

ALERGIA A LAS PROTEÍNAS DE LA LECHE Y ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

Nubia Giraldo-Giraldo¹ y Gloria Deossa-Restrepo²

¹Escuela de Nutrición y Dietética, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.
Grupo de Investigación en Alimentación y Nutrición Humana GIANH.

²Escuela de Nutrición y Dietética, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.
Grupo de Investigación Socioantropología de la Alimentación GISA.

Resumen

La alergia alimentaria (AA) es una respuesta inmune adversa a los alimentos que genera manifestaciones clínicas, entre ellas, síntomas gastrointestinales. El recién nacido, al exponerse a las proteínas de la leche y a la microbiota intestinal, desarrolla su sistema inmune mucosal, hasta lograr un equilibrio entre las respuestas Th1-Th2, de no lograrlo, se produce una respuesta mediada o no por Inmunoglobulina E. Más del 90% de las AA se producen por 8 alimentos y la alergia a la proteína de la leche de vaca es la más común en lactantes y niños, porque es el primer alimento en contacto con la mucosa intestinal. Para tratar las AA se propone pasar de una intervención pasiva (evitar el alérgeno), a una activa (inducir la tolerancia), además del uso de pre y probióticos, productos con leche horneados o con proteínas hidrolizadas. Por otro lado, las enfermedades inflamatorias intestinales (EII), colitis ulcerativa y enfermedad de Crohn, se originan por la interacción del sistema inmune gastrointestinal con factores genéticos y medioambientales; en su patogenia se consideran las AA y reacciones inmunitarias a las proteínas, aunque existe controversia porque son variables los niveles de evidencia para diferentes fuentes y tipos de proteína. Ni las alergias ni las intolerancias alimentarias explican completamente la aparición y la sintomatología en las EII.

Palabras claves:

Alergia alimentaria, alergia proteína leche de vaca, sistema inmune, enfermedad inflamatoria intestinal, tratamiento nutricional.

1. Introducción

Tanto la alergia a la proteína de la leche de vaca (APLV) como las enfermedades inflamatorias intestinales, vienen incrementando su preva-

lencia. En la APLV este aumento se está dando en todos los países del mundo, tanto en países desarrollados y en vía de desarrollo en el mundo. [1]. Respecto a las EII, el riesgo se presenta en poblaciones migrantes hacia las ciudades occi-

dentales y el incremento en la incidencia en países que antes tenían prevalencias bajas, lo que sugiere la occidentalización de la dieta como un factor etiológico [2]. Estos cambios aumentan los costos de atención y generan nuevos retos para los profesionales de la salud [3,4]. Como parte del tratamiento médico en ambas entidades clínicas, las restricciones alimentarias, principalmente de los lácteos, pueden afectar el estado nutricional y la calidad de vida. Por esta razón es necesario un seguimiento estricto del crecimiento y desarrollo de los niños y jóvenes y una vigilancia del aporte de energía, macro y micronutrientes en todos los grupos de edad [5]. Antes de excluir los alimentos de la dieta, se requiere un diagnóstico confirmado según los protocolos recomendados y además tener en cuenta la evidencia científica respecto al uso de productos especializados como las fórmulas extensamente hidrolizadas (FEH) o las fórmulas aminoácidas (FAA) en la APLV [6] o del soporte nutricional, nutrición enteral o parenteral en las EI [7]. Este capítulo tiene como propósito revisar los aspectos generales de la APLV y de las EI tales como definición, epidemiología, presentación clínica y tratamiento, con énfasis en la evidencia científica disponible y las tendencias actuales respecto al manejo nutricional.

2. Importancia nutricional de la leche

La leche de vaca es un alimento que contiene una cantidad importante de macronutrientes de gran disponibilidad, es accesible y relativamente de bajo costo, además es fuente de proteína de muy buen valor biológico y de alta digestibilidad; 20% de sus proteínas se derivan del suero e incluyen la α -lactoalbúmina, albúmina, inmunoglobulinas, lactoperoxidasa, proteasa-peptona, lisozima, transferrina, lactoferrina y β -lactoglobulina (estas 2 últimas con actividad supresora del desarrollo tumoral) y 80% de caseína (transporta calcio y fósforo) [8]. Los péptidos bioactivos pre-

sentes en la leche son importantes para la salud, dado sus efectos antioxidantes, inmunomoduladores y citomoduladores [9]; además ejercen acciones antitrombóticas y antihipertensivas [10]. La leche también aporta micronutrientes esenciales como las vitaminas hidrosolubles (tiamina y riboflavina), liposolubles (A, D y E) y minerales como calcio, fósforo, magnesio, zinc y selenio, cada uno de ellos con funciones específicas en el organismo para mantener un estado nutricional adecuado [5].

3. Definición de alergia alimentaria

El término alergia se refiere exclusivamente a reacciones adversas involucradas en uno o varios mecanismos inmunológicos, comprobadas o con alta sospecha, que se distinguen de reacciones enzimáticas, mecanismos tóxicos o farmacológicos [3]. Según el National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID), las AA son un espectro de trastornos resultado de respuestas inmunitarias adversas a antígenos alimentarios, donde el tracto gastrointestinal tiene una participación central por el tejido linfóide asociado al intestino, que se desarrolla después del nacimiento con la colonización bacteriana y ayuda a la producción de inmunoglobulinas. El desequilibrio entre las células T (tipo Th2 mayor que Th1) favorece la aparición de enfermedades autoinmunes y trastornos como las AA [11]. Los alimentos alergénicos clase uno, son sensibilizadores primarios, que se caracterizan por tener glicoproteínas solubles en agua de peso molecular entre 10 a 70 kD y ser estables al calor, los ácidos y a las proteasas. Específicamente en la APLV ocurre una reacción adversa a las caseínas (a, b, k), la α -lactoalbúmina y la β -lactoglobulina [12,13]. De acuerdo con estudios prospectivos, la leche de vaca es un alimento que puede generar alergia en el 30-60% de los niños y en el 18-50% de los adultos, pese a esto no existe actualmente suficiente evidencia para retirar de la dieta

alimentos alergénicos en los primeros años de vida [5].

4. Prevalencia y epidemiología de las alergias alimentarias

Durante las dos últimas décadas, tanto en los países en vía de desarrollo como en los desarrollados, ha incrementado la prevalencia de las AA en los niños; según un informe del Centro de Control y Prevención de Enfermedades de los Estados Unidos, publicado en el 2008, el aumento fue del 18% [14]. La prevalencia de la AA varía según el grupo de edad, entre 1-10% en los menores de 5 años y entre 0,16-2,5% en mayores de 5 años [15]. En los adultos esta cifra oscila entre 3-4% [16]. La APLV es la más común en lactantes y niños, siendo aproximadamente el 50% de todas las AA, con una prevalencia entre 2,0 -7,5% [17,18]. La globalización e industrialización influyen en su prevalencia, al igual que los aspectos étnicos [7]. Más de 170 alimentos pueden desencadenar alergia o intolerancia, sin embargo, más del 90% de las AA se producen por 8 alimentos, siendo los principales la leche de vaca y el huevo, seguidos de otros como trigo, soya, pescado, mariscos, maní o cacahuets y nueces [12].

5. Presentación clínica de la APLV

La APLV puede clasificarse como inmediata, cuando la respuesta es hasta 2 horas después de la ingestión del alérgeno y está mediada por IgE, y tardía cuando la reacción se presenta hasta 48 horas después y no está mediada por IgE [4]. En la APLV mediada por IgE, existen diversas reacciones, entre las más comunes están las manifestaciones cutáneas tales como urticaria, angioedema, erupciones macopapulares y rubor en un 70-75%, seguidas de síntomas gastrointestinales como náuseas, vómito, dolor abdominal

y diarrea en un 13-34%; en menor proporción, síntomas respiratorios como prurito, congestión nasal, rinorrea, estornudo, disnea y rinitis alérgica en 1-8% de los casos y, la más grave de todas, es una reacción sistémica generalizada conocida como anafilaxia, presente en 1-4% de los niños [19,20]. En la APLV no mediada por IgE, se presentan síntomas gastrointestinales como náuseas, vómito, diarrea, dolor abdominal y sangre en heces, además manifestaciones respiratorias y retardo en el crecimiento o pérdida de peso y, en algunos casos, dermatitis atópica [7,19]. Este tipo de APLV puede parecerse a desórdenes gastrointestinales, que son frecuentes en este grupo de edad, como el reflujo gastroesofágico, los cólicos del infante y la constipación [20]. Los síntomas tardíos son predominantemente gastrointestinales y pueden presentarse como uno de tres síndromes: proctocolitis alérgica, enteropatía y síndrome de enterocolitis [21]. Para hacer el diagnóstico, se procede a realizar el examen físico, analizar los datos de la historia clínica, medir la IgE específica, eliminar las proteínas de la leche de vaca, entre otros [4].

6. Estrategias de intervención

Las estrategias de intervención en la APLV, se han dirigido en 3 niveles:

1) *Prevención primaria* de sensibilización de IgE: Para los lactantes en el período crítico de sensibilización alérgica y que no pueden ser alimentados con leche materna se recomienda el uso de fórmulas hipoalérgicas [22,23]. Sin embargo, no hay suficiente evidencia que este tipo de fórmulas prevenga la alergia, cuando se compara con alimentación materna o con leche de vaca [22,24].

2) *Prevención secundaria* de los desencadenantes de las reacciones alérgicas, con el fin de impedir el desarrollo en niños sensibilizados. Se

refiere a las dietas de eliminación o el uso de suplementos como los probióticos durante el embarazo o la lactancia, pero tampoco hay evidencia de su potencial papel inhibitorio en el desarrollo de alergia a un alimento [19]. La hipótesis de la exposición dual al alérgeno, propone que el equilibrio de exposiciones durante el primer año de vida, depende de si el contacto inicial es por la piel o el intestino, preparando el sistema inmunitario a responder a la alergia si es por la piel o a la tolerancia si el estímulo es a través del intestino [25]. Según esta hipótesis se sugiere que: a) un tratamiento intensivo del eczema en lactantes puede disminuir la inflamación y permeabilidad de la piel y previniendo la sensibilización alérgica a los alimentos, b) la reducción de alimentos alérgicos en el medio ambiente de los niños puede disminuir la sensibilización, y c) la introducción temprana de alimentos alérgicos en los lactantes en pequeñas cantidades, puede reducir el desarrollo de alergia alimentaria por inducción a la tolerancia [25, 26].

3) *Prevención terciaria*, para reducir las manifestaciones de la enfermedad en niños con diagnóstico de APLV, evitando los alimentos alérgicos o induciendo la tolerancia mediante productos lácteos horneados, fórmulas especializadas o inmunoterapia. La dieta de eliminación se considera el tratamiento más efectivo en niños con APLV y la lactancia materna, la mejor estrategia para alimentar a los recién nacidos, pero cuando esta no es posible, se recomiendan diversos tipos de fórmulas como las extensamente hidrolizadas (FEH), las fórmulas aminoacídicas (FAA) y, de ser necesario, después de los 6 meses, las que contienen proteína de soya [19]. Recientemente, para inducir una respuesta inmune activa, se ha implementado la inmunoterapia oral en el tratamiento de la APLV [19].

Finalmente, Sackesen y cols. 2019, refieren los cambios recientes en las guías respecto a las

estrategias de prevención y de inducción a la tolerancia en las AA [6]. Las modificaciones en la prevención se basan en la falta de evidencia de suspender los alimentos alérgicos en la infancia y la hipótesis de la exposición alérgica dual, que, como se dijo anteriormente, sugiere que la exposición a través de la piel permite sensibilizar y que el consumo de proteínas de alimentos alérgicos de manera temprana, induce la tolerancia oral [6]. En los lactantes alimentados exclusivamente con leche materna, se recomienda no suspenderla pero sí eliminar la leche de vaca y sus derivados de la dieta de la madre lactante, cuando el niño reacciona a las proteínas de la leche transferidas desde la madre [27]. Si la leche materna no es suficiente, se recomienda el uso de fórmulas especiales, sin embargo, no hay evidencia que las FEH prevengan la alergia cuando se comparan con leche materna exclusiva o con fórmulas con leche de vaca [22,24,28]. Respecto a la alimentación complementaria, se sugiere no retrasar el inicio, teniendo en cuenta que cerca del 75% de los niños con APLV mediada por IgE toleran alimentos preparados con leche, así que el consumo de estos podría cambiar la evolución natural de la alergia, promoviendo el desarrollo de la tolerancia a la leche de vaca, mejorando así la calidad de vida y evitando restricciones innecesarias [29,30,31].

El riesgo de no respuesta o reacción a las FEH es cerca del 10% en niños con APLV no complicada y de un 40% en aquellos con múltiples AA o con síndromes severos como anafilaxia, enteropatía, esofagitis eosinofílica, síndrome de enterocolitis inducido por proteínas y dermatitis atópica severa, en estos últimos casos se recomiendan las FAA [19,32,33].

La inducción a la tolerancia como nuevo concepto significa pasar de un tratamiento *pasivo* en el cual se evita el alérgeno, hacia un tratamiento *proactivo*, que induce a la tolerancia, sin embargo, en la literatura científica se advierte que no existen protocolos para implementar esta estrategia

y se requiere mayor investigación [6]. Dados los diferentes fenotipos de las AA, se recomienda un tratamiento nutricional individualizado, según las condiciones de cada paciente [6]. Por ejemplo, la posición de expertos de Colombia, en el consenso sobre diagnóstico y tratamiento en pediatría de la APLV, sugiere realizar estricta vigilancia nutricional durante el proceso y una dieta de eliminación de mínimo 6 meses y menos de un año, la cual debe ser estricta, efectiva y completa; evitar la inhalación y el contacto de la piel con productos o trazas que contengan proteína de leche de vaca; además, todas las dietas de eliminación deben ser seguras nutricionalmente, evitando restricciones de macro y micronutrientes innecesariamente. Se recomienda no excluir alimentos como el huevo y el pescado si el diagnóstico es de APLV [34].

A continuación se describen en detalle las estrategias de intervención para la APLV.

6.1. Exclusión de alimentos alergénicos

Históricamente, el pilar fundamental para prevenir las AA ha sido evitar los alimentos alergénicos y una dieta de eliminación la mejor estrategia para el manejo. Diferentes tratamientos nutricionales se usan en esofagitis eosinofílica, como es el caso de las FAA y dietas de eliminación empírica de 6 grupos de alimentos (leche, trigo, leguminosas, huevos, nueces y pescado) o de 4 (leche, trigo, leguminosas y huevos), al igual que dietas de eliminación basadas en test para alergias [4]. La eficacia varía de 90,8% para FAA, 72% para las de 4 componentes, 45,5% para las de 6 componentes y 5,5% para las que se implementan luego de los test de eliminación [4].

En los lactantes con APLV alimentados con leche materna, pueden considerarse en ciertos casos, eliminar de la dieta de la madre los productos que contienen estas proteínas, al tiempo que se deben adicionar suplementos de calcio y vitamina D [35]. En aquellos alimentados exclu-

sivamente con leche materna o con fórmulas infantiles, se recomienda que sean libres de proteína de leche de vaca hasta que se hagan los test y se confirme la tolerancia [17]. La introducción de la alimentación complementaria no debe retrasarse y se recomienda ofrecer un alimento a la vez, en pequeñas cantidades y solo cuando el lactante tenga mínimo 17 semanas, preferiblemente mientras la madre está todavía lactando [17,30].

6.2. Fórmulas utilizadas en APLV

Según la Asociación Americana de Pediatría, las fórmulas indicadas para el manejo de la APLV son las que no provoquen reacción en un 90% de niños con diagnóstico confirmado [36].

6.2.1. Fórmulas extensamente hidrolizadas (FEH)

Las fórmulas hidrolizadas se consideran predigeridas, porque mediante un proceso de hidrólisis enzimática, tratamiento térmico y ultrafiltración, las proteínas (caseína, suero o ambas) quedan como péptidos de cadena corta [36]. En las FEH, el peso molecular de los péptidos debe ser menor a 3.000 Daltons [17] y en estas, los carbohidratos son polímeros de glucosa o combinaciones de polímeros de glucosa y sacarosa. Contienen además una mezcla de aceites vegetales, similar a las fórmulas estándar [36] y están suplementadas con micronutrientes, como cualquier fórmula de inicio o continuación. La palatabilidad depende del tipo de proteína, del grado de hidrólisis y de la presencia o ausencia de lactosa [34]. Estas fórmulas dan una solución a más del 90% de los pacientes con manifestaciones clínicas leves a moderadas [13]. La (Tabla 1) muestra algunas FEH para el manejo de la APLV.

Fórmulas Extensamente Hidrolizadas (FEH)						
Nombre del producto	Kcals en 100 ml	Proteínas g/ 100ml	Grasas g/ 100ml	Carbohidratos g/ 100ml	Preparación	Indicaciones
Nutrilon Pepti Junior® (Danone)	66	1,8 85% Proteínas de suero extensamente hidrolizadas y 15% AA libres	3,5 MCT: 50%	6,8 No contiene maltodextrinas	1 medida en 30 ml	Lactantes y niños.
Althera® (Nestlé)	67	1,7	3,4 Relación DHA: ARA: 1:1	7,3 Contiene lactosa y maltodextrinas	1 medida en 30 ml	Lactantes y niños.
Alimentum®	68	1,86	3,71	6,8 Libre de lactosa Contiene sacarosa	1 medida en 60 ml	0-12 meses
Nutribén 1®	67	1,6	3,5 Enriquecida con DHA (n-3) y GLA (n-6) MCT 22,5% Sin aceite de palma	7,0 Libre de lactosa Contiene prebióticos (FOS)	1 medida en 30 ml	0 a 6 meses.
Nutribén 2®	69	1,7	3,4 MCT 20,3%	7,7 Libre de lactosa Con probióticos	1 medida en 30 ml	Mayores de 6 meses
Alfaré®	68	2,0	3,4 MCT 38,2%	7,3 Libre de lactosa	1 medida en 30 ml	0 a 6 meses.

Tabla 1. Contenido nutricional de algunas FEH para el manejo de la APLV.

MCT: Triglicéridos de cadena media.

DHA: Ácido docosahexanoico.

ARA: Ácido araquidónico.

AA: Aminoácidos.

GLA: Ácido gama linolénico.

Adaptado de Cordero y cols [18].

6.2.2. Fórmulas aminoacídicas (FAA)

Estas son fórmulas sintéticas con base en aminoácidos libres como fuente de proteína. Los lípidos se encuentran como ácidos grasos de cadena larga y triglicéridos de cadena media y los carbohidratos como maltodextrinas, todas son libres de lactosa. Las FAA se convierten en la mejor opción para niños que reaccionan a las FEH

y se consideran de primera línea (con evidencia limitada), en pacientes con reacciones anafilácticas, enteropatía con hipoalbuminemia y falla de crecimiento [17]; además se recomiendan en Esofagitis eosinofílica y síndrome de enterocolitis inducida por proteínas alimentarias [13]. La (Tabla 2) muestra algunas FAA para el manejo de la APLV.

Fórmulas Aminoacídicas (FAA)						
Nombre del producto	Kcals en 100 ml	Proteínas g/ 100ml	Grasas g/ 100ml	Carbohidratos g/ 100ml	Preparación	Indicaciones
Neocate LCP® (Nutricia)	67	1,8	3,4 Coco, girasol, canola. MCT:33% Relación DHA:ARA=1,1	7,2 Maltodextrinas y jarabe de glucosa. Libre de lactosa.	1 medida en 30 ml	De 0 a 12 meses.
Neocate Advance® (Nutricia)	100	2,5	3,5 Aceites vegetales MCT:35%	15 Maltodextrinas. Libre de lactosa.	1 medida en 30 ml	Entre 1 a 10 años.
EleCare® (Abbott)	68	2,1	3,2 Cártamo, soya. Oleico MCT:33%	7,3 Sólidos de jarabe de maíz. Libre de lactosa.	1 medida en 60 ml	0 a 12 meses.
Aminomed® (Alimeds)	63	1,8	3,2 Canola, girasol, palma MCT:10%	6,8 Maltodextrinas. Libre de lactosa.	1 medida en 30 ml	0 a 1 año.
Comidagen PLUS® (Alimeds)	101	3,1	3,4 Canola, girasol, palma	14,8 Maltodextrinas. Libre de lactosa.	1 medida en 25 ml	Mayores de 1 año.
Alfamino® (Nestlé)	76	2,06	3,6 Canola, girasol, palma MCT:24%	8,6 Maltodextrinas. Jarabe de maíz y almidón de papa. Libre de lactosa.	1 medida en 30 ml	0 a 6 meses.

Tabla 2. Contenido nutricional de algunas FEH para el manejo de la APLV.

MCT: Triglicéridos de cadena media.

DHA: Ácido docosahexanoico.

ARA: Ácido araquidónico.

AA: Aminoácidos.

Adaptado de Cordero y cols [18].

6.2.3. Fórmulas con proteínas hidrolizadas de arroz (FPHA)

Los alimentos con propósitos médicos especiales para el manejo de APLV, hechos con proteínas hidrolizadas de arroz, se comercializan en Europa desde el año 2000. Estas fórmulas no tienen fitoestrógenos y son derivadas de arroz no modificado genéticamente, suplementadas con vitamina D3 (colecalfiferol), además con aminoácidos libres como lisina, treonina y triptófano para mejorar la calidad de las proteínas [37]. Al respecto, algunos ensayos clínicos realizados en niños saludables o con APLV alimen-

tados con estas fórmulas, muestran crecimiento satisfactorio desde el nacimiento hasta los primeros años de vida, además tienen una ventaja adicional como es el bajo costo comparado con las FEH [27,38].

El Comité de Nutrición de la Sociedad Francesa de Pediatría en el 2012 indicó que las FPHA podrían considerarse como la primera opción en niños con APLV, por su efectividad en mejorar los síntomas alérgicos, mantener un estado nutricional adecuado, además de su palatabilidad y bajo costo, o como segunda opción en niños con APLV manejados con FEH, que no las acepten por sus características organolépticas [37].

Fórmulas con Proteína Hidrolizada de Arroz (FPHA)						
Nombre del producto	Kcals en 100 ml	Proteínas g/ 100ml	Grasas g/ 100ml	Carbohidratos g/ 100ml	Preparación	Indicaciones
Blemil® plus 1 arroz hidrolizado	68	1,6 (100% caseína altamente hidrolizada)	3,4 Aceites de palma, colza, coco, girasol, palmiste y borraja. MCT: 20%	7,6 100% Dextrinomaltosa. Contiene fructooligosacáridos (FOS) y prebióticos. Libre de lactosa	1 medida en 30 ml	0 a 6 meses.
Blemil® plus 2 arroz hidrolizado	69	2,0	3,1 Aceites palma, colza, coco, girasol y palmiste. MCT: 20%	8,1 Dextrinomaltosa y almidón de maíz. Bifidobacterium infantis IM1 Libre de lactosa	1 medida en 30 ml	Mayores de 6 meses.

Tabla 3. Contenido nutricional de algunas FPHA para el manejo de la APLV.

MCT: Triglicéridos de cadena media.

Adaptado de Cordero y cols [18].

6.2.4. Fórmulas de soya

Están indicadas en la APLV mediada por IgE, cuando no se toleran o no hay respuesta a las

FEH o a las FAA. No deben ser administradas en niños menores de 6 meses, dada su composición nutricional y riesgos de reacción cruzada [13,25].

Fórmulas de Soya						
Nombre del producto	Kcals en 100 ml	Proteínas g/ 100ml	Grasas g/ 100ml	Carbohidratos g/ 100ml	Preparación	Indicaciones
Nan Soya®	73	2,06	3,6 Coco y oleína de palma.	8,0 Libre de lactosa	1 medida en 30 ml	0-12 meses.
Ensoy®	93	2,88	4,5 Palma y maíz.	10,0 Libre de lactosa	1 medida en 30 ml	No recomendado en menores de 2 años.
Humana sin Lactosa®	67	2,5	3,3 Palma, colza y girasol.	7,8 Sin maltodextrinas, ni lactosa. Contiene jarabe de glucosa.	1 medida en 30 ml	0-12 meses.

Tabla 4. Contenido nutricional de algunas fórmulas de soya para el manejo de la APLV.

Adaptado de Cordero y cols [18].

6.3. Productos con leche horneados

El manejo tradicional de cuidado en la APLV es la restricción de la leche y todos los productos que la contengan, sin embargo, según algu-

nos ensayos clínicos, aproximadamente el 75% de los niños con APLV mediada por IgE, toleran alimentos preparados con leche tales como muffins, tortas y panes y por esto se recomienda incluirlos en la dieta para acelerar la tolerancia.

La reactividad indica un fenotipo más severo y persistente de APLV, con un alto riesgo de anafilaxia severa y de un curso prolongado de la enfermedad, mientras que la tolerancia a estos productos es un marcador temporal de la APLV mediada por IgE [29]. Estudios recientes que evaluaban los consumos regulares de productos con leche horneados en relación con cambios inmunológicos, refuerzan que este es un tratamiento proactivo, con un incremento en los valores de IgG4 en el grupo tolerante a estos productos, similar a los que ocurren espontáneamente en los tratados con inmunoterapia oral con leche [29]. En un estudio randomizado controlado con 84 niños, en el cual se comparó el consumo por un año de productos de leche horneados con otro grupo que no los consumió, se encontró que el grupo intervenido tuvo mejores tasas de tolerancia 88,1% versus 66,7% del control, con diferencia estadísticamente significativa [39]. Mientras que la introducción de estos productos en la dieta demostró que se acelera la tolerancia y los valores séricos iniciales de IgE, caseína y beta-lactoglobulina, no predijeron la tolerancia a los productos con leche de vaca no horneada [39]. El consumo de los productos con leche horneados al parecer mejora la calidad de vida, evitando restricciones alimentarias innecesarias, a la vez que promueven la evolución natural de la APLV, favoreciendo el desarrollo de la tolerancia a este alimento [29,40]. Aunque el consumo de productos con leche horneados se considera una forma de inmunoterapia, con ventajas como seguridad, alta conveniencia y bajo costo comparados con la inmunoterapia oral, existe una clara indicación de evitarlos en los niños que también presentan reacciones alérgicas a ellos, los cuales se estiman en un 25% [29].

6.4. Inmunoterapia oral

Esta estrategia se ha aplicado en APLV por más de un siglo y consiste en la administración vía oral y en dosis crecientes de alérgenos por meses o años con un monitoreo estricto, con el fin de producir desensibilización a los alimentos [1,41]. Según un meta-análisis, la probabilidad de

desarrollar tolerancia fue 10 veces mayor con inmunoterapia oral al compararla con una dieta de eliminación estricta, en pacientes con APLV mediada por IgE [42]. Otro meta-análisis concluyó que la inmunoterapia oral es efectiva en inducir la desensibilización en la mayoría de los pacientes con APLV mediada por IgE, aunque de forma leve y autolimitada [43]. Debido a que los efectos adversos se presentan con frecuencia, se recomienda utilizarla en niños mayores de 3 años y en centros con experiencia y con capacidad para manejar estas situaciones [19,43].

6.5. Probióticos

La Organización Mundial de la Salud define a los probióticos como “organismos vivos que, administrados en cantidades adecuadas, confieren beneficios para la salud del huésped” [44]. Estudios recientes han mostrado que la microbiota intestinal (MI) tiene un papel importante en el desarrollo de la respuesta inmune y que su alteración (disbiosis) se asocia con AA incluida la APLV [45]. La disbiosis, de la microbiota induce a alteraciones en la funcionalidad del intestino, resultando en respuestas Th2 de alergia, más que a respuestas de tolerancia, por lo que modular el sistema inmune mediante factores nutricionales como pre y probióticos representa hoy en día un tema novedoso en investigación en el tratamiento de esta condición [46]. Los hallazgos de los estudios se ha propuesto el uso de los probióticos como una estrategia en el manejo de la APLV, dado que pueden restaurar la homeostasis intestinal y prevenir la alergia por la interacción con las células inmunes mediante diversos mecanismos como aumento de la función de barrera de la mucosa, inhibición de bacterias patógenas, modulación de la respuesta inmune y degradación de antígenos de proteínas [47]. Un meta-análisis que incluyó 10 ensayos clínicos controlados valoró el efecto de los probióticos y simbióticos, mostrando que en una presunta APLV, la suplementación con probióticos no se asoció con resolución temprana de hematoquezia comparado con el placebo, mientras que en APLV confirmada, la suplementación con probióticos mostró altas tasas

de adquisición de tolerancia a las proteínas de la leche de vaca al final de los 3 años, al compararla con un placebo. Los datos no permitieron valorar el efecto en los síntomas de alergia y el crecimiento [48]. Dadas las limitaciones de los estudios como tamaños de muestra pequeños, alta heterogeneidad estadística, diferencias en los probióticos usados, variación en el período de seguimiento y alto riesgo de sesgos, los autores concluyen que la evidencia es limitada y de baja calidad y, por lo tanto, el uso rutinario de probióticos en APLV no es recomendado. Se requiere de ensayos clínicos controlados con seguimiento en el largo plazo para valorar el potencial de los probióticos en niños con APLV [48].

Berni y cols. 2013, compararon diversos tratamientos en un estudio con 260 niños entre 1-12 meses con APLV, en los cuales realizaron cambios en la alimentación después de los 12 meses, encontrando que los niños que recibieron FEH suplementadas con probióticos: *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG) tuvieron las mejores tasas de tolerancia (78,9%), en comparación con los que recibieron FEH sin LGG (43,6%), fórmulas hidrolizadas de arroz, (32,6%), fórmulas a base de

soya (23,6%) y la menor tolerancia para quienes recibieron FAA 18,2% [49]. El análisis de regresión binaria indicó una asociación significativa de los mecanismos de APLV y los tipos de fórmula, con una alta probabilidad de adquirir tolerancia en los niños con alergia no mediada por IgE y el uso de FEH y de FEH + LGG [49]. Los autores concluyeron que en los lactantes con APLV, las FEH aceleran la adquisición de la tolerancia, al compararlas con otros cambios dietéticos y que estos efectos se aumentan al adicionar LGG [49].

Estudios preliminares sugieren que las propiedades inmuno-reguladoras de los péptidos hidrolizados de la caseína, se asocian en el largo plazo con intervenciones alimentarias con FEH + LGG, por los efectos en el sistema inmune e inducción a la tolerancia, que genera impacto positivo en la disbiosis intestinal, en la producción de ácidos grasos de cadena corta y en la regulación epigenética de la respuesta inmunológica Th1 y Th2 [49].

En la (Figura 1) se muestra el nivel de evidencia de los diversos tratamientos para el manejo de la APLV, desde la lactancia hasta la adolescencia [6].



7. Enfermedad Inflamatoria Intestinal

7.1. Etiología, prevalencia, diagnóstico

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) comprende un grupo heterogéneo de desórdenes inflamatorios crónicos del tracto gastrointestinal, conocidos principalmente como Enfermedad de Crohn (EC) y Colitis Ulcerativa (CU), con diferencias en su localización, distribución, síntomas y complicaciones asociadas [50]. La etiología precisa es desconocida pero probablemente las causas se deban a una interacción de factores genéticos, inmunológicos y ambientales, entre estos últimos la MI y la dieta [51]. Según una revisión sistemática, la tasa de prevalencia de CU varía entre 0,6-505 y la tasa de la EC entre 0,6-322 por 100.000 personas. La EII afecta tanto a niños como adultos [50]. En los niños se reporta una incidencia de EII de 5 a 10 por 100.000 [7]. La EII afecta por lo general a personas jóvenes, siendo considerada altamente discapacitante, además el aumento en la incidencia, prevalencia y los costos asociados al tratamiento, la convierten en una carga de salud relevante [52]. La etapa más común para su aparición es la adolescencia y la evolución es más agresiva cuando se presenta en la edad pediátrica que en la edad adulta [7]. Para su diagnóstico son necesarios tanto el examen físico como las pruebas de laboratorio, la imagenología y los hallazgos histológicos. Los síntomas cardinales son la diarrea con sangre y el dolor abdominal y entre los sistémicos se destacan la fiebre, pérdida de peso, urgencia fecal, anorexia, anemia e hipoalbuminemia [7]. La calprotectina fecal (biomarcador no invasivo, sustituto de flujo de neutrófilos en la luz intestinal), permite detectar candidatos para confirmar el diagnóstico de EII en pacientes pediátricos mediante procedimiento endoscópico, cuando los valores son ≥ 212 $\mu\text{g/g}$, además es un indicador útil de actividad de la enfermedad en estos pacientes [7].

7.2. Mecanismos regulatorios

La disfunción de los mecanismos regulatorios que controlan la tolerancia oral está estrechamente relacionada con trastornos gastrointestinales, tales como enfermedad celíaca, AA y EII [53]. Las células T-reg tienen un papel específico en la reacción a los antígenos de los alimentos sólidos y la disminución de su respuesta se relaciona con desórdenes autoinmunes. Por el contrario, su restauración tiene un papel en la remisión espontánea de APLV en niños con este diagnóstico [53]. Específicamente en la EII, es esencial un control preciso de la función de barrera intestinal para mantener la homeostasis de la mucosa, en tanto una respuesta inmune anormal establece una realimentación positiva, que atrae leucocitos periféricos hacia la mucosa intestinal, produciendo un aumento en la secreción de mediadores pro-inflamatorios, los cuales atraen más leucocitos, perpetuando el daño de la mucosa intestinal [54].

7.3. Tratamiento

No existe un tratamiento efectivo para curar la EII, la meta es mantener la remisión clínica, que solo se logra en algunos pacientes. Existe una evidencia creciente del papel modulador de la MI y de los compuestos bioactivos [55]. Las intervenciones alimentarias no reemplazan la terapia con medicamentos, pero pueden ser efectivas como estrategia complementaria. Los componentes de la dieta tienen un impacto directo en la salud del intestino como fuente de agentes lumbales, siendo el tracto gastrointestinal reconocido como el principal blanco de compuestos bioactivos [56], particularmente sustancias anti-inflamatorias, antioxidantes, inmunomoduladoras, potenciadoras de mucosa, probióticos y prebióticos, que han mostrado beneficios en el mantenimiento de la homeostasis de la mucosa intestinal [57]; un ejemplo son los productos del metabolismo de los aminoácidos y la fibra de la

dieta, que origina los ácidos grasos de cadena corta como el butirato, involucrado en la respuesta inflamatoria e inmune [58].

7.3.1. Medicamentos y soporte nutricional

La selección del tratamiento en EII depende del curso de la enfermedad. En la fase activa, el manejo se enfoca en medicamentos (aminosalicilatos, corticosteroides, inmunomoduladores, antibióticos y agentes biológicos), probióticos, y el soporte nutricional, la nutrición enteral exclusiva con fórmulas oligoméricas o poliméricas, es la primera línea para inducir la remisión; entre sus ventajas se destaca la reducción de los esteroides, prevención de efectos adversos, reducción de la inflamación intestinal e impacto positivo en el perfil de citocinas de la mucosa y en el metabolismo óseo [59]. No hay diferencia significativa en cuanto al efecto benéfico de las fórmulas oligoméricas o semielementales, en comparación con las poliméricas y por esto no se recomiendan [51].

7.3.2. Probióticos

Existe una considerable heterogeneidad en los probióticos estudiados en el manejo de la EII, lo que dificulta el análisis; sin embargo, las preparaciones más frecuentemente probadas han mostrado resultados consistentes. Según un meta-análisis los probióticos *E. coli Nissle 1917* y VSL#3 (*Bifidobacterium*, *Lactobacillus* y *Streptococcus*) han mostrado beneficios en el mantenimiento de la remisión en pacientes con CU leve a moderada, incluyendo niños [60]. Otros probióticos utilizados también han mostrado buena tolerancia y tendencia hacia beneficios pero no efectividad significativa [61]. A la fecha, no existe evidencia suficiente para recomendar su uso en el manejo de la EII en pacientes pediátricos; al respecto, los beneficios se dan en pouchitis y en CU, pero no hay eficacia en el manejo de la EC [7].

7.3.3. Alimentación y EII

La alimentación como factor ambiental ofre-

ce un papel promisorio tanto en la aparición como en el resultado de los pacientes con EII establecida [62]. Las publicaciones más recientes soportan la importancia de la lactancia materna como un factor protector para la EII y los resultados de los estudios sugieren que una dieta alta en frutas, verduras y omega 3 y baja en omega 6, disminuyen el riesgo de presentación de estas enfermedades; mientras que una dieta rica en vitamina D y zinc puede proteger de la EC, pero no de la CU [55]. Pese a estos hallazgos se requieren rigurosos ensayos controlados para examinar los efectos de los factores de la dieta en el mantenimiento de la remisión de la EII [55].

En los períodos de activación para mantener la EII controlada o en etapa de remisión de la enfermedad, la desnutrición es un problema común en niños y adultos y más en EC que en CU, esta puede deberse a disminución de la ingesta oral, incremento de los requerimientos de nutrientes, aumento de las pérdidas gastrointestinales y, en algunos casos, por las interacciones con los medicamentos [63]. Por esta razón, el cuidado nutricional es muy importante para promover un crecimiento y desarrollo óptimos, en los niños y prevenir las deficiencias de micronutrientes en todos los grupos de edad [63,64]. Existe controversia en el papel de los lácteos en la EII, al parecer estos alimentos son factores protectores en EC y su exclusión de la dieta puede afectar adversamente el resultado y pronóstico, no siendo igual en CU; sin embargo, no hay suficiente evidencia para eliminarlos o disminuirlos en la EII [5]. Algunos estudios no han demostrado asociaciones significativas entre las recaídas de la EII y el consumo de cereales, verduras, lácteos o pescados, e incluso personas con estas enfermedades consumen mayor cantidad de proteína de origen animal, carbohidratos y menor cantidad de grasa insaturada, fibra dietética y alcohol, en comparación a la población general, por lo tanto, los factores de la dieta si podrían influir en el curso de la enfermedad [5].

8. Conclusión

Existe una evidencia creciente del papel modulador de la MI y de los compuestos bioactivos para mantener la homeostasis del intestino, aspectos importantes en las AA y EII dado que en ambas están implicados mecanismos de respuesta inmune de la mucosa intestinal. Son necesarios acuerdos en la comunidad científica para realizar un adecuado diagnóstico de estas enfermedades y un manejo nutricional integral, porque las restricciones innecesarias de alimentos pueden ocasionar retardo en el crecimiento en los niños, desnutrición y deficiencia de nutrientes en las diferentes etapas de la vida. En el tratamiento de las AA surge una nueva propuesta, como es pasar de una intervención pasiva (evitar el alérgeno), a una activa (inducir la tolerancia), además del uso de prebióticos y probióticos y productos con leche horneados o con proteínas hidrolizadas. El manejo de la EII dependerá de la actividad de la enfermedad y de las complicaciones asociadas, el soporte nutricional con fórmulas poliméricas puede ser necesario y el uso de probióticos es efectivo en pouchitis y CU.

Referencias

- Nurmatov U. y cols. Allergen immunotherapy for IgE-mediated food allergy: a systematic review and meta-analysis. *Allergy*. 2017;72:1133-47.
- Limketkai B.N. y cols. Nutritional interventions in the patient with Inflammatory bowel disease. *Gastroenterol. Clin. North Am.* 2018;47:155-77.
- De la Cruz S. y cols. Alergias alimentarias: Importancia del control de alérgenos en alimentos. *Nutr. Clin. Diet. Hosp.* 2018;38:142-48.
- Espín-Jaime B. y cols. Alergia a las proteínas de leche de vaca no mediada por Ig E: documento de consenso de la Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (SEGHNP), la Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria (AEPAP), la Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria y Atención Primaria (SEPEAP) y la Sociedad Española de Inmunología Clínica, Alergología y Asma Pediátrica (SEICAP). *An. Pediatrics (Barc)*. 2019;90:193 e1- 11.
- Uscaganda-Domínguez L.F, y cols. Posición técnica sobre la leche y derivados lácteos en la salud y la enfermedad del adulto de la asociación Mexicana de gastroenterología y la Asociación Mexicana de gerontología y geriatría, *Revista de Gastroenterología de México*. 2019;84:357-71.
- Sackesen C. y cols. Current Trends in Tolerance Induction in Cow's Milk Allergy: From Passive to Proactive Strategies. *Front. Pediatr.* 2019;7:372.
- Yamamoto-Furusho J.K. y cols. Situaciones especiales en la enfermedad inflamatoria intestinal: Primer consenso latinoamericano de la Pan American Crohn's and colitis organisation (PANCCO) (segunda parte). *Revista de Gastroenterología de México*. 2017;82:134-55.
- Mills S. y cols. Milk intelligence: Mining milk for bioactive substances associated with human health. *Int. Dairy J.* 2011;21:377-401.
- Abbringa S. y cols. Raw cow's milk consumption and allergic diseases—The potential role of bioactive whey proteins. *European Journal of Pharmacology*. 2019;843: 55-65.
- Pereira P.C. Milk nutritional composition and its role in human health. *Nutrients*. 2014;30:619-27.
- Boyce J.A. y cols. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: summary of the NIAID-sponsored expert panel report. *Nutr. Res.* 2011;31:61-75. (8)
- Ho H.K. y cols. Clinical Spectrum of Food Allergies: a Comprehensive Review. *Clinic Rev. Allerg. Immunol.* 2014;46:225-40.
- Fiocchi A. y cols. World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and rationale for action against cow's milk allergy (DRACMA) guidelines. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2010;21:S1-125.
- U.S. Department of Health and Human Services. Centers for Disease Control and Prevention National Center for Health Statistics. Food Allergy Among U.S. Children: Trends in Prevalence and Hospitalizations. 2008;NCHS Data Brief N° 10.
- Prescott S.L. y cols. A global survey of changing patterns of food allergy burden in children. *World Allergy Organ. J.* 2013;6:1-12.
- Sicherer S.H. y Sampson H.A. Food allergy. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2006;117:S 470.
- Koletzko S. y cols. 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.
- Cordero C, y cols. Actualización en manejo de alergia a la proteína de la leche de vaca: fórmulas lácteas disponibles y otros brebajes. *Rev. Chil. Pediatr.* 2018;89:310-17.
- Martorell-Aragonés A. y cols. Food allergy committee of SEICAP (Spanish Society of Pediatric Allergy, Asthma and Clinical Immunology). Position document: IgE-mediated cow's milk allergy. *Allergol. Immunopathol.* 2015;43:507-26.
- Venter C. y cols. Better recognition, diagnosis and management of non-IgE-mediated cow's milk allergy in infancy: iMAP-an international interpretation of the MAP (Milk Allergy in Primary

- Care) guideline. *Clin. Transl. Allergy*. 2017;7:26.
21. Caubet J.C. y cols. Non-IgE-mediated gastrointestinal food allergies in children. *Pediatr. Allergy Immunol*. 2017;28:6-17.
 22. Du Toit G. y cols. Prevention of food allergy. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2016;137:998-1010.
 23. Crittenden R.G. y Bennett L.E. Cow's milk allergy: a complex disorder. *J. Am. Coll. Nutr*. 2005;24:S582-91.
 24. Ierodiakonou D. y Cols. Timing of allergenic food introduction to the infant diet and risk of allergic or autoimmune disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2016; 316:1181-92.
 25. Fleischer D.M. y Cols. Primary prevention of allergic disease through nutritional interventions. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2013; 1:29-36.
 26. Lack G. Epidemiologic risks for food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2008; 121:1331-6.
 27. Vandenplas Y. y cols. Paradise 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;173:1209-16.
 28. Boyle RJ, Ierodiakonou D, Khan T, y cols. Hydrolysed formula and risk of allergic or autoimmune disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2016;352:974.
 29. Kim J.S. y cols. Dietary baked milk accelerates the resolution of cow's milk allergy in children. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2011;128:125-31.
 30. Agostoni C. y cols. ESPGHAN Committee on Nutrition. Breast-feeding: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr*. 2009; 49:112-5.
 31. Nowak-Wegrzyn A. y cols. Tolerance to extensively heated milk in children with cow's milk allergy. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2008;122:342-7.
 32. De Boissieu D. y Dupont C. Allergy to extensively hydrolyzed cows' milk proteins in infants: safety and duration of amino acid-based formula. *J. Pediatr*. 2002;141:271-3.
 33. Sicherer S.H. y cols. Hypoallergenicity and efficacy of an amino acid-based formula in children with cow's milk and multiple food hypersensitivities. *J. Pediatr*. 2001;138:688-93.
 34. Bagés MC y cols. Recomendaciones sobre el diagnóstico y el tratamiento de la alergia a la proteína de la leche de vaca en población pediátrica colombiana - Posición de expertos. *Rev Colomb Gastroenterol*. 2020;35 (1): 54-64.
 35. Vandenplas Y, Koletzko S, Isolauri E, y cols. Guidelines for the diagnosis and management of cow's milk protein allergy in infants. *Arch Dis Child*. 2007;92:902-8.
 36. Martínez A. y Ballew M. Infant formulas. *Pediatrics*. 2011;32:179-89.
 37. Bocquet A. y cols. Efficacy and safety of hydrolyzed rice-protein formulas for the treatment of cow's milk protein allergy. *Arch. Pediatr*. 2019;26:238-46.
 38. Lasekan J.B. y cols. Growth, tolerance and biochemical measures in healthy infants fed a partially hydrolyzed rice protein-based formula: a randomized, blinded, prospective trial. *J. Am. Coll. Nutr*. 2006;25:12-9.
 39. Esmaeilzadeh H. y cols. The effect of baked milk on accelerating unheated cow's milk tolerance: a control randomized clinical trial. *Pediatr. Allergy Immunol*. 2018;29:747-53.
 40. Upton J. y Nowak-Wegrzyn A. The impact of baked egg and baked milk diets on IgE- and non-IgE-mediated allergy. *Clin. Rev. Allergy Immunol*. 2018;55:118-38.
 41. Staden U. y cols. Specific oral tolerance induction in food allergy in children: efficacy and clinical patterns of reaction. *Allergy*. 2007; 62:1261-9.
 42. Brozek J.L. y cols. Oral immunotherapy for IgE-mediated cow's milk allergy: a systematic review and meta-analysis. *Clin. Exp. Allergy*. 2012; 42:363-74.
 43. Yeung J.P. y cols. Oral immunotherapy for milk allergy. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2012;11:CD009542.
 44. Joint FAO/WHO Working Group Report on Drafting Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Food London, Ontario, Canada, April 30 and May 1, 2002. Disponible en http://www.who.int/food-safety/fs_management/en/probiotic_guidelines.pdf, acceso marzo 3 de 2020.
 45. Bisgaard H. y cols. Reduced diversity of the intestinal microbiota during infancy is associated with increased risk of allergic disease at school age. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2011;128(3):646-652. e1-e5.
 46. Plunkett C.H, Nagler C.R. The Influence of the Microbiome on Allergic Sensitization to Food. *J. Immunol*. 2017;198: 581-89.
 47. Baldassarre M.E. y cols. Lactobacillus GG improves recovery in infants with blood in the stools and presumptive allergic colitis compared with extensively hydrolyzed formula alone. *J. Pediatr*. 2010;156:397-401.
 48. Qamer S. y cols. Probiotics for cow's milk protein allergy: a systematic review of randomized controlled trials. *European Journal of Pediatrics*. 2019;178:1139-49.
 49. Berni C.R. y cols. 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;163:771-7.
 50. Molodecky N.A. y cols. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology*. 2012;142:46-54.
 51. Bilsborough J. y cols. Therapeutic targets in inflammatory bowel disease: Current and future. *The American Journal of Gastroenterology Supplements*. 2016;3:27-36.
 52. Høivik M.L. y cols. Work disability in inflammatory bowel disease patients 10 years after disease onset: Results from the IBSEN study. *Gut*. 2013;62:368-75.

53. Karlsson M.R y cols. Allergen-responsive CD4+CD25+ regulatory T cells in children who have outgrown cow's milk allergy. *Journal of Experimental Medicine*. 2004;199:1679-88.
54. Fernández-Tomé S. y cols. Role of food proteins and bioactive peptides in inflammatory bowel disease. *Trends in Food Science & Technology*. 2019;88:194-206.
55. Forbes A. y cols. ESPEN guideline: Clinical nutrition in inflammatory bowel disease. *Clinical Nutrition*. 2017;36:321-47.
56. Shimizu M and Hachimura S. Gut as a target for functional food. *Trends in food Science & Technology*. 2011; 22:646-50.
57. Hachimura S, Totsuka M, and Hosono A. (2018). Immunomodulation by food: Impact on gut immunity and immune cell function. *Bioscience Biotechnology & Biochemistry*. 2018;82, 584–99.
58. Neis E.P. y cols. The role of microbial amino acid metabolism in host metabolism. *Nutrients*, 2015; 7: 2930–46.
59. Bishop J. y cols. Managing inflammatory bowel disease in adolescent patients. *Adolesc. Health Med. Ther*. 2014; 5:1–13.
60. Fujiya M. y cols. Probiotic treatments for induction and maintenance of remission in inflammatory bowel diseases: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin J Gastroenterol* 2014;7:1e13.
61. Yoshimatsu Y. y cols. Effectiveness of probiotic therapy for the prevention of relapse in patients with inactive ulcerative colitis. *World J Gastroenterol* 2015;21:5985e94.
62. Ananthkrishnan, A.N. Environmental risk factors for inflammatory bowel diseases: A Review. *Dig. Dis. Sci*. 2015;60:290–98.
63. Heuschkel R. y cols. Guidelines for the management of growth failure in childhood inflammatory bowel disease. *Inflammatory Bowel Diseases*, 2008;14:839–49.
64. Hill R.J. y Peter D. You look all right to me: compromised nutritional status in paediatric patients with ulcerative colitis. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*; 2013;56:385-89.