Universidad Abierta Interamericana

Facultad de Medicina

Efectos de los probióticos en la población pediátrica con alergia a la proteína de la leche de vaca

Trabajo final de grado para Licenciatura en Nutrición

Autora: Mariana Florencia Denoi

Coautora y tutora: Lic. Erika Noelia Skrypnik

Fecha: Agosto 2024

Datos de contacto alumna: MarianaFlorencia.Denoi@Alumnos.uai.edu.ar

Datos de contacto autora: erikanoelia.skrynik@uai.edu.ar

Índice

Introducción 3
OBJETIVOS 7
Objetivo general: 7
Objetivos específicos: 7
MATERIALES Y MÉTODOS 7
Criterios de elegibilidad 7
Criterios de inclusión: 7
Criterios de exclusión: 8
Estrategias de búsqueda 8
Instrumento de recolección de datos y procedimientos para la extracción y análisis de la información 8
DISCUSIÓN 21
CONCLUSIÓN 24
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS 26

Resumen

Introducción

La alergia a la proteína de la leche de vaca (APLV) es considerada la más frecuente en los primeros años de vida. Su prevalencia a nivel mundial es, aproximadamente, de 1,9 a 4,9 %.

La sensibilización alergénica podría tener origen, entre otras causas, en una disfunción de la barrera intestinal, generada por una alteración en la microbiota, por lo que numerosos estudios han puesto el foco en el uso de los probióticos como parte del tratamiento de la APLV.

Objetivo

Revisar la evidencia actualizada sobre los efectos de los probióticos en la población pediátrica con APLV.

Metodología

Las bases electrónicas utilizadas para realizar la revisión bibliográfica fueron PubMed, Portal Regional de la BVS y Cochrane Library. Se incluyeron estudios experimentales, estudios de cohortes, prospectivos y revisiones sistemáticas con y sin metaanálisis. Fueron incluidos aquellos artículos que refirieron a la población pediátrica con APLV, cepas probióticas, microbiota intestinal, APLV mediadas por IgE, no mediadas por IgE o mixtas, publicados en idioma inglés y español, entre los años 2013 y 2023.

Resultados

Se reportaron beneficios de los probióticos en la población pediátrica con APLV. Se utilizaron varias cepas, principalmente *Lactobacillus rhamnosus* GG, que fue la más estudiada en los ensayos, los cuales evidenciaron su efectividad y seguridad. La suplementación probiótica disminuyó los síntomas, permitió la adquisición temprana de la tolerancia a la proteína de la leche de vaca y la diversidad y equilibrio de la microbiota intestinal.

Conclusión

Si bien los probióticos han sido estudiados con relación a sus beneficios, siendo LGG el más avalado científicamente, se han encontrado varias limitaciones en los estudios. Por este motivo, es necesario mayor evidencia para indicar su uso.

Palabras clave

"Alergia a la proteína de la leche de vaca", "Alergia a la leche de vaca", "Probióticos" y "Niños".

Agradecimientos

En primer lugar, quiero agradecer a mi familia, a mi mamá, mi papá y mi hermana, por haberme brindado la escucha necesaria en todo momento y sobre todo en aquellos más difíciles de la carrera. Con su inmenso cariño y afecto, permitieron que sea posible mi logro, siendo mi soporte y mi guía.

Destaco el profesionalismo de las docentes, mi tutora la Lic. Erika Noelia Skrypnik, por transmitirme los conocimientos y experiencias en relación con el tema abordado y a la Lic. Karen Yael Uría, docente de la materia taller de tesis, por su apoyo invaluable y haberme brindado herramientas sólidas para el desarrollo de la tesis. La lectura crítica, las reflexiones y el desafío de realizar esta investigación me acompañaran en todo momento en mi profesión.

Me gustaría agradecer a mis amigos y compañeros, que contribuyeron con su apoyo y confianza durante este recorrido, que lo hicieron ameno y fueron un eslabón importante.

Por último, quiero extender mi profunda gratitud a la universidad y a los directivos y docentes de la carrera Licenciatura en Nutrición, que, en el lapso de estos años, con un gran compromiso y dedicación, permitieron mi formación y obtener los recursos necesarios para lograr mi desarrollo académico y profesional e iniciar este nuevo recorrido en el campo de la nutrición.

A todos los mencionados, mis más sinceros agradecimientos.

Introducción

La APLV es considerada la alergia alimentaria más frecuente en los primeros años de vida, siendo la proteína de la leche de vaca el primer antígeno no homólogo ingerido. Es causada por una reacción de hipersensibilidad que desencadena la respuesta del sistema inmunológico ante la presencia del antígeno de la proteína de la leche de vaca, generando diversas manifestaciones clínicas, siendo muchas de ellas graves (1–3).

La prevalencia de esta alergia a nivel mundial es, aproximadamente, de 1,9 a 4,9 %. En Argentina, esta es del 0.84%, en relación a las alergias alimentarias en general, siendo la APLV la más frecuente, con el 1.4% en el año 2014; actualmente, nacen más de 40 lactantes por día con este tipo de alergia. Esto implica consultas recurrentes por infecciones, prescripciones médicas de antibióticos e ingresos hospitalarios, que aumentan los costos en salud pública e impactan en relación con lo económico negativamente (2–5).

La APLV se puede producir con la introducción precoz de la leche de vaca o a través de la leche materna, por la cual se transmiten cantidades suficientes para desencadenar la alergia. En adición a lo anterior, factores de riesgo como la predisposición genética, el parto por cesárea, la ausencia de lactancia materna o el uso precoz de antibióticos pueden predisponer a esta alergia (2,3).

La leche de vaca tiene alrededor de 20 proteínas con capacidad sensibilizante distribuidas entre las fracciones del suero y la caseína, y más del 50% de los lactantes producen inmunoglobulina E (IgE) específica contra caseína β-lactoglobulina y α-lactoalbúmina. Existen diferentes clases de APLV según el mecanismo inmunológico involucrado y se las puede categorizar como mediadas por IgE, no mediadas por IgE y mixtas, las cuales varían en su forma de presentación. La mediada por IgE se manifiesta dentro de las 2 horas luego de la exposición con el alérgeno de la leche de vaca, produciendo eritema, angioedema, urticaria, vómitos, letargo, síntomas respiratorios o anafilaxia. Los niños/as que desarrollan este tipo de respuesta pueden demorar hasta 5 años o más en alcanzar la tolerancia a la proteína de la leche de vaca y además tienen mayor riesgo de presentar alergias a otro tipo de alimentos. Por otro lado, la no mediada por IgE, aparece 2 horas después de la ingesta, acompañada del síndrome de enterocolitis, proctocolitis alérgica y síntomas cutáneos o gastrointestinales crónicos. La alteración en el crecimiento no es patognomónica, pero puede generar consecuencias nutricionales graves. La reacción mixta experimenta el cuadro de esofagitis y gastroenterocolitis eosinofílica (6–9).

Son varios los estudios que han asociado a la APLV con la microbiota intestinal. El intestino comienza su colonización en el nacimiento, cuando la madre transfiere a través del parto eutócico bacterias, predominantemente del género *Lactobacillus*; la microbiota intestinal alcanza su estabilidad y diversidad entre los 2 y 3 años de edad. Los niños/as con el diagnóstico de esta alergia presentan una menor diversidad microbiana, se observó baja población de bacterias beneficiosas como las del género *Bifidobacterium* y aumento de las oportunistas, como las del género *Firmicutes* y *Clostridia.* Esto generaría una disbiosis, provocando una disfunción en la barrera intestinal, con lo cual se expone al alérgeno produciéndose una cascada de citoquinas proinflamatorias como las interleuquinas (IL), lo que induce a la sensibilización alergénica y alteración en la tolerancia inmunitaria (2,10–13).

La Sociedad Europea de Gastroenterología Pediátrica, Hepatología y Nutrición (ESPGHAN) y la Academia Americana de Pediatría (AAP) consideran a las fórmulas hipoalergénicas como el tratamiento de primera línea, tales como las fórmulas extensamente hidrolizadas (FEDH), que contienen péptidos cortos y son utilizadas en casos leves, y las elementales (FAA) que son a base de aminoácidos libres, y se utilizan en situaciones graves. Otras fórmulas utilizadas son hidrolizados de arroz o de soja (2,3,14–16).

En Argentina, la Ley 27.305 de leche medicamentosa y obligatoriedad, sancionada el 19 de octubre de 2016 y promulgada el 8 de noviembre de ese mismo año, establece que las entidades de medicina prepaga y aquellas que brinden servicios médico-asistenciales a sus afiliados, deben garantizar la cobertura integral de leche medicamentosa a quienes padecen APLV y otras enfermedades (17).

La Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda que los lactantes sean amamantados exclusivamente durante los primeros 6 meses de vida para lograr un crecimiento y desarrollo saludables. La dieta libre de proteínas de la leche de vaca en la madre durante la lactancia exclusiva es otra forma de tratamiento (2,3).

Numerosos estudios, como ensayos clínicos aleatorizados doble ciego controlados y estudios de cohortes, investigaron cepas probióticas para el abordaje dietético en APLV. En el año 2002, la OMS definió a los probióticos, como microorganismos vivos que cuando son administrados en cantidades suficientes pueden aportar beneficios en la salud del huésped, modulando la estructura y la función de la microbiota intestinal y además, interactúan con los enterocitos disminuyendo la permeabilidad intestinal, fortaleciendo la capa mucosa y estimulando a la IgA secretora. En relación a sus características, deben tener identidad microbiológica (género, especie y cepa, designación alfa numérica), garantizar seguridad y viabilidad, y demostrar a través de la evidencia científica sus efectos benéficos. Los más

estudiados fueron, *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG), *Lacticaseibacillus rhamnosus, Lactobacillus casei*, *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium lactis* y *Lactiplantibacillus plantarum* que podrían contribuir en distintas medidas, positivamente, en el crecimiento pondoestatural, en la disminución de los síntomas, de infecciones y de atenciones médicas recurrentes, y en una rápida tolerancia a la proteína de la leche de vaca. Se investigó el uso de probióticos en simultáneo con la inmunoterapia oral para modular la microbiota intestinal y podría ser otro enfoque para el tratamiento (5,9,11,12,14,18–24).

La presente revisión bibliográfica parte de la alta prevalencia de APLV, no solo en Argentina sino a nivel mundial. Uno de sus principales factores de riesgo es la alteración de la microbiota intestinal, por ello sería beneficioso el uso de probióticos para diversificarla y disminuir el impacto de la respuesta inmunológica. Esto podría contribuir en mejoras en la calidad de vida, y así reducir costos y demandas en la salud pública.

Objetivos

Objetivo general:

Revisar la evidencia actualizada sobre los efectos de los probióticos en la población pediátrica con APLV.

Objetivos específicos:

En la población pediátrica con APLV:

- Revisar las implicancias de los probióticos en APLV mediadas por IgE, no mediadas por IgE y mixtas.
- Identificar cuáles son las cepas probióticas que podrían tener beneficios.
- Analizar los efectos de los probióticos sobre la microbiota intestinal.

Materiales y métodos

Criterios de elegibilidad

Criterios de inclusión:

Ensayos clínicos controlados, randomizados y doble ciego, ensayos cuasi-experimentales estudios de cohortes, observacionales, retrospectivos, prospectivos, revisiones sistemáticas con y sin metaanálisis. Fueron seleccionados aquellos artículos que incluyeron a la población

pediátrica con APLV, cepas probióticas, microbiota intestinal, APLV mediadas por IgE, no mediadas por IgE o mixtas, publicados en idioma inglés y español, entre los años 2013 y 2023.

Criterios de exclusión:

Artículos que hayan sido realizados con modelos animales, que mencionan alergias alimentarias en general y no citen APLV, o sólo describan el efecto de los simbióticos.

Estrategias de búsqueda

Las bases electrónicas utilizadas para realizar la revisión bibliográfica fueron PubMed, Portal Regional de la BVS y Cochrane Library.

Las palabras clave para la búsqueda incluyeron "cow´s milk protein allergy", "cow milk protein allergy", "cow´s milk allergy", "cow milk allergy", "probiotics" y "children". Se utilizaron los operadores booleanos OR y AND. Fueron seleccionados estudios desde el año 2013 al 2023, en los idiomas inglés y español.

Instrumento de recolección de datos y procedimientos para la extracción y análisis de la información

Se utilizaron dos tablas para la extracción de los datos de manera estandarizada, una para revisiones sistemáticas, ensayos y estudios observacionales y otra para revisiones narrativas. Primero se procedió a la lectura de los títulos y resúmenes de los estudios relevantes. Luego se descartaron aquellos artículos que no aportaban datos significativos, que se encontraban duplicados, que no cumplían con los criterios de inclusión o no permitían acceder al texto completo para la revisión bibliográfica. Posteriormente, se efectuó la lectura del texto completo de los estudios que fueron pertinentes a los criterios antes mencionados. El total de artículos realizados con las búsquedas fueron de 204, se descartaron 184 y se seleccionaron 20 estudios en total.

Resultados

Se incluyeron 20 estudios, de los cuales nueve fueron ensayos clínicos, un estudio observacional, un estudio de cohortes retrospectivo, un estudio cuasi-experimental, un análisis *post hoc* de un estudio de cohortes, tres revisiones sistemáticas, dos de ellas con metaanálisis y cuatro revisiones narrativas. La población de estudio fueron lactantes y niños/as con diagnóstico de APLV, con un mínimo de 59 participantes a un máximo de 3000 participantes. Se

investigaron diferentes cepas probióticas y sus efectos: manifestaciones clínicas, tolerancia temprana a la proteína de la leche de vaca, crecimiento y cambios en la microbiota intestinal.

Los estudios experimentales, en su mayoría incluyeron a la población pediátrica con APLV mediada por IgE y en ningún caso mixta. En algunos estudios la suplementación de los probióticos fue oral y en otros suplementados a las fórmulas extensamente hidrolizadas. Los resultados fueron expresados en función de manifestaciones dermatológicas mediante el índice SCORAD, pruebas cutáneas, serológicas de inmunoglobulinas y citoquinas, síntomas gastrointestinales, mediciones antropométricas y los cambios en la microbiota intestinal mediante índices y pruebas genéticas. En lo que respecta al estudio de cohortes retrospectivo y al estudio observacional, analizaron a la población pediátrica suplementada con LGG. El primero de ellos identificó la mejora de los síntomas y el otro la adquisición temprana a la leche de vaca. El análisis *post hoc* de un estudio randomizado doble ciego con placebo control, empleó una fórmula hipoalergénica que combinó dos probióticos con el fin de evaluar la tolerancia, el índice SCORAD y el crecimiento.

Con referencia a las revisiones sistemáticas con metaanálisis, un estudio analizó 10 ensayos randomizados controlados (RCTs) y evaluó los efectos de los probióticos en función de la resolución de la hematoquecia, la tolerancia, la sintomatología y el crecimiento. De manera análoga, la otra revisión fue realizada en 10 RCTs, considerando la tolerancia, las manifestaciones clínicas, niveles de citoquinas y de marcadores inflamatorios. Por otro lado, la revisión sin metaanálisis desarrolló su estudio con 17 RCTs y determinó sus resultados en relación a la sintomatología, niveles de IgE y citoquinas, como también los cambios en la microbiota intestinal.

Acerca de las revisiones narrativas, plantearon la importancia de los probióticos para reparar la disbiosis, mejorando así la microbiota intestinal y además mencionaron las opciones terapéuticas, como las fórmulas hidrolizadas y las estrategias inmunoterapeúticas en APLV. Otro punto a destacar fue la incorporación de la cepa LGG a fórmulas infantiles, la cual podría colaborar con la adquisición temprana de la tolerancia de la proteína de la leche de vaca (Tablas N°1 y N°2).

Tabla N°1: Estudios experimentales, estudios observacionales y revisiones sistemáticas.

Apellido del primer autor y año	Tipo de documento	Tipo de participantes	Cantidad de participantes	Intervención (experimental) o factores de riesgo (observacional)	Variables resultado
Vandenplas, 2013	Ensayo doble ciego, multicéntrico.	Lactantes con leve a moderada APLV.	116 participantes.	Administración oral a un grupo de eWHF Althera con *Bifidobacterium lactis* (10 x 7 UFC /g en polvo) y a otro grupo de eHCF Nutramigen con *Lactobacillus* GG (10 x 7 UFC/g) en polvo, hasta cumplir el año de edad.	Manifestaciones clínicas, desarrollo en el crecimiento y variaciones de la flora intestinal.
Dupont, 2015	Análisis *post hoc* de un estudio de cohortes.	Lactantes con APLV.	119 participantes.	Grupo eHCF y grupo eHCF suplementada con probióticos *Lactobacillus casei* CRL 431 y *Bifidobacterium lactis* Bb-12. Administración oral durante 6 meses.	Tolerancia de la fórmula hipoalergénica y crecimiento.
Scalabrin, 2016	Estudio de cohortes doble ciego y multicéntrico.	Niños/as que completaron un estudio hasta el año de edad con las fórmulas de investigación para proseguir con el seguimiento hasta los 5 años de edad.	289 participantes.	Administración oral, el grupo control recibió eHF Nutramigen LIPIL, los otros dos grupos una de las dos fórmulas en investigación que contienen LGG (10 x 6 UFC/g) ATCC 53103, eHF-LGG o PH, fórmula parcialmente hidrolizada suero/caseína (60:40) con eHF-LGG. Recibieron cada fórmula hasta el año de edad.	Manifestaciones clínicas, en el desarrollo, y los cambios en las medidas antropométricas.
Canini, 2017	Ensayo controlado aleatorio.	Lactantes de 1-12 meses de vida, con sospecha de APLV mediada por IgE.	220 participantes.	Administración oral, a un grupo eHCF (Nutramigen) y al grupo control eHCF+LGG (Nutramigen), durante un período de 36 meses.	Manifestaciones alérgicas y dosaje de IgE.

(continúa en la siguiente página)

(continuación de la tabla N°1)

Qamer, 2018	Revisión sistemática con metaanálisis.	Menores de 5 años con sospecha o diagnóstico confirmado de APLV.	Un total de 10 RCTs ; n= 845, probióticos; n= 422; control, n= 423.	Administración oral de probióticos (diferentes cepas, dosis o duración), con o sin el agregado de oligosacárido prebiótico, durante semanas o 12 meses, según estudio.	Resolución temprana de hematoquecia, de efectos adversos, crecimiento (peso, talla, circunferencia cefálica), cambios en la microbiota intestinal.
Basturk, 2019	Ensayo randomizado doble ciego con placebo y control.	Lactantes de 0-12 meses con APLV.	119 participantes.	Grupo probiótico: gotas con LGG 10 x 9 UFC y aceite de maíz, 5 gotas diarias por vía oral durante 4 semanas. Grupo placebo: dieta sin LGG.	Manifestaciones clínicas en un período de 4 semanas.
Guest, 2019	Análisis de cohortes retrospectivo.	Lactantes menores de 1 año de edad.	940 participantes.	Dos cohortes: administración oral de eHCF LGG (Nutramigen LGG) n= 470; eHWF (Aptamil Pepti) n= 470. Durante 24 meses.	Manifestaciones clínicas (síntomas gastrointestinales, eccema, asma).
Nocerino, 2019	Estudio de cohortes controlado no aleatorizado.	Niños/as de 4 a 6 años de edad con antecedentes positivos de APLV en el primer año de vida.	330 participantes.	Administración oral, cohorte con eHCF y otra cohorte eHCF+LGG (2.5 10 x 7 a 5 10 x 8 UFC/g), hasta el año de edad.	Aparición de trastornos gastrointestinales funcionales.
Sánchez-Valverde, 2019	Estudio retrospectivo observacional.	Niños/as entre 2 y 7 años de edad con APLV mediada o no mediada por IgE.	245 participantes.	Edad de diagnóstico de APLV; parto por cesárea, lactancia materna > o igual a 3 días; síntomas alérgicos, gastrointestinales y respiratorios.	Adquisición más temprana de la tolerancia a la proteína de leche de vaca en pacientes mediados y no mediados por IgE.

(continúa en la siguiente página)

(continuación de la tabla N°1)

Jing, 2020	Ensayo controlado, doble ciego, randomizado.	Pacientes con APLV, hasta 12 meses.	256 participantes.	El grupo de intervención de 128 pacientes recibieron administración oral de B. bifidum TMC1135, a las 7 a.m todos los días durante 6 meses. Por otro lado, el grupo control quienes recibieron una solución salina, todos los días a las 7a.m durante 6 meses.	Manifestaciones clínicas, niveles serológicos de citoquinas inflamatorias y de IgE e IgG2, y los cambios en la microbiota intestinal.
Cukrowska, 2021	Ensayo clínico randomizado, multicéntrico.	Menores de 2 años, con diagnóstico de alergia alimentaria, sospecha a la alergia a la proteína de leche de vaca.	151 participantes.	Suplementación oral: grupo experimental fórmula de caseínas o extensamente hidrolizadas y cepas probióticas (50% L. casei ŁOCK 0919, 25% de L. rhamnosus ŁOCK 0908 y 25% de L. rhamnosus ŁOCK 0900); el grupo placebo recibió maltodextrina.	Puntuación SCORAD, sensibilización a alérgenos, sin sensibilización a alérgenos.
Nocerino, 2021	Estudio de cohortes.	Bebés no amamantados, de 1 a 12 meses de edad, con sospecha de APLV mediada por IgE.	365 participantes.	Administración oral por cohorte de fórmula de eHCF suplementada con LGG, fórmula hidrolizada de arroz, fórmula de soja, eHWF o fórmula a base de aminoácidos, durante un período de 36 meses.	Manifestaciones atópicas (eccema, rinoconjuntivitis, urticaria, asma); en un lapso de 36 meses.

(continúa en la siguiente página)

(continuación de la tabla N°1)

Tan, 2021	Revisión sistemática con metaanálisis.	Niños/as < o iguales a 3 años con diagnóstico de APLV.	Incluye 10 ensayos clínicos, con un total de 853 participantes.	El grupo experimental recibió solamente LGG como probióticos, mientras que el grupo control recibió placebo sin LGG, durante un lapso de 2 meses, 4 semanas, 12 meses o 3 años, según estudio.	Tolerancia a la proteína de la leche de vaca, a los 12 o 36 meses, según estudio; manifestaciones clínicas; niveles de citoquinas y de marcadores inflamatorios.
Cela, 2023	Revisión sistemática sin metaanálisis.	Población pediátrica.	Incluye 17 estudios, total de participantes: 3000.	Administración oral de fórmulas que contenían en su composición diferentes probióticos, según estudios: Lactobacillus casei CRL431, Bifidobacterium lactis Bb-12, LGG, Bifidobacterium lactis, Bifidobacterium breve M-16V, Bifidobacterium bifidum TMC3115, Lactiplantibacillus plantarum YIT0132 (LPO 132).	Manifestaciones clínicas; niveles serológicos de citoquinas e IgE; composición de la microbiota intestinal.
Nocerino, 2023	Ensayo controlado aleatorio.	Lactantes no amamantados (< 6 meses) con APLV mediada por IgE y previamente sometidos a AAF.	60 participantes.	Grupo 1: AAF (Puramino); Grupo 2: eHCF+LGG (Nutramigen LGG), hasta los 12 meses de edad.	Manifestaciones alérgicas, adquisición de la tolerancia a la proteína de la leche de vaca a los 12 meses de edad.

(continua en la siguiente página)

(continuación de la tabla N°1)

Yamamoto, 2023	Ensayo doble ciego, randomizado, placebo-control.	Lactantes con APLV.	59 participantes.	Grupo Lactobacillus plantarum LPO132: 125 ml de jugo cítrico fermentado con el probiótico; Grupo control: 125 ml de jugo cítrico fermentado sin el probiótico, ambos durante 24 semanas.	Niveles séricos de SIgE, SIG4, citoquinas/quimiocinas, dosis umbral de leche de vaca en la cual se manifiestan síntomas, composición de la microbiota en materia fecal

LGG: *Lactobacillus rhamnosus* GG; **eHF:** fórmula extensamente hidrolizada; **PH:** parcialmente hidrolizada; **eCHF:** fórmula de caseína extensamente hidrolizada; **eWHF:** fórmula de suero extensamente hidrolizada**; SCORAD:** sistema de puntuación para la dermatitis; **RCTs:** ensayos randomizados controlados; **UFC:** unidades formadoras de colonias.

Fuente: elaboración propia

Tabla N°2: Revisiones narrativas.

Apellido del primer autor y año	Población	Objetivos	Resultados
Cosenza, 2015	Pediátrica.	Discutir a raíz de la evidencia reciente, el rol de los probióticos y en particular de LGG en la prevención y tratamiento de las alergias alimentarias.	Existe una amplia bibliografía documentada sobre la eficacia de LGG, para la prevención y tratamiento de la alergia alimentaria. Los mecanismos producidos por LGG y sus metabolitos influyen en la sensibilización de los alérgenos alimentarios. Estos hallazgos permiten incorporar nuevas estrategias inmunoterapéuticas para los niños/as afectados con alergias alimentarias, y así limitar eficazmente la carga de la enfermedad.
Vandenplas, 2017	Lactantes con lactancia materna no exclusiva.	Analizar la prevención y el tratamiento de la APLV en lactantes amamantados no exclusivamente.	La opción terapéutica recomendada es eHF y en casos más graves, AAF. Las fórmulas hidrolizadas de arroz o de soja se plantean como segunda opción; por otro lado, la manipulación de la microbiota intestinal puede mejorar el desarrollo de la tolerancia oral.

(continúa en la siguiente página)

(continuación de la tabla N°2)

Mehaudy, 2022	Niños/as en período de lactancia.	Describir la información actual respecto a los mecanismos inmunitarios involucrados en la APLV, el rol de la microbiota y las perspectivas de tratamiento futuras.	Los nuevos conocimientos sobre la fisiopatología destacan el rol de la microbiota y de sus mecanismos de barrera. Los estudios con probióticos para corregir la disbiosis tienen resultados promisorios, aunque algunos son contradictorios. La inmunoterapia específica con alimentos presenta resultados positivos para balancear la respuesta inmunitaria, sin embargo, existen ventajas relacionadas con sus efectos adversos y a su efectividad en el tiempo. El uso de medicamentos biológicos aparece como una alternativa, pero aún faltan estudios y consensos, además de su alto costo. Los datos actuales son prometedores, pero se requieren más investigaciones.
Boggio, 2022	Población pediátrica.	Realizar una revisión descriptiva del uso de probióticos en pediatría, con foco en la cepa LGG.	Los estudios actuales, sugieren que el uso de LGG en fórmulas infantiles para APLV, promovería la adquisición más temprana de tolerancia.

LGG: *Lactobacillus rhamnosus* GG; **eHF:** fórmula extensamente hidrolizada; **AAF:** fórmula a base de aminoácidos
Fuente: elaboración propia

Implicancias de los probióticos en APLV mediadas por IgE, no mediadas por IgE y mixtas

Los probióticos gracias a sus propiedades inmunomoduladoras y su seguridad han sido incorporados como estrategia de tratamientos en pacientes con diagnóstico de APLV. En un ensayo doble ciego y multicéntrico, Vandenplas et al, compararon la eficacia de eWH con *Bifidobacterium lactis* (10x7 UFC/g en polvo, nombre comercial Althera), y de eCH con *Lactobacillus rhamnosus* GG (10x7 UFC/g en polvo, nombre comercial Nutramigen más fórmula comercial Lipil) en lactantes con sospecha de APLV, durante un mes a demanda. Los resultados obtenidos luego de este lapso indicaron que los síntomas basados en score (SBS), como irritabilidad, regurgitación, consistencia de la materia fecal, síntomas dermatológicos y respiratorios, disminuyeron después del primer mes - 8.07 puntos (IC 95% -8.74; -7,40; p< 0.001) si se toma en cuenta la totalidad de ambos grupos, el descenso fue de - 8.32 puntos en el grupo eWH y de -7.82 puntos en el grupo eCH. Durante los meses siguientes el SBS mostró 1.04 de desviación estándar (DE) (intervalo 0-3) en la cohorte eWH y en el grupo eCH 1.96 DE (intervalo 0-9). Luego de este período, se realizó una prueba de provocación abierta para determinar el diagnóstico de APLV con la fórmula de inicio estándar Nan Pro1, en la cual se administraron pequeñas cantidades cada 30 minutos, y si los lactantes eran asintomáticos, continuaban la próxima semana con 250 ml de la fórmula todos los días, esta prueba fue positiva en el 63% en el grupo eWH y 75% en el grupo eCH. A la de edad de un año, el grupo eWH

presentó un mejor crecimiento según el z-scores de peso y talla para la edad. Concluyeron que ambas fórmulas suplementadas con los diferentes probióticos en pacientes con APLV mejoran la irritabilidad, regurgitación, consistencia de la materia fecal, los síntomas dermatológicos y respiratorios (22,25).

Por otro lado, Scalabrin et al, en un estudio de cohortes, controlado doble ciego y multicéntrico, reportaron que no se detectaron diferencias significativas entre el peso y la talla alcanzados a los 3 o 5 años de edad, utilizando fórmulas con o sin probióticos hasta el año de edad; emplearon la fórmula de caseína EH para el grupo control (EHF Nutramigen Lipil) y las fórmulas de investigación que contenían LGG (10x6 UFC/g de polvo), fórmula de caseína EF con LGG (EHF-LGG) o fórmula de suero/caseína PH (60:40) con LGG (PHF-LGG). Además, no se observaron diferencias significativas entre los grupos en relación con eventos adversos específicos relacionados con la alergia. Ambas fórmulas utilizadas con LGG (EH-LGG o PH-LGG) se asociaron a un crecimiento y desarrollo normal hasta los 5 años, así como la ausencia de infecciones relevantes, de eventos alérgicos graves, cuya atribución podría deberse al consumo temprano de LGG (9).

Se pueden mencionar otros ensayos clínicos que reportan mejoras en los síntomas con la adición de LGG en las fórmulas hipoalergénicas. En un estudio de cohorte retrospectivo, Guest et al, estimaron que a los tres meses de su inicio, el grupo eHCF LGG tuvo un manejo exitoso en comparación con el grupo eHWF. A los 24 meses el 77% de los lactantes que recibieron eHCF LGG, presentaron mejoría en sus síntomas, en comparación con el 63% de los alimentados con eHWF, $p< 0.001$. Durante este lapso de tiempo, el grupo eHWF presentó un riesgo relativo mayor de adquirir los siguientes síntomas después de comenzar con la fórmula, en contraste con los alimentados con eHCF LGG: eccema OR= 3.438 (IC 95%, 1.975-5.985, $p< 0.001$), síntomas gastrointestinales: OR= 2.275 (IC 95%, 1.007-5.137, $p< 0.05$), asma: OR= 2.651(IC 95% ,1.242-5.660, $p< 0.02$). Por lo tanto, un número significativamente mayor de lactantes alimentados con eHWF presentaron síntomas gastrointestinales, eccema y asma, 7.1% frente al 3.1%, $p< 0.002$. Los lactantes alimentados con eHCF LGG tenían un mayor riesgo relativo de estar completamente libres de síntomas a los 24 meses, después de comenzar a tomar leche de fórmula en comparación con los alimentados con eHWF; OR= 2.988 (95% IC: 1.880-4.748); $p< 0.02$. Nocerino et al 2021, concluyeron que en pacientes con APLV mediada por IgE, en 36 meses, la cohorte a la cual se le administró eHCF LGG, presentó una incidencia menor en las manifestaciones atópicas de 0.22 (IC 95% 0.09-0.34), en comparación con las cohortes de fórmula hidrolizada de arroz, 0.52 (IC 95% 0.37-0.67), de fórmula de soja, 0.58 (IC 95% 0.43-0.72), de eHWF, 0.51(IC 95% 0.36-0.66) y de fórmula basada en aminoácidos, 0.77

(IC 95% 0.64-0.89). A los 36 meses la adquisición de tolerancia inmunitaria fue mayor en la cohorte eHCF + LGG (14,24,26).

En un estudio de cohortes, Nocerino et al 2019, evidenciaron que la tasa de incidencia de la aparición de trastornos gastrointestinales funcionales (FGIDs) hasta el año de edad, con relación a dos cohortes y a un grupo control fue de 0,40 (IC 95% 0.31-0.50, p< 0.001) en el grupo eHCF y de 0.16 (IC 95% 0.09- 0.23) en el grupo eHCF+LGG (2.5 10x7 a 5 10x8 UFC/g). La tasa de incidencia en el grupo control fue de 0.21 (IC 95% 0.12-0.29) más bajo que el grupo eHCF y cercana al grupo eHCF+LGG. Por lo tanto, los datos sugirieron que los pacientes con APLV, redujeron los FGIDs cuando se suplementó con LGG una fórmula hidrolizada. Basturk, et al, administraron al grupo experimental cinco gotas con LGG 10x9 UFC y aceite de maíz (nombre comercial Maflor), diarias por vía oral durante cuatro semanas y el grupo placebo una dieta sin LGG. Reportaron datos estadísticamente significativos, después del tiempo de administración del probiótico en relación con la presencia de sangre en materia fecal, diarrea, irritabilidad y distensión abdominal, p< o igual a 0.001 y de otros síntomas como mucosidad en materia fecal, p= 0.038 y vómitos, p= 0.034. Cela et al, en una revisión sistemática que incluyó 17 estudios investigó que *Bifidobacterium bifidum* alivió los síntomas alérgicos p< 0.05 y LGG podría mejorar los FIGDs y la tolerancia a la proteína de la leche de vaca a los 12 meses p< 0.05 y a los 36 meses p< 0.001(10,23,27).

En una revisión narrativa, Cosenza et al, documentaron que LGG, tendría injerencia sobre la generación de citoquinas, tanto en APLV mediadas por IgE o no mediadas por IgE, modulando de manera efectiva las vías involucradas en la patogénesis de APLV. Sin embargo, otras cepas del género *Lactobacillus* actúan de manera diferente frente al sistema inmunitario, en relación con su acción y eficacia. En un ensayo controlado, doble ciego randomizado, Jing et al., concluyeron sus resultados luego de 6 meses y evidenciaron que *Bifidobacterium bifidum* TCM 3115 redujo los niveles séricos del factor de necrosis tumoral alfa (TNFα), IL-1 e IL-6 y aumentó el nivel de IL-10 en comparación con el grupo control, p< 0.05, aumentando las actividades antiinflamatorias. El nivel sérico de IgE en el grupo experimental fue inferior en comparación con el grupo control, p= 0.001 y el nivel de IgG_2 mayor en el grupo *Bifidobacterium bifidum* que en el grupo control, p= 0.017. Además, los síntomas mejoraron en comparación con el grupo control, p= <0.05, en los cuales se mencionan los intestinales p= 0.001, respiratorios p= 0.002, piel p= 0.011 y reacciones alérgicas en la totalidad del cuerpo p= 0.028. Por otra parte, Yamamoto et al, analizaron los efectos de *Lactiplantibacillus plantarum* YIT132 (LPO132), en pacientes con APLV mediada por IgE y evidenciaron que los cambios en los niveles séricos de SIgE (proteína de la leche de vaca), caseína-SIgE y β-lactoglobulina-

SIgE, después de 24 semanas de intervención no fueron significativos. Se comprobó un descenso significativo de caseína y β-lactoglobulina-IgG_4 ($SIgG_4$), en contraposición con el grupo control, p= 0.01. En adición a lo anterior, en el grupo LPO132 las interleuquinas fueron menores, IL-4 p=0.01, IL-5 p= 0.03 e IL-9 p=0.02, en comparación con el grupo control (21,28,29).

Algunos ensayos clínicos utilizaron el índice SCORAD, para evaluar sus resultados. El mismo consta del componente A (20% de la puntuación final) y evalúa la extensión de las lesiones y del componente B (60% de la puntuación final) y determina la intensidad de las lesiones. Cukrowska et al, determinaron en su ensayo clínico en lactantes con APLV mediada por IgE, que el uso de las cepas *L. rhamnosus* ŁOCK 0900, *L. rhamnosus* ŁOCK 0908 y *L. casei* ŁOCK 0918, tras la intervención de 3 meses mejoró las puntuaciones en el grupo probiótico que en el grupo placebo, OR= 2.56 (IC 95% 1,13-5.8, p= 0.012). Tan et al., en una revisión sistemática con metaanálisis, concluyeron que no hubo diferencias significativas en los valores de SCORAD favorables a LGG frente al grupo placebo (diferencia media: 1.41 IC 95% 4.99-7.82, p= 0.67, muy baja calidad de evidencia), y que LGG podría disminuir la presencia de sangre oculta en heces, RR= 0.36; (IC 95% 0.14-0.92, p=0.03, baja calidad de evidencia) (20,30).

En relación con la adquisición temprana de tolerancia a la proteína de la leche de vaca en pacientes con APLV mediadas por IgE y no mediadas por IgE, se puede mencionar el estudio retrospectivo observacional de Sánchez-Valverde et al, el cual involucró diferentes factores asociados. Ambos grupos, tanto mediados como no mediados por IgE recibieron una fórmula extensamente hidrolizada de caseína (eHCF; Nutramigen o Pregestimil) o con eHCF con *Lactobacillus rhamnosus* GG (eHCF LGG; Nutramigen), en no mediados por IgE el 68.3% fue alimentado con eHCF y 31.7% con la fórmula con LGG y en mediados por IgE al 81.6% se le administró eHCF y al 18.4% con el probiótico LGG. Se reportó mayor tolerancia de adquisición temprana en el grupo de APLV con un Hazard ratio (HR)= 2.79 (IC 95% 2.20-3.88) y en aquellos que recibieron una fórmula hidrolizada de caseína con LGG, con un HR= 1.79 (IC 95% 1.33-2.42); un valor de HR > 1 significa una adquisición más temprana de tolerancia, por otro lado, la tolerancia tardía fue asociada al parto por cesárea HR= 0.78 (IC 95% 0.58-1.05) y con la lactancia materna por un período de tres días, HR= 0.64 (IC 95%, 0.44-0.93). Por lo tanto, la fórmula hidrolizada de caseína con LGG, redujo el tiempo de recuperación en IgE mediada, HR= 1.88 (IC 95%, 1.17-3.01) y en no mediadas por IgE, HR= 1.46 (IC 95%, 0.98-2.17). Nocerino et al 2021, en un estudio de cohortes manifestaron que la tasa de tolerancia inmune a los 36 meses fue mayor en el grupo eHCF con LGG. En la revisión sistemática con

metaanálisis de Qamer et al, los probióticos fueron asociados con una alta tasa de adquisición de tolerancia de APLV a los tres años en comparación con el grupo placebo, n= 493, riesgo relativo (RR)= 1.47 (IC 95% 1,17-184, p= 0.0009nivel de evidencia bajo, LOE), no fueron vinculados con la resolución de la hematoquecia, n= 87, RR= 1.45 (IC 95%, 0.96-2.18; muy bajo nivel de evidencia) y se relacionaron con efectos adversos. Nocerino et al 2023, en un ensayo controlado aleatorio en pacientes con APLV mediada por IgE, utilizaron la cepa *Lacticaseibacillus rhamnosus* y concluyeron que la tasa de adquisición de tolerancia inmune a las proteínas de la leche de vaca después de 12 meses de tratamiento fue para el grupo eHCF LGG 0,48 IC 95% 0.29-0.67. No obstante, Dupont et al, en un estudio *post hoc* de un estudio de cohortes, compararon eHCF y la fórmula hipoalergénica suplementada con *Lactobacillus casei* CRL 431 y *Bifidobacterium lactis* Bb-12 y observaron que hubo mayores beneficios con la fórmula sin probióticos, en relación con los parámetros de tolerancia y de crecimiento. El grupo eHCF mejoró significativamente el índice SCORAD, disminuyó de 9.9 (DE 14.2) a 5.6 (DE 9.5) a los seis meses, $p<0.001$. Sin embargo, la suplementación probiótica no mostró beneficios en la evolución del índice SCORAD. En relación a los puntajes z de peso para la edad, longitud para la edad, peso para la longitud y el índice de masa corporal (IMC) para la edad, los resultados luego de 6 meses fueron, peso para la edad disminuyó de - 1.1 (DE 1.3) a - 0.5 (DE1.1) en el grupo eHCF, y disminuyó de - 1.2 (DE 1.1) a - 0.4 (DE 1.0) en el grupo con probióticos; longitud para la edad disminuyó de - 1.3 (DE 1.6) a - 0.8 (DE1.2) en el grupo eHCF, y disminuyó de - 1.2 (DE 1.4) a - 0.9 (DE 1.2) en el grupo con probióticos; en peso para la longitud disminuyó de - 0.1 (DE 0.9) a - 0.3 (DE1.0) en el grupo eHCF, y disminuyó de 0.0 (DE 1.0) a 0.1 (DE 0.9) en el grupo con probióticos; y en IMC para la edad disminuyó de - 0.5 (DE 1.0) a 0.1 (DE 0.9) en el grupo eHCF, y disminuyó de - 0.7 (DE 1.0) a 0.1 (DE 0.9) en el grupo con probióticos, respectivamente. De tal modo, una alimentación con eHCF permitió una normalización de estas distribuciones y los probióticos no mostraron ningún beneficio (5,14,25,31).

Cepas probióticas que podrían tener beneficios

La cepa *Lactobacillus rhamnosus* GG fue la cepa con mayor evidencia científica y la que tuvo mayor preponderancia en los estudios. Según la Administración de Medicamentos y Alimentos de los Estados Unidos (FDA), LGG es considerada segura. En adición a lo anterior, en un ensayo clínico, de Cukrowska, et al, se utilizaron las cepas probióticas del género *Lactobacillus, L. rhamnosus ŁOCK* 0900*, L. rhamnosus ŁOCK* 0908 y *L. casei ŁOCK* 0918,

las cuales fueron administradas oralmente de la siguiente forma; grupo experimental fórmulas de caseínas o extensamente hidrolizadas y cepas probióticas (10x 9 UFC/g ,50% L.casei ŁOCK 0919, 25% de L.rhamnosus ŁOCK 0908 y 25% de L.rhamnosus ŁOCK 0900) y el grupo placebo recibió maltodextrina, durante tres meses, con nueve meses de seguimiento. Los resultados mejoraron el índice SCORAD en el grupo probiótico en pacientes con APLV, en comparación con el grupo placebo, OR= 6,03 (IC del 95% 1,85-19,67; p= 0,001), pero este efecto positivo no se observó hasta después de nueve meses. Hay que mencionar además otros ensayos, como el de Nocerino et al 2021, que emplearon LGG y observaron la adquisición temprana de la tolerancia inmune o los estudios de Canini et al y de Basturk et al, que mencionaron la mejora de los síntomas, como eccema, urticaria, asma, rinoconjuntivitis, diarrea, vómitos, irritabilidad y distensión abdominal. En otro estudio de Nocerino et al 2019, la cohorte con la administración con LGG disminuyó significativamente la prevalencia de FGIDs en comparación con el grupo eHCF sin el probiótico (2,12,14,20,23,27,32).

En un ensayo Jing et al, emplearon la cepa *Bifidobacterium bifidum* TMC 3115, el grupo de intervención recibió de manera oral *B. bifidum* TMC1135, a las 7 a.m todos los días durante 6 meses. Por otro lado, el grupo control recibió una solución salina, todos los días a las 7a.m durante 6 meses. Los resultados manifestaron efectos positivos en función a las puntuaciones alérgicas, las respuestas inflamatorias, los síntomas del tracto gastrointestinal, respiratorio y piel, además de la regulación de la microbiota intestinal. La cepa *Lactiplantibacillus plantarum* YIT 0132 (LP0132), administrada con 125 ml de jugo cítrico fermentado y el grupo control 125 ml de jugo cítrico fermentado sin el probiótico, ambos durante 24 semanas en el estudio de Yamamoto et al, fue combinada con la inmunoterapia oral para tratar la alergia a la leche de vaca mediada por IgE; produjo una mejor tolerancia, como así también, en los niveles de biomarcadores séricos y en los cambios en la microbiota intestinal. Nocerino et al 2023, administró en su ensayo clínico la cepa *Lacticaseibacillus rhamnosus*, la cual resultó beneficiosa en la adquisición de la tolerancia inmune. Vandenplas et al, comparó dos fórmulas hipoalergénicas con diferentes cepas probióticas, LGG y *Bifidobacterium lactis*, y evaluó crecimiento y cambios en la microbiota gastrointestinal. Por el contrario, Dupont et al, en un análisis *post hoc* de un estudio de cohortes, estudió las cepas *Lactobacillus casei* CRL 431 y *Bifidobacterium lactis* Bb-12, en el cual no se evidenciaron mayores beneficios en el uso de probióticos (5,21,29,33).

Efectos de los probióticos sobre la microbiota intestinal

La microbiota gastrointestinal puede restablecer su equilibrio gracias a la administración de probióticos, los cuales interactúan con las células intestinales. Vandenplas et al, en un ensayo doble ciego multicéntrico, analizaron la flora gastrointestinal mediante la técnica de FISH, la cual determina las concentraciones (UFC/g) de *Bifidobacterias, Lactobacilos, Bacteroides* y *Clostridios*, al inicio y al mes del estudio. Se observó un aumento de *Bifidobacterium* en 1.34 UFC/g (IC 95%, 0.57-2.11, p= 0.001) y de *Lactobacillus* de 2.17 UFC/g (IC 95%, 1.62-2.71, p< 0.001). La familia *Enterobacteriaceae* aumentó en 0.61 UFC/g (IC 95%, 0.14, 0.99 p=0.012), en los demás parámetros bacteriológicos no hubo diferencias entre ambos grupos (22,34).

Jing et al, utilizaron la técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) por medio de la secuenciación del ácido ribonucleico ribosómico (ARNr) 16S y se detectaron las especies. El número mediante el índice de Chao1 y la diversidad a través de los índices de Shannon y de Simpson. Los resultados evidenciaron una variedad significativa de la microbiota intestinal, después de la intervención con *B. bifidum* TMC3115, en relación con los índices, p=< 0.05. La proporción de géneros de la microbiota intestinal fue similar en ambos grupos en un lapso de un mes. Transcurrido los seis meses de intervención, se encontró un aumento significativo en el grupo de estudio de los filos de *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Turicibacter*, *Sutterella* y *Parabacteroides*, mientras que el filo *Firmicutes* (*Anaerovibrio*, *Christensenellaceae*, *Oscillibacter*, *Bilophila*, *Dorea*, y *Roseburia*) aumentó en el grupo control (21).

Por lo que se refiere al estudio de Yamamoto et al, de igual modo, emplearon la técnica de PCR, ARNr 16S, para analizar la composición de la microbiota fecal. Concluyeron que no hubo diferencias significativas entre el grupo control y el experimental respecto a la α-diversidad, la uniformidad de Pielou y el índice de Shannon, pero si aumento el valor inicial del grupo LPO 132 p= 0.02 y p= 0.008 (29).

Discusión

La APLV, tuvo un incremento en las últimas décadas e involucra al sistema inmunitario y a la microbiota intestinal. Además de los tratamientos convencionales con fórmulas hipoalergénicas y la dieta de la madre libre de proteínas de la leche de vaca, la bibliografía expone numerosos ensayos clínicos y revisiones sistemáticas con y sin metaanálisis que fundamentan sus resultados en el rol de los probióticos; con diferentes diseños de estudio, poblaciones y cepas probióticas (2,28).

Numerosos ensayos utilizaron fórmulas hidrolizadas con la suplementación probiótica de LGG. Este ha demostrado ser seguro durante más de 25 años en lactantes y niños/as, además, sin reportes de septicemia o de efectos adversos graves. Un análisis retrospectivo empleó el uso rutinario de LGG, durante 6 años en Italia y Finlandia, el cual demostró seguridad, aumento en la adquisición de tolerancia a diversos alérgenos a través de la modulación del sistema inmunitario y reforzó la barrera de la mucosa intestinal. La bibliografía expone estudios en los cuales LGG podría disminuir los efectos adversos, así mismo potenciar aún más el efecto protector de una fórmula hidrolizada. Por otra parte, un estudio de cohortes demostró beneficios en relación con el crecimiento, desarrollo (conductual, de habilidades motoras, lingüísticas y sociales), y la aparición de infecciones o de eventos alérgicos, en un período de 5 años, en niños/as que recibieron fórmulas con LGG. Del mismo modo, un estudio en lactantes que manifestaban cólicos sugirió que la suplementación con LGG y la eliminación en la dieta de la leche de vaca, podrían reducir el número de días de llanto, que causan irritabilidad. Sumado a lo anterior, un estudio retrospectivo manifestó que LGG suplementado a una fórmula extensamente hidrolizada de caseína, en comparación con una fórmula extensamente hidrolizada de suero sin probióticos, fue más efectiva para prevenir la aparición de manifestaciones clínicas. Sin embargo, una revisión sistemática con metaanálisis reportó que el uso de probióticos no fue asociado con la resolución temprana de la hematoquecia, pero si con adquisición temprana de tolerancia (9,25,26).

También fueron utilizadas otras cepas, *L. rhamnosus* ŁOCK 0900, *L. rhamnosus* ŁOCK 0908 y *L. casei* ŁOCK 0918 cuyas intervenciones fueron más eficaces en pacientes sensibilizados en comparación con aquellos sin sensibilización de IgE, en el cual el preparado probiótico mejoró el índice SCORAD en un lapso de tres meses. La intervención con *Bifidobacterium bifidum* en lactantes reduce el nivel de IgE e incrementa el género de *Lactobacillus* y de ácido láctico, relevantes para el correcto funcionamiento de la microbiota intestinal. El ensayo con *B. bifidum* TMC3115 atenuó los síntomas en APLV, disminuyendo los niveles séricos de IgE y aumentando IgG_2. Además, controló la disbiosis intestinal, la constipación y la regulación de la microbiota intestinal, siendo este probiótico relevante para un potencial tratamiento. El uso *de Lacticaseibacillus rhamnosus* en una fórmula extensamente hidrolizada fue tolerada en la mayoría de los niños/as con APLV, con la consecuente adquisición temprana de tolerancia inmunitaria, estos resultados respaldan directrices que sugieren el uso de eHCF como tratamiento de primera línea, exceptuando a pacientes con anafilaxia en relación con esta alergia alimentaria. El ensayo con este probiótico comparado con una fórmula AAF, sin suplementación, presentó un crecimiento corporal adecuado. Por otro

lado, se combinó la utilización de la cepa *Lactiplantibacillus plantarum* YIT0132 (LPO132) con la inmunoterapia oral en pacientes con síntomas mediados por IgE, cuyos cambios en los niveles de SIgE no fueron significativos al igual que las variaciones en la microbiota intestinal, pero si hubo un descenso significativo de $SIgG_4$. Un análisis *post hoc* de un estudio randomizado doble ciego con placebo control, concluyó que *Lactobacillus casei* CRL431 y *Bifidobacterium lactis* Bb-12 suplementados a una fórmula extensamente hidrolizada no mejoraron el índice SCORAD, la tolerancia y los parámetros antropométricos (las puntuaciones *z* de peso para la edad, longitud para la edad, peso para la longitud e IMC) (5,20,21,29,33).

Se considera que la tolerancia inmune se adquiere más rápido en pacientes con APLV no mediada por IgE en comparación con IgE mediada. Se cree que la administración de fórmula de leche de vaca de manera aislada, durante las primeras horas de vida, junto con la influencia negativa de la cesárea sobre la flora bifidogénica intestinal, podrían estar vinculados con IgE mediada en el momento del diagnóstico de la alergia (31).

En relación con la mayor incidencia de TFGI en niños/as con antecedentes de APLV en los primeros meses de vida, en contraposición con aquellos sin antecedentes positivos de diagnóstico de APLV, se respalda la hipótesis que la inflamación intestinal prolongada durante un período de tiempo temprano de plasticidad neuronal, puede facilitar la aparición de alteraciones de hipersensibilidad y dismotilidad del sistema nervioso entérico. En pacientes con APLV que manifestaron TFGI con dispepsia funcional y dolor abdominal funcional, la suplementación con LGG, produciría un efecto protector. Esto implica la producción de butirato, metabolito derivado de la microbiota intestinal, el cual regularía la motilidad del tracto gastrointestinal (23).

Con respecto a las limitaciones de los estudios se pueden mencionar el tipo de muestra heterogénea, dosis y cepas de probióticos, tiempos de uso de los mismos (cuatro semanas a 36 meses), plazos de seguimiento luego del uso del probiótico (cuatro semanas a cinco años) y diferentes diseños de ensayos. Además, la ausencia de verificación sistemática de la administración real del probiótico o placebo, como también el uso de antibióticos, otros probióticos o de lactancia materna concomitante, podrían influir en la microbiota intestinal. En su mayoría, los aportes de la bibliografía mencionaron APLV mediada por IgE, sólo un estudio compara mediada y no mediada por IgE y no hay ensayos que reporten sobre APLV mixtas. Los estudios que reclutaron sus resultados en una base de datos podrían tener un mayor sesgo por escasa o pérdida de información. Otras limitaciones que se pueden mencionar son la omisión de datos sobre la microbiota y citoquinas en algunos ensayos clínicos, además de la utilización del índice SCORAD que es de naturaleza subjetiva.

Si bien, los estudios seleccionados exponen los beneficios en el uso de probióticos, se observaron algunas limitaciones en los mismos. Por tal motivo, es necesario realizar más estudios con seguimiento a largo plazo y con muestras homogéneas, fundamentalmente en nuestro país, en el cual no se observaron ensayos realizados. Lo expuesto anteriormente, resulta en que los probióticos no han sido estandarizados como tratamiento de primera línea, suplementado a fórmulas infantiles hidrolizadas, de esta forma, en Argentina sería prematuro indicarlos teniendo en cuenta los altos costos que tienen. Aunque existe una fórmula hidrolizada con LGG en nuestro medio, las familias generalmente no tienen acceso a estas.

Desde el aspecto nutricional, varios estudios mostraron una tolerancia en menor tiempo comparando fórmulas hidrolizadas con y sin probióticos, esto ayudaría a que una dieta variada sea implementada precozmente, generando un mejor crecimiento ponderal. Debido al crecimiento exponencial de APLV en el último tiempo, es menester conocer los factores de riesgo y las medidas de prevención que se deberían abordar, como fomentar la lactancia materna exclusiva durante los primeros seis meses de vida, evitar el uso precoz de fórmulas lácteas y en la difusión de información a la comunidad, para un diagnóstico y tratamiento oportuno.

El rol del/la nutricionista es fundamental en el seguimiento de niños/as con APLV para que la dieta de exclusión sea segura, educar sobre el etiquetado y selección de los alimentos, evitar la contaminación cruzada y controlar el crecimiento periódicamente. Establecer una mirada integral con un enfoque interdisciplinario conformado por pediatras, gastroenterólogos, alergistas/inmunólogos y nutricionistas, con el fin de lograr un acompañamiento empático, brindando herramientas a las familias y a niños/as en edad de escolarización. Como desafío en la práctica clínica en nutrición, se presenta la indicación de fórmulas hidrolizadas con probióticos, que a pesar de que han demostrado generar mayor tolerancia y aliviar síntomas, su adquisición involucra altos costos y sería oportuno obtener mayor evidencia además de la actualmente disponible.

Conclusión

Dentro de los estudios revisados se ha observado que LGG es el probiótico con mayor evidencia científica en relación con su seguridad, a la disminución de los síntomas y a la adquisición de la tolerancia temprana, además de otras cepas. Los resultados determinaron que las fórmulas hidrolizadas con probióticos impactan positivamente en el desarrollo de las manifestaciones clínicas, la temprana tolerancia a la proteína de la leche de vaca y mejoran la diversidad y aumento de la microbiota intestinal, la cual tiene una relación directa con la APLV.

Sin embargo, se han observado algunas limitaciones, como distintos diseños, heterogeneidad de muestras, diferentes tipos de cepas, dosis y tiempos de administración de probióticos, que

sugieren que mayor evidencia sea necesaria para determinar su uso terapéutico estandarizado en esta alergia.

Declaración de conflictos de interés

Las autoras declaran no tener conflicto de interés en relación a este manuscrito para divulgar.

Referencias bibliográficas

1. Navarrete LV, Calvo JB, Martín AMP. Alergia IgE mediada a proteínas de leche de vaca. Protoc diagn ter pediatr. 2019; 2:207-215.

2. Mehaudy R, Jáuregui MB, Vinderola G, Guzmán L, Martínez J, Orsi M, et al. Cow's milk protein allergy; new knowledge from a multidisciplinary perspective. Arch Argent Pediatr. junio de 2022;120(3):200-208.

3. Ángela Mayerly Cubides-Munévar, MD1 Alfredo Sadot Linero-Terán, MD2 Mario Andrés Saldarriaga-Vélez, MD3 Erika Julieth Umaña-Bautista, MD4 Eder Antonio Villamarín Betancourt, MD5. Alergia a la proteína de la leche de vaca: enfoque diagnóstico y terapéutico. Rev Col Gastroenterol.2020; vol.35(1): 92-103.

4. Alergia a la Proteína de la Leche de Vaca – Portal Garrahan [Internet]. [citado 10 de diciembre de 2023]. Disponible en: https://www.portalgarrahan.org.ar/sin-categoria/alergia-a-la-proteina-de-la-leche-de-vaca/

5. Nocerino R, Coppola S, Carucci L, de Giovanni di Santa Severina AF, Oglio F, de Michele R, et al. The step-down approach in children with cow's milk allergy: Results of a randomized controlled trial. Allergy. 2023;2477-86.

6. Toca MC, Morais MB, Vázquez-Frias R, Becker-Cuevas DJ, Boggio-Marzet CG, Delgado-Carbajal L, et al. Consenso sobre el diagnóstico y el tratamiento de la alergia a las proteínas de la leche de vaca de la Sociedad Latinoamericana de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición. Rev Gastroenterol México. 1 de abril de 2022;87(2):235-50.

7. Alessandro Fiocchi, (Chair), Jan Brozek, Holger Schünemann, (Chair), Sami L. Bahna, Andrea von Berg, Kirsten Beyer, et al. Pautas de la Organización Mundial sobre Alergia [World Allergy Organization] (WAO) "Organización Mundial sobre Alergia" para el [Diagnostic and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy] (DRACMA) "Diagnóstico y Fundamento de la Acción Contra la Alergia a la Leche de Vaca" Pediatr Allergy Immunol.2010;21:1-125

8. Moriki D, Francino MP, Koumpagioti D, Boutopoulou B, Rufián-Henares JÁ, Priftis KN, et al. The Role of the Gut Microbiome in Cow's Milk Allergy: A Clinical Approach. Nutrients. 28 de octubre de 2022;14(4537):2-17.

9. Scalabrin D, Harris C, Johnston WH, Berseth CL. Long-term safety assessment in children who received hydrolyzed protein formulas with Lactobacillus rhamnosus GG: a 5-year follow-up. Eur J Pediatr. febrero de 2017;176(2):217-24.

10. Cela L, Brindisi G, Gravina A, Pastore F, Semeraro A, Bringheli I, et al. Molecular Mechanism and Clinical Effects of Probiotics in the Management of Cow's Milk Protein Allergy. Int J Mol Sci. 6 de junio de 2023;24(12):2-22.

11. Yang Y, Li X, Yang Y, Shoaie S, Zhang C, Ji B, et al. Advances in the Relationships Between Cow's Milk Protein Allergy and Gut Microbiota in Infants. Front Microbiol. 2021; 12(716667):1-22.

12. Boggio Marzet C, Burgos F, Del Compare M, Gerold I, Tabacco O, Vinderola G. Approach to probiotics in pediatrics: the role of Lactobacillus rhamnosus GG. Arch Argent Pediatr. febrero de 2022;120(1):17.

13. D'Auria E, Salvatore S, Pozzi E, Mantegazza C, Sartorio MUA, Pensabene L, et al. Cow's Milk Allergy: Immunomodulation by Dietary Intervention. Nutrients. 21 de junio de 2019;11(6): 1399:2-21.

14. Nocerino R, Bedogni G, Carucci L, Cosenza L, Cozzolino T, Paparo L, et al. The Impact of Formula Choice for the Management of Pediatric Cow's Milk Allergy on the Occurrence of Other Allergic Manifestations: The Atopic March Cohort Study. J Pediatr. mayo de 2021; 232:183-91.

15. Bognanni A, Fiocchi A, Arasi S, Chu DK, Ansotegui I, Assa'ad AH, et al. World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) guideline update – XII – Recommendations on milk formula supplements with and without probiotics for infants and toddlers with CMA. World Allergy Organ J. 26 de marzo de 2024;17(4):2-25.

16. Zepeda-Ortega B, Goh A, Xepapadaki P, Sprikkelman A, Nicolaou N, Hernandez REH, et al. Strategies and Future Opportunities for the Prevention, Diagnosis, and Management of Cow Milk Allergy. Front Immunol. 2021; 12:2-13.

17. Ley 27.305 | Digesto de la Legislación Sanitaria Nacional [Internet]. [citado 22 de octubre de 2023]. Disponible en: https://www.msal.gob.ar/dlsn/categorias/salud-publica/leche-medicamentosa/ley-27305.

18. Espín Jaime B. Evidencias sobre probióticos en Pediatría. Congreso de Actualización en Pediatría 2023. AEPap (ed.).2023; 33-44.

19. Rondon L, Añez Zavala M, Salvatierra Hidalgo A, Meneses Barrios RT, Heredia MT. Probióticos: generalidades. Arch Venez Pueric Pediatría. diciembre de 2015;78(4):123-8.

20. Cukrowska B, Ceregra A, Maciorkowska E, Surowska B, Zegadło-Mylik MA, Konopka E, et al. The Effectiveness of Probiotic Lactobacillus rhamnosus and Lactobacillus casei Strains in Children with Atopic Dermatitis and Cow's Milk Protein Allergy: A Multicenter, Randomized, Double Blind, Placebo Controlled Study. Nutrients. 1 de abril de 2021;13(4):1169.

21. Jing W, Liu Q, Wang W. Bifidobacterium bifidum TMC3115 ameliorates milk protein allergy in by affecting gut microbiota: A randomized double-blind control trial. J Food Biochem. noviembre de 2020;44(11):1-16.

22. Vandenplas Y, Steenhout P, Planoudis Y, Grathwohl D, Althera Study Group. Treating cow's milk protein allergy: a double-blind randomized trial comparing two extensively hydrolysed formulas with probiotics. Acta Paediatr Oslo Nor 1992. octubre de 2013;102(10):990-998.

23. Nocerino R, Di Costanzo M, Bedogni G, Cosenza L, Maddalena Y, Di Scala C, et al. Dietary Treatment with Extensively Hydrolyzed Casein Formula Containing the Probiotic Lactobacillus rhamnosus GG Prevents the Occurrence of Functional Gastrointestinal

Disorders in Children with Cow's Milk Allergy. J Pediatr. octubre de 2019; 213:137-142.e2.

24. Berni Canani R, Di Costanzo M, Bedogni G, Amoroso A, Cosenza L, Di Scala C, et al. Extensively hydrolyzed casein formula containing Lactobacillus rhamnosus GG reduces the occurrence of other allergic manifestations in children with cow's milk allergy: 3-year randomized controlled trial. J Allergy Clin Immunol. junio de 2017;139(6):1906-1913.

25. Qamer S, Deshmukh M, Patole S. Probiotics for cow's milk protein allergy: a systematic review of randomized controlled trials. Eur J Pediatr. agosto de 2019;178(8):1139-49.

26. Guest JF, Fuller GW. Effectiveness of using an extensively hydrolyzed casein formula supplemented with *Lactobacillus rhamnosus* GG compared with an extensively hydrolysed whey formula in managing cow's milk protein allergic infants. J Comp Eff Res. 2019;8(15):1317–1326.

27. Basturk A, Isik İ, Atalay A, Yılmaz A. Investigation of the Efficacy of Lactobacillus rhamnosus GG in Infants With Cow's Milk Protein Allergy: a Randomised Double-Blind Placebo-Controlled Trial. Probiotics Antimicrob Proteins. marzo de 2020;12(1):138-43.

28. Cosenza L, Nocerino R, Di Scala C, di Costanzo M, Amoroso A, Leone L, et al. Bugs for atopy: the Lactobacillus rhamnosus GG strategy for food allergy prevention and treatment in children. Benef Microbes. 2015;6(2):225-32.

29. Yamamoto-Hanada K, Sato M, Toyokuni K, Irahara M, Hiraide-Kotaki E, Harima-Mizusawa N, et al. Combination of heat-killed Lactiplantibacillus plantarum YIT 0132 (LP0132) and oral immunotherapy in cow's milk allergy: a randomised controlled trial. Benef Microbes. 14 de marzo de 2023;14(1):17-29.

30. Tan W, Zhou Z, Li W, Lu H, Qiu Z. *Lactobacillus rhamnosus* GG for Cow's Milk Allergy in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis. Front Pediatr. 2021;1-12.

31. Sánchez-Valverde F, Etayo V, Gil F, Aznal E, Martínez D, Amézqueta A, et al. Factors Associated with the Development of Immune Tolerance in Children with Cow's Milk Allergy. Int Arch Allergy Immunol. 2019;179:290–296.

32. Berni Canani R, Nocerino R, Terrin G, Frediani T, Lucarelli S, Cosenza L, et al. Formula selection for management of children with cow's milk allergy influences the rate of acquisition of tolerance: a prospective multicenter study. J Pediatr. 2013;771-777.

33. Dupont C, Hol J, Nieuwenhuis EES. An extensively hydrolysed casein-based formula for infants with cows' milk protein allergy: tolerance/hypo-allergenicity and growth catch-up. Br J Nutr. 2015;113;1102–1112.

34. Vandenplas Y. Prevention and Management of Cow's Milk Allergy in Non-Exclusively Breastfed Infants. Nutrients. 10 de julio de 2017;9(7): 2-15.