



CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL
Dirección de Farmacoepidemiología
Área de Medicamentos y Terapéutica Clínica
Información de Medicamentos

Año: 2009

Número 10

ISSN: 1659-3812

Boletín Terapéutico

Contenido

Protocolo para uso Institucional de Fórmula Enteral de Nutrientes Complejos con Proteína de Soya

- I. Introducción.
 - II. Marco conceptual.
 - III. Consideraciones para uso clínico de la fórmula con proteína de soya.
 - IV. Recomendaciones para uso Institucional.
 - V. Referencias bibliográficas.
- Anexo I: Protocolo para uso de fórmula enteral de nutrientes complejos con proteína de soya en la CCSS.
- Anexo II: Fundamento para la utilización de otras fórmulas en menores de 6 meses y niños de pretérmino con peso menor de 1800 gramos.
- Anexo III: Fórmulas de soya.



CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL
GERENCIA MÉDICA
COMITÉ CENTRAL DE FARMACOTERAPIA

**PROTOCOLO PARA USO INSTITUCIONAL DE FÓRMULA ENTERAL
DE NUTRIENTES COMPLEJOS CON PROTEÍNA DE SOYA**

La *leche materna* constituye la fuente óptima para la nutrición de lactantes y niños pequeños; por lo tanto, los esfuerzos institucionales deben dirigirse a favorecer el uso de este recurso materno como prioridad.

Contenido:

- I. Introducción
- II. Marco conceptual
- III. Consideraciones para uso clínico de la fórmula con proteína de soya
- IV. Recomendaciones para uso institucional
- V. Referencias bibliográficas

Anexo I: Protocolo para uso de Fórmula enteral de nutrientes complejos con proteína de soya en la CCSS

Anexo II: Fundamento para la utilización de otras fórmulas en menores de 6 meses y niños de pretérmino con peso menor de 1800 gramos.

Anexo III: Fórmulas de soya.

Preparado por: COMISIÓN INSTITUCIONAL PARA EL CRITERIO TÉCNICO EN EL USO DE LA FORMULA CON PROTEÍNA DE SOYA. Informe final: octubre de 2008.

ESTE PROTOCOLO FUE PRESENTADO A LA GERENCIA MÉDICA, ANALIZADO POR EL COMITÉ CENTRAL DE FARMACOTERAPIA EN SESIONES 2007-43 Y 2008-43, Y AVALADO PARA SU IMPLEMENTACIÓN INSTITUCIONAL EN SESIÓN 2009-24.



I. INTRODUCCIÓN

La Caja Costarricense del Seguro Social (CCSS) cuenta en su Lista Oficial de Medicamentos (LOM) con LA FÓRMULA ENTERAL DE NUTRIENTES COMPLEJOS CON PROTEÍNA DE SOYA, la cual está disponible para uso restringido en caso de *Alergia a las proteínas de la leche de vaca en niños menores de 1 año* y para prescripción exclusiva de especialistas en *Alergología y Pediatría*.

A pesar de tales especificaciones de la Lista Oficial de Medicamentos (LOM) y en detrimento de la lactancia materna, tanto en la CCSS como en el ámbito extrainstitucional se ha percibido un manejo complaciente del producto, una falta de claridad en el diagnóstico (entre alergia a la leche de vaca e intolerancia a la lactosa) y una tendencia al favorecimiento de su utilización; por ello, en el TALLER DE ACTUALIZACIÓN EN LACTANCIA MATERNA realizado el 27 y 28 de octubre de 2005 fueron emitidas una serie de recomendaciones para optimizar el uso de la fórmula de soya, las cuales se remitieron a la Presidencia Ejecutiva de la CCSS.

Al efecto, la Gerencia de División Médica procedió con algunas consultas a diversos especialistas y finalmente nombró una Comisión *ad hoc* para que analizara y emitiera criterio técnico con recomendaciones, sobre la utilización de la fórmula de soya en la CCSS.

La Comisión fue integrada por los siguientes especialistas:

- *Dra. María de los Angeles Yock Ruiz*, Pediatra, Jefe Clínica del Servicio de Pediatría del Hospital Max Peralta, Cartago.
- *Dr. Robert Moya Vásquez*, Pediatra, Area de Salud Integral de las Personas.
- *Dra. Sonia Chaves Quirós*, Pediatra, Area de Salud Integral de las Personas.
- *Dr. Mario Almendares Lugo*, Pediatra, Jefe del Servicio de Pediatría Hospital San Ramón.
- *Dr. Víctor Cambroner Rodríguez*, Gastroenterólogo Pediatra, Hospital Nacional de Niños.
- *Dra. Desirée Sáenz Campos*, Médica, Farmacóloga Clínica, Asesoría Terapéutica, Area de Medicamentos y Terapéutica Clínica, Dirección de Farmacoepidemiología.
- *Licda. Pilar de la O Castro*, Nutricionista, Subjefe del Servicio de Nutrición, Hospital Nacional de Niños.

Luego de once sesiones donde se analizaron una serie de insumos técnicos: ficha técnica del medicamento código 1-10-50-75-30, reporte quinquenal del consumo y costo institucional de la fórmula, Normativa de la Lista Oficial de Medicamentos 2006, circular CCF-1304-07-06 del Comité Central de Farmacoterapia: USO INSTITUCIONAL DE LA LECHE DE SOYA, así como diversas revisiones bibliográficas y discusiones técnicas, se llegó a consolidar un criterio emitiendo las siguientes consideraciones.

II. MARCO CONCEPTUAL

Es necesario aclarar dos conceptos relacionados que podrían confundirse con la alergia a la proteína de leche de vaca, los cuales son: alergia alimentaria e intolerancia alimentaria.

Alergia alimentaria: Una respuesta anormal o exagerada de carácter inmunológico a las proteínas alimentarias específicas que resultan en síntomas.

Intolerancia alimentaria: Una respuesta fisiológica anormal a un alimento o aditivo alimenticio ingerido, como resultado de mecanismos no inmunológicos (Burks et al 2001).



II. 1. Alergia a la proteína de la leche de vaca

II.1.1. Aspectos generales

La **alergia** a la proteína de la leche de vaca es una reacción adversa que resulta entre la interacción entre una o más proteínas de la leche de vaca (típicamente la beta lacto globulina o a la caseína) y uno o más mecanismos inmunes. Los dos principales mecanismos son: reacciones mediadas por IgE y reacciones no mediadas por IgE (por vía celular o por inmunocomplejos circulantes, reacciones tipo III ó IV) (Burks et al 2001).

La **intolerancia** a la leche de vaca es otra reacción a las proteínas de la leche de vaca, en la cual no se puede demostrar un mecanismo inmunológico (Burks et al 2001); **no** tiene relación con la intolerancia a la lactosa.

Como **manifestaciones clínicas** puede cursar con mala absorción intestinal asociada con anorexia, pérdida de peso, falla para progresar, vómitos esporádicos e irritabilidad. Su diagnóstico diferencial es amplio y se hace por descarte de otras patologías (Tormo 2000). A pesar de las pruebas de apoyo para el diagnóstico, puede ser difícil la diferenciación entre alergia e intolerancia a la proteína de leche vaca, aunque el manejo tiende a ser similar.

Se ha descrito que hasta un 60 % de los niños y niñas con **alergia/intolerancia** a la proteína de la leche de vaca, también son alérgicos a la proteína del frijol de soya (Magazzu y Scoglio 2002, Badger et al 2002).

II.1.2. Prevalencia

Se ha informado que la prevalencia a la alergia a la proteína de la leche alcanza un 0.5 a 7.5 % de la población pediátrica, aunque los reportes son variables en los diferentes estudios (Magazzu y Scoglio 2002).

II.1.3. Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones por **alergia** a la proteína de la leche de vaca se pueden dividir según el sistema que afecte o el tiempo en que aparecen los síntomas una vez presentado el contacto con la proteína de la leche de vaca (Bahna 2000, Giner y Lebrero 2002, Magazzu y Scoglio 2002, Merrill y Jackson 2005). La sintomatología crónica es característica de la intolerancia a la proteína de la leche de vaca.

- **Gastrointestinales:** son los síntomas más frecuentes (50-80%), pueden aparecer unas horas después del contacto o de manera más tardía con tendencia a la cronicidad. Generalmente, aparecen como síntomas únicos.
1-Mediadas por IgE: vómitos en proyectil, diarrea de tipo súbito, cólicos abdominales.
- 2-No mediadas por IgE: sangrado rectal, gastroenteropatía eosinofílica, enterocolitis, enteropatía perdedora de proteínas, reflujo gastroesofágico sin respuesta al tratamiento usual y constipación crónica (Brow 2002).
- **Reflujo gastroesofágico patológico:** Muchos de los síntomas del reflujo gastroesofágico patológico coinciden con manifestaciones de la alergia (De Boussieu y Matarazzu 1997). Esta condición se ha reportado hasta en los 50% de los niños y niñas afectados por la alergia (Merrill y Jackson 2005). Por lo tanto, como parte del abordaje se ha considerado ante la ausencia de respuesta a un tratamiento y medidas anti-reflujo la suspensión de la



proteína de la leche de vaca al bebe. En el caso del niño amamantado lo indicado es el inicio de una dieta en la madre libre de esta proteína.

- **Cólicos del lactante:** Alrededor del 20% de los niños y niñas sanos tienen cólicos en los primeros 4 meses de vida. Estos se definen como llanto excesivo o irritabilidad en un niño o niña por lo demás sano, durante 3 horas del día, al menos tres días a la semana durante tres semanas. Un 10 a 35% de los lactantes afectados de cólico tienen este tipo de alergia y mejoran con la suspensión de la proteína de la leche de vaca; y en los niños y niñas amamantados, mejoran con la suspensión de la ingesta de la proteína láctea en la dieta de su madre (Merril y Jackson 2005). Es importante destacar que esta situación como síntoma aislado, **no** pone en peligro la vida del niño o niña y es totalmente autolimitada. Los cólicos en el lactante no constituyen una indicación para usar fórmulas libres de la proteína de la leche de vaca y, mucho menos, para suspender la leche materna. Es importante la educación a la familia del niño o niña, para su tranquilidad y confianza en el manejo.
- **Estreñimiento crónico severo:** Se ha asociado el estreñimiento crónico severo en un 68% a la alergia a la proteína de la leche de vaca (Lacono et al 1998). Los niños y niñas afectados mejoran con la suspensión de la proteína de leche de vaca, los niños amamantados mejoran con la suspensión de la proteína de la leche de vaca en la dieta de la madre.
- **Colitis alérgica o eosinofílica:** La colitis alérgica es una causa frecuente de sangrado rectal en niños y niñas por lo demás sanos. Para su diagnóstico se requiere excluir otras patologías, como las fisuras anales y la colitis infecciosa entre otras. En el caso de los niños que se les suspende la proteína de la leche de vaca, la mayoría resuelven el sangrado rectal entre 1 y 5 semanas y en el caso de los niños y niñas alimentados con leche materna cuya madre inicia una dieta libre de la proteína de leche de vaca mejoran entre 2 y 8 semana. Algunos casos son autolimitados y resuelven sin ninguna intervención (Nevin et al 1990, Lake 2000, Stavra et al 2005).
Ante este diagnóstico de colitis alérgica: **NO debe suspenderse la lactancia materna pues los beneficios superan los riesgos. Lo que procede es acoger una dieta de exclusión de la leche de vaca en la madre** (Zeiger 2000).
- **Dermatológicas:** Estas manifestaciones se presentan en un 50 a 60 % de los casos de alergia a la proteína de la leche de vaca. La urticaria y el angioedema son manifestaciones que se presentan en menos de 30 minutos luego de la exposición a la proteína de la leche de vaca. La dermatitis atópica y el eczema son manifestaciones tardías y si se presentan antes de los 4 meses de edad es sugestivo de la presencia de la alergia (De Boussieu y Matarazzo 1997). Otras condiciones dermatológicas (dermatitis seborreica, miliaria, eritema tóxico del recién nacido, escabiosis, entre otras) no están asociadas a esta alergia y pueden presentarse en niños alimentados con leche materna, en estas manifestaciones el tratamiento inicial no implica el cambio en la dieta de la madre o un cambio en la fórmula láctea excepto si no hay respuesta al tratamiento convencional y se haya hecho una prueba terapéutica de suspensión de la proteína de la leche de vaca con franca mejoría del niño (a).
- **Respiratorias:** condiciones como rinitis, tos crónica, sibilancias, otitis media aguda se ha encontrado en un 20 a 30 % de los pacientes con alergia (Brow 2002). Todas estas manifestaciones clínicas son mediadas por IgE. Al igual que en otras manifestaciones, el tratamiento inicial no implica el cambio en la dieta de la madre o un cambio en la fórmula



láctea excepto si no hay respuesta al tratamiento convencional y se haya hecho una prueba terapéutica de suspensión de la proteína de la leche de vaca con franca mejoría del niño o la niña.

- **Reacciones Sistémicas:** Se han descrito reacciones de anafilaxia. Mediada por IgE de aparición aguda, afortunadamente es muy poco frecuente

II.1.4. Diagnóstico

Los elementos que sirven para sospechar o sustentar un diagnóstico de alergia/intolerancia son las siguientes:

- Historia clínica completa y el examen físico con hallazgos compatibles con el cuadro.
- Laboratorio: Se debe contar con el resultado de las siguientes pruebas generales:
 - Hemograma: anemia, eosinofilia.
 - Frotis de Heces: reporte de leucocitos, eosinófilos, eritrocitos y parásitos.
 - Prueba de guayaco.
 - General de orina.
- Pruebas especiales: están indicadas en algunos casos y cuando hay dudas en el diagnóstico. Son realizadas por Alergología:
- Determinación de IgE sérica: nivel elevado en aquellas manifestaciones que son mediadas por la misma.
- RAST (Test radioinmunoabsorbente): Positivo.
- Prueba cutánea o del parche: positiva.
- Endoscopia digestiva y biopsia de tracto digestivo: Está indicada según valoración de Gastroenterología, tomando en cuenta sangrado digestivo, la gastroenteropatía eosinofílica y el reflujo gastroesofágico.

Si la evidencia clínica es sugestiva del diagnóstico y se realizó una prueba terapéutica, aunque las pruebas especiales se reporten negativas, se debe manejar como alergia (AAP 1998, Bock 2000, Ramón 2000, Lake 2000, ESPGHAN 2006).

Se debe descartar otras patologías como reflujo gastroesofágico patológico, fibrosis quística, enfermedad celiaca y enfermedad inflamatoria intestinal, entre otras.

II.2. Intolerancia a la lactosa

II.2.1. Aspectos generales

La intolerancia de lactosa es un síndrome clínico que se caracteriza por uno o más manifestaciones **exclusivamente** gastrointestinales después de la ingestión de alimentos que contengan lactosa. La cantidad de lactosa que causa síntomas varía de individuo a individuo, dependiendo de la cantidad de lactosa consumida, el grado de deficiencia de lactasa, y la forma del alimento en el cual se ingiere la lactosa.

La **mala absorción** de la lactosa es un problema fisiológico que se manifiesta como intolerancia a la lactosa y es atribuible a un desequilibrio entre la cantidad de lactosa ingerida y la capacidad para que la lactasa hidrolice el disacárido.



La deficiencia **primaria** de la lactasa es atribuible a la ausencia relativa o absoluta de la lactasa. Su frecuencia varía según el tipo de etnia. En hispanos algunos estudios reportan hasta de un 50 a un 70 % de prevalencia en adultos (Heyman et al 2006).

La deficiencia **secundaria** de la lactasa es resultado de la lesión del intestino por alguna causa patológica, tal como gastroenteritis aguda, diarrea persistente, crecimiento bacteriano excesivo a nivel intestinal, quimioterapia por cáncer, u otras causas de lesión a la mucosa intestinal y se puede presentar a cualquier edad pero es más común en infancia. Es un evento totalmente **transitorio** y **autolimitado** (Shaw y Davies 1999).

La deficiencia congénita de la lactasa es extremadamente rara y pone en peligro la vida rápidamente.

II.2.2. Prevalencia

En los niños y niñas hispanos menores de 5 años se ha descrito una prevalencia a la intolerancia a la lactosa de un 20 %, éstos presentan deficiencia de lactasa o mal absorción a la lactosa (Swagerty et al 2002). **Es muy raro en niños y niñas menores de 2 a 3 años** (Shaw y Davies 1999). No se dispone de información que reporte esta condición en niños y niñas menores de 1 año.

II.2.3. Manifestaciones clínicas

Las principales manifestaciones clínicas descritas para la intolerancia a la lactosa son: dolor abdominal, flatulencia y diarrea, luego de la ingesta de un alimento con lactosa (Shaw y Davies 1999, Swagerty et al 2002).

II.2.4. Diagnóstico

Los elementos que sirven para sustentar un diagnóstico de **intolerancia a la lactosa** son los siguientes (Shaw y Davies 1999, Heyman et al 2006):

- Manifestaciones clínicas ante la ingesta de alimentos que contengan lactosa.
- pH ácido de las heces menor a 5.5.
- Prueba Hidrógeno exhalado luego de la ingesta de lactosa.
- Sustancias reductoras heces mayor 0.5% o mayor de 2 cruces sugieren mal absorción de lactosa. Recordar que los niños alimentados solo al pecho pueden tener cierta cantidad de lactosa, que no se digiere y dar resultados de sustancias reductoras positivas, que no implica intolerancia a dicho componente, lo cual no amerita la suspensión de la lactancia.

III. CONSIDERACIONES PARA USO CLÍNICO DE LA FÓRMULA CON PROTEÍNA DE SOYA

La fórmula con proteína de soya **no** se debe utilizar en niños y niñas **menores** de 6 meses de edad (Anexo II).



Nunca debe utilizarse para alimentar niños y niñas de pretérmino (con peso menor de 1800 gramos).

La fórmula con proteína de soya se podría utilizar en niños y niñas mayores de los 6 meses de edad con diagnóstico de alergia a la proteína de la leche de vaca, cuando la alergia no es mediada por IgE (donde predominan las manifestaciones respiratorias y cutáneas). Esta fórmula **no** aporta beneficios en caso de síndromes no asociados con IgE, tales como: enterocolitis, proctocolitis, síndrome de mal absorción o esofagitis (AAP 1998, AAP 2000; ESPGHAN, 2006).

Otras condiciones en las cuales se puede utilizar las fórmulas con proteína de soya son:

- **intolerancia persistente y severa a la lactosa,**
- **deficiencia congénita de lactasa (entidad muy rara),**
- **galactosemia.**¹

La fórmula con proteína de soya debe ser usada de forma temporal (transitoria), bajo supervisión médica y para atender necesidades específicas, debido a que ésta conlleva desventajas nutricionales respecto a la lactancia materna y a otras fórmulas para lactantes; además, tiene altas concentraciones de fitatos, aluminio y fitoestrógenos, con efectos a largo plazo que son desconocidos hasta el momento (Irving et al 1998, Fenollosa y Dalmau 2001, Merrit y Jenks 2004) (Anexo III).

No se tiene evidencia científica que sustente el uso de fórmulas con proteína de soya para la prevención y manejo del cólico infantil, regurgitación o llanto prolongado; tampoco tienen un papel en la prevención de enfermedades alérgicas.

Los niños y las niñas con alergia a la proteína de la leche de vaca y a la proteína de soya, deben ser referidos a Alergología y Gastroenterología Pediátrica para valoración y tratamiento.

IV. RECOMENDACIONES PARA USO INSTITUCIONAL

- 1. La *leche materna* constituye la fuente óptima para la nutrición de lactantes y niños pequeños; por lo tanto, los esfuerzos institucionales deben dirigirse a favorecer el uso de este recurso materno como prioridad.**
2. Se debe disponer de **Clínicas de Lactancia Materna** en **todos** los Hospitales, Clínicas y Áreas de Salud, con profesionales en salud específicamente capacitados y preferiblemente bajo tutela de médicos especialistas en Pediatría.
3. En los niños y niñas menores de 1 año y especialmente los menores de 6 meses, se debe evitar la exposición a fórmulas modificadas con proteína de leche de vaca o leche entera de vaca, por el riesgo de alergia a esta proteína, principalmente si tienen factores de riesgo.

¹ Los niños menores de 6 meses con sospecha/diagnóstico de galactosemia deben ser valorados en el HNN por especialistas en Enfermedades Metabólicas, Nutrición o Gastroenterología Pediátrica y requieren una fórmula libre de lactosa.



4. Los niños alimentados exclusivamente con leche materna que presentan síntomas de alergia alimentaria, deben ser **valorados por un especialista en Pediatría**. Al efecto, se debe proceder a implementar lo siguiente:
 - o continuar la ingesta de leche materna,
 - o instruir a la madre para restringir su ingesta de leche de vaca, huevos, pescado, maní y nueces,
 - o referir a la Clínica de Lactancia Materna, para una evaluación integral del binomio madre-niño (a).Tras acoger el punto anterior, en caso de que:
 - 1º. el niño o niña no evidencie ninguna mejoría de los síntomas en 2 a 8 semanas,
 - 2º. se sospeche que la ingesta restrictiva de la madre no fue de utilidad,
 - 3º. la Clínica de Lactancia Materna confirma que se han seguido las instrucciones dadas **y**
 - 4º. son pacientes menores de 6 meses de edad,se refiere a Gastroenterología Pediátrica.
5. Los niños y niñas **menores** de 6 meses de edad con diagnóstico de alergia a la proteína de la leche de vaca, con ingesta mixta de leche materna y fórmula, se deben referir a la Clínica de Lactancia Materna.
6. Los lactantes **mayores** de 6 meses de edad con síntomas de alergia a la proteína de la leche de vaca deben ser evaluados exhaustivamente por Pediatría. En caso de requerir suplemento nutricional con la fórmula de proteína de soya, se debe aplicar el protocolo institucional (anexo 1) y realizar una prueba clínica con la proteína de soya, para ello se prescribe **una lata de la fórmula de proteína de soya y se cita a los 8 días para control** (llenar formulario correspondiente y adjuntarlo al expediente).
 - a. Si los síntomas alérgicos mejoran y la tolerabilidad digestiva a la fórmula resultó adecuada, se mantiene el uso según protocolo (1 lata/semana) y hasta los 12 meses de edad.
 - b. Si los síntomas alérgicos no mejoran o la fórmula de soya no fue tolerada, se refiere a Gastroenterología Pediátrica.
7. En niños y niñas con **intolerancia persistente y severa a la lactosa** que son **mayores de 6 meses** de edad, se puede utilizar la fórmula con proteína de soya de la CCSS por ser libre de lactosa, según protocolo institucional (llenar formulario correspondiente y adjuntarlo al expediente).
8. **El protocolo institucional para uso de la fórmula con proteína de soya debe ser acogido por médicos especialistas en Pediatría que brindan atención médica bajo el Sistema de Medicina Mixta.**
9. Para una implementación efectiva y eficiente de las acciones en relación con el uso racional de la fórmula de proteína de soya en la CCSS, se debe fortalecer las Clínicas de Lactancia, apoyar los Bancos de Leche Humana y capacitar los funcionarios relacionados con la atención a la salud. Además, se debe asegurar la aplicación de la normativa existente sobre la atención al niño y la niña; con enfoque de derechos, y, para ello, es necesario que los Servicios de Neonatología se adecúen para que las madres permanezcan con sus bebés y los alimenten al seno materno, en concordancia con lo señalado por el Código de la Niñez y Adolescencia.



V. Referencias bibliográficas

- ESPGHAN. Committee on Nutrition: **Soy protein infant formulae and follow-on formulae: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition.** Journal of Pediatrics Gastroenterology and Nutrition 2006; 42: 352-361.
- American Academy of Pediatrics (AAP). Committee on Nutrition: **Hypoallergenic infant formulas.** Pediatrics 2000; 106: 346-349.
- American Academy of Pediatrics (AAP). Committee on Nutrition: **Soy protein-based formulas: recommendations for use in infant feeding.** Pediatrics 1998;101: 148-153.
- Badger T, et al.: **The health consequences of early soy consumption.** The Journal of Nutrition 2002; 132:559S-565S
- Bahna SL.: **Cow's milk allergy versus cow's milk intolerance.** Annals of Allergy Asthma and Immunology 2000; 89:56-59.
- Bock SA.: **Evaluation of IgE-mediated food hypersensitivities.** Journal of Pediatrics Gastroenterology and Nutrition 2000; 30: S20 - S27.
- Brow H.: **The spectrum of milk intolerance syndromes.** Journal of Nutritional and Environment Medicine 2002; 12: 153 - 175.
- Burks W et al.: **Food allergens.** Curr Op Allergy Clin Immunology 2001; 1: 243 - 248.
- De Bousieu D, Matarazzo P. : **Allergy to extensively hydrolyzed cow's milk protein in infants: identification and treatment with amino acid – based formula.** Journal Pediatrics 1997; 131: 744 - 747.
- Fenollosa T, Dalmau J.: **Fórmulas de soja.** Acta Pediátrica Española 2001; 59: 85-87.
- Giner P, Lebrero A. (2002). **Reacciones adversas a proteínas de leche de vaca.** Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud. España 2002; 26: 141 - 151.
- Heyman M et al.: **Lactose Intolerance in Infants, children and adolescents.** Pediatrics 2006; 118: 1279 - 1286.
- Irvine C et al.: **Phytoestrogens in soy-based infant foods: Concentrations, daily intake and possible biological effects.** Proc Soc Exp Biol Med 1998; 217: 247-253.
- Lacono G et al.: **Intolerance of cow's milk and chronic constipation in children.** N Eng J Med 1998; 339:1100-1104.
- Lake AM.: **Food-induced eosinophilic proctocolitis.** Journal of Pediatrics Gastroenterology Nutrition 2000; 30: S58 - S60.
- Magazzu G, Scoglio R.: **Gastrointestinal manifestations of cow's milk allergy.** Annals of Allergy Asthma and Immunology 2002; 89: 66 -67.
- Merril W, Jackson P.: **The diagnosis and management of cow milk protein intolerance in the Primary Care Setting,** Pediatrics Nursing 2005; 31: 486 - 493.
- Merrit R, Jenks B.: **Safety of soy-based infant formulas containing isoflavones: the clinical evidence.** Journal of Nutrition 2004;134: 1220 - 1224.
- Nevin W et al.: **Severe Cows milk induced colitis, in an exclusively Breast- fed Neonate.** Clinical Pediatrics 1990; 77-80.
- Tormo R.: **Alergia e intolerancia a la proteína de la leche de vaca.** Tomo: Gastroenterología, capítulo I. Protocolos diagnósticos y terapéuticos en Pediatría. Madrid: Asociación Española de Pediatría, 2000: 11-17.
- Shaw AD, Davies GJ.: **Lactose intolerante: problems in diagnosis and treatment.** Journal of Clinical Gastroenterology 1999; 28: 208 - 216.
- Stavra X et al.: **Prevalence and outcome of allergy colitis in healthy the infants with rectal bleeding: a prospective cohort study.** Journal of Pediatrics Gastroenterology Nutrition 2005; 41: 16 - 22.
- Swagerty D et al.: **Lactose Intolerance.** American Family Physician 2002; 65: 1855 - 1856.
- Zeiger RS.: **Dietary aspects of food allergy prevention in infants and children.** Journal of Pediatrics Gastroenterology Nutrition 2000; 30 (Suppl 1): 77 - 86.



ANEXO I

PROTOCOLO PARA USO DE FÓRMULA ENTERAL DE NUTRIENTES COMPLEJOS CON PROTEÍNA DE SOYA EN LA CCSS (ADJUNTAR AL EXPEDIENTE CLÍNICO)

1. Identificación:

Hospital o Clínica _____

Nombre del paciente _____

Nº expediente _____

Sexo _____ Edad _____ meses Peso _____ kg Talla _____ cm

Nombre del Pediatra prescriptor _____ Código _____

2. Uso en niños y niñas mayores de 6 meses de edad con: **Marque con X**

- Diagnóstico de alergia a la proteína de la leche de vaca
- Diagnóstico de intolerancia persistente/severa a la lactosa, deficiencia congénita de lactasa o galactosemia.

3. Diagnóstico de alergia a la proteína de la leche de vaca según:

- Historia clínica completa, con síntomas compatibles con el cuadro.
- Examen físico, con hallazgos compatibles con el cuadro.
- RGE patológico descartado, como causa de la sintomatología.
- Fibrosis quística descartada, como causa de la sintomatología.

**Todos
deben
estar
marcados
con X**

• Exámenes de laboratorio (todos deben tener anotada la fecha):

- Hemograma: anemia, eosinofilia, fecha del reporte...../...../.....
- Leucocitos en heces, fecha del reporte...../...../.....
- Eosinófilos en heces fecha del reporte...../...../.....
- Eritrocitos en heces, fecha del reporte...../...../.....
- Parásitos, fecha del reporte...../...../.....
- Guayaco en heces, fecha del reporte...../...../.....
- General de orina, fecha del reporte...../...../.....

**Todos
deben estar
marcados
con X y
fechados**

4. Para la farmacia (CCF-01-79-02-07): Prescripción exclusiva por Pediatría.

Fecha de nacimiento	Edad al momento de la prescripción	Proyección de cantidad requerida para completar 12 meses de edad	Cantidad de latas prescritas/mes

Despacho mensual del producto equivalente a un máximo de 1 lata /semana.

Sello de la farmacia

Fecha/...../.....



ANEXO II

FUNDAMENTO PARA LA UTILIZACIÓN DE OTRAS FÓRMULAS EN MENORES DE 6 MESES Y NIÑOS DE PRETÉRMINO CON PESO MENOR DE 1800 GRAMOS.

Los comités de Nutrición de la Academia Americana de Pediatría (AAP) y la European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN), plantean que preferiblemente las fórmulas derivadas de proteína de soya **no** deben ser empleadas en niños y niñas prematuros con peso < 1800g, niños y niñas lactantes sanos o con alergia alimentaria antes de los 6 meses de vida, debido a las siguientes razones:

- Varios estudios han demostrado que los niños prematuros con peso entre 1500 y 1800 gr, alimentados con fórmula derivada de proteína de soya enriquecida con metionina, mostraron menor ganancia de peso y talla y menor concentración sérica de albúmina que los alimentados con fórmula derivada de leche de vaca.
- Aún con la suplementación de calcio y vitamina D, hay evidencia radiográfica que los niños y niñas prematuros alimentados con fórmula derivada de proteína de soya tienen alta probabilidad de desarrollar osteopenia. Adicionalmente, el mayor contenido de aluminio puede dirigir a la reducción en la mineralización ósea.
- En niños y niñas prematuros las fórmulas derivadas de proteína de soya con un contenido de cloruro menor a 1 – 3 mmol/L, pueden provocar problemas de crecimiento, debilidad, anorexia, vómito, hipokalemia, hiponatremia y deshidratación por alcalosis hipoclorémica.
- En lactantes sanos, no hay beneficios adicionales con el uso de fórmulas derivadas de proteína de soya. Estas fórmulas deben contener mayor cantidad de proteína (aún con la adición de metionina para mejorar su calidad), que las derivadas de leche de vaca, debido a la menor digestibilidad y biodisponibilidad. Esto puede incrementar la carga renal de solutos.
- Puede existir una menor biodisponibilidad de calcio ante la ausencia de lactosa. Sin embargo, según algunos estudios, la absorción de este mineral es igualmente aceptable sin hay polímeros de glucosa presentes.
- Entre los niños y niñas con alergia la proteína de la leche de vaca, se reporta que de 30 a 50% presentan una alergia concomitante a la proteína de soya no mediada por IgE. Esto permite sugerir que las fórmulas derivadas de proteína de soya no son la mejor alternativa para el manejo inicial de las alergias alimentarias en niños y niñas, al comportarse como un antígeno potencial (AAP 1998, ESPGHAN 2006).

Referencias bibliográficas

American Academy of Pediatrics (AAP). Committee on Nutrition: **Soy protein-based formulas: recommendations for use in infant feeding**. Pediatrics 1998;101: 148-153.

ESPGHAN. Committee on Nutrition: **Soy protein infant formulae and follow-on formulae: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition**. Journal Pediatrics Gastroenterology and Nutrition 2006; 42: 352-361.



ANEXO III

FÓRMULAS DE SOYA

I. Generalidades

La soya es una leguminosa cuya semilla está compuesta de cáscara, un hipocotilo y dos cotiledones. El contenido en base seca de la soya al 100% es 40% proteína, 34% carbohidrato, 21% grasa y 5% de ceniza. Se considera una semilla proteínica y no oleaginosa (ESPGHAN 2006).

En el Oriente, los productos derivados de proteína de soya han sido usados en niños y niñas por cientos de años (AAP 1998).

En 1929, Hill y Stuart propusieron el uso de las fórmulas derivadas de proteína de soya para niños y niñas con intolerancia a la proteína de la leche de vaca.

Antes de 1960, las fórmulas derivadas de proteína de soya usaban harina de soya como base, esto impartía un color dorado y un olor desagradable al producto. Los niños y niñas que la consumían frecuentemente presentaban diarrea y excesiva producción de gas intestinal, síntomas que se atribuyeron a los carbohidratos residuales no digeribles presentes en la soya.

A mediados de los años sesenta, se introdujo el uso de aislado de proteína de soya, cuyas propiedades funcionales de emulsificación, estabilidad de la emulsión, color, sabor y olor, permitieron reducir los problemas anotados e incrementar la aceptabilidad del producto (AAP 1998).

El aislado de proteína de soya utilizado en las fórmulas infantiles, se extrae de las hojuelas desgrasadas de soya con agua o un álcali, posteriormente se centrifuga para eliminar el residuo fibroso insoluble y se ajusta el extracto resultante hasta un pH de 4.5, con el objetivo de que la proteína precipite en forma de cuajada. Esta se separa de los oligosacáridos solubles mediante centrifugación, se realizan diversos lavados y se seca por aspersion (aislado isoeléctrico) (AAP 1998).

En la actualidad, existen en el mercado diversas fórmulas infantiles que se usan como alternativa cuando el niño y niña no recibe lactancia materna. Estas deben cumplir con las normas exigidas por el Comité de Nutrición de la Academia Americana de Pediatría (AAP1998) y de la Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición pediátrica (ESPGHAN 2006), para los preparados de inicio y continuación. Existen otros productos líquidos derivados de la soya que no deben ser denominados fórmula, sino batidos o concentrados, pues no reúnen las características exigidas para la alimentación de lactantes, en cuando a la calidad de la proteína y cantidad de minerales, entre otros (Fenollosa y Dalmau, 2001, Giner y Lebrero, 2002).

II. Características de las fórmulas infantiles con aislado de proteína de soya

Las fórmulas de soya preparadas para lactantes son libres de proteína de leche de vaca y de lactosa, se fortifican con hierro, calcio, y otros elementos, para reunir los requerimientos de minerales y vitaminas del grupo etario al que se dirigen. Los macronutrientes se presentan de la siguiente forma:

- **Proteína:** constituida por un aislado de proteína de soya con una pureza de al menos un 90%, después de un extenso proceso de manufactura. El patrón de aminoácidos es diferente al de la leche de vaca, con menos metionina, lisina, prolina y cantidades más altas de aspartato, glicina, arginina y cisteína. Para mejorar su valor biológico es suplementada con L-metionina (asegurar el balance de nitrógeno), carnitina (optimizar la oxidación mitocondrial de los ácidos grasos de cadena larga) y taurina (promover junto a la glicina una mayor conjugación de los ácidos biliares en los recién nacidos). El contenido de nucleótidos es de 300 mg/litro por lo que no se le adiciona (AAP1998, Fenollosa y Dalmau 2001).
- **Grasas:** el contenido es derivado primariamente de aceites vegetales que incluyen soya, palma, girasol, oleína, cárcamo y coco (AAP 1998; Fenollosa y Dalmau 2001).



- **Carbohidratos:** se utiliza almidón de maíz o tapioca, hidrolizados de almidón de maíz o sacarosa (AAP1998, Fenollosa y Dalmau, 2001).
- **Minerales:** El contenido de fitatos (1 a 2%) y otros compuestos de la soya disminuye la biodisponibilidad de iones divalentes de (zinc, calcio, magnesio, hierro cobre y yodo), lo que obliga a aumentar las cantidades de estos elementos (Fenollosa y Dalmau 2001):
 - a. **Calcio y fósforo:** El contenido es 20% mayor que en las fórmulas derivadas de leche de vaca, en una razón Ca:P 1:1 a 2:1 (adicionar calcio sin fósforo puede ocasionar calcificaciones renales) (Fenollosa y Dalmau 2001).
 - b. **Hierro:** Todas las fórmulas infantiles derivadas de proteína de soya deben estar enriquecidas con hierro, la dosis sugerida es de 12 g/L, igual que las derivadas de leche de vaca (AAP 1998, Fenollosa y Dalmau 2001).
 - c. **Zinc y Magnesio:** Se recomienda fortificar en una dosis 1.5 veces mayor (aproximadamente 6.3 mg Zn y 58 mg Mg/ 100 g polvo) que el contenido de estos minerales en las fórmulas derivadas de leche de vaca (Fenollosa y Dalmau 2001).
 - d. **Yodo y cobre:** Se debe garantizarse una dosis similar a la contenida en las fórmulas derivadas de leche de vaca (aproximadamente 78.6 mcg I y 393 mcg Cu /100 g polvo) (Fenollosa y Dalmau 2001).

A continuación se muestra el cuadro I con el resumen de características para información adicional (Giner y Lebrero 2002).

Cuadro I. CARACTERÍSTICAS DE LA LECHE MATERNA, FORMULAS DERIVADAS DE LECHE DE VACA Y DE PROTEINA DE SOYA

	Leche materna	Fórmula derivada de leche de vaca	Fórmula derivada de leche de soya
Densidad calórica (kcal/mL)	0.65	0.67 a 0.75	0.67 a 0.78
Proteína (g/ 100 kcal)	1,75 (7%)	1.7 a 2.2 (7 a 9%)	2.25 a 3 (9 a 12%)
Carbohidrato (g/ 100 kcal)	10,75 (lactosa) (43%)	10 a 11.25 (lactosa) (40 a 45%)	10 a 10.2 (40 a 41%)
Grasa (g/ 100 kcal)	5,55 (50%)	5 a 5.55 (45 a 50%)	5.3 a 5.5 (48 a 49%)
Índice suero: caseína	60:40	60:40	No contiene
Osmolaridad (mosm/kg)	295	295	200
Fitatos	No contiene	No contiene	1 a 2%
Nucleótidos (mg/ L)	68 a 72	8 a 72	300
Aluminio (mcg/L)	4 a 65	15 a 400	500 a 2400
Fitoestrógenos (isoflavonas) (mcg/L)	1.6 a 13.6 mcg	0.5 a 5	17.5 a 47



III. Otras consideraciones

Es importante recalcar que las fórmulas a base de proteína de soya tienen elementos con concentraciones y características propias de la soya, las que se enumeran a continuación:

1. **Aluminio:** Las fórmulas de soya tienen un **contenido elevado** de aluminio al compararse con la leche materna (470 – 600 ug/lt frente a 6 – 13 ug/L respectivamente). Las fuentes de aluminio provienen del equipo de producción y de la naturaleza de las sales minerales utilizadas en su manufactura. En 1989, el Comité de expertos en aditivos alimentarios de la FAO/OMS recomendó como ingesta segura 1 mg/kg de peso (Dalmau 2001 y ESPGHAN 2006, Fenollosa).

No se conocen funciones fisiológicas del aluminio en el ser humano, pero puede acumularse en hueso y tejido nervioso, así como competir con la absorción de calcio alterando la osteogénesis normal. El efecto no parece ser importante en lactantes sanos, pero en niños y niñas de pretérmino o con insuficiencia renal, si es de consideración pues puede producirse mayor acumulación por disminución de la excreción renal. (AAP1998, Giner y Lebrero 2002).

Los niños y niñas alimentados con fórmulas conteniendo 2.35 mg/L de aluminio recibieron una dosis menor a 0.5 mg/kg/día del mineral, utilizando un consumo sobre 200 ml/kg/día. **Es indispensable que los productores reporten en contenido de aluminio de las fórmulas derivadas de proteína de soya** (ESPGHAN 2006).

2. **Manganeso:** El contenido de este oligoelemento esencial **es también superior** al reportado en la leche materna (200 - 300 ug/lt frente a 3 – 8 ug/L respectivamente). Su absorción puede verse aumentada en determinadas circunstancias como la ferropenia, donde el mecanismo de transporte intestinal del hierro no puede diferenciarlo del manganeso. No se ha valorado las repercusiones a largo plazo de la ingestión de elevadas cantidades de este oligoelemento en lactantes (Fenollosa y Dalmau 2001).
3. **Glucopéptidos:** Este elemento presente en las fórmulas derivadas de proteína de soya puede disminuir la captación tiroidea de yodo, por lo que se le ha atribuido un efecto bociogénico. Desde la década de los sesenta estas fórmulas se enriquecen con yodo, sin embargo es posible que la existencia de fitatos sea la causa de que en algunos casos de lactantes con hipotiroidismo congénito alimentados con este tipo de fórmula, se haya necesitado modificar las dosis de L-tiroxina, por favorecerse la eliminación fecal de la hormona suplementada (Fenollosa y Dalmau 2001).
4. **Fitoestrógenos:** Como todos los derivados de la proteína de soya, las fórmulas contienen fitoestrógenos. Estas son sustancias químicas termoestables de origen vegetal que han reportado efecto estrogénico en modelos bioquímicos y animales. Lignanos e isoflavonas son el mayor grupo de fitoestrógenos de interés nutricional. Las principales isoflavonas son genisteína y daidzeína. La concentración de las mismas en las fórmulas derivadas de proteína de soya es de 32 – 47 ug/L, contra 5.6 ± 4.4 ug/L de la leche materna (Fenollosa y Dalmau, 2001; Merrit y Jenks, 2004).

La presencia de estas sustancias es motivo de controversia respecto a la seguridad de las fórmulas derivadas de proteína de soya en la alimentación de lactantes, debido a los efectos negativos en el equilibrio hormonal por la similitud de las isoflavonas con los estrógenos mamarios, que en modelos animales han propiciado esterilidad o competición con determinadas enzimas.

Basados en el consumo típico de las fórmulas derivadas de proteína de soya/kg de peso, la ingesta diaria de isoflavonas se ha estimado en 22.5 a 24.8 mg durante la primera semana de vida y de 41 a 45 mg a los 4 meses. Los lactantes exclusivamente alimentados con este tipo de fórmula, se exponen a una dosis 100 veces superior a los alimentados con leche materna o una fórmula derivada de leche de vaca. Sin embargo, varios estudios *in vivo* han mostrado que los efectos biológicos de esas altas concentraciones de isoflavonas, son mitigadas por la baja bioactividad, que resulta de una poca afinidad de los receptores de estrógenos (Irvine et al 1998, Fenollosa y Dalmau 2001, Merrit y Jenks 2004).



El efecto de la alimentación temprana exclusiva con fórmulas derivadas de soya en humanos no es claro. Los resultados obtenidos en animales no son del todo concluyentes, debido a la limitación que implica la extrapolación de los resultados a niños, por las obvias diferencias funcionales y metabólicas con respecto a los animales estudiados. Los estudios en monos, que tienen una semejanza a los humanos en términos de la exhibición del periodo de actividad neonatal hormonal de testosterona y la proliferación de las células de Sertoli, no muestran alteraciones significativas en el desarrollo puberal y no afectan el comportamiento sexual o la fertilidad en estos animales en la adultez (Sharpe et al 2002, Tan et al, 2006).

Esta información unida a la falta de estudios desarrollados en humanos que cuenten con suficiente validez científica, no permite afirmar categóricamente que existe un efecto nocivo sobre el desarrollo puberal en niños alimentados exclusivamente con fórmula derivada de proteína de soya (Irvine et al 1998, Setchell et al 1998, Strom et al 2001, Badger 2002, Sharpe et al 2002, Merrit y Jenks 2004).

Considerando lo anterior, para mayor seguridad se recomienda que de utilizarse un producto con aislado de proteína de soya en lactantes o niños pequeños, se garantice el contar con una fórmula comercial que cumpla con las características específicas que requiere este grupo.

Referencias bibliográficas

American Academy of Pediatrics (AAP). Committee on Nutrition: **Soy protein-based formulas: recommendations for use in infant feeding.** Pediatrics 1998;101: 148-153.

Badger T, et al.: **The health consequences of early soy consumption.** The Journal of Nutrition 2002; 132:559S-565S

ESPGHAN. Committee on Nutrition: **Soy protein infant formulae and follow-on formulae: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition.** Journal of Pediatrics Gastroenterology and Nutrition 2006; 42: 352-361.

Fenollosa T, Dalmau J.: **Fórmulas de soja.** Acta Pediátrica Española 2001; 59 : 85-87.

Giner P, Lebrero A.: **Reacciones adversas a proteínas de leche de vaca.** Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud. España. 2002; 26: 141 - 151.

Irvine C et al.: **Phytoestrogens in soy-based infant foods: Concentrations, daily intake and possible biological effects.** Proc Soc Exp Biol Med 1998; 217: 247-253.

Merrit R, Jenks B.: **Safety of soy-based infant formulas containing isoflavones: the clinical evidence.** The Journal of Nutrition 2004;134: 1220 - 1224.

Setchell K, et al.: **Isoflavone content of infant formulas and the metabolic fate of these phytoestrogens in early life.** The American Journal of Clinical Nutrition 1998; 68: 1453-61.

Sharpe R, et al.: **Infant feeding with soy formula milk: effects on the testis and on blood testosterone levels in marmoset monkeys during the period of neonatal testicular activity.** Human Reproduction 2002; 17:1692-703

Strom BL et al.: **Exposure to soy-based formula in infancy and endocrinological and reproductive outcomes in young adulthood.** JAMA 2001;286: 807-814.

Tan k, et al.: **Infant feeding with soy formula milk: effects on puberty progression, reproductive function and testicular cell numbers in marmoset monkeys in adulthood.** Human Reproduction 2006; 21: 896–904.

Este documento fue preparado por la Comisión en sesiones presenciales y revisado en su versión final por vía electrónica, bajo la coordinación de la Dra. Sonia Chaves, Salud del Niño, Area de Atención Integral a las Personas, DDSS; octubre de 2008.



CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL
Dirección de Farmacoepidemiología
Área de Medicamentos y Terapéutica Clínica
Información de Medicamentos

Edificio Laureano Echandi
Apartado 10105-1000 San José - Costa Rica

Teléfono: (506)2539-0000
Extensiones 8600, 8601, 8602
Fax: (506)2539-1087

Boletín Terapéutico

Versión electrónica disponible en la página web: www.ccss.sa.cr

Equipo de Editores

Dr. Gabriel Casares Casares
Dra. Erika Unfried Segura
Dra. Marjorie Arias Jiménez

Correo electrónico

gcasares@ccss.sa.cr
eunfried@ccss.sa.cr
mariasj@ccss.sa.cr

***Las revisiones y notas publicadas en el Boletín Terapéutico no
pueden ser utilizadas con fines comerciales o de lucro***