

Revisiones y Actualizaciones

Fórmulas parcialmente hidrolizadas: ¿tienen algún papel en la prevención de la dermatitis atópica?



Espín Jaime B., Rodríguez Martínez A., Salazar Quero J.C., Rubio Murillo M., Pizarro Martín A. Sección de Gastroenterología Hepatología y Nutrición Pediátrica. UGC Pediatría. Hospital Universitario Infantil Virgen del Rocío.

Dir. Corresp.: Beatriz Espín Jaime: beatriz.espin.sspa@juntadeandalucia.es

Recibido: 09-09-2013 Aceptado: 21-09-2013

Vox Paediatrica 2013; XX(2):24-30

La dermatitis atópica (DA) es una enfermedad cutánea inflamatoria crónica y recurrente, de mecanismo inmunológico. Aparece en niños genéticamente predispuestos en los que como consecuencia de reacciones de hipersensibilidad a antígenos variados (alimentos, neuroalérgenos, proteínas bacterianas), se liberan mediadores inflamatorios que conducen al desarrollo de lesiones eczematosas en la piel. Su diagnóstico es eminentemente clínico siendo los criterios de Hanifin-Rajka de 1980 los más usados.^(1,2)

Se considera una de las entidades clínicas ligadas a la llamada marcha alérgica y una enfermedad propia de la infancia que en el 60% de los pacientes se inicia en el primer año de vida, en el 85% en los primeros 5 años y solo en un 10% después de los 7 años, aunque tanto su prevalencia como su severidad tienden a disminuir con la edad. (1) Cerca del 12% de las primeras visitas en las consultas de Alergia de España corresponden a casos de DA, acompañados en el 40% de sensibilización a neuroalérgenos o a alimentos (el más frecuente, la proteína de leche de vaca).⁽³⁾

En las últimas décadas se describe, especialmente en los países occidentales, un aumento en el número de casos de DA. En Estados Unidos se citan cifras de hasta un 10-20%, mientras que en nuestro país se estima que existe una prevalencia en torno al 4,1-7,6%.⁽⁴⁾ Para intentar contener dicha tendencia se han diseñado diversas estrategias en el campo de la nutrición que han pasado de centrarse en evitar la exposición a los alérgenos más comúnmente implicados en las enfermedades alérgicas mediante dietas en la madre gestante y lactante, el empleo de fórmulas altamente hidrolizadas en los primeros meses de vida y el retraso en la introducción de determinados alimentos a una forma de prevención más activa basada en la inmunomodulación

y en tratar de favorecer la inducción de tolerancia mediante pautas de alimentación en los primeros meses de la vida, periodo clave en el desarrollo de fenómenos de tolerancia. Esta es una estrategia que se considera hoy en día más atractiva que la dieta de exclusión ya que es relativamente simple, no es cara y el riesgo de consecuencias adversas desde el punto de vista nutricional es bajo. Incluye el empleo de fórmulas parcialmente hidrolizadas, vitaminas, ácidos grasos omega 3, prebióticos y probióticos como las medidas más estudiadas.⁽⁵⁻⁷⁾

Este artículo se centra exclusivamente en reflexionar, con los datos que disponemos en la actualidad, sobre el papel que puede tener el empleo de una fórmula sérica parcialmente hidrolizada (FHps) en los primeros meses de vida como medida preventiva del desarrollo posterior de una DA, sin profundizar en el posible efecto que el resto de las medidas dietéticas propuestas puedan tener en la profilaxis de las enfermedades alérgicas en general.

Fórmulas parcialmente hidrolizadas o de bajo grado de hidrólisis

La característica principal de este tipo de fórmulas es que su contenido proteico ha sido sometido a procesos de calentamiento e hidrólisis enzimática con el objetivo de reducir su alergenicidad. A diferencia de los hidrolizados extensos o de alto grado, los hidrolizados parciales están contraindicados en niños con un diagnóstico de alergia a las proteínas de leche de vaca ya que contienen péptidos cuyo peso molecular oscila entre 4.000-10.000 daltons por término medio que con una alta probabilidad pueden desencadenar una reacción alérgica en niños sensibilizados.⁽⁸⁾ Están diseñadas para el consumo de lactantes sanos, siendo menos caras y más agradables en el sabor que los hidrolizados

extensos. Inicialmente comercializadas para la prevención de la alergia alimentaria, con el tiempo parecen haberse focalizado más en el tratamiento de problemas digestivos menores tales como el cólico del lactante, el estreñimiento o el reflujo gastroesofágico y para los que, acompañando a la hidrólisis parcial de las proteínas, presentan modificaciones en otros componentes (disminución en la cantidad de lactosa, ácido palmítico en posición beta, adición de un espesante, prebióticos y/o probióticos) aunque no existen estudios científicos serios que demuestren la eficacia de estas modificaciones en dichas patologías⁽⁹⁾

En relación al tipo de proteína, la mayoría sólo contienen proteínas séricas, de mejor sabor que las caseínas y que favorecen un vaciamiento gástrico más rápido. Existe la creencia de que al estar parcialmente hidrolizadas, pueden digerirse mejor, aunque en realidad no existe evidencia científica que lo demuestre ni que la absorción y utilización del componente nitrogenado sea mayor.⁽⁹⁾

Preguntas más frecuentes en relación al empleo de fórmulas parcialmente hidrolizadas

No conviene olvidar que la mejor opción en la alimentación del lactante es la lactancia materna (LM). Sólo cuando no es posible efectuarla de forma exclusiva, se plantea la cuestión de qué fórmula es la que ofrece mejores efectos a corto y largo plazo en el área de la prevención de las enfermedades alérgicas y la DA en particular.

1. ¿Hasta qué punto son fiables los resultados que tenemos?

El papel de las fórmulas hidrolizadas parciales en la prevención de las enfermedades alérgicas y la DA ha sido estudiado por diferentes autores aunque el análisis de los datos obtenidos en dichos estudios no resulta fácil debido a que muchos de ellos carecen de una buena metodología. Varios de ellos establecen el diagnóstico de DA sin ser necesario el examen físico del investigador y siendo suficiente con la descripción de los síntomas por parte de la familia mediante formulario o el diagnóstico por otro médico no perteneciente al estudio.⁽¹⁰⁻¹⁴⁾ Otros no especifican con detalle la composición de la fórmula empleada, no refieren los datos de adherencia y tolerancia a la misma o no tienen en cuenta la exposición a otros factores que pueden influir en el desarrollo de DA tales como la exposición al humo del tabaco o la diversificación del resto de la alimentación.^(15,16) En uno de ellos inicialmente se compara el uso de una fórmula de soja con fórmula convencional (FC) y posteriormente cuando ya lleva incluidos 97 pacientes, añade como tercera fórmula a estudiar la FHps (14) e incluso tres estudios efectuados por un mismo grupo, y sobre cuyos resultados inicialmente se basaron algunas revisiones y recomendaciones, finalmente han sido desechados por no poderse validar sus resultados en una posterior revisión.⁽¹⁷⁾

Es por ello que la mayoría de las revisiones y meta-análisis resaltan la dificultad en obtener conclusiones claras y se basan especialmente en los datos obtenidos de 4 estudios considerados de mayor calidad y que tienen una población de estudio y/o un diseño similar. (TABLA I)

Tabla I: estudios de alta-moderada calidad sobre el empleo de fórmulas parcialmente hidrolizadas para la prevención de la dermatitis atópica

Referencia	Diseño de estudio	Población de estudio	Lactancia materna	Alimentación complementaria
Vandenplas (18,19)	Randomizado Doble ciego	2 AF -FHps n 28 -FC n 30	No	0-4 m: fórmula 4 m: manzana rallada >6 m: diversificación, sin limitaciones
Marini (21)	Randomizado Doble ciego	2 AF -FHps n 41 -FC n 43	Si	0-5 m: LM +/- fórmula 5-12 m: alimentos hipoalergenic. >12 m: Dieta sin restricciones
Chan (23)	Randomizado	1 AF -FHps n 53 -FC n 57	No	0-4 m: fórmula >4 m: diversificación sin limitaciones
Von Berg (24)	Randomizado Doble ciego	1 AF -FHps n 241 -FC n 256	Si	0-4: LM +/- fórmula >4 m: diversificación, sin limitaciones

AF: antecedentes familiares de primer grado con atopia. FHps: hidrolizado parcial de proteínas séricas. FC: fórmula convencional. LM: lactancia materna

-El primero es un estudio belga ^(18,19) que muestra una menor incidencia de DA a los 3 años en lactantes de riesgo alimentados con FHps frente a los que reciben FC aunque no compara estadísticamente ambos grupos. **Szajewska y Horvath** la realizan posteriormente sin encontrar diferencias significativas en términos de riesgo relativo (RR) con un intervalo de confianza (IC) de 95% ni al año (RR 0,46; IC 0,13-1,60) ni a los 36 meses (RR 1,07; IC 0,43-2,67). ⁽²⁰⁾

-**Marini** efectúa un estudio de intervención, en Italia, con un seguimiento hasta los 3 años de 279 lactantes de riesgo que no pueden mantener la LM exclusiva en los primeros 5 meses. ⁽²¹⁾ 48 reciben una FHps, 47 una FC, 32 lactancia mixta con FHps y 28 lactancia mixta con FC. Posteriormente, todos reciben una dieta hipoalergénica hasta el año de edad junto con medidas preventivas ambientales. Si bien el número de casos de DA hasta los 3 años es menor en los que reciben FHps comparado con los que reciben FC, la incidencia acumulada de DA entre los diferentes grupos, calculada en un análisis posterior, no muestra diferencias significativas (al año: RR 0,48; CI 0,13-1,78 y a los 3 años RR 0,42; CI 0,14-1,26). ⁽²²⁾

-**Chan** publica en el año 2002 un estudio llevado a cabo en Singapur con 110 niños, todos ellos alimentados desde el principio con lactancia artificial, de los que 53 reciben FHps y 57 FC de forma exclusiva durante los primeros 4 meses ⁽²³⁾. El tipo de alimentación que llevan a cabo en este periodo de intervención es conocida por los padres pero no así por los médicos que realizan el seguimiento, pasando a partir de los 4 meses a efectuar la introducción de la alimentación complementaria sin restricciones excepto por el tipo de fórmula recibida. El periodo de seguimiento se prolonga hasta 30 meses y los resultados obtenidos son evaluados teniendo en cuenta diversos factores que potencialmente pueden originar confusión (nivel socioeconómico, ambiente familiar, presencia de mascotas, uso de aire acondicionado). Sin embargo otros factores que también pueden influenciar el desarrollo y evolución de la DA tales como la introducción de alimentos no se especifican ni se valoran.

Los datos reflejan una reducción significativa en el riesgo de DA a lo largo de los dos primeros años en el grupo que recibe FHps y una menor incidencia acumulada en dicho periodo de seguimiento (odds ratio 0,20, p 0,011 a los 3 meses; odds ratio 0,37, p 0,019 a los 2 años) sin constatar diferencias en la incidencia del resto de manifestaciones atópicas (rinitis y urticaria)

-Por último, el estudio **GINI** (The German Infant Nutritional Intervention) es un proyecto diseñado y llevado a cabo en Alemania para testar la eficacia relativa de tres fórmulas hidrolizadas frente a la FC en el campo de la prevención de manifestaciones alérgicas en niños de riesgo. ⁽²⁴⁾

Es un estudio, de gran importancia, no solo por su diseño sino también por la amplia población de estudio

formada por 2.252 lactantes a los que, en el caso de no poder mantener la LM exclusiva, se les asigna mediante randomización a tomar durante los primeros 4 meses de vida: FHps, FC, hidrolizado extenso de caseína (FHc) o un hidrolizado extenso de proteínas séricas (FHs).

Al igual que en el estudio de Marini, no es criterio de exclusión el estar con LM. De hecho, en torno al 42% de los lactantes la recibieron de forma exclusiva en los primeros 4 meses, siendo el resto (1249) los que en realidad forman la población a estudiar. No se especifica sin embargo la cantidad y duración de la LM antes de comenzar con la lactancia artificial en los diferentes grupos aunque la alimentación complementaria sí se efectúa de forma controlada, a partir de los 4-6 meses y evitando la introducción de leche de vaca, huevo, pescado, soja, tomate y cítricos en el primer año.

La incidencia de DA al año en el grupo que consume FHps es menor comparado con la FC cuando se efectúa un ajuste con factores implicados también en el desarrollo de la DA tales como el sexo, la exposición al tabaco y la existencia de DA en los antecedentes familiares (odds ratio 0,56 IC 0,32-0,99). Tanto la FHc como la FHps reducen al año de edad la incidencia de DA más del 50%, especialmente en los que no presentan antecedentes familiares de DA, postulando la posibilidad de que el efecto preventivo de la intervención nutricional sea más pronunciado en niños sin carga genética importante. En presencia de antecedentes familiares de DA solo la FHc reduciría el riesgo respecto al uso de FC. Esta tendencia se mantiene a los 3 años, momento en el que la incidencia acumulada de DA en el grupo que recibe FHps continúa siendo menor respecto al que recibe FC e igualmente la significación persiste cuando se ajusta nuevamente con las variables antes mencionadas (Odds ratio 0,60 CI 0,37-0,97) ⁽²⁵⁾

Publicaciones posteriores reflejan que el efecto preventivo de las FHc y FHps sobre la DA parece prolongarse hasta los 10 años, estando pendientes de publicación los referentes a los 15 de evolución. Estos datos deben ser analizados de forma más cuidadosa ya que refieren una alta tasa de abandonos (64,4%) y difieren en algunos detalles respecto al diseño inicial del estudio realizado hasta los 3 años, de tal manera que a partir de esta edad la información se obtiene mediante encuesta a los padres, con el posible sesgo que ello puede conllevar. ^(26,27) Si bien no aporta datos sobre el tipo de DA que se previene en relación a la intensidad (leve, moderada o severa), sí ofrece información sobre el tipo en relación a la edad de inicio y su duración posterior, de tal forma que revela diferencias entre los grupos en los casos de DA persistente (aparición de los síntomas en los primeros 2 años, con persistencia hasta los 5-6 años de edad), siendo menor en los que reciben FHc o FHps. No hay variaciones en los otros tipos de DA, esto es: DA de inicio precoz (por debajo de 2 años), DA de inicio tardío (entre 2-6 años), DA persistente hasta los 3-4 años y DA intermitente, en los que la

evolución parece mostrarse independiente del tipo de fórmula empleada.⁽²⁷⁾

Las primeras revisiones sobre el papel de las fórmulas hidrolizadas en la prevención de enfermedades alérgicas concluyen que el uso de hidrolizados (extensos y parciales) hasta los 4-6 meses son alternativas apropiadas a la LM para la prevención de enfermedades alérgicas en lactantes de riesgo, enfatizando que dicho efecto preventivo es más notorio en la DA.^(20,22,28,29) Adjunta uno de ellos una comparación entre hidrolizados extensos y parciales sin apreciar beneficios con el uso de los primeros respecto a los segundos excepto en la incidencia acumulada de enfermedades alérgicas entre 0-36 meses.⁽²⁰⁾

No obstante, a pesar de todo lo referido, posteriores revisiones con criterios más rigurosos en los estudios sujetos a análisis, ofrecen una conclusión mucho más cauta y menos categórica que remarca la limitada evidencia que existe sobre este tema que se limita casi en exclusividad a los resultados de los 4 estudios referidos anteriormente como de mayor calidad metodológica⁽³⁰⁾ En 2010, Alexander engloba los datos sobre incidencia acumulada de DA hasta los 36 meses de edad de dichos estudios basándose en que todos ellos tienen diseño, criterios diagnósticos y seguimiento similares (son randomizados, en población de riesgo, incluyen como objetivo evaluar la incidencia de DA con criterios diagnósticos rigurosos y controlan el factor de LM, bien estableciéndolo como criterio de exclusión o incluyéndolo en el análisis estadístico posterior como posible factor de confusión). Como resultado de dicha valoración conjunta encuentra diferencias estadísticamente significativas en cuanto a incidencia acumulada de DA ya desde los 6 meses de edad (26 casos de 384 lactantes en el grupo de FC frente a 7 de 365 en el de FHps) que se mantiene a los 12 (72 de 384 frente a 35 de 365.), 24 (78 de 383 frente a 41 de 364) y 36 meses (96 de 370 frente a 60 de 350)⁽³¹⁾

Siguiendo esta línea de cautela, **the US Food and Drug Administration** (FDA) realiza una excelente revisión centrada de forma exclusiva en analizar la evidencia científica publicada sobre el empleo de las FHps en la prevención de la DA hasta los 3 años de edad en lactantes de riesgo. En ella concluye literalmente: “hay una limitada evidencia científica de que para lactantes sanos que no reciben LM exclusiva y que tienen antecedentes familiares de atopia, la alimentación con un FHps hasta los 4 meses de edad en vez de con una FC puede reducir el riesgo de desarrollo de DA a lo largo del primer año de vida y hasta los 3 años de edad”, reiterando la necesidad de conseguir más datos mediante estudios amplios, de alta calidad metodológica que puedan contrastar y validar los obtenidos en el estudio GINI.⁽³²⁾

2-¿Es extrapolable el beneficio obtenido con un hidrolizado a otro de diferente marca comercial, cuya hidrólisis y composición son diferentes?

Mucho se ha discutido sobre cuál sería el principal mecanismo de actuación de los FHps. A diferencia de los hidrolizados extensos, no ocasionan una disminución en la sensibilización por lo que probablemente evitar la exposición antigénica no sea un factor implicado en su mecanismo de acción. Como alternativa se especula con la posibilidad de que una hidrólisis parcial permita el que permanezcan intactos ciertos péptidos con propiedades inmunomoduladoras, favorecedores de fenómenos de tolerancia inmunológica o con propiedades antimicrobianas. En este caso, el método empleado para obtener la hidrólisis resultaría de gran importancia ya que sería determinante en las características de los péptidos resultantes, más allá de su peso molecular. Además hay que considerar que otros componentes de las fórmulas, oligosacáridos, ácidos grasos omega 3 y algunas cepas probióticas pueden tener también propiedades inmunomoduladoras y potenciar en mayor o menor medida el efecto preventivo. Es por ello que la **EAACI** (European Academy of Allergy and Clinical Immunology) en sus recomendaciones hace hincapié en que la evaluación de la eficacia de las fórmulas debería efectuarse en base, no tanto al tipo de proteína que contienen (caseínas o proteínas séricas), sino a marcas comerciales⁽³³⁾

3-¿Hasta qué punto merece la pena el posible efecto preventivo conseguido sobre la DA?

En todos los estudios existe una constante común y es que el empleo de FHps no tiene efectos preventivos sobre el asma, la rinitis alérgica y la sensibilización a alérgenos. ¿Justifica entonces el potencial efecto preventivo sobre la DA el empleo de las FHps?. La respuesta debe plantearse teniendo en cuenta que los beneficios serán variables en función de la región, la tasa de LM, la prevalencia de DA y la severidad de la misma.

Una estimación sobre el impacto económico que el uso de una FHps comparada con una FC ofrecería en 5 países europeos (Dinamarca, Alemania, Suiza, Francia y España) ha sido recientemente publicada. Toma como base las estimaciones de prevención publicadas hasta el momento e incluye variables sobre pérdidas de tiempo e ingresos para las familias, utilización de recursos del Sistema Sanitario y los costos asociados con el tratamiento de la DA. Los resultados referidos al coste-beneficio en nuestro país arrojan un efecto positivo en todas ellas.⁽³⁴⁾

4-¿Es seguro el uso de hidrolizados en población sana?

Se especula por parte de algunos autores que los hidrolizados extensos podrían ocasionar una falta de inducción de tolerancia y a largo plazo ocasionar un incremento en el riesgo de desarrollo de alergia. No hay sin embargo, ningún trabajo hasta la fecha que haya comunicado efectos negativos con el uso de hidrolizados en población sana, ni desde el punto de vista nutricional (parámetro especialmente controlado en el estudio GINI) ni desde el punto de vista evolutivo (si bien no

hay una reducción de la prevalencia de asma, tampoco hay un incremento estadísticamente significativo de la misma en los grupos que emplean FHps respecto a los que emplean FC).⁽³⁵⁾

5. ¿Son las recomendaciones actuales sobre la alimentación en el primer año de vida para la prevención de enfermedades alérgicas las adecuadas?

Prácticamente solo hay dos medidas preventivas que de forma unánime todas las Sociedades Científicas recomiendan. Una es evitar la exposición al humo de tabaco tanto en la gestación como en la lactancia y

otra mantener la LM exclusiva en los primeros meses de vida⁽³⁶⁾. Considerada la forma de alimentación más adecuada de cualquier lactante sano, las dudas surgen cuando no es posible mantenerla: ¿cuál es la alternativa mejor?, ¿qué tipo de fórmula?, ¿durante cuánto tiempo?, ¿en qué tipo de niños?, ¿con qué otras medidas preventivas?.

Si bien inicialmente las diferentes Sociedades Científicas realizaban recomendaciones bastante diferentes, en la actualidad, tras las últimas revisiones publicadas resultan muy parecidas^(33,37,38) (TABLA II)

Tabla II: Recomendaciones actuales sobre la alimentación durante el primer año de vida para la prevención de las enfermedades alérgicas

	ESPGHAN/EAACI ^(33,37)	AAP ⁽³⁸⁾
Definición de lactante de alto riesgo	Un familiar de primer grado con atopia	Dos familiares de primer grado con atopia
Dieta de exclusión de alimentos en el embarazo	No recomendada Existen riesgos nutricionales sin evidencia de beneficios	2000: No recomendada, con la posible excepción de exclusión del cacahuete 2008: No recomendada No hay evidencias que avalen la exclusión del cacahuete en la dieta
Dieta de exclusión en la madre durante la LM	No recomendada Existen riesgos nutricionales sin evidencia de beneficios	2000: Dieta de exclusión de cacahuete y nueces. Considerar exclusión de huevo, leche de vaca y pescado. 2008: No recomendada
LM exclusiva	Recomendable durante 4-6 meses	2000: 6 meses 2008: Recomendable durante 4-6 meses
Empleo de hidrolizados	Fórmulas de alergenidad reducida (hidrolizados extensos) hasta los 4-6 meses como sustituto/suplemento de la LM	Hidrolizados extensos o en su defecto, hidrolizados parciales hasta los 4-6 meses como sustituto/suplemento de la LM. Existen solo algunas evidencias de que el uso de FHps disminuye/retrasa la DA.
Empleo de fórmulas de soja	No recomendado	No recomendado
Comienzo de diversificación de la alimentación	No antes de los 4-6 meses	2000: A partir de los 6 meses 2008: No antes de los 4-6 meses
Retraso en la introducción de alimentos	No recomendado No hay evidencias de que modificaciones dietéticas más allá de los 6 meses tengan efecto preventivo.	2000: leche de vaca al año, huevo a los 2 años, cacahuete, nueces y pescado a los 3 años 2008: No hay evidencias que avalen el retraso en la introducción del huevo, pescado y alimentos que contengan proteína de cacahuete

ESPGHAN European Society of Pediatric Gastroenterology and Nutrition EAACI European Academy of Allergology and Clinical Immunology
AAP American Academy of Pediatrics
LM lactancia materna. FHps: hidrolizados sericos parciales

Centrándonos solo en el empleo de las FHps todas las Sociedades Científicas mantienen que existe cierta evidencia de que su uso en los primeros 4-6 meses de vida puede tener un efecto preventivo a medio y largo plazo sobre la DA pero no hay suficientes datos todavía para recomendar el uso de hidrolizados parciales en la prevención de la misma de forma sistemática.

No debemos olvidar, por último, que todas estas medidas preventivas reseñadas se focalizan exclusivamente en la denominada población de riesgo definida sólo en base a la historia familiar, a pesar de que existe un porcentaje importante de niños que desarrollan alergia y DA sin tener antecedentes de atopia. ¿Disminuiría el porcentaje de casos aun más si se realizaran medidas preventivas en la población general? Desgraciadamente, como viene siendo una constante en este tema, no hay estudios correctamente diseñados que puedan responder a esta pregunta y por lo tanto seguimos sin saber si se obtendrían resultados diferentes con la aplicación de estrategias de prevención más amplias.

Bibliografía

1. Martorell A, Febrer MI, Rodríguez M. Dermatitis crónicas en Pediatría. Dermatitis atópica. Dermatitis de contacto. En: Martín Mateos MA ed. Tratado de Alergología Pediátrica. Madrid. Ergon 2011. Pg 179-198.
2. Hanifin JM, Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol* 1980;92: 44-47
3. Nieto A, Mazon A, Martín-Mateos MA, Plaza AM, Garde J, Alonso E et al. Pediatric allergy and immunology in Spain. *Pediatr Allergy Immunol* 2011; 22: 742-50.
- 4 Morales M, García-Marcos L, Kogan MD, Costa J, Martínez A, Aguinaga I et al. Diet and prevalence of Atopic Eczema in 6 to 7-year-old Schoolchildren in Spain: ISAAC Phase III. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2010; 20(6): 469-475.
5. Chehade M, Mayer LI. Oral tolerance and its relation to food hypersensitivities. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 3-12
6. Heine RG, Tang MLK. Dietary approaches to the prevention of food allergy. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2008; 11: 320-328
7. Grimshaw KEC, Allen K, Edwards CA, Beyer K, Boulay A, Van der Aa LB et al. Infant feeding and allergy prevention: a review of current knowledge and recommendations. A EuroPrevall state of the art paper. *Allergy* 2009; 64: 1407-16.
8. Host A, Halken S. Hypoallergenic fórmulas- when, to whom, and how long: after more than 15 years we know the right indication. *Allergy* 2004; 59 (suppl 78): 45-52.
9. Berseth CL, Mitmesser SH, Ziegler EE, Marunycz JD, Vanderhoof J. Tolerance of a standard intact protein formula versus a partially hydrolyzed formula in healthy, term infants. *Nutrition J* 2009; 8: 27
10. Exl BM, Deland U, Secretin MC, Preysch U, Wall M, Shmerling DH. Improved general health status in an selected infant population following an allergen-reduced dietary intervention programme: the ZUFF-STUDY-PROGRAMME. Part II: infant growth and health status to age 6 months. *Zug-FrauenFeld. Eur J Nutr* 2000; 39(4): 145-156
11. Vandenplas Y, Deneyer M, Sacre L, Loeb H. Preliminary data on a field study with a new hypoallergenic formula. *Eur J Pediatr* 1988; 148 (3): 274-277.
12. D'Agata A, Betta P, Sciacca P, Morano C, Praticó G, Curreri R et al. Role of dietary prevention in newborns at risk for atopy. Results of a follow-up study. *Pediatr Med Chir* 1996; 18(5): 469-472.
13. Willems R, Duchateau J, Magrez P, Denis R, Casimir G. Influence of hypoallergenic milk formula on the incidence of early allergic manifestations in infants predisposed to atopic diseases. *Ann Allergy* 1993; 71(2): 147-150.
14. Lowe AJ, Hosking CS, Bennett CM, Allen KJ, Aseirad C, Carlin JB et al Effect of a partially hydrolyzed whey infant formula at weaning on risk of allergic disease in high-risk children: a randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128: 360-5.
15. Chirico G, Gasparoni A, Ciardelli L, De Amici M, Colombo A, Rondini G. Immunogenicity and antigenicity of a partially hydrolyzed cow's milk formula. *Allergy* 1997; 52(1): 82-88
16. De Seta L, Siani P, Cirillo G, Di Gruttola M, Cima-duomo L, Coletta S. The prevention of allergic diseases with a hypoallergenic formula: a follow-up at 24 months. The preliminary results. *Pediatr Med Chir* 1994; 16(3): 251-4.
17. Chandra RK. Five year follow-up of high-risk infants with family history of allergy who were exclusively breast-fed or fed partial whey hydrolysate, soy and conventional cow's milk fórmulas. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997; 24(4): 380-88.
18. Vandenplas Y, Hauser B, Van den Borre C, Sacre L, Dab I. Effect of a whey hydrolysate prophylaxis of atopic disease. *Ann Allergy* 1992; 68(5): 419-424
19. Vandenplas Y, Hauser B, Van den Borre C, Clybouw C, Mahler T, Hachimi-Idrissi S et al. The long-term effect of a partial whey hydrolysate formula on the prophylaxis of atopic disease. *Eur J Pediatr* 1995; 154(6): 488-494.
20. Szajewska H, Horvath A. Meta-analysis of the evidence for a partially hydrolyzed 100% whey formula for the prevention of atopic diseases. *Curr Med Res Opin* 2010; 26: 423-37.
21. Marini A, Agostoni M, Motta G, Mosca F. Effects of a dietary and environmental prevention programme on the incidence of allergic symptoms in high atopic risk infants: three years' follow-up. *Acta Paediatr Suppl* 1996; 414: 1-21.

- 22.** Alexander DD, Cabana MD. Partially hydrolyzed 100% whey protein infant formula and reduced risk of atopic dermatitis: a meta-analysis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010; 50: 422-430.
- 23.** Chan YH, Shek LPC, Quak MAWSH, Lee BW. Use of hypoallergenic formula in the prevention of atopic disease among Asian children. *J Paediatr Child Health* 2002; 38: 84-88
- 24.** Von Berg A, Koletzko S, Grübl A, Filipiak-Pittroff B, Wichmann HE, Bauer CP, et al. The effect of hydrolyzed cow's milk formula for allergy prevention in the first year of life: the German Infant Nutritional Intervention Study, a randomized double-blind trial. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: 533-40.
- 25.** Von Berg A, Koletzko S, Filipiak-Pittroff B, Laubereau B, Grübl A, Wichmann HE et al. Certain hydrolyzed fórmulas reduce the incidence of atopic dermatitis but not that of asthma: three-year results of the German Infant Nutritional Intervention Study. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 718-725.
- 26.** Von Berg A, Filipiak-Pittroff B, Kramer U, Link E, Bolrath C, Brockow I, et al. GINIplus study group. Preventive effect Office hydrolyzed infant fórmulas persists until age 6 years: long-term results from The German Infant Nutritional Intervention (GINI). *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121: 1442-7.
- 27.** Von Berg A, Filipiak-Pittroff B, Kramer U, Hoffmann B, Link E, Beckmann C et al. Allergies in high-risk schoolchildren after early intervention with cow's milk protein hydrolysates: 10 years results from the German Infant Nutritional Intervention (GINI) study. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 131: 1565-73.
- 28.** Hays T, Wood RA. A systematic review of the role of hydrolyzed infant fórmulas in allergy prevention. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2005; 159: 810-6.
- 29.** Osborn DA, Sinn J. Fórmulas containing hydrolyzed protein for prevention of allergy and food intolerance in infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 18: CD003664.
- 30.** Osborn DA, Sinn J. Fórmulas containing hydrolyzed protein for prevention of allergy and food intolerance in infants (Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2009: CD003664.
- 31.** Alexander DD, Schmitt DF, Tran NL, Barraj LM, Cushing CA. Partially hydrolyzed 100% whey protein infant formula and atopic dermatitis risk reduction: a systematic review of the literature. *Nutr Rev* 2010; 68(4): 232-245.
- 32.** Chung CS, Yamini S, Trumbo PR. FDA'Health Claim Review: whey-protein partially hydrolyzed infant formula and atopic dermatitis. *Pediatrics* 2012; 130(2): e408-e414.
- 33.** Host A, Halken S, Muraro A, Dreborg S, Niggemann B, Aalberse R et al. Dietary prevention of allergic diseases in infants and small children. *Pediatr Allergy Immunol* 2008; 19: 1-4.
- 34.** Spieldenner J, Belli D, Dupont C, Haschkea F, Iskedjian M, Nevot Falcó S et al. Hydrolyzed 100% whey-based infant formula and the prevention of atopic dermatitis: comparative pharmaco-economic analyses. *Ann Nutr Metab* 2011; 59(suppl 1): 44-52
- 35.** Rzehak P, Sausenthaler S, Koletzko S, Reinhardt D, Von Berg A, Krämer U et al. Long-term effects of hydrolyzed protein infant fórmulas on growth-extended follow-up to 10 y of age: results from the German Infant Nutritional Intervention (GINI) study. *Am J Clin Nutr* 2011; 94 (suppl): 1803S-7S.
- 36.** Yang YW, Tsai CL, Lu CY. Exclusive breastfeeding and incident atopic dermatitis in childhood: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Br J Dermatol* 2009; 161: 373-383.
- 37.** Joint statement of the European Society for Paediatric Allergology and Clinical Immunology (ESPACI) Committee on Hypoallergenic Fórmulas and European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) Committee on Nutrition. Dietary products used in infants for treatment and prevention of food allergy. *Arch Dis Child* 1999; 81: 80-4.
- 38.** Greer FR, Sicherer SH, Burks W. Committee on Nutrition and Section on Allergy and Immunology. Effects of early nutritional interventions on the development of atopic disease in infants and children: the role of maternal dietary restriction, breastfeeding, timing of introduction of complementary foods, and hydrolyzed fórmulas. *Pediatrics* 2008; 121: 183-91.