

Intolerancia a proteínas de leche de vaca

Behi esnearen proteineiko intolerantzia

A. Sojo

Hospital de Cruces. Barakaldo, Bizkaia.

INTRODUCCIÓN

La situación clínica resultante de una respuesta anómala en determinados individuos tras la ingestión de alimentos, es un hecho conocido y frecuente. En la primera infancia la leche de vaca (LV) es el alimento que mayor número de reacciones adversas produce y posiblemente constituye uno de los mejores modelos para su estudio. Sus proteínas (PLV) pueden dar lugar a diferentes tipos de reacciones siendo esta patología tributaria, entre otros, de alergólogos y gastroenterólogos, circunstancias que pueden explicar, al menos en parte, la falta de unanimidad sobre la terminología a utilizar, lo que puede conducir a su vez a concepciones erróneas.

El concepto de «reacciones adversas alimentarias» no es de fácil definición dado que concierne a toda respuesta anormal a los alimentos. A lo largo del tiempo se han ido realizando diferentes clasificaciones y en 1994 la Academia Europea de Alergia e Inmunología Clínica sugiere la expuesta en la figura 1. Las tóxicas están producidas por sustancias naturalmente presentes o contaminando alimentos y las no tóxicas son dependientes de la susceptibilidad del individuo, pudiendo ser causadas por reacciones mediadas por el sis-

tema inmunológico (alergia) o por reacciones no mediadas inmunológicamente (intolerancia). A su vez, la alergia incluye reacciones mediadas por IgE y no mediadas por IgE y las no inmunológicas están comprobadas con una historia clara y un test de provocación⁽¹⁾.

En general, podemos decir que cuando se demuestra un mecanismo inmunológico está justificado emplear el término de alergia. El de intolerancia a proteínas de la leche de vaca (IPLV) es más descriptivo, más genérico, considerándose ésta simbólicamente como un gran paraguas bajo el que se cobijan diferentes cuadros clínicos, entre los cuales destaca la enteropatía sensible a proteínas de leche de vaca (ESPLV), término reservado para aquellos casos en los que se ha demostrado una lesión de la mucosa intestinal. Este amplio término de IPLV incluye una serie de síntomas que aparecen tras la ingestión de LV y que pueden afectar al tracto gastrointestinal, a la piel y al aparato respiratorio, así como causar otros síntomas generales: shock, letargia, irritabilidad, fatiga, disturbios del sueño, anemia, etc., e incluso se ha relacionado con la muerte súbita del lactante. Estos cuadros se producen como consecuencia de diferentes reacciones, tanto de tipo inmunológico, como no⁽²⁾.

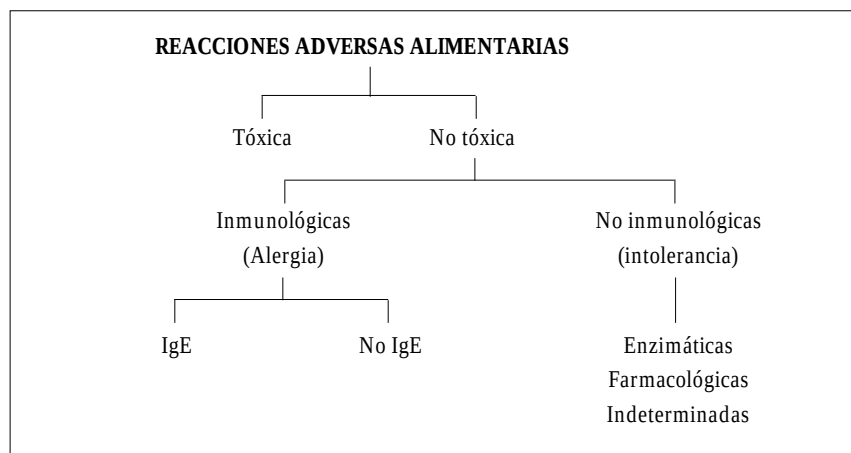


Figura 1. Reacciones adversas alimentarias.

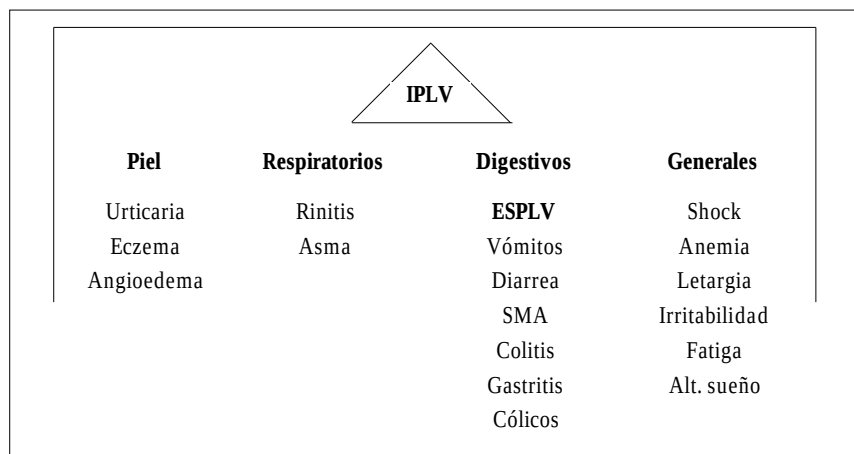


Figura 2. Cuadros clínicos.

DEFINICIÓN

Alergia digestiva. Síndrome clínico caracterizado por el comienzo de una serie de síntomas tras la ingestión de un alimento, siendo el mecanismo responsable una reacción inmune del tracto gastrointestinal.

IPLV. Síndrome clínico resultante de la sensibilización a una o más proteínas contenidas en la LV que han sido absorbidas íntegras a través de la mucosa de intestino delgado.

ESPLV. Síndrome transitorio del niño caracterizado por una lesión de la mucosa intestinal de grado variable cuando la dieta contiene PLV que desaparece al retirarlas y reaparece tras la provocación con las mismas.

INCIDENCIA

Es difícil de estimar, ya que al no existir uniformidad de la terminología aplicada a la hora de definir los diferentes cuadros se encuentran importantes variaciones que están en relación con factores, como los antecedentes hereditarios, los hábitos alimenticios, los criterios diagnósticos o el tipo de población estudiada.

En la literatura se mencionan cifras va-

riables oscilando las situaciones de intolerancia a la leche entre el 0,3 y 7,5%⁽³⁻⁵⁾. En nuestra serie de pacientes⁽⁶⁾ se estima en el 0,78 por mil RN vivos, con una tasa entre 1,36 y 0,17 en los años 1977-1986. Se observa en los últimos años un descenso y ello se piensa que está en relación con situaciones, como son el aumento de la proporción de niños que reciben lactancia materna, así como una mayor duración de ésta, la disminución de las gastroenteritis agudas (GEA) y otros cuadros concomitantes que aumentan la permeabilidad intestinal a las macromoléculas, facilitando la sensibilización a proteínas extrañas y fundamentalmente la utilización de leches adaptadas menos antigénicas que las antiguas fórmulas⁽⁶⁻⁸⁾. Más recientemente en un estudio holandés se estima una incidencia del 2,8%⁽⁹⁾.

PATOGENIA

No es bien conocida, pero diversas observaciones clínicas nos permiten especular sobre la existencia de una serie de factores etiopatogénicos que intervienen en su desarrollo, y que se reflejan en la figura 3. Entre los factores básicos o predisponentes destacan la inmadurez en el manejo de antígenos; la inmadurez en el desarrollo de la

FACTORES BÁSICOS:

- Inmadurez en el manejo de antígenos
- Inmadurez en el desarrollo de la tolerancia oral:
 - Fisiológica (edad)
 - Trisomía 21
 - Prematuridad
 - Déficit IgA
- Alimentación con antígenos potentes

FACTORES DESENCADENANTES:

- Antecedentes familiares atópicos
- GEA
- Enf. gastrointestinales
- Cirugía abdominal
- Malnutrición

Figura 3. Patogenia.

tolerancia oral, en parte condicionada por la edad en la que aparece la enfermedad, y en parte por otras situaciones que acentúan esta inmadurez, como son la prematuridad, la trisomía 21 o el déficit de IgA; y, sobre todo la alimentación con antígenos potentes, como son los presentes en la LV. Entre los factores desencadenantes destacan la alergia alimentaria hereditaria, la GEA y otros procesos gastrointestinales, la cirugía abdominal y procesos no bien conocidos, como la malnutrición, que pueden alterar los mecanismos de defensa del intestino^(7,10). Todos ellos actúan en un momento propicio, los primeros meses de vida, induciendo el proceso que va a hacer que se lesione el intestino y se desarrolle la enteropatía.

PATOLOGÍA

La lesión de la mucosa de intestino delgado es por definición el hecho central de la enteropatía⁽¹¹⁾. En muchos casos encon-

tramos una lesión similar a la de la enfermedad celíaca, que, sin embargo, presenta algunas características. Es «parcheada», no uniforme, de distribución irregular y grado variable⁽¹²⁾. Los estudios morfométricos demuestran que el espesor de la mucosa es menor y las criptas son más cortas que en la enfermedad celíaca, pero con una actividad mitótica más vigorosa, lo que indica una destrucción más rápida de los enterocitos⁽¹³⁾. En general la lesión no es tan grave pero en ocasiones es indistinguible.

Otra característica es que se produce muy rápidamente tras ingestión de leche⁽¹¹⁾. También se encuentra incremento de eosinófilos en lámina propia, aunque esta observación no se ha comprobado en todos los pacientes⁽¹⁴⁾, y aumento de linfocitos intraepiteliales^(5, 15), pero no tanto como en la enfermedad celíaca. En los casos de afectación cólica existe incremento de eosinófilos en la lámina propia.

CLÍNICA

Es un proceso no descrito en la edad adulta y que es de carácter transitorio tolerando los pacientes la LV antes de los 2-3 años de vida, aunque se han observado casos excepcionales que se han prolongado hasta edades más tardías^(5, 6, 16). La sintomatología clínica suele desarrollarse en los 6 primeros meses de vida, comenzando en la mayoría de los casos en los 3 primeros⁽⁶⁾, aunque en fechas más recientes se ha comunicado un retraso en la edad de diagnóstico con aparición más tardía de la enfermedad⁽⁷⁾.

Pueden existir antecedentes familiares de atopia y en casi todas las series, incluida la nuestra, son relativamente frecuentes los cuadros previos de GEA, enterocolitis necrotizante, prematuridad, etc.^(5, 6).

El comienzo puede ser agudo o crónico, desarrollándose el proceso después de

la introducción de LV en la alimentación. Si el niño continúa con leche materna como parte del aporte de su dieta, los síntomas pueden ser escasos o incluso inexistentes. En algunos casos⁽¹⁰⁾, recibiendo únicamente lactancia materna el niño puede presentar síntomas, que, generalmente, son benignos, debido a que en esta situación la sensibilización a las PLV se produce al ser absorbidas íntegras en el intestino de la madre y ser vehiculizadas por su leche (de ahí el retirar el aporte de leche y derivados a la madre).

El cuadro más frecuente es el de comienzo con vómitos y diarrea indistinguible a veces de una GEA, apareciendo en otros casos los síntomas tras un episodio de gastroenteritis. Es raro que el proceso debute como un shock o pseudocolapso, siendo esta situación más frecuente durante las pruebas de provocación. El síndrome crónico suele manifestarse como diarrea crónica y fallo de crecimiento con evidencia de malabsorción⁽¹⁵⁾, pudiendo también presentarse en ocasiones en forma de diarrea mucosanguinolenta (colitis) remediando a la enfermedad inflamatoria intestinal^(17, 18).

Otros síntomas digestivos que pueden aparecer son los cólicos, involucrados en esta entidad, aunque el mecanismo inductor permanece poco claro⁽¹⁹⁾, la afectación gástrica⁽²⁰⁾, y más recientemente se ha descrito la asociación con estreñimiento⁽²¹⁾, reflujo gastroesofágico⁽²²⁾ y metahemoglobinemias⁽²³⁾.

Son hallazgos frecuentes la malnutrición y la deshidratación. La malabsorción de azúcares se explica por la lesión de la pared intestinal con alteración de las disacaridasas y de los mecanismos de transporte de azúcares, y la presencia de sangre también es frecuente, pudiendo todo ello formar parte del síndrome postenteritis^(6, 24).

Todas estas características clínicas nos dibujan el «retrato robot» del enfermo con IPLV: «Niño con lactancia artificial, en ge-

neral menor de 3 meses, malnutrido y con cuadro de diarrea, vómitos y en ocasiones deshidratación que no responde a la alimentación con fórmulas que contengan PLV».

Está descrita la asociación a intolerancia a otros alimentos, como la soja, arroz, pollo, pescado y huevo⁽²⁵⁻²⁷⁾, siendo la más frecuente la de soja. Todo ello nos conduce a hablar de una entidad más amplia, la «enteropatía sensible a alimentos». El niño se hace intolerante a la proteína que ingiere y obviamente la PLV es la más frecuentemente implicada. Probablemente por esta misma razón la soja es el segundo alimento implicado, ya que ha sido el sustitutivo más utilizado de la LV, dándose en la literatura tasas de hasta el 50%. En nuestra experiencia, el 16,5% de los pacientes presentaban intolerancia asociada a otros alimentos⁽⁶⁾.

DIAGNÓSTICO

Debe basarse, sobre todo, en la historia clínica, ya que no existe ningún examen biológico que permita establecerlo de manera irrefutable. La mejoría clínica tras la retirada de la LV y la recaída tras su reintroducción, son las condiciones mínimas para establecer el diagnóstico de IPLV. La demostración de lesión intestinal nos permite hablar de ESPLV^(11, 28).

Algunos autores han utilizado las biopsias intestinales pre y postprovocación con leche para apoyar aún más el diagnóstico y evidenciar la enteropatía⁽²⁹⁾. No obstante, en la práctica clínica no es necesario realizarlo aunque sí puede ser interesante desde la perspectiva de la investigación.

Transcurrido el tiempo de normalización clínica y morfológica de la mucosa intestinal se realiza la provocación, siempre que el paciente no presente riesgo de anafilaxia o hipersensibilidad tipo I, con tomas

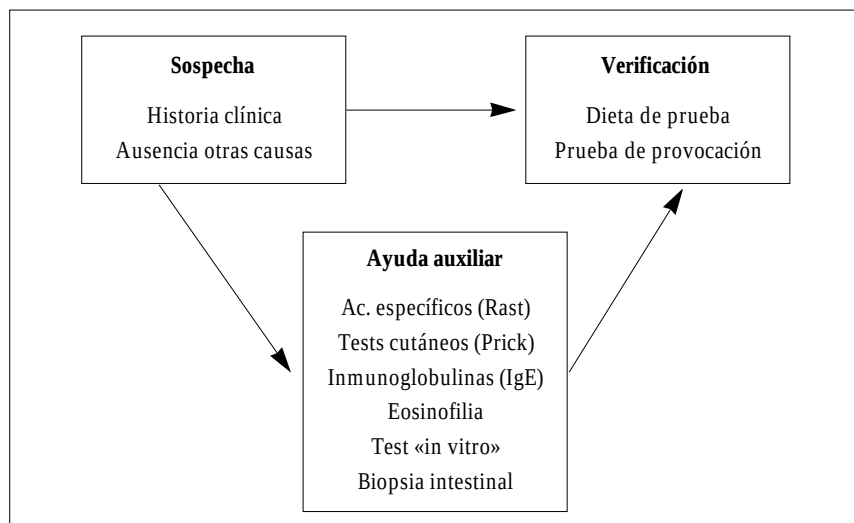


Figura 4. Diagnóstico.

PREVENCIÓN:

- Incrementar lactancia materna
- Hidrolizados proteicos

TRATAMIENTO:

- Retirada de LV y derivados
- Eliminación de otros posibles alérgenos
- Fórmulas alternativas:
 - F. altamente hidrolizadas (semielementales)
 - F. de soja
 - F. caseras a base de carne
 - F. elementales

Figura 5. Prevención y tratamiento.

crecientes y consecutivas de leche, permaneciendo el paciente bajo vigilancia y control en previsión de la sintomatología que pueda presentar. En nuestra experiencia los síntomas más frecuentes durante la provocación fueron vómitos (82%) y diarrea (70%), que en el 67% de los casos aparecieron en las 12 primeras horas⁽⁶⁾.

El rast o la positividad de las pruebas cutáneas evidencian hipersensibilidad a las PLV de tipo I mediada por reagentes, y suele estar presente en algunos casos de intolerancia, existiendo autores que estiman la frecuencia de la asociación de enteropatía y signos de atopia en aproximadamente el 30% de sus pacientes⁽⁵⁾.

En la figura 4 se refleja esta sistemática diagnóstica.

TRATAMIENTO

Obviamente la lactancia materna es la mejor prevención^(30,31). Puede reducir la incidencia de reacciones adversas, por las siguientes razones: a) reduce la exposición a proteínas que están presentes en las fórmulas; b) mejora la maduración de la barrera intestinal y, por tanto, reduce la ab-

sorción de macromoléculas; c) reduce la frecuencia de infecciones que pueden actuar como coadyuvantes; d) por la presencia de factores antiinflamatorios en ella. Si es posible debe prolongarse cuando menos hasta los 6 meses, tratando de evitar la enfermedad, que, como sabemos no comienza después de esta edad. Las técnicas de reintroducción pueden ayudar a mantenerla el tiempo necesario para evitar la introducción de PLV en edades en las que la absorción de macromoléculas sea todavía importante.

El tratamiento (Fig. 5) consiste en la completa eliminación de las PLV de la dieta, así como de otros antígenos capaces de desarrollar este síndrome⁽⁷⁾ y en la utilización de fórmulas alternativas. Estas fórmulas han de reunir las siguientes características entre otras: a) que no tengan reactividad cruzada con las PLV; b) ausencia completa de PLV intactas, y c) nutricionalmente adecuadas⁽²⁸⁾, disponiendo de cuatro tipos:

1. Fórmulas semielementales o altamente hidrolizadas (FH)

Son aquellas cuyas proteínas han sufrido un alto grado de hidrólisis mediante

diferentes técnicas (calor, tratamiento enzimático, ultrafiltración, etc.), de manera que entre el 85 y 100% de los péptidos tienen Pm inferiores a 5.000 daltons. Otra característica es que no contienen lactosa, aportando dextrinomaltosa, como fuente hidrocabonada y los lípidos en forma de MCT fundamentalmente. Es de señalar que últimamente existen fórmulas con pequeña cantidad de lactosa. Dependiendo de la proteína de la que se parta se clasifican en: a) FH de caseína (Pregestimil, Nutramigen); b) FH de proteínas séricas (Alfaré, Peptinaut junior, Almirón pepti); c) FH de caseína y proteínas séricas (Damira, Nieda), y d) FH de soja y colágeno de buey (Pregomin).

Las FH, fundamentalmente las de caseína, vienen utilizándose desde hace años y hay acuerdo casi unánime de que constituyen el tratamiento de elección para las enteropatías sensibles a alimentos, demostrándose también su eficacia en las manifestaciones gastrointestinales de la alergia alimentaria. Debido a que la ESPLV se asocia con frecuencia a intolerancia a la lactosa, ésta debe ser eliminada, sobre todo, en la primera fase del tratamiento mientras se recupera la mucosa intestinal (las fórmulas

FH ya hemos comentado que no llevan lactosa). En los cuadros de alergia producidos por una reacción tipo I, ya que no existe lesión intestinal, no sería necesario retirarla, pudiendo ser interesante la utilización de las fórmulas que la contienen, pues como sabemos, este carbohidrato es un nutriente de gran importancia.

Han sido referidos casos de reacciones adversas tras la administración de fórmulas de caseína y de proteínas séricas⁽³²⁻³⁷⁾, y de hecho, diferentes estudios han demostrado cierta capacidad alergénica residual⁽³⁸⁾ y por ello han de administrarse siempre bajo control médico. En estos casos es obligado cambiar a una fórmula con diferente origen de la proteína o bien utilizar una elemental. Si se presentase el caso de intolerancia a los polímeros de glucosa⁽³⁹⁾ se utilizaría una fórmula exenta de ellos como es la 3233 A.

Nutricionalmente son adecuadas y se ha observado que el desarrollo ponderoestatural en los lactantes alimentados con ellas es comparable al de los lactantes alimentados con lactancia materna o con una fórmula convencional. De todas formas, se precisa de estudios a más largo plazo.

Como inconveniente están el mal sabor, al que contribuyen, en parte, el contenido de MCT y el origen del hidrolizado, y el alto coste. Recordar también que las heces de estos niños pueden ser más líquidas y grumosas de lo habitual, no debiendo ser interpretadas como diarreicas.

Las fórmulas parcialmente hidrolizadas (HA), al estar diseñadas para prevenir reacciones adversas a las PLV, no están indicadas con fines terapéuticos, no ocupándonos de ellas. Se han mostrado útiles para la prevención de alergia alimentaria en poblaciones de riesgo.

2. Fórmulas de soja

Debido a la controversia existente sobre su capacidad sensibilizante asistimos a las

discrepancias sobre sus indicaciones. No ha sido demostrada reactividad cruzada con las PLV, pero diversos estudios sí han demostrado que un porcentaje variable (15-50% según las series) de niños intolerantes a PLV desarrollan intolerancia a la soja^(6, 40, 41). Como todas las proteínas heterólogas puede producir hipersensibilidad, y dado que los mecanismos de defensa de la barrera intestinal dependen entre otros factores de la edad, parece prudente no alimentar a niños menores de 6 meses con soja, y pasada esta edad si los síntomas digestivos han desaparecido estas fórmulas son una alternativa a las FH. En general, se puede considerar que sí son útiles en la alergia a la LV producida por una reacción tipo I.

Nutricionalmente presentan, además, una serie de inconvenientes, y así se sabe que los niños alimentados con ella tienen menor producción de anticuerpos, que tienen muchos filatos que dificultan la absorción de micronutrientes como Zn, Ca, Fe y Cu, y que el contenido en manganeso es muy alto, lo que podría resultar tóxico para el SNC. Como ventajas encontramos el mejor sabor y el precio más barato que las FH.

3. Fórmulas caseras a base de carne

Utilizadas desde hace años⁽⁴²⁾ y que fundamentalmente son de dos tipos: a) fórmula de pollo: pollo (100 g), harina de arroz precocida y DxM (50 g Riz-Crem), aceite MCT (20 ml) y suero glucosado 10% (160 ml) con agua hasta 1 litro. Una variante es con Riz-Crem (100 g), pollo (100 g), aceite vegetal (10 cc) con agua hasta el litro, y b) fórmula de cordero: 100 g de cordero, 40 ml aceite de oliva, 70 g de harina de arroz, 300 mg Ca y agua hasta el litro.

Estas fórmulas proporcionan 70-80 calorías por 100 ml. Son adecuadas en principios inmediatos, pero deficitarias en minerales y vitaminas. Por las mismas razones que la soja no parece prudente adminis-

trarlas antes de los 6 meses. Buen sabor y son la alternativa más barata, siendo de utilidad en medios socioeconómicos bajos o en situaciones de introducción de nuevos alimentos.

4. Dietas elementales

Son fórmulas a base de L-aminoácidos, polímeros de glucosa, MCT y aceites vegetales (Neocate, Nutri 2000), cuya capacidad sensibilizante es teóricamente nula, de mal sabor y alto coste. Indicadas exclusivamente en los pacientes en los que hayan fracasado las anteriores fórmulas alternativas y/o presenten malnutrición grave con el fin de evitar una alimentación parenteral⁽⁴⁰⁾.

Para finalizar, y en resumen, recordar que la IPLV y dentro de ella la ESPLV, es un proceso temporal que se cura entre el año y los tres años de edad, que precisa de un diagnóstico correcto y del mantenimiento del tratamiento hasta esas edades, reintroduciendo la LV progresivamente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bruijnzeel-Koomen C, Ortolani C, Aas K y cols. Adverse reactions to food (position paper). *Allergy*1995; **50**: 623-635.
2. Walker-Smith JA, Harrison M, Kilby A y cols. Cow's milk sensitive enteropathy. *Arch Dis Child*1979; **53**: 375-379.
3. Jakobson I, Linberg T. A prospective study of cow's milk protein intolerance in swedish infants. *Acta Paediatr Scand*1979; **68**: 853-859.
4. Garrard JW, Mac Kenzie JWA, Golubof N. Cow's milk allergy. Prevalence and manifestations in a unselected series of newborns. *Acta Paediatr Scand*1973; **234**: 1-21.
5. Verkassalo M, Kuitunen P, Savilahti E y cols. Changing pattern of cow's milk intolerance. An analysis of the occurrence and clinical course in the 60s and mid 70s. *Acta Paediatr Scand* 1981; **70**: 289-295.
6. Vitoria JC, Sebastián MJ, Astigarraga I y cols. Intolerancia a proteínas de leche. Estudio epidemiológico. *An Esp Pediatr*1989; **31**: 261-264.
7. Walker-Smith JA. Cow's milk sensitive enteropathy: predisposing factors and treatment. *J Pediatr*1992; **121**: 111-115.

8. Vitoria JC, Sojo A, Rodríguez Soriano J. Changing pattern of cow's milk protein intolerance. *Acta Paediatr Scand*1990; **79**: 566-567.
9. Kuijten RH, Kaster AD. Cow's milk protein intolerance in infants under 1 year of age: a prospective epidemiological study. *Eur J Pediatr* 1993; **152**: 640-644.
10. Vitoria JC. Cow's milk protein sensitive enteropathy. En: Bussinco L, Oehling S, Renner B, Morán J (eds). *Food allergy in infancy*. Editorial Garsi, 1992; 165-177.
11. Iyngkaran N, Robinson MJ, Prathap K y cols. Cow's milk protein-sensitive enteropathy. Combined clinical and histological criteria for diagnosis. *Arch Dis Child*1978; **53**: 20-26.
12. Manuel PD, Walker-Smith JA, France NE. Patchy enteropathy in childhood. *Gut* 1979; **20**: 211-215.
13. Camarero C. *Estudio morfológico y morfométrico de la biopsia intestinal en algunas enteropatías inespecíficas de la infancia*. Tesis Doctoral. Universidad del País Vasco/EHU, 1983.
14. Maluenda C, Phillips AD, Briddon A y cols. Quantitative analysis of small intestinal mucosa in cow's milk sensitive enteropathy. *JPGN* 1984; **3**: 349-356.
15. Kuitunen P, Visakorpi JK, Savilahti E y cols. Malabsorption syndrome with cow's milk intolerance. Clinical finding and course in 54 cases. *Arch Dis Child*1975; **50**: 351-356.
16. Vitoria JC, Sojo A, Camarero C. Combined cow's milk protein and gluten induced enteropathy. *Gut* 1984; **25**: 103.
17. Powell GK. Milk induced enterocolitis of infancy. Clinical features and standarization of challenge. *J Pediatr*1978; **93**: 553-560.
18. Chong SKF, Blackshaw AJ, Morson BC y cols. Prospective study of colitis in infancy and early childhood. *JPGN* 1986; **5**: 352-358.
19. Lothe L, Lindberg T, Jakobson I. Cow's milk formula as a cause of infantile colic. *Pediatrics* 1982; **70**: 7-10.
20. El-Mouzan MI, Al-Quorain AA, Anim JT. Cow's milk induced erosive gastritis in an infant. *JPGN* 1990; **10**: 111-113.
21. Iacomo G, Carroccio A, Cavataio F y cols. Chronic constipation as a symptom of cow's milk allergy. *J Pediatr*1995; **126**: 34-39.
22. Iacomo G, Carroccio, Cavataio F y cols. Gastroesophageal reflux and cow's milk allergy in infants: a prospective study. *J Allergy Clin Immunol*1996; **97**: 822-827.
23. Murray KF, Christie DL. Dietary protein intolerance in infants with transient metha moglobinemia and diarrhea. *J Pediatr*1993; **122**: 90-92.
24. Walker-Smith JA. Cow's milk intolerance as a cause of post-enteritis diarrhea. *JPGN* 1982; **1**: 163-167.
25. Ament ME, Robin LE. Soy protein another cause of the flat intestinal lesion. *Gastroenterology* 1972; **62**: 227-229.
26. Vitoria JC, Camarero C, Sojo A y cols. Enteropathy related to fish, rice and chicken. *Arch Dis Child*1982; **57**: 44-48.
27. Iyngkaran N, Abidin Z, Mery LL y cols. Egg-protein induced villous atrophy. *JPGN* 1982; **1**: 29-33.
28. Businco L, Lucanti P, Cantani A. The appropriate choice of a formula for feeding babies with cow's milk allergy. En: Businco L, Oehling A, Renner B, Morán J (eds). *Food allergy in infancy*. Editorial Garsi, 1992; 285-292.
29. EPSGAN. Working group for the diagnostic criteria for food allergy with predominantly intestinal symptoms. *JPGN* 1992; **14**: 108-112.
30. Burr ML. Does infant feeding affect the risk of allergy? *Arch Dis Child*1983; **58**: 561-565.
31. Vandenplas Y. Myths and facts about breastfeeding: Does it prevent later atopic disease? *Acta Paediatr*1997; **86**: 1283-1287.
32. Walker WA. Adverse reaction to food in infancy and childhood. Summary and future directions. *J Pediatr*1992; **121**: 54-56.
33. Saylor JD, Bahna JL. Anaphylaxis to casein hydrolysate formula. *J Pediatr*1991; **118**: 71-74.
34. Hayman MB, Stoker TW, Rudolph CD y cols. Hypersensitive reaction in an infant fed hydrolyzat lactalbumin contained in a semielemental formula. *Rev??* 1990; **19**: 253-256.
35. Vanderhooft JA, Murray ND, Kaufman SS y cols. Intolerance to protein hydrolysate infant formulas. An underrecognized cause of gastrointestinal symptoms in infants. *J Pediatr*1997; **131**: 741-744.
36. De Boissieu D, Matarazzo P, Dupont C. Allergy to extensive by hydrolyzed cow's milk protein in infant. Identification and treatment with amino-acid based formula. *J Pediatr*1997; **131**: 744-747.
37. Lake AM. Beyond hydrolysates. Use of L-amino-acid formula in resistant dietary protein-induced intestinal disease in infants. *J Pediatr* 1997; **131**: 658-660.
38. Dalmau J, Nieto A. Allergenic properties of hypoallergic milk formulae. En: Businco L, Oehling A, Renner B, Morán J (eds). *Food allergy in infancy*. Madrid: Editorial Garsi, 1992; 239-247.
39. Fisher SE, Leone G, Kelly RH. Chronic protacted diarrhea. Intolerance to dietary glucose polymers. *Pediatrics*1981; **67**: 271-273.
40. Dalmau J. Uso, mal uso y abuso de las fórmulas alimentarias para lactantes. *Acta Paediatr Esp* 1993; **51**: 13-19.
41. Eastman EJ, Luchanco T, Grady MI y cols. Antigenicity of infant formulas. Role of immature intestine on protein permeability. *J Pediatr* 1978; **93**: 561-564.
42. Lönnerdal B. Nutritional aspects of soy formula. *Acta Paediatr*1994; **402**: 105-108.
43. Auricchio S, Cucciara A, D'Antonio AM y cols. Gastrointestinal allergy or intolerance to multiple foods in severe chronic diarrhea in early infancy. En: Lebenthal E (ed). *Chronic diarrhea in children*. New York: Raven Press, 1984; 425-434.