

MANEJO DIAGNÓSTICO Y TERAPÉUTICO DE LA ALERGIA A PROTEÍNAS DE LA LECHE DE VACA NO MEDIADA POR IgE

Luis Carlos Blesa Baviera: Pediatra. CS Valencia Serrería 2. Valencia. España.

Correo electrónico: lcblesa@gmail.com

M.ª José García Mérida: Pediatra. CS Tejina. San Cristóbal de la Laguna. Santa Cruz de Tenerife. España.

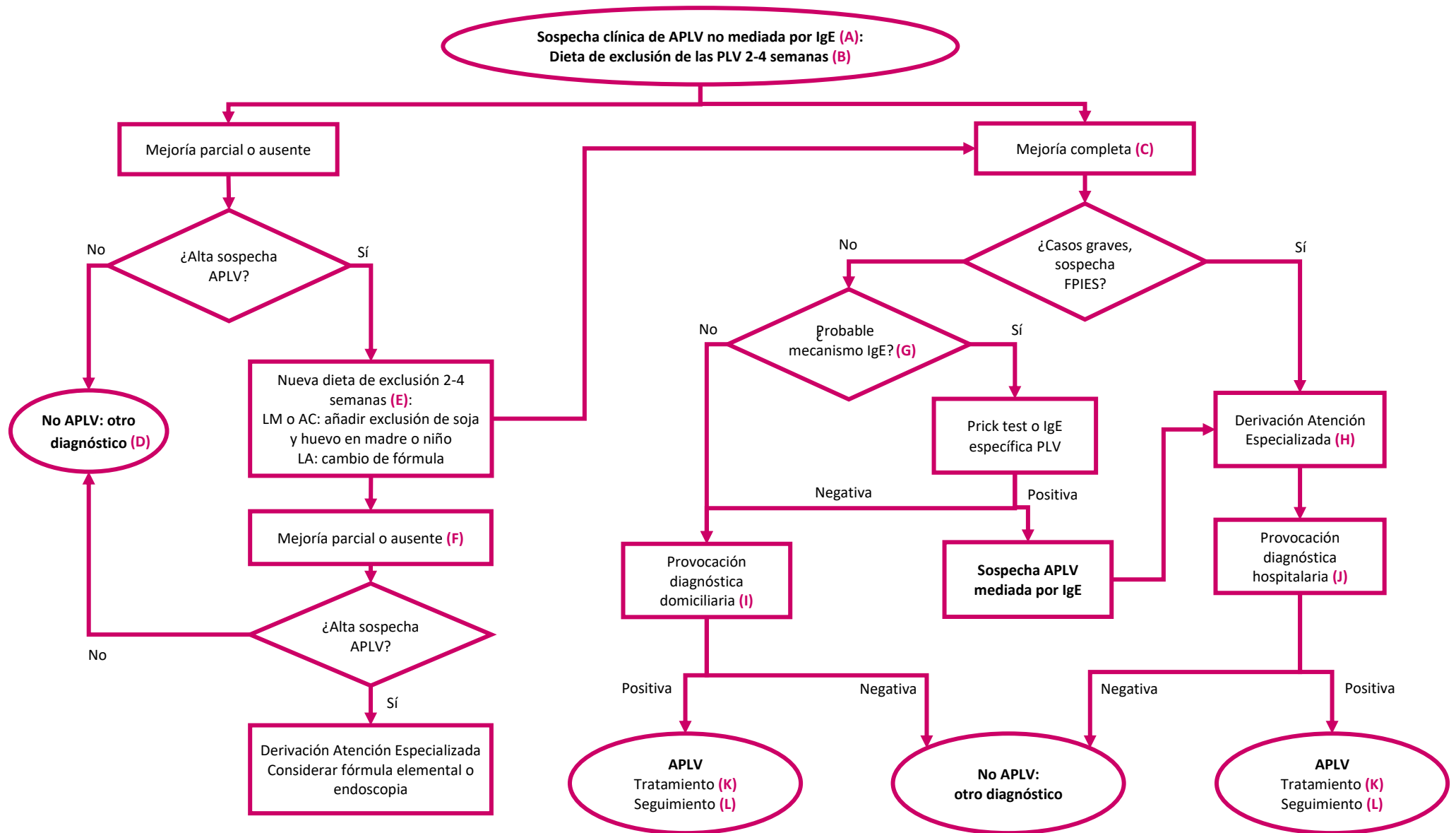
Correo electrónico: mjgarmer@gmail.com

Palabras clave: Alergia a proteínas de la leche de vaca. Alergia a las proteínas de leche de vaca no mediada por IgE. Alergia alimentaria.

Key words: Allergy to cow's milk proteins. Allergy to cow's milk proteins not mediated by IgE. Food Allergy.

NOTA: este algoritmo es una adaptación resumida y adaptada del documento de consenso referente al mismo tema de la Sociedad de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica, la Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria, la Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria y Atención Primaria y la Sociedad Española de Inmunología Clínica, Alergología y Asma Pediátrica, en el que participaron los dos autores arriba referidos, contando con el permiso y aprobación del resto de autores y sociedades participantes para su publicación en este formato. Artículo original: Espín Jaime B, Díaz Martín JJ, Blesa Baviera LC, Claver Monzón A, Hernández Hernández A, García Burriel JI, García Mérida MJ, *et al.* Alergia a las proteínas de leche de vaca no mediada por IgE: documento de consenso de la Sociedad 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 Pediatr \(Barc\). 2019;90\(3\):193.e1-193.e11.](#)

Cómo citar este algoritmo: Blesa Baviera LC, García Mérida MJ. Manejo diagnóstico y terapéutico de la alergia a proteínas de la leche de vaca no mediada por IgE. En: Guía de Algoritmos en Pediatría de Atención Primaria [en línea] [consultado dd/mm/aaaa]. Disponible en: <https://algoritmos.aepap.org/algoritmo/73/manejo-diagnostico-y-terapeutico-de-la-alergia-a-proteinas-de-la-leche-de-vaca-no-mediada-por-ige>



AC: alimentación complementaria; **APLV:** alergia a PLV; **FPIES:** food protein induced enterocolitis syndrome; **IgE:** inmunoglobulina E; **LA:** lactancia artificial; **LM:** lactancia materna; **PLV:** proteínas de la leche de vaca.

A. ALERGIA A PROTEÍNAS DE LECHE DE VACA

La alergia a proteínas de leche de vaca (APLV) constituye la alergia alimentaria más frecuente en menores de un año. Es el resultado de una respuesta inapropiada del sistema inmune, que puede ser mediada por IgE, no mediada por IgE o mixta, frente a las proteínas de leche de vaca (PLV)^{1,2}.

Las reacciones **mediadas por IgE** se caracterizan, desde el punto de vista clínico, por la aparición de forma inmediata (menos de 2 horas tras la ingesta) de una sintomatología predominantemente cutánea o respiratoria asociada a la presencia de anticuerpos IgE específicos.

Las formas **no mediadas por IgE** son generalmente debidas a reacciones de inmunidad celular, aunque, en la mayoría de los casos, no pueda demostrarse la implicación de un mecanismo inmunológico. Una historia clínica detallada y la prueba de exclusión-provocación son las únicas herramientas disponibles para diagnosticar la APLV no mediada por IgE (APLV-no IgE)³⁻⁵. La primera sirve de base para sospechar su existencia, mientras que la segunda es obligatoria para establecer un diagnóstico de certeza. La sintomatología, de aparición tardía (más de 2 horas tras la ingesta) es predominantemente digestiva, incluyendo tres síndromes: la proctocolitis, la enteropatía y la enterocolitis inducida por PLV (*food protein induced enterocolitis syndrome* [FPIES])⁶. Recientemente se han publicado criterios diagnósticos internacionales para esta última⁷ (**Tabla 1**).

Tabla 1. Criterios diagnósticos de FPIES a PLV

FPIES agudo a PLV: se requiere la presencia del criterio mayor y al menos 3 criterios menores, relacionados con la ingesta de PLV	
Criterio mayor	Vómitos en el periodo de 1 a 4 horas después de la ingestión de PLV y ausencia de síntomas clásicos cutáneos o respiratorios mediados por IgE
Criterios menores	Un segundo (o más) episodio de vómitos después de ingerir PLV
	Vómitos repetidos 1-4 horas después de la ingesta de otro alimento
	Letargia
	Palidez marcada
	Necesidad de acudir al servicio de urgencias para controlar la reacción adversa
	Necesidad de soporte de líquidos intravenosos para controlar la reacción adversa
	Diarrea en las 24 horas (normalmente 5-10 horas) siguientes a la ingesta de PLV
	Hipotensión
Hipotermia (temperatura <35 °C)	
FPIES crónico a PLV: Se requiere una prueba de provocación en la que se cumplan los criterios diagnósticos de la forma aguda	
Presentación grave (cuando las PLV se ingieren de forma regular): vómitos intermitentes pero progresivos y diarrea (ocasionalmente con sangre), a veces con deshidratación y acidosis metabólica	
Presentación moderada (cuando las PLV se ingieren en menores cantidades): vómitos intermitentes o diarrea, generalmente con escasa ganancia ponderal/fallo de medro, pero sin deshidratación ni acidosis metabólica	

No existen criterios diagnósticos específicos para la proctocolitis y la enteropatía, debiendo realizarse la orientación diagnóstica en base a sus características clínicas (**Tabla 2**). Además, la APLV-no IgE puede simular trastornos gastrointestinales funcionales frecuentes como el reflujo gastroesofágico (RGE), el cólico del lactante y el estreñimiento^{6,8-11}. La existencia de antecedentes familiares de atopia, la afectación de varios aparatos (digestivo, cutáneo, respiratorio) y la ausencia de mejoría ante las medidas terapéuticas habituales permitirían sospechar una APLV-no IgE en dichos casos^{4,5,10,11}.

Para efectuar el **diagnóstico** de una APLV-no IgE es obligatorio excluir las PLV de la dieta durante un periodo no superior a 6 semanas, generalmente de 2-4 semanas (prueba de exclusión), comprobar la resolución de los síntomas y, posteriormente, volver a introducirlas de forma controlada (prueba de provocación). La provocación no se realizará en las formas graves ni en los FPIES que cumplan los criterios diagnósticos.

Tabla 2. Características clínicas de la enteropatía y la proctocolitis inducidas por PLV	
Proctocolitis: para el diagnóstico es imprescindible hacer prueba de provocación a las 2-4 semanas de la retirada de las PLV, siempre que hayan desaparecido los síntomas	
1	Presencia de sangre roja fresca en las heces de un lactante por lo demás sano alimentado con leche materna (madre con dieta que incluye lácteos) o fórmula con PLV
2	Ausencia de fallo de medro
3	Ausencia de afectación del estado general
4	Coprocultivos negativos
5	Desaparición del sangrado en las siguientes 4 semanas a la retirada de las PLV de la dieta (en la madre en casos de lactancia materna)
6	Reaparición de los síntomas tras la prueba de provocación
Enteropatía: para el diagnóstico es imprescindible hacer prueba de provocación a las 4-6 semanas de la retirada de las PLV, una vez que hayan desaparecido los síntomas	
1	Anorexia y rechazo de las tomas
2	Inicialmente la afectación puede expresarse con vómitos intermitentes y estreñimiento
3	Diarrea de más de 15 días de duración con o sin fallo de medro asociado que desaparece en las siguientes 4 semanas tras la retirada de las PLV de la dieta del lactante
4	El cuadro diarreico reaparece de forma insidiosa y progresiva tras la reintroducción de las PLV en la dieta

B. DIETA DE EXCLUSIÓN DE LAS PLV

Por tanto, en un lactante con sospecha de APLV en base a su historia clínica, se procederá a **retirar las PLV de su dieta**:

- Si **lactancia materna** (LM) exclusiva: mantenerla, realizando la madre dieta exenta de PLV, suplementada con calcio (1 g) y vitamina D (600 UI) diarias.
- Si **lactancia artificial**: fórmula extensamente hidrolizada (FEH). Excluir también la lactosa en casos de sospecha de intolerancia a la lactosa asociada, enteropatía o afectación nutricional. Una fórmula elemental (o de aminoácidos [FAA]), en lugar de una FEH, está indicada en: afectación nutricional importante (desnutrición, hipoalbuminemia), sangrado rectal que condicione inestabilidad hemodinámica o FPIES grave.

- Si **lactancia mixta**: mantener LM y suplementar con FEH. Cuando los síntomas aparecen en las primeras tomas de fórmula, en niños hasta entonces alimentados al pecho y previamente asintomáticos, no es necesaria la exclusión de PLV en la madre. En caso de presentar síntomas con la LM, se indicará la exclusión de las PLV en la dieta materna, suplementándola con calcio y vitamina D.

C. MEJORÍA COMPLETA CON LA DIETA DE EXCLUSIÓN

La retirada de PLV de la dieta producirá la **mejoría y resolución de la sintomatología en un periodo variable**, desde 1-5 días en las formas agudas (FPIES agudo, vómitos), 1-2 semanas en casos de eccema o sangrado digestivo, y hasta 2-4 semanas en pacientes con estreñimiento, diarrea o afectación del estado nutricional¹². La dieta exenta de PLV se mantendrá hasta la total normalización clínica, no debiendo prolongarla más de 6 semanas sin efectuar una confirmación diagnóstica mediante prueba de provocación. Solo se contempla eludir la misma en aquellos pacientes en los que, por la gravedad de la reacción inicial, el riesgo de reproducirla sería elevado.

D. NO APLV: OTRO DIAGNÓSTICO

Si no hay mejoría o esta es poco evidente, y no existe alta sospecha de APLV, **se descartará el diagnóstico de APLV**, se reintroducirán las PLV en la alimentación del lactante y se seguirá del estudio del paciente orientado hacia otro diagnóstico.

E. NUEVA DIETA DE EXCLUSIÓN

Si existe alta sospecha de APLV pese a no haber experimentado una mejoría relevante con la dieta indicada, se modificará esta:

- Si **LM exclusiva**: ampliar dieta de exclusión materna a otros posibles alimentos implicados (los más frecuentes: **soja y huevo**).
- Si **lactancia artificial**: cambiar durante 2-4 semanas a **otra FEH con diferentes características o una fórmula de arroz hidrolizada**.
- Si toma **otros alimentos**, valorar la existencia de alergia concomitante a alguno de ellos y excluirlos (los más frecuentes: **soja y huevo**).

F. MEJORÍA PARCIAL O AUSENTE

Si persiste la alta sospecha de APLV, debe derivarse a **Atención Hospitalaria**, donde el gastroenterólogo pediatra ensayará una **FAA** o considerará realizar **otras exploraciones complementarias** en aras de evaluar otros diagnósticos. Si no existe esta alta sospecha, se descartará el diagnóstico de APLV y se reintroducirán las PLV en la alimentación del lactante.

G. PROBABLE MECANISMO IGE

Sospechar un mecanismo IgE mediado cuando existan síntomas inmediatos (menos de 2 h tras la ingesta) o manifestaciones cutáneas y respiratorias ligadas a mecanismos IgE (urticaria, eritema, edema, broncoespasmo). En estos casos debe realizarse, previamente a la provocación diagnóstica, **prick test o determinación de IgE específicas frente a PLV**. Si una de las dos resulta positiva, la prueba de provocación, si se precisase, será siempre hospitalaria.

H. DERIVACIÓN A ATENCIÓN ESPECIALIZADA

El paciente será derivado a **Atención Hospitalaria** en los casos graves o con sospecha de FPIES y, en los casos de sospecha de mecanismo IgE, cuando no haya disponibilidad de *prick test* o determinación de IgE específicas en Atención Primaria o, si se disponen, resulten positivas.

I. PROVOCACIÓN DIAGNÓSTICA DOMICILIARIA

En casos de proctocolitis, RGE, cólico, estreñimiento y otros trastornos digestivos leves la prueba de provocación puede efectuarse en el domicilio, bajo supervisión del pediatra (**Tabla 3**).

Tabla 3. Prueba de provocación en domicilio	
Requisitos	Resolución completa de las manifestaciones clínicas tras la dieta de exclusión de proteínas de la leche de vaca (PLV)
	En caso de presentar un proceso intercurrente, especialmente respiratorio o infeccioso, deberá posponerse hasta la resolución de los síntomas y hasta una semana después de la finalización del tratamiento indicado para controlar el mismo
	No debe realizarse prueba de provocación en domicilio en: formas clínicas graves, FPIES, sospecha clínica de un mecanismo mediado por IgE, pruebas IgE específica/prick test positivas a las PLV
Metodología	En niños alimentados con lactancia artificial : sustituir cada día una medida de fórmula especial por una de fórmula de lactantes* en al menos dos de las tomas. Si no aparecen síntomas, una vez completado el cambio en esas dos tomas, se podrá sustituir cada día un biberón de fórmula especial por uno de fórmula de lactantes* hasta completar totalmente la reintroducción
	En niños alimentados con lactancia materna : reintroducir leche de vaca y derivados en la dieta materna (comenzar con 1 toma de leche o derivado lácteo al día la primera semana y, en caso de no presentar síntomas, aumentar progresivamente la cantidad de lácteos)
	Observar la posible aparición de síntomas hasta 4 semanas tras la reintroducción
	En caso de reaparecer la sintomatología sospechosa de Alergia a PLV durante la prueba, se deberá suspender la administración de PLV
	No debe introducirse otro alimento nuevo en la dieta mientras se está efectuando la prueba de provocación

* En casos de sospecha de intolerancia a la lactosa asociada se deberá emplear una fórmula sin lactosa.

Durante la prueba de provocación, el periodo de observación tras la reintroducción de las PLV en la dieta, en caso de que no aparezcan síntomas, debe durar al menos 2 semanas y prolongarse hasta 4-6 semanas, especialmente en casos de estreñimiento y enteropatía. La interpretación de la prueba de provocación se basa exclusivamente en datos clínicos, esto es, reaparición de los síntomas, aunque estos pueden demorarse 1-6 semanas y no ser lo suficientemente

llamativos en los primeros días en los que la ingesta de PLV es menor. En las formas leves y con síntomas similares a trastornos funcionales el sistema de puntuación Cow's Milk-related Symptom Score (CoMiSS) (**Tabla 4**) puede ser de utilidad, utilizándolo pre- y posprovocación^{10,11}.

Tabla 4. Test Cow's Milk-related Symptom Score (CoMiSS) ¹⁰					
Sintomatología	Puntos			Puntuación	
Horas de llanto	0	<1 hora/día			
	1	1-1,5 hora/día			
	2	1,5-2 hora/día			
	3	2-3 horas/día			
	4	3-4 horas/día			
	5	4-5 horas/día			
	6	>5 horas/día			
Regurgitaciones	0	0-2 episodios/día			
	1	≥3 a ≤5 de pequeño volumen			
	2	>5 de volumen >1 cucharada café			
	3	>5 episodios de ± la mitad de la ingesta en menos del 50% de las comidas			
	4	Regurgitaciones continuas de pequeño volumen > 30 minutos después de cada comida			
	5	Regurgitación de más de la mitad del volumen de la ingesta en más del 50% de las comidas			
	6	Regurgitaciones de todo el alimento después de cada comida			
Deposiciones (Escala Bristol)	4	Tipo 1 y 2 (deposiciones duras)			
	0	Tipo 3 y 4 (deposiciones normales)			
	2	Tipo 5 (deposiciones blandas)			
	4	Tipo 6 (deposiciones líquidas, no relacionadas con infección)			
	6	Tipo 7 (deposiciones acuosas)			
Síntomas cutáneos	0 a 6	Eccema atópico	Cabeza/cuello/tronco	Brazos/manos/piernas/pies	
		Ausente	0	0	
		Leve	1	1	
		Moderado	2	2	
		Grave	3	3	
	0 a 6	Urticaria	No	Sí	
			0	6	
Síntomas respiratorios	0	No síntomas respiratorios			
	1	Síntomas leves			
	2	Síntomas moderados			
	3	Síntomas graves			
Score total					

J. PROVOCACIÓN DIAGNÓSTICA HOSPITALARIA

En casos con sintomatología inmediata, dermatitis atópica grave, FPIES, enteropatías moderadas o graves o cuando se sospeche un mecanismo mediado por IgE, la prueba de provocación se realizará siempre en un centro hospitalario.

Puede evitarse la prueba de provocación en casos graves y en casos de FPIES que cumplan los criterios diagnósticos. En dermatitis atópica grave o FPIES es recomendable *prick test*/IgE específica antes de la provocación diagnóstica. En casos de IgE específica/*prick test* positivo se realizará la prueba de provocación según pauta de APLV mediada por IgE.

K. TRATAMIENTO

El tratamiento de la APLV-no IgE se basa en la **exclusión de las PLV de la dieta**.

En los lactantes con LM exclusiva siempre debe priorizarse su mantenimiento, debiendo hacer la madre una dieta exenta de PLV, suplementada con calcio y vitamina D mientras dure esta. La persistencia de los síntomas, a pesar del correcto cumplimiento de la dieta materna, puede deberse a la sensibilización a otros alimentos (fundamentalmente soja y huevo), debiendo considerarse también la exclusión de estos. En niños con lactancia mixta, cuando la clínica se desarrolle ligada al inicio de la suplementación con fórmula o lácteos, no se considera necesario inicialmente una dieta de exclusión en la madre^{13,14} y podrían seguir consumiendo alimentos con trazas o pequeñas cantidades de proteínas lácteas que eran previamente bien tolerados.

Existen diferentes fórmulas válidas para el tratamiento de lactantes con APLV. Entre estas, las FEH de caseína o seroproteínas se consideran la primera opción^{2,15-24}. En lactantes con afectación del estado nutricional se valorará utilizar FEH enriquecidas en triglicéridos de cadena media. Debe emplearse una FEH sin lactosa cuando se sospeche afectación de la actividad lactásica intestinal. Aunque en los últimos años varios trabajos muestran un impacto positivo de las fórmulas suplementadas con probióticos en la adquisición de tolerancia²⁵⁻²⁷, es necesario un mayor nivel de evidencia para su recomendación sistemática. En niños que rechacen las FEH, no las toleren o en familias vegetarianas, las fórmulas a base de arroz hidrolizado han demostrado ser eficaces y seguras^{2,15-22,28}. Las fórmulas de soja no se recomiendan en lactantes menores de 6 meses². En los casos graves, con afectación nutricional importante o con sangrado rectal que condicione inestabilidad hemodinámica, las fórmulas elementales basadas en aminoácidos libres son la primera opción terapéutica²⁹. Las fórmulas parcialmente hidrolizadas y las leches o fórmulas procedentes de otros mamíferos (oveja, cabra, búfala) tienen un alto potencial de no ser toleradas por niños con APLV¹⁵⁻²². Las bebidas de origen vegetal a partir de soja, arroz, avena, quinoa, chufa o almendra tienen, en general, un escaso valor nutricional y un contenido proteico y energético bajos, a diferencia de las fórmulas vegetales diseñadas específicamente para lactantes. Por ello no deben considerarse como sustituto de la leche de vaca, aunque pueden ser consumidas, dentro de una alimentación variada, por niños mayores de dos años^{2,18,29}.

La mayor parte de los niños con APLV toleran el consumo de ternera y otros bóvidos (buey, toro...) bien cocinados, por lo que, a menos que se demuestren manifestaciones clínicas ligadas a su consumo, no es necesario evitarlos²¹.

L. SEGUIMIENTO

La valoración de la persistencia o resolución de la APLV solo puede establecerse mediante la **prueba de adquisición de tolerancia**. Consiste en la reintroducción controlada bajo supervisión médica de las PLV. Debe realizarse de forma periódica, en función de las características de cada caso y la gravedad de la respuesta en una prueba previa. Las formas leves de reflujo gastroesofágico, cólico, estreñimiento y proctocolitis pueden desarrollar tolerancia precozmente, en 3-6 meses, mientras que en FPIES se desarrolla más tarde, debiendo demorar su realización hasta los 12, 18 o incluso 24 meses en los más graves^{6,20}.

Antes de efectuar la reintroducción de las PLV deberá considerarse la necesidad de realizar una IgE específica o *prick test*, como sucede en casos de antecedentes personales de atopia, síntomas inmediatos (aparición en las 2 primeras horas tras la ingesta), FPIES y en todas las formas graves. La prueba de adquisición de tolerancia puede realizarse en domicilio mediante la reintroducción gradual y controlada de las PLV en aquellos casos de APLV-no IgE con sintomatología leve o moderada^{4,18,19} (**Tabla 5**) y debe realizarse en medio hospitalario siempre que exista riesgo de reacción sistémica (FPIES y casos graves de enteropatía) o de reacción mediada por IgE (niños en los que en la evolución hayan positivamente IgE específica o *prick test*)⁷.

Tabla 5. Prueba de tolerancia oral escalonada en domicilio	
1.ª semana	Productos horneados con trazas o pequeñas porciones de leche de vaca (elegir una opción entre galletas, bollería o pan)
2.ª semana	Yogur natural
3.ª semana	Quesos
4.ª semana	Leche
Siempre se empezará por cantidades pequeñas y se aumentará progresivamente	
Si tolera el producto introducido una semana, lo debe seguir tomando en las semanas sucesivas. Si no ha tolerado un producto, debe regresar al nivel anterior	

BIBLIOGRAFÍA

1. Koletzko S, Heine RG. Non-IgE mediated cow's milk allergy in EuroPrevall. [Allergy. 2015;70:1679-80.](#)
2. Koletzko S, Niggemann B, Arato A, Dias JA, Heuschkel R, Husby S, *et al.* Diagnostic approach and management of cow's-milk protein allergy in infants and children: ESPGHAN GI Committee practical guidelines. [J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2012;55:221-9.](#)
3. Soares-Weiser K, Takwoingi Y, Panesar SS, Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K, *et al.* The diagnosis of food allergy: a systematic review and meta-analysis. [Allergy. 2014;69:76-86.](#)

4. Venter C, Brown T, Shah N, Walsh J, Fox AT. Diagnosis and management of non-IgE-mediated cow's milk allergy in infancy - a UK primary care practical guide. [Clin Transl Allergy. 2013;3:23.](#)
5. Skypala IJ, Venter C, Meyer R, de Jong NW, Fox AT, Groetch M, *et al.* The development of a standardised diet history tool to support the diagnosis of food allergy. [Clin Transl Allergy. 2015;5:7.](#)
6. Nowak-Wegrzyn A, Katz Y, Mehr SS, Koletzko S. Non-IgE-mediated gastrointestinal food allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;135:1114-24.
7. Nowak-Wegrzyn A, Chehade M, Groetch ME, Spergel JM, Wood RA, Allen K, *et al.* International consensus guidelines for the diagnosis and management of food protein-induced enterocolitis syndrome: Executive summary-Workgroup Report of the Adverse Reactions to Foods Committee, American Academy of Allergy Asthma & Immunology. [J Allergy Clin Immunol. 2017;139:1111-26.e4.](#)
8. Miceli Sopo S, Arena R, Greco M, Bergamini M, Monaco S. Constipation and cow's milk allergy: a review of the literature. [Int Arch Allergy Immunol. 2014;164:40-5.](#)
9. Vandenplas Y, Gottrand F, Veereman-Wauters G, de Greef E, Devreker T, Hauser B, *et al.* Gastrointestinal manifestations of cow's milk protein allergy and gastrointestinal motility. [Acta Paediatr. 2012;101:1105-9.](#)
10. Vandenplas Y, Dupont C, Eigenmann P, Host A, Kuitunen M, Ribes-Koninckx C, *et al.* A workshop report on the development of the Cow's Milk-related Symptom Score awareness tool for young children. [Acta Paediatr. 2015;104:334-9.](#)
11. Vandenplas Y, Steenhout P, Järvi A, Garreau AS, Mukherjee R. Pooled Analysis of the Cow's Milk-related-Symptom-Score (CoMiSS TM) as a predictor for cow's milk related symptoms. [Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr. 2017;20:22-6.](#)
12. Dupont C. Diagnosis of cow's milk allergy in children: determining the gold standard? [Expert Rev Clin Immunol. 2014;10:257-67.](#)
13. De Greef E, Hauser B, Devreker T, Veereman-Wauters G, Vandenplas Y. Diagnosis and management of cow's milk protein allergy in infants. [World J Pediatr. 2012;8:19-24.](#)
14. Atanaskovic-Markovic M. Refractory proctocolitis in the exclusively breast-fed infants. [Endocr Metab Immune Disord Drug Targets. 2014;14:63-6.](#)
15. Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW, Jones SM, Sampson HA, Wood RA, *et al.* Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: report of the NIAID-sponsored expert panel. [J Allergy Clin Immunol. 2010;126:S1-58.](#)

16. Fiocchi A, Dahda L, Dupont C, Campoy C, Fierro V, Nieto A. Cow's milk allergy: towards an update of DRACMA guidelines. [World Allergy Organ J. 2016;9:35.](#)
17. Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K, Roberts G, Beyer K, Bindslev-Jensen C, *et al.* EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines: diagnosis and management of food allergy. [Allergy. 2014;69:1008-25.](#)
18. Luyt D, Ball H, Makwana N, Green MR, Bravin K, Nasser SM, *et al.* BSACI guideline for the diagnosis and management of cow's milk allergy. [Clin Exp Allergy. 2014;44:642-72.](#)
19. Venter C, Brown T, Meyer R, Walsh J, Shah N, Nowak- Wegrzyn A, *et al.* 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.](#)
20. Food allergy in under 19s: Assessment and diagnosis. Guideline No. 116. 2011. En: National Institute for Health and Clinical Experience [en línea] [consultado el 25/09/2020]. Disponible en: www.nice.org.uk/guidance/cg116
21. Martorell-Aragonés A, Echeverría-Zudaire L, Alonso-Lebrero E, Boné-Calvo J, Martín-Muñoz MF, Nevot-Falcó S, *et al.* Position document: IgE-mediated cow's milk allergy. [Allergol Immunopathol \(Madr\). 2015;43:507-26.](#)
22. Montijo-Barrios E, López-Ugalde MV, Ramírez-Mayans J, Anaya-Flórez MS, Arredondo-García JL, Azevedo-Tenorio I, *et al.* Guía latinoamericana para el diagnóstico y tratamiento de alergia a las proteínas de la leche de vaca (GL-APLV). [Rev Invest Clin. 2014;66:S9-72.](#)
23. Lifschitz C, Szajewska H. Cow's milk allergy: evidence-based diagnosis and management for the practitioner. [Eur J Pediatr. 2015;174:141-50.](#)
24. Kansu A, Yüce A, Dalgic B, Sekerel BE, Cullu-Cokugras F, Cokugras H. Consensus statement on diagnosis, treatment and follow-up of cow's milk protein allergy among infants and children in Turkey. [Turk J Pediatr. 2016;58:1-11.](#)
25. 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. 2017;139:1906-13.e4.](#)
26. Berni Canani R, Nocerino R, Terrin G, Coruzzo A, Cosenza L, Leone L, *et al.* Effect of Lactobacillus GG on tolerance acquisition in infants with cow's milk allergy: a randomized trial. [J Allergy Clin Immunol. 2012;129:580-2, 582.e1-5.](#)

27. 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;163:771-7.](#)
28. Vandenplas Y, de Greef E, Hauser B. Paradise Study Group; Paradise Study Group. An extensively hydrolysed rice protein-based formula in the management of infants with cow's milk protein allergy: preliminary results after 1 month. [Arch Dis Child. 2014;99:933-6.](#)
29. Mousan G, Kamat D. Cow's milk protein allergy. [Clin Pediatr \(Phila\). 2016;55:1054-63.](#)