



Lo que hay que saber de APLV y la elección de fórmulas

Dra. Nicole Hunt

Inmunóloga Clínica

Hospital Exequiel González Cortés

Clínica Dávila

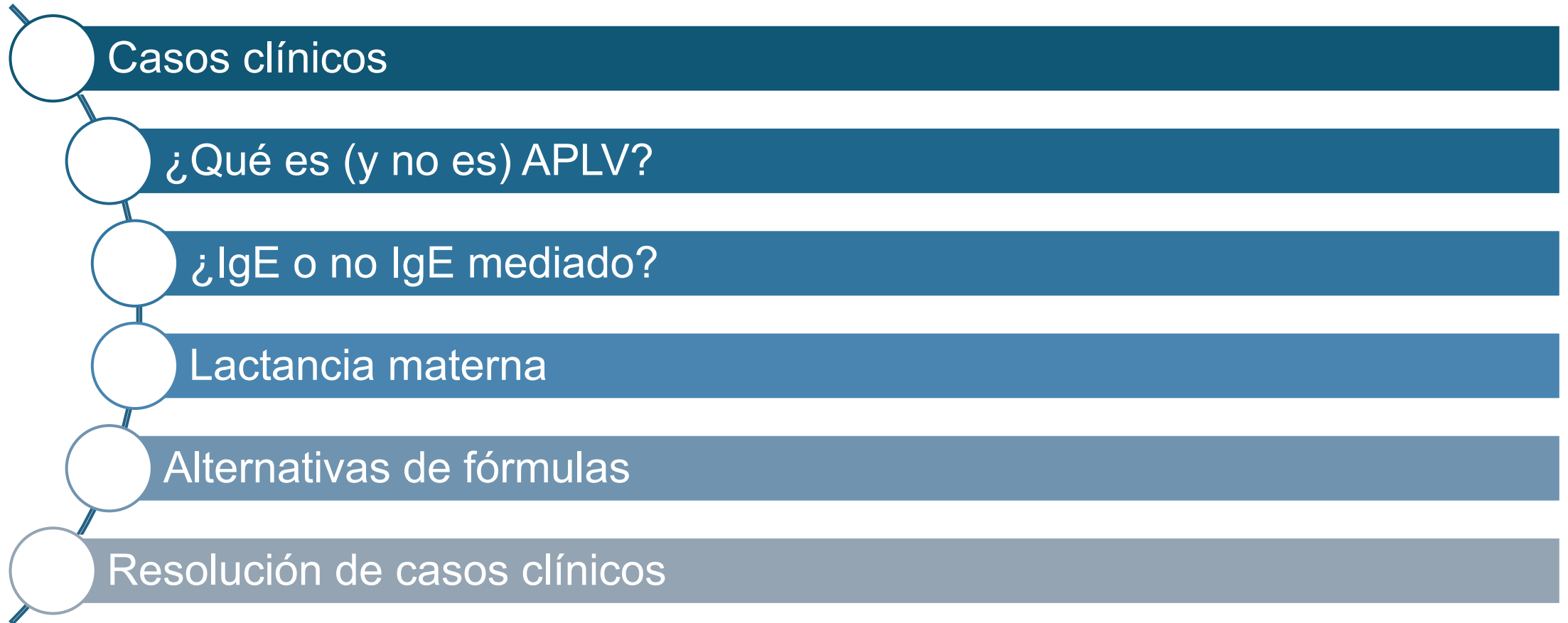
Dra. Javiera Berho

Inmunóloga Clínica

Hospital Luis Calvo Mackenna

Universidad de Chile

Hoja de ruta



Casos clínicos

Caso 1

- RNT 39 sem, sana
- 2 meses
- LME, uso fórmulas “comfort” SOS
- 24 horas de CEG, vómitos repetidos, diarrea profusa (hasta 20 pañales)
- SU: deshidratación severa, acidosis metabólica, hipokalemia
- Eutrófica, talla normal

Caso 2

- RNT 38 sem, sano
- 4 meses
- Lactancia mixta
- Desde 1º mes cólicos, irritabilidad, deposiciones líquidas, mucosas, en último mes con estrías de sangre intermitentes
- Sobrepeso, talla normal

Caso 3

- RNT 37 sem, sana
- 5 meses
- LME
- Con primera toma de fórmula de inicio presentó lesiones solevantadas eritematosas en cara y tronco a los 20 minutos
- Madre suspendió la fórmula. Resolvió el mismo día
- Eutrófica, talla normal



Alergia a la proteína de la leche de vaca



Prevalencia

An ESPGHAN Position Paper on the Diagnosis, Management, and Prevention of Cow's Milk Allergy

**Yvan Vandenplas, MD, PhD, †Ilse Broekaert, MD, ‡Magnus Domellöf, MD, PhD, §Flavia Indrio, MD, PhD,
¶Alexandre Lapillonne, MD, PhD, *Corina Pienar, MD, PhD, **Carmen Ribes-Koninckx, MD, PhD,
††Raanan Shamir, MD, PhD, †††Hania Szajewska, MD, PhD, †††††Nikhil Thapar, MD, PhD,
†††††Rut Anne Thomassen, MD, PhD, †††††Elvira Verdaci, MD, PhD, and †††Christina West, MD, PhD*

0,3-1% de los niños tendrían APLV

- Al año 90-100% de los niños con APLV no IgE y 57% de APLV IgE toleran la leche

Estudios con provocación oral doble ciego controlado

- Prevalencia <1%
- Percepción de los padres hasta un 10%

Clasificación



Síntomas gastrointestinales

50% de los lactantes tienen regurgitación, cólicos o constipación en primer año de vida

REFLUJO NO PATOLÓGICO NO REQUIERE ESTUDIO

- Lactantes entre 3 semanas y 12 meses con 2 o más regurgitaciones al día por 3 semanas o más
- SIN NÁUSEAS
- SIN HEMATEMESIS
- SIN APNEA
- SIN BAJO INCREMENTO PONDERAL
- SIN POSTURAS PATOLÓGICA
- SIN DIFICULTADES EN LA DEGLUCIÓN

¿CUÁNDO ESTUDIAR?

- Inicio < 1 semana de vida o > 6 meses
- NÁUSEAS
- HEMATEMESIS
- APNEA
- BAJO PESO
- DOLOR Y POSICIONES ANTIÁLGICAS
- SIGNOS DE TRASTORNO DE LA DEGLUCIÓN

Corregir frecuencias, volúmenes y preparaciones de formulas.
En caso de LME NO suspender lactancia, corregir posturas y evitar sobre
alimentación

REVIEW ARTICLE

Functional gastro-intestinal disorder algorithms focus on early recognition, parental reassurance and nutritional strategies

Yvan Vandenplas (yvan.vandenplas@uzbrussel.be)¹, Marc Berrings², Ilse Broekaert¹, Jackie Falzoner³, Frederic Gottrand⁴, Alfredo Guarino⁵, Carlos Lifschitz⁷, Paolo Lionetti⁸, Erik Oref⁹, Alexandra Papadopoulou¹⁰, Carmen Ribes-Korinda¹¹, Frank M. Ruemmele^{12,13}, Silvia Salvatore¹⁴, Raanan Shamir¹⁵, Michela Schappi¹⁶, Annamaria Staiano¹⁷, Hania Szajewska¹⁸, Nikhil Thapar¹⁹, Michael Wilscanski²⁰

Síntomas gastrointestinales

50% de los lactantes tienen regurgitación, cólicos o constipación en primer año de vida

CÓLICO EN EL LACTANTE NO REQUIERE ESTUDIO

- Llanto incontrolable por 3 hrs del día, al menos 3 veces por semana por al menos 3 semanas seguidas
- Más frecuente en el atardecer
- Buen incremento ponderal
- Sin asociación a dermatitis atópica ni otros hallazgos al examen físico
- Sin asociación a banderas rojas de reflujo gastroesofágico

EDUCAR sobre autolimitación del cuadro, signos de consulta urgencias
Lactantes con LME Lactobacillus reuteri
APOYO a la madre y cuidadores

REVIEW ARTICLE

Functional gastro-intestinal disorder algorithms focus on early recognition, parental reassurance and nutritional strategies

Yvan Vandenplas (yvan.vandenplas@uzbrussel.be)¹, Marc Berrings², Ilse Broekaert¹, Jackie Falzoner³, Frederic Gottrand⁴, Alfredo Guarino⁵, Carlos Lifschitz⁷, Paolo Lionetti⁶, Erik Oref⁸, Alexandra Papadopoulou⁹, Carmen Ribes-Korinda¹⁰, Frank M. Ruemmele^{11,12}, Silvia Salvatore¹⁴, Raanan Shamir¹⁵, Michela Schäppi¹⁶, Annamaria Staiano⁶, Hania Szajewska¹⁷, Nikhil Thapar¹⁸, Michael Wilczanski¹⁹

Síntomas gastrointestinales

50% de los lactantes tienen regurgitación, cólicos o constipación en primer año de vida

CONSTIPACIÓN DEL LACTANTE NO REQUIERE ESTUDIO

- 2 o menos defecaciones a la semana
- Historia de fecaloma y retención defecatoria
- Historia de pujo y tenesmo doloroso
- **DIFERENCIAR DE DISQUECIA DEL LACTANTE:** Depositiones dolorosas, pero de consistencia cremosa en <6 meses (mejora con defecación)

CONSTIPACIÓN COMO SINTOMA PATOLOGÍA ORGÁNICA

- Sospecha de Enfermedad de Hirschprung o fibrosis quística
- Baja de peso o mal incremento ponderal
- Pensar en asociación a alergia por proteínas de alimentos

EDUCAR a los cuidadores

Cambios en la dieta en caso de lactantes mayores de 6 meses

Lactulosa o uso de polietilenglicol

REVIEW ARTICLE

Functional gastro-intestinal disorder algorithms focus on early recognition, parental reassurance and nutritional strategies

Yvan Vandenplas (yvan.vandenplas@uzbrussel.be)¹, Marc Berrings², Ilse Broekaert¹, Jackie Falzoner³, Frederic Gottrand⁴, Alfredo Guarino⁵, Carlos Lifschitz⁷, Paolo Lionetti⁶, Erik Oref⁸, Alexandra Papadopoulou⁹, Carmen Ribes-Korinda¹⁰, Frank M. Ruemmele^{11,12}, Silvia Salvatore¹⁴, Raanan Shamir¹⁵, Michela Schappi¹⁶, Annamaria Staiano¹⁷, Hania Szajewska¹⁸, Nikhil Thapar¹⁹, Michael Wilschanski²⁰

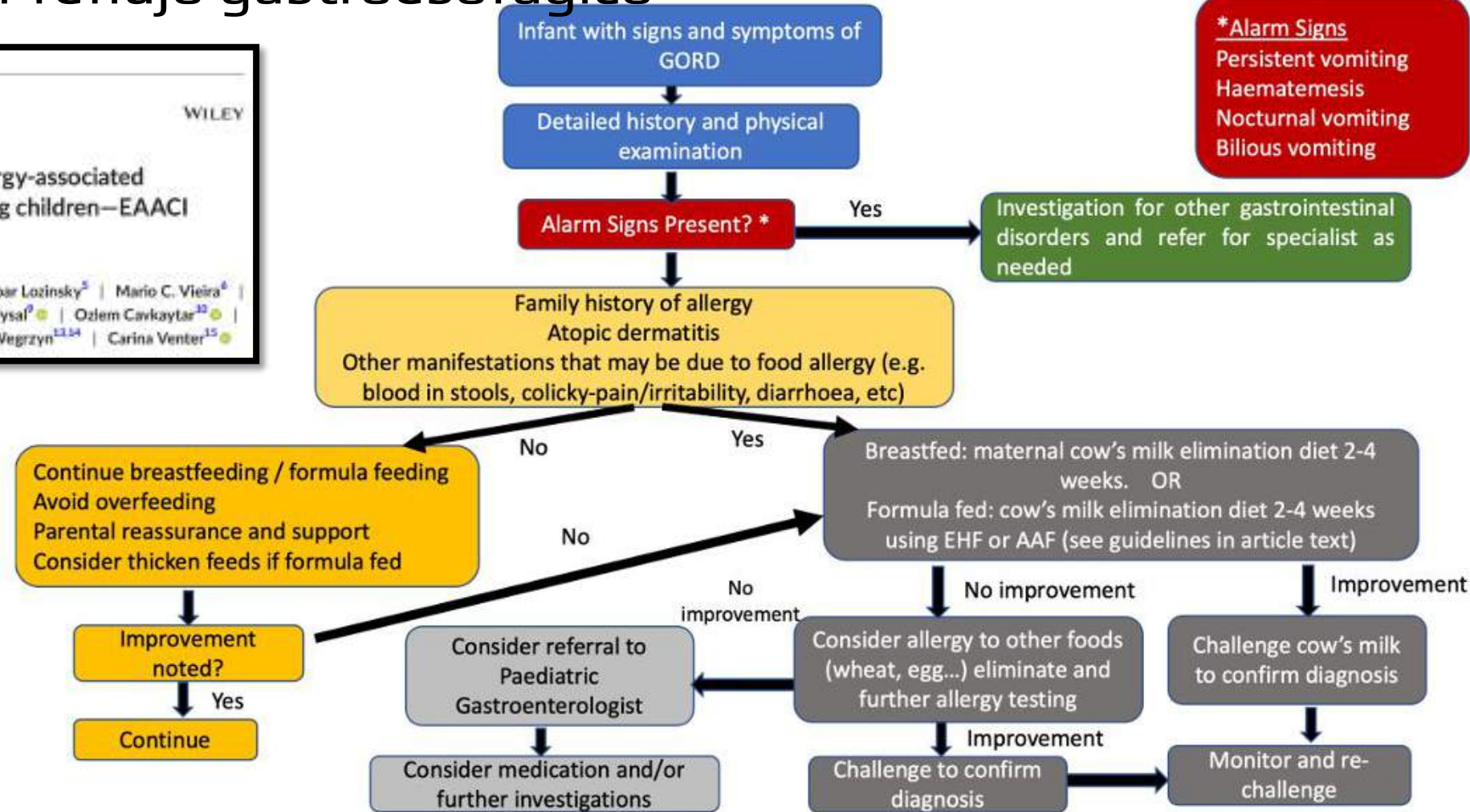


Clasificación



APLV trastornos de la dismotilidad

Enfermedad por reflujo gastroesofágico



***Alarm Signs**
 Persistent vomiting
 Haematemesis
 Nocturnal vomiting
 Bilious vomiting

APLV trastornos de la dismotilidad

Constipación

- Aumento de densidad de **MASTOCITOS** rectales cercanos a terminaciones nerviosas del mismo segmento.
- Pacientes con clínica de constipación y proctitis: biopsia compatible con aumento de infiltrado linfocitario y eosinófilos.

DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES □ DIAGNÓSTICO DE EXCLUSIÓN

- Retraso expulsión de meconio: Enf. Hirschprung y fibrosis quística
- Factores de riesgo: prematurez, hipotonía, retraso desarrollo psicomotor, alteraciones medulares
- CAMBIOS HÁBITOS ALIMENTARIOS
- DISQUECIA

Dieta de exclusión y contraprueba

Otros alérgenos: huevo, soya y trigo



APLV trastornos de la dismotilidad

Constipación



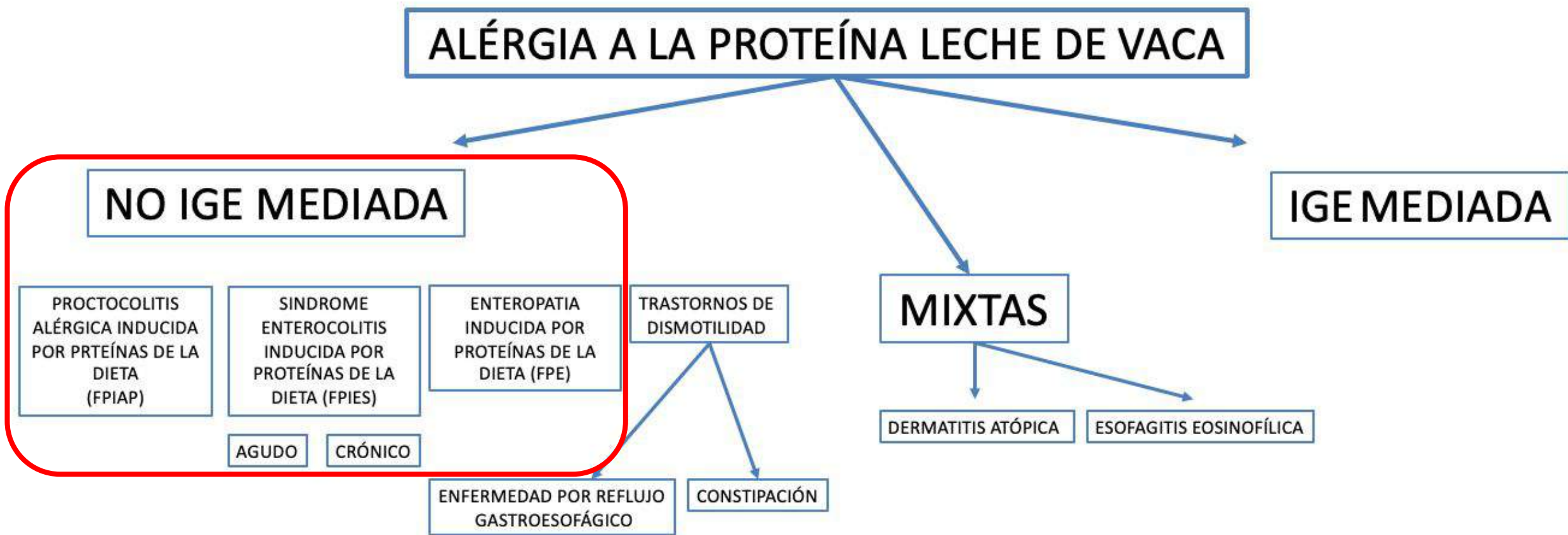
TABLE 1 Summary of guidelines with/without constipation as a possible symptom of non-IgE mediated food allergies.

General allergy guidelines	Presence of constipation as symptom	Cow's milk allergy specific guidelines	Presence of constipation as symptom
EAACI 2014 Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines ⁴	No	ESPGHAN guidelines ¹	Yes
South African Food Allergy Consensus Document ¹⁹	No	Chinese guidelines ²⁰	Yes
NIAID diagnosis and management of food allergy ²¹	No	DRACMA guidelines ²²	No
Japanese guidelines for food allergy ²³	No	Australian guidelines ²⁴	Yes
Managing Food Allergy - GALEN Guideline 2022 ²⁵	No	iMAP guidelines ²⁶	Yes
		Middle East Consensus guidelines ²⁷	Yes
		Hongkong guidelines ²⁸	Yes

Cardinal symptom, taken from Rome IV Criteria	Additional symptoms	Differential diagnoses
<p>Must include 1 month of at least 2 of the following in infants/children up to 4 years of age:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 2 or fewer defecations per week • History of excessive stool retention • History of painful or hard bowel movements • History of large-diameter stools • Presence of a large fecal mass in the rectum <p>In toilet-trained children, the following additional criteria may be used:</p> <ul style="list-style-type: none"> • At least 1 episode/week of incontinence after the acquisition of toileting skills • History of large-diameter stools that may obstruct the toilet 	<ul style="list-style-type: none"> • Failure on standard treatment for constipation • Excessive, painful straining followed by soft stools • Perianal rash (perianal erythema)^{51,52} • Anal fissures^{7,53} 	<p>Dyschezia, idiopathic constipation, Hirschsprung's Disease, coeliac disease, neurological conditions, hypothyroidism</p>



Clasificación



APLV no IgE mediada

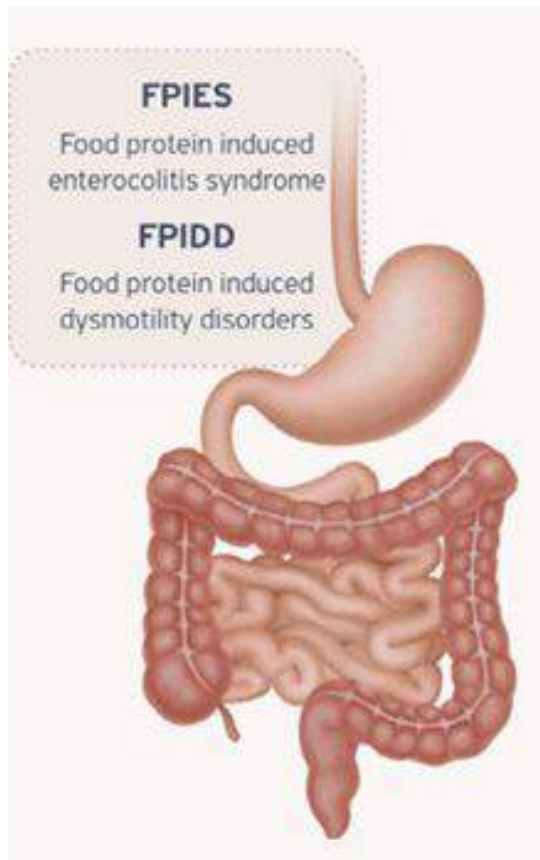
Protocolo colitis alérgica (FPIAP)



- DESCARTE DE OTRAS CAUSAS DE SANGRADO INTESTINAL
- ALERGIAS NO IGE MEDIADAS MÁS FRECUENTES EN LACTANTES ALIMENTADOS CON LACTANCIA MATERNA EXCLUSIVA
- 90% DE TOLERANCIA AL AÑO DE VIDA

APLV no IgE mediada

Enterocolitis inducida por proteínas alimentaria (FPIES)



AGUDO



FPIES AGUDO
1-4 horas posterior a la ingesta del alimento gatillante

Vómitos profusos y repetitivos

Letargia y palidez

Puede confundirse con sepsis, gastroenteritis, invaginación, crisis metabólicas

Recurrencia, en formas menos severas
vómitos y diarrea intermitente

CRÓNICO



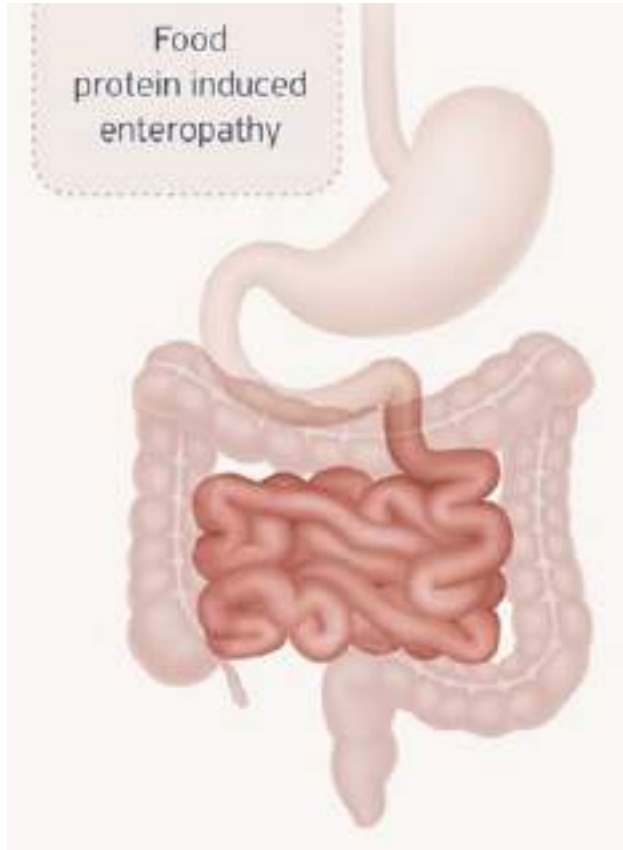
ATÍPICO



SENSIBILIZACIÓN IGE MEDIADA

APLV no IgE mediada

Enteropatía inducida por proteínas alimentarias (FPIE)



- Se cree que ha ido en disminución dado el avance de “formulas maternizadas”
- Inflamación de intestino delgado
- Diarrea, esteatorrea, vómitos aislados
- Bajo incremento ponderal
- Malabsorción intestinal: hipoproteïnemia, déficit nutricional en general
- En lactante alimentados con FORMULA.

Clasificación



APLV mixta

Esofagitis eosinofílica (EoE)

- Inflamación crónica TH2 alto
- Al menos 1 biopsia endoscópica de esófago con mas de 15 eosinófilos por campo
- Mas frecuente en hombres adultos (40 casos por 100.000 habitantes)
- En niños
 - > 6 años: disfagia, impactación alimentaria y síntomas de RGE
 - < 6 años: síntomas RGE + falla incremento ponderal y dificultades para alimentación efectiva
- Importante rol de los alimentos en la fisiopatología □ DIETAS DE EXCLUSIÓN
- Factores de riesgo:
 - Historia familiar de esofagitis eosinofílica
 - AA IgE mediadas (mayor probabilidad con AA múltiples)

APLV mixta

Dermatitis atópica (DA)

- Contexto atópico
 - **1/3 de los niños con DA presentan algún tipo de APLV confirmada**
 - **40-50% de los niños con APLV presentan DA**
- Mayor riesgo pacientes con alergia ige mediada
- En pacientes sin síntomas gastrointestinales no tiene dietas de exclusión, formulas hipoalergénicas ni contrapruebas

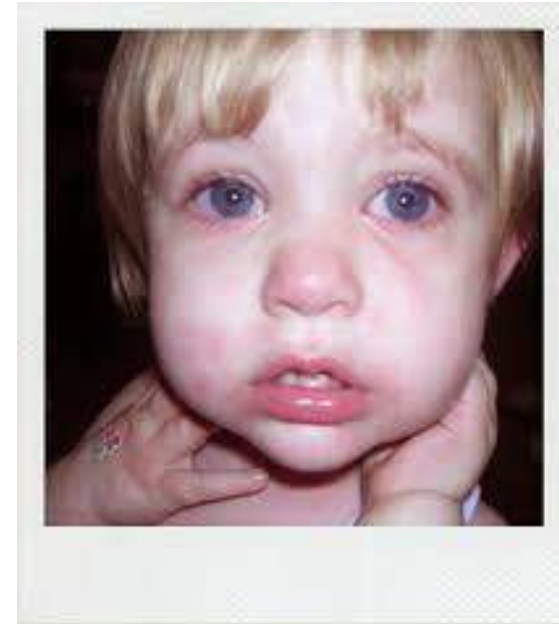
Clasificación



APLV IgE mediada

Urticaria, angioedema, anafilaxia

- Síntomas tras la primera hora de ingesta del alimento sospechoso
- Biomarcadores y estudio molecular
 - IgE específica leche
 - Caseína, Beta lactoalbúmina, Alfa lactoglobulina
- LECHE principal alérgeno de la edad pediátrica
- Rol de “step ladder” e inmunoterapia oral



Casos clínicos: ¿cuál es el diagnóstico más probable?

Caso 1

- RNT 39 sem, sana
- 2 meses
- LME, uso fórmulas “comfort” SOS
- 24 horas de CEG, vómitos repetidos, diarrea profusa (hasta 20 pañales)
- SU: deshidratación severa, acidosis metabólica, hipokalemia
- Eutrófica, talla normal

FPIES

Caso 2

- RNT 38 sem, sano
- 4 meses
- Lactancia mixta
- Desde 1º mes cólicos, irritabilidad, deposiciones líquidas, mucosas, en último mes con estrías de sangre intermitentes
- Sobrepeso, talla normal

FPIAP

Caso 3

- RNT 37 sem, sana
- 5 meses
- LME,
- Con primera toma de fórmula de inicio presentó lesiones solevantadas eritematosas en cara y tronco los 20 minutos
- Madre suspendió la fórmula. Resolvió durante el mismo días

APLV IgE



Casos clínicos: evolución

Caso 1

- Hospitalizada por shock hipovolémico vs séptico
- Estudio infeccioso (-)
- Se mantuvo con FpH, persistiendo diarrea con necesidad de DVA
- Colonoscopia: hallazgos sugerentes de colitis ulcerosa
- Estudio y panel IDP (-)

Caso 2

- Dieta de exclusión extensa a madre, sólo comiendo leche de cabra, pollo, arroz, frutos secos, verduras y algunas frutas.
- Compra en supermercado y a granel
- Mejoría parcial inicial, deposiciones con moco y sangre intermitente

Caso 3

- Mantuvo LME
- A los 7 meses probó puré: eritema generalizado, retracciones subcostales, cianosis peribucal
- Urgencias: SBT, NBZ con adrenalina, AH1 y corticoides sistémicos
- sIgE leche de vaca >100, caseína >100



¿Cuál es el mejor alimento para un lactante?

- **Lactancia materna (LM)**
- Exclusiva hasta los 6 meses de edad
- Frecuente excreción de PLV en la LM, pero en cantidades variables y pequeñas
- En APLV no IgE puede ser necesaria dieta de exclusión a la madre, principalmente en proctocolitis (hasta 50% de FPIAP)



¿Qué característica debe cumplir una fórmula para su uso en APLV?

Fórmula hipoalergénica

Fórmula tolerada por 90% o más de los lactantes y niños con APLV confirmada, con un 95% confianza en RCT



¿Qué alternativas a la LM son adecuadas en lactantes con APLV?

	Protein	Carbohydrate	Lipids	Additional information
Extensively cow's milk hydrolyzed formula	Peptides from hydrolyzed cow's milk proteins [whey and/or casein with MW < 3000 Da (mostly <1500 Da) and free amino acids]	Glucose polymers Some contain lactose	5%–50% MCT	1º línea en mayoría de los casos
Amino acid-based formula	Mixture of free synthetic essential and non-essential amino acids.	Glucose polymers Lactose free	10%–50% MCT	
Soy-based formula Discutible	Isolated soy protein, native or enzymatically hydrolyzed, supplemented with amino acids (methionine, taurine, and carnitine)	Glucose polymers Lactose free		Phytate and isoflavones
Rice-based formula	Hydrolyzed rice proteins supplemented with essential AA (threonine, lysine, tryptophan, taurine) and carnitine	Glucose polymers Lactose free		Check arsenic content

MCT = medium chain triglycerides.

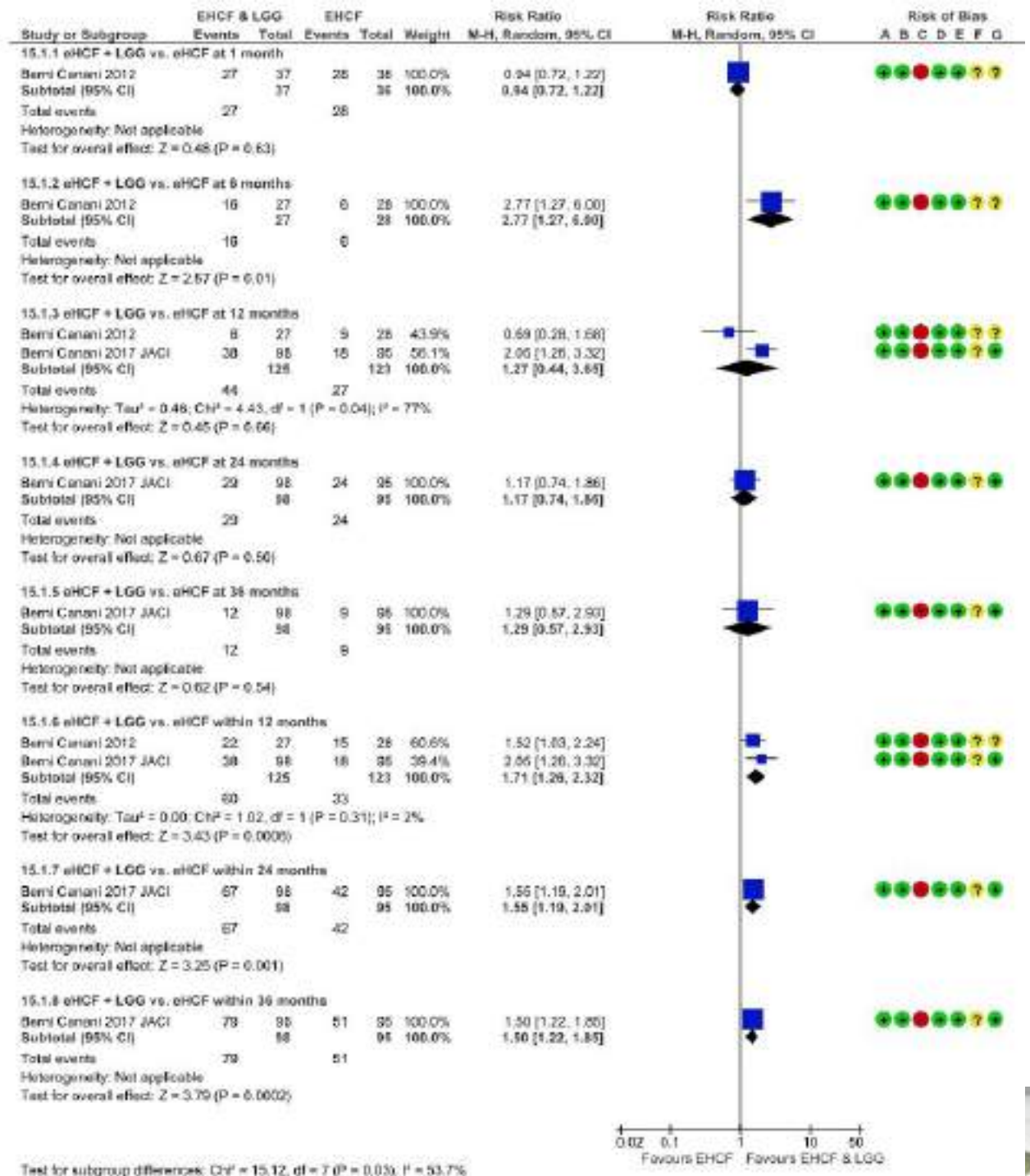


¿Qué caracteriza a las fórmulas extensamente hidrolizadas (FeH)?

- En base a caseína y/o suero de leche de vaca
- Sometida a **hidrólisis enzimática y ultrafiltración**
- Péptidos de cadena corta **< 3000 Da**
- Enriquecida con:
 - Hidratos de carbono: polímeros glucosa y/o sacarosa
 - Ácidos grasos: mezcla aceites vegetales
 - Micronutrientes

¿FeH con o sin probióticos?

- No hay diferencias significativas para recomendar una FeH sobre otra
- Pre, pro y simbióticos no han demostrado cambiar su eficacia



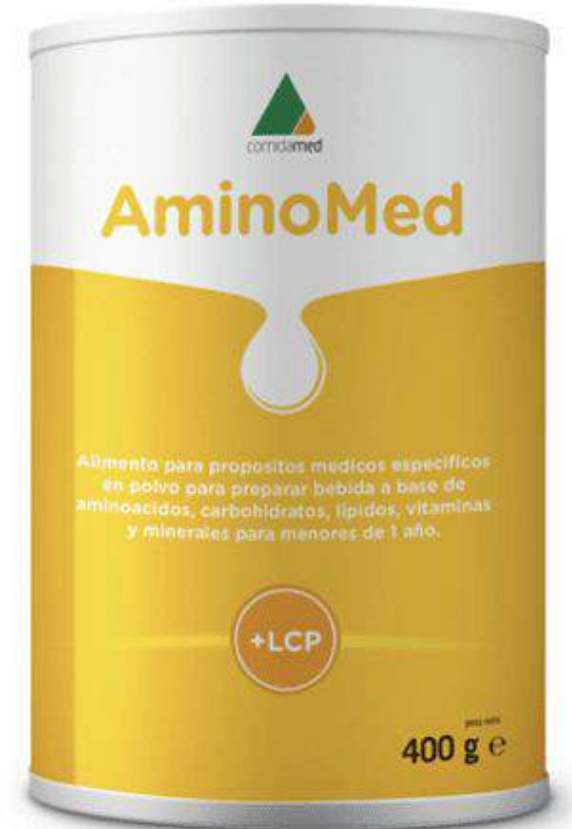
FeH disponibles en Chile



¿Qué caracteriza a las fórmulas aminoacídicas (FAA)?

- Son fórmulas sintéticas
- **Aminoácidos libres**, de fuentes diferentes de las PLV
- Enriquecidas con:
 - Maltodextrina
 - Triglicéridos de cadena media
 - Ácidos grasos de cadena larga

FAA disponibles en Chile



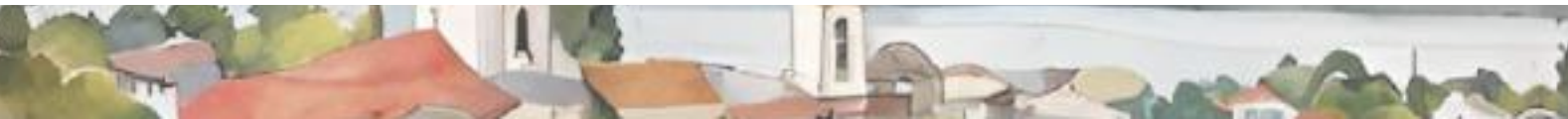
¿Qué caracteriza a las fórmulas hidrolizadas de arroz?

Características

- No contiene PLV
- Ricas en AA esenciales, enriquecidas con los faltantes (propios de LM):
 - Lisina, treonina, triptófano
 - Otros micronutrientes

Preocupaciones

- Deben declarar contenido de **arsénico** dentro del rango de seguridad de la OMS
- **DMO** futura, faltan estudios a largo plazo
- Menos estudiadas que FeH
- No hay estudios que comparen con FAA en casos que no toleran FeH



¿Qué caracteriza a las fórmulas en base a soya?

Características

- Proteínas distintas de PLV
- Enriquecidas con AA y otros micronutrientes:
 - Metionina, taurina, carnitina
 - Hierro, zinc, calcio, fósforo
- Toleradas por mayoría de APLV IgE mediadas
- Mejor sabor y menor costo

Preocupaciones

- En APLV no IgE hay riesgo de desarrollar alergia a soya
- Incremento ponderal inferior a FeH y FAA
- Potenciales efectos hormonales
 - Atribuido a isoflavones
 - Demostrado en modelos animales, no en humanos
 - Mayor riesgo en pacientes con hipotiroidismo congénito

¿Qué alternativas **NO** son adecuadas en lactantes con APLV?

Fórmulas parcialmente hidrolizadas

Leches de otros mamíferos

Jugos vegetales

- soya, almendra, avellana, arroz, coco y otros

¿Por qué NO fórmulas parcialmente hidrolizadas (FpH)?

- Péptidos con PM < 5000 Da
- Presencia de epítopes susceptibles de ser reconocidos por el sistema inmune y generar reacción
- Riesgo de recurrencia y/o persistencia de síntomas alérgicos

¿Por qué NO leche de otros mamíferos?

- Riesgo de reactividad cruzada con leche de vaca por similitud estructural de sus proteínas
 - Mayor con oveja y cabra
 - Menor con burra, yegua y camello
- Algunas no están pasteurizadas
- Mayoría no están adaptadas
- No cumplen requisitos nutricionales para lactantes

¿Por qué NO jugos o bebidas vegetales?

- No son leches (no provienen de una glándula mamaria)
- No cumplen requerimientos nutricionales de lactantes
- Contenido de calcio es variable y de absorción desconocida, presumiblemente baja
- Hipocalóricas bajo lo recomendado para la edad
- Potencial uso en >2 años con asesoría nutricional

Jugos o bebidas vegetales

Milk Type	Calories (per 100 mls)	Fat (g)	Protein (g)	Carbohydrates (g)	Dietary Fiber (g)	Added sugar (g)	Calcium (mg)	Vitamin D (mcg)	Potassium (mg)	Vitamin B12 (mcg)
Oat milk	34-68	0.6-4	0.8-3.4	4.6-10.5	0-0.8	0-7.2	51.1-194.1	0.8-1.9	56.1-173	0-1
Soy milk	30-55	1.5-2.5	3-5.1	1.3-7.6	0-1.3	0-2.1	16.9-189.9	0-2.1	0-181.4	0-1.3
Almond milk	15-55	1-4.6	0.4-2.1	0.4-3.4	0-0.4	0-3	3-189.9	0-2.1	0-71.7	0
Hazelnut milk	13-69	1.3-3.8	0-0.8	0.4-13.9	0-0.4	0-5.5	0-51.9	0-0.8	0-44.3	0
Cashew milk	11-55	0.8-4.2	0-1.7	0.4-3.4	0	0-2.1	6.3-189.9	0-1.1	0-63.3	0-1.3
Walnut milk	17-51	1.5-4.6	0.4-1.3	0.4-2.1	0-0.4	0-1.7	10.1-189.9	0-2.1	32.5-54.9	0
Pea milk	30-59	1.9	3.4	0-7.2	0-0.4	0	194.5-198.3	2.5	189.5-189.9	1.1
Coconut milk	19-46	1.9-4.6	0-0.4	0.4-3.8	0-0.4	0-3	0-194.1	2.5	0-71.7	0-1.3
Sesame milk	38-68	2.1-3.8	1.7-3.4	0.8-8.4	0-1.3	0	32.9-164.6	2.5	0-80.2	0
Hemp milk	21-59	2.1-3.4	0.8-1.7	0.4-8	0-0.4	0-5.1	111-164.6	2.5	0-61.2	0-0.4
Rice milk	30-51	1.1	0-0.4	4.6-9.7	0	0	12.7-164.6	2.5	0-16.9	0-0.3
Tigernut (Chufa) milk	56-84	2.1-2.5	0.4	9.7-13.5	0	0-13.1	0	2.5	0	0
Quinoa milk	29	1.3	0.4	3.4	0	0	0	2.5	0	0

Entonces, ¿qué fórmula sugerimos en lactantes?

Clinical presentation	DRACMA ³	BSACI Guidelines ⁹	NIAID US Guidelines ¹⁴	ESPGHAN ^{13,95}
Anaphylaxis	AAF	AAF	No specific recommendation	AAF
Acute urticaria or angioedema	EHF	EHF	No specific recommendation	EHF
Atopic eczema/AD	EHF	EHF	No specific recommendation	EHF
EoE	AAF	AAF	The NIAID guidelines acknowledge that trials in EoE have shown symptom relief and endoscopic improvement in almost all children on AAF/elemental diet, though no specific recommendation on formula choice is made	AAF (as specified by current ESPGHAN guidelines on EoE)
Gastroesophageal reflux disease	EHF	EHF	No specific recommendation	EHF
Cow's milk protein–induced enteropathy	EHF	EHF unless severe in which case AAF	No specific recommendation	EHF but AAF if complicated by faltering growth
FPIES	EHF	AAF	Hypoallergenic formulas are recommended	EHF
Proctocolitis	EHF	EHF	No specific recommendation	EHF

Entonces, ¿qué fórmula sugerimos en lactantes?

FeH o
hidrolizada arroz

- 1º línea mayoría APLV IgE y no IgE

FAA o
hidrolizada arroz

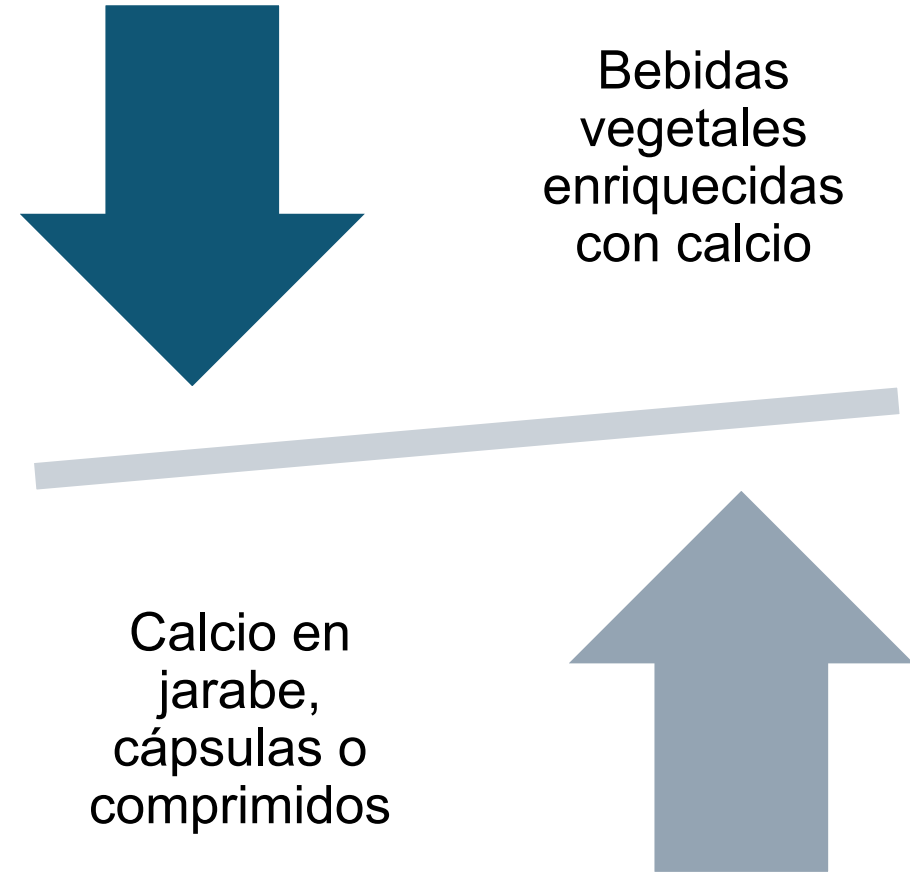
- 2º línea APLV IgE y no IgE
- 1º línea para anafilaxia y EoE

En base a soya

- APLV IgE
- Motivos palativos y/o económicos

¿Hay otras alternativas en >2 años con APLV?

- Suplementación de calcio
- Asegurar otros aportes de nutrientes con alimentación complementaria



Casos clínicos: ¿qué fórmula indicamos?

Caso 1

- FPIES grave

FeH o FAA

Caso 2

- FPIAP

LM con dieta
correcta o

FeH

Caso 3

- APLV IgE
mediada con
anafilaxia

FAA



Conclusions

Cow's milk avoidance during breast feeding may be required – but is rare



Plant-based beverages can be used in older children – ideally following a dietetic assessment

Milks from other mammals are not recommended due to cross-reactive and nutritional reasons



Lifestyle factors should be considered and discussed

Provide written information



A specialized formula is recommended for infants under 1 year who are not breast fed or need a supplement formula



Nutrition Facts

A stylized illustration of a Nutrition Facts label with various bars and text.

Information on food labels that are nationally relevant should be provided

Growth and nutrition should be monitored



Provide guidance on locally available and culturally appropriate substitute foods

Individual tolerance levels such as baked milk should be taken into account





Lo que hay que saber de APLV y la elección de fórmulas

Dra. Nicole Hunt

Inmunóloga Clínica

Hospital Exequiel González Cortés

Clínica Dávila

Dra. Javiera Berho

Inmunóloga Clínica

Hospital Luis Calvo Mackenna

Universidad de Chile