

Recomendaciones sobre la utilización de las fórmulas infantiles con proteína aislada de soya en la alimentación del lactante. Documento de posición basado en la evidencia

Pedro Gutiérrez-Castrellón^{1-4*}, Rodrigo Vázquez-Frías³⁻⁵, Carlos Jiménez-Gutiérrez⁶,
Rebeca Y. González-Rodríguez⁷, Carlos Tiberio Quezada-Chalita⁸, Sydney R. Greenawalt⁹,
Guillermo Antonio Argüello-Arévalo¹⁰ y Patricio Acosta-Rodríguez¹¹

¹Centro de Investigación en Salud Materno-Infantil, Hospital General Dr. Manuel Gea González; ²Fundación Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) para la Investigación en Salud, A.C.; ³Sociedad Latinoamericana de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica; ⁴Academia Mexicana de Pediatría; ⁵Departamento de Gastroenterología y Nutrición, Hospital Infantil de México Federico Gómez, Instituto Nacional de Salud; ⁶Centro de Análisis de la Evidencia en Salud, Hospital General Dr. Manuel Gea González; ⁷Centro de Atención Metabólica Integral del Niño y el Adolescente, Hospital General Dr. Manuel Gea González; ⁸Consulta Privada de Alergia Pediátrica; ⁹División de Consulta Externa, Instituto Nacional de Pediatría; ¹⁰Departamento de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica, Centro Médico Nacional La Raza, Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS); ¹¹División de Pediatría, Hospital Infantil de México Dr. Federico Gómez, Instituto Nacional de Salud. Ciudad de México, México

Resumen

Antecedentes: Las fórmulas a base de proteína de soya (FBPS) se han utilizado desde hace tiempo como una alternativa para lactantes con requerimientos nutricionales especiales. Sin embargo, las indicaciones médicas para su uso, su alergenidad, seguridad y eficacia aún son controvertidas. **Objetivo:** Presentar recomendaciones del uso de FBPS basadas en la literatura existente. **Métodos:** Se realizó la consulta de revisiones sistemáticas y guías de práctica clínica, por medio de algoritmos de búsqueda validados, y sistemas como AGREE (Appraisal of Guidelines for REsearch and Evaluation) II y PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses). Para la elaboración de las recomendaciones clínicas se analizaron y discutieron los tópicos de mayor importancia, por parte de los investigadores responsables y el grupo de expertos del desarrollo de un documento de posición. Se evaluó la calidad de la evidencia utilizando el sistema GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation). **Resultados:** Se encontraron distintos reportes con calidad de evidencia variable que sustentan la eficacia de las FBPS en el manejo de la alergia a la proteína de la leche de vaca y en la tolerancia digestiva del lactante, así como su baja alergia cruzada en comparación a la leche de vaca y otras fórmulas. También se encontraron otros estudios que indican la seguridad de las FBPS sobre distintos parámetros nutricionales, inmunitarios y de desarrollo. Existe además evidencia que demuestra que las FBPS tienen ventajas importantes en cuestión de costo-beneficio, palatabilidad y efectos sobre la microbiota intestinal, en comparación con otras fórmulas. **Conclusiones:** Aunque existe evidencia limitada para recomendar su utilización en los trastornos digestivos funcionales, las FBPS tienen un perfil de seguridad adecuado y continúan siendo una opción válida para la alimentación del lactante.

PALABRAS CLAVE: Fórmula de soya. Alergenidad. Alergia a la proteína de la leche de vaca. Tolerancia digestiva.

Abstract

Background: Soy infant formulas (SIF) have long been used as an alternative for infants with special nutritional requirements. However, the medical indications for their use, their allergenicity, safety and efficacy are still controversial. **Objective:** To

Correspondencia:

*Pedro Gutiérrez-Castrellón

E-mail: pedro.gutierrez@councilforprobiotics.org

Fecha de recepción: 18-09-2019

Fecha de aceptación: 21-10-2019

DOI: 10.24875/GMM.M19000292

Gac Med Mex. 2019;155 (Suppl 2);S(2)1-S(2)30

Disponible en PubMed

www.gacetamedicademexico.com

present recommendations for the use of SIF based on the existing literature. **Methods:** We consulted systematic reviews and clinical practice guides, through validated search algorithms, and systems such as Appraisal of Guidelines for REsearch and Evaluation (AGREE)II and Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA). For the elaboration of the clinical recommendations, the most important topics were analyzed and discussed by the responsible researchers and the group of experts in the development of a position paper. The quality of the evidence was evaluated using the Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE) system. **Results:** Several reports with variable quality of evidence were found. They support SIF's efficacy in the management of cow's milk allergy and infant's digestive tolerance, as well as its low cross allergy compared to cow's milk and other formulas. We also found other studies that indicate the safety of SIFs on different nutritional, immune and developmental parameters. There is also evidence that demonstrates that SIFs have important advantages in terms of cost-benefit, palatability and effects on the intestinal microbiota, compared to other formulas. **Conclusions:** Although evidence to recommend its use in functional digestive disorders is limited, SIFs have an adequate safety profile and are still a valid option for infant feeding.

KEY WORDS: Soy infant formula. Allergenicity. Cow's milk allergy. Digestive tolerance.

Introducción y estructura metodológica del consenso

La alimentación a base de soya se ha utilizado durante siglos en Oriente. En EE.UU. las fórmulas a base proteína de soya (FBPS) se introdujeron por primera vez a principios del siglo xx¹⁻⁶. Su uso difiere en diversas partes del mundo⁴⁻⁶, abarcando desde el 2% en Francia hasta un 20% en EE.UU. En 1929 fue cuando se propuso la alimentación a base de proteína de soya para lactantes con intolerancia a la leche de vaca¹⁻³.

Antes de la década de 1960, estas fórmulas utilizaban harina de soya y los lactantes que la consumían a menudo presentaban diarrea y exceso de gas intestinal. Dichas características y síntomas fueron atribuidas a los carbohidratos no digeribles residuales de la soya. Por ello, desde mediados de la década de 1960 se ha utilizado un aislado de proteína de soya, lo cual redujo este inconveniente y aumentó su aceptación¹.

La soya contiene aproximadamente un 40% de proteínas, un 35% de carbohidratos, un 20% de grasa y un 5% de minerales. Su valor biológico es menor que el de la proteína de la leche de vaca debido a su factor de conversión de nitrógeno más bajo y a su patrón de aminoácidos. Contiene cantidades más bajas de metionina, lisina y prolina, así como cantidades más altas de aspartato, glicina, arginina y cistina que las proteínas de la leche de vaca^{1,3}.

Las FBPS disponibles actualmente en el mercado están libres de proteína de leche de vaca y lactosa, y proporcionan 67 kcal/dl^{1,4}. Están suplementadas con l-metionina, l-carnitina y taurina para compensar la deficiencia de estos aminoácidos. Su propósito es proporcionar un contenido de proteína de 2.45 a 2.8 g por 100 kcal o de 1.65 a 1.9 g/dl. El contenido de grasa de

las FBPS proviene principalmente de aceites vegetales. La cantidad de grasas específicas varía según el fabricante y generalmente es similar a las de la fórmula a base de leche de vaca correspondiente, variando de 5.02 a 5.46 g por 100 kcal o 3.4 a 3.6 g/dl⁴.

Todas las FBPS están fortificadas con hierro y cumplen con las especificaciones de vitaminas, minerales y electrolitos que marcan las directrices establecidas en 2004 por la Academia Americana de Pediatría (AAP) para lactantes de término y por la Administración de Drogas y Alimentos (de EE.UU.)⁴. Desde el año 2000, cumplen con las directivas europeas y la legislación de alimentación infantil⁵.

En algunos países se apoya en gran medida el uso de FBPS, mientras que en otros no se supera el 3%³. Sin embargo, los lactantes de término sanos alimentados con una fórmula de proteína de soya durante el primer año de vida muestran ganancia de peso adecuada y un crecimiento lineal, así como marcadores sanguíneos del metabolismo de proteínas y mineralización ósea similares a los de los lactantes alimentados con una fórmula de proteína de leche de vaca. Por lo tanto, las fórmulas de proteína de soya se pueden usar para alimentar a lactantes de término, pero no han demostrado ventaja nutricional alguna sobre las fórmulas de proteína de leche de vaca³.

Las indicaciones médicas para el uso de FBPS se han considerado controvertidas y en muchos casos confusas, ya que se limitan exclusivamente a galactosemia y deficiencia primaria de lactasa. No hay indicación alguna para recomendarlas en la prevención de la alergia a la proteína de la leche de vaca (APLV), en el tratamiento del cólico o como complemento de la lactancia materna⁵. Las revisiones bibliográficas y los estudios clínicos de lactantes alimentados con fórmulas infantiles de soya no plantean inquietudes

clínicas respecto a la adecuación nutricional, el desarrollo sexual, la enfermedad tiroidea, la función inmunológica o el desarrollo neurológico. Otros estudios confirman que las fórmulas de soya no interfieren con la respuesta inmunitaria normal⁴.

Las guías de la ESPGHAN (Sociedad Europea de Gastroenterología Pediátrica Hepatología y Nutrición) y la AAP para el tratamiento de la gastroenteritis aguda recomiendan continuar con la alimentación habitual del lactante y, en caso necesario, una fórmula infantil estándar con lactosa para alimentación complementaria. Sin embargo, se ha indicado que la tolerancia a la alimentación sin lactosa después de una gastroenteritis aguda es mejor que la tolerancia a la fórmula que contiene lactosa. La AAP afirma que «las fórmulas a base de proteína aislada de soya pueden estar indicadas cuando se produce intolerancia secundaria a la lactosa». Los países que apoyan el uso de las FBPS recomiendan esta indicación, mientras que los que la evitan preferirán una fórmula a base de leche de vaca sin lactosa después del incumplimiento de la formulación con una fórmula estándar⁵.

Un consenso realizado en 2008 por la AAP estableció que cuando se requiere una eliminación estricta de la lactosa en la dieta para el tratamiento de lactantes con galactosemia o deficiencia de lactasa primaria, las FBPS son seguras y costo-efectivas⁴.

Por otro lado, debido al papel de las fórmulas de soya sin lactosa en el manejo de la restricción de lactosa a largo plazo, varios estudios han abordado el uso de estas fórmulas en la recuperación de la diarrea infantil aguda complicada por deficiencia transitoria de lactasa. Después de la rehidratación inmediata, la mayoría de los lactantes pueden recuperarse exitosamente con la lactancia continua, con leche de vaca estándar o con una FBPS. Además, en una revisión extensa, se observó que la tasa de fracaso de las fórmulas con lactosa era del 22%, mientras que la de las fórmulas sin lactosa era del 12%¹.

De acuerdo con un estudio multicéntrico de la ESPGHAN, se demostró que el uso temprano de leche de vaca con lactosa después de la rehidratación no agrava ni prolonga la diarrea en lactantes bien alimentados que padecen gastroenteritis aguda y deshidratación de leve a moderada, además tiene la ventaja de prevenir la desnutrición. Por lo tanto, el cambio de una fórmula que contiene lactosa a una fórmula sin lactosa, como las fórmulas de soya, no se recomienda de forma rutinaria en la gastroenteritis aguda. Además, existen preocupaciones teóricas respecto a la introducción de una nueva fuente de proteína en

presencia de un aumento de la permeabilidad de la mucosa, con un riesgo potencial mayor de sensibilización alérgica^{2,3}.

Antes de la disponibilidad de fórmulas a base de hidrolizados de proteína de leche de vaca, la fórmula de soya era el único producto nutricional disponible para alimentar a los lactantes con APLV. En la caracterización de los alérgenos de la soya se han identificado fracciones que contienen conglicina y glicinina como los probables alérgenos principales y el inhibidor de la tripsina como el responsable menor de la alergia a la proteína de la soya².

La alergenidad de la proteína de la soya en lactantes de bajo riesgo se demostró en 1982, pero había sospecha desde 1934. Por ejemplo, la sensibilización intrauterina se documentó demostrando anticuerpos específicos en líquido amniótico humano¹. Los pacientes con alergia a la proteína de la soya presentan síntomas agudos unas pocas horas después de la ingesta de soya o síntomas crónicos que, generalmente, se resuelven después de la eliminación de la soya de la dieta².

Estos estudios datan de la década de 1980 y las más recientes revisiones han demostrado un bajo potencial de sensibilización.

El papel de las fórmulas de proteína de soya para la prevención de enfermedades alérgicas en lactantes sanos y en riesgo ha sido controvertido, y no está respaldado por pruebas de ensayos clínicos controlados. La declaración conjunta del Comité de Alergología e Inmunología Clínica de la Sociedad Europea de Fórmulas Hipoalérgicas y el Comité de Nutrición de la ESPGHAN no apoyó el uso de las FBPS para la prevención de alergias en lactantes en riesgo². Por otro lado, no hay evidencia de la eficacia de las FBPS para el manejo de síntomas como el cólico infantil y la regurgitación³.

Los cólicos, aparentemente de origen abdominal, son descritos por un 10 a 20% de los padres de los lactantes durante los primeros tres meses de edad. Aunque algunos beneficios relajantes pueden atribuirse al contenido de sacarosa y fibra, los ensayos controlados de leche de vaca y fórmulas a base de proteína de soya no han demostrado un beneficio significativo para esta última¹.

Un estudio reciente de Israel mostró que las madres desempeñan un papel dominante sobre el personal médico en la decisión de elegir una dieta de soya³. Además de las indicaciones médicas limitadas, también hay algunas razones económicas, religiosas y filosóficas para aconsejar la soya⁵.

Las FBPS, por lo general, son más económicas que un hidrolizado extenso y las recomendaciones pueden diferir según el poder adquisitivo. Los datos económicos concluyen que la APLV representa una carga importante a los sistemas nacionales de atención de la salud. Cualquier estrategia que mejore la prestación de atención médica y, por lo tanto, reduzca los tiempos para el tratamiento, para el diagnóstico y para la resolución de los síntomas, podría reducir la carga que impone al servicio de salud y liberar recursos para su utilización en otras necesidades. En otras palabras, dado que las FBPS son más económicas que los hidrolizados extensos, los sistemas nacionales de atención médica pueden incluir estas en la estrategia de tratamiento de la APLV si se proporciona una prueba de que esta estrategia brinda ahorros económicos y es segura para los lactantes⁵.

Algunos padres (p. ej., los veganos) buscan evitar las fórmulas a base de leche de vaca para sus lactantes por razones religiosas, filosóficas o éticas. Las FBPS han resultado ser una alternativa aceptable para estas familias². Las FBPS se han modificado para adaptarse a las necesidades nutricionales de los lactantes, propiciando un crecimiento y desarrollo normales a pesar de que la indicación médica para la soya es muy limitada⁵.

Si bien las opiniones de la AAP y la ESPGHAN con respecto al uso de las FBPS en el tratamiento de la APLV difieren entre sí, se ha establecido que la alergia a la soya ocurre en aproximadamente el 10 al 14% de los lactantes alérgicos a la leche de vaca. Hoy en día, los hallazgos epidemiológicos de las fórmulas con base de soya son controvertidas e insuficientes para proporcionar datos basados en evidencia sobre la ocurrencia y la incidencia de eventos adversos⁵.

Por ello, esta revisión sistemática pretende presentar recomendaciones basadas en la literatura existente.

Estructura metodológica del consenso

Dentro de los componentes del consenso, en la primera parte del desarrollo de la guía se analiza en un contexto global la evidencia identificada sobre la eficacia y la seguridad de las fórmulas infantiles con proteína aislada de soya en el manejo de los lactantes con alergia a la proteína de leche materna, comparándose con fórmulas extensamente hidrolizadas, y fórmulas basadas en aminoácidos; en un segundo contexto se analiza la evidencia disponible en el contexto de la frecuencia real y basada en diversos abordajes diagnósticos de la presencia de alergia primaria

a la soya y alergia cruzada a la soya en aquellos lactantes que posterior a iniciar alimentación con este tipo de fórmulas desarrollan manifestaciones clínicas asociadas a la reacción cruzada; en un siguiente contexto y de suma importancia se efectúa un análisis exhaustivo de la seguridad de este tipo de fórmulas con proteína aislada de soya, considerando el potencial impacto negativo sobre el crecimiento y desarrollo, algunas alteraciones hematológicas, y de los perfiles de inmunidad y culmina la sección con la evaluación del impacto sobre las funciones endocrinológicas y reproductivas de los adolescentes que fueron alimentados en su infancia con este tipo de productos; finalmente la última sección evalúa la evidencia en relación con los aspectos de costo-efectividad y palatabilidad, los cuales son de suma importancia en la decisión final que debe tomar el profesional de la salud, no solo en el contexto de la eficacia y de la seguridad, sino inclusive de los costos y la real aceptación y tolerancia de esta por el lactante, ya que de poco sirve poder tener en las manos algo 100% eficaz y 100% seguro si los costos son demasiado elevados para el contexto donde se pretende tomar la decisión o si bien es muy poco tolerado en su ingesta por los lactantes.

El objetivo primario del desarrollo de la presente guía fue apoyar en la toma eficiente de decisiones sobre la adecuada utilización de fórmulas infantiles con proteína aislada de soya, a todos los profesionales involucrados las recomendaciones de alimentación de los lactantes, incluyendo médicos generales, pediatras, médicos familiares, gastroenterólogos pediatras, residentes de las especialidades referidas, internos de pregrado, pasantes en servicio social y promotores de salud comunitaria. De igual forma, esta guía pretende orientar a las estructuras de gobernanza en las instituciones hospitalarias e inclusive en niveles de decisiones superiores en el momento de seleccionar la alimentación ideal del lactante en condiciones especiales, como son aquellos niños con APLV residentes de países en vías de desarrollo, en los cuales las condiciones socioeconómicas obligan a evaluar alternativas de alimentación diferentes de las que prevalecen en países desarrollados, donde el poder adquisitivo es significativamente diferente.

Para el desarrollo de este documento de posición se realizó la búsqueda de revisiones sistemáticas y guías de práctica clínica, por medio de algoritmos de búsqueda validados, sin importar el idioma y año de publicación. En el caso de la guías, estas se evaluaron previamente a través de la herramienta AGREE

(*Appraisal of Guidelines for REsearch and Evaluation*) II y para las revisiones sistemáticas se utilizó PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*). Se incluyeron aquellos estudios que reunieran los estándares mínimos de calidad.

Para la elaboración de las recomendaciones clínicas, en primer orden se analizaron y discutieron los tópicos de mayor importancia, por parte de los investigadores responsables y el grupo de expertos del desarrollo del documento de posición. Para ello, previamente se plantearon preguntas clínicas con base en las características de los pacientes, las diversas intervenciones de interés y los desenlaces de mayor relevancia, siguiendo la estructura PICO (Problema/Paciente, Intervención, Comparador y Resultado).

Con base en la estructura de las preguntas de interés se elaboraron los algoritmos de búsqueda de la literatura científica mediante estrategias validadas y publicadas⁷⁻¹⁰, utilizando el vocabulario controlado de descriptores en ciencias de la salud (MeSH) de PubMed^{7,11}.

Se utilizaron los términos en inglés o en español, según la base de datos consultada. Las búsquedas se realizaron en Medline, EMBASE, Cochrane Library, Biblioteca Cochrane Iberoamérica, Centro de Revisiones y Disseminación (CRD-DARE) y en las bases de datos que incluye la Biblioteca Virtual en Salud (BIREME.OPS.OMS).

Para la evaluación de la calidad de la evidencia se utilizó el sistema GRADE (*Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation*). La evaluación de esta se realizó por dos evaluadores independientes y las discrepancias se resolvieron mediante el análisis y acuerdo conjunto de los evaluadores. Un tercer evaluador con experiencia en metodología de la investigación y en la metodología GRADE validó las puntuaciones obtenidas. Posteriormente, para la gradación de la evidencia se utilizaron los grados de calidad de la evidencia GRADE.

Desde el año 2010, la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha hecho explícito el acuerdo de que la elaboración de las guías de práctica clínica (GPC) debe seguir un proceso sistemático, incorporando la estructura que sugiere la Colaboración AGREE, así como sustentar sus recomendaciones en evidencias procedentes, en lo posible, de revisiones sistemáticas¹¹.

La metodología de la Colaboración AGREE se centra en seis dominios: alcance y objetivo, participación de los implicados, rigor en la elaboración, claridad de la presentación, aplicabilidad e independencia editorial. El sistema GRADE es un proceso que permite calificar la calidad del cuerpo de la evidencia, tanto

en revisiones sistemáticas como en las guías de práctica clínica (entre otros), para la formulación de recomendaciones en salud.

En la última década, se ha ponderado su proceso por ser transparente y estructurado para desarrollar y presentar resúmenes de evidencia y sustentar la formulación de las recomendaciones. No es un proceso secuencial, aunque todos los pasos se interrelacionan. El uso del sistema GRADE ofrece las ventajas de permitir separar el juicio entre la confianza de la estimación de un efecto y la fuerza de las recomendaciones, evaluar la importancia de los desenlaces de las diferentes alternativas de manejo, identificar y aplicar criterios explícitos y exhaustivos para disminuir o incrementar la puntuación de la calidad de la evidencia, visualizar un proceso transparente en el tránsito de la evidencia a las recomendaciones clínicas; es explícito el escenario de los valores y preferencias de los pacientes; es útil tanto para las guías de práctica clínica, como para las revisiones sistemáticas y las evaluaciones de tecnologías en salud¹². La valoración de la calidad de la evidencia cuenta con un gradiente de calidad (alto, moderado, bajo, muy bajo), por medio del cual se asigna una calificación a los factores que pueden disminuir y aumentar la calidad de la evidencia. Los primeros incluyen: el riesgo de sesgo o limitaciones en el diseño o ejecución del estudio, inconsistencia o resultados inconsistentes, evidencia indirecta/ausencia de evidencia directa, imprecisión o número de sujetos en el estudio y el sesgo de publicación. En el segundo rubro se identifica: el efecto de gran tamaño, todos los posibles distractores que podrían reducir el efecto demostrado o incrementar el efecto, si el efecto no es observado y el gradiente dosis-respuesta¹². El sistema GRADE, además, tiene la bondad de un formato estándar para la presentación de todos los resultados de interés, el cual se constituye en un «resumen de las evidencias» para quienes quieren y necesitan entender los juicios acerca de la calidad de la evidencia con mayor detalle¹². Por ello, GRADE se ha convertido en una aproximación de referencia para la evaluación en forma estructurada de componentes críticos, y permitir realizar juicios explícitos en lugar de implícitos, buscando garantizar la transparencia y las bases claras para la discusión, en la toma de decisiones en salud.

Una vez ensambladas las tablas de evidencia, se compartieron con los expertos clínicos con la finalidad de armonizar la mejor evidencia con su experiencia y de esta forma ensamblar las recomendaciones

armonizadas. Con las recomendaciones de los expertos se ensamblaron los documentos correspondientes considerando la estructura de la mejor evidencia disponible, armonizadas con la experiencia y los potenciales escenarios donde se pretende aplicar la guía. En caso necesario y dependiendo de la evidencia obtenida, se efectuaron análisis estadísticos de la evidencia obtenida.

Eficacia de las fórmulas infantiles con proteína aislada de soya en el manejo de la alergia a la proteína de la leche de vaca y en la tolerancia digestiva del lactante

Entre el 5 y el 15% de los lactantes muestran síntomas que sugieren reacciones alimentarias, mientras que las estimaciones sobre la prevalencia de la APLV varían del 2 al 7.5%¹³⁻¹⁶.

La APLV se define como una reacción adversa mediada por inmunoglobulinas (Ig) a la proteína de la leche de vaca¹⁵. La realización del diagnóstico oportuno es necesaria y con frecuencia dependerá de investigaciones inmunológicas y morfológicas apropiadas¹⁵. Una historia clínica completa, lo cual comprende antecedentes familiares de atopia y el examen físico cuidadoso, forma la base. El riesgo de atopia aumenta si un padre o hermano tiene una enfermedad atópica (20-40% y 25-35%, respectivamente) y es aún mayor si ambos padres son atópicos (40-60%)¹³.

Con la utilización del estándar de oro para la confirmación de las alergias alimentarias, la prueba de reto oral, la APLV tiene una prevalencia <1% en niños de hasta dos años¹⁷ y, a menudo, no persiste en la edad adulta. En la década de 1990, un estudio danés de cohorte de nacimiento descubrió que más del 50% de los niños supera su APLV a la edad de un año. Posteriormente, dichos estudios informaron una mayor duración de la APLV con un desarrollo de tolerancia en el 51% de los casos dentro de los dos años posteriores al diagnóstico. Los estudios de referencia indican que el 80% de los pacientes logran tolerancia dentro de tres a cuatro años. En varios estudios, los niños con reacciones tardías se hicieron más tolerantes que aquellos con reacciones inmediatas¹⁸.

Desafortunadamente, no hay un síntoma que sea patognomónico de la APLV. El momento y el patrón de estos síntomas ayudan al diagnóstico diferencial. Los síntomas ocurren con frecuencia, pero no siempre, dentro de las primeras semanas después de la introducción de la proteína de la leche de vaca.

Muchos niños con APLV desarrollan síntomas en al menos dos de los siguientes sistemas de órganos: gastrointestinal (50-60%), tegumentario (50-60%) y respiratorio (20-30%). El diagnóstico diferencial incluye, entre otros: trastornos metabólicos, anomalías anatómicas, enfermedad celíaca y otras enteropatías, insuficiencia pancreática, reacciones adversas no inmunológicas a los alimentos, reacciones alérgicas a otros alérgenos de los alimentos u otras sustancias, neoplasias malignas e infecciones y sepsis^{13,19}.

El principio clave en el tratamiento de la APLV es la eliminación de la proteína de la leche de vaca en la dieta. Durante la lactancia y en niños de dos años o más, es posible que no se necesite una fórmula de sustitución. En los lactantes no amamantados, que aún no reciben alimentación complementaria, se requiere el reemplazo con una fórmula. Es deseable que al menos durante los primeros dos años de vida, si se tiene el diagnóstico de APLV, se utilice una fórmula sustituta. En estos casos, la elección de la fórmula debe tener en cuenta una serie de consideraciones¹⁸.

La leche materna es lo mejor para todos los lactantes, incluidos los que tienen APLV. Si el diagnóstico de APLV se hace durante la lactancia materna, la madre debe evitar la leche de vaca y los productos lácteos de su propia dieta y se le debe aconsejar sobre cómo mantener una dieta equilibrada que incluya suplementos de calcio y vitamina D. Para los lactantes que no son amamantados hay tres categorías principales de fórmulas disponibles: las extensamente hidrolizadas, las que contienen aminoácidos y las de proteína de origen vegetal, ya sea a base de proteína de soya o de arroz²⁰.

Las preparaciones vegetales que no son nutricionalmente adecuadas no se recomiendan para tratar la APLV. Un panel australiano consideró que no hay cabida para las fórmulas parcialmente hidrolizadas (conocidas como HA) ni otras leches de mamíferos, como la leche de cabra, en el tratamiento de la APLV, y concluyeron que las fórmulas de soya se pueden recomendar como primera opción para los lactantes mayores de seis meses con reacciones inmediatas a los alimentos, y para aquellos con síntomas gastrointestinales o dermatitis atópica en ausencia de una falla de crecimiento¹⁵.

Sobre la efectividad del uso de fórmulas con base de soya en la APLV (Tablas 1-3), de acuerdo con la AAP entre el 10 y el 14% de los lactantes con APLV son sensibles a la soya, con una mayor incidencia en la APLV no mediada por IgE que en la APLV mediada por IgE^{14,19}.

Tabla 1. Uso de fórmulas infantiles con hidrolizado extenso vs. basadas en aminoácidos en el manejo de la alergia a la proteína de la leche de vaca

N.º de estudios	Evaluación de la calidad							Resumen de los resultados			Calidad	Recomendación	
	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	N.º de pacientes		Efecto				
							Fórmula de leche ampliamente hidrolizada	Fórmula con aminoácidos		DME o RR (IC 95%)			
1. Síntomas graves de CMA (edema laríngeo grave, asma grave, anafilaxia). No reportado													
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	Información fundamental
2. Reacción alérgica a la fórmula. No reportado													
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	Información fundamental
3. Síntomas moderados de CMA (edema laríngeo leve, asma leve). No reportado													
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	Información fundamental
4. Gravedad de la dermatitis atópica (seguimiento de 6 a 9 meses; medido con SCORAD; rango de puntuación: 0 a 103; el nivel mejor está indicado por los valores más bajos)													
3	ECA	Serío	No es serío	No es serío	No es serío	Ninguno	85	95	DME: 1.39 (1.08 a 3.86)	⊕⊕⊕ Moderado	-	-	Información fundamental
5. Enteropatía o enteroprotocolitis. No reportado													
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	Información fundamental
6. Falta de crecimiento (longitud/talla para la edad) (seguimiento a 6 meses; el nivel mejor está indicado por los valores más altos)													
1	ECA	Serío	No es serío	Serío	Serío	Ninguno	31	42	-	⊕⊕⊕ Muy bajo	-	-	Información fundamental
7. Falta de crecimiento (peso para la longitud/talla) (seguimiento a los 6 meses; medido mediante puntos porcentuales; el nivel mejor está indicado por los valores más altos)													
1	ECA	Serío	No es serío	Serío	Serío	Ninguno	22	23	DME: 2.3 (1.9 a 2.7)	⊕⊕⊕ Muy bajo	-	-	Información fundamental
8. Deficiencia de proteínas o nutrientes. No reportado													
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	Información importante
9. Síntomas leves de CMA (eritema, urticaria, angioedema, prurito, diarrea, rinitis, conjuntivitis). No reportado													
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	Información importante

(Continúa)

Tabla 1. Uso de fórmulas infantiles con hidrolizado extenso vs. basadas en aminoácidos en el manejo de la alergia a la proteína de la leche de vaca (Continuación)

N.º de estudios	Evaluación de la calidad							Resumen de los resultados			Calidad	Recomendación
	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	N.º de pacientes		Efecto			
							Fórmula de leche ampliamente hidrolizada	Fórmula con aminoácidos		DME o RR (IC 95%)		
10. Vómito (seguimiento a 6 meses)												
1	ECA	Serío	No es serío	No es serío	Serío	Ninguno	1/32 (3.1%)	8/30 (26.7%)	RR: 0.12 (0.02 a 0.88) 235 menos por 1,000 (de 32 a 261 menos)	⊕⊕⊕⊕ Bajo	Información importante	
11. Desarrollo de sensibilización secundaria a proteínas presentes en una fórmula. No reportado												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	Información importante
12. Calidad de vida del paciente. No reportado												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	Información importante
13. Calidad de vida de los cuidadores. No reportado												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	Información importante
14. Utilización de recursos (costos) (seguimiento a 9 meses; medición de referencia: euro; nivel mejor indicado por valores bajos)												
1	ECA	No es serío	No es serío	Muy serío	No es serío	Ninguno	32	30	169 euros	⊕⊕⊕⊕ Bajo	Información importante	

CMA: Cow's milk allergy; ECA: ensayo clínico aleatorizado; DME: diferencia de medias estandarizada; RR: riesgo relativo; IC 95%: intervalo de confianza; SCORing Atopic Dermatitis.

Tabla 2. Uso de fórmulas infantiles con hidrolizado extenso vs. basadas en arroz en el manejo de la alergia a la proteína de la leche de vaca

N.º de estudios	Evaluación de la calidad							Resumen de los resultados			Calidad	Recomendación
	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	N.º de pacientes		Efecto			
							Fórmula de leche ampliamente hidrolizada	Fórmula de arroz extensamente hidrolizada		DME o RR (IC 95%)		
1. Síntomas graves de CMA (edema laríngeo grave, asma grave, anafilaxia) (seguimiento a 12 meses)												
1	ECA	Serío	No es serío	No es serío	Serío	Ninguno	0/35 (0%)	0/36 (0%)	No es calculable	⊕⊕⊕⊕ Bajo	Información fundamental	
2. Reacción alérgica a la fórmula (seguimiento a 12 meses)												
1	ECA	Serío	No es serío	No es serío	Serío	Ninguno	0/35 (0%)	0/36 (0%)	No es calculable	⊕⊕⊕⊕ Bajo	Información fundamental	
3. Síntomas moderados de CMA (edema laríngeo leve o asma leve)												
1	ECA	Serío	No es serío	No es serío	Serío	Ninguno	0/35 (0%)	0/36 (0%)	No es calculable	⊕⊕⊕⊕ Bajo	Información fundamental	
4. Enteropatía o enteroproctocolitis (seguimiento a 12 meses)												
1	ECA	Serío	No es serío	No es serío	Serío	Ninguno	0/35 (0%)	0/36 (0%)	No es calculable	⊕⊕⊕⊕ Bajo	Información fundamental	
5. Falta de crecimiento (medido como puntuaciones z: longitud/estatura para la edad) (seguimiento a 12 meses; el nivel mejor es indicado por los valores altos)												
1	ECA	Serío	No es serío	No es serío	Serío	Ninguno	31	30	DME: 0.33 (0.13 a 0.79)	⊕⊕⊕⊕ Bajo	Información fundamental	
6. Falta de crecimiento (medido como puntuaciones z: peso para la edad) (seguimiento a 12 meses; el nivel mejor es indicado por los valores altos)												
1	ECA	Serío	No es serío	No es serío	Serío	Ninguno	31	30	DME: 0.04 (0.53 a 0.45)	⊕⊕⊕⊕ Bajo	Información fundamental	
7. Deficiencia de proteínas o nutrientes. No reportado												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	Información fundamental	
8. Síntomas leves de CMA (cualquiera de las siguientes: eritema, urticaria, angioedema, prurito, diarrea, rinitis, conjuntivitis) (seguimiento a 12 meses)												
1	ECA	Serío	No es serío	No es serío	Serío	Ninguno	0/35 (0%)	0/35 (0%)	No calculable	⊕⊕⊕⊕ Bajo	Información importante	
9. Desarrollo de sensibilización secundaria. No reportado												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	Información importante	
10. Calidad de vida del paciente. No reportado												
1	ECA	No es serío	No es serío	No es serío	Muy serío	Ninguno	31/35 88.6%	30/36 83.3%	RR: 1.06 (0.86 a 1.32)	⊕⊕⊕⊕ Bajo	Información importante	

(Continúa)

Tabla 3. Uso de fórmulas infantiles con hidrolizado extenso vs. basadas en proteína aislada de soya en el manejo de la alergia a la proteína de la leche de vaca

N.º de estudios	Evaluación de la calidad							Resumen de los resultados			Calidad	Recomendación
	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	N.º de pacientes		Efecto			
							Fórmula de leche ampliamente hidrolizada	Fórmula con soya		DME o RR (IC 95%)		
1. Síntomas graves de CMA (edema laríngeo grave, asma grave, anafilaxia) (seguimiento de 12 a 24 meses)												
2	ECA	Serío	No es serio	No es serio	No es serio	Ninguno	0/125	0/117	No calculable	⊕⊕⊕ Moderado	Información fundamental	
2. Reacción alérgica a la fórmula (seguimiento de 12 a 24 meses)												
2	ECA	Serío	No es serio	No es serio	Serío	Ninguno	2/125	13/117	RR: 0.18 (0.05 a 0.71)	⊕⊕⊕ Bajo	Información fundamental	
3. Síntomas moderados de CMA (edema laríngeo leve, asma leve)												
2	ECA	Serío	No es serio	No es serio	No es serio	Ninguno	0/125 (0%)	0/117 (0%)	No calculable	⊕⊕⊕ Moderado	Información fundamental	
4. Enteropatía o enteroproctocolitis (seguimiento de 12 a 24 meses)												
2	ECA	Serío	No es serio	No es serio	No es serio	Ninguno	0/125 (0%)	0/117 (0%)	No calculable	⊕⊕⊕ Moderado	Información fundamental	
5. Falta de crecimiento (longitud/talla para la edad) (seguimiento de 12 a 24 meses; el nivel mejor está indicado por los valores más altos)												
1	ECA	Serío	No es serio	Serío	Serío	Ninguno	31	32	DME: 0.27 (0.19 a 0.73)	⊕⊕⊕ Muy Bajo	Información fundamental	
6. Falta de crecimiento (peso para la longitud/talla) (seguimiento de 12 a 24 meses; medido mediante puntos porcentuales; el nivel mejor está indicado por los valores más altos)												
1	ECA	Serío	No es serio	Serío	Serío	Ninguno	31	32	DME: 0.23 (0.01 a 0.45)	⊕⊕⊕ Muy Bajo	Información fundamental	
7. Deficiencia de proteínas o nutrientes. No reportado												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	Información fundamental
8. Síntomas leves de CMA (cualquiera de los siguientes: eritema, urticaria, angioedema, prurito, diarrea, rinitis, conjuntivitis) (seguimiento de 12 a 24 meses)												
2	ECA	Serío	No es serio	No es serio	Serío	Ninguno	2/125 (1.6%)	13/117 (11.1%)	RR: 0.18 (0.05 a 0.71)	⊕⊕⊕ Bajo	Información fundamental	
9. Desarrollo de sensibilización secundaria a proteínas presentes en una fórmula (seguimiento de 12 a 24 meses)												
2	ECA	Serío	No es serio	Serío	Serío	Ninguno	1/125 (0.8%)	10/117 (8.5%)	RR: 0.14 (0.03 a 0.76)	⊕⊕⊕ Bajo	Información importante	

(Continúa)

Tabla 3. Uso de fórmulas infantiles con hidrolizado extenso vs. basadas en proteína aislada de soja en el manejo de la alergia a la proteína de la leche de vaca (Continuación)

N.º de estudios	Evaluación de la calidad							Resumen de los resultados			Calidad	Recomendación
	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	N.º de pacientes		Efecto			
							Fórmula de leche ampliamente hidrolizada	Fórmula con soja		DME o RR (IC 95%)		
10. Calidad de vida del paciente (seguimiento de 12 a 24 meses) (medido mediante «buena aceptación»)												
1	ECA	Serio	No es serio	No es serio	Serio	Ninguno	31/35 (88.6%)	37/37 (100%)	RR: 0.89 (0.75 a 1.02)	Muy Bajo	Información importante	
11. Calidad de vida de los cuidadores. No reportado												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	Información importante
12. Utilización de recursos (costos). No reportado												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	Información importante

CMA: Cow's milk allergy; ECA: ensayo clínico aleatorizado; DME: diferencia de medias estandarizada; RR: riesgo relativo; IC 95%: intervalo de confianza.

con diarrea leve, todos menos uno de los cuales se completaron después de 1985, las tasas generales de fracaso del tratamiento en los grupos de lactosa fueron similares a las tasas en los grupos sin lactosa (13 vs. 15%). Estos resultados sugieren que los niños con deshidratación leve o sin deshidratación y aquellos que se manejan de acuerdo con los protocolos de tratamiento apropiados, como el promovido por la OMS, pueden tratarse exitosamente con dietas que contienen lactosa y sin lactosa. La información combinada de los estudios que compararon las leches que contenían lactosa sin diluir con las mismas leches ofrecidas a una concentración reducida llegó a la conclusión que los niños que recibieron leches sin diluir tenían una probabilidad ligeramente mayor de experimentar un fracaso del tratamiento que los que recibieron la leche diluida (16 vs. 12%; $p = 0.05$), las diferencias en la producción de heces fueron pequeñas y de importancia clínica limitada, y los niños que recibieron las dietas de leche sin diluir ganaron 0.25σ de más peso que los que recibieron las diluidas ($p = 0.004$)²².

Al menos el 50% de los lactantes regurgita una vez o más diariamente durante los primeros tres meses de vida, el 67% a los cuatro meses, y en menor medida a los siete meses. El 23% de una muestra de 948 padres consideró la regurgitación como un problema con base en la frecuencia, la cantidad, el volumen, el aumento de la irritabilidad y malestar para sus lactantes a los seis meses de edad. En otra encuesta de 175 padres, la regurgitación fue una de las razones principales para cambiar las fórmulas durante los primeros siete meses de vida. La regurgitación y los vómitos varían en importancia clínica, desde una molestia común de los padres hasta una enfermedad de reflujo gastroesofágico con síntomas asociados que pueden incluir retraso del crecimiento, esofagitis erosiva, apnea y aspiración. La terapia para la regurgitación o el reflujo se adapta a la gravedad y va desde la no intervención hasta la alimentación modificada o postural²³.

El paso inicial en el manejo de los síntomas de regurgitación suele ser un cambio en las prácticas de alimentación y puede incluir un cambio en la fórmula infantil. La alimentación con proteína de leche de vaca y el espesamiento de la alimentación con el uso de una fórmula comercial o la adición de un hidrato de carbono (no cereal, por su repercusión en el peso del lactante) son cambios comunes en la alimentación. Si bien, la fibra de soja no espesa sustancialmente la fórmula, puede alterar la fisiología gástrica de tal

manera que promueva el vaciado y reduzca el reflujo. No parece haber estudios fisiológicos que aborden este problema en los lactantes. En la literatura se reportaron reducciones sustanciales en el número de regurgitaciones diarias y en el porcentaje de alimentaciones con regurgitación en los primeros siete días de alimentación con fórmulas a base de soya en ambos estratos. Los estudios anteriores de lactantes de término sanos no han mostrado diferencias significativas en las tasas de regurgitación entre los lactantes que comenzaron inicialmente con fórmulas a base de leche de soya en comparación con los de leche de vaca. Por lo tanto, el efecto observado en este estudio puede estar relacionado, en parte, con la fibra agregada y no simplemente por el hecho de que contiene soya en lugar de proteína de leche de vaca. Los resultados indican que las fórmulas con base de soya se pueden usar de manera segura en el tratamiento inicial de los lactantes con regurgitación²³.

Alergia cruzada a las fórmulas infantiles con proteína aislada de soya

La alergia a los alimentos se define como «un efecto adverso en la salud que surge de una respuesta inmunitaria específica que ocurre reproduciblemente por la exposición a un alimento determinado». El término alergia no está limitado a las reacciones inmunológicas mediadas por IgE y se utiliza para connotar la inducción de signos y síntomas clínicos en oposición a la sensibilidad, la cual indica la presencia de anticuerpos IgE hacia el alimento, a menudo en ausencia de sintomatología clínica²⁴.

Por otro lado, la reactividad cruzada es un fenómeno mediado por la inmunidad que puede presentarse cuando un anticuerpo específico reacciona no solo con el alérgeno original, sino también con un alérgeno homólogo diferente. Cuando un alérgeno alimentario comparte una suficiente similitud estructural o de secuencia con otro alérgeno alimentario o aeroalérgeno, los epítomos en el segundo alérgeno se unen a los anticuerpos de reactividad cruzada, lo que desencadena una reacción adversa similar a la provocada por el alérgeno alimentario original. Es importante resaltar que esto difiere de la alergia comórbida, en la cual los patrones de reactividad a múltiples alimentos pueden ser prevalentes, mas no están mediados por anticuerpos específicos del epítomo compartidos²⁴.

Históricamente se ha sobreestimado en la evidencia médica la alergenidad de la soya, comparándola con la de la proteína de la leche de vaca²⁵.

Se ha observado que las especies de mamíferos que están relacionadas filogenéticamente expresan proteínas similares en la leche materna, lo cual puede explicar una homología significativa en la secuencia de aminoácidos que tiene como resultado una alta tasa de reactividad cruzada entre la leche de especies como la oveja y la cabra que las hace inapropiadas para la alimentación de lactantes alérgicos a la proteína de la leche de vaca y viceversa²⁶.

Las proteínas de la soya también pueden provocar reacciones alérgicas orofaríngeas o sistémicas en pacientes adultos sensibilizados al polen del abedul, por su reactividad cruzada con la soya mediante una proteína homóloga llamada Gly m 4²⁶.

La Gly m 4 presenta homología con otras proteínas contenidas en otras especies como el abedul (Bet-v-1) o el cacahuete (Ara-h-8), presentando un fenómeno de reactividad cruzada. Existen reportes europeos en donde se registra que las dos terceras partes de los alérgicos a la soya también lo son al cacahuete. Entre las leguminosas destacan el cacahuete, las habas, las lentejas, la soya, los frijoles y los chícharos. La reactividad cruzada que puede existir entre leguminosas como el cacahuete y otras especies es baja, por lo que la restricción de forma empírica de legumbres suele ser innecesaria²⁷.

Se piensa que la sensibilización a la soya es frecuente en pacientes con APLV, no así la alergia comórbida debido a la sensibilización cruzada con base en la reactividad cruzada entre proteínas de la leche y la soya. Tradicionalmente se reporta la sensibilización sin reactividad clínica a la leche de soya en el 17% de los individuos con APLV, aunque diversos estudios sugieren que la mayoría de ellos en realidad pueden tolerar la soya o una FBPS. Esto es debido a que las reacciones inmunológicas en estos individuos no son mediadas por IgE y el componente de la soya al cual se atribuye la reactividad cruzada con la caseína parece ser la molécula de glicina A5-B3. Cabe mencionar que este hallazgo no ha sido confirmado por otros autores²⁶.

Los estudios sugieren que la prevalencia de la sensibilización IgE a los alérgenos de la leche de vaca se reduce progresivamente entre los 2 y 10 años del 4 al 1%. Mientras que la sensibilización a la soya aumenta con la edad del 2 al 7% en el mismo periodo. Lo anterior debido a la reactividad cruzada con antígenos de polen que causan una sensibilización secundaria por medio de la vía de la inhalación y no por su ingestión como sucede con el trigo, el cual algunos autores han propuesto que presenta reactividad cruzada con la soya²⁸.

Es posible que en este caso exista una pseudoasociación entre la soya y el trigo por la reactividad cruzada con el polen del abedul y el pasto, por lo que se ha especulado que la mayor parte de los casos de reactividad cruzada que se han observado son ocasionados por las profilinas, que se pueden encontrar en estas cuatro fuentes de alérgenos. Es importante señalar que la reactividad a la profilina puede no ser la explicación de la reactividad aislada tanto a soya como a trigo²⁸.

La tendencia al aumento de la sensibilización por inhalación y la reactividad cruzada con alérgenos en los alimentos pueden explicar este fenómeno, que como mencionamos anteriormente, en el caso de la soya causa manifestaciones clínicas de sensibilización y alergia alimentaria principalmente en pacientes adultos de manera secundaria²⁸.

Un punto importante para tener en cuenta es la posibilidad de la sobreestimación de la prevalencia de alergia a la soya en niños y adultos debido al uso de ensayos serológicos en ausencia de una prueba de reto con alimentos, por lo que esta información debe tomarse con cautela, ya que aún es necesario esclarecer cuáles son las moléculas a las que es atribuible la reactividad cruzada entre alimentos como la soya y el polen²⁸.

Además, es necesario realizar una revisión detallada del diagnóstico de la alergia a la soya. Lo anterior debido a que en la mayor parte de los casos, la alergia tiene como base únicamente la sospecha clínica, los reportes de los padres o en algunos casos una prueba cutánea sin la realización de la prueba de reto con alimentos, la cual se considera como el estándar de oro para el diagnóstico de esta reacción²⁵.

Existe también concordancia con el hecho de que la alergia a la soya, que comúnmente se consideraba una manifestación de inicio temprano, también presenta un inicio tardío en algunos casos después de un periodo de tolerancia regular en la dieta²⁶.

A pesar de que existe preocupación en la comunidad acerca de la sensibilización comórbida o alergia a la soya en sujetos con APLV, las FBPS permanecen como una alternativa terapéutica apropiada para el manejo del lactante con APLV mediada por IgE. Sin embargo, cabe resaltar que no son adecuadas para la prevención de la patología y, como se ha señalado anteriormente, la historia natural de la enfermedad es favorable en la mayor parte de los casos de niños con APLV y alergia a la soya, aunque la recuperación suele tomar varios años²⁶.

Por otro lado, se ha propuesto que la exposición temprana del neonato a un alimento alérgico puede

tener como resultado una alteración de la respuesta inmunitaria de las células TH2 que conduce al desarrollo de una alergia alimentaria y existe reporte de un riesgo más elevado de presentar APLV entre los 18 y los 24 meses de vida en lactantes que fueron alimentados con leche de vaca, en comparación con aquellos que recibieron leche materna pasteurizada o una fórmula hidrolizada de suero de leche^{29,30}.

En el estudio realizado por Nachmias, et al. se propuso evaluar la prevalencia de APLV en lactantes que recibían una FBPS en los primeros tres días de vida³⁰. Dicho estudio reunió la información de 982 lactantes sanos de término que habían recibido una FBPS durante la estancia hospitalaria al nacer. De esta población, entre el 33 y el 46% de los lactantes continuó recibiendo una FBPS en el hogar, ya fuera de manera exclusiva o como complemento de la lactancia materna³⁰. Se evaluó la presentación de eventos de sibilancias, exantema, así como vómitos/diarrea, de los cuales ninguno fue atribuible por los padres a un alimento en específico, incluidas las FBPS. No se reportaron casos de reacción alérgica sistémica inducidos por la soya o casos de enterocolitis³⁰. Con base en lo anterior, se confirmó la ausencia de autorreportes de alergia a la soya en el 99% de los lactantes alimentados con una fórmula de soya en la población en estudio. De ellos, una alta proporción continuó recibiendo la fórmula hasta los seis meses de edad. Los autores especulan que esto puede deberse a la inducción de la tolerancia oral a la soya con un esquema de alimentación temprano y persistente. Esto concuerda con los hallazgos en modelos murinos, en los que se puede inducir tolerancia oral después de la administración de una sola dosis alta del antígeno o dosis bajas repetidas³⁰. Los autores concluyeron que la exposición a una fórmula a base de soya en los primeros tres días de vida no parece estar asociada con reacciones alérgicas, al igual que la exposición continua durante los primeros seis meses de vida³⁰.

A la luz de esta información, Katz, et al. realizaron una revisión sistemática con metaanálisis de la literatura acerca de la alergia a los productos a base de soya entre los años 1909 y 2013²⁵. Es importante resaltar que la mayor parte de los estudios incluidos en la revisión fueron cohortes heterogéneas de niños en diferentes grupos de edad y presentaciones clínicas, lo que comprendía también casos de APLV inducida por IgE, entre otras²⁵.

Las presentaciones clínicas más comunes fueron las manifestaciones gastrointestinales como el vómito

inmediato, dolor abdominal o diarrea, que pudieran o no estar relacionadas con una reacción realmente inducida por IgE. Las manifestaciones cutáneas comprendían urticaria inmediata o angioedema y agravamiento del eccema²⁵.

Durante la revisión de aquellos estudios que reportaban una alta prevalencia de alergia a la soya con base en análisis históricos se encontró que aquella confirmada por una prueba de reto oral era de solo del 4.2%. Lo anterior es consistente con la idea de su sobreestimación. Por lo anterior, los autores se dieron a la tarea de evaluar diversos estudios en la literatura para identificar la prevalencia de la alergia a la soya en lactantes menores de seis meses de edad²⁵.

Entre las publicaciones evaluadas, la mayor parte eran estudios transversales o de cohorte con un nivel de calidad metodológica de moderado a bajo, había un sesgo en el tamaño de la muestra y en el tiempo de seguimiento de los estudios longitudinales. En estos, la prevalencia final de alergia a la soya ponderada por el reto oral fue 0.27 en la población general y 2.7 en la población de niños atópicos. La tasa de sensibilización a la soya fue 12.7²⁵.

Por otro lado, se evaluó la prevalencia de alergia a la soya en niños con APLV o dermatitis atópica que utilizaron una FBPS como tratamiento. En algunos casos el lactante recibió la fórmula de soya por antecedente de atopia en los padres o por preferencia de estos. Con base en esto, se esperaba una tasa más alta de sensibilización que en los estudios de pacientes que no habían sido expuestos a soya previamente. Sin embargo, la prevalencia ponderada encontrada por los autores de la alergia comprobada por reto alimentario fue del 2.5%, con una prevalencia de sensibilización a la soya del 8.7 al 8.8% determinada por prueba cutánea o IgE en suero para soya²⁵.

Al revisar la información de pacientes sensibilizados que se sometieron a una prueba de reto alimentario con soya o que utilizaban soya de manera regular se encontró que solo el 11.2% de los niños sensibilizados a la soya presentaban alergia clínica²². Por otro lado, la prevalencia de la alergia de soya entre la población con APLV inducida por IgE es mucho más baja y contrasta con la creencia creada por publicaciones del pasado que habían mostrado tasas por encima del 30 o el 40%²⁵.

Una observación interesante encontrada por los autores en el estudio de Masilamani acerca de las propiedades antialérgicas o inhibitorias de alergia de la soya podrían proporcionar una explicación para la baja tasa de alergia comprobada en pacientes sensibilizados.

Con base en lo anterior, es infundado recomendar el posponer la introducción de una fórmula con base de soya en la dieta de lactantes con APLV inducida por IgE en los primeros seis meses de vida por temor a un aumento en el riesgo de alergia a la soya²⁵.

En cuanto al diagnóstico, no existe evidencia de la utilidad de la determinación de IgG específica a alimentos como herramienta para el diagnóstico de alergia alimentaria²⁴. La positividad de esta prueba es esperada por el simple hecho de haber ingerido los alimentos y no se debería realizar la restricción dietética con base exclusivamente en la presencia de IgG específica y mucho menos si no existe correlación con un reto doble ciego placebo controlado. Por lo anterior, las pruebas diagnósticas siempre deben ser interpretadas en el contexto de un cuadro clínico compatible con alergia alimentaria. No deben considerarse como indicaciones absolutas o contraindicaciones para realizar un reto oral. Debemos recordar que la mayor parte de los alérgenos a los que un individuo puede estar sensibilizado no tienen relevancia clínica. Por otro lado, la sensibilización a un alimento puede incrementar el riesgo de sensibilización a otro alimento. No se recomienda realizar pruebas a alimentos que todavía no se han consumido.

Seguridad en la utilización de las fórmulas infantiles con proteína aislada de soya

La primera revisión sobre la soya fue publicada en 1988, la cual se centró en el crecimiento y la mineralización ósea. Fue el resultado de las inquietudes respecto a la adecuada mineralización al observarse raquitismo en lactantes de muy bajo peso al nacer que recibían alimentación a base de soya. Esta revisión concluyó que los niños alimentados con una fórmula de soya no suplementada tenían un contenido mineral y grosor óseos significativamente más bajo a los 3, 6, 9 y 12 meses de edad, que los alimentados con fórmulas a base de leche de vaca³¹.

Después de la revisión de 1988, se publicaron diversas revisiones adicionales las cuales demostraron en diferentes parámetros perfiles adecuados de seguridad. En 2014 Vandenplas, et al., publicaron una revisión sistemática con diversos metaanálisis sobre diferentes aspectos de seguridad de las FBPS (crecimiento antropométrico, salud ósea, inmunidad, cognición y las funciones reproductivas y endocrinas) administradas en lactantes³².

Se incluyeron estudios transversales, de casos y controles, estudios de cohortes y ensayos clínicos

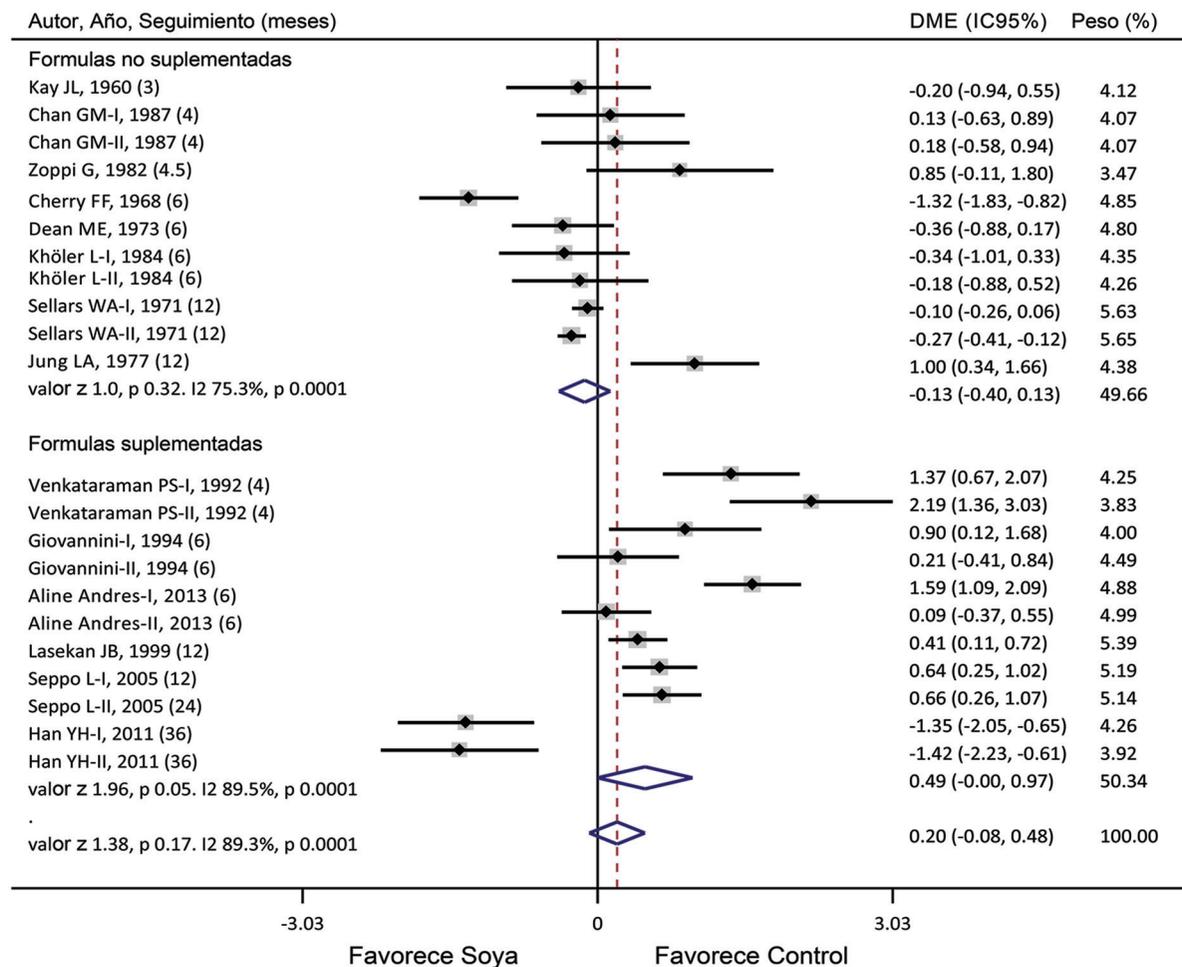


Figura 1. Efecto de las fórmulas con proteína aislada de soya sobre la ganancia ponderal. DME: diferencia de medias estandarizada; IC: intervalo de confianza.

que se realizaron en niños alimentados con FBPS en comparación con los que recibieron otros tipos de fórmulas infantiles y que evaluaron la seguridad de estas. Las bases de datos en las que se realizó la búsqueda comprendieron PubMed (1909 a julio de 2013), Embase (1988 a mayo de 2013), LILACS (1990 a mayo de 2011), ARTEMISA (13.^a edición, diciembre de 2012), registro de ensayos controlados Cochrane, Bandoier y DARE utilizando metodología Cochrane³².

Sobre la seguridad nutricional, se identificaron 14 ensayos controlados y aleatorizados, que permitieron identificar la equivalencia nutricional de las FBPS en comparación con la leche materna y fórmulas a base de leche de vaca con respecto al aumento de peso (diferencia de medias estandarizada [DME]: 0.13; intervalo de confianza [IC] 95%: -0.15 a 0.41; p = NS) y ganancia de talla (DME: 0.24; IC 95%: -0.10 a 0.57; p = NS) durante el pprimer año de vida³² (Figs. 1 y 2, Tablas 4-6).

No se encontraron efectos de estas fórmulas sobre los niveles de Hb (DME: 0.14; IC 95%: -0.52 a 0.24; p = NS), proteína total (DME: -0.08; IC 95%: -1.12 a 0.97; p = NS) y Zn (DME: 0.13; IC 95%: -0.15 a 0.41; p = NS). El análisis de los niveles de calcio total llevó a establecer un efecto negativo de las fórmulas de soya antiguas (no suplementadas) sobre este mineral (DME: -0.50; IC 95%: -0.93 a 0.08; p = 0.01). Este efecto desapareció con el uso de fórmulas de soya suplementadas (DME: -0.44; IC 95%: -1.01 a 0.12; p = NS), sin observarse cambios significativos en relación con la densidad mineral ósea (DME: -0.12; IC 95%: -1.46 a 1.22, p = NS) (Figs. 3-7, Tablas 4-6). La función inmune y el riesgo de infecciones respiratorias y gastrointestinales también fueron evaluados, sin encontrarse diferencias significativas en relación con el porcentaje de linfocitos y anticuerpos (células B y T, células NK, niveles de IgA, IgG e IgM), la titulación de anticuerpos contra el virus de la polio (SMD: -0.39; IC 95%: -4.8 a 4.01), difteria (SMD: -8.10; IC

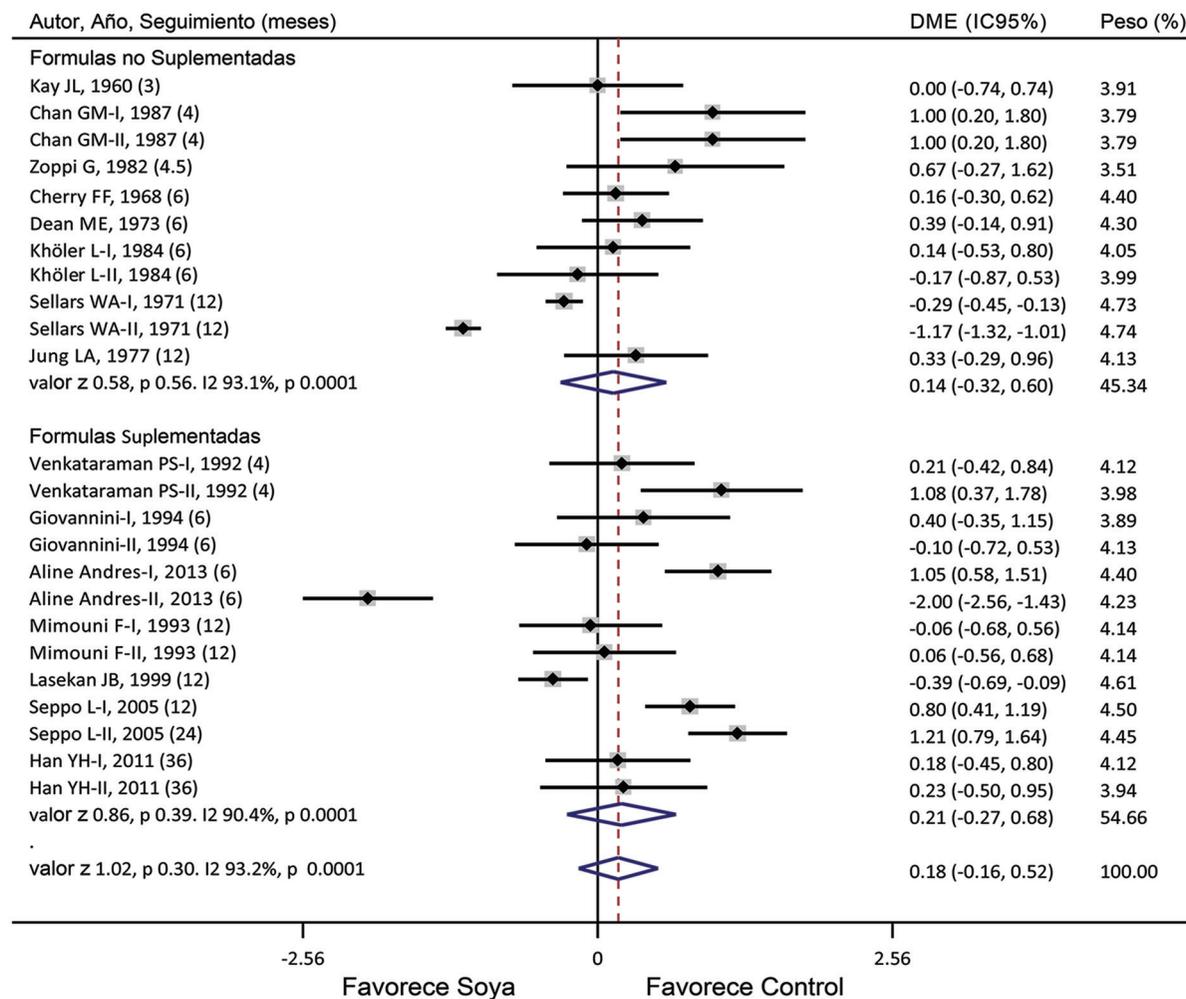


Figura 2. Efecto de las fórmulas con proteína aislada de soya sobre la ganancia de talla. DME: diferencia de medias estandarizada; IC: intervalo de confianza.

95%: -25.1 a 8.89) o *Haemophilus influenzae*. Así mismo, se encontró que el número de episodios por niño de infecciones respiratorias o diarrea aguda fue similar entre los grupos evaluados (DME: 1.25; IC 95%: -0.16 a 2.33) (Figs. 8-10, Tablas 4-6). Adicionalmente se identificó que los niveles de genisteína y daidzeína son más altos en los niños alimentados con las FBPS; sin embargo, no se encontraron pruebas sólidas de un efecto negativo en las funciones reproductivas, endocrinas o en la actividad menstrual (Fig. 11, Tablas 4-6). Por último, se identificó que los parámetros neurocognitivos fueron similares en todos los grupos de alimentación³².

Recientemente en 2016 un estudio publicado en *Epidemiology* se dedicó a investigar la asociación entre la alimentación con fórmula a base de soya en la infancia y varios resultados de sangrado menstrual, incluidos los indicativos de sangrado menstrual

abundante, en una cohorte de mujeres afroamericanas jóvenes³³. De 1,553 participantes, el 13% recibió fórmula durante la infancia y de estas el 53% la recibió por más de seis meses y el 58% durante los primeros 2 meses de vida. Más de la mitad de las participantes recibió fórmula de soya durante más de seis meses (53%) e inició dentro de los dos primeros meses de vida (58%). Se observaron asociaciones entre la alimentación con fórmula de soya y las variables que indicaban un historial de sangrado un poco más abundante (RR: 1.2; IC 95%: 1.0 a 1.4). Estos datos sugieren que la alimentación con fórmula de soya está asociada con un aumento moderado del riesgo de flujo menstrual³³.

En contraparte otro estudio publicado en el *European Journal of Nutrition*, demostró que no existe una asociación entre el consumo de FBPS y alteraciones en los parámetros de crecimiento de pubertad. Este

Tabla 4. Seguridad de las fórmulas infantiles con base en proteínas de la soya sobre el peso, talla, salud ósea y otros parámetros nutricionales

N.º de estudios	Evaluación de la calidad							Resumen de los resultados		Calidad	Recomendación
	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	N.º de pacientes	Efecto			
							Soya	Control	DME o RR (IC 95%)		
1. Fórmula infantil de soya y ganancia de peso (Fig. 1)											
14	ECA	Moderado	Bajo a moderado	No es serio	Bajo a moderado	Posible sesgo de publicación	983	1,798	DME: 0.20 (-0.08 a 0.48)	⊕⊕⊕⊕ Baja	Aumento de peso similar en ambos grupos
2. Fórmula infantil de soya y ganancia de estatura (Fig. 2)											
15	ECA	Moderado	Bajo a moderado	No es serio	Bajo a moderado	Posible sesgo de publicación	1,023	1,852	DME: 0.18 (-0.16 a 0.52)	⊕⊕⊕⊕ Baja	Aumento de altura similar en ambos grupos
3. Fórmula infantil de soya y valores de hemoglobina (Fig. 3)											
4	ECA	Moderado	Bajo a moderado	No es serio	Bajo a moderado	Posible sesgo de publicación	239	237	DME: -0.14 (-0.52 a 0.24)	⊕⊕⊕⊕ Baja	Sin efecto clínico sobre los valores de hemoglobina
4. Fórmula infantil de soya y valores de proteína total (Fig. 4)											
3	ECA	Bajo a moderado	Bajo a moderado	No es serio	Bajo a moderado	Posible sesgo de publicación	63	57	DME: -0.08 (-1.12 a 0.97)	⊕⊕⊕⊕ Muy Baja	Sin efecto potencial sobre las proteínas totales
5. Fórmula infantil de soya y niveles de albumina											
2	ECA	Bajo a moderado	Bajo a moderado	No es serio	Bajo a moderado	Posible sesgo de publicación	105	88	DME: -0.97 (-1.28 a -0.6)	⊕⊕⊕⊕ Muy Baja	Niveles de albumina potencialmente más bajos en el grupo de ingesta de soya
6. Fórmula infantil de soya y valores de zinc (Fig. 5)											
2	ECA	Moderado	Bajo a moderado	No es serio	Bajo a moderado	Posible sesgo de publicación	136	144	DME: -0.15 (-0.49 a 0.19)	⊕⊕⊕⊕ Baja	Sin efecto clínico sobre los niveles de zinc

(Continúa)

Tabla 4. Seguridad de las fórmulas infantiles con base en proteínas de la soya sobre el peso, talla, salud ósea y otros parámetros nutricionales (Continuación)

N.º de estudios	Evaluación de la calidad							Resumen de los resultados		Calidad	Recomendación
	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	N.º de pacientes		Efecto		
							Soya	Control			
7. Fórmula infantil de soya y valores de calcio total (Fig. 6)											
3	ECA	Moderado	Bajo a moderado	No es serio	Bajo a moderado	Posible sesgo de publicación	176	169	DME: -0.50 (-0.93 a -0.08)	⊕⊕⊕⊕ Baja	Nivel inferior de calcio solo para niños con fórmula infantil de soya no suplementada
8. Fórmula infantil de soya y contenido mineral óseo (g/cm³) (Fig. 7)											
6	ECA	Moderado	Bajo a moderado	No es serio	Bajo a moderado	Posible sesgo de publicación	195	211	DME: -0.41 (-0.91 a 1.73)	⊕⊕⊕⊕ Baja	Sin efecto clínico sobre la densidad mineral ósea

ECA: ensayo clínico aleatorizado; DME: diferencia de medias estandarizada; IC 95%: intervalo de confianza.

fue un estudio en una cohorte de participantes nacidos entre 2004 y 2006 con seguimiento desde el nacimiento para evaluar hábitos alimenticios durante la infancia. Los seleccionados para el estudio fueron contactados nuevamente durante 2012-2016 para obtener datos clínicos adicionales. El grupo alimentado con soya incluyó 29 participantes (17 hombres), con una mediana de edad de 8.92 años. El grupo control incluyó a 60 participantes (27 hombres), con una mediana de edad de 8.99 años. Cuatro (tres hombres y una mujer) del grupo de soya (13.8%) y ocho mujeres del grupo de control (13.3%) tuvieron signos puberales tempranos ($p = 0.95$). No se detectó relación entre la pubertad y la nutrición infantil, después de controlar el índice de masa corporal (IMC) y los datos familiares. No se encontraron diferencias entre los grupos en el consumo diario actual de soya, micronutrientes, energía, carbohidratos, grasas y proteínas, demostrando así que no hay relación entre el consumo de FBPS y las alteraciones en los parámetros puberales³⁴.

En conclusión, esta revisión identificó que los patrones antropométricos de los niños alimentados con FBPS eran similares a los de los niños alimentados con fórmulas a base de proteína de vaca o leche humana. A pesar de los altos niveles de fitatos y aluminio en las fórmulas a base de soya, se encontró que las concentraciones de Hb, proteínas séricas, Zn y calcio y el contenido mineral óseo eran similares a los de los niños alimentados con las otras fórmulas. También se concluyó que las FBPS modernas son opciones seguras basadas en evidencia para alimentar a los niños que las necesitan. Los patrones de crecimiento, salud ósea y funciones metabólicas, reproductivas, endocrinas, inmunitarias y neurológicas son similares a los observados en niños alimentados con otras fórmulas³¹.

Análisis costo-beneficio de la utilización de las fórmulas infantiles con proteína aislada de soya en la alimentación del lactante con alergia a la proteína de la leche de vaca, análisis de tolerancia (palatabilidad) e impacto en la microbiota intestinal

Dado que la APLV es una entidad que conlleva una carga económica importante, es necesario desarrollar estrategias que permitan el tratamiento y el diagnóstico más apropiados y rápidos, que permita a su vez

Tabla 5. Seguridad de la fórmula infantil a base de proteína de soya sobre la inmunidad y el riesgo de infección

N.º de estudios	Evaluación de la calidad					Otras consideraciones	Resumen de los resultados			Calidad	Recomendación
	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión		N.º de pacientes		Efecto		
							Soya	Control			
1. Fórmula infantil de soya y anticuerpos contra polio1 en suero											
2	ECA	Bajo a moderado	Bajo a moderado	No es serio	Bajo a moderado	Posible sesgo de publicación	43	44	DME: -5.95 (-8.93 a -2.97)	⊕⊕⊕⊕ Moderada	La evidencia, de calidad moderada, sugiere una disminución de la polio1 Abs en niños con antecedentes de ingesta de soya
2. Fórmula infantil de soya y anticuerpos contra polio2 en suero											
2	Cohorte	Bajo a moderado	Bajo a moderado	No es serio	Bajo a moderado	Posible sesgo de publicación	43	44	DME: -4.37 (-5.8 a -2.94)	⊕⊕⊕⊕ Moderada	La evidencia, de calidad moderada, sugiere una disminución de la polio2 Abs en niños con antecedentes de ingesta de soya
3. Fórmula infantil de soya y anticuerpos contra polio3 en suero											
3	Cohorte	Bajo a moderado	Bajo a moderado	No es serio	Bajo a moderado	Posible sesgo de publicación	43	44	DME: -0.39 (-4.8 a 4.01)	⊕⊕⊕⊕ Moderada	La evidencia, de calidad moderada, sugiere que no hay efecto de la soya contra la polio3 Abs en niños
4. Fórmula infantil de soya y anticuerpos contra la difteria en suero (Fig. 9)											
2	Cohorte	Bajo a moderado	Bajo a moderado	No es serio	Bajo a moderado	Posible sesgo de publicación	76	100	DME: -8.10 (-25.1 a 8.89)	⊕⊕⊕⊕ Moderada	La evidencia, de calidad moderada, sugiere que no hay efecto de la soya contra la difteria Abs en niños
5. Fórmula infantil de soya y episodios infecciosos/infantil (Fig. 10)											
2	Cohorte	Bajo a moderado	Bajo a moderado	No es serio	Bajo a moderado	Posible sesgo de publicación	117	127	DME: 1.25 (-0.16 a 2.33)	⊕⊕⊕⊕ Moderada	La evidencia, de calidad moderada, sugiere que no hay efecto de la soya sobre el número de episodios de infecciones respiratorias o gastrointestinales en niños

Abs: ; ECA: ensayo clínico aleatorizado; DME: diferencia de medias estandarizada; IC 95%: intervalo de confianza.

Tabla 6. Seguridad de la fórmula infantil a base de proteína de soya sobre la función reproductiva y endocrina

N.º de estudios	Evaluación de la calidad					Resumen de los resultados			Calidad	Recomendación	
	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	N.º de pacientes				Efecto
							Soya	Control			
1. Fórmula infantil de soya y niveles de genisteína en suero (Fig. 11)											
1	ECA	Bajo	Bajo	Es serio	Bajo	Posible sesgo de publicación	68	64	DME: 2.54 (2.07 a 3.01)	⊕⊕⊕⊕ Muy Baja	La evidencia, de calidad muy baja, sugiere un incremento de los niveles de genisteína en suero
2. Fórmula infantil de soya y niveles de daidzeína en suero											
1	ECA	Bajo	Bajo	Es serio	Bajo	Posible sesgo de publicación	68	64	DME: 4.66 (3.48 a 5.87)	⊕⊕⊕⊕ Muy Baja	La evidencia, de calidad muy baja, sugiere incremento de los niveles de daidzeína en suero
3. Fórmula infantil de soya y niveles de equol en suero											
2	ECA	Bajo	Bajo	Es serio	Bajo	Posible sesgo de publicación	7	14	DME: 0.24 (-9.34 a 9.83)	⊕⊕⊕⊕ Muy Baja	La evidencia, de calidad muy baja, no sugiere un efecto sobre los niveles de equol en suero
4. Fórmula infantil de soya y edad de la menarquia											
2	Cohorte	Bajo a moderado	Bajo a moderado	No es serio	Bajo a moderado	Posible sesgo de publicación	63	57	DME: -0.36 (-0.69 a -0.02)	⊕⊕⊕⊕ Baja	Efecto potencial en la menarquia, 4 meses antes (entre 1 a 6 meses)
5. Fórmula infantil de soya y tejido mamario											
1	Transversal	Bajo	Bajo	Es serio	Bajo	Alto riesgo de sesgo de publicación	11/50	24/232	OR: 2.44 (1.11 a 5.39)	⊕⊕⊕⊕ Muy Baja	La evidencia, de calidad muy baja, sugiere un mayor riesgo de desarrollo temprano del tejido mamario entre las niñas con ingesta de soya
6. Fórmula infantil de soya y telarquia (años)											
2	Cohorte	Bajo a moderado	Bajo a moderado	No es serio	Bajo a moderado	Posible sesgo de publicación	127 12.3 ± 1.2	268 12.3 ± 1.6	DME: -0.02 (-0.33 a 0.29)	⊕⊕⊕⊕ Moderada	La evidencia, de calidad moderada, no sugiere un efecto de la soya sobre la telarquia

(Continúa)

Tabla 6. Seguridad de la fórmula infantil a base de proteína de soya sobre la función reproductiva y endocrina (Continuación)

N.º de estudios	Evaluación de la calidad						Resumen de los resultados			Calidad	Recomendación
	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	N.º de pacientes		Efecto		
							Soya	Control			
7. Fórmula infantil de soya y duración del ciclo (días entre periodos)											
2	Cohorte	Bajo a moderado	Bajo a moderado	No es serio	Bajo a moderado	Posible sesgo de publicación	122 28.1 ± 5.9	257 29.0 ± 10.1	DME: -0.58 (-2.54 a 1.38)	⊕⊕⊕⊕ Moderado	La evidencia, de calidad moderada, no sugiere un efecto de la soya sobre la duración del ciclo menstrual
8. Fórmula infantil de soya y duración del sangrado menstrual (días que requieren compresas o tampones)											
2	Cohorte	Bajo a moderado	No es serio	No es serio	Bajo a moderado	Posible sesgo de publicación	127 5.0 ± 1.4	267 4.7 ± 1.3	DME: 0.37 (0.06 a 0.68)	⊕⊕⊕⊕ Moderada	La evidencia, de calidad moderada, sugiere un efecto de la soya sobre 9 horas más con el sangrado menstrual (1.5 a 16 horas)
9. Fórmula infantil de soya y periodos menstruales irregulares											
2	Cohorte	Bajo a moderado	Bajo a moderado	No es serio	Bajo a moderado	Posible sesgo de publicación	26/128	54/268	RR: 0.91 (0.58 a 1.44)	⊕⊕⊕⊕ Moderada	La evidencia, de calidad moderada, no sugiere un efecto de la soya sobre los periodos menstruales irregulares
10. Fórmula infantil de soya y flujo menstrual muy abundante											
2	Cohorte	Bajo a moderado	Bajo a moderado	No es serio	Bajo a moderado	Posible sesgo de publicación	35/128	67/268	RR: 0.98 (0.67 a 1.44)	⊕⊕⊕⊕ Moderada	La evidencia, de calidad moderada, no sugiere un efecto de la soya sobre el flujo menstrual muy abundante
11. Fórmula infantil de soya y pérdida de periodos menstruales (excepto durante el embarazo)											
2	Cohorte	Bajo a moderado	Bajo a moderado	No es serio	Bajo a moderado	Posible sesgo de publicación	27/128	66/268	RR: 0.91 (0.62 a 1.33)	⊕⊕⊕⊕ Moderada	La evidencia, de calidad moderada, no sugiere un efecto de la soya sobre la pérdida de periodos menstruales

(Continúa)

Tabla 6. Seguridad de la fórmula infantil a base de proteína de soya sobre la función reproductiva y endocrina (Continuación)

N.º de estudios	Evaluación de la calidad						Resumen de los resultados			Calidad	Recomendación
	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	N.º de pacientes		Efecto		
							Soya	Control		DME u OR (IC 95%)	
12. Fórmula infantil de soya e incomodidad durante los períodos menstruales											
2	Cohorte	Bajo a moderado	Bajo a moderado	No es serio	Bajo a moderado	Posible sesgo de publicación	23/128	30/268	RR: 1.77 (1.04 a 3.0)	Moderada	La evidencia, de calidad moderada, no sugiere un efecto de la soya sobre la incomodidad durante los períodos menstruales
13. Fórmula infantil de soya y manchado a la mitad del período menstrual											
1	Cohorte	Bajo a moderado	Bajo a moderado	No es serio	Bajo a moderado	Posible sesgo de publicación	41/128	65/268	RR: 1.18 (0.88 a 1.58)	⊕⊕⊕⊕ Baja	La evidencia, de calidad baja, no sugiere un efecto de la soya sobre el manchado a la mitad del período menstrual
14. Fórmula infantil de soya y sensibilidad en las mamas											
1	Cohorte	Bajo a moderado	Bajo a moderado	No es serio	Bajo a moderado	Posible sesgo de publicación	12/128	22/268	RR: 1.34 (0.67 a 2.69)	⊕⊕⊕⊕ Baja	La evidencia, de calidad baja, no sugiere un efecto de la soya sobre la sensibilidad en las mamas
15. Fórmula infantil de soya durante el embarazo											
1	Cohorte	Bajo a moderado	Bajo a moderado	No es serio	Bajo a moderado	Posible sesgo de publicación	54/128	128/268	RR: 0.94 (0.85 a 1.04)	⊕⊕⊕⊕ Baja	La evidencia, de calidad baja, no sugiere un efecto de la soya durante el embarazo
16. Fórmula infantil de soya y aborto espontáneo											
1	Cohorte	Bajo a moderado	Bajo a moderado	No es serio	Bajo a moderado	Posible sesgo de publicación	15/117	38/249	RR: 0.65 (0.28 a 1.48)	⊕⊕⊕⊕ Baja	La evidencia, de calidad baja, no sugiere un efecto de la soya sobre el aborto espontáneo
17. Fórmula infantil de soya y parto prematuro											
1	Cohorte	Bajo a moderado	Bajo a moderado	No es serio	Bajo a moderado	Posible sesgo de publicación	10/79	12/148	RR: 2.11 (0.84 a 5.31)	⊕⊕⊕⊕ Baja	La evidencia, de calidad baja, no sugiere un efecto de la soya sobre el parto prematuro
19. Fórmula infantil de soya y fibromas uterinos											
1	Cohorte	Bajo a moderado	Bajo a moderado	No es serio	Bajo a moderado	Posible sesgo de publicación	58/641	1,201/16,012	RR: 1.25 (0.67 a 1.91)	⊕⊕⊕⊕ Baja	La evidencia, de calidad baja, no sugiere un efecto de la soya sobre los fibromas uterinos

ECA: ensayo clínico; DME: diferencia de medias estandarizada; OR (odds ratio): razón de probabilidades; IC 95%: intervalo de confianza.

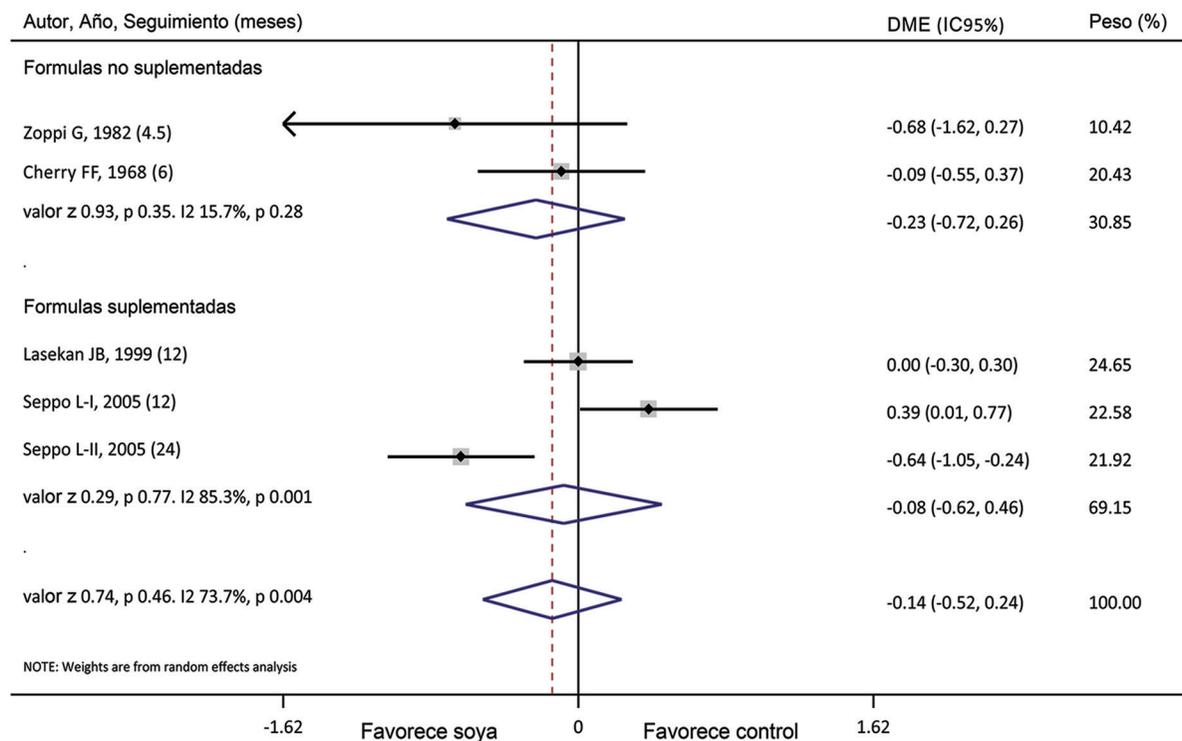


Figura 3. Efecto de las fórmulas con proteína aislada de soya sobre los valores de hemoglobina. DME: diferencia de medias estandarizada; IC: intervalo de confianza.

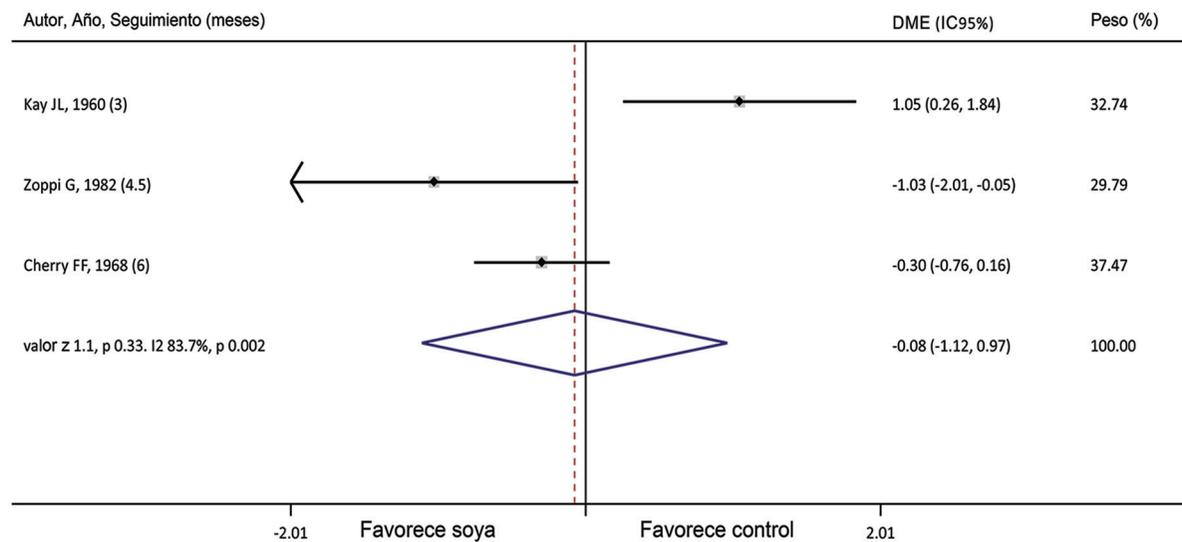


Figura 4. Efecto de las fórmulas con proteína aislada de soya sobre la concentración sérica de proteínas totales. DME: diferencia de medias estandarizada; IC: intervalo de confianza.

alcanzar la resolución de los síntomas y con ello reducir dicha carga de la enfermedad³⁵.

En la búsqueda de dichas estrategias, es necesario tener en cuenta algunos de los factores que influyen en el costo del tratamiento de la APLV en el infante que comprenden las consultas médicas, en algunos casos eventos de hospitalización y, por supuesto, el

costo de la fórmula infantil idónea para el paciente con las características que favorezcan la tolerabilidad y la palatabilidad^{35,36}.

En este sentido, al considerar los distintos costos de las opciones terapéuticas para pacientes con APLV en la población estudiada por Sladkevicius, et al. se encontró que una alternativa eficaz con un menor

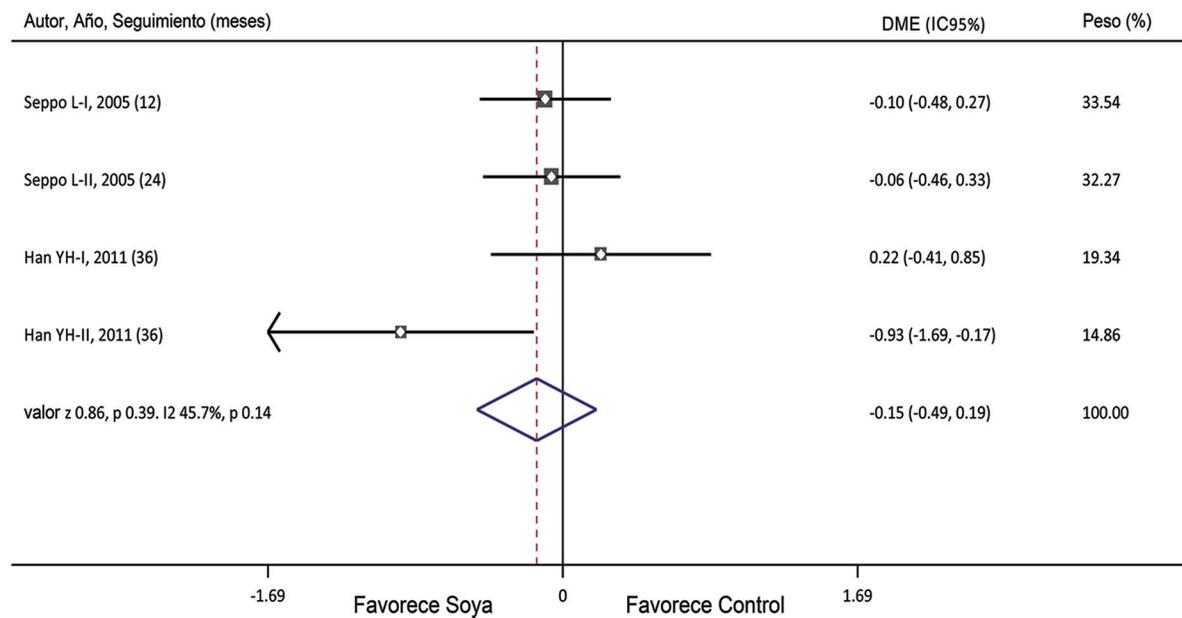


Figura 5. Efecto de las fórmulas con proteína aislada de soya sobre las concentraciones séricas de zinc. DME: diferencia de medias estandarizada; IC: intervalo de confianza.

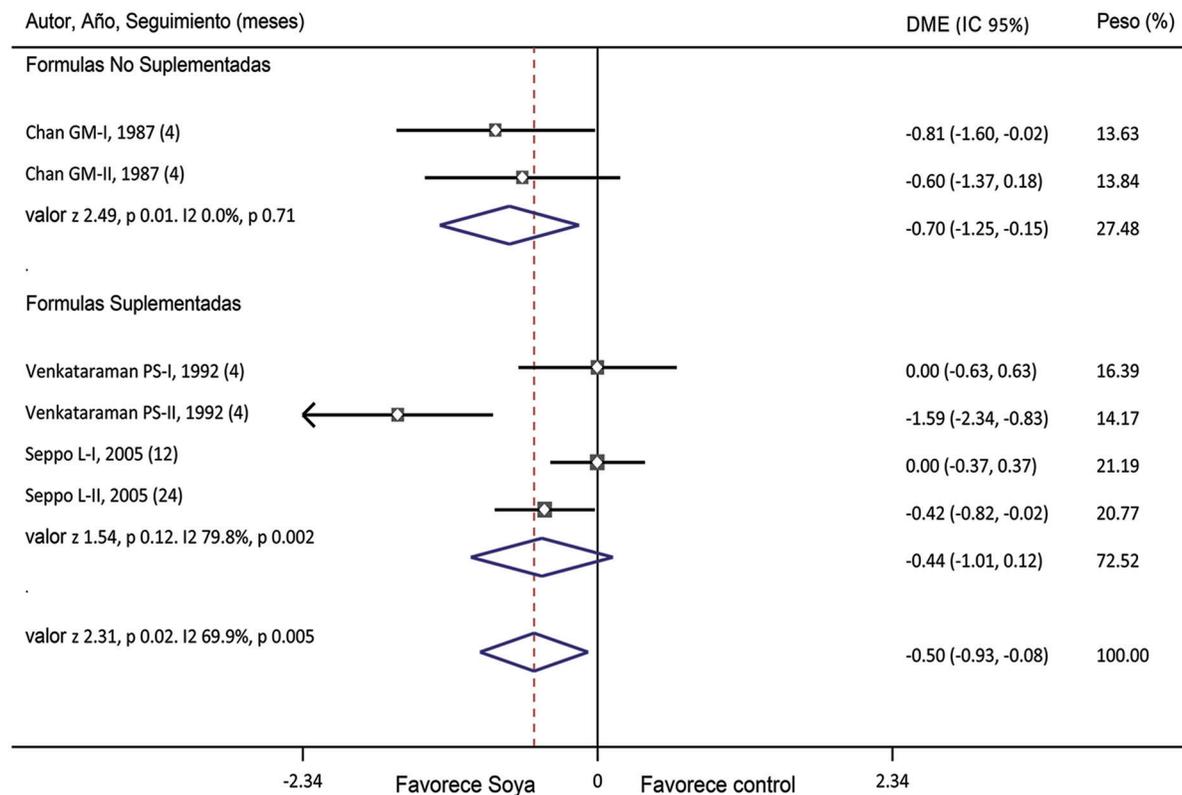


Figura 6. Efecto de las fórmulas con proteína aislada de soya sobre las concentraciones séricas de calcio. DME: diferencia de medias estandarizada; IC: intervalo de confianza.

costo fue una FBPS, frente a una fórmula elemental a base de aminoácidos (costo cuatro veces mayor) y una fórmula extensamente hidrolizada (costo dos veces mayor)³⁴.

Adicionalmente, un aspecto que podría probar ser relevante en la elección de una preparación de fórmula infantil para el tratamiento de la APLV y su carga económica es la palatabilidad de esta. En la literatura

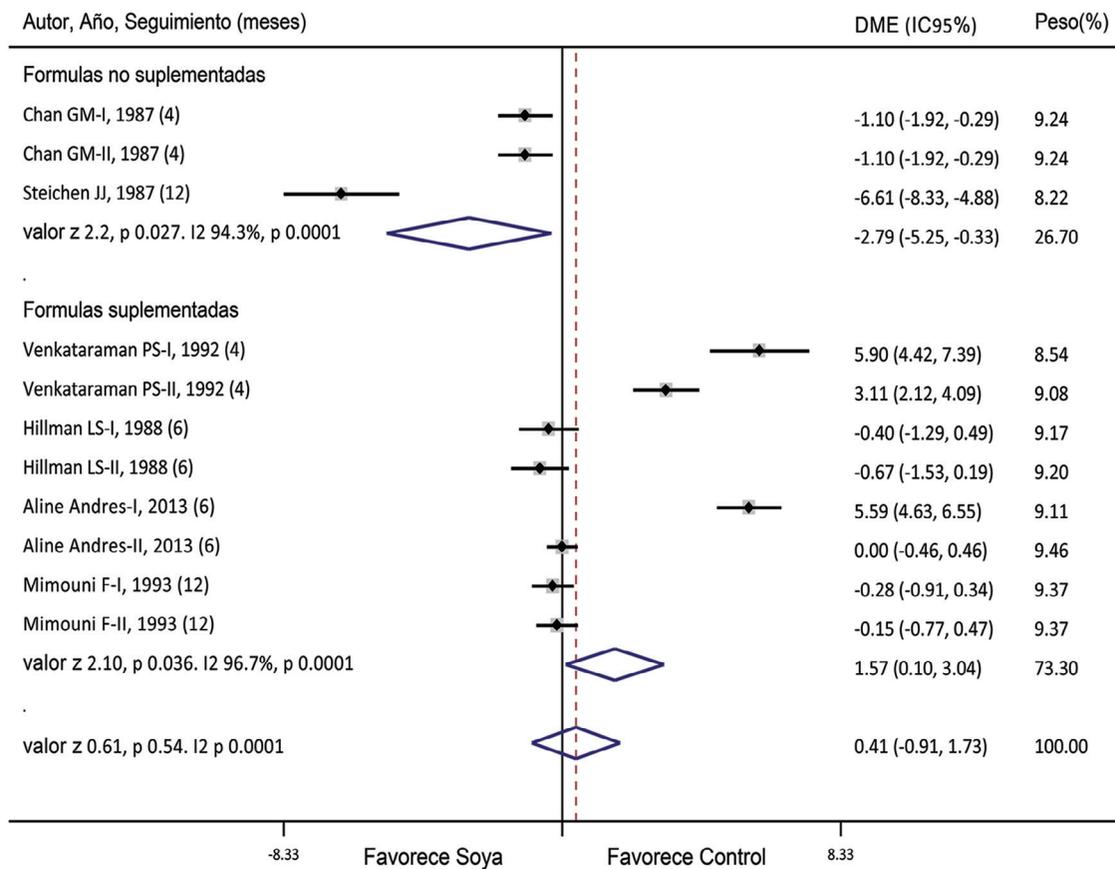


Figura 7. Efecto de las fórmulas con proteína aislada de soya sobre la densidad mineral ósea. DME: diferencia de medias estandarizada; IC: intervalo de confianza.

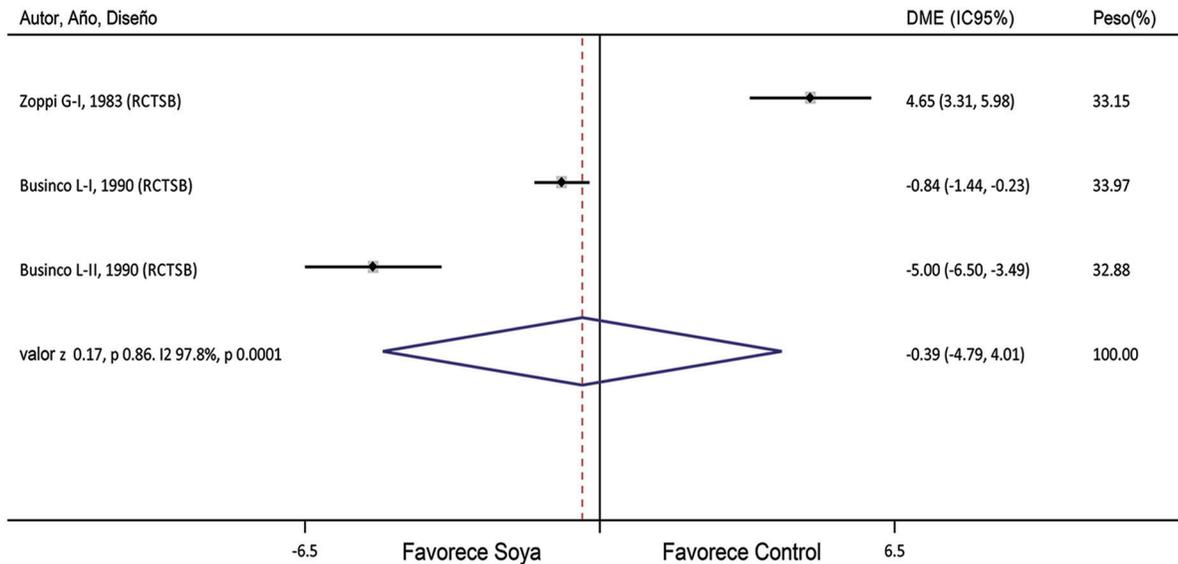


Figura 8. Efecto de las fórmulas con proteína aislada de soya sobre la producción de anticuerpos contra el virus de la polio. DME: diferencia de medias estandarizada; ECASC: ensayo controlado aleatorizado simple ciego; IC: intervalo de confianza.

internacional se ha reportado que las fórmulas infantiles disponibles para este propósito son las FBPS, las fórmulas extensamente hidrolizadas y las fórmulas a base

de aminoácidos. Sin embargo, la causa frecuente de queja por parte de los padres es el rechazo de la fórmula por el lactante debido al sabor desagradable, el

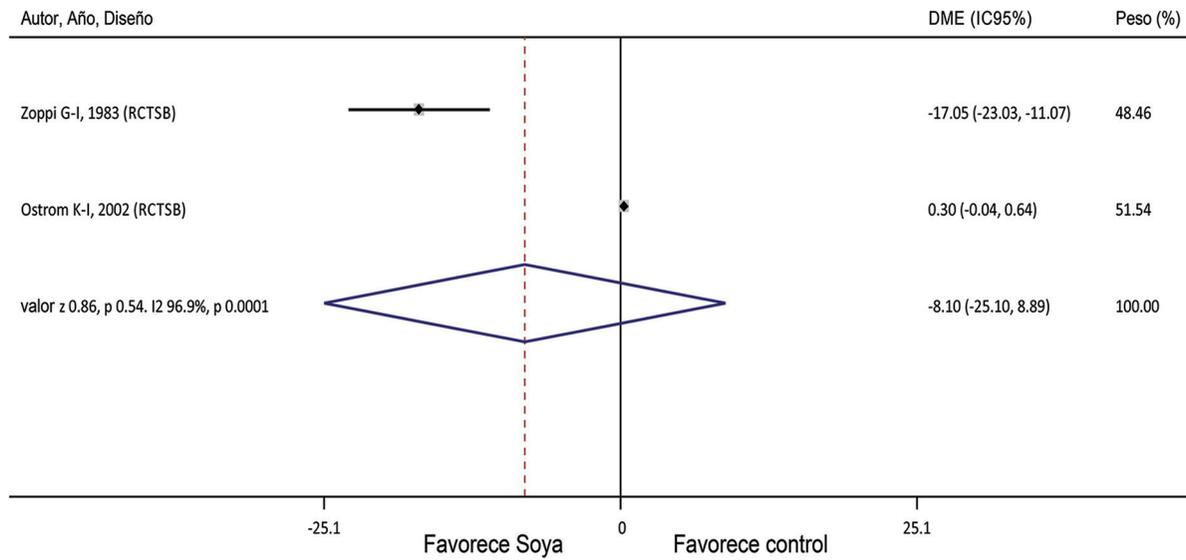


Figura 9. Efecto de las fórmulas con proteína aislada de soya sobre la producción de anticuerpos contra la difteria. DME: diferencia de medias estandarizada; ECASC: ensayo controlado aleatorizado simple ciego; IC: intervalo de confianza.

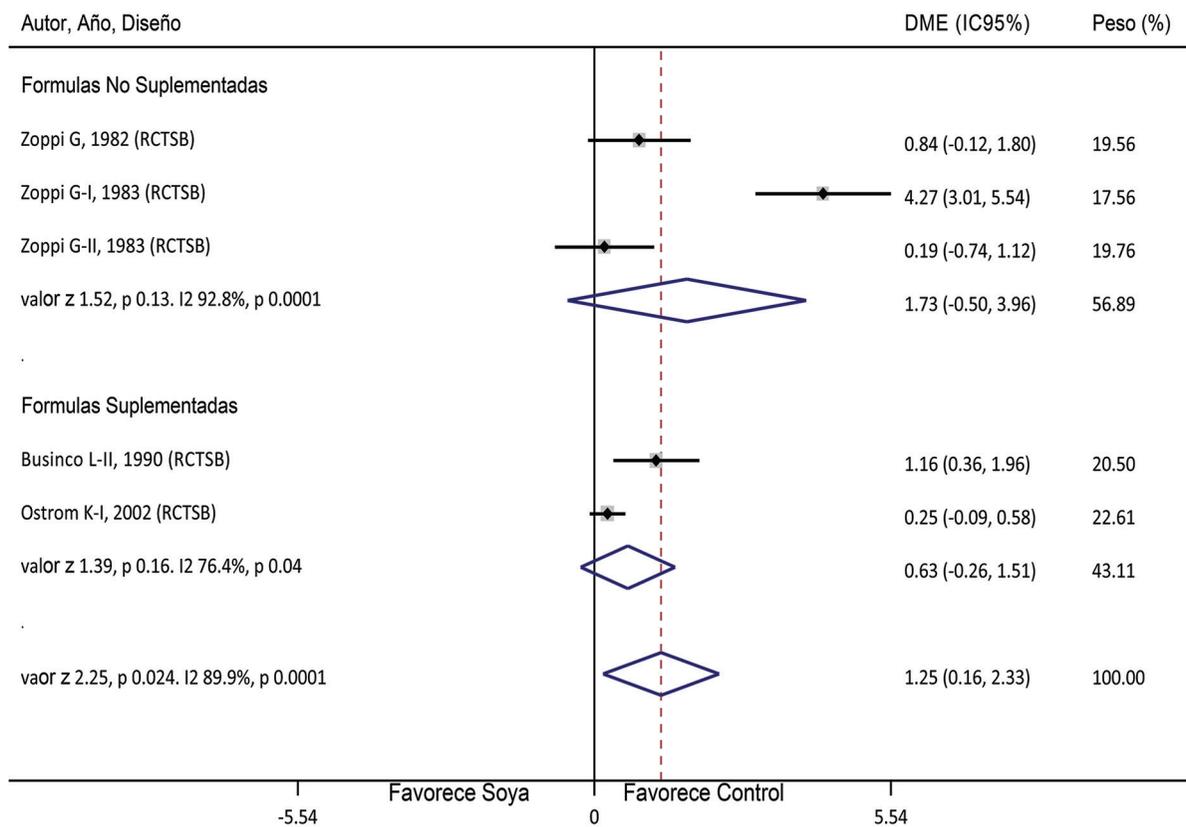


Figura 10. Efecto de las fórmulas con proteína aislada de soya sobre el número de episodios infecciones/año. DME: diferencia de medias estandarizada; ECASC: ensayo controlado aleatorizado simple ciego; IC: intervalo de confianza.

cual se relaciona con la formación de péptidos de sabor amargo durante el proceso de proteólisis. Esto ha representado una de las principales desventajas de las fórmulas a base de aminoácidos³⁶.

En un análisis de estas diferentes formulaciones realizado por Pedrosa, et al. se evaluaron el sabor, la textura y el aroma en comparación con la leche de vaca como parámetro de palatabilidad. Los

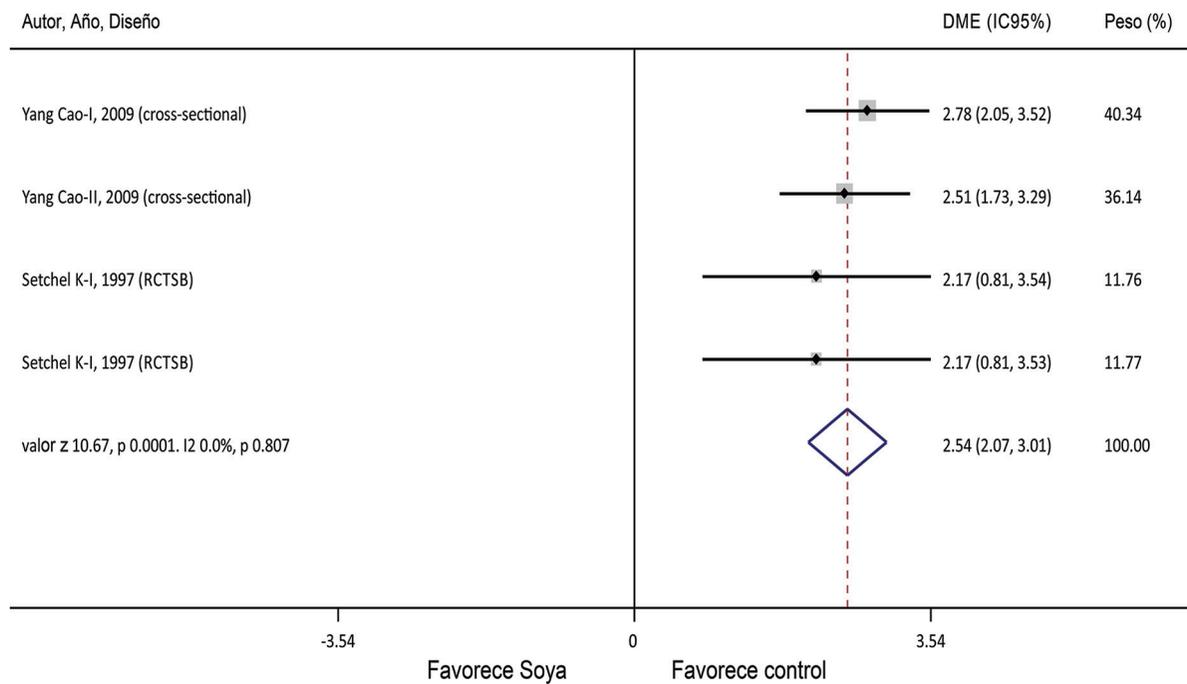


Figura 11. Efecto aislado de las fórmulas infantiles de soya y niveles de genisteína en suero. DME: diferencia de medias estandarizada

autores reportaron que las fórmulas de sustitución mostraron diferencias significativas en el sabor, excepto la fórmula de soya, al compararse con una fórmula de inicio, por lo que la fórmula de soya mostró un mejor sabor que los hidrolizados de suero de leche y las fórmulas de caseína. Los autores concluyeron que, como ha reportado la literatura, la palatabilidad de las fórmulas depende del grado de hidrólisis y la formación de péptidos amargos, así como el uso de modificadores del aroma o del sabor, por lo que consideran necesario modificar las características organolépticas de los productos hidrolizados para así mejorar la palatabilidad de la fórmula³⁶.

Por otra parte, para hablar del impacto de las FBPS sobre la microbiota intestinal se debe considerar, en primer lugar, que la colonización normal del intestino estimula diversas funciones como la maduración intestinal, la función de barrera mucosa y la absorción de nutrientes. Esto se debe a que la microbiota normal es la primera línea de defensa contra agentes que pudieran atacar al huésped³⁷.

También es sabido que el intestino de los lactantes alimentados con fórmula es colonizado por enterobacterias, estreptococos, bacteroides, clostridios y bifidobacterias. Lo anterior solo cambiará hasta después de la alimentación complementaria, momento en que se desarrollará una microbiota

densa, compleja y más estable que asemeje a la del intestino adulto (alrededor de los dos a tres años de edad)³⁷.

Puesto que la composición de la microbiota intestinal del lactante se ve influida de manera importante por la dieta, es relevante conocer el impacto potencial del uso de una FBPS en la alimentación del lactante con APLV. Los productos derivados de la soya se han relacionado con beneficios para la salud. Por ejemplo, los oligosacáridos de los granos de soya han mostrado actuar como prebióticos³⁷.

En un estudio realizado por Piacentini, et al. se evaluaron 12 lactantes (de tres a ocho meses de edad) que acudieron a un servicio ambulatorio de alergia e inmunología y que habían recibido una prescripción de fórmula de soya para su alimentación exclusiva debido a un diagnóstico de APLV. Lo anterior fue confirmado con base en su sintomatología y una prueba cutánea positiva. En el estudio, se identificaron especies de *Clostridium* (90%), *Escherichia coli* (90%), *Ruminococcus gnavus* (98%) y *Streptococcus salivarius* (93%) en casi todas las muestras³⁷.

Tras el uso de la fórmula de soya durante un mes se presentó un aumento en el número de especies de *Bifidobacterium* en el 33% y la aparición de variantes como *B. adolescentis* y *B. infantis*. Al término de dicho mes también se observó la desaparición de *B. longum*

y *B. breve* en el 16.6% de los lactantes. No se observaron cambios en la distribución de *B. catenulatum* y *B. bifidum*³⁷.

Además, los ruminococos que se encontraron con frecuencia en este estudio han mostrado su utilidad en la prevención del sobrecrecimiento de especies patógenas. Por último, los autores reportaron que desde un punto de vista clínico no se observaron eventos adversos relacionados con la fórmula de soya durante el periodo de estudio³⁷.

En el presente estudio se demostró que la microbiota intestinal del lactante alimentado con una FBPS es biodiversa en términos de especies y comparable con la de lactantes alimentados con leche de vaca³⁷.

Los efectos a largo plazo y el efecto de los alimentos suplementarios deben determinarse en estudios adicionales.

Recomendaciones globales

- Las fórmulas infantiles de soya tienen un perfil de seguridad adecuado y la evidencia sugiere que siguen siendo una opción válida para la alimentación del lactante.
- De acuerdo con el nivel de evidencia estas fórmulas infantiles representan una alternativa costo-eficiente para el manejo nutricional de lactantes con APLV, incluso en menores de seis meses, aunado a mejor palatabilidad con respecto a otras fórmulas.
- Existe evidencia limitada para recomendar su utilización en los trastornos digestivos funcionales del lactante o como fórmulas para confort digestivo.
- La alergia a las proteínas de la soya se manifiesta con una prevalencia baja menor al 1% y disminuye al realizar el reto oral. Cifras de potencial de alergia cruzada a las FBPS mencionadas en diversos foros no están sustentadas en la evidencia. Es posible que se presente sensibilización sin reactividad clínica a la soya, por lo que pueden ser toleradas de manera segura.
- De acuerdo con el nivel de evidencia observado, los niños alimentados con FBPS tienen un incremento de peso y talla similar al de los niños de su edad alimentados con otro tipo de fórmulas y no existe efecto clínico adverso sobre los niveles de Hb, proteínas, albúmina, Zn, calcio y densidad mineral ósea.
- De acuerdo con el nivel de evidencia no existe un efecto de las FBPS sobre la telarquia,

periodos menstruales irregulares, flujo menstrual o algún otro trastorno endocrinológico.

- Las FBPS no han demostrado tener un efecto adverso sobre la microbiota intestinal en niños.

Bibliografía

1. American Academy of Pediatrics. Committee on Nutrition. Soy protein-based formulas: recommendations for use in infant feeding. *Pediatrics*. 1998;101(1Pt1):148-53.
2. ESPGHAN Committee on Nutrition, Agostoni C, Axelsson I, Goulet O, Koletzko B, Michaelsen KF, et al. Soy protein infant formulae and follow-on formulae: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2006;42(4):352-61.
3. Turck D. Soy protein for infant feeding: what do we know? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2007;10(3):360-5.
4. Bhatia J, Greer F. American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition. Use of soy protein-based formulas in infant feeding. *Pediatrics*. 2008;121(5):1062-8.
5. Vandenplas Y, De Greef E, Devreker T, Hauser B. Soy infant formula: is it that bad? *Acta Paediatr*. 2011;100(2):162-6.
6. Westmark CJ. Soy-based therapeutic baby formulas: Testable hypotheses regarding the pros and cons. *Front Nutr*. 2017;3:59.
7. Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB; Hedges Team. Developing optimal search strategies for detecting clinically relevant qualitative studies in Medline. *Medinfo*. 2004;11:311-6.
8. Bhandari M, Montori VM, Devreux PJ, Wilczynski NL, Morgan D, Haynes PB; Hedges Team. Doubling the impact: publication of systematic reviews articles in orthopaedic journals. *J Bone Joint Surg Am*. 2004;86A:1012-6.
9. Wilczynski NL, McKibbin KA, Haynes RB. Enhancing retrieval of best evidence for health care from bibliographic databases: calibration of the hand search of the literature. *Medinfo*. 2001;84:390-3.
10. Haynes RB, McKibbin KA, Wilczynski NL, Walter SD, Were SR; Hedges Team. Optimal search strategies for retrieving scientifically strong studies of treatment from medline: analytical survey. *BMJ*. 2005;330:1179.
11. Kredt T, Bernhardsson S, Machingaidze S, Young T, Louw Q, Ochoo E, Grimmer K. *Int J Qual Health Care*. 2016;28:122-8.
12. Schünemann H, Brożek J, Guyatt G, Oxman A. *Manual GRADE para calificar la calidad de la evidencia y la fuerza de la recomendación*, 1.ª ed. en español. Ciudad, País: Editorial; 2013.
13. Vandenplas Y, Koletzko S, Isolauri E, et al. Guidelines for the diagnosis and management of cow's milk protein allergy in infants. *Arch Dis Child*. 2007;92(10):902-8.
14. 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(2):219-24.
15. Kemp AS, Hill DJ, Allen KJ, Anderson K, Davidson GP, Day AS, et al; Australian Consensus Panel. Guidelines for the use of infant formulas to treat cows milk protein allergy: An Australian consensus panel opinion. *Med J Aust*. 2008;188(2):109-12.
16. Caffarelli C, Baldi F, Bendandi B, Calzone L, Marani M, Pasquinelli P; EWGPAG. Cow's milk protein allergy in children: a practical guide. *Ital J Pediatr*. 2010;36:5.
17. Schoemaker AA, Sprickelman AB, Grimshaw KE, et al. Incidence and natural history of challenge-proven cow's milk allergy in European children – EuroPrevall birth cohort. *Allergy*. 2015;70:963-72.
18. Fiocchi A, Brozek J, Schünemann H, 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.
19. Vandenplas Y. Prevention and management of cow's milk allergy in non-exclusively breastfed infants. *Nutrients*. 2017;9(7). pii: E731.
20. Dupont C, Chouraqui JP, Linglart A, et al. Nutritional management of cow's milk allergy in children: An update. *Arch Pediatr*. 2018;25(3):236-43.
21. Fiocchi A, Dahda L, Dupont C, Campoy C, Fierro V, Nieto A. Cow's milk allergy: Towards an update of DRACMA guidelines. *World Allergy Organ J*. 2016;9(1):35. eCollection 2016.
22. Brown KH, Peerson JM, Fontaine O. Use of nonhuman milks in the dietary management of young children with acute diarrhea: a meta-analysis of clinical trials. *Pediatrics*. 1994;93(1):17-27.
23. Ostrom KM, Jacobs JR, Merritt RJ, Murray RD. Decreased regurgitation with a soy formula containing added soy fiber. *Clin Pediatr (Phila)*. 2006;45(1):29-36.
24. Sampson HA, Aceves S, Bock A, et al. Food allergy: A practice parameter update. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134(5):1016-25.
25. Katz Y, Gutiérrez-Castrellón P, Gea M, Rivas R, Lee BW, Alarcon P. A comprehensive review of sensitization and allergy to soy-based products. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2014;46:271-81.

26. Kattan JD, Cocco RR, Järvinen KM. Milk and soy allergy. *Pediatr Clin North Am.* 2011;58(2):407-26.
27. Berkner H, Neudecker P, Mittag D, et al. Cross-reactivity of pollen and food allergens: Soybean Gly m 4 is a member of the Bet v 1 superfamily and closely resembles yellow lupine proteins. *Biosci Rep.* 2009;29(3):183-92.
28. Matricardi PM, Bockelbrink A, Beyer K, et al. Primary versus secondary immunoglobulin E sensitization to soy and wheat in the Multi-Centre Allergy Study cohort. *Clin Exp Allergy.* 2008;38(3):493-500.
29. Saarinen KM, Juntunen-Backman K, Järvenpää AL, 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(2 Pt 1):457-61.
30. Nachmias N, Landman Y, Danon YL, Levy Y. Soy allergy following early soy feeding in neonates. *Isr Med Assoc J.* 2010;12(11):684-6.
31. Nutrition Review Committee. Bone mineralization and growth in term infants fed soy-based or cow milk-based formula. *Nutr Rev.* 1988;46:152-4.
32. Vandenplas Y, Castrellon PG, Rivas R, et al. Safety of soya-based infant formulas in children. *Br J Nutr.* 2014;111(8):1340-60.
33. Upson K, Harmon QE, Laughlin-Tommaso SK, Umbach DM, Baird DD. Soy-based infant formula feeding and heavy menstrual bleeding among young African american women. *Epidemiology.* 2016;27(5):716-25.
34. Sinai T, Ben-Avraham S, Guelmann-Mizrahi I, et al. Consumption of soy-based infant formula is not associated with early onset of puberty. *Eur J Nutr.* 2019;58(2):681-7.
35. Sladkevicius E, Nagy E, Lack G, Guest JF. Resource implications and budget impact of managing cow milk allergy in the UK. *J Med Econ.* 2010;13(1):119-28.
36. Pedrosa M, Pascual CY, Larco JI, Martín-Esteban M. Palatability of hydrolysates and other substitution formulas for cow's milk-allergic children: A comparative study of taste, smell, and texture evaluated by healthy volunteers. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2006;16(6):351-6.
37. Piacentini G, Peroni D, Bessi E, Morelli L. Molecular characterization of intestinal microbiota in infants fed with soymilk. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010;51(1):71-6.