



APLV: **Nuevas evidencias científicas sobre su manejo nutricional**

23 SEPTIEMBRE 2021
Santiago de Compostela

XXVII Congreso de la Sociedad de Gastroenterología,
Hepatología y Nutrición Pediátrica (SEGHNP)



© Saned 2021

Reservados todos los derechos.

Ninguna parte de esta publicación podrá ser reproducida, almacenada o transmitida en cualquier forma ni por cualquier procedimiento electrónico, mecánico, de fotocopia, de registro o de otro tipo, sin el permiso de los Editores.

Sanidad y Ediciones, S.L.

gruposaned@gruposaned.com

Poeta Joan Maragall 60, Planta 1. 28020 Madrid Tel.: 917 499 500 - Fax: 917 499 507

Carrer Frederic Mompou 4A 2º 2ª 08960 Sant Just Desvern (Barcelona) Tel.: 933 209 330 - Fax: 934 737 541

Depósito legal: M-31220-2021

ISBN: 978-84-18351-51-8

ÍNDICE

Introducción.....	5
Influencia de los prebióticos y probióticos en el desarrollo inmunológico del lactante.....	6
Actualización en el manejo de la alergia a la proteína de la leche de vaca.....	11
Bibliografía.....	14



APLV: Nuevas evidencias científicas sobre su manejo nutricional

Santiago de Compostela, 23 de septiembre de 2021

En el marco del XXVII Congreso de la Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (SEGHNP), que tuvo lugar en Santiago de Compostela del 23 al 25 de Septiembre de 2021, se celebró un simposio, moderado por la Dra. Rosaura Leis Trabazo, del Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, en el que se revisaron las evidencias científicas sobre el manejo nutricional de la APLV. Cómo actuar con prebióticos o probióticos para modificar la microbiota y, en consecuencia, mejorar el sistema inmunitario del niño fue el tema de la ponencia del Dr. Francisco Javier Santos Vicente, del Hospital Universitario Vall d'Hebron, de Barcelona, mientras que las tendencias en prevención, diagnóstico y manejo nutricional de la APLV y las últimas guías y recomendaciones publicadas al respecto centraron la intervención del Dr. Iñaki Irastorza Terradillos, del Hospital Universitario Cruces, de Bilbao.

Introducción

Dra. Rosaura Leis Trabazo.

Unidad de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica.

Hospital Clínico Universitario de Santiago.



Una nutrición óptima durante los primeros 1.000 días de vida es clave para responder a las necesidades de crecimiento y desarrollo del niño y puede determinar el estado de salud tanto a corto como a largo plazo¹.

La microbiota desempeña un papel relevante en la salud desde los primeros años de vida, y existen evidencias crecientes de que una alteración en su equilibrio, distribución o función aumenta el riesgo de desarrollar numerosas enfermedades, entre ellas la alergia alimentaria.

La microbiota difiere de un individuo a otro e incluso en un mismo individuo a lo largo de la vida, y aunque hay una microbiota intestinal residual dominante que se mantiene más o menos estable, hay también una microbiota transitoria que no coloniza el intestino o lo coloniza de forma intermitente y que puede ser modificada por múltiples factores, como el tipo de parto, la alimentación de la mujer gestante y la alimentación del recién nacido.

Las proteínas de la leche de vaca son el primer alérgeno alimentario al que habitualmente se expone el recién nacido, y, por lo tanto, al que suelen atribuirse las primeras reacciones alérgicas a alimentos. El tratamiento más habitual de la alergia a las proteínas de la leche de vaca (APLV) ha sido evitar el alérgeno, la leche de vaca y sus derivados, pero **se han propuesto distintas estrategias para los niños alimentados con leches infantiles, que van desde fórmulas adaptadas extensamente hidrolizadas e incluso a base de aminoácidos libres hasta fórmulas de sustitución a base de arroz o de soja².**

Influencia de los prebióticos y probióticos en el desarrollo inmunológico del lactante

Dr. Francisco Javier Santos Vicente.

Servicio de Gastroenterología.

Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona.



La barrera mucosa intestinal está compuesta por numerosas capas: microbiota; capa de moco; epitelio; sistema inmune del aparato digestivo (que representa el 70% de todas las células inmunes del organismo) y **sistema nervioso entérico, dotado de 100 millones de neuronas, y que está íntimamente conectado con el sistema simpático y el sistema vagal, que, a su vez, conectan con el sistema nervioso central (SNC)**. Es lo que se conoce actualmente como **eje microbiota-cerebro-intestino**.

El 95% de todas las bacterias del organismo se hallan en el sistema gastrointestinal. Se estima que existe aproximadamente una célula somática por cada célula bacteriana, pero en términos genéticos, **existen 150 genes microbianos por cada gen humano, lo que determina el gran potencial de influencia de las bacterias**.

La capa de moco, considerada tradicionalmente una barrera meramente física, es también un importante reducto de numerosas moléculas antimicrobianas, que tienen un papel fundamental en la defensa, en el desarrollo de tolerancia y en la aparición de enfermedades alérgicas.

En el intestino delgado solo hay una capa de moco muy fina y frágil, mientras que en el colon existen dos capas, una interna fina y una externa, mucho más gruesa y colonizada por bacterias³.

○ El sistema inmune intestinal

El sistema inmunitario cuenta con varias líneas de defensa. Por una parte, la **inmunidad innata o no específica**, que actúa con gran rapidez y permite controlar a la mayor parte de los agentes patógenos. Está representada en su mayoría por células epiteliales y células inmunológicas (neutrófilos, macrófagos, células dendríticas, etc.), así como por proteínas de complemento, citoquinas y receptores reconocedores de patógenos^{4,5}.

Por otra parte, la **inmunidad adaptativa o específica**, que ofrece una respuesta específica frente a cada agente infeccioso, y posee memoria inmunológica, con el fin de evitar que, cuando se produce una segunda infección, el agente infeccioso cause enfermedad. El sistema inmune adaptativo está representado por células plasmáticas y sus productos finales, que son las inmunoglobulinas, además de citoquinas y quimioquinas^{4,5}.

Pero, además, antes de que actúe la inmunidad inespecífica, **el organismo posee algunas barreras naturales que lo protegen de las infecciones, como la microbiota, la capa de moco, enzimas y el pH**, así como algunas funciones protectoras, como el desprendimiento epitelial, la actividad secretora y la motilidad intestinal^{4,5}.

El sistema inmune intestinal está compuesto por una parte más organizada, representada por las placas de Peyer, folículos linfoides y nódulos mesentéricos, y una parte menos organizada o difusa, que esté representada por linfocitos intraepiteliales y de la lámina propia^{4,5}.

○ Los primeros 1.000 días de la microbiota intestinal

Los primeros 1.000 días, el periodo desde la concepción hasta los 2 años de edad, representan una ventana crítica del crecimiento y de-

sarrollo de la primera infancia. Son muchos los factores que pueden influir en la composición de la microbiota en este periodo, pero son especialmente importantes la edad gestacional, el tipo de parto, la microbiota materna, el tipo de alimentación en los primeros meses, así como la exposición a antibióticos y otros microbios¹.

La flora intestinal de los bebés nacidos por parto vaginal se asemeja mucho a la flora vaginal o fecal de la madre, representada principalmente por *Lactobacillus*, mientras que, si el nacimiento se produce por cesárea o en condiciones no higiénicas, la flora contiene muchas más bacterias patógenas, lo que puede conducir a situaciones de malnutrición o crecimiento inadecuado^{1,6,7}.

El crecimiento saludable se asocia con una mayor presencia de *Bifidobacterium longum* y *Streptococcus thermophilus* en los primeros 6 meses de vida.

Cuando se produce el destete y se introducen alimentos sólidos, tiene lugar un desarrollo más definitivo de la microbiota, con presencia de *Faecalibacterium prausnitzii*, *Akkermansia mu-*

ciniphila, *Dorea longicatna* y *Clostridums scindens*, entre otros^{1,6,7}.

Cuando existe malnutrición, la microbiota se desarrolla de forma inadecuada, con predominio de gammaproteobacterias, que determinan un crecimiento deficitario, y que pueden persistir a lo largo de la vida^{1,6,7}.

Siempre se había pensado que el desarrollo de la microbiota ocurría fundamentalmente después del nacimiento, y que hasta ese momento el intestino del feto no estaba colonizado por bacterias, **pero diversos estudios han demostrado que durante la gestación ya empieza a desarrollarse la microbiota y se empiezan a adquirir capacidades metabólicas, que deben ser las apropiadas para adaptarse al seno materno.** El desarrollo de la microbiota en la vida temprana juega un papel importante en el crecimiento y la maduración de los sistemas endocrino, inmunológico de las mucosas, metabólico y nervioso central. **Un desarrollo inadecuado conduce en última instancia a la producción de respuestas inmunológicas aberrantes, tanto del sistema innato como del sistema adquirido^{1,7} (Figura 1).**

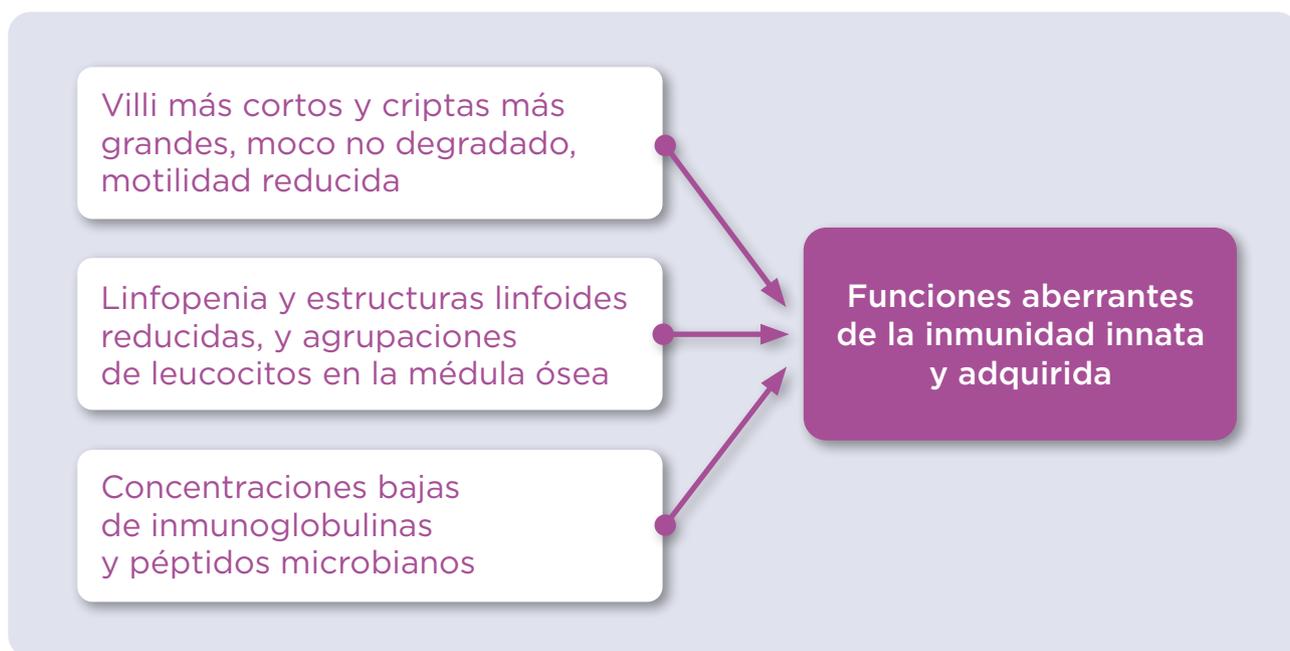


Figura 1. Un desarrollo inadecuado de la microbiota conduce a la producción de respuestas inmunológicas aberrantes, tanto del sistema innato como del sistema adquirido.

○ Disbiosis de la microbiota intestinal

En APLV, la disbiosis de la microbiota intestinal y la disfunción metabólica en la infancia precede al desarrollo de manifestaciones alérgicas: expansión de CD4+ productoras de IL-4 a expensas de los linfocitos Treg FOXP3+, reducción de lípidos antiinflamatorios y mayor diversidad microbiana dominada por *Lachnospiraceae* y *Ruminococcaceae*⁸.

Numerosos estudios indican que la composición de la microbiota a los 3-6 meses de vida se asocia con la aparición y evolución de la APLV a los 8 años de edad (la presencia de *Clostridia* y *Firmicutes* es especialmente importante). También se ha demostrado que hay una sobrerrepresentación de Enterobacterias y una subrepresentación de *Bacteroidaceae* en los bebés sensibilizados a los alimentos a los 3 meses de vida, así como que la menor abundancia relativa de *Haemophilus*, *Dialister*, *Dorea* y *Clostridium* en heces recogidas a los 3-6 meses se asocia con la APLV y otras alergias alimentarias^{9,10}.

○ Lactancia materna versus leches infantiles

El efecto de la lactancia al pecho frente a la alimentación con fórmula en el desarrollo posnatal del tracto gastrointestinal y el páncreas endocrino está bien descrito (**Figura 2**), reconociéndose, desde hace mucho tiempo, los beneficios de la lactancia materna. A corto plazo, reduce la diarrea infecciosa y la enterocolitis necrotizante; a largo plazo, se asocia con una menor prevalencia de enfermedad inflamatoria intestinal, diabetes y obesidad¹¹.

Sin embargo, en algunas ocasiones la lactancia materna no es posible, y por esta razón se han desarrollado fórmulas que suplan las necesidades de nutrición del niño.

Las fórmulas tradicionales comportaban algunos problemas en el desarrollo del sistema gastrointestinal e inmune (Figura 3), ya que inducen **una microbiota más diversa (similar a la del**

adulto), menos bifidogénica, con mayor presencia de anaerobios facultativos, mayor translocación bacteriana que la leche materna y un perfil diferente de SCAF. Esta microbiota no es la adecuada para los primeros meses de vida y parece favorecer la incidencia de enfermedades inflamatorias y alérgicas, enfermedad celiaca y enfermedades metabólicas en el adulto¹²⁻¹⁴.

Uno de los avances en la composición de estos preparados ha sido la inclusión de probióticos y prebióticos en su composición. Los probióticos son microorganismos vivos que, administrados en cantidades adecuadas, confieren beneficios en la salud. Los prebióticos son sustratos utilizados selectivamente por los microorganismos del huésped que confieren beneficios en la salud. En este sentido, es importante conocer que un **25-30% de la microbiota del lactante procede de la leche materna y está dominada por especies implicadas en el metabolismo de los oligosacáridos de la leche humana.** Puesto que nosotros carecemos de glucosidasas específicas para digerir los oligosacáridos, son especialmente importantes las Bifidobacterias y los Lactobacilos, ya que contribuyen a su digestión.

Los oligosacáridos mejoran la fisiología intestinal a través del crecimiento de Bifidobacterias y Lactobacilos, el control de la permeabilidad y la reducción de la adhesión bacteriana, del pH fecal y de citoquinas proinflamatorias, reduciendo, por tanto, la inflamación, y mejorando la respuesta inmune, la maduración del SNC y la tolerancia alérgica¹⁵.

La depleción de bifidobacterias y, en particular, de los genes necesarios de utilización de oligosacáridos de la leche humana (HMO) del metagenoma fetal, se asocia con inflamación sistémica y desregulación inmunitaria en las primeras etapas de la vida, y se ha relacionado con el desarrollo de enfermedades autoinmunes y alérgicas. Se ha demostrado que la suplementación de la alimentación del lactante con determinados probióticos, como es el caso de *Bifidobacterium infantis* EVCO01 permite silenciar la inflamación intestinal y prevenir el desarrollo

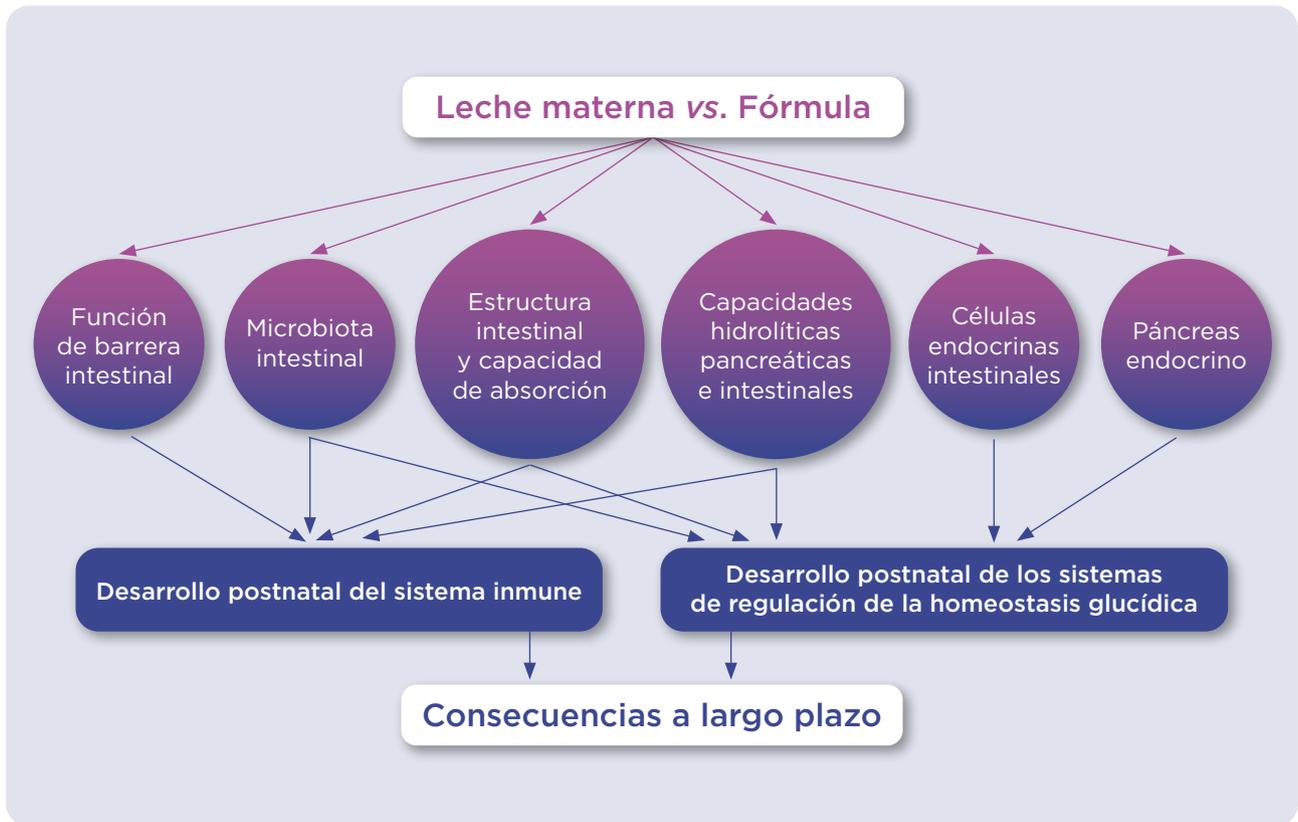


Figura 2. Efecto de la lactancia frente a la alimentación con fórmula en el desarrollo posnatal del tracto gastrointestinal y el páncreas endocrino.

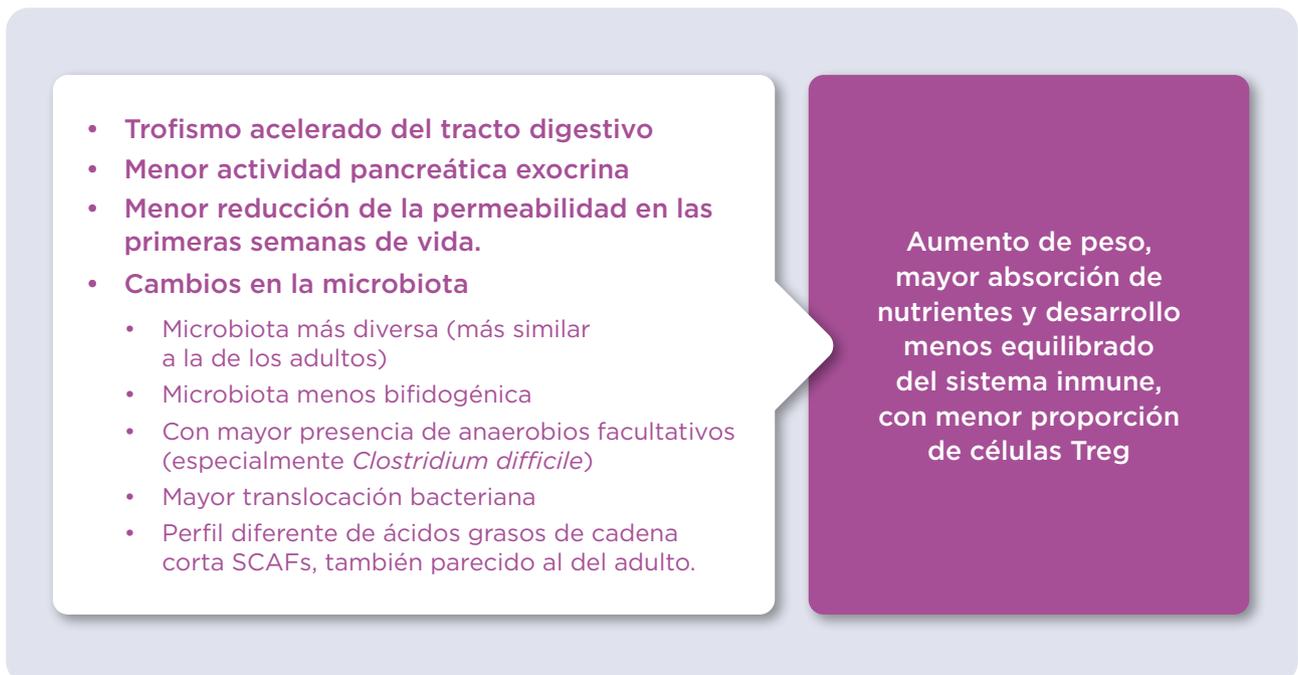


Figura 3. Desarrollo del sistema gastrointestinal e inmune: fórmula versus lactancia materna

futuro de estos trastornos. También se ha visto que las heces de bebés suplementados con *Bifidobacterium infantis* EVC001 favorece el paso de Th2 a Th1, mediante la producción de ácido indol-3-láctico y galectina 1.

Todos estos hallazgos han llevado a la **modificación de las nuevas fórmulas de alimentación infantil, tanto de inicio como de continuación, especialmente para niños con APLV, con la incorporación de oligosacáridos prebióticos y cepas específicas de Bifidobacterias y Lactobacilos**, que generan un efecto simbiótico que refuerza su efecto beneficioso, para obtener efectos similares a los de la leche materna¹⁷:

- Mejorar el perfil de producción de ácidos grasos de cadena corta.

- Mayor protección contra agentes patógenos y aumento de IgA.
- Mejor absorción de iones y producción de B3, B5, B6, B12, K, biotina, tetrahidrofolato, vitamina D y absorción de hierro.
- Control de la proliferación y diferenciación de las células epiteliales, intestinales, y desarrollo y homeostasis del sistema inmunitario.

A nivel clínico, **esta asociación simbiótica es segura y se traduce en menos infecciones gastrointestinales, procesos diarreicos y alergias**; protección frente a la enterocolitis necrotizante y la enfermedad inflamatoria intestinal, y favorecimiento del crecimiento y antropometría del bebé¹⁷.

CONCLUSIONES

- La lactancia materna sigue siendo la alternativa más completa y natural para el desarrollo y crecimiento adecuado de los sistemas de defensa del organismo del lactante.
- Las fórmulas infantiles más innovadoras se parecen cada vez más a la leche materna, incorporando oligosacáridos prebióticos, probióticos específicos y otros moduladores del sistema inmune, como la membrana del glóbulo rojo y la osteopontina.
- Las evidencias preclínicas de sus beneficios sobre el crecimiento y desarrollo saludable del bebé son muy sólidas, y existe una clara tendencia a extender su uso clínico para mejorar la salud del lactante y reducir la aparición de enfermedades alérgicas e inflamatorias.

Actualización en el manejo de la alergia a la proteína de la leche de vaca

Dr. Iñaki Irastorza Terradillos.

Unidad de Gastroenterología y Nutrición pediátricas.
Hospital Universitario Cruces, Bilbao.



Las investigaciones de los últimos 30 años ponen de relieve la importancia de algunos componentes de la leche materna a los que se había prestado poca atención, como los compuestos relacionados con la microbiota. Por ello, se empezaron a utilizar **preparados suplementados con prebióticos y con probióticos, con el objetivo, no solo de nutrir al niño, sino de mejorar su protección frente a la alergia y, en particular, la marcha atópica.**

○ Prevención

Hace aproximadamente dos décadas, se empezaron a publicar diversos trabajos que apuntaban la posibilidad de prevenir la aparición de alergia dependiendo del tipo de fórmula que se administrara a un niño no alimentado por lactancia materna, y que demostraban que las fórmulas infantiles elaboradas a partir de hidrolizados de proteína de leche de vaca pueden tener un efecto preventivo sobre la manifestación alérgica en comparación con una fórmula estándar^{18,19}.

Sin embargo, **a pesar de algunas recomendaciones para utilizar fórmulas hidrolizadas en niños con alto riesgo de alergia, algunos estudios demostraron que no disminuía el riesgo de rinitis, alergia y eccema²⁰, y una revisión**

Cochrane concluyó que solo había una evidencia débil sobre su beneficio en la prevalencia de alergia a largo plazo²¹.

A pesar de estas contradicciones, la Sociedad Americana de Pediatría recomendó el uso de fórmulas parcialmente hidrolizadas en niños de alto riesgo que no pudieran recibir lactancia materna, y aún a día de hoy mantiene dicha recomendación.

Solo el 50% de los niños que desarrollan alergia son de alto riesgo, de modo que la recomendación de usar fórmulas parcialmente hidrolizadas solo en niños de alto riesgo deja a la mitad de los niños sin protección²².

Basándonos en todos los datos disponibles, actualmente puede afirmarse que las fórmulas extensamente hidrolizadas no son útiles para la prevención, tienen un coste elevado y un bajo beneficio, pero algunas fórmulas parcialmente hidrolizadas sí han demostrado efectos preventivos en estudios propios. En ambos casos, sin embargo, los resultados solo son aplicables a las marcas concretas que han realizado los estudios y no son extrapolables al resto de fórmulas presentes en el mercado. Respecto a su seguridad, la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA) y la *Food and Drug Administration* (FDA) consideran que las fórmulas parcialmente hidrolizadas son seguras, independientemente de su efectividad en la prevención.

En contraposición a las pautas tenidas en cuenta hasta el momento, una publicación reciente de la Sociedad Europea de Alergología e Inmunología (EAACI) recomienda que, durante la primera semana de vida, en los casos de lactancia mixta se utilice una fórmula extensamente hidrolizada para evitar la sensibilización a las proteínas lácteas. Es una recomendación muy novedosa y se tendrá que ver cuál es su aplicación a nivel clínico a medio plazo²³.

○ Diagnóstico

El diagnóstico de la APLV se basa en los síntomas y la respuesta en la prueba de provocación.

Las IgE específicas indican sensibilización, no alergia, pero tienen un buen valor pronóstico, de modo que **cuanto más elevadas son las IgE, mayor probabilidad de que el tiempo hasta la adquisición de tolerancia sea más prolongado**. Por su parte, las IgG4 no indican sensibilización, sino solo contacto con esas proteínas.

○ Tratamiento

El tratamiento de la APLV es la dieta de exclusión. La fórmula hidrolizada extensa no puede considerarse en sí misma un tratamiento, pero es el sustituto disponible cuando no se pueden administrar fórmulas estándares para el manejo nutricional de este grupo de lactantes.

Casi todas las guías coinciden, con pequeñas variaciones, en que la fórmula de elección en primera instancia es la fórmula extensamente hidrolizada, y como segunda elección reco-

miendan las fórmulas a base de aminoácidos libres^{24,25} (**Tabla 1**).

Otras fórmulas alternativas son las elaboradas a partir de proteína de arroz parcialmente hidrolizada, que tiene en nuestro medio poca tradición, y la fórmula de soja, que puede ser una alternativa en alergias mediadas por IgE a partir de los 6 meses.

Las fórmulas a base de proteínas de leche de vaca parcialmente hidrolizadas no son recomendables porque son eficaces solo en el 50% de los niños.

Se ha especulado también con el uso de leche de otros animales. En este sentido, se ha visto que el 90% de los niños con APLV son alérgicos también a la leche de cabra y de oveja. En cambio, solo el 15-20% tienen también alergia a la leche de burra, cerda y camella²⁶.

	Australia		ESPGHAN	
	1ª elección	2ª elección	1ª elección	2ª elección
Síndromes gastrointestinales	eHF Soja (si > 6 meses)	AAF	eHF	AAF
Proctocolitis	eHF	AAF	eHF	AAF
Esofagitis eosinofílica	AAF	AAF	AAF	AAF
Síndrome de enterocolitis inducida por proteínas alimentarias	eHF	AAF	eHF	AAF
Eccema atópico	eHF Soja		eHF	AAF
Urticaria			eHF	AAF
Estreñimiento			eHF	AAF
Síndrome de Heyner			eHF	AAF

eHF: fórmula extensamente hidrolizada; AAF: fórmula con aminoácidos.

Tabla 1. Recomendaciones de las guías clínicas en APLV.

En cuanto a las **fórmulas con simbióticos**, hay numerosas publicaciones al respecto, con prebióticos y probióticos diferentes, que en **general demuestran una disminución de la sintomatología, sobre todo la de base alérgica, en los lactantes**^{27,28}.

En el pasado, las fórmulas parcialmente hidrolizadas de arroz han despertado dudas sobre su idoneidad por la calidad de sus proteínas (deficiencia de lisina), el efecto sobre el crecimiento, la posible alergia al arroz y la posible toxicidad por el contenido de arsénico. Sin embargo, numerosos estudios han refutado estas dudas y

han demostrado que **las fórmulas parcialmente hidrolizadas de arroz son seguras en los niños con APLV y que favorecen un normal crecimiento (índice de masa corporal, peso y talla)**. De modo que, aunque existe un cierto prejuicio cultural en relación con estas fórmulas, desde el punto de vista de la salud son fórmulas adecuadas y seguras²⁹⁻³¹.

Por lo que se refiere a la **inducción de tolerancia**, existen numerosas estrategias, pero **no hay consensos internacionales que definan la idoneidad de las mismas**.

CONCLUSIONES

- La suplementación de las fórmulas con prebióticos y probióticos permite mejorar la evolución del niño frente a la alergia.
- Según la mayoría de las guías internacionales, la fórmula de elección en primera instancia en niños con APLV es la fórmula extensamente hidrolizada, y como segunda elección recomiendan las fórmulas a base de aminoácidos libres.
- Las fórmulas parcialmente hidrolizadas de arroz son seguras en los niños con APLV y han demostrado ser seguras para favorecer un correcto crecimiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Robertson RC, Manges AR, Finlay BB, et al. The Human Microbiome and Child Growth - First 1000 Days and Beyond. *Trends Microbiol.* 2019; 27(2):131-47.
2. Lapeña López de Armentia S, Naranjo Vivas D. Alergia a proteínas de la leche de vaca. *Pediatr Integr.* 2013; 17(8): 554-63.
3. Arike L, Seiman A, van der Post S, et al. Protein Turnover in Epithelial Cells and Mucus along the Gastrointestinal Tract Is Coordinated by the Spatial Location and Microbiota. *Cell Rep.* 2020; 30(4): 1077-1087.e3.
4. Vanner S, Greenwood-Van Meerveld B, Mawe G, et al. Fundamentals of Neurogastroenterology: Basic Science. *Gastroenterology.* 2016: S0016-5085(16)00184-0.
5. Spencer J, Klavinskis LS, Fraser LD. The Human Intestinal IgA Response; Burning Questions. *Front Immunol.* 2012; 3: 108.
6. Varier KM, Karandikar A, Liu V, et al. Gut microbiota and brain development: A review. En: *Recent Advances in Microbial Diversity.* Capítulo 18. Springer 2020.
7. Gensollen T, Iyer SS, Kasperand DL, et al. How colonization by microbiota in early life shapes the immune system. *Science.* 2016; 352: 539-44.
8. Durack J, Kimes NE, Lin DL, et al. Delayed gut microbiota development in high-risk for asthma infants is temporarily modifiable by *Lactobacillus* supplementation. *Nat Commun.* 2018; 9: 707.
9. Savage JH, Lee-Sarwar KA, Sordillo J, et al. A prospective microbiome-wide association study of food sensitization and food allergy in early childhood. *Allergy.* 2018; 73(1):145-52.
10. Bunyavanich S, Berin MC. Food allergy and the microbiome: Current understandings and future directions. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2019; 144(6):1468-77.
11. Le Huërrou-Luron I, Blat S, Boudry G. Breast- v. formula-feeding: impacts on the digestive tract and immediate and long-term health effects. *Nutr Res Rev.* 2010; 23(1):23-36.
12. Thompson FM, Catto-Smith AG, Moore D, et al. Epithelial growth of the small intestine in human infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1998; 26(5):506-12.
13. Tanaka M, Nakayama J. Development of the gut microbiota in infancy and its impact on health in later life. *Allergol Int.* 2017; 66(4):515-522.
14. Borewicz K, Suarez-Diez M, Hechler C, et al. The effect of prebiotic fortified infant formulas on microbiota composition and dynamics in early life. *Sci Rep.* 2019; 9(1):2434.
15. Gibson GR, Hutkins R, Sanders ME, et al. Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2017; 14(8):491-502.
16. Henrick BM, Rodriguez L, Lakshmikanth T, et al. Bifidobacteria-mediated immune system imprinting early in life. *Cell.* 2021; 184(15):3884-3898.e11.
17. Wiciński M, Sawicka E, Gębalski J, et al. Human Milk Oligosaccharides: Health Benefits, Potential Applications in Infant Formulas, and Pharmacology. *Nutrients* 2020; 12(1): 266.
18. Szajewska H, Horvath A. Meta-analysis of the evidence for a partially hydrolyzed 100% whey formula for the prevention of allergic diseases. *Curr Med Res Opin.* 2010; 26(2):423-37.
19. von Berg A, Filipiak-Pittroff B, Kramer U, et al. The German Infant Nutritional Intervention Study (GINI) for the preventive effect of hydrolyzed infant formulas in infants at high risk for allergic diseases. Design and selected results *Allergol Select.* 2017; 1(1): 23-38.

20. Boyle RJ, Ierodiakonou D, Khan T, et al. Hydrolysed formula and risk of allergic or autoimmune disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2016; 352: i974.
21. Osborn DA, Sinn J. Formulas containing hydrolysed protein for prevention of allergy and food intolerance in infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006; (4):CD003664.
22. Halken S. Prevention of allergic disease in childhood: clinical and epidemiological aspects of primary and secondary allergy prevention. *Pediatr Allergy Immunol*. 2004; 15 Suppl 16:4-5, 9-32.
23. Halken S, Muraro A, de Silva D, Khaleva E, Angier E, Arasi S, et al; European Academy of Allergy and Clinical Immunology Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. EAACI guideline: Preventing the development of food allergy in infants and young children (2020 update). *Pediatr Allergy Immunol*. 2021; 32(5):843-58.
24. Kemp AS, Hill DK, Allen KJ, et al. 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.
25. Koletzko S, Niggemann B, Arato A, et al. Diagnostic Approach and Management of Cow's-Milk Protein Allergy in Infants and Children: ESPGHAN GI Committee Practical Guidelines. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012;55: 221-9.
26. Katz Y, Goldberg MR, Zadik-Mnuhin G, et al. Cross-sensitization between milk proteins: reactivity to a "kosher" epitope? *Isr Med Assoc J*. 2008; 10(1):85-8.
27. Kukkonen K, Savilahti E, Haahtela T, et al. Long-term safety and impact on infection rates of postnatal probiotic and prebiotic (synbiotic) treatment: randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pediatrics*. 2008;122(1):8-12.
28. Chichlowski M, Shah N, Wampler JL, et al. *Bifidobacterium longum* Subspecies *infantis* (*B. infantis*) in Pediatric Nutrition: Current State of Knowledge. *Nutrients*. 2020; 12(6):1581.
29. Vandenplas Y, De Greef E, Hauser B; Paradice Study Group. Safety and tolerance of a new extensively hydrolyzed rice protein-based formula in the management of infants with cow's milk protein allergy. *Eur J Pediatr*. 2014; 173(9):1209-16.
30. Reche M, Pascual C, Fiandor A, et al. The effect of a partially hydrolysed formula based on rice protein in the treatment of infants with cow's milk protein allergy. *Pediatr Allergy Immunol*. 2010; 21(4 Pt 1):577-85.
31. Bocquet A, Dupont C, Chouraqui JP, et al; Committee on Nutrition of the French Society of Pediatrics (CNSFP). Efficacy and safety of hydrolyzed rice-protein formulas for the treatment of cow's milk protein allergy. *Arch Pediatr*. 2019; 26(4):238-46.

EL **94%**
DE LACTANTES
MEJORAN LA
SINTOMATOLOGÍA
ALÉRGICA¹

PASA DE LA ALERGIA A LA ALEGRÍA



MANEJO DIETÉTICO DE LA APLV



MÁS EFICACIA

- Tras la utilización de **Blemil plus FH más del 90%** de los lactantes experimenta **mejoría en la sintomatología digestiva**, horas de llanto y malestar general.¹
- **Fórmulas simbióticas:** con fructooligosacáridos prebióticos y *Bifidobacterium infantis* IM1 y *Lactobacillus rhamnosus* HN001.



MÁS SEGURIDAD

- **Reducida** alergenicidad.
- **Elevada tolerancia** y digestibilidad.²
- **Adecuada osmolaridad:** reducido contenido en aminoácidos libres (15%).
- **Sin aceite de palma.**



Aviso importante: La leche materna es el mejor alimento para el lactante. Información destinada al profesional de la salud.

Blemil®

SIEMPRE MÁS
www.blemil.com

1. Santamaría-Orleans A, de la Iglesia-Arnaez R, Canals-Baeza A. Forma Study: Use of Infant Formulas for Cow's Milk Protein Allergy by Spanish Paediatricians. Clinical Nutrition. 2017;36(S1):277.
2. Mazzocchi A, D'Oría V, De Cosmi V, Bettocchi S, Milani GP, Silano M, Agostoni C. The Role of Lipids in Human Milk and Infant Formulae. Nutrients. 2018;10(5):567.