



ASOCIACIÓN ESPAÑOLA DE PEDIATRÍA

Documento de consenso en la prevención primaria de alergia a proteínas de leche de vaca en lactantes menores de 7 días de vida



Juan José Díaz Martín^{a,*}, Luis Blesa Baviera^b, Cristina Campoy Folgoso^c, Beatriz Espín Jaime^d, María Rosaura Leis Trabazo^e, María Mesa del Castillo^f, Rafael Martín Masot^g, Ana Martínez-Cañavate Burgos^h, Antonio Martorell Aragonesⁱ, Manuel Molina Arias^j, Enriqueta Roman Riechmann^k, Miguel Saenz de Pipaón^j y Laura Valdesoiro Navarrete^l, en representación del Grupo de Trabajo de la Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (SEGHNP) Sociedad Española de Inmunología Clínica y Alergología y Asma Pediátrica (SEICAP), Sociedad Española de Neonatología (SENEO), Asociación Española de Pediatría (AEP)

^a Sección de Gastroenterología y Nutrición Infantil, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, España

^b Centro de salud Serrería II, Valencia, España

^c Universidad de Granada, Granada, España

^d Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España

^e Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, A Coruña, España

^f Hospital Universitario de El Escorial, San Lorenzo de El Escorial, Madrid, España

^g Hospital Regional Universitario de Málaga, Málaga, España

^h Hospital Materno-Infantil, Granada, España

ⁱ Hospital General Universitario de Valencia, Valencia, España

^j Hospital Universitario La Paz Hospital Infantil, Madrid, España

^k Hospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda, España

^l Hospital Universitari Parc Taulí, Sabadell, España

Recibido el 17 de diciembre de 2021; aceptado el 13 de mayo de 2022

PALABRAS CLAVE

Alergia a leche de vaca;
Prevención primaria;
Fórmula para lactantes

Resumen

Introducción: La alergia a las proteínas de la leche de vaca (APLV) es la alergia alimentaria más frecuente en el primer año de vida. No existe un consenso claro respecto a su prevención. Recientemente se ha publicado la recomendación de evitar estas proteínas en la primera semana de vida como medida de prevención en todos los niños, con independencia de su riesgo atópico. El objetivo de este documento es emitir una recomendación sobre el uso de fórmulas extensamente hidrolizadas de PLV en la primera semana de vida para la prevención primaria de la APLV.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: Juanjo.diazmartin@gmail.com (J.J. Díaz Martín).

Métodos: Se constituyó un grupo de expertos propuestos por la Asociación Española de Pediatría (AEP), la Sociedad Española de Inmunología Clínica y Alergología y Asma Pediátrica (SEICAAP), la Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (SEGHNP) y la Sociedad Española de Neonatología (SENEO). Se realizó una revisión crítica de la evidencia publicada en los últimos 10 años sobre el tema.

Resultados: Se seleccionaron 72 estudios, de los cuales 66 fueron rechazados por no cumplir los criterios de inclusión. Se incluyeron en la revisión 6 documentos: 3 ensayos clínicos y 3 revisiones sistemáticas, 2 de ellas con metaanálisis. No se observó una reducción estadísticamente significativa en la incidencia de APLV en los grupos de lactantes que recibieron fórmulas hipoalergénicas ni lactancia materna exclusiva.

Conclusión: Con base en las evidencias existentes en la actualidad, no se pueden establecer conclusiones claras acerca del efecto de evitar las PLV durante la primera semana de vida en la prevención de la APLV. A pesar de existir datos que pudieran orientar a un cierto efecto beneficioso de su evitación en niños con riesgo atópico, estos resultados no son concluyentes ni generalizables a lactantes sin dicho riesgo.

© 2022 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

KEYWORDS

Cow's milk allergy;
Primary prevention;
Infant formula

Consensus document on the primary prevention of cow's milk protein allergy in infants aged less than 7 days

Abstract

Introduction: Cow's milk protein allergy (CMPA) is the most frequent food allergy in the first year of life. There is no clear consensus regarding its prevention. A recommendation to avoid CMP in the first week of life as a preventive measure in all infants, regardless of their atopic risk, has recently been published. The purpose of this document is to issue a recommendation on the use of extensively hydrolyzed CMP formulas in the first week of life for the primary prevention of CMPA.

Methods: A group of experts was formed with members proposed by the Spanish Association of Pediatrics (AEP), the Spanish Society of Clinical Immunology and Allergology and Pediatric Asthma (SEICAAP), the Spanish Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (SEGHNP) and the Spanish Society of Neonatology (SENEO). The group conducted a critical review of the evidence on the subject published in the last 10 years.

Results: The search yielded 72 studies, of which 66 were rejected for not meeting the inclusion criteria. The final review included 6 documents: 3 clinical trials and 3 systematic reviews, 2 of them with meta-analysis. There was no evidence of a statistically significant reduction in the incidence of CMPA in the infants who received hypoallergenic formulae or exclusive breastfeeding.

Conclusion: Based on the current evidence, it is not possible to draw clear conclusions about the effect of avoiding CMP in the first week of life for prevention of CMPA. Although there are data that suggest a certain beneficial effect of avoiding CMPA in atopic risk infants, these results are not conclusive enough to extend the recommendation to the general population.

© 2022 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La alergia a la proteína de la leche de vaca (APLV) supone un 31,6% del total de las alergias alimentarias infantiles¹ y es la más prevalente en el primer año de vida. Según el estudio Europrevall², el 0,54% de los niños menores de 2 años en Europa desarrollan APLV. En población española se ha observado una incidencia de alergia mediada por IgE a las proteínas de la leche de vaca (PLV) en el primer año de vida del 0,36%³.

A diferencia de otras alergias alimentarias, la evolución normal de la APLV es a la curación. La mayoría de los niños desarrollan tolerancia antes de los 3 años de vida, que suele ser más precoz en las formas no mediadas por IgE. Las guías de práctica clínica coinciden cuando se trata de diagnóstico y tratamiento de la APLV, sin embargo, existen controversias notables cuando se habla de su prevención.

Desde 1999 hasta 2014 numerosas sociedades⁴⁻⁶ abogaron por la utilización de fórmulas extensamente hidrolizadas (FEH) como suplemento ocasional de lactancia materna

(LM) en niños de riesgo atópico. En 2015 surgieron estudios observacionales extensos que indicaban que la introducción temprana de alimentos potencialmente alergénicos (leche, huevo y cacahuete) disminuía la incidencia de alergia a ellos⁷⁻⁹. Los resultados de estos estudios concordaban con el buen resultado de las desensibilizaciones orales a leche y huevo en niños con alergia persistente.

Estas evidencias revolucionaron las estrategias preventivas y, a partir de 2016, se iniciaron los cambios en la alimentación complementaria, que abarcaron no solo a los lactantes de riesgo atópico sino a la población general. Se recomendó la introducción de estos alimentos a partir de los 4-6 meses de vida y también el uso de fórmulas para lactantes (FL) con proteínas de leche de vaca como suplementos de la LM en todos los niños, de forma independiente a su riesgo atópico¹⁰.

Recientemente la *European Academy of Allergy and Immunology* (EAACI)¹¹ emitió la recomendación de evitar la ingesta de FL en lactantes que reciben LM en la primera semana de vida como medida de prevención primaria de APLV de forma independiente a su riesgo atópico. Como sustitutos de estas citan el agua, la leche de mujer donada, las fórmulas elementales (FE) y las fórmulas hidrolizadas (FEH). Por el contrario, en un documento de consenso de la *American Academy of Allergy, Asthma and Immunology* (AAAAI), *American College of Allergy, Asthma and Immunology* (ACAAAI) y la *Canadian Society for Allergy and Clinical Immunology* (CSACI)¹² se concluye que no se debe recomendar el uso rutinario de cualquier fórmula hipoalergénica para la prevención de alergia o sensibilización alimentaria.

El presente documento pretende realizar una revisión crítica de la evidencia existente, con el objetivo de emitir una recomendación sobre el uso de fórmulas de PLV extensamente hidrolizadas en la primera semana de vida para la prevención primaria de la APLV.

Material y métodos

Se constituyó un grupo de expertos propuestos por la Asociación Española de Pediatría (AEP) y la Sociedad Española de Inmunología Clínica y Alergología y Asma Pediátrica (SEICAAP), Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (SEGHNP) y Sociedad Española de Neonatología (SENEO). Se consensó la siguiente pregunta de investigación estructurada mediante una metodología PICO¹³ (*patient, intervention, comparison, outcome*): En lactantes a término menores de una semana de vida con LM que precisan suplementación con fórmula, ¿el uso de FEH o fórmulas exentas de PLV disminuye el riesgo de desarrollar APLV?

Se realizó una revisión bibliográfica en las bases de datos: PubMed de los últimos 10 años (2011-2021) restringida a los idiomas inglés, francés y español. Se usaron las siguientes palabras clave: *cow's milk, allergy, prevention, guidelines, hydrolysate*. Tras revisar título y resumen, se seleccionaron aquellos artículos correspondientes a revisiones sistemáticas, ensayos clínicos con grupo control y estudios observacionales. Se excluyeron estudios que no incluían en la población estudiada a recién nacidos con menos de una semana de vida.

Se seleccionaron 72 estudios, de los cuales 66 fueron rechazados por no cumplir los criterios de inclusión. Se incluyeron en la revisión 6 documentos: 3 ensayos clínicos y 3 revisiones sistemáticas, 2 de ellas con metaanálisis.

Tras el análisis de la literatura, el autor principal elaboró una recomendación final que fue sometida a votación entre los participantes en la elaboración del consenso.

Resultados

Dos de los documentos^{14,15} corresponden en realidad a un mismo grupo de trabajo, un ensayo clínico aleatorizado abierto con 312 lactantes de riesgo atópico, con un período de intervención de 5 meses y un seguimiento de 2 años. El grupo de intervención (GI, n=151) recibió LM y suplementos ocasionales de FEH con evitación de FL en al menos los 3 primeros días de vida. El grupo control (GC, n=156) recibió LM y suplementos regulares de FL (5 a 40 ml) desde el nacimiento hasta el 5.º mes de vida. Se observó sensibilización atópica en 15 (9,9%) lactantes del GI vs. 27 (17,9%) en el GC, lo que supone una reducción absoluta de riesgo de 0,079, con un intervalo de confianza del 95% (IC 95%) de 0,157 a 0,002. Sin embargo, como limitaciones del estudio, los autores señalan que la introducción de PLV después del tercer día de vida puede proteger frente al desarrollo de alergia alimentaria, incluida la APLV.

En otro ensayo clínico se estudió si, en niños con riesgo de diabetes mellitus 1, la ingesta en los primeros meses de vida de FEH frente a la toma de FL retrasa o previene el desarrollo de asma persistente, rinitis alérgica y eccema atópico¹⁶. Los resultados de este estudio demostraron la asociación de la toma de FEH o de más de un tipo de leche en los primeros días de vida con el desarrollo posterior de asma persistente. Este estudio no fue considerado para su análisis posterior, ya que en él no se analizaba específicamente la asociación con el desarrollo de APLV.

Una revisión Cochrane sobre el tema¹⁷ identificó 2 estudios publicados con anterioridad a 2011. Dichos estudios evaluaron el efecto de la suplementación infantil de 3 a 4 días con una FEH vs. una FL. En un estudio¹⁸, que incluyó a 129 lactantes (53 con LM, 39 con FL y 37 con FEH de caseína), no se observaron diferencias en el conjunto de las enfermedades alérgicas (RR 1,37; IC 95%: 0,33-5,71) o cualquier enfermedad alérgica específica, incluida la APLV, hasta la niñez. En el otro estudio¹⁹ se incluyeron 5.385 lactantes sanos que requirieron suplementación mientras estuvieron en el hospital: 1.789 recibieron FL, 1.859 leche materna pasteurizada y 1.737 una FEH de seroproteínas. No se observó una reducción estadísticamente significativa en la incidencia de APLV en el grupo que recibió el hidrolizado de seroproteínas (RR 0,62; IC 95%: 0,38-1,00), ni tampoco en el grupo que recibió LM (RR 0,70; IC 95%: 0,44-1,12). Se observaron diferencias significativas al comparar el uso de FL frente a FEH o LM conjuntamente (OR: 1,5, IC 95%: 1,02-2,25), que se confirmaron al realizar un análisis multivariante (OR ajustada 1,54; IC 95%: 1,04-2,30).

En la revisión sistemática de Boyle et al.²⁰, se identifican 3 ensayos clínicos en los que se compara la suplementación con FL con diferentes tipos de hidrolizado (caseína, seroproteínas, parcial). Los resultados de estos estudios no son

Tabla 1

Artículo	Diseño estudio	Financiado	Población riesgo/no riesgo ^a	n de RNT	Grupo intervención GI	Grupo control GC	Variables de estudio	RR IC 95%	Resultados
Urashima, 2019 ¹⁴ (Japón)	ECA abierto Seguimiento 2 años	Beca estatal Dairy Products Health Science Council y Japan Dairy Association	Riesgo	312	156- lactantes RNT con/sin LM y suplementos de FE hasta los 5 meses (si >150 ml/día 3 días consecutivos pasaban a FL Aseguran los primeros 3 días de vida con FE	156 lactantes RNT con LM suplementados con FL (>5 ml/día) hasta los 5 meses	APLV al 2.º año Otras alergias alimentarias Riesgo de anafilaxia por alergia alimentaria Diagnóstico: IgEs y PEOC	0,10 (0,01-0,77)	APLV: GI 0,7% APLV en el grupo de hidrolizado vs. 3,6% APLV en el GC Concluyen: la fórmula de leche de vaca es un factor de riesgo para APLV y para anafilaxia y otros alergias alimentarias
Tachimoto, 2020 ¹⁵ (Japón)	ECA abierto Seguimiento 2 años Periodo de extensión hasta los 6 años	Dairy Products Health Science Council y Japan Dairy Association	Riesgo	312	156- lactantes RNT con/sin LM y suplementos de FE hasta los 5 meses (si >150 ml/día 3 días consecutivos pasaban a FL Aseguran los primeros 3 días de vida con FE	156 lactantes RNT con LM suplementados con FL (>5 ml/día) hasta los 5 meses	Variable principal: sensibilización atópica Secundarias: reacciones inmediatas, empeoramiento de dermatitis atópica, sibilancias, rinitis alérgica	0,556 (0,308-1,002)	Se observó sensibilización atópica en 15 (9,9%) lactantes del GI vs. 27 (17,9%) en el GC, lo que supone una reducción absoluta de riesgo de -0,079, con un IC 95% de -0,157 a -0,002
Juvonem, 1996 ¹⁸ (Suecia)	ECA abierto Seguimiento hasta 3 años	No comercial	No riesgo	129	2 grupos: alimentación 3 primeros días de vida. Después del 4.º día todos LM 39 FL 37 FEH	3.º grupo: 53 LM exclusiva	Sensibilización alérgica alimentos (APLV), sibilancias recurrentes, dermatitis atópica Diagnóstico: IgEs (cordón, 4.º día, 2.º, 4.º, 8.º, 12 y 24 mes de vida); pruebas cutáneas	1,37 (0,33-5,71)	No se observaron diferencias en el conjunto de enfermedades alérgicas (incluida APLV) entre ninguno de los 3 grupos

Tabla 1 (continuación)

Artículo	Diseño estudio	Financiado	Población riesgo/no riesgo ^a	n de RNT	Grupo intervención GI	Grupo control GC	Variables de estudio	RR IC 95%	Resultados
Saarinen, 1999 ¹⁹ (Finlandia)	Prospectivo aleatorizado	Nutricia	No riesgo	5.389	Suplementos: 1.758 FL 1.844 LM pasteurizada 1.715 FEH seroproteínas	824 LM exclusiva	Encuesta a los padres que comunicaron síntomas de APLV (urticaria, dermatitis atópica, vómitos, diarrea, fallo de medro, rinitis o sibilancias) Eliminación de la dieta y posteriormente IgEs y pruebas cutáneas y PEOC	Por grupos: - FEH 0,62 0,38 a 1,00) - LM 0,70 (0,44-1,12)	No se observó una reducción estadísticamente significativa en la incidencia de APLV en el grupo que recibió el hidrolizado de seroproteínas (RR 0,62; IC95%: 0,38-1,00), ni tampoco en el grupo que recibió LM (RR 0,70; IC 95%: 0,44-1,12). Se observaron diferencias significativas al comparar el uso de FL frente a FEH o LM conjuntamente (OR: 1,5; IC 95%: 1,02-2,25) que se confirmaron con un análisis multivariante (OR ajustada 1,54; IC 95%: 1,04-2,30)

APLV: alergia a proteínas de leche de vaca; ECA: ensayo controlado aleatorizado; FE: fórmula elemental; FEH: fórmula extensamente hidrolizada; FL: fórmula de lactante; IC: intervalo de confianza; LM: lactancia materna; OR: *odds ratio*; PE: período de extensión; PEOC: provocación específica oral controlada; RNT: recién nacidos a término; RR: riesgo relativo.

^a Riesgo atópico.

aplicables en esta revisión, ya que sus períodos de intervención exceden el período de la primera semana de vida.

Por último, De Silva et al.²¹, tras una revisión sistemática de la literatura, el único ensayo clínico en el que basan sus conclusiones es un estudio del grupo de Urashima¹⁴ previamente mencionado en este artículo.

En la [tabla 1](#) se resumen las principales características de los estudios seleccionados en la revisión.

Discusión

Tras revisar la literatura existente se comprueba una llamativa escasez de estudios sobre los que sustentar cualquier tipo de recomendación. Una lectura crítica de los existentes demuestra una muy limitada calidad metodológica. Concretamente, en el estudio de Urashima¹⁴, existe un importante sesgo de selección, al incluir solo a lactantes con riesgo atópico, lo que limita notablemente la posibilidad de extender dichos resultados a la población general. Por otro lado, la intervención resulta heterogénea, con un período de evitación de PLV muy variable en el GI: el 7,3% introduce PLV en las 2 primeras semanas y solo un 12% la mantiene durante los primeros 5 meses. Además, no se realiza restricción de PLV de la dieta materna en ninguno de los 2 grupos. En definitiva, no existe una intervención claramente definida, lo que compromete la validez metodológica del estudio y, por tanto, la confiabilidad de sus resultados.

Asimismo, las deficiencias metodológicas también son evidentes en el estudio de Saarinen¹⁹. En sus resultados se observa una significación marginal, con un IC muy cercano al valor nulo, al comparar el grupo que recibió suplementación con FL frente al resto, incluyendo FEH de seroproteínas y LM pasteurizada. Dicha significación sigue siendo marginal cuando se realiza un ajuste multivariante. En dicho análisis multivariante, los autores no mencionan qué variables de ajuste entran y salen del modelo de regresión, lo que impide que dichos resultados puedan ser valorados en su medida. No obstante, parece que la única variable incluida en el modelo es lo que los autores llaman «atopia parental evidente». Al ajustar por dicho riesgo atópico, podría comprometerse la generalización de las conclusiones ya que, al no especificarse el diagnóstico del modelo de regresión, no puede asegurarse que los autores hayan tenido en cuenta el posible efecto de interacción entre las variables del modelo.

Podemos destacar las siguientes limitaciones en el presente documento. En primer lugar, en su elaboración no se ha tenido en cuenta el efecto que la evitación de las proteínas de leche de vaca pueda tener en la prevención de otras manifestaciones de alergia. Por otro lado, la búsqueda se ha limitado a una única fuente bibliográfica, como es la base de datos PubMed de la Biblioteca Nacional de Medicina de Estados Unidos de América. Por último, no se ha realizado una valoración sistemática de la calidad de la evidencia de los trabajos revisados.

En conclusión, con base en las evidencias existentes en la actualidad, no se pueden establecer recomendaciones claras sobre el efecto de evitar las PLV durante la primera semana de vida con el objetivo de prevenir la APLV. A pesar de existir datos que pudieran orientar a un cierto efecto beneficioso de su evitación en niños con riesgo atópico, estos resultados no

son concluyentes ni generalizables a los lactantes sin dicho riesgo.

Por tanto, el Grupo de trabajo recomienda:

En caso de que se precise algún tipo de suplementación de la LM durante la primera semana de vida, esta no debe realizarse de forma sistemática con fórmulas extensamente hidrolizadas o exentas de proteínas de leche de vaca para la prevención de la APLV (Acuerdo: 100%).

Conflicto de intereses

Juan José Díaz Martín, Luis Blesa Baviera, Beatriz Espín Jaime, María Rosaura Leis Trabazo, Rafael Martín Masot, Manuel Molina Arias, Enriqueta Roman Riechmann y Miguel Saenz de Pipaón han recibido honorarios por charlas y ayudas para desplazamiento, alojamiento o inscripción en congresos y cursos de empresas fabricantes de productos nutricionales para lactantes.

Cristina Campoy Folgoso, Ana Martínez-Cañavate Burgos, María Mesa del Castillo, Antonio Martorell Aragones y Laura Valdesoiro Navarrete declaran no tener conflicto alguno de intereses.

Bibliografía

1. Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica. Alergológica 2015. SEAIC, FAES Farma; 2017. Disponible en: <https://www.seaic.org/inicio/noticias-general/alergologica-2015.html>.
2. Schoemaker AA, Sprickelman AB, Grimshaw KE, Roberts G, Grabenhenrich L, Rosenfeld L, et al. Incidence and natural history of challenge-proven cow's milk allergy in European children – EuroPrevall birth cohort. *Allergy*. 2015;70:963–72.
3. Sanz Ortega J, Martorell A, Michavilla A, Nieto A, y Grupo de Trabajo para Alergia Alimentaria. Estudio de la incidencia de alergia mediada por IgE frente a la proteína de leche de vaca en el primer año de vida. *An Esp Pediatr*. 2001;53:536–9.
4. Høst A, Koletzko B, Dreborg S, Muraro A, Wahn U, Aggett P, et al. Dietary products used in infants for treatment and prevention of food allergy. Joint statement of the European society for paediatric Allergology and clinical immunology (ESPACI) committee on hypoallergenic formulas and the European society for paediatric Gastroenterology, Hepatology and nutrition (ESPGHAN) committee on nutrition. *Arch Dis Child*. 1999;81:80–4. Disponible en: <https://doi.org/10.1136/adc.81.1.80>. PMID;1; 10373144; PMCID: PMC1717972.
5. Muraro A, Dreborg S, Halken S, Høst A, Niggemann B, Aalberse R, et al. Dietary prevention of allergic diseases in infants and small children. Part III: critical review of published peer-reviewed observational and interventional studies and final recommendations. *Pediatr Allergy Immunol*. 2004;15:291–307, <https://doi.org/10.1111/j.1399-3038.2004.00127.x>. PMID;1; 15305938.
6. Dalmau Serra J, Martorell A, Aragonés. y el Comité de Nutrición de la Asociación Española de Pediatría Alergia a proteínas de leche de vaca: prevención primaria. Aspectos nutricionales. *An Pediatr (Barc)*. 2008;68:295–300.
7. Du Toit G, Roberts G, Sayre PH, Bahnson HT, Radulovic S, Santos AF, et al. Randomized trial of peanut consumption in infants at risk for peanut allergy. *N Engl J Med*. 2015;372:803–13, 26.
8. Perkin MR, Logan K, Tseng A, Raji B, Ayis S, Peacock J, et al. Randomized trial of introduction of allergenic foods in breast-fed infants. *N Engl J Med*. 2016;374:1733–43, 26.

9. Natsume O, Kabashima S, Nakazato J, Yamamoto-Hanada K, Narita M, Kondo MS, et al. Two-step egg introduction for prevention of egg allergy in high-risk infants with eczema (PETIT): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2017;389:276–86.
10. Martorell-Aragón A, Echeverría-Zudaire L, Alonso-Lebrero E, Boné-Calvo J, Martín-Muñoz MF, Nevot-Falcó S, et al. 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.
11. Halken S, Muraro A, de Silva D, Khaleva E, Angier E, Arasi S, et al. European Academy of Allergy and Clinical Immunology Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group EAACI guideline: Preventing the development of food allergy in infants and young children (2020 update). *Pediatr Allergy Immunol*. 2021 Jul;32:843–58. <http://dx.doi.org/10.1111/pai.13496>. Epub 2021 Mar 29; PMID:;1; 33710678.
12. Fleischer DM, Chan ES, Venter C, Spergel JM, Abrams EM, Stukus D, et al. A Consensus approach to the primary prevention of food allergy through nutrition: Guidance from the American Academy of Allergy, Asthma, and Immunology, American College of Allergy, Asthma, and Immunology and the Canadian Society for Allergy and Clinical Immunology. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9:22–43, e4.
13. Richardson WS, Wilson MC, Nishikawa J, Hayward RS. The well-built clinical question: A key to evidence-based decisions. *ACP J Club*. 1995;123. A12-3. PMID:;1; 7582737.
14. Urashima M, Mezawa H, Okuyama M, Urashima T, Hirano D, Gocho N, et al. Primary prevention of cow's milk sensitization and food allergy by avoiding supplementation with cow's milk formula at birth: A randomized clinical trial. *JAMA Pediatr*. 2019;173:1137–45.
15. Tachimoto H, Imanari E, Mezawa H, Okuyama M, Urashima T, Hirano D, et al. Effect of avoiding cow's milk formula at birth on prevention of asthma or recurrent wheeze among young children: Extended follow-up from the ABC randomized clinical trial. *JAMA Netw Open*. 2020;3:e2018534. <http://dx.doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.18534>.
16. Virtanen SM, Cuthbertson D, Couluris M, Savilahti E, Knip M, Krischer JP. Effect of extensively hydrolyzed casein vs. conventional formula on the risk of asthma and allergies: The TRIGR randomized clinical trial. *Pediatr Allergy Immunol*. 2021;32:670–8.
17. Osborn DA, Sinn JK, Jones LJ. Infant formulas containing hydrolysed protein for prevention of allergic disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;10:CD003664.
18. Juvonen P, Månsson M, Andersson C, Jakobsson I. Allergy development and macromolecular absorption in infants with different feeding regimens during the first three days of life. A three-year prospective follow-up. *Acta Paediatr*. 1996;85:1047–52.
19. Saarinen KM, Juntunen-Backman K, Järvenpää AL, Kuitunen P, Lope L, Renlund M, et al. Supplementary feeding in maternity hospitals and the risk of cow's milk allergy: A prospective study of 6209 infants. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;104 2 Pt 1:457–61.
20. Boyle RJ, Ierodiakonou D, Khan T, Chivinge J, Robinson Z, Geoghegan N, et al. Hydrolysed formula and risk of allergic or autoimmune disease: Systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2016;352:i974.
21. De Silva D, Halken S, Singh C, Muraro A, Angier E, Arasi S, et al. European Academy of Allergy, Clinical Immunology Food Allergy Anaphylaxis Guidelines Group. Preventing food allergy in infancy and childhood: Systematic review of randomised controlled trials. *Pediatr Allergy Immunol*. 2020;31:813–26.