹.

La interpretación de exámenes de alergia debe ser basada en la clínica. Un examen alterado sin evidencia clínica de alergia alimentaria no necesariamente significa que el paciente debe evitar el alimento en cuestión.

En pacientes seleccionados con sospecha de APLV tardía que se presenta con manifestaciones gastrointestinales severas puede estar indicado realizar estudio endoscópico e histológico de la mucosa.

No se recomienda realizar estudios diagnósticos de alergia alimentaria previos a la introducción de PLV en niños que no han presentado síntomas sospechosos de APLV.

Recomendaciones	Grado recomendación
Confirmar APLV mediante dieta de eliminación y contraprueba en niños con sospecha de APLV leve a moderada.	B

3.5 Tratamiento

El tratamiento de la APLV se basa en la evitación estricta de PLV en pacientes afectados, tanto en pacientes con reacciones mediadas por IgE como no mediadas por IgE. Se deben revisar los rótulos de todos los alimentos y medicamentos que se da al niño con APLV para asegurarse que no contenga PLV. La leche en alimentos puede estar denominada de diversas maneras como se observa en el anexo 1. Esto puede estar denominado como: leche, suero de leche, sólidos de leche, caseína, caseinato, lactoalbumina, lactoglobulina, proteína láctea. Los alimentos y medicamentos que se administran al infante que contengan lactosa o ácido láctico no necesariamente contienen PLV y generalmente pueden ser utilizados en niños con APLV.

Si la madre se encuentra con lactancia materna exclusiva se recomienda mantener lactancia con dieta de exclusión de lácteos a la madre. A los 6 meses de vida se indicará alimentación complementaria con exclusión de todos los derivados lácteos. En las formas severas que no respondan a la suspensión de PLV, se considerará suspender otros alérgenos que prevalezcan en la dieta materna (ejemplo: carne de vacuno, soya, maní, nueces y mariscos).

En el caso de destete o niños alimentados con fórmula, se debe utilizar una fórmula láctea extensamente hidrolizada, al cual responde aproximadamente el 90% de niños con APLV. La madre con dieta de eliminación de PLV prolongada y el niño con alimentación restringida deben recibir asesoría nutricional. La madre que se encuentre con dieta sin PLV debe recibir suplementación con calcio. En el niño con APLV se puede considerar suplementación adicional con calcio según evaluación nutricional. La dieta debe ser libre de proteína láctea al menos hasta los 12 meses de edad y al menos durante 6 meses después de realizado el diagnóstico, y podrá prolongarse según la evolución del paciente.

En segunda instancia, si no hay tolerancia o no hay mejoría de los síntomas con el hidrolizado extenso, se indicará fórmula a base de aminoácidos. En niños menores de 6 meses que presentan formas graves y en niños de cualquier edad con reacciones de hipersensibilidad inmediata de tipo anafilaxia se iniciará tratamiento con fórmula de aminoácidos.

En la APLV en tratamiento el primer enfrentamiento para el alta se inicia a los 12 meses de edad o 6 meses del diagnóstico y según evolución cada 6 meses. Este se realizará mediante prueba de provocación con PLV antes mencionada. En los niños con formas moderadas y graves y formas inmediatas, la contraprueba de PLV se realizará bajo supervisión médica por indicación de especialista.

El uso de leches de otros mamíferos como oveja, cabra, búfala, yegua, burra, se debe evitar estrictamente ya que existe el riesgo de reacciones alérgicas cruzadas^{16, 17}. Las leches no modificadas de soya, arroz o almendras generalmente no se recomiendan para niños menores de un año ya que no cubren apropiadamente los requerimientos nutricionales del niño. Se han reportado reacciones alérgicas a soya en un 10-30% de los lactantes menores de un año con APLV no mediada por IgE¹⁸.

Los niños mayores de 15 kg de peso con antecedente de anafilaxia a PLV deben portar un autoinyector de adrenalina para ser usado en caso de anafilaxia¹. Los padres de niños con peso menor de 15 kg o de niños que no se pueden valer por si mismos por su edad o por otros impedimentos deben consultar inmediatamente a un servicio de urgencia en caso de anafilaxia. Las reacciones anafilácticas a PLV al igual que a otros alimentos deben ser manejadas primariamente con adrenalina intramuscular. Los corticoides y antihistamínicos por si solos no constituyen una terapia efectiva para combatir la anafilaxia, esto debido a que su efecto es lento, incluso al administrarlos por vía parenteral.

No existen intervenciones farmacológicas efectivas en el tratamiento de la APLV. La inmunoterapia oral, sublingual, incluso las formas sistémicas (intradérmicas) no se recomiendan actualmente como tratamiento de rutina y se le considera como un tratamiento de excepción que requiere evaluación inmunológica estricta.

Los pacientes con APLV deben recibir su calendario de inmunizaciones de manera normal.

Recomendaciones	Grado recomendación
Aplicar evitación estricta de proteína de leche de vaca en niños con diagnóstico de APLV.	C
Considerar dieta de eliminación de PLV materna en niños alimentados con lactancia materna.	C
Indicar fórmula láctea extensamente hidrolizada o fórmula elemental en niños con APLV alimentados con fórmula	B
Monitorizar ingesta materna de proteínas y calcio en madres que den lactancia a hijos con APLV.	C
Indicar un autoinyector de adrenalina intramuscular a niños en riesgo de anafilaxia	B
Episodios de anafilaxia inducida por PLV deben ser tratados primariamente con adrenalina intramuscular.	B

3.6 Seguimiento

Los pacientes con formas leves de APLV no mediada por IgE pueden ser manejados íntegramente a nivel de atención primaria. Las formas moderadas y severas y las de hipersensibilidad inmediata deben ser derivadas a gastroenterólogo o inmunólogo pediátrico según corresponda para su evaluación y seguimiento.

Recomendaciones	Grado recomendación
Continuar dieta de eliminación hasta que se haya demostrado tolerancia mediante contraprueba.	B

4. IMPLEMENTACIÓN DE LA GUÍA

4.1 Situación de la atención del problema de salud en Chile y barreras para la implementación de las recomendaciones

- Las altas coberturas de control de salud en el primer año de vida y la extensión de la red asistencial, facilita la sospecha de APLV en la APS.
- Se requiere capacitar a pediatras, médicos generales y de familia, enfermeras y nutricionistas en los criterios de sospecha, confirmación diagnóstica y referencia a especialista cuando corresponda.
- Se requiere difundir la Guía Clínica entre los especialistas, con el objeto de uniformar criterios y mejorar la retroalimentación al nivel primario de atención.
- Se debe considerar alguna dificultad de acceso a la atención por especialistas

4.2 Diseminación

Versiones resumidas (protocolo) de esta guía y material educativo en formato PowerPoint orientado a profesionales y padres se encontrarán disponibles en <http://www.minsal.cl>.

4.3 Evaluación del cumplimiento de la guía

Se recomienda evaluar la adherencia a las recomendaciones de la presente guía y los desenlaces de los pacientes mediante alguno(s) de los indicadores siguientes:

Indicador de proceso

Nº de lactantes con sospecha de APLV severa referidos para evaluación por especialista cuyo Dg es confirmado por especialista.....X 100

Nº de lactantes con sospecha de APLV severa referidos para evaluación por especialista

Nº de lactantes con APLV severa referidos a evaluación de especialista y evaluados por éste en un plazo < a 15 días X100

Nº total de lactantes con APLV severa referidos a evaluación por especialista

Indicadores de resultado

Nº de lactantes con sospecha APLV leve a moderada con confirmación Dg por contraprueba X 100

Nº de lactantes con sospecha APLV leve a moderada

5. DESARROLLO DE LA GUIA

5.1 Grupo de trabajo

Los siguientes profesionales aportaron a la elaboración de esta guía. El Ministerio de Salud reconoce que algunas de las recomendaciones o la forma en que han sido presentadas pueden ser objeto de discusión, y que éstas no representan necesariamente la posición de cada uno de los integrantes de la lista.

<p>1. Dra. M.Eugenia Arancibia S. Pediatra Gastroenteróloga Infantil Rama de Gastroenterología de la Sociedad Chilena de Pediatría Clínica Alemana de Santiago, Facultad de Medicina, Universidad del Desarrollo, Santiago, Chile.</p>
<p>2. Dra. Carolina Araneda Q. Médico General, Asesora Gabinete Subsecretaría de Salud Pública, Ministerio de Salud</p>
<p>3. Dr. Carlos Becerra F. Pediatra, Especialista en Salud Pública Jefe Programa Nacional de Salud de la Infancia, Departamento de Ciclo Vital, División de Prevención y Control de Enfermedades, Subsecretaría de Salud Pública, Ministerio de Salud Coordinador del Grupo de Trabajo</p>
<p>4. Dr. Arturo Borzutzky S. Pediatra, Inmunólogo y Reumatólogo Pediátrico Profesor Asistente, Unidad de Inmunología, Alergia y Reumatología Pediátrica, División de Pediatría, Pontificia Universidad Católica de Chile</p>
<p>5. Msc. Verónica Cornejo E. Nutricionista, Magíster en Ciencias de la Nutrición, Especialista en Enfermedades Metabólicas Sociedad Chilena de Nutrición Profesor Asociado, Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos, Universidad de Chile</p>
<p>6. Dra. Sylvia Cruchet Pediatra, Magister en Gastroenterología y Nutrición Pediátrica Directora, Sociedad Chilena de Nutrición Profesor Adjunto, Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos, Universidad de Chile</p>
<p>7. Dra. María Antonieta Guzmán M. Inmunóloga Clínica Profesor Asociado, Universidad de Chile Jefe Servicio Inmunología y Alergología Hospital Clínico Universidad de Chile.</p>

8. Dra. Isabel Miquel E.

Pediatra, Gastroenteróloga Infantil
Profesor Asociado, Universidad de Chile
Jefe Unidad Gastroenterología Infantil
Clínica Alemana de Santiago

9. Dra. Heather Strain H.

Médico Familiar del Niño, Asesora Programa Nacional de Salud de la Infancia, Ministerio De Salud

10. Yilda Herrera Figueroa

Nutricionista. Departamento Nutrición y Alimentos. Ministerio de Salud

5.2 Declaración de conflictos de interés

Ninguno de los participantes ha declarado conflicto de interés respecto a los temas abordados en la guía.

Fuente de financiamiento: El desarrollo y publicación de la presente guía han sido financiados íntegramente con fondos estatales.

5.3 Revisión sistemática de la literatura

Se realizó una búsqueda de revisiones sistemáticas, guías clínicas y estudios primarios, en PubMed, LILACS y Cochrane Database of Systematic Reviews.

5.4 Formulación de las recomendaciones

Las recomendaciones fueron elaboradas mediante consenso simple del panel de expertos gastroenterólogos e inmunólogos pediátricos.

5.5 Validación de la guía

No se han realizado pruebas piloto de la guía en terreno.

5.6 Vigencia y actualización de la guía

Plazo estimado de vigencia: 3 años desde la fecha de publicación.

Esta guía será sometida a revisión cada vez que surja evidencia científica relevante, y como mínimo, al término del plazo estimado de vigencia.

ANEXO 1: GLOSARIO DE TÉRMINOS

APLV	:	Alergia a proteína de leche de vaca
FeH	:	Fórmula extensamente hidrolizada
IgE	:	Inmunoglobulina E
LM	:	Lactancia materna
LME	:	Lactancia materna exclusiva
PLV	:	Proteína de leche de vaca

ANEXO 2: NIVELES DE EVIDENCIA Y GRADOS DE RECOMENDACIÓN

Bajo la premisa de buscar un sistema simple y de fácil interpretación, tanto para los profesionales del Ministerio de Salud como para los clínicos, se ha resuelto usar el siguiente sistema de clasificación de evidencia y grados de recomendación, para todas las guías clínicas de aquí en adelante. Este sistema es compatible con la mayoría de los existentes en guías anglosajonas.

Tabla 1: Niveles de evidencia

Nivel	Descripción
1	Ensayos aleatorizados.
2	Estudios de cohorte, estudios de casos y controles, ensayos sin asignación aleatoria.
3	Estudios descriptivos.
4	Opinión de expertos.

Tabla 2: Grados de recomendación

Grado	Descripción
A	Altamente recomendada, basada en estudios de buena calidad.
B	Recomendada, basada en estudios de calidad moderada.
C	Recomendación basada exclusivamente en opinión de expertos o estudios de baja calidad.
I	Insuficiente información para formular una recomendación.

Estudios de “buena calidad”: En intervenciones, ensayos clínicos aleatorizados; en factores de riesgo o pronóstico, estudios de cohorte con análisis multivariado; en pruebas diagnósticas, estudios con gold estándar, adecuada descripción de la prueba y ciego. En general, resultados consistentes entre estudios o entre la mayoría de ellos.

Estudios de “calidad moderada”: En intervenciones, estudios aleatorizados con limitaciones metodológicas u otras formas de estudio controlado sin asignación aleatoria (ej. Estudios cuasiexperimentales); en factores de riesgo o pronóstico, estudios de cohorte sin análisis multivariado, estudios de casos y controles; en pruebas diagnósticas, estudios con gold estándar pero con limitaciones metodológicas. En general, resultados consistentes entre estudios o la mayoría de ellos.

Estudios de “baja calidad”: Estudios descriptivos (series de casos), otros estudios no controlados o con alto potencial de sesgo. En pruebas diagnósticas, estudios sin gold estándar. Resultados positivos en uno o pocos estudios en presencia de otros estudios con resultados negativos.

Información insuficiente: Los estudios disponibles no permiten establecer la efectividad o el balance de beneficio/daño de la intervención, no hay estudios en el tema, o tampoco existe consenso suficiente para considerar que la intervención se encuentra avalada por la práctica.

Ministerio de Salud Subsecretaría de Salud Pública

ANEXO 3: LISTADO DE ALIMENTOS PERMITIDOS Y PROHIBIDOS

Listado de alimentos

Alimentos permitidos Sin soya o Proteína leche vaca o caseína	Alimentos prohibidos
<p>Lácteos: leches extensamente hidrolizadas o con mezclas de aminoácidos.</p>	<p>Leche de vaca, entera, semi-descremada, descremada, con sabor, evaporada, condensada, sólidos de leche, y yogurt, manjar, cremas, dulces y ácidas, quesos, chocolates comerciales, que tengan leche, cereales con leche, quesos Caseinato de calcio, leches tratadas con lactobacillus, lactoalbúmina, suero, cuajo, lactoglobulina, lactasa, quesillo, queso fresco. Leches con lecitina de soya Leche de soya, lecitina de soya, jugos de soya, extensores de embutidos</p>
<p>Carne: pollo, pavo, cerdo, huevo, vacuno, probar SEGÚN TOLERANCIA</p>	<p>Carnes elaboradas, embutidos (vienas, fiambre , pates) que contengan proteína texturizada de soya(extensores de soya). Quesos, crema o rellenos con vienas, Preparaciones con leche vaca, soya, lecitina de soya.</p>
<p>Pan, cereales, pastas: Todo los cereales que no contengan leche, soya o caseína: pan francés, fideos, tallarines, espaguetis, macarrones (sin queso), pan de maíz, arroz, cereales sin leche confeccionados con: maíz, trigo, cornflake de maíz, macarrones de trigo, tapioca, tallarines , fideos de porotos verdes, tortilla de maíz, quínoa, cuscus, amaranto</p>	<p>Todos los panes , cereales, pastas, con agregados de leche o caseína, soya, lecitina soya · Productos enriquecidos (ej. harina enriquecida o con vitaminas).</p>
<p>Vegetales: cualquier verdura o preparaciones que no contenga soya, caseína o leche de vaca. Por ejemplo legumbres (arvejas, porotos, lentejas) ,verduras (espinaca, acelga, zapallo italiano), tubérculos (papas) , raices (zanahoria)</p>	<p>Cremas de verduras con leche, vegetales apanados, papas o puré instantáneos. Que contengan lecitina de soya, aceite de soya</p>
<p>Frutas: Todas en estado natural congeladas, conserva, jugos de fruta natural, o bebidas. Frutas secas</p>	<p>Todas las frutas preparadas como relleno para pastelería, kuchen, tartaletas, pasteles, etc.con leche de vaca o caseína, soya o lecitina de soya</p>

<p>Aceites o grasas: margarinas sin leche, aceites vegetales 100%: de oliva, maíz, maravi-lla, pepa de uva</p>	<p>Mayonesa o salsas de aderezo con caseína, leche de vaca, cremas de leche, lecitina de soya o soya.</p> <p>Aceite de soya, mezclas de aceites vegetales con aceite de soya, lecitina de soya, produc-tos con soya</p>
<p>Dulces y postres: azúcar, miel, melaza, jara-bes de maíz, jalea, gelatinas, dulces hechos en casa con ingredientes permitidos, helados de agua, tapioca, coco, marshmallows, bebi-das carbonatadas.</p>	<p>Cualquiera que haya sido preparado con le-che de vaca, soya, caseína, crema etc., con agregados de estabilizadores de soya, sabo-rizantes de jarabe de soya, lecitina soya.</p>
<p>Misceláneas: sal, especias, Hierbas, extrac-tos, aceitunas, cabritas, bebidas descafeina-dos, cocoa, sopas hechas en casa.</p>	<p>Salsas para sazonar, sopas comerciales, pos-tres comerciales, batidos</p>
<p>Aditivos: ninguno</p>	<p>Fosfato Tricálcico.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▸ Conservantes: E270 (ácido láctico). ▸ Acidulantes: E325, E326, E327 (lactatos de Na, K y Ca) ▸ Emulsionantes: E472b (ésteres lácticos), E481 y E482 (lactilato de Na y Ca). ▸ Espesantes: H4511, H4512 (caseinato de Ca y Na respectivamente). ▸ Condimento de caramelo y azúcar morena.

ALIMENTOS CON PROTEÍNA DE VACA Y SOYA

REVISAR CUIDADOSAMENTE LAS ETIQUETAS DE LOS PRODUCTOS A CONSUMIR

Alimentos con proteína de leche de vaca	Alimentos con proteína de soya
<p>Todo producto que contenga leche entera, evaporada, condensada, descremada, semi-descremada, leche en polvo</p>	<p>Leche de soya: líquida en polvo, o alimentos que la contengan</p>
<p>Leche tratada con lactobacillus, acidobacilus o lactasa</p>	<p>Tófu, leche de soya, queso de soya</p>
<p>Mantequilla, margarina con leche y cual-quier producto confeccionado con ellas: pies, Kuchen, pasteles etc.</p>	<p>Queques, pan, postres, waffles, que contengan harina de soya o lecitina soya</p>
<p>Bebidas que contengan caseinato de calcio, o caseinato de sodio</p>	<p>Cualquier postre que contenga leche de soya</p>

Muffin con leche	Jugos de soya
Todos los quesos	Chorizos, hamburguesa de carne vegetal de soya
Crema de leche, dulce de leche (manjar)	Brotos de soya
Suero de leche, polvo de suero, cuajo (usado en quesillo)	Proteína texturizada de soya
Lactoalbúmina, lactoglobulina: leer cuidadosamente las etiquetas	Mayonesa de soya o con lecitina de soya
Crema ácida	Porotos de soya o cualquier alimento que lo contenga
Chocolate caliente y toda leche con chocolate	Aceite de soya o aceites vegetales que contienen un porcentaje de aceite de soya
Cereales para el desayuno que contengan leche vaca	Miso, Tempeh, concentrado de soya, salsa de soya, cereales que contengan soya
Helados de leche de vaca. Sucedáneos de leche de vaca	

REFERENCIAS

1. Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW, Jones SM, Sampson HA, Wood RA, et al. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: report of the NIAID-sponsored expert panel. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126:S1-58.
2. Host 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; 45:587-96.
3. Fiocchi A, Brozek J, Schunemann H, Bahna SL, von Berg A, Beyer K, et al. World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guidelines. *Pediatr Allergy Immunol* 2010; 21 Suppl 21:1-125.
4. Saarinen KM, Juntunen-Backman K, Jarvenpaa AL, Kuitunen P, Lope L, Renlund M, et al. Supplementary feeding in maternity hospitals and the risk of cow's milk allergy: A prospective study of 6209 infants. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104:457-61.
5. Kvenshagen B, Halvorsen R, Jacobsen M. Adverse reactions to milk in infants. *Acta Paediatr* 2008; 97:196-200.
6. Jalonen T. Identical intestinal permeability changes in children with different clinical manifestations of cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 88:737-42.
7. Giovanna V, Carla C, Alfina C, Domenico PA, Elena L. The immunopathogenesis of cow's milk protein allergy (CMPA). *Ital J Pediatr* 2012; 38:35.
8. Jarvinen KM, Laine ST, Jarvenpaa AL, Suomalainen HK. Does low IgA in human milk predispose the infant to development of cow's milk allergy? *Pediatr Res* 2000; 48:457-62.
9. Monti G, Castagno E, Liguori SA, Lupica MM, Tarasco V, Viola S, et al. Food protein-induced enterocolitis syndrome by cow's milk proteins passed through breast milk. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127:679-80.
10. Host A, Husby S, Osterballe O. A prospective study of cow's milk allergy in exclusively breast-fed infants. Incidence, pathogenetic role of early inadvertent exposure to cow's milk formula, and characterization of bovine milk protein in human milk. *Acta Paediatr Scand* 1988; 77:663-70.
11. Koletzko S, Niggemann B, Arato A, Dias JA, Heuschkel R, Husby S, et al. Diagnostic approach and management of cow's-milk protein allergy in infants and children: ESPGHAN GI Committee practical guidelines. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012; 55:221-9.
12. Bjorksten B. Genetic and environmental risk factors for the development of food allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005; 5:249-53.
13. Bernstein IL, Li JT, Bernstein DI, Hamilton R, Spector SL, Tan R, et al. Allergy diagnostic testing: an updated practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008; 100:S1-148.
14. Niggemann B, Beyer K. Diagnosis of food allergy in children: toward a standardization of food challenge. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007; 45:399-404.

15. Caffarelli C, Baldi F, Bendandi B, Calzone L, Marani M, Pasquinelli P. Cow's milk protein allergy in children: a practical guide. *Ital J Pediatr* 2010; 36:5.
16. Restani P, Gaiaschi A, Plebani A, Beretta B, Cavagni G, Fiocchi A, et al. Cross-reactivity between milk proteins from different animal species. *Clin Exp Allergy* 1999; 29:997-1004.
17. Spuergin P, Walter M, Schiltz E, Deichmann K, Forster J, Mueller H. Allergenicity of alpha-caseins from cow, sheep, and goat. *Allergy* 1997; 52:293-8.
18. Klemola T, Vanto T, Juntunen-Backman K, Kalimo K, Korpela R, Varjonen E. Allergy to soy formula and to extensively hydrolyzed whey formula in infants with cow's milk allergy: a prospective, randomized study with a follow-up to the age of 2 years. *J Pediatr* 2002; 140:219-24.

