

GUÍA CLÍNICA

ALERGIA A PROTEÍNA DE LECHE DE VACA

Segunda Edición 2021

Subsecretaría de Salud Pública

División de Políticas Públicas Saludables y Promoción | Departamento de Nutrición y Alimentos

División de Prevención y Control de Enfermedades | Departamento de Ciclo Vital

Programa Nacional de Salud de la Infancia



Ministerio de
Salud

Gobierno de Chile

MINISTERIO DE SALUD. Guía Clínica Alergia a Proteína de Leche de Vaca. Santiago: MINSAL, 2021.

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

Primera edición: ISBN 978-956-348-028-3.

Fecha de publicación: 09 de julio 2013

Segunda edición:

ISBN: 978-956-348-194-5

Registro de Propiedad intelectual: 2021-A-9300

Resolución exenta N°987 del 29 de septiembre de 2021

Fecha de publicación: noviembre 2021

CONTENIDOS

GLOSARIO DE TÉRMINOS	5
FLUJOGRAMAS DE MANEJO DEL PACIENTE CON ALERGIA A PROTEÍNA DE LECHE DE VACA	6
Figura N°1: Algoritmo para diagnóstico y manejo de lactante con sospecha APLV alimentado con lactancia materna exclusiva o lactancia materna junto con alimentación complementaria.	6
Figura N°2: Algoritmo para el diagnóstico y manejo de lactante con sospecha APLV alimentado con fórmulas hipoalergénicas.	7
RECOMENDACIONES	8
1. INTRODUCCIÓN	9
1.1. Descripción y epidemiología del problema de salud	10
Alergias Alimentarias y APLV	10
1.2. Alcance de la guía	12
Definición del Problema de Salud	12
1.3. Declaración de intención	13
2. OBJETIVOS	13
3. RECOMENDACIONES	14
3.1. Preguntas clínicas abordadas en la guía	14
3.2. Prevención primaria	14
3.3. Sospecha diagnóstica de APLV	14
3.3.1. Manifestaciones clínicas dependiendo de reacción inmunológica involucrada.	15
3.3.1.1. Manifestaciones clínicas inmediatas (mediadas por IgE):	15
3.3.1.2. Manifestaciones clínicas tardías (no mediadas por IgE):	15
3.3.2. Clasificación de síntomas de APLV	15
3.3.2.1. Sospecha de APLV con <u>síntomas leves</u> con uno o más de los siguientes síntomas:	15
3.3.2.2. Sospecha de APLV con <u>síntomas severos</u> con uno o más de los siguientes síntomas:	16
3.3.3. Manejo de la sospecha diagnóstica de acuerdo con el tipo de alimentación.	17
3.3.3.1. Sospecha diagnóstica de APLV en niños y niñas alimentados con leche materna exclusiva.	17
3.3.3.2. Sospecha de APLV en niños y niñas alimentados con fórmulas.	17
3.4. Confirmación diagnóstica	18
3.5. Tratamiento	19
3.6. Manejo de pacientes con antecedentes de anafilaxia a PLV y otras alergias alimentarias	20
3.7. Seguimiento	21

4. IMPLEMENTACIÓN DE LA GUÍA	22
4.1. Situación del problema de salud infantil en Chile y barreras para la implementación de las recomendaciones	22
4.2. Diseminación	22
4.3. Evaluación del cumplimiento de la guía	22
5. DESARROLLO DE LA GUIA	23
5.1. Grupo de profesionales que participaron en la actualización de la Guía Clínica APLV 2018	23
5.2. Grupo de profesionales que participaron en la realización de la primera edición de la guía clínica APLV 2013	24
5.3. Declaración de conflictos de interés	25
5.4. Revisión sistemática de la literatura	25
5.5. Formulación de las recomendaciones	26
5.6. Validación de la guía	26
5.7. Vigencia y actualización de la guía	26
6. ANEXOS	27
Anexo N°1: Alimentos comunes con y sin proteína de leche de vaca	27
Anexo N°2: Reglamento Sanitario de los Alimentos	28
Anexo N°3: Niveles de evidencia y grados de recomendación	29
7. REFERENCIAS	30

GLOSARIO DE TÉRMINOS

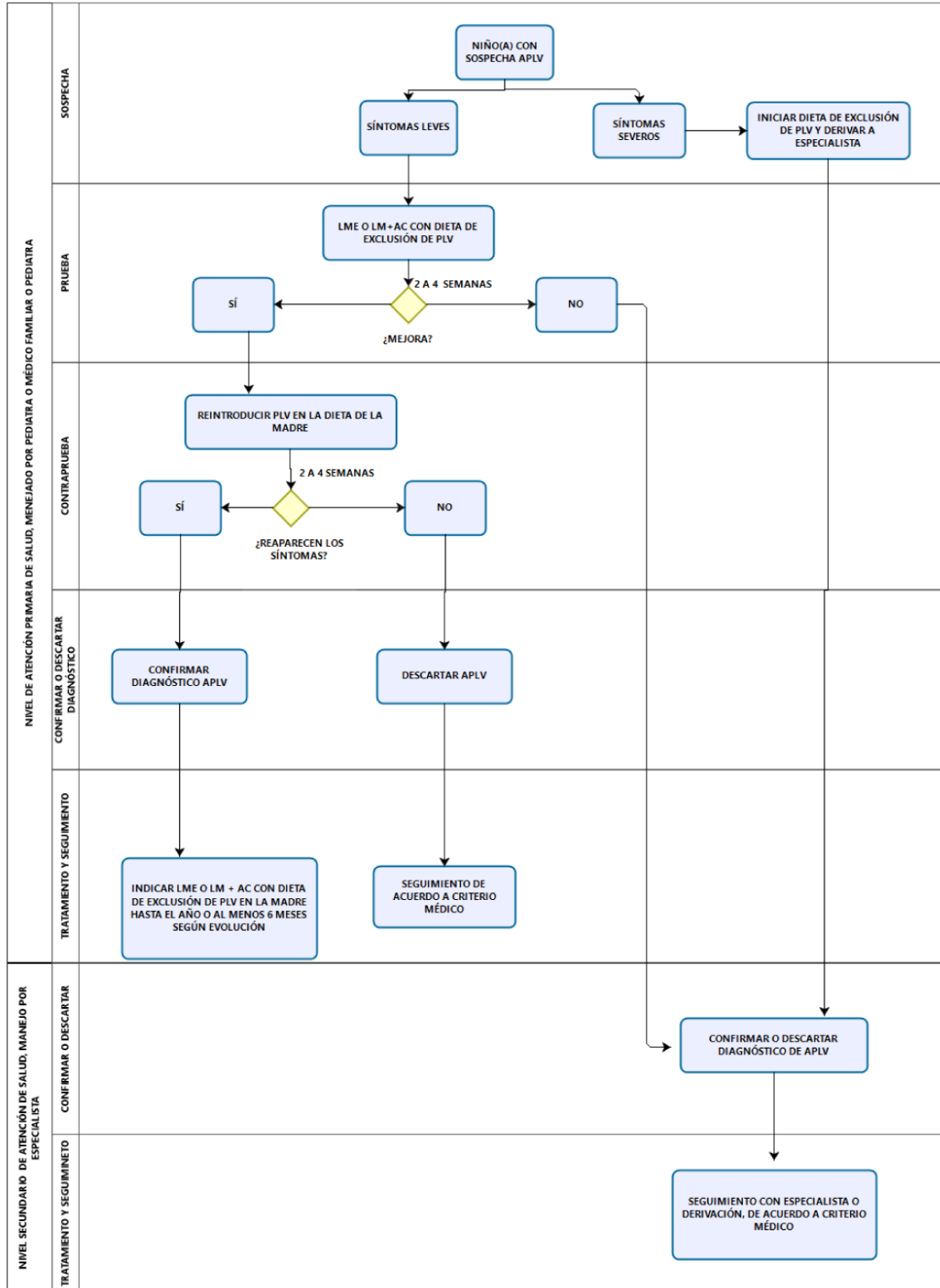
APLV	Alergia a Proteína de Leche de Vaca
APS	Atención Primaria de Salud
FEH	Fórmula Extensamente Hidrolizada
FAA	Fórmula Aminoacídica
IgE	Inmunoglobulina E
IgA	Inmunoglobulina A
LM	Lactancia Materna
LME	Lactancia Materna Exclusiva
LM + AC	Lactancia Materna más alimentación complementaria
PLV	Proteína de Leche de Vaca

Síntomas Leves de APLV: Clasificación que corresponde a la aparición de uno o más síntomas en niños y niñas con sospecha de APLV, indicados en la página 16 (numeral 3.3.2.1)

Síntomas Severos de APLV: Clasificación que corresponde a la aparición de uno o más síntomas en niños y niñas con sospecha de APLV, indicados en la página 17 (numeral 3.3.2.2)

FLUJOGRAMAS DE MANEJO DEL PACIENTE CON ALERGIA A PROTEINA DE LECHE DE VACA

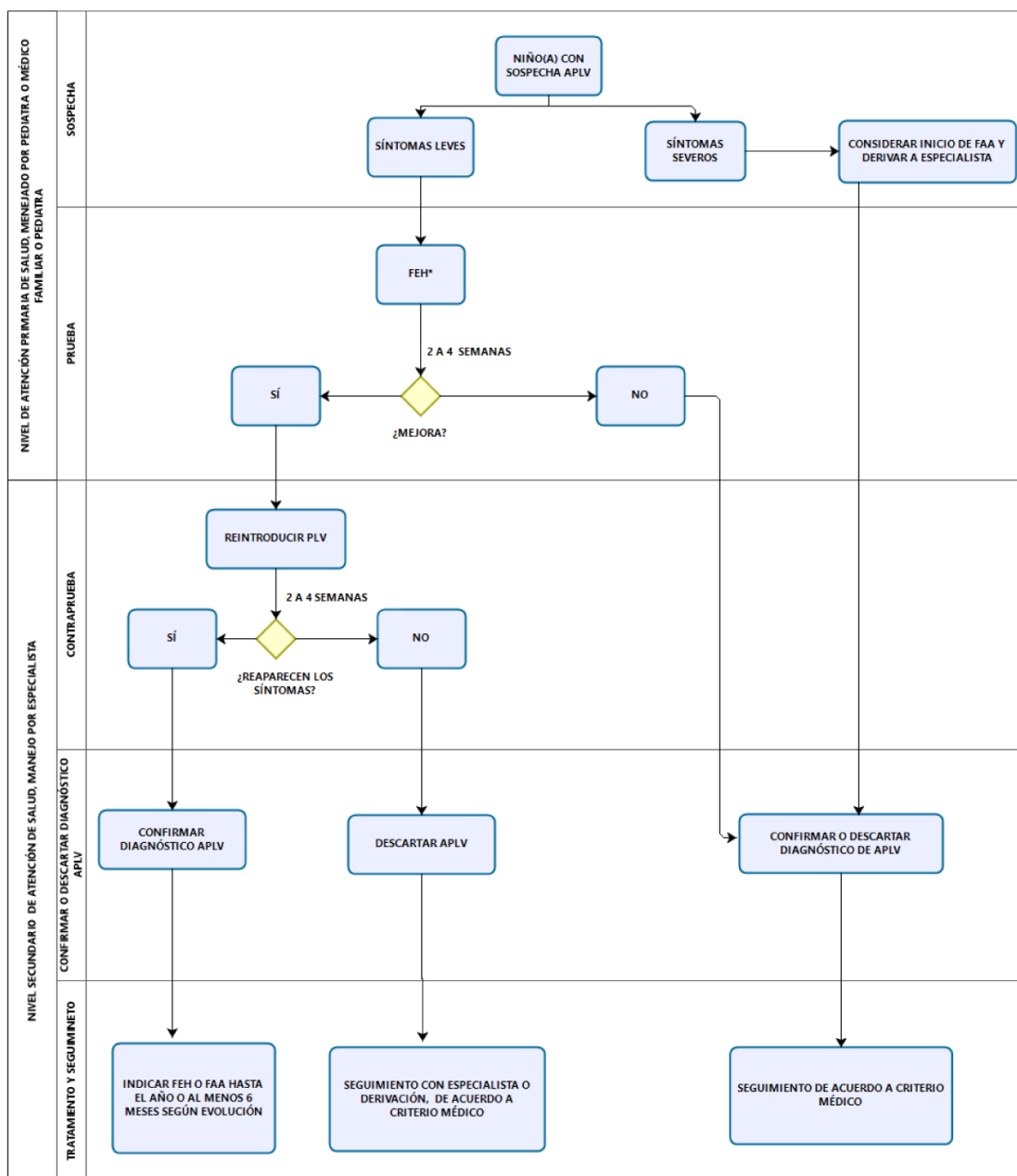
FIGURA N°1: ALGORITMO PARA DIAGNÓSTICO Y MANEJO DE LACTANTE CON SOSPECHA APLV ALIMENTADO CON LACTANCIA MATERNA EXCLUSIVA O LACTANCIA MATERNA JUNTO CON ALIMENTACIÓN COMPLEMENTARIA.



LME = Lactancia materna exclusiva LM+AC = Lactancia materna más alimentación complementaria.

Nota: Los cuadros clínicos que presentan niños y niñas con sospecha de APLV, puede ser clasificados en síntomas leves o severos, los que conducirán posteriormente al manejo de la confirmación diagnóstica y tratamiento. Esta clasificación está definida en el punto 3.3.2, página 16.

FIGURA N°2: ALGORITMO PARA EL DIAGNÓSTICO Y MANEJO DE LACTANTE CON SOSPECHA APLV ALIMENTADO CON FÓRMULAS HIPOALERGÉNICAS.



FEH = Fórmula extensamente hidrolizada. **FAA** = Fórmula de aminoácidos.

*: Esta fórmula puede ser FAA en niños y niñas que no mejoran o toleran FEH.

Nota: Los cuadros clínicos que presentan los niños y niñas con sospecha de APLV, puede ser clasificados en síntomas leves o severos, los que conducirán posteriormente al manejo de la confirmación diagnóstica y tratamiento. Esta clasificación está definida en el punto 3.3.2, página 16.

RECOMENDACIONES

Niveles de evidencia y grados de recomendación para la prevención diagnóstico y tratamiento de la APLV.

Recomendaciones	Grado recomendación ¹
Promover la lactancia materna exclusiva por al menos 6 meses de edad.	C
Sospechar APLV en niños con manifestaciones clínicas sugerentes.	C
Derivar a especialista a todo niño con APLV severa.	C
Confirmar APLV mediante dieta de exclusión y contraprueba en niños con sospecha de APLV leve	B
Aplicar evitación estricta de proteína de leche de vaca en niños con diagnóstico de APLV.	C
Considerar dieta de exclusión 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
Monitorear ingesta materna de proteínas y calcio en madres que den lactancia a hijos con APLV.	C
Continuar dieta de exclusión hasta que se haya demostrado tolerancia mediante contraprueba.	B
Indicar un auto inyector 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 Grados de recomendación (revisar Anexo N°4)

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.

1. INTRODUCCIÓN

En el año 2013 el Ministerio de Salud (MINSAL) editó la primera Guía Clínica de Alergia a la Proteína de Leche de Vaca (APLV), la cual fue diseñada para identificar los criterios diagnósticos, tratamiento y seguimiento para niños y niñas afectados. En ese entonces, nuestro país no contaba con datos epidemiológicos de la incidencia/prevalencia de esta enfermedad, por lo que en el año 2014 se desarrolló un estudio en conjunto con el Instituto de Nutrición y Tecnología en Alimentos (INTA), con el objetivo de conocer esta información y validar en la práctica clínica la Guía Clínica vigente [1].

Este estudio identificó que la incidencia de esta patología es del 4,9% dentro del primer año de vida, lo que se ajusta a otros estudios internacionales [2]. No se encontraron diferencias sociodemográficas significativas en las variables estudiadas (antropometría, sexo, Apgar, tipo de parto, lactancia materna). Al evaluar los antecedentes familiares no se encontró diferencia.

Este estudio también permitió validar la aplicabilidad de la guía en la práctica clínica vigente, favoreciendo el adecuado manejo de los pacientes que padecen de APLV. Junto a lo anterior, se sugirió recomendar la actualización del Guía Clínica, con el objetivo de incorporar:

- El grado de severidad de las manifestaciones clínicas de APLV se clasificarán en leves o severas, dado que los casos leves a moderados responden a un mismo manejo clínico.
- Los cuadros clínicos que presentan los niños y niñas con sospecha de APLV, puede ser clasificados en síntomas leves o severos, los que conducirán posteriormente al manejo de la confirmación diagnóstica y tratamiento. Esta clasificación está definida en el punto 3.3.2, página 16.
- Los síntomas más sugerentes y frecuentes para la sospecha diagnóstica de APLV son: dermatitis atópica, vómitos o regurgitaciones a repetición, cólico abdominal persistente con características patológicas, debutando en su mayoría antes de los 6 meses de edad.
- En niños y niñas con sintomatología leve, alimentados con lactancia materna, la sospecha, diagnóstico y tratamiento de esta patología, puede ser realizada por médico de atención de salud primaria (APS)². En el caso de niños y niñas que no cuenten con lactancia materna, la sospecha diagnóstica puede ser realizada en el nivel de APS, mientras se gestione la derivación con especialista³ del nivel secundario. Este último especialista será quien confirmará e iniciará el tratamiento.
- El diagnóstico de APLV debe realizarse de forma rigurosa de acuerdo a la presente guía, con énfasis en la realización de la prueba y contraprueba.
- Se debe fomentar en las madres de niños y niñas con APLV, la lactancia materna con dieta de exclusión de Proteína de Leche de Vaca (PLV) supervisada por un profesional de salud. En niños y niñas con sintomatología leve, este seguimiento puede ser realizado en el nivel de APS, por nutricionistas y/o médico². En niños y niñas con sintomatología severa, este seguimiento idealmente debe ser realizado por gastroenterólogos infantiles, nutriólogos infantiles, nutricionista y de forma excepcional, pediatras₃.
- En los casos en que la lactancia materna no pueda ser indicada, el MINSAL a través del Programa Nacional de Alimentación Complementaria (PNAC) provee a niños y niñas con diagnóstico confirmado de APLV, fórmulas hipoalergénicas (fórmulas extensamente hidrolizadas y en base a aminoácidos), hasta los dos años de vida bajo un protocolo establecido para ello.

² Se considerarán pediatra, médico familiar y médico general, previamente capacitados en el manejo de esta patología.

³ Se considerará médico especialista a gastroenterólogos infantiles e inmunólogos (excepcionalmente se incluirán los pediatras que estén previamente capacitados o médicos con experiencia en diagnóstico y tratamiento de APLV, en las regiones que no cuenten con los especialistas indicados anteriormente).

- No sólo los casos severos de APLV requieren fórmula en base a aminoácidos, sino que algunos niños y niñas que presentan sintomatología clínica leve también pueden requerirla, al no responder a la fórmula extensamente hidrolizada.
- De acuerdo a la nueva evidencia científica, se actualizan los alimentos y aditivos permitidos/prohibidos para iniciar y mantener la dieta de exclusión de PLV.

1.1. Descripción y epidemiología del problema de salud

Alergias Alimentarias y APLV

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 predominantemente al tracto gastrointestinal, luego respiratorio y/o piel principalmente. Los factores de riesgo principales para desarrollar alergias a alimentos son la historia familiar de atopia, enfermedades alérgicas y la comorbilidad personal de enfermedades alérgicas, particularmente dermatitis atópica. En nuestro país, el Reglamento Sanitario de los Alimentos (RSA), reconoce que los principales alérgenos alimentarios y sus derivados son: cereales que contienen gluten, crustáceos, huevos, pescados, maní, soya, leche y nueces [3].

Las alergias alimentarias se presentan en alrededor del 2-6% de los niños y la evidencia internacional señala que va en aumento [4]. Se desarrollan con mayor frecuencia en los lactantes y sobre todo, en aquellos que han sido expuestos tempranamente a alérgenos alimentarios, como la proteína de leche de vaca [5,6]. Esta causa se asocia a que existen barreras anatómicas y funcionales (acidez gástrica, enzimas intestinales y glicocálix), como así también barreras inmunológicas (IgA secretora), las que se encuentran inmaduras, permitiendo el paso de antígenos alimentarios al torrente sanguíneo, por lo que el sistema inmune intestinal tiene menor capacidad de “tolerar” estos alimentos [4,7].

A nivel mundial, la APLV tiene una incidencia variable estimada entre 1,9 y 4,9% en lactantes menores de un año, incluyendo a aquellos niños alimentados exclusivamente con leche materna (estos últimos no alcanza a llegar al 1% de incidencia) [7,8]. La prevalencia de este diagnóstico de acuerdo con la evidencia disponible señala que un 40% de los niños y niñas remite al año de vida, el 60% a los dos años y luego en un 85% a los tres años. En nuestro país y de acuerdo con los datos señalados en el estudio de incidencia mencionado, el 4,9% de los niños y niñas menores de un año de vida presenta esta enfermedad. De los pacientes afectados con APLV, el 74% presentó síntomas antes de los 6 meses de edad. Este estudio además concluye que sólo el 40% de los niños y niñas con APLV mejoraron al año de vida, es decir, presentaron contraprueba negativa durante la reintroducción de PLV. El porcentaje restante de niños y niñas con este diagnóstico requirió lactancia materna con exclusión PLV o fórmula especial hasta el segundo año de vida.

Las manifestaciones clínicas de las alergias alimentarias son respuestas inmunológicas a antígenos alimentarios y se clasifican de acuerdo a si son o no mediadas por IgE. Las reacciones mediadas por IgE se caracterizan por una manifestación rápida de los síntomas (segundos o pocas horas), siendo su expresión más severa la reacción anafiláctica. 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 los 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. El detalle de estas manifestaciones se observa en la Tabla N°1.

TABLA 1: MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE ALERGIAS ALIMENTARIAS.

Mediadas por IgE (inmediatas)
▸ 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 (mixtas)
▸ Dermatitis atópica moderada - severa ▸ Esofagitis eosinofílica ▸ Gastroenteritis eosinofílica
Mediadas por células (tardías)
▸ 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 familia [7]. 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 PLV, esta enfermedad tiene una carga económica importante debido al elevado costo de las fórmulas hipo alérgicas que se requieren para alimentar un niño o niña, cuando no puede recibir lactancia materna.

El pronóstico a mediano y largo plazo de los pacientes es favorable, dado que en la mayoría de los casos, la sintomatología clínica de esta enfermedad remite durante los primeros años de vida; por lo que el acompañamiento al niño y niña junto a su familia en esta etapa, es relevante para favorecer la atención de salud regular, por medio del Control de Salud Infantil del Programa Nacional de Salud de la Infancia, con el fin de acompañar su crecimiento y desarrollo integral, además de mejorar su calidad de vida.

1.2. Alcance de la guía

Definición del Problema de Salud

La APLV corresponde a un conjunto de síntomas y signos que ocurren debido a una respuesta anómala del sistema inmune a la exposición a la PLV.

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
 - Dermatitis Atópica
- 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 de atención primaria que atienden lactantes y niños o niñas menores
- Médicos familiares
- Médicos pediatras
- Gastroenterólogos
- Inmunólogos pediátricos
- Nutriólogos pediátricos
- Enfermeras(os)
- Nutricionistas
- Equipos de atención a niños y niñas con necesidades especiales de salud (NANEAS)

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, estando 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 asegura 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

- Orientar en el diagnóstico, tratamiento precoz y oportuno de pacientes con APLV de acuerdo a la evidencia disponible.
- Evitar el sobre o subdiagnóstico de APLV en lactantes con sintomatología gastrointestinal o de otros órganos que no corresponda a esta patología, sino que a síntomas fisiológicos (ejemplo: cólicos del lactante, reflujo gastroesofágico fisiológico) u otras enfermedades no alérgicas.
- Facilitar la activación de la sospecha del diagnóstico de APLV en los centros de atención primaria de salud, a través del inicio de la prueba y contrapueba⁴.
- Unificar criterios para el diagnóstico APLV leve o severo y la derivación con especialista⁵.
- Diagnosticar y tratar la APLV de pacientes con sintomatología leve y con lactancia materna, en el nivel de APS.
- Diagnosticar y tratar la APLV por médico especialista del nivel secundario, de pacientes con sintomatología leve que no responden a la alimentación con lactancia materna y exclusión de PLV en la alimentación de la madre, o que al momento de la sospecha diagnóstica, se encuentren con fórmulas de inicio o continuación, o en casos de sospecha de APLV severa.
- Promover la lactancia materna con dieta de exclusión de PLV como tratamiento de primera línea para el manejo efectivo de esta patología.
- Supervisar la dieta de exclusión de PLV de las madres de niños y niñas con APLV por profesional de salud, la cual puede ser realizada en el nivel de APS⁶ en los casos de APLV leve, y en nivel de atención secundaria de atención de salud⁷, aquellos casos de APLV severa.

⁴ Revisar página 16.

⁵ Revisar página 2.

⁶ Realizado por nutricionista y/o pediatra, médico familiar o médico general, previamente capacitados en el manejo de esta patología.

⁷ Realizado por médico especialista a gastroenterólogos infantiles e inmunólogos (excepcionalmente se incluirán los pediatras que estén previamente capacitados o médicos con experiencia en diagnóstico y tratamiento de APLV, en las regiones que no cuenten con los especialistas indicados anteriormente), y nutricionistas.

- Estandarizar la indicación de fórmulas especiales y/o alimentación complementaria en pacientes con APLV, cuando la lactancia materna no puede ser proporcionada.
- Prevenir alteraciones nutricionales para asegurar un adecuado crecimiento pondoestatural y desarrollo en pacientes con APLV.
- Evitar la mortalidad por APLV grave, especialmente en casos de anafilaxia y síndrome de enterocolitis inducida por proteína alimentaria.
- Reforzar las indicaciones para el adecuado seguimiento de los niños y niñas con APLV.
- Mejorar la calidad de vida de pacientes con APLV.
- Acompañar el crecimiento y desarrollo integral de los niños y niñas.

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 o niña 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 o niñas alimentados con lactancia materna exclusiva?
- ¿Cuál es el tratamiento de APLV en niños o niñas alimentados con fórmula láctea?
- ¿Cuándo se puede realizar el enfrentamiento para el alta de niños o niñas con APLV?

3.2. Prevención primaria

La lactancia materna exclusiva hasta los 6 meses tiene un rol preponderante 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 APLV [4].

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 APLV, una historia clínica completa junto a un examen físico acucioso, son fundamentales para el diagnóstico, considerando que los síntomas frecuentemente son inespecíficos. En la historia clínica, es de importancia la edad del paciente, edad de inicio y tipo de síntomas, 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 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%) [9]. Frecuentemente los lactantes con APLV tienen dermatitis atópica como comorbilidad [10].

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 sistemas y/u órganos blancos 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 APLV [11], destacando que en el estudio de incidencia realizado por MINSAL demuestra que ninguno de los casos evaluados debutó con anafilaxia. 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 (no mediadas por IgE).

3.3.1. Manifestaciones clínicas dependiendo de reacción inmunológica involucrada.

3.3.1.1. 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 o niñas 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

3.3.1.2. 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 a casos severos, lo que determinará el manejo sugerido en cada paciente.

3.3.2. Clasificación de síntomas de APLV

Los cuadros clínicos que presentan los niños y niñas con sospecha de APLV, puede ser clasificados en **síntomas leves o severos**, los que conducirán posteriormente al manejo de la confirmación diagnóstica y tratamiento.

3.3.2.1. Sospecha de APLV con síntomas leves 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 más de dos horas al día, 3 días de la semana en un periodo mayor de 3 semanas y que aparece antes de los 5 meses de edad), irritabilidad persistente.

- Cutáneos: Dermatitis atópica.
- Respiratorio: Rinitis, tos crónica, sibilancias no asociado a infecciones.

3.3.2.2 Sospecha de APLV con síntomas severos con uno o más de los siguientes síntomas:

- Gastrointestinal: Bajo 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 cuya severidad es variable, inflamación de ojos y/o labios (angioedema), urticaria (no asociada a otro cuadro alérgico o infección).
- General: Compromiso de estado general o cólicos al menos 3 días a la semana por un período mayor de 3 semanas (mayor o igual a 3 horas por día con quejidos e irritabilidad). Compromiso nutricional: mal incremento ponderal, riesgo de desnutrir o desnutrición.
- Respiratoria: Rinorrea, tos persistente, sibilancias (no asociada a otro cuadro o infección), edema laríngeo u obstrucción bronquial.
- Anafilaxia: Definida como una reacción severa inmediata (se produce entre minutos y 2 horas post-ingesta) caracterizada 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
 - Cardiovascular: hipotensión, síncope, shock
 - Gastrointestinal: vómitos, dolor abdominal, diarrea
- Síndrome de enterocolitis inducido por proteínas alimentarias (FPIES: Food Protein Induced Enterocolitis Syndrome): Corresponde a una alergia alimentaria gastrointestinal no mediada por IgE, que se caracteriza por manifestarse con vómitos tardíos (intermitentes y progresivos) y diarrea (con o sin sangre) después de la ingestión de proteínas alimentarias (como son las PLV). Es un cuadro agudo que puede llegar a ser muy grave, debido a que puede ocasionar en los pacientes deshidratación y acidosis metabólica, lo que secundariamente puede generar shock hipovolémico [12].

Si una o más de las manifestaciones clínicas expuestas ocurren en un niño o niña 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 o severa) y del tipo de alimentación (leche materna o fórmula).

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

3.3.3. Manejo de la sospecha diagnóstica de acuerdo con el tipo de alimentación.

3.3.3.1. Sospecha diagnóstica de APLV en niños y niñas alimentados con leche materna exclusiva⁸.

Si un niño o niña presenta síntomas sugerentes al diagnóstico de APLV, se confirmará o descartará este diagnóstico a través de la realización de una **prueba y contraprueba**, la cual puede ser iniciada por pediatra o médico de atención primaria en los casos de APLV leve. En niños o niñas con sintomatología severa, se debe derivar de inmediato a médico especialista e iniciar dieta de exclusión de PLV a la madre.

En la etapa de **prueba** se debe indicar a la madre dieta de exclusión de proteína de la leche (PLV). Generalmente esta indicación se mantiene por al menos dos semanas, lo que 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 exclusión de PLV a la madre (**prueba**), realizar **contraprueba** reintroduciendo los lácteos en la dieta materna observando si reaparecen los síntomas hasta un periodo de al menos un mes.

Si los síntomas de APLV no reaparecen, se excluye el diagnóstico de alergia a la proteína leche de vaca y se indica reincorporar en la alimentación de la madre las PLV. El niño o niña debe continuar con lactancia materna y debe mantener seguimiento por si reaparecen los síntomas.

Si los síntomas de APVL reaparecen, al realizar la **contraprueba**, las PLV deben ser eliminadas de la dieta materna mientras dure el período de lactancia materna, supervisión que puede ser realizada por pediatra o médico de atención primaria. Si el niño o niña no mejora con esta indicación, considerar otros diagnósticos y derivarlo a gastroenterólogo o inmunólogo pediátrico.

En el caso de destete parcial o total, utilizar una fórmula láctea extensamente hidrolizada o aminoacídica, según el grado de severidad de los síntomas o tolerancia/respuesta del niño o niña al menos durante 6 meses luego realizado el diagnóstico o hasta el año de vida. Esta indicación debe ser realizada por médico especialista.

La madre con dieta de exclusión de PLV prolongada debe recibir suplemento de calcio, así como también asesoría nutricional, idealmente realizada por gastroenterólogos infantiles, nutriólogos infantiles, nutricionistas y de forma excepcional, pediatras o médicos familiares previamente capacitados.

3.3.3.2. Sospecha de APLV en niños y niñas alimentados con fórmulas⁹.

Si los síntomas son sugerentes a APLV leve, se debe iniciar la etapa de **prueba**, a través de la indicación de fórmula extensamente hidrolizada o aminoacídica y evitar los alimentos con PLV en niños o niñas con alimentación complementaria. Esta indicación puede ser realizada por pediatra o médico de atención primaria, quien derivará a médico especialista para confirmación diagnóstica y continuidad del tratamiento. En niños o niñas con sintomatología severa, se debe derivar de inmediato a médico especialista e iniciar tratamiento con fórmula aminoacídica.

Una vez que el niño o niña es evaluado por especialista y si se observa mejoría de sus síntomas, este profesional podría indicar una **contraprueba** abierta con fórmula láctea infantil de inicio o continua-

⁸ Revisar figura N°1, página 5.

⁹ Revisar figura N°2, página 6.

ción. Si en esta contraprueba no presenta síntomas de alergia se descarta APLV, se deben reincorporar las proteínas lácteas en la dieta y realizar seguimiento. Ahora bien, si en la **contraprueba** presenta síntomas de APLV, se confirma el diagnóstico. Si el paciente no mejora después de 2 a 4 semanas de dieta de exclusión de PLV (etapa de prueba), se debe considerar otros diagnósticos.

Si el lactante alimentado con fórmula con síntomas leves no mejora o no tolera fórmula extensamente hidrolizada, se puede considerar cambio a fórmula de aminoácidos antes de descartar el diagnóstico de APLV. No sólo los lactantes afectados por APLV severa pueden requerir fórmulas aminoácidas, también hay algunos casos con APLV leve que no responden favorablemente o no toleran a fórmulas extensamente hidrolizadas.

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 grande [10].

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 recaída [13]. 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, la intensidad de la carga alergénica se debe ajustar al tipo de sintomatología del paciente. Es recomendable que, en los cuadros graves con sintomatología sistémica, o en aquellos 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 [7,14, 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 la 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. Este examen no se recomienda en ninguna guía clínica internacional para el diagnóstico de APLV¹⁰. Por esta razón en la actualidad se debe reservar esta prueba para casos seleccionados por especialista [7].

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.

¹⁰ La Sociedad Chilena de Alergia e Inmunología señala: "Múltiples pruebas no convencionales (como por ejemplo NAET, ALCAT y Biorresonancia, entre otras) han sido planteadas como nuevos métodos diagnósticos, sin embargo, carecen de plausibilidad biológica, no están estandarizadas, y su utilidad no ha sido demostrada en estudios clínicos adecuados para este fin. Es importante informar a los pacientes los potenciales riesgos derivados del uso de estas técnicas no validadas por la literatura, con especial énfasis en las extensas restricciones alimentarias que se suelen indicar en base a sus resultados. Los consensos internacionales en alergia alimentaria no recomiendan estas pruebas como herramientas complementarias ni alternativas, e incluso desaconsejan su uso". <http://www.scai.cl/postura-de-la-scai-diagnostico-de-alergia-alimentaria-2/>

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 o niñas que no han presentado síntomas sospechosos de APLV.

La confirmación del diagnóstico de APLV en niños y niñas con sintomatologías leves y alimentados con lactancia materna exclusiva, puede ser realizado y tratado por pediatra o médico de atención primaria de salud.

La confirmación del diagnóstico de APLV niños y niñas con sintomatología leve y alimentados con fórmula de inicio o continuación, así como aquellas patologías severas, debe ser realizado por médico especialista.

Recomendaciones	Grado recomendación
Confirmar APLV mediante dieta de exclusión de PLV y contraprueba en niños o niñas con sospecha de APLV leve a moderada.	B

3.5. Tratamiento

El tratamiento de la APLV se basa en la eliminación estricta de PLV en pacientes afectados, tanto para 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 asegurar que no contenga PLV. La leche en alimentos puede estar denominada de diversas maneras como se observa en el Anexo N°1. Esto puede estar denominado como: leche, suero de leche, sólidos de leche, caseína, caseinato, lactoalbúmina, lactoglobulina, proteína láctea. Los alimentos y medicamentos que se administran al niño o niña que contengan lactosa o ácido láctico no necesariamente contienen PLV y generalmente pueden ser utilizados por estos pacientes.

Si el niño o niña se encuentra con lactancia materna exclusiva, se recomienda en primera instancia mantener este tipo de alimentación, pero con exclusión de PLV en la dieta de la madre, indicación que debe ser acompañada por asesoría nutricional. A los 6 meses de vida del niño o niña, se indicará alimentación complementaria con exclusión de dicha proteína. En las formas severas que no responden a la suspensión de PLV, se considerará suspender otros alérgenos que prevalezcan en la dieta materna (ejemplo: carne de vacuno, soya, arroz, maní, nueces y mariscos).

La madre que se encuentre con dieta con exclusión de PLV, debe recibir suplementación con calcio. En el niño o niña con APLV se puede considerar suplementación adicional con calcio, según ingesta y evaluación nutricional. La dieta debe ser con exclusión de PLV al menos hasta los 12 meses de edad y al menos durante 6 meses después de realizado el diagnóstico. Podrá prolongarse según la evolución del paciente.

En el caso de destete o en niños o niñas alimentados con fórmula, se debe utilizar fórmula láctea extensamente hidrolizada si los síntomas son leves, al cual responde aproximadamente el 90% de niños o niñas con APLV.

En segunda instancia, si no hay mejoría de los síntomas con la fórmula extensamente hidrolizada durante una semana, se indicará fórmula a base de aminoácidos. En niños o niñas menores de 6 meses que presentan formas graves o a cualquier edad con reacciones de hipersensibilidad inmediata

de tipo anafilaxia, se iniciará tratamiento con fórmula de aminoácidos y no se realizará la prueba-contraprueba por el riesgo de shock anafiláctico.

A los 12 meses de vida o a los 6 meses de tratamiento, se puede intentar una prueba para dar de alta a un niño o niña con APLV. Esta prueba consiste en una provocación con PLV. En los casos de niños o niñas con manifestaciones graves e inmediatas, la contraprueba de PLV se realizará en un centro asistencial. Si la prueba fracasa, se podrá reintentar 6 meses después.

En la APLV en tratamiento, el primer enfrentamiento para el alta se inicia a los 12 meses de vida del niño o niña, o a los 6 meses posterior al diagnóstico y/o según evolución cada 6 meses.

El uso de leches de otros mamíferos como oveja, cabra, búfala, yegua, burra y camella, se debe evitar estrictamente ya que existe el riesgo de reacciones alérgicas cruzadas [16,17,18]. Los preparados de jugos de soya, arroz o almendras no se recomiendan para niños menores de 4 años ya que no cubren los requerimientos nutricionales. Además, se han reportado reacciones alérgicas a soya en un 10-30% de los lactantes menores de un año con APLV no mediada por IgE [15].

En general y luego de lo señalado, el manejo dietoterapéutico resulta ser la primera línea de intervención para el tratamiento de esta patología, ya que no existen intervenciones farmacológicas efectivas en el tratamiento de la APLV. La inmunoterapia oral, sublingual, incluso las formas sistémicas (intradérmicas) no se recomienda actualmente como tratamiento de rutina y se considera como un manejo excepcional que requiere evaluación inmunológica estricta.

Por último, es necesario relevar que los pacientes con APLV deben recibir su calendario de inmunizaciones de manera normal.

3.6. Manejo de pacientes con antecedentes de anafilaxia a PLV y otras alergias alimentarias

La Anafilaxia a diferencia de las reacciones alérgicas comunes, se caracteriza por una respuesta generalizada que afecta a varios órganos y sistemas del organismo, a causa del contacto con el alérgeno alimentario, la cual es poco frecuente y de alta gravedad en las personas. La exposición oral a los alimentos es la principal causa de anafilaxia durante la primera infancia, siendo la PLV el alérgeno más común [16]. Los signos y síntomas se presentan antes de las 2 horas de exposición con el alérgeno alimentario y puede manifestarse con más de uno de los siguientes signos y/o síntomas:

- Lesiones (ronchas) generalizadas con prurito
- Edema de la cara, párpados y lengua, con dificultad para tragar
- Disnea, dificultad para hablar y respirar
- Dolor abdominal, vómitos y/o diarrea
- Piel con eritema o cianosis (especialmente en la región peribucal)
- Mareos y sensación de desmayo
- En niños y niñas menores de 12 meses pueden presentar signos poco usuales, los cuales deben ser detectados por médico especialista

Las reacciones anafilácticas a PLV al igual que a otros alimentos deben ser manejadas primariamente con adrenalina intramuscular. Los corticoides y antihistamínicos por sí solos no constituyen una terapia efectiva para combatir la anafilaxia, esto debido a que su efecto es lento, incluso al administrarlos por vía parenteral. Es importante que un profesional de enfermería o médico especialista instruya a los padres o cuidadores en la administración de este medicamento.

Los niños y niñas mayores de 15 kg de peso con antecedente de anafilaxia a PLV deberían portar un auto inyector de adrenalina para ser usado en caso de anafilaxia, siempre que sea indicado por el médico especialista.

En el caso de niños y niñas menores de 15 kg o que no tienen la capacidad de utilizar el auto inyector por sí mismos o por otros impedimentos, sus padres o familiares previamente capacitados o un profesional de salud que cuente con respaldo de una receta médica con la indicación del médico especialista, puede administrar el auto inyector en el niño o niña que presenta síntomas y signos de anafilaxia.

Luego de la administración del auto inyector, siempre se debe trasladar a la persona afectada a un servicio de urgencia cercano, puesto que este medicamento por sí solo no sustituye la atención médica de urgencia.

En caso de no contar con auto inyector de adrenalina frente a la sospecha de anafilaxia, debe ser derivado de forma oportuna a un servicio de urgencia.

Recomendaciones	Grado recomendación
Aplicar evitación estricta de proteína de leche de vaca en niños o niñas con diagnóstico de APLV.	C
Considerar dieta de exclusión de PLV materna en niños o niñas alimentados con lactancia materna.	C
Indicar fórmula láctea extensamente hidrolizada o fórmula elemental en niños o niñas 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 auto inyector de adrenalina intramuscular a niños o niñas en riesgo de anafilaxia.	B
Episodios de anafilaxia inducida por PLV deben ser tratados primariamente con adrenalina intramuscular.	B

3.7. Seguimiento

Los pacientes con formas leves de APLV no mediada por IgE pueden ser manejados íntegramente a nivel de atención primaria. La continuación de la indicación de las fórmulas especiales es de exclusiva responsabilidad de los médicos especialistas.

Las formas severas y las de hipersensibilidad inmediata deben ser derivadas a médico especialista para su evaluación y seguimiento. Por lo tanto, es relevante activar la referencia y la contra referencia entre el nivel primario y secundario, como modelo de seguimiento y continuidad de los cuidados de estos pacientes y sus familias.

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

4. IMPLEMENTACIÓN DE LA GUÍA

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

- La alta cobertura de los controles de salud en el primer año de vida y la extensión de la red asistencial, facilita la sospecha de APLV en el nivel de APS.
- Se requiere capacitar a pediatras, médicos generales y de familia, enfermeras y nutricionistas en los criterios de sospecha, confirmación diagnóstica y seguimiento.
- Se requiere difundir la guía clínica entre los especialistas, con el objeto de uniformar criterios y mejorar la referencia y contra referencia entre el nivel primario y secundario de salud.
- Se debe considerar que pueda existir al momento de la derivación con especialista dificultad de acceso a la atención, por lo que el médico de atención primaria (previamente capacitado) podrá iniciar la primera fase del tratamiento en los pacientes con sospecha de APLV leve.

4.2. Diseminación

Esta guía clínica, el material educativo, el estudio de incidencia de APLV en el primer año de vida, entre documentos afines, se encuentran 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:

Indicadores de evaluación de Cumplimiento
Indicador de proceso
<u>Nº de lactantes con sospecha de APLV leve referidos desde APS y evaluados por especialista del nivel secundario dentro de 2 meses X 100</u> Nº de lactantes con sospecha de APLV leve referidos desde APS y evaluados por especialista del nivel secundario de atención
<u>Nº de lactantes con sospecha de APLV severa referidos a evaluación de especialista y evaluados por éste en un plazo < a 15 días X 100</u> Nº de lactantes con sospecha de APLV severa referidos a evaluación de especialista
Indicadores de resultado
<u>Nº de lactantes con sospecha APLV con confirmación del diagnóstico en el nivel secundario X 100</u> Nº de lactantes con sospecha APLV en el nivel secundario

5. DESARROLLO DE LA GUIA

5.1. Grupo de profesionales que participaron en la actualización de la Guía Clínica APLV 2018

Sylvia Cruchet M.

Pediatra, gastroenteróloga infantil; Magister en Gastroenterología y Nutrición Pediátrica
Rama de Gastroenterología de la Sociedad Chilena de Pediatría
Profesora titular, Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos, Universidad de Chile (INTA).

M. Eugenia Arancibia S.

Pediatra, gastroenteróloga Infantil
Rama de Gastroenterología de la Sociedad Chilena de Pediatría
Clínica Alemana de Santiago, Facultad de Medicina de la Universidad del Desarrollo, Santiago, Chile.

María Victoria Landaeta M.

Inmunóloga Clínica
Médico inmunólogo en Hospital Padre Hurtado y Centro del Alérgico.
Médico asesor Fundación Creciendo con alergias.
Miembro de la Sociedad Chilena de Alergia e Inmunología

María José Arce C.

Nutricionista
Jefa Departamento Alimentos y Nutrición
División de Políticas Públicas Saludables y Promoción
Subsecretaría de Salud Pública
Ministerio de Salud

Cristina Leyton B.

Enfermera
Departamento Alimentos y Nutrición
División de Políticas Públicas Saludables y Promoción
Subsecretaría de Salud Pública
Ministerio de Salud

Yilda Herrera F.

Nutricionista
Departamento Alimentos y Nutrición
División de Políticas Públicas Saludables y Promoción
Subsecretaría de Salud Pública
Ministerio de Salud

Mabeling Lam V.

Nutricionista
Departamento Alimentos y Nutrición
División de Políticas Públicas Saludables y Promoción
Subsecretaría de Salud Pública
Ministerio de Salud

María Inés Romero S.

Médico Cirujano.
Especialista en Salud Pública, MPH (Master in Public Health).
Encargada 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

María Paz Medel S.

Médico Familiar de Niñas, Niños y Adolescentes UC
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

Nicole Garay U.

Enfermera
Encargada Chile Crece Contigo
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

Lorena Rodríguez O.

Médico-Cirujano
Académico Escuela de Salud Pública
Facultad de Medicina Universidad de Chile

5.2. Grupo de profesionales que participaron en la realización de la primera edición de la guía clínica APLV 2013

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.

Dra. M. Eugenia Arancibia S.

Pediatra Gastroenteróloga Infantil
Rama de Gastroenterología de la Sociedad Chilena de Pediatría
Clínica Alemana de Santiago, Facultad de Medicina de la Universidad del Desarrollo, Santiago, Chile.

Dra. Carolina Araneda Q.

Médico general, Asesora Gabinete Subsecretaría de Salud Pública, Ministerio de Salud.

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.

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.

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.

Dra. Sylvia Cruchet M.

Pediatra, gastroenteróloga infantil; Magister en Gastroenterología y Nutrición Pediátrica

Rama de Gastroenterología de la Sociedad Chilena de Pediatría

Profesora Titular, Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos, Universidad de Chile (INTA).

Dra. María Antonieta Guzmán M.

Inmunóloga Clínica

Profesor Asociado, Universidad de Chile

Jefe Servicio Inmunología y Alergología

Hospital Clínico Universidad de Chile.

Dra. Isabel Miquel E.

Pediatra, Gastroenteróloga Infantil

Profesor Asociado, Universidad de Chile

Jefe Unidad Gastroenterología Infantil

Clínica Alemana de Santiago

Dra. Heather Strain H.

Médico Familiar del Niño

Asesora Programa Nacional de Salud de la Infancia

Ministerio De Salud

5.3. 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.

5.4. 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.

5.5. Formulación de las recomendaciones

Las recomendaciones fueron elaboradas mediante consenso simple del panel de expertos gastroenterólogos, inmunólogos y pediatras.

5.6. Validación de la guía

La validación en la práctica clínica de esta guía clínica, fue aplicada a través de la realización del estudio de incidencia de APLV en el primer año de vida disponible en http://dipol.minsal.cl/wrd-prss_minsal/wp-content/uploads/2017/05/Informe-final-de-estudiosobre-incidencia-a-alergia-a-prote%C3%ADna-de-leche-de-vaca-en-el-primer-a%C3%B1o-de-vida-APLV-MINSAL.pdf.

5.7. 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.

6. ANEXOS

Anexo N°1: Alimentos comunes con y sin proteína de leche de vaca

(Considerar que en Chile la rotulación de alérgenos comunes envasados, están definidos en base a lo indicado en el Reglamento Sanitario de los Alimentos. Art. 107. Letra H).

ALIMENTOS SIN PROTEÍNA LECHE VACA	ALIMENTOS QUE PODRÍAN CONTENER PROTEÍNA DE LECHE DE VACA
Lácteos: Leches extensamente hidrolizadas o con mezclas de aminoácidos.	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, yogurt kéfir. Caseinato de calcio, lactoalbúmina, suero, cuajo, lactoglobulina, lactosa, quesillo, queso fresco.
Carnes: Pollo, pavo, cerdo, huevo, vacuno, pescado blanco (merluza, reineta, pangasius, SEGÚN TOLERANCIA).	Carnes elaboradas, embutidos (vienesas, fiambre, jamones, pates) que contengan o hayan sido preparados con leche de vaca.
Pan, cereales, pastas: Todos los cereales que no contengan leche, suero o caseína: pan francés, fideos, tallarines, espaguetis, macarrones (sin queso), pan de maíz, arroz, cereales sin leche confeccionados con: maíz, trigo, arroz, cornflakes de maíz. Macarrones de trigo, tapioca, tallarines, fideos de porotos verdes, tortilla de maíz, quínoa, cuscús, amaranto, trigo sarraceno, pipocas de quínoa, harina de arroz.	Los panes, cereales, pastas que contienen agregados de leche, suero o caseína.
Vegetales: Verduras: zapallo camote, zapallo italiano, espinaca, acelga, kale, pimentón rojo, pimentón verde, brócoli, coliflor, cebolla, etc. Tubérculos: papas, yuca, papa camote, papa chilota, etc). Raíces: zanahoria, betarraga, etc. Legumbres: arvejas, porotos, lentejas, garbanzos, lentejas rojas, porotos negros, porotos verdes. Ensaladas: lechuga, tomate, pepino, cebolla, cochoyuyo, etc.	Cremas de verduras con leche, vegetales apanados, papas o puré instantáneos, que contengan o se preparen con leche o crema.
Frutas: Todas en estado natural, compotas, congeladas, en conserva, jugos de fruta naturales. Al inicio de la alimentación complementaria se sugiere incorporar: pera, manzana, durazno, damasco, ciruela, membrillo.	Las frutas preparadas como relleno para pastelería (kuchen, tartaletas, pasteles, etc.) que contengan o estén elaboradas con leche de vaca, suero o caseína.
Aceites o grasas: aceites vegetales 100%: de oliva, maravilla, canola, pepa de uva o maíz y margarinas sin leche	Mayonesa o salsas de aderezo con caseína, suero, leche de vaca o cremas de leche, mantequillas.
Dulces y postres: Azúcar, miel, melaza, jarabes de maíz, jalea, gelatinas, dulces hechos en casa con ingredientes permitidos, helados de agua, chuchoca, coco, marshmallows, bebidas carbonatadas.	Cualquier postre que haya sido preparado con leche de vaca, suero, caseína o crema.
Misceláneas: Sal, especias naturales, hierbas, extractos, aceitunas, cabritas, bebidas descafeinadas, cocoa, sopas hechas en casa.	Salsas para sazonar, sopas, postres y batidos que contengan leche o crema.
Aditivos: Todos aquellos aditivos que no son mencionados en la columna de alimentos con proteína de leche de vaca.	Caseinato Ca (H4511) Caseinato de Na (H4512) Recuerde revisar las etiquetas de los alimentos por la presencia de alérgenos.
	Otros: Medicamentos que contengan Proteína de leche de vaca.

Anexo N°2: Reglamento Sanitario de los Alimentos

Artículo 107: "Todos los productos alimenticios que se almacenen, transporten o expendan envasados deberán llevar un rótulo o etiqueta que contenga la información siguiente":

Letra h: Ingredientes, en el rótulo deberá figurar la lista de todos los ingredientes y aditivos que componen el producto, con sus nombres específicos, en orden decreciente de proporciones, con la excepción correspondiente a los saborizantes/aromatizantes, de acuerdo a lo establecido en el artículo 136 del presente reglamento.

Cuando el alimento, ingrediente o derivado sea o contenga alguno de los causantes de hipersensibilidad (alérgenos alimentarios) reconocidos oficialmente por resolución del Ministerio de Salud, publicada en el Diario Oficial, el o los alérgenos deberán señalarse en la misma lista de ingredientes, con letra de tamaño igual o mayor a las letras de los ingredientes generales, o bajo el título "Contiene..." u otro similar. Si el ingrediente es un derivado de cualquiera de los alérgenos reconocidos por la citada resolución, deberá rotularse el ingrediente y además el alérgeno, como el ejemplo siguiente: caseína (leche) o caseína de leche.

De acuerdo a lo publicado en el Diario Oficial el sábado 03 de julio del 2010, mediante la Resolución Exenta N°427: "Define lista de alérgenos alimentarios que deben rotularse conforme al artículo 107 letra h del reglamento sanitario de los alimentos".

Resolución:

1º. Defínase como alérgenos alimentarios los siguientes alimentos y sus derivados, debiendo ser rotulados de acuerdo a lo establecido en la letra h) del artículo 107 del Reglamento Sanitario de los Alimentos:

1. Cereales que contienen gluten: Trigo, avena, cebada y centeno, espelta o sus cepas híbridas, y productos de éstos.
2. Crustáceos y sus productos.
3. Huevos y sus productos.
4. Pescados y productos pesqueros.
5. Maní, soya y sus productos.
6. Leche y productos lácteos (incluida lactosa).
7. Nueces y productos derivados.
8. Sulfito en concentraciones de 10 mg/Kg. o más.

Anexo N°3: 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 cuasi-experimentales); 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.

7. REFERENCIAS

1. Cruchet S, Arancibia M, Maturana A (2017). Informe final de estudio sobre incidencia Alergia a Proteína de Leche de Vaca (APLV). Minsiterio de Salud , Departamento de Nutrición y Alimentos . Santiago: Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos, Universidad de Chile.
2. Miquel E, Isabel, & Arancibia S, M. Eugenia. (2012). Alergia a proteína de leche de vaca en el menor de un año. Revista chilena de pediatría, 83(1), 78-83. <https://dx.doi.org/10.4067/S0370-41062012000100010>.
3. Reglamento Sanitario de los Alimentos (RSA), DTO. N° 977/96. Diario Oficial de la República de Chile, Santiago, Chile, 13 de mayo de 1997. Actualización a mayo 2019. Artículo 107, letra h.
4. 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.
5. 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.
6. Halken, S., Muraro, A., de Silva, D., Khaleva, E., Angier, E., Arasi, S., ... & European Academy of Allergy and Clinical Immunology Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. (2021). EAA-Cl guideline: Preventing the development of food allergy in infants and young children (2020 update). *Pediatric Allergy and Immunology*.
7. Kelly, E., DunnGalvin, G., Murphy, B. P., & O'B Hourihane, J. (2019). Formula supplementation remains a risk for cow's milk allergy in breast-fed infants. *Pediatric Allergy and Immunology*, 30(8), 810-816.
8. 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.
9. Bjorksten B. Genetic and environmental risk factors for the development of food allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005; 5:249-53.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. Leonard, S. A., Pecora, V., Fiocchi, A. G., & Nowak-Węgrzyn, A. (2018). Food protein-induced enterocolitis syndrome: a review of the new guidelines. *The World Allergy Organization journal*, 11(1), 4. doi:10.1186/s40413-017-0182-z.
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. 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.
17. 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.
18. 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.
19. Matthew Greenhawt, Ruchi S. Gupta, J. Allen Meadows, Michael Pistiner, Jonathan M. Spergel, Carlos A. Camargo, F. Estelle R. Simons, Philip L. Lieberman, Guiding Principles for the cognition, Diagnosis, and Management of Infants with Anaphylaxis: An Expert Panel Consensus, *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, Volume 7, Issue 4, 2019, Pages 1148-1156.e5, <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2213219818307268>.

