T.D.
C/24

UNIVERSIDAD DE SEVILLA

Departamento de Farmacología, Pediatría y Radiología

Cátedra de Pediatría y Puericultura

Facultad de Medicina de Sevilla

VALORACION BIOQUIMICA Y NUTRICIONAL DE LA UTILIDAD DE UNA FORMULA ESPECIAL PARA LA PREVENCION DE LA ALERGIA A LAS PROTEINAS DE LA LECHE DE VACA.

Tesis Doctoral presentada por la Lda

Beatriz Espín Jaime

para optar al Grado de Doctor

SEVILLA, JUNIO DE 1997

ACULTAD DE MEDICINA DE SEVILLA
TAMENTO DOCENTE DE FARMACOLOGIA, PEDIATRIA
Y RADIOLOGIA
DRA DE PEDIATRIA Y PUERICULTURA
edrático: Prof. JOSE GONZALEZ HACHERO
PROFESORES TITULARES:
PROF. CASTO ESTEFANIA GALLARDO
PROF. FEDERICO ARGÜELLES MARTIN
PROF. MARTIN NAVARRO MERINO

HOSPITAL UNIVERSITARIO
«VIRGEN MACARENA»
AVDA. DR. FEDRIANI S/N
41009-SEVILLA
TELEFS. 455 74 00, EXT. 1364
437 08 92
455 17 79
FAX 437 08 92

BIBLIOTECA

FEDERICO ARGÜELLES MARTIN, PROFESOR TITULAR DE PEDIATRIA Y PUERICULTURA DEL DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGIA, PEDIATRIA Y RADIOLOGIA, DE LA FACULTAD DE MEDICINA, DE LA UNIVERSIDAD DE SEVILLA.

CERTIFICA:

Que Dª **BEATRIZ ESPIN JAIME**, Licenciada en Medicina y Cirugía, ha realizado bajo su tutela y dirección el trabajo titulado: "**VALORACION BIOQUIMICA Y NUTRICIONAL DE LA UTILIDAD DE UNA FORMULA ESPECIAL PARA LA PREVENCION DE LA ALERGIA A LAS PROTEINAS DE LA LECHE DE VACA**", que considera satisfactorio para optar al grado de Doctor.

Y para que conste, lo firma en Sevilla en el veinte y tres de Mayo de 1997.

Dpto. de Farmacología
Pediatría y Radiología
Facultad de Medicina
23.06.97

5.06.97

19 8

02 JUN. 1997

Federico Argüelles Martín

"Ah, cede persuasa la mente... ma sordo alla ragion persiste il core".

(Ah, cede la mente, persuadida...pero sordo a la razón el corazón persiste)

Salvatore Cammarano. "Lucía di Lammermoor".

Dedicado especialmente a los que han sabido ver y entender como una cualidad el dominio que lo emocional y pasional ejerce en casi todas las acciones que llevo a cabo y que por alguna misteriosa razón confían en mí.

AGRADECIMIENTOS

Este es un trabajo cuya consecución ha sido posible gracias a la colaboración de un amplio número de personas a las que desearía mostrar mi agradecimiento:

Al Profesor Federico Argüelles Martín , director de esta Tesis, que depositó su confianza en mí para la realización de la misma. Sin su entusiasmo, ideas y apoyo, especialmente en momentos difíciles, habría sido imposible la consecución y realización de este trabajo.

Al Dr Filiberto Ramírez Gurruchaga por su colaboración humana y científica, no solo durante la realización de esta Tesis sino a lo largo de mis años de residencia.

Al personal sanitario de la Unidad de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica del Hospital Universitario "Virgen Macarena" de Sevilla y en especial a Dña Josefa Vázquez Mateos por su enorme calidad humana así como por su colaboración y ayuda antes, durante y después de la realización de este trabajo.

A los Dres Félix López Elorza y Joaquín Mateo Cañas por su colaboración en la realización de las pruebas complementarias.

Al personal de paritorios y maternidad del Hospital Universitario "Virgen Macarena" de Sevilla, por su colaboración y paciencia durante el largo periodo de recogida de datos.

A D. Herminio Rodríguez Sánchez y Dña Lourdes Holgado Cuenca por su ayuda en la realización del estudio estadístico e interpretación de los datos obtenidos.

A todas las casas comerciales que han colaborado en la elaboración de este trabajo.

Al Profesor José González Hachero y a todo el personal médico del Servicio de Pediatría del Hospital Universitario "Virgen Macarena" de Sevilla, por los 4 años de residencia durante los que me han enseñado lo que ahora constituye la base de "MI Pediatría" .

A los Servicios de Neonatología y Hemato-Oncología Pediátrica del Hospital Universitario "Virgen Macarena" de Sevilla, por lo que de ellos hay en mí y en esta Tesis. Los primeros me asomaron a un mundo apasionante dentro de la Pediatría que con el tiempo espero ir descubriendo, y con los segundos conocí el lado más humano de la Medicina .

A mis compañeros de residencia por su colaboración en este trabajo así como por los buenos consejos recibidos y momentos agradables que hemos tenido la oportunidad de pasar . Me habeis demostrado ser los mejores compañeros dentro y fuera del Hospital.

A mi familia por los problemas y mal genio que en ocasiones han tenido que soportar y por su constante apoyo en todos los proyectos que he emprendido.

A mis amigos y todas aquellas personas a las que aprecio y que siempre he tenido a mi lado.

En definitiva, a todas aquellas personas que han colaborado de una manera directa o indirecta en la realización de este trabajo y de forma muy particular doy las gracias a los niños de este estudio y a sus familias por autorizarlo y participar en el mismo.

LISTA DE ABREVIATURAS

LV : leche de vaca.

PLV : proteinas de la leche de vaca.

APLV : alergia a las proteinas de la leche de vaca.

IPLV : intolerancia a las proteinas de la leche de vaca.

LM : lactancia materna.

Ag : antígeno.

Ac : anticuerpo.

GALT (Gut-Associated Lymphoid Tissue) : tejido linfoide asociado a la mucosa.

HLA : antígeno de histocompatibilidad.

IL : interleuquina.

TH1 : linfocito T helper 1.

TH2 : linfocito T helper 2.

TLH : Test de liberación de histamina.

MCT (Medium-Chain Triglycerides) : Triglicéridos de cadena media.

Pm : peso molecular.

Ig : inmunoglobulina .

IgAs : inmunoglobulina A secretora.

IgMs : inmunoglobulina M secretora.

HA : hipoantigénica.

ESPGAN : European Society of Paediatric Gastroenterology and Nutrition .

H : hembras.

V : varones.

Hp : histamina problema.

Hcn : histamina de control negativo.

Hcp : histamina de control positivo.

Hb : hemoglobina.

Hto : hematocrito.

HCM : hemoglobina corpuscular media.

VCM : volúmen corpuscular medio.

RGE : reflujo gastroesofágico.

LA : lactancia artificial.

Pl : plaquetas.

Eo : eosinófilos.

Fe : ferritina.

VALORACIÓN BIOQUÍMICA Y NUTRICIONAL DE LA UTILIDAD DE UNA FÓRMULA ESPECIAL PARA LA PREVENCIÓN DE LA ALERGIA A LAS PROTEINAS DE LA LECHE DE VACA

INTRODUCCIÓN 1

ALERGIA ALIMENTARIA

I. Definición 1

II. Clasificación 2

ALERGIA A LAS PROTEINAS DE LA LECHE DE VACA

I. Epidemiología 4

II. Barrera mucosa gastrointestinal 4

III. Etiopatogenia : Factores 9

- Herencia 9
- Antígeno 11
- Integridad y competencia de la barrera mucosa 13
- Inmunocompetencia. Desarrollo de la tolerancia inmunológica oral 15
- Edad. Factores favorecedores en el lactante 18

IV. Clínica 21

V. Historia natural 23

VI. Diagnóstico 25

- Historia clínica 25
- IgE 26
- Test de liberación de histamina 28
- Dietas de eliminación y provocación 29
- Otras 31

VII. Tratamiento 32

- Fórmulas hidrolizadas 33

- Fórmulas de soja 36

- Dietas elementales 37

- Fórmulas a base de carnes 37

VIII. Profilaxis :

- Grupo de riesgo 38

- Medidas preventivas 40

FORMULAS DE ANTIGENICIDAD REDUCIDA

I. Definición 44

II. Métodos para disminuir la antigenicidad 46

III. Métodos de control de la antigenicidad 49

IV. Ensayos clínicos 50

OBJETIVOS 54

MATERIAL Y METODO 57

I. Población estudiada 58

II. Alimentación 62

III. Seguimiento:

- Esquema general 70

- Cuantificación de grasas en heces por infrarrojo 79

- Hemograma 80

- Test de liberación de histamina 82

- Densitometría ósea volumétrica por ultrasonidos..... 83

IV. Método estadístico:

Estadística descriptiva 86

Estadística analítica 87

RESULTADOS 88

Resultados 89

Somatometría 91

Test de liberación de histamina 98

Hematología 100

Densitometría ósea volumétrica por ultrasonidos 105

Cuantificación de la composición de las grasas en heces por infrarrojos 108

Clínica 111

Estudio estadístico 113

DISCUSIÓN 212

I. Planteamiento del trabajo 213

II. Grupo de riesgo 216

III. Seguimiento 218

IV. Resultados:

- Somatometría 221
- Clínica 224
- Test de liberación de histamina 233
- Hematología 240
- Densitometría ósea volumétrica por ultrasonidos 245
- Estudio de la composición de las heces mediante infrarrojos 250

CONCLUSIONES 256

RESUMEN 259

CITAS BIBLIOGRÁFICAS 264

Introducción

ALERGIA ALIMENTARIA

I. DEFINICIÓN

Las enfermedades alérgicas constituyen un problema importante dada su elevada prevalencia. Se estima que en general, la prevalencia acumulada de las mismas en la población infantil es de 20 - 50% (1). Este hecho, unido a su evolución prolongada hace que su tratamiento requiera un notable coste económico y profesional.

A pesar de ser un campo ampliamente estudiado, todavía existen aspectos no bien aclarados que suscitan controversias. Uno de ellos resulta ser la propia nomenclatura, siendo una práctica relativamente frecuente la catalogación de ciertos cuadros clínicos como alergias cuando en realidad no lo son (1,2).

De forma estricta, debemos hablar de alergia alimentaria solamente cuando nos encontremos ante un síndrome clínico mediado por un mecanismo inmune humoral,celular o ambos y desencadenado por la ingestión de un alimento.Se produce solo en individuos previamente sensibilizados y puede ocurrir después de muy pequeñas cantidades del alimento en cuestión.

Cuando esta reacción inmunológica está mediada por anticuerpos reagínicos, recibe el nombre de anafilaxia alimentaria.

Conceptos ambos totalmente diferentes al de intolerancia alimentaria, el cual engloba las respuestas adversas relacionadas

con alimentos (metabólicas, tóxicas, farmacológicas, enzimáticas, idiosincrásica) pero no mediadas por mecanismos inmulógicos.

Existen casos en los que la ingestión de la leche de vaca ocasiona una serie de síntomas altamente sugestivos de alergia pero no resulta posible demostrar la existencia de un mecanismo inmunológico implicado. De forma genérica reciben el nombre de intolerancia a las proteinas de la leche de vaca (IPLV) ya que solo cuando tengamos la certeza de la participación de una reacción inmune podemos emplear el término de alergia.

Por último, el concepto de enteropatía sensible a las proteinas de la leche de vaca se reserva para denominar aquellos casos en los que se constata la existencia de una lesión de la mucosa del intestino de grado variable cuando la dieta contiene proteinas de la leche de vaca. Dicha lesión desaparece tras la retirada de dichas proteinas de la dieta y reaparece tras la provocación con las mismas.Clínicamente se manifiesta principalmente como un cuadro de diarrea crónica con fallo del crecimiento.

II. CLASIFICACIÓN

Se denomina antígeno (Ag) a toda sustancia capaz de inducir una respuesta inmune.

Dentro de una molécula inmunogénica, como una proteina, se pueden distinguir distintos trozos o fragmentos contra los que puede ir dirigido un anticuerpo (Ac) o una célula T reactiva. Al mínimo fragmento contra el que va dirigido esta respuesta inmune se le denomina determinante antigénico o epítopo.

Una vez puesta en marcha la reacción inmune, puede ser según

Gell y Coombs (3):

- Tipo I : anafiláctica o de hipersensibilidad inmediata.

Es iniciada por un alergeno que reacciona con las células cebadas que han sido pasivamente sensibilizadas por anticuerpos IgE(reaginas) con liberación de agentes vasoactivos como es la histamina.Esta reacción ocurre a los pocos minutos de la exposición.

En el primer contacto con el antígeno se produce la IgE específica que se fija a la superficie de mastocitos y basófilos.En el segundo contacto con el alergeno se produce la fijación de la IgE,provocando la degranulación de estas células,liberándose mediadores como la histamina y factor quimiotáctico de los eosinófilos,desencadenando la respuesta inflamatoria.

- Tipo II : citotóxica.

Esta reacción es iniciada por un anticuerpo que reacciona con un componente antigénico de una célula o elemento tisular o con un antígeno intimamente asociado con estos.El complemento es habitualmente necesario para producir el daño celular.

- Tipo III : tóxica o por inmunocomplejos (tipo Arthus).

Antígenos y anticuerpos(IgG o IgM) reaccionan en presencia de un exceso de antígeno con fijación del complemento para formar inmunocomplejos con la consiguiente respuesta inflamatoria local.Esta reacción es máxima a las pocas horas de la exposición al antígeno.

- Tipo IV : hipersensibilidad retardada.

Esta reacción es mediada por linfocitos T y macrófagos y se manifiesta por la infiltración de los mismos en el sitio donde el Ag está presente.Tiene lugar 1 ó 2 dias después de la exposición al Ag.

ALERGIA A LAS PROTEINAS DE LA LECHE DE VACA

I. EPIDEMIOLOGÍA

Las reacciones alérgicas provocadas por alergenos alimentarios se pueden producir en todos los grupos de edad, pero su incidencia toma valores mayores en los niños en comparación con la población adulta, principalmente durante el primer año de vida, disminuyendo posteriormente conforme avanza la edad.

En esta etapa de la vida, las proteinas de la leche de vaca (PLV) constituyen uno de los alergenos más importantes debido a la alimentación predominantemente láctea llevada a cabo durante ella.

Los distintos estudios epidemiológicos realizados dentro del campo de la alergia alimentaria muestran datos de amplia variación, debido fundamentalmente a los distintos hábitos alimentarios de la población estudiada, asi como de la edad de los pacientes (4,5). En concreto la incidencia de alergia a las proteinas de la leche de vaca se estima que oscila en un rango desde 0,3% a 7% según distintas series (6-10).

II. BARRERA MUCOSA GASTROINTESTINAL

La mucosa intestinal separa el medio interno del externo y entre sus funciones reside la de "filtrar" el paso de sustancias a través de ella, actuando como limitante en el paso de cantidades excesivas de antígeno que puedan desencadenar respuestas inmunes indeseables. La capacidad del epitelio para realizar esto, modulando el transporte de antígenos e induciendo respuestas inmunes beneficiosas mas que adversas, es lo que se ha venido a denominar "barrera mucosa" (11,12).

Los elementos que forman parte de dicha barrera son diversos, diferenciándose distintos componentes:

1°. Componente físico:

1.a.- Mecánico(barrera luminal) : constituido por las células epiteliales, microvellosidades de la membrana y la capa de mucus glicoproteico intestinal.

1.b.- Barrera funcional : en la que colaboran el pH intraluminal, la motilidad intestinal y las proteasas y enzimas intestinales.

2°. Componente inmunológico:

Está representado por el tejido linfoide asociado al intestino (GALT), el cual supone el 25% de la masa de células epiteliales. Se desarrolla de manera paralela a otros órganos linfoides centrales tales como el timo. Así, los linfocitos llegan al intestino después de sufrir un proceso de maduración en el mismo durante el cual expresan en su membrana los receptores que les

permitirán reconocer los distintos antígenos de histocompatibilidad. Es entonces cuando están listos para salir a la periferia y continuar su maduración extratímica (12).

La presencia del receptor CD4 identifica a los linfocitos T helper, mientras que el receptor CD8 lo hace con los linfocitos T supresores.

Dentro del GALT debemos considerar:

2.a.- Placas de Peyer: agregados linfoides en la lámina propia recubiertos de células receptoras de antígenos luminales. Aparecen en el intestino delgado distal a partir de la 11ª semana, aunque los centros germinativos no aparecen hasta poco después del nacimiento, lo que sugiere que dependen de la estimulación antigénica. Predominan los linfocitos T supresores en la síntesis de IgG y los cooperadores para la síntesis de IgA. Ambas actividades (cooperadora y supresora) están potenciadas por antígenos alimentarios(12).

Cubriendo a las placas de Peyer se sitúan las células M, encargadas de controlar el paso de macromoléculas (14). La superficie apical de estas células carece de las microvellosidades y el glicocálix característico de los enterocitos, teniendo en su lugar pliegues irregulares. Asi mismo son deficitarios en lisosomas, lo que permite el transporte del Ag desde la luz intestinal con solo una mínima degradación enzimática. El Ag presente en el lumen es internalizado mediante un mecanismo de endocitosis y vertido en la superficie basolateral al espacio intercelular, dode la célula M se encuentra rodeada de linfocitos, macrófagos y células dendríticas (ambas presentadoras de antígeno) (15). (Fig. 1)

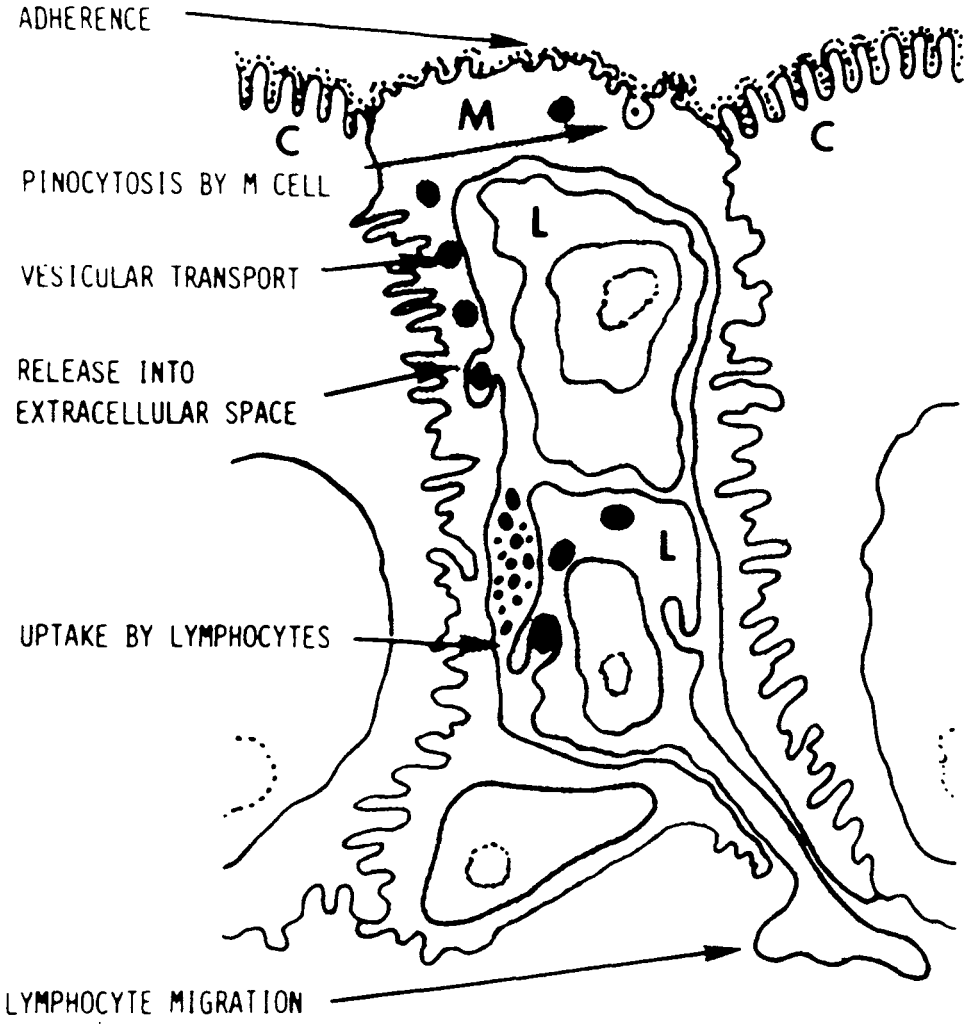


FIGURA 1 :
El antígeno es captado por endocitosis por la celula M (M) y liberado al espacio intersticial por su superficie basolateral, donde se sitúan las celulas linfoides (L).Las macromoleculas solo necesitan cruzar una pequeña banda de citoplasma para ello.

De : Owen RL. Gastroenterology 1977;72:440-451.

El fenómeno de absorción se lleva a cabo con mayor eficacia si las macromoléculas se adhieren a la superficie apical de la célula.

Este paso de pequeñas cantidades de Ag a través del epitelio y su interacción con los sistemas inmunes mucoso y sistémico es un mecanismo importante a través del cual el intestino examina los antígenos presentes en el lumen.

2.b.- Células inmunológicas en la lámina propia: linfocitos B, T (en su mayoría CD4), macrófagos, eosinófilos, mastocitos.

2.c.- Linfocitos intraepiteliales: situados entre las células epiteliales.La mayor parte de ellos CD8, situados casi enteramente en la porción basal.

2.d.- Inmunoglobulinas luminales secretadas por las células B. La principal inmunoglobulina de la mucosa intestinal es la IgA. Sirve como defensa de primera línea para prevenir el paso de antígenos a través de la misma. Además inhibe la fijación y penetración de bacterias y toxinas(11).

La IgA de las secreciones es un dímero de IgA unido por una cadena de unión polipeptídica J. Estos anticuerpos son transportados a la superficie del epitelio intestinal con la ayuda de una glucoproteina denominada componente secretor. La IgAs proporciona el principal mecanismo de defensa de las mucosas, gracias a su pieza secretora que le confiere propiedades especiales como la resistencia a la digestión por las enzimas proteolíticas y a los cambios de pH.

III. FACTORES IMPLICADOS EN LA ETIOPATOGENIA DE LA ALERGIA A LAS PROTEINAS DE LA LECHE DE VACA

Los factores que determinan los síntomas clínicos, tipo de reacción y evolución posterior, permanecen todavía desconocidos. De forma común a todos ellos es imprescindible que para el desarrollo de la alergia a las proteinas de la leche de vaca el antígeno debe atravesar la mucosa intestinal y posteriormente ocasionar una respuesta inmune dañina.

Existen varios factores involucrados en mayor o menor medida en la consecución de estos requisitos:

1°. Herencia:

Está claro que los factores genéticos son un condicionante importante en la sensibilización, como demuestran varios hechos:

- Aunque se observa la presencia de alergenos en la circulación de un número considerable de individuos, solo un porcentaje relativamente reducido de ellos producirá anticuerpos dirigidos específicamente a ellos (16,17).

- La presencia de antecedentes familiares de atopia en pacientes con alergia alimentaria es mucho más elevada que en la población general. Así, el 89% de los casos tienen padres afectos de algún tipo de alergopatía (asma 21%, rinitis 45%, urticaria recurrente 13%) (18,19).

- Diversos estudios ponen de manifiesto que niños con historia familiar de enfermedad atópica muestran tener más riesgo de desarrollar sintomatología alérgica cuando son expuestos a la LV que niños sin historia familiar positiva (10,20).

Bousquet y Kjellman establecieron el riesgo de alergia alimentaria según los antecedentes familiares en sus estudios ya clásicos (21,22), apareciendo reseñados en la tabla I:

ANTECEDENTES FAMILIARES	RIESGO
2 padres	40-60%
2 padres (con igual clínica)	50-80%
1 hermano	20-40%
Ninguno	5-15%

TABLA I: Riesgo de desarrollar manifestaciones alérgicas según los antecedentes familiares.

El papel de la herencia parece influir principalmente en la transmisión de una constitución atópica y en el control de la respuesta de la IgE (23). Se piensa que existen al menos dos mecanismos genéticos diferentes que regulan dicha respuesta IgE: genes HLA-DR (hecho demostrado para alergenos inhalados, no así para alergenos alimentarios), relacionados con un gen recesivo (24).

Además se ha preconizado la posible existencia de un gen

determinante de la condición de atópico en el brazo corto del cromosoma 11, hecho no constatado por todos los investigadores.

2°. Antígeno:

Toda proteina que atraviesa la barrera de la mucosa intestinal y entra en contacto con los órganos linfoides es susceptible de ser un alergeno.

Hay más de 40 diferentes proteinas en la leche de vaca que pueden causar potencialmente sensibilización. Algunos autores además añaden que la ingestión y el procesamiento in vivo pueden originar más determinantes antigénicos (25).

La concentración de proteinas de la LV es más de tres veces superior a la de la LM. Aproximadamente el 80% pertenece al grupo denominado de las caseinas, caracterizadas por tener baja solubilidad a pH 4,6, valor al que las proteinas del suero se encuentran en solución (26).

Las proteinas del suero son el 20% de la cantidad de PLV. La más abundante es la betalactoglobulina, la cual existe como un dímero y de la que se conocen al menos 6 variantes genéticas. Otras proteinas séricas importantes son la alfalactoalbúmina (20%), de la que se conocen 2 variantes genéticas y la seroalbúmina bovina (10%). Las inmunoglobulinas presentes (10%) son en su mayoría del tipo IgG, predominando sobre las IgM e IgA. Otros componentes importantes son la transferrina, lactoferrina, orosomucoide, la proteina transportadora de folatos y la betamicroglobulina.

Aunque ninguna de las proteinas de la LV puede ser designada como el mayor alergeno, la betalactoglobulina,

caseinas, seroalbúmina bovina, gammaglobulina y alfalactoalbúmina son consideradas como responsables de las reacciones alérgicas.

Además del tipo de proteina, existen otros factores implicados en la capacidad antigénica de la misma:

- Peso molecular. La mayoría de los alergenos alimentarios poseen un peso molecular comprendido entre 18000-36000 daltons. Sin embargo hay alergenos de peso molecular más bajo (p.ej. alfalactoalbúmina) y se ha comprobado incluso el carácter inmunológico de pequeños polipéptidos con Pm< 3000 daltons (27).

La mayoría de las PLV están en un rango de Pm entre 15000-24000 daltons (28). En general los de las caseinas son menores mientras que los de las proteinas séricas presentan un amplio espectro como puede verse en la tabla II.

LECHE DE VACA	PESO MOLECULAR (daltons)
CASEINAS	11500-24000
BETALACTOGLOBULINA	18200-20000
ALFALACTOALBÚMINA	14200
ALBÚMINA SÉRICA BOVINA	66500-69000
LACTOFERRINA	86000
IgG	150000-163000
IgA	300000-420000
IgM	900000-1000000

TABLA II: Pesos moleculares de las proteinas de la leche de vaca.

- Dosis y frecuencia. Se especula con el mayor peligro si se dan cantidades pequeñas y ocasionales de antígeno que si se dan regularmente (29). De tal manera que diversos trabajos han analizados los niños alimentados con lactancia materna durante los tres primeros meses que desarrollan APLV y detectan que recibieron algunas tomas esporádicas de lactancia artificial en los primeros dias de vida (30).

3°. Integridad y competencia de la barrera mucosa:

El aparato gastrointestinal sirve de interfase entre los alimentos ingeridos y el medio interno. El proceso de maduración de esta barrera intestinal es simultáneo al desarrollo normal de los otros sistemas orgánicos y su incompetencia está relacionada con algunos estados patológicos (diarreas infecciosas, enterocolitis necrotizante, enfermedades alérgicas, enfermedad inflamatoria intestinal,...). En ellos la permeabilidad para macromoléculas está aumentada.

La absorción y el transporte de las mismas se realiza por medio de varios mecanismos (31):

3.a. Mecanismos inespecíficos:

- Pinocitosis. Las partículas son internalizadas y englobadas en un fagosoma del citoplasma del enterocito, en donde son digeridos por los enzimas lisosomiales hasta aminoácidos y péptidos. Las que escapan a la digestión lisosomial se vierten por exocitosis al espacio interepitelial y a la lámina propia donde pueden actuar como antígenos (14).(Fig. 2)

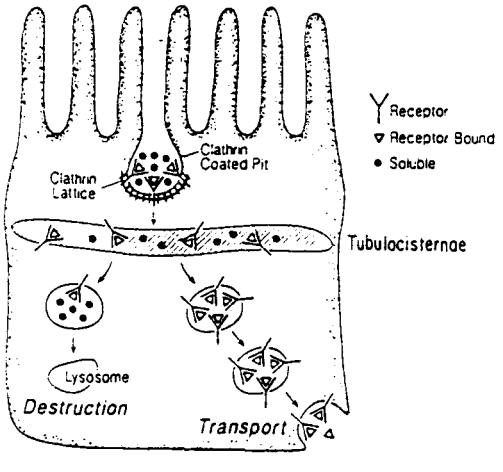


FIGURA 2 :
La membrana entre las microvellosidades se invagina y forma una vesícula en la que engloba a la macromolecula (unida o no a un receptor de membrana). Una vez en el interior de la celula puede ser destruida por los lisosomas o liberada al espacio intersticial .

De : Sanderson IR, Walker WA. Gastroenterology 1993;104:622-639.

La adherencia a la superficie de la membrana del enterocito determina si una macromolécula pasará la célula o será destruida por los lisosomas. En este sentido, la IgAs juega un papel en la limitación de la absorción de Ag, formando inmunocomplejos y evitando la unión a la superficie de la molécula.

Aun cuando disminuye mucho la absorción por este mecanismo en el individuo adulto, pequeñas cantidades de Ag siguen atravesando la barrera intestinal de forma fisiológica.

- Persorción. Paso entre las células epiteliales, sin atravesarlas, como resultado de la motilidad intestinal.

- Extrusión. A través de alguna zona de la mucosa en la que falten las células epiteliales. El enterocito tiene una vida media de 5 dias y en el proceso de renovación celular que se está produciendo continuamente puede darse la circunstancia de ausencia de células epiteliales en algún punto.

3.b. Mecanismos específicos:

- Captación del antígeno a través de las células M (fig. 1). Dichas células poseen en su membrana basal una profunda invaginación dentro de la cual las células del sistema inmune se pueden introducir. Esta invaginación está separada solo por una estrecha banda de citoplasma de la superficie apical, de tal forma que los linfocitos y macrófagos pueden situarse cerca del lumen intestinal. La absorción del Ag resulta en un aumento en la producción de IgAs y el desarrollo de tolerancia oral en condiciones normales.

- Captación de antígenos en forma de inmunocomplejos. Los

anticuerpos son de clase IgG y llegan a la luz intestinal en su mayor parte procedentes del plasma. La captación está favorecida por la existencia de receptores para la IgG en la superficie epitelial.

La importancia de la absorción de las macromoléculas en la alergia alimentaria es evidente, aunque todavía no se encuentra aclarado el papel que desempeña en ella,siendo considerado el aumento de la permeabilidad por algunos autores como causa (32) y por otros como consecuencia de la enfermedad alérgica (33).

Por último, debemos recordar que durante la maduración pre y postnatal del intestino la captación de macromoléculas está incrementada debido a que las funciones de barrera de las mucosas todavía no están maduras, lo cual pone al lactante menor en riesgo de desarrollar reacciones adversas contra los antígenos macromoleculares que se absorben intactos (34,35).

4°. Inmunocompetencia. Desarrollo de tolerancia inmunológica oral:

Se define como la ausencia de respuesta a la inmunización parenteral inducida por la administración previa de un antígeno via oral. Sin este fenómeno de supresión de una reacción inmune adversa tras la exposición enteral al Ag la alimentación no sería posible.

Tras el contacto del Ag con los linfocitos presentes en las placas de Peyer, estos son activados y migran via linfática a la circulación sistémica, distribuyéndose por todo el organismo (con una alta selectividad por el sistema GALT) (13). (Fig.3)

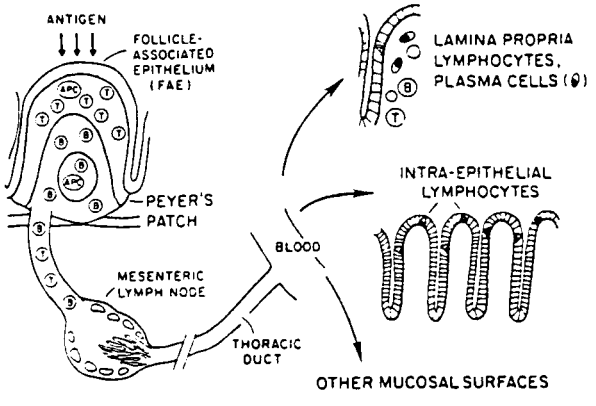


FIGURA 3 :
Tras el contacto con el antígeno en las placas de Peyer, los linfocitos migran, via sistemica, hacia distintos tejidos (preferentemente la capa epitelial y la lamina propia intestinal).

De : Husby S. Mucosal immunity. En: Metcalfe DD, Sampson HA, Simon RA eds. Food Allergy: Adverse reactions to foods and food aditives. 2nd ed. Cambridge: Blackwell Science, 1997.

En condiciones normales, por mecanismos no aclarados totalmente se produce una respuesta supresora, con la consiguiente tolerancia inmune. Bajo circunstancias particulares (historia familiar de atopia, enfermedad intercurrente,...) esta respuesta inmune puede verse afectada y no producirse dicha supresión.

Por tanto la alergia alimentaria puede describirse también como un fallo en el desarrollo de la tolerancia oral o en su mantenimiento.

En un lactante que ingiere LV la respuesta inmune a las proteinas de la misma se lleva a cabo mediante la aparición de anticuerpos circulantes y en la mucosa (36). El empleo de una fórmula adaptada como alimentación afecta de forma significativa sobre la respuesta inmune, siendo distinta a la desarrollada cuando la alimentación es mediante lactancia materna, como puso de manifiesto Kaila en 1993 (37). Niños sanos alimentados con fórmula adaptada presentan un aumento de las células secretoras de IgA mayor y en especial de IgA específica frente a las PLV.

Isoulari y cols en 1990 (38) estudiaron lactantes afectos de APLV y vieron que presentaban una respuesta inmunológica local

no específica elevada frente a los lactantes sanos sin APLV en los que predominaba la respuesta inmune específica a las PLV.

Estos resultados indican que en los pacientes afectos de APLV la capacidad para desarrollar una respuesta inmune local frente a los Ag de la LV, particularmente los de tipo IgA, es defectuosa.

Probablemente el desarrollo de la tolerancia oral depende del tipo de células T helper activadas por el Ag (39).Así, teniendo como referencia todos estos trabajos, han surgido hipótesis diversas, coincidiendo todas ellas en que se origina una activación inadecuada de ciertas poblaciones de linfocitos T helper. Dentro de estos y dependiendo de las sustancias que liberen, se distinguen:

-Linfocitos T helper 1 (TH1): segregan entre otras, interferón alfa e IL 2.

-Linfocitos T helper 2 (TH2): sintetizan IL 4, IL 5, IL 6, IL 10. Se relacionan sobretodo con la síntesis de IgE por parte de las células B, la mayor expresión de receptores IgE en las células, así como la depresión de la actividad de los linfocitos TH1 y de los receptores para la IL1 en monocitos, lo cual unido al hecho de que entre las actividades implicadas con el interferón gamma se encuentran la síntesis de IgAs y la expresión de complejos de histocompatibilidad mayores ha abierto una línea de investigación en este sentido que trate de aclarar el comportamiento de las subpoblaciones linfocitarias. Datos recientes evidencian una disminución en la síntesis del interferón gamma en pacientes con APLV (40-42).

Sin embargo, el mecanismo íntimo por el que acontece el

fenómeno de activación del sistema de supresión inmune no se conoce en su totalidad, teniendo tanta importancia factores antigénicos como del individuo.

Entre los primeros debemos destacar la dosis, frecuencia y duración de la exposición antigénica. Así, la exposición crónica a repetidas dosis parece ser más efectiva que la ingestión única para originar la supresión de la reacción de hipersensibilidad. Host en 1994 llama la atención sobre el hecho de que la cantidad de "proteinas extrañas" en la leche humana (p.ej. betalactoglobulina) es muy pequeña comparada con la de las fórmulas adaptadas, especulando con la posibilidad de que estas pequeñas cantidades puedan inducir más tolerancia que sensibilización alérgica (43).

Entre los segundos sobretodo destaca el grado de maduración del sistema inmune (la administración temprana de un Ag puede inducir sensibilización, pero administrada la misma cantidad en edades posteriores no) (44,45).

5°. Edad a la que acontece la primera exposición:

En el lactante se conjugan varios de los factores antes mencionados.

5.a. Permeabilidad intestinal:

En el intestino delgado inmaduro del recién nacido la capacidad de absorción de macromoléculas mediante endocitosis está aumentada ya que estas se adhieren más a la superficie de las células inmaduras. La composición de la membrana apical depende de la maduración del enterocito.Así, a medida que este va

madurando anatómica y funcionalmente, disminuye dicho mecanismo Este momento madurativo recibe el nombre de "cierre" (34).

Durante el periodo neonatal la permeabilidad gastrointestinal a proteinas antigénicas es mayor en recién nacidos pretérminos que en los a término, diminuyendo dicha permeabilidad a las macromoléculas rápidamente durante la primera semana de vida (46,47).

Este incremento de la permeabilidad en la mucosa del lactante tiene un efecto beneficioso protector al permitir la absorción de las inmunoglobulinas maternas de la leche humana y con ello favorecer la inmunización pasiva.

5.b. Inmadurez del sistema inmune:

Parece existir también un defecto en la tolerancia oral durante los dos primeros meses de vida, siendo necesario sobrepasar una edad gestacional crítica para poder alcanzar una madurez suficiente en el sistema inmune para reaccionar frente a alergenos via digestiva. El desarrollo de tolerancia va unido al proceso de maduración del intestino y su capacidad para inhibir el paso de Ag (34), junto a una mayor facilidad en la estimulación de las células T helper en lugar de las T supresoras implicadas en el fenómeno de tolerancia.

5.c. Déficit de IgAs:

El recién nacido tiene una producción de IgAs baja. Por medio de la leche materna recibe una importante cantidad de IgA, algunas de ellas dirigidas contra proteinas de alimentos que forman parte de la dieta materna. Esto crea un sistema de control

de antígenos ya que previene el contacto entre la mucosa del intestino y el Ag en cuestión.

Aproximadamente a las 2-4 semanas después del nacimiento, el número de células productoras de IgAs y de IgMs aumentan en el GALT. En torno al 1°-2° mes predominan las células productoras de IgAs y tras el primer año de edad las células productoras de IgAs en el intestino dejan de aumentar y las de IgMs parecen disminuir.

5.d. Limitación del proceso digestivo:

La digestión de la proteinas en el neonato se caracteriza por una secreción muy débil de ácido clorhídrico que permite cierta ineficacia fisiológica en caminada a evitar la degradación de la inmunoglobulinas maternas y por tanto facilitar su papel protector. Este hecho lo hace sin embargo más susceptible a la llegada de ciertos antígenos alimentarios al lumen intestinal.

La flora intestinal se encuentra en fase de formación, lo que favorece también la mayor presencia de proteinas potencialmente alergizantes.

La microflora intestinal es un componente importante no solo en la barrera mucosa sino también en la regulación de la respuesta inmune local frente a los Ag ingerido, al promover la producción local de IgAs (48,49).

En general, por las características descritas, se acepta que durante los primeros meses de vida el lactante presenta un alto riesgo para desarrollar alergia alimentaria y la temprana exposición a las proteinas de la LV aumenta ese riesgo.

En base al mecanismo fisiopatológico, diversos autores

establecen la existencia de dos síndromes:uno primario y otro secundario. El primario se relaciona con una alteración básica del sistema inmune local en el manejo de los antígenos que llegan al lumen. El secundario aparecería tras un trastorno digestivo que altera la correcta función de la mucosa gastrointestinal permitiendo la entrada excesiva de antígeno.

IV. CLINICA

La sintomatología clínica suele desarrollarse en los primeros seis meses de la vida y la mayor parte de los casos comienzan en los primeros tres meses (50).

El comienzo de la sintomatología puede ser de forma aguda o subaguda, apareciendo en la mayoría de los casos de APLV en la primera semana de la introducción de las PLV en la dieta.

Cuando la alergia se ha desarrollado, la ingestión del alimento ofensor provoca síntomas después de un tiempo variable. Con frecuencia afecta a distintos aparatos (43), siendo los más frecuentes los digestivos. Junto a ellos aparecen, por orden de frecuencia los cutáneos y los respiratorios (10,50-52).

Los síntomas desaparecen al suprimir la leche de la dieta y se reproducen al reintroducirla.

Existen distintas clasificaciones de la sintomatología atendiendo al modo de aparición (agudos/crónicos), mecanismo inmunológico (IgE mediados/IgE no mediados),órgano afectado,... De todas ellas quizás la más útil para la práctica diaria sea la de Hill y cols 1995 (53), que se reproduce en la tabla III.

SINTOMAS DE ALTA PROBABILIDAD EN APLV :
(Relación clara entre ingesta de LV y clínica)
Reacciones anafilácticas:
- Urticaria
- Eccema
- Rinorrea
- Estornudos
- Estridor
- Tos
- Shock
Reacciones gastrointestinales agudas:
- Vómitos
- Diarrea
SINTOMAS DE MODERADA PROBABILIDAD EN APLV :
Eccema crónico
Colitis
Enteropatía eosinofílica
Proctitis
Cólicos
SINTOMAS DE BAJA PROBABILIDAD EN APLV :
Rinorrea persistente
Otitis serosa
Tos persistente

TABLA III : Clasificacion clinica

Algunos autores han intentado asociar la APLV con diversas entidades patológicas tales como:

- Reflujo gastroesofágico (54). Sobretodo estudios en Italia que describen un patrón característico en los registros pHmétricos de los niños con APLV (55).

- Diabetes mellitus insulín dependiente. Basados en la similitud entre secuencias de PLV y la superficie de la célula beta pancreática se han postulado teorías sobre una patogenia inmunológica derivada de una confusión en el reconocimiento de los antígenos (56-58).

- Esofagitis y gastritis erosivas (59).
- Trastornos del comportamiento (60).

V. HISTORIA NATURAL

1°. Aparición

Como ya se ha dicho anteriormente suele debutar en los primeros seis meses de vida (50). La presentación puede ser aguda o crónica, con antecedentes familiares de atopia o no.

Las reacciones IgE mediadas comienzan como episodios de urticaria, estornudos, edema de labios, rechazo del alimento y casi siempre existe una historia familiar de atopia. Estos antecedentes familiares suelen estar ausentes cuando la sintomatología aparece tras un factor desencadenante como puede ser una gastroenteritis aguda, predominando la sintomatología digestiva.

En general se distinguen:

- Forma aguda, inmediatamente al destete o tras haber estado ingiriendo PLV durante varios meses, ante la presencia de un factor desencadenante. Más rara es la presentación repentina en forma de shock anafiláctico o como una obstrucción de las vias aéreas superiores.
- Forma crónica, generalmente en forma de diarrea crónica, en ocasiones sanguinolenta y con una curva de peso plana. Mucho menos frecuente es la aparición de una enteropatía pierde proteinas.

2°. Evolución

Schrander y cols en 1992 (61) determinan los casos de desarrollo de tolerancia siguiendo a 88 niños diagnosticados de IPLV hasta la edad de 4 años . Sus datos se muestran en la tabla IV.

TIEMPO DE EVOLUCION	IPLV
1 año	85%
2 años	78%
3 años	49%
4 años	33%

TABLA IV

A los 4 años el 90% de los niños que tenían valores iniciales de IgE< 10U/l desarrollaron tolerancia mientras que en los que era mayor solo lo hicieron el 47%.

Diversos autores han enfatizado la diversidad de reacciones a las PLV. Gerrard y cols en 1993 (62) establecen la existencia de dos tipos de reacciones a las PLV, distinguiéndo entre:

- Reacciones tempranas : aparecen en lactantes alimentados con LM, desencadenada por pequeñas cantidades de Ag. Es IgE mediada y tiende a causar reacciones cutáneas. Puede persistir durante años.

- Reacciones tardías : aparece en lactantes alimentados con lactancia artificial, desencadenada por grandes cantidades de Ag. Tiende a causar síntomas gastrointestinales y no está asociada a IgE específica a las PLV o a reacciones anafilácticas. Son las

que suele desaparecer con el tiempo.

La mayoría de los pacientes con alergia a las proteinas de la leche de vaca (APLV) adquirirán tolerancia clínica en los años sucesivos a los antígenos de la misma, sin embargo tendrán un riesgo elevado para desarrollar otras enfermedades alérgicas más tarde, como pone de manifiesto Hill y Hosking en 1995 (53).

VI. DIAGNÓSTICO

La diferenciación entre hipersensibilidad y reacción adversa no mediada inmunológicamente puede ser difícil. Debe incluir un diagnóstico clínico (demostrar que la reacción adversa ha sido causada por un alimento) y uno patogénico (demostrar el mecanismo inmunológico implicado)(8).

El diagnóstico clínico se basa en la historia clínica y la comprobación de la relación entre los síntomas y la ingestión del alimento sospechoso, bien por la dieta de exclusión y/o provocación oral controlada.

El diagnóstico patogénico se basa en la demostración de anticuerpos IgE específicos frente al alimento sensibilizante,mediante pruebas cutáneas o determinaciones in vitro. No existe sin embargo un test único que permita realizar un diagnóstico certero, por lo que en general suele realizarse un diagnóstico principalmente basado en criterios clínicos (50).

1°. Historia clínica:

Es el instrumento fundamental que lleva a la consecución de un correcto diagnóstico. Por ello es importante realizarla de forma

detallada y minuciosa, recogiendo síntomas, edad de comienzo, relación entre ingestión del alimento y la aparición de la clínica.

Especial hincapié debe realizarse en el tipo de lactancia recibida y si se ha administrado de manera aislada algún biberón en aquellos niños alimentados con lactancia materna.

Por último debemos interrogar sobre la existencia de alergopatías en miembros de la familia.

2°. Medición de IgE específica:

2.b. Pruebas cutáneas:

En ellas destaca como la más utilizada el Prick. Detecta mastocitos sensibilizados con IgE específica in vivo.

Se basa en la introducción en la piel de un antígeno al que el individuo es supuestamente alérgico, produciéndose en caso de que existan Ac IgE en los receptores específicos de los mastocitos de la piel, una reacción Ag-Ac a nivel local con la desgranulación de los mastocitos y la liberación rápida de histamina y otros mediadores, originándose una pápula rodeada de un halo eritematoso. Las reacciones se leen al cabo de 15 minutos, siendo la cara anterior del antebrazo el lugar de elección para la realización de los tests.

Son más sensibles que el RAST para medir la IgE específica.

2.a. RAST (Radio-allergo-sorbent-test):

Detecta y cuantifica IgE específica sérica in vitro frente a betalactoglobulina y caseinas.

Consta de una primera fase en la que la muestra del suero se hace reaccionar con inmunoabsorbente alergénico de fase sólida

(el alergeno correspondiente se fija a un soporte sólido formando un alergo-sorbente), y una segunda en la que mediante lavado se eliminan los componentes séricos que no sean anticuerpos y el alergosorbente se hace reaccionar con un Ac anti-IgE humana marcado. El grado de fijación de anti-IgE al alergosorbente es proporcional a la cantidad de IgE presente unida al sorbente.

Por lo general proporciona poca información adicional a las pruebas cutáneas, e incluso pueden ser negativas aun cuando el Prick sea positivo. Su uso se prefiere cuando la realización de este conlleva una serie de problemas, sobretodo en alteraciones cutáneas como eccema grave, dermografismo.

Tienen relativamente poca sensibilidad (falsos negativos) y alta especificidad (pocos falsos positivos), aun cuando un resultado positivo no diagnostican alergia sino que solo indican la presencia de moléculas IgE con una especificidad inmunitaria particular.

Ambas pruebas son útiles en :

- Diagnóstico de la APLV IgE mediada
- Determinar el nivel de sensibilización
- Ayudar a seleccionar la fórmula sustitutiva más apropiada y segura
- Seguimiento del nivel de sensibilización y determinar cuándo deben repetirse las pruebas de provocación.

Sus principales limitaciones son el que una reacción positiva no significa necesariamente que la naturaleza de la enfermedad sea alérgica ya que algunas personas sin presentar clínica pueden mostrar pruebas cutáneas y Rast positivos y además no detecta reacciones tardías no IgE mediadas. Es por ello que el

significado clínico de estas pruebas debe ser determinado dentro del contexto de la clínica y los antecedentes familiares (63).

3°. Test de liberación de histamina (TLH):

Cuantifica la histamina liberada por parte de los basófilos humanos al enfrentarlos a un alergeno a concentraciones fijadas previamente. La técnica consiste en la adición de cantidades variables de alergeno sobre muestras de de sangre total, se incuba a 37°C en presencia de calcio y magnesio y se cuantifica la cantidad de histamina liberada al sobrenadante . Los resultados se expresan en porcentaje de histamina liberada del total.

Es una prueba compleja y de difícil reproductibilidad además de costosa por el aparataje y mantenimiento del mismo (63). El hecho de encontrar en el TLH todos los elementos que intervienen en una reacción de tipo alérgico han hecho que haya sido propugnado como el más adecuado de los métodos diagnósticos in vitro en un reflejo de lo que biológicamente sucede in vivo (64,65).

Su utilidad clínica en el diagnóstico es discutida y aunque existe una gran variabilidad en los valores de personas sanas no atópicas, generalmente se encuentra más elevada en sujetos atópicos (66). Asi mismo, individuos con hipersensibilidad alimentaria tienen una alta tasa de liberación espontánea de histamina y niños diagnosticados de alergia alimentaria mediante doble ciego con manifestaciones de hipersensibilidad tienen liberación espontánea de histamina elevada (>25%), usualmente entre 50-100% de TLH sin adición de antígeno (67).

La tasa de concordancia del TLH con las otras pruebas varía en función de los autores, la calidad del antígeno utilizado y el tipo de alergia implicada.Así Du Buske encuentra en el diagnóstico de la alergia alimentaria correlaciones con el Rast de 87%, con el Prick de 74% y con la prueba de provocación del 50%, con una sensibilidad y especificidad de 70% y 81% respectivamente (68). Rasanen, tambien en el diagnóstico de la alergia alimentaria encuentra una sensibilidad de 69,6% y una especificidad del 81,3% (69).

Algunos trabajos ponen de manifiesto además su utilidad en el seguimiento de la enfermedad ya que describen un aumento en pacientes con alergia alimentaria en contacto con el alergeno, perdiéndose dicho aumento tras la eliminación del mismo de la dieta (67).

4°. Dietas de eliminación y provocación:

Goldman y cols en 1963 formularon una serie de criterios diagnósticos basados en las observaciones clínicas al suprimir y reintroducir la PLV (70). El uso hoy en dia de estos criterios está practicamente abandonado por lo dificultoso de su cumplimiento, aceptándose que una prueba de provocación aislada es suficiente para establecer el diagnóstico, siendo los requisitos mínimos la remisión clínica ante la supresión de PLV y la reaparición de la misma cuando se reintroduce.

La prueba de provocación a doble ciego permanece como la prueba oro usada en clínica e investigación para confirmar el diagnóstico, pero su realización es preciso postergarla a edades posteriores. El grupo de trabajo de ESPGAN establece que la

reintroducción de las PLV en la dieta debe efectuarse bajo control hospitalario a una edad tardía, con preferencia en > 6 meses debido al riesgo incrementado de reacciones anafilácticas en edades tempranas(8,71).

Esta prueba de provocación debe comenzar con cantidades pequeñas (5-10 ml), duplicando la dosis en las tres horas sucesivas. Los síntomas que aparecen tras la provocación son básicamente vómitos(82%),diarrea (71%), fiebre (28%), pérdida de peso (28%), rectorragia (7%), shock (5%). La sintomatología clínica se produce dentro de las 2 horas siguientes a la prueba (25%), entre 2-12 horas (42%), 12-48 horas (15%) y > 48 horas (18%).

Las recciones IgE mediadas pueden ser diagnosticadas más facilmente con provocación a doble ciego ya que las cantidades de Ag que se necesitan para desencadenar la sintomatología son pequeñas y la reacción es rápida y clara(en minutos). Las reacciones gastrointestinales suelen aparecer horas depués. Cuando acontecen en un periodo de dias, su identificación no es tan fácil, ayudando el hecho de que en ocasiones se acompañan de manifestaciones cutáneas de eczema.

A pesar de lo comentado anteriormente la prueba de provocación tiene sus limitaciones e inconvenientes, como son el hecho de consumir bastante tiempo y coste, no estando exenta de riesgo para el paciente (72). Además no hay unanimidad de criterios en la aceptación de ciertos síntomas (p.ej. cólicos, irritabilidad) y el momento de su finalización (algunos incluyen síntomas que aparecen 1 semana despues).

5°. Otras:

- Eosinofilia: su valor orienta hacia un posible mecanismo alérgico, fluctuando los niveles en las diferentes fases o estadíos de la enfermedad.

- Biopsia intestinal: cuando las características clínicas son las de una colitis con diarrea sanguinolenta, se debe realizar una endoscopia para descartar una colitis eosinofílica.

-IgE total : es un Ac capaz de fijarse a la superficie del mastocito y del basófilo, provocando la liberación de aminas vasoactivas en presencia de un alergeno específico. Es un dato orientativo sobre la posible existencia de una patología alérgica y su elevación no es patognomónica de la misma. Además, pacientes con clínica alérgica demostrada en los que se detecta IgE específica elevada, pueden cursar con valores de IgE total dentro del margen de la normalidad.

- IgG : algunos autores encuentran que es 4 veces más alta en niños con APLV pero no de manera significativa con respecto a un grupo control (73). Sin embargo estos resultados no han sido confirmados por otros trabajos. En realidad la aparición de IgG a antígenos alimentarios es una señal de contacto con el alimento y un fenómeno normal en individuos sanos.

- IgG4 específica : existe controversia sobre el posible papel patogénico de las distintas subclases de IgG en la enfermedad alérgica y en particular de la IgG4.

Se ha demostrado que puede tener capacidad sensibilizante y bloqueante sobre la respuesta alérgica (74,75). A pesar de que los niveles séricos de IgG4 se han encontrado elevados en patologías asociadas a hipersensibilidad de tipo inmediato, su

positividad puede indicar también un estímulo antigénico crónico en pacientes atópicos (76).

Diversos autores defiendan la utlidad de su determinación. Así, autores como Host y cols en 1992 refieren la existencia de niveles significativamente más altos de IgG1 e IgG4 en niños con APLV (77) frente a otros como Burks y cols (1990) que afirman que las IgG4 frente a las distintas PLV no juegan ningún papel en la APLV (78).

- Test de inmunidad celular (estimulación e inhibición de la migración linfocitaria): dada su baja sensibilidad y especificidad no se realizan.

VII. TRATAMIENTO

La exclusión del alergeno de la dieta es el tratamiento de elección, teniendo este hecho especial dificultad en los lactantes con APLV cuya dieta es eminentemente láctea.

La fórmula ideal que sustituya la LV debe ser una que reuna como características :

- Ausencia de reactividad cruzada con las PLV
- Ausencia completa de PLV intactas
- Sin alergenicidad (IgE)
- Antigenicidad normal (IgG)
- Nutricionalmente adecuadas
- Sabor agradable
- Bajo coste

Esta fórmula ideal todavía no se ha desarrollado, aunque existen varios tipos que pueden utilizarse en la práctica como

sustitutivas de la LV al reunir en mayor o menor medida las características citadas.

1°. Fórmulas hidrolizadas:

Existen dos tipos de hidrolizados proteicos, los de alto grado de hidrólisis también llamados fórmulas semielementales y los de bajo grado de hidrólisis o fórmulas HA. Estas últimas han sido diseñadas con fines preventivos y no terapeúticos ya que sus proteinas solo han sido sometidas a una hidrólisis parcial y solo han perdido una parte de su capacidad antigénica, por lo que nos referiremos solo a las primeras en este apartado.

El empleo de los hidrolizados se basa en la premisa de que las proteinas digeridas cuando se ingieren en forma de aminoácidos y péptidos proporcionan nutrientes de forma no antigénica, razón por la que también han recibido el nombre genérico de "hipoalergénicas". Sus proteinas han sido sometidas a un alto grado de hidrólisis mediante diferentes técnicas (calor, tratamiento enzimático, ultrafiltración) de manera que entre el 85 y 100% de los péptidos tienen pesos moleculares inferiores a 5000 daltons (con una distribución cercana en su mayoría a los 1500 daltons). Ello no garantiza sin embargo la ausencia absoluta de reactividad en niños con APLV ya que pueden estar contaminadas en mayor o menor grado por proteinas nativas. Además, el que un péptido tenga un Pm bajo no supone su nula alergenicidad, pudiendo provocar una respuesta IgE en individuos predispuestos (79-84). En modelos animales se ha demostrado que no provocan respuesta de tipo IgG y además los niños alimentados con los hidrolizados de caseina durante los tres primeros meses de vida

no desarrollan anticuerpos IgG contra la fórmula hidrolizada (tabla V).

Dependiendo del origen de las proteinas, se distinguen varios tipos de fórmulas:

Hidrolizados de caseina bovina

Hidrolizados de suero lácteo bovino

Hidrolizados de caseinas y proteinas séricas

Hidrolizados de soja y colágeno bovino

Aparte de los aminoácidos y péptidos originales, en algunas se deben añadir otros aminoácidos para conseguir concentraciones similares a las de la LM, además de carbohidratos, grasas y micronutrientes para conseguir una composición correcta y estable.

Dado que las indicaciones para su uso incluyen normalmente enfermedad gastrointestinal severa, las grasas añadidas pueden incluir cantidades significativas de triglicéridos de cadena media y grasas insaturadas de cadena larga derivadas de aceites vegetales.

Por razones similares algunas fórmulas están libres de lactosa, siendo suplementadas con maltodextrinas, de fácil absorción. Esta diversidad ha llevado a algunos autores a diferenciar entre las fórmulas semielementales y los hidrolizados de alto grado en los que solo la fracción proteica ha sufrido variaciones con respecto a las fórmulas adaptadas (85).

La eficacia terapeútica de todas ellas está unánimemente aceptada y establecida,siendo recomendadas por ESPGAN como tratamiento inicial en la IPLV.

	H. SUERO	H. CASEINA	SOJA
Antigenicidad(IgG,A,M)	-	-	+
Alergenicidad(IgE)	+	+	+
Reactividad cruzada (IgE contra PLV)	+	+	-

TABLA V : Características inmunes de los hidrolizados proteicos

Desde el punto de vista nutricional también está establecida su eficacia, siendo el desarrollo pondoestatural de los lactantes alimentados con ellas semejante al de los alimentados con fórmulas adaptadas. La mayoría de ellas no contiene lactosa, por lo que debe tenerse en cuenta este hecho, principalmente en lo que se refiere a los efectos indeseables que su carencia tiene sobre la mineralización ósea (86).

Estas fórmulas están integradas con lípidos vegetales, en ocasiones con triglicéridos de cadena media, lo cual, unido a la hidrólisis proteica le confiere un sabor desagradable, siendo por consiguiente su aceptación mala. Sus características se resumen en la tabla VI.

Posible reactividad cruzada con PLV (más frecuente en los de seroproteinas)
Cantidades mínimas de PLV originales
Posible alergenicidad
Menos antigenicidad que las PLV
Nutricionalmente adecuadas
Sabor desagradable (sobretodo los de seroproteinas)
Coste elevado

TABLA VI : Caracteristicas de los hidrolizados (sericos/caseina)

2°. Fórmulas de soja :

Las fórmulas de soja son utilizadas de forma común como sustitutas de fórmulas convencionales en niños con APLV desde 1929. Contienen proteinas de soja purificadas, la grasa es una mezcla de aceites vegetales y los carbohidratos están representados por maltodextrinas, almidón de maiz o sacarosa.

Son bien toleradas por los niños afectos de APLV pero no así por los IPLV en los que no está indicado su uso.

Debido a que son proteinas heterólogas poseen capacidad alergénica por lo que en general se recomienda que no se empleen de forma sistemática, sobretodo en lactantes menores.

Easthan y cols en 1978 (87) fueron los primeros en afirmar la alergenicidad de las proteinas de soja, aunque sus resultados son cuestionados por autores como Businco que aboga por su empleo en la APLV IgE mediada (88).

Nutricionalmente son adecuadas, siempre que se ajusten a la normativa que ESPGAN recomienda (89), resumiéndose sus características en la tabla VII.

Sin reactividad cruzada con PLV
Sin cantidades mínimas de PLV
Alergenicidad menor que PLV
Antigenicidad similar a PLV
Valor nutricional similar a las fórmulas de LV
Sabor aceptable
Coste medio

TABLA VII : Características de las formulas de soja.

3°. Dietas elementales:

Son fórmulas a base de L-Aminoácidos, polímeros de glucosa y aceites vegetales. Su capacidad alergizantes es teóricamente nula, sin embargo en la práctica su mal sabor y su alto coste limita su uso a aquellos pacientes en los que han fracasado otras alternativas terapeúticas o casos de desnutrición grave.

4°. Fórmulas a base de carnes:

La leche de vaca se puede sustituir por una fórmula casera compuesta a base de carne cordero, conejo o pollo y arroz, verduras y aceite de oliva. Proporcionan aproximadamente 70-80 cal/100 ml, siendo adecuadas en principios inmediatos aunque deficitarias en minerales y vitaminas. Debido a la ausencia de lactosa y el bajo contenido en calcio, este debe suplementarse.

Tienen un sabor agradable y constituyen la alternativa terapeútica más barata, tal como se reseña en la tabla VIII.

No presentan reactividad cruzada con las PLV aunque, al igual que las de soja, contienen proteinas heterólogas que pueden ser alergénicas por lo que parece prudente no administrarlas antes de los 6 meses de edad en pacientes afectos de APLV.

Sin reactividad cruzada con PLV
Sin cantidades mínimas de PLV
Alergenicidad menor que las PLV
Antigenicidad normal
Adecuadas nutricionalmente
Sabor excelente
Precio asequible

TABLA VIII : Características de las formulas de carne

Resulta recomendable evitar la utilización de la carne de vacuno porque puede tener proteinas que muestren reactividad cruzada con PLV y la seroalbúmina está presente tanto en la carne como en la leche de vaca (88).

VIII. PROFILAXIS

1°. Grupo de riesgo:

La tendencia actual es intentar evitar el desarrollo de las enfermedades alérgicas mediante la aplicación de medidas preventivas que impidan la sensibilización de los niños con predisposición a padecerlas. Estas medidas deben instaurarse precozmente para que sean efectivas, de ahí que tenga gran importancia detectar ya al nacimiento cuáles son los niños que tienen mayor riesgo de desarrollar estas enfermedades.

Con este fin se han barajado distintos parámetros, ninguno de ellos definitivo por sí solo, siendo necesaria la combinación de al menos dos para la catalogación del riesgo.

1.a. Antecedentes familiares:

El factor hereditario en las enfermedades alérgicas, del cual hemos hablado anteriormente, ha sido confirmado en múltiples estudios,desde que Bousquet y Kjellman (1986) establecieran en valores numéricos aproximados dicho riesgo atendiendo a la historia familiar (22). (Tabla I)

1.b. Pruebas in vitro en sangre de cordón:

De todas ellas cabe destacar las siguientes:

- IgE total y específica.

El feto es capaz de sintetizar IgE a partir de la 11ª semana en el pulmón e hígado y a partir de la 21ª semana en el bazo. Aunque su capacidad de síntesis es precoz, también es muy pequeña por lo que en sangre de cordón su concentración es tan baja que en la mayoría de los recién nacidos no es detectable.

Existen varias circunstancias maternas que pueden influir en los valores de IgE en sangre de cordón, encontrándose aumentada en: tratamientos con progesterona (90) y betabloqueantes (91), mujeres fumadoras (92) y en la infestación por helmintos (93).

El riesgo de desarrollar atopia se incrementa en aquellos niños en los que la concentración de IgE en sangre de cordón está elevada (94-96). Sin embargo su sola determinación no es suficiente, debido a que es una prueba específica (93%) pero no sensible (30-68%) (97). Su valor como predictor de eczema ha sido ampliamente estudiado pero no totalmente determinado.

La mayoría de los autores la aceptan como una medida complementaria útil, aunque existen algunos como Lilja o Hattevig que tras seguir la evolución de los niños hasta la edad de 18 meses consideran su valor como un pobre predictor (98-100).

Además el valor de corte de IgE en cordón ha variado con el tiempo y según los distintos autores.(100,101)

- Test de liberación de histamina.

Los basófilos de sangre de cordón de recién nacidos con padres atópicos han mostrado liberar más histamina que aquellos cxon padres sanos, por lo que se ha postulado la utilidad de la prueba como marcador de predisposición de atopia (102,103).

No todos los trabajos ponen de manifiesto esta relación entre TLH e hipersensibilidad alimentaria,lo cual, unido a la dificultad técnica hace que su uso no esté muy difundido.

- Linfocitos. La respuesta proliferativa de los mismos tras la estimulación por dos antígenos alimentarios ofrece una especificidad como predictor de enfermedad alérgica variable según los estudios, aumentando con la combinación con otras medidas (IgE) (104).

- Otros: eosinófilos (105), ácidos grasos(sobretodo el ácido linoleico) (106), AMP cíclico en leucocitos (muchos lo consideran un defecto genético primario) (107), IgG4 (98,108), plaquetas (su disminución en el recién nacido con IgE elevada no se ha llegado a confirmar en estudios sucesivos) (105,109).

2°. Medidas preventivas:

Una vez establecido el grupo de riesgo sobre el que actuar, debemos establecer qué tipo de medidas son beneficiosas para disminuir el riesgo de desarrollo de enfermedad alérgica.

2.a. Promoción de la lactancia materna.

No se ha demostrado que la lactancia materna en una población no seleccionada, normal, tenga un efecto preventivo sobre la atopia, sin embargo, estudios en niños de riesgo con historia familiar de alergia y/o IgE en sangre de cordón elevada, establecen que la lactancia materna exclusiva durante 4-6 meses junto con un retraso en la introducción de otros alimentos puede

reducir significativamente la incidencia de atopia hasta el año de edad (110,111). Hay mecanismos que pueden explicar su acción protectora:

-Disminución de la exposición a antígenos exógenos.

-Contenido de IgA frente a diversos alimentos, ayudando a prevenir la entrada de antígenos en la circulación y limitando la multiplicación de bacterias y agentes virales.

-Transferencia de células inmunocompetentes maternas (linfocitos, macrófagos).

-Acción antimicrobiana, no solo por la IgA sino también por contener lisozima, lactoferrina, factor estimulador de linfoctitos B, factor de crecimiento epitelial, lactobacilus que contribuyen en la defensa inmune.

La IgAs de la leche materna protege pasivamente al lactante contra el desarrollo de enfermedades atópicas,disminuyendo la penetración de antígenos a través de la mucosa gastrointestinal mientras los mecanismos de defensa de esta maduran. Este efecto protector puede ser más poderoso si se asocia con dieta materna de exclusión de determinados alimentos "alergénicos" durante la lactancia, no así durante el embarazo.

Catassi y cols (47) estudian los cambios en la permeabilidad intestinal de recién nacidos sanos durante el primer mes de vida, encontrando que disminuye con mayor rapidez en el grupo alimentado con lactancia materna frente al que recibe lactancia artificial, especulando con tres posibles mecanismos:

-En modelos de experimentación en animales se ha demostrado que la temprana exposición a antígenos de la LV retrasa el desarrollo y maduración de la barrera mucosa.

-Producción de daño en la mucosa secundario a reacciones inmunes activadas por antígenos de la LV

-Falta de factores promotores del fenómeno de cierre existentes en la leche humana.

2.b. Dietas hipoalérgicas maternas:

-Embarazo: La evidencia de que la intervención dietética en el embarazo tiene un papel en la prevención de la alergia es débil. Aunque Chandra en 1986 encontró una disminución en la incidencia de dermatitis atópica al año de vida (112), estudios más amplios no han mostrado beneficios sino por el contrario un riesgo de malnutrición fetal y materna (113).

-Lactancia: Desde los años 30 es conocida la posibilidad de que en la LM existan cantidades de PLV si la misma forma parte de la dieta materna. Host además en 1990 demostró que dicha situación abarcaba a cualquier alimento potencialmente alergénico de la dieta (114).

Actualmente está bien documentado el hecho de que controlar la dieta en la lactancia puede disminuir el riesgo de sensibilización en niños predispuestos, por lo que se postula la retirada de la alimentación materna de la LV, huevos, frutos secos y trigo fundamentalmente (98,110,115-117).

La gran variación en los niveles de betalactoglobulina encontrados en la leche humana puede estar relacionada con la presencia de atopia materna ya que la permeabilidad intestinal para macromoléculas está elevada en pacientes alérgicos.

2.c. Introducción de los nuevos alimentos de forma progresiva

y continuada, evitando el contacto esporádico de dosis mínimas.

Las proteinas de las fórmulas adaptadas a base de LV dada como suplemento ocasional durante los primeros dias de vida iniciarán la sensibilización a las PLV en individuos predispuestos. En los niños alimentados con lactancia materna la exposición subsecuente a cantidades mínimas de PLV en la leche humana puede actuar como dosis de refuerzo o desencadenante de las manifestaciones alérgicas.

2.d. Retrasar la introducción de alimentos altamente alergénicos: LV y trigo hasta el año de edad y el huevo y los frutos secos hasta los dos años.

2.e. Empleo de hidrolizados proteicos:

A finales de los años 80 algunos estudios con fórmulas semielementales demostraron buenos resultados en la disminución de enfermedades atópicas, pero sus características de mal sabor, ausencia de lactosa, presencia de MCT,.. hacen que no se recomiende su uso en programas preventivos. Los hidrolizados de alto grado (fórmulas convencionales excepto por su contenido proteico) también han mostrado ser eficaces pero tener escasa aceptación especialmente por su elevado coste económico y su mal sabor(118).

En los últimos años se han desarrollado los hidrolizados parciales o de bajo grado, con el fin de obtener similar eficacia en la profilaxis de la alergia pero sin los inconvenientes señalados.

2.f. Cromoglicato disódico oral.

Algunos trabajos abogan por su uso, alegando que ocasiona una disminución en la permeabilidad intestinal y una reducción en la respuesta inmune local (119).

FÓRMULAS DE ANTIGENICIDAD REDUCIDA

I. DEFINICIÓN

Como ya ha sido comentado anteriormente, los hidrolizados proteicos pueden dividirse en :

Fórmulas hipoalergénicas, de uso terapeútico en niños diagnosticados de APLV.

Fórmulas hipoantigénicas,con menor hidrólisis proteica, más baratas, con mejor sabor y desarrolladas con una intención profiláctica (28).

ALTO GRADO (SEMIELEMENTALES)	BAJO GRADO
Pm < 5000 daltons	Pm < 14000 daltons
Presencia de MCT	Lipidograma semejante a LM
Ausencia de lactosa	Presencia de lactosa
Sabor desagradable	Sabor neutro
Coste elevado	Coste razonable
Uso terapeútico	Uso en profilaxis

BLA IX : Características diferenciales de las fórmulas de alto y bajo grado de hidrolisis

Los hidrolizados de bajo grado se definen como aquellas fórmulas cuya cantidad de materia potencialmente alérgica se haya reducido drásticamente por lo menos 100 veces. Y más importante, cuando estudios efectuados en animales o mejor estudios clínicos, no demuestren sensibilización oral en niños de riesgo alto.

La síntesis de estas fórmulas se realiza con una serie de objetivos:

Disminuir el número de epitopos.

Minimizar la respuesta de las células inmunocompetentes.

Reducción de la alergenicidad.

Las fórmulas hidrolizadas parcialmente también se han venido a denominar "hipoantigénicas", dado que un alto porcentaje de los péptidos tienen un Pm>1500 daltons.

Kleinman y cols (1991) propusieron que para que una fórmula fuera considerada como preventiva de alergia debía realizarse un estudio randomizado en niños de alto riesgo con historia familiar positiva, alimentados durante 6 meses bajo condiciones de control hasta al menos 18 meses. A esta edad debían tener una disminución significativa en la prevalencia de alergia con respecto a un grupo control alimentado con fórmula adaptada durante 6 meses.

Además debía demostrarse que junto a este efecto beneficioso no existían otros indeseables, precisando demostrar ser nutricionalmente adecuada (120). ESPGAN reduce este tiempo de estudio a tres meses (121).

II.MÉTODOS PARA DISMINUIR LA ANTIGENICIDAD

La alergenicidad de las proteinas lácteas ha sido y es ampliamente estudiada.

La betalactoglobulina, que es la proteina predominante del suero lácteo y no se encuentra presente en la leche humana, es considerada como el alergeno más importante de la LV (122). Su sola supresión no repercute en la alergenicidad ya que persiste en forma de otras proteinas.

Existen dos tipos de epítopos:

1°. Conformacionales. La alergenicidad se debe a la conformación espacial de la molécula. Están determinados por los plegamientos globulares que forman las proteinas.

2°. Secuencial o de estructura primaria. La alergenicidad se debe a la secuencia específica de los aminoácidos. Son dependientes de la secuencia de los aminoácidos, independientemente de la configuración espacial que la proteina adopte.

En modelos animales se ha demostrado que péptidos de Pm < 3000 daltons poseen una antigenicidad muy reducida (27). También en animales se ha demostrado una disminución en la capacidad sensibilizante y alergizante. No sensibilizan al cobaya por via oral pero lo hacen por via parenteral (un hidrolizado total con fines terapeúticos debe ser incapaz de sensibilizar inclusive via parenteral).

Con el fin de actuar sobre estos epítopos se han desarrollado distintos métodos industriales (123):

- Tratamiento térmico:

Para reducir la antigenicidad pero no está claro si reduce la alergenicidad.

La desnaturalización de las proteinas por el calor destruye los epítopos conformacionales pero no afecta a los secuenciales quedando intactos los sitios antigénicos debidos a la secuencia de aminoácidos. Además disminuye la solubilidad de las proteinas, lo que dificulta la utilización y control de calidad del producto.

Las caseinas son muy estables ante el calor. En la leche la caseina está presente formando micelas que otorgan protección frente a influencias externas. Dada su estabilidad ante las altas temperaturas, la antigenicidad de la caseina no se ve modificada con el calor,pudiendo soportar temperaturas de hasta 130°c durante 1 hora sin sufrir desnaturalización significativa.

Las proteinas séricas son más lábiles al calor, consiguiéndose la desnaturalización alrededor de los 50-80°C. Se reduce tanto su antigenicidad e inmunogenicidad significativamente.

- Hidrólisis enzimática mediante proteasas:

No conduce invariablemente a una disminución de la antigenicidad. De hecho es bastante frecuente que la rotura inicial de estructuras proteicas exponga un mayor número de epítopos antigénicos. Por ello requiere la realización de la misma en distintos pasos usando diferentes enzimas seleccionadas por su lugar de actuación:

Endopeptidasas: atacan uniones peptídicas a lo largo de la cadena.

Exopeptidasas: atacan uniones al final de las cadenas. Las

aminopeptidasas hidrolizan el radical amino y las carboxipeptidasas el carboxilo.

La producción de un hidrolizado normalmente incluye una mezcla de ambas.

Siempre hay segmentos de péptidos que resisten la hidrólisis enzimática, para lo cual se utiliza algún tipo de filtración que permita eliminar los péptidos residuales de mayor tamaño.

Debido a que la hidrólisis destruye completamente la estructura de la proteina, muchas propiedades físicas son modificadas. Resultan péptidos más amargos que la confieren mal sabor a la fórmula y un aumento en la osmolaridad por encima de 400 mOsm/l. Además pequeños péptidos no pueden estabilizar las gotitas lipídicas y por tanto la típica emulsión de la leche no puede ser lograda (28).

Destruye los sitios antigénicos de secuencia y de conformación espacial pero no los aminoácidos, el valor nutricional del sustrato proteico puede ser preservado.

Las caseinas, por tener una estructura abierta y fuertemente hidratada, son substratos más fáciles para la proteolisis que las proteinas séricas, por lo que son los substratos preferidos para la producción de fórmulas hipoalergénicas. Desafortunadamente también son las que contienen una mayor cantidad de aminoácidos amargos, siendo los hidrolizados de proteinas séricas de sabor más agradable.

El Pm medio de los péptidos obtenidos con una hidrólisis enzimática de proteinas lácteas, usando una mezcla de enzimas pancreáticas tripsina y quimotripsina, está comprendida entre 500-1000 daltons.

En general primero se realiza una hidrólisis y luego un tratamiento térmico que inactiva las enzimas. Por último, la ultrfiltración retira el 90-95% de los péptidos residuales de gran tamaño.

III. MÉTODOS DE CONTROL DE LA ANTIGENICIDAD

Para la estandarización y caracterización de los hidrolizados proteicos deben llevarse a cabo una serie de tests in vitro que determinen el grado de antigenicidad de la fórmula, una serie de datos sobre el grado de hidrólisis del producto y cuantifiquen su antigenicidad residual (28):

1°. Electroforesis :

Detecta la existencia de péptidos de Pm> 5000 daltons.

Es imposible especificar el límite preciso de Pm y correlacionarlo con la inmunogenicidad de los péptidos. El punto de corte apropiado para tener una ausencia de péptidos "antigénicos" en los hidrolizados de alto grado ha sido determinado en la práctica alrededor de los 1500 daltons.

De todas formas,aunque el bajo peso molecular de las proteinas hidrolizadas sea un buen indicador de hipoalergenicidad, no ofrece ninguna garantía absoluta. Por eso es necesario efectuar otros controles.

2°. Inmunológico: ELISA

Se ponen en contacto sueros de conejo inmunizados frente a LV y la fórmula láctea. Los Ac sintetizados frente a las PLV

reconocen los Ag de la LV y los que persisten en la fórmula. La reacción Ag-Ac es leida mediante método inmunoenzimático (ELISA).

3°. Prick

La inyección intradérmica en animales previamente sensibilizados permite la comparación de los diámetros de las reacciones cutáneas producidas por las muestras y una muestra de PLV nativas.

La concentración de proteinas inmunorreactivas en las fórmulas de antigenicidad reducida debe ser revisada regularmente.

Además las fórmulas hipoalergénicas no deben ocasionar por via endovenosa reacciones anafilácticas en modelos experimentales de animales sensibilizadosa la PLV. De todos ellos los más empleados son el cerdo y el cobaya (27,28).

IV. ENSAYOS CLÍNICOS

El empleo de los hidrolizados parciales ha sido objeto de diversos estudios en los últimos años, tratando de determinar sus posibles efectos en los distintos apartados:

1°. Respuesta inmune

Los hidrolizados parciales tienen un alto porcentaje de péptidos > 1500 daltons por lo que poseen una considerable actividad inmunógena residual que puede ser responsable de severas reacciones en niños altamente sensibles (124-126) y por supuesto desaconseja su uso con fines terapeúticos en la APLV.

Pruebas realizadas in vitro demuestran asi mismo que la alergenicidad residual de estas fórmulas es mayor comparada con la de los hidrolizados proteicos de alto grado (79,124,127,128).

La respuesta inmunológica in vivo ha tratado también de ser establecida midiendo los niveles séricos de inmunoglobulinas frente a ellas. Diversos trabajos muestran menores tasas de IgG, con nula diferencia en la IgE de niños alimentados con hidrolizados parciales, con respecto a niños alimentados con fórmula adaptada hasta un periodo de 12 meses (129,130). Datos todos ellos cuya interpretación resulta difícil y especulativa sobre hasta qué punto corresponden a una reacción beneficiosa.

2°. Mucosa intestinal

Se ha especulado sobre un posible papel de las proteinas de bajo peso molecular como factores y moduladores del crecimiento. Cezard y cols (131) encuentran una hiperplasia de la mucosa al utilizar una fórmula hidrolizada.

Sin embargo no hay trabajos que muestren que el uso de estas fórmulas origine modificaciones en la actividad enzimática del borde en cepillo u otros parámetros tróficos de la mucosa (132,133).

Diversos trabajos comparando la absorción de aminoácidos y péptidos han mostrado que estos últimos son mejor absorbidos que los aminoácidos libres sugiriendo que el grado de hidrólisis juega un papel importante en la absorción de compuestos nitrogenados (133).

3°. Valor nutricional

ESPGAN establece como criterios mínimos para determinar la eficacia nutricional de una fórmula HA la realización de un estudio longitudinal de peso, talla durante al menos 3 meses y englobando al menos 20 RN a término de edades < 1 mes al comienzo del mismo. La comparación debe llevarse a cabo con un grupo control alimentado con lactancia materna o artificial (121).

Los estudios valorando parámetros somatométricos (peso, talla, perímetro cefálico) y bioquímicos (proteinemia, prealbúmina, proteina transportadora de retinol, transferrina, creatinina, calcio, fósforo) en los lactantes alimentados con hidrolizados parciales indican que otorgan en general un crecimiento adecuado similar al de los niños alimentados con LM y/o fórmula adaptada (134,135).

Estos valores se han determinado también comparando hidrolizados de alto y bajo grado de hidrólisis , encontrándose resultados comparables en uno y otro grupo. Solo en algun caso aislado de un tipo de hidrolizado parcial de caseina y proteinas séricas se han encontrado diferencias estadísticamente significativas con respecto a los grupos controles (136).

Asimismo se ha valorado el aminograma en niños alimentados con LM/FA/F hipoantigénica. Rigo y cols encuentran niveles globales similares en todos los grupos pero diferencias en la concentración sérica de algunos aminoácidos tales como la treonina y la tirosina. Dichos niveles también variaban según el tipo de hidrolizado utilizado pero no en función del grado de hidrólisis de su componente proteico (137).

La absorción de minerales como calcio, zinc y selenio puede

estar dificultada en niños alimentados con determinados hidrolizados comparados sobretodo con los alimentados al pecho (138-140).

4°. Clínica

Se han publicado abundantes trabajos en relación al uso de estas fórmulas. Los resultados son dispares, aunque parece existir unanimidad en su efecto a corto plazo (durante el periodo de lactancia) con una disminución en la incidencia de las manifestaciones alérgicas (141-144).

Los efectos a largo plazo, una vez finalizada su administración resultan más contradictorios según los distintos autores, en parte por la diferencia de criterios empleados en la elección del grupo de riesgo, diseño del estudio, diagnóstico de APLV y empleo de diferentes medidas profilácticas a la vez con lo que resulta difícil valorar la eficacia de cada una de ellas.

Aquellos autores que han encontrado diferencias en la evolución a largo plazo coinciden en que sobretodo se debe a un mejor control y disminución en la aparición de eccema relacionado con la APLV (141,145,146) y no parece existir variación en aquellas reacciones alérgicas no relacionadas con la APLV (111).

Con estos resultados , autores como Vandenplas (85) y Halken (147) resaltan la obligación ética que hoy en dia existe de emplear todas las medidas preventivas posibles en aquellos niños catalogados de riesgo, entre las que se sitúa la alimentación con fórmulas hipoantigénicas.

Objetivos

Partimos como hipótesis de trabajo de la afirmación de que el uso durante la lactancia de un hidrolizado proteico resulta beneficioso clínicamente en niños de alto riesgo de desarrollar manifestaciones alérgicas, sin ocasionar efectos perjudiciales en su desarrollo.

Con el propósito de validar dicha afirmación, atendemos a la valoración de los siguientes parámetros:

-Nutricional.
-Bioquímico.
-Clínico.

Nuestro objetivo consiste en determinar que el uso de una fórmula hidrolizada resulta beneficioso en niños con riesgo elevado de desarrollar manifestaciones alérgicas, al reducir en ellos la aparición de dichas manifestaciones.

Asi mismo pretendemos constatar que la hidrólisis del componente proteico no ocasiona alteraciones en la absorción y aprovechamiento tanto de macro como de micronutrientes que pudieran derivar en un deficiente desarrollo de los niños, siendo de un valor nutricional semejante al de las fórmulas adaptadas convencionales.

Dadas las características del estudio, para su realización se solicitó la aplicación del **Comité de Ensayos Clínicos del Hospital Universitario "Virgen Macarena" de Sevilla**, la cual fue otorgada con fecha del once de Mayo de 1995 y **número de protocolo UI21-1105**.

Material y método

I. POBLACION ESTUDIADA

Se evalúan de forma prospectiva 60 neonatos, nacidos en el Hospital Universitario "Virgen Macarena" de Sevilla, en el periodo comprendido desde Junio de 1995 hasta Marzo de 1996.

Criterios de inclusión:

Se incluyeron en este estudio todos aquellos recién nacidos que cumplian los siguientes requisitos:

-Nacidos de un embarazo y parto normales.

-Gestación a término.

-Ausencia de patología detectable durante el periodo neonatal.

Fueron excluidos aquellos recién nacidos que presentaron alguno de los siguientes datos:

-Patología durante el embarazo.

-Patología neonatal.

-Alimentación incorrecta previa a la entrevista con los padres, habiendo recibido una o varias tomas de lactancia artificial.

A los padres de aquellos niños seleccionados se les informó de manera detallada el motivo y características del estudio, contando con su permiso por escrito para la inclusión de su hijo en el mismo. En la página 60 se adjunta una fotocopia de dicha autorización.

En la misma entrevista, se investigó la presencia de antecedentes alérgicos en los familiares de primer grado (padres

y hermanos), siendo catalogadas las manifestaciones referidas según la clasificación modificada de la Escala de Alergia Familiar(148). Dicha clasificación se reproduce en la tabla X.

Los niños quedan catalogados según la misma en:

De alto riesgo: aquellos cuya puntuación > 2.

De bajo riesgo: aquellos cuya puntuación es < 3.

A todos los recién nacidos se les recogió en el momento del parto una muestra de sangre de cordón para la determinación del test de liberación de histamina (TLH) en un periodo no superior a las 24 horas, siendo conservada en frigorífico mientras tanto.

Atendiendo a los antecedentes personales y el resultado del TLH en sangre de cordón,Los niños fueron clasificados en:

1°. Niños de riesgo elevado de desarrollo de enfermedad alérgica.

Aquellos que cumplían alguno de los siguientes criterios:

-Niños de riesgo alto según los antecedentes familiares.

-Niños con antecedentes familiares positivos pero que lo catalogan como de bajo riesgo y TLH en sangre de cordón = 8%.

- TLH en sangre de cordón > 8%, independientemente de los antecedentes personales.

2°. Niños sin riesgo elevado de desarrollo de enfermedad alérgica.

Aquellos que no cumplían ninguno de los requisitos anteriores.

HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN MACARENA
Servicio de Pediatria

Estimados padres:

Les damos la enhorabuena por el nacimiento de su hijo y les comunicamos que las secciones de Perinatología y Gastroenterologia-Nutrición de este Servicio de Pediatria trabajan para prevenir el desarrollo de alergia a las proteínas de la leche de vaca.

En un análisis realizado a su hijo, en sangre que se ha tomado del cordón umbilical, y en los antecedentes familiares, se ha detectado riesgo probable de desarrollar esta alergia. Por ello les aconsejamos lo alimente con leche materna y en cualquier caso siguiendo EXCLUSIVAMENTE las instrucciones que les daremos en las visitas de seguimiento y control que tenemos programadas para su hijo.

Cualquier duda al respecto puede consultarla por las mañanas de lunes a viernes al 95 4557400, extensión 1487.

La primer visita será el próximo día.....
a las ..... h. en.....y la atenderá el Dr.....

Agradecidos por su colaboración que redundará en beneficio de su hijo les saludamos atentamente.

Fdo. Prof. J. González Hachero
Jefe de Servicio de Pediatria

Fdo. Prof. F. Argüelles
Jefe de la sección de Gastroenterología y Nutrición pediátricas

SECCION DE APARATO
DIGESTIVO Y NUTRICION
SERVICIO DE PEDIATRIA
Prof. Federico Argüelles
Dr. Filiberto Ramírez

PRINCIPALES	SECUNDARIAS
Asma	Edema de Quincke
Eccema	Rinitis alérgica
Urticaria	Sinusitis crónica
IPLV	Otras alergias

PRINCIPALES

Evidentes 2
Probables 1
Ausentes 0

SECUNDARIOS

Evidentes 1
Probables 0,5
Ausentes 0

TABLA X: RIESGO DE ALERGIA SEGUN ANTECEDENTES FAMILIARES

Se investigan las manifestaciones alergicas de los familiares cercanos (padre, madre, hermanos) de cada niño estudiado. Atendiendo a si son secundarias, primarias, evidentes o probables, reciben una puntuacion.

La suma total de las puntuaciones en cada uno de los familiares clasifica al recien nacido en :

Alto riesgo : puntuacion total > 2.

Bajo riesgo : puntuacion total 0 - 2

II. ALIMENTACION

En todos los casos incluidos en este estudio se recomendó a las madres la realización de lactancia materna. Aquellos recién nacidos cuyas madres no quisieron o no pudieron llevarla a cabo, fueron alimentados con una fórmula fórmula hipoantigénica (fórmula n° 1) o adaptada (fórmula n° 2) según pertenecieran o no al grupo de riesgo, quedando establecidos los siguientes grupos:

-Grupo I: niños de riesgo, alimentados con fórmula n° 1

-Grupo II: niños con/sin riesgo alimentados con lactancia materna o mixta.

-Grupo III: niños sin riesgo, alimentados con fórmula n° 2

La preparación de ambas fórmulas se hizo al 13%, siendo suministradas de forma gratuita durante la duración del estudio.

La introducción de la alimentación complementaria se realizó a partir de los 4 meses.

La composición de la fórmula n°1 queda especificada en las tablas desde la XI a la XV y en el gráfico 1.

La composición y características de la fórmula n°2 se detalla en las tablas XVI,XVII,XVIII y XIX.

BIBLIOTECA

FÓRMULA Nº 1		100 g	100 ml al 13%
PROTEINAS	g	12,9	1,7
Pt séricas/caseina	g	1,5	1,5
Caseina hidrolizada	g	5,2	0,7
Hidrol. de lactosuero	g	7,7	1
LIPIDOS (vegetales)	g	25,9	3,5
Ac. linoleico	g	3,9	0,52
Ac. alfa linolénico	g	0,3	0,04
HIDRATOS DE CARBONO	g	56,4	7,6
Lactosa	g	34,4	4,7
Maltodextrina	g	22	2,9
SALES MINERALES			
Sodio	mg	170	23
Potasio	mg	390	52,8
Calcio	mg	390	52,8
Magnesio	mg	52	7
Fósforo	mg	284	34,9
Cloro	mg	365	49,4
Ca/P	mg/mg	1,5	1,5
Hierro	mg	7,2	1
Zinc	mg	4,7	0,6
Cobre	mcg	362	49
Iodo	mcg	51,7	7
Selenio	mcg	11	1,5
Manganeso	mcg	25	3,4

TABLA XI : COMPOSICION DE LA FORMULA Nº 1

FÓRMULA N° 1		100 g	100 ml al 13%
VITAMINAS			
A	mcg	620	83,9
B1	mcg	517	70
B6	mcg	362	49
B12	mcg	1	0,1
C	mg	103	13,9
D3	mcg	9,8	1,3
E	mg	5,2	0,7
K1	mcg	25,9	3,5
Ac. pantoténico	mg	2,6	0,4
Niacina	mg	5,2	0,7
Ac. fólico	mcg	51,7	7
Biotina	mcg	10,3	1,4
Inositol	mg	41,4	5,6
Taurina	mg	31	4,2
L-carnitina	mg	6,2	0,8
VALOR ENERGÉTICO	KJ	2171	294
	Kcal	517	70
Osmolalidad	mOsm/Kg	312	
Osmolaridad	mOsm/l	278	
Proteinas	%Kcal	10	
Hid. de Carbono	%Kcal	44	
Lípidos	%Kcal	46	

TABLA XII : COMPOSICION DE LA FORMULA N° 1

FÓRMULA Nº 1		g/100 g grasas
A. laúrico	C12:0	4,7
A. miristico	C:14:0	4,4
A. palmitico	C16:0	25,1
A. esteárico	C18:0	7,5
A. oléico	C18:1	41,7
A. linoleico	C18:2	15
A. alfa linolénico	C18.3	1,2
Otros	C20:0	0,4
A. saturados		42,1
A. monoinsaturados		41,7
A. poliinsaturados		16,2

TABLA XIII : ACIDOGRAMA DE LA FORMULA Nº1 (% relativos sobre 100 g de ácidos grasos)

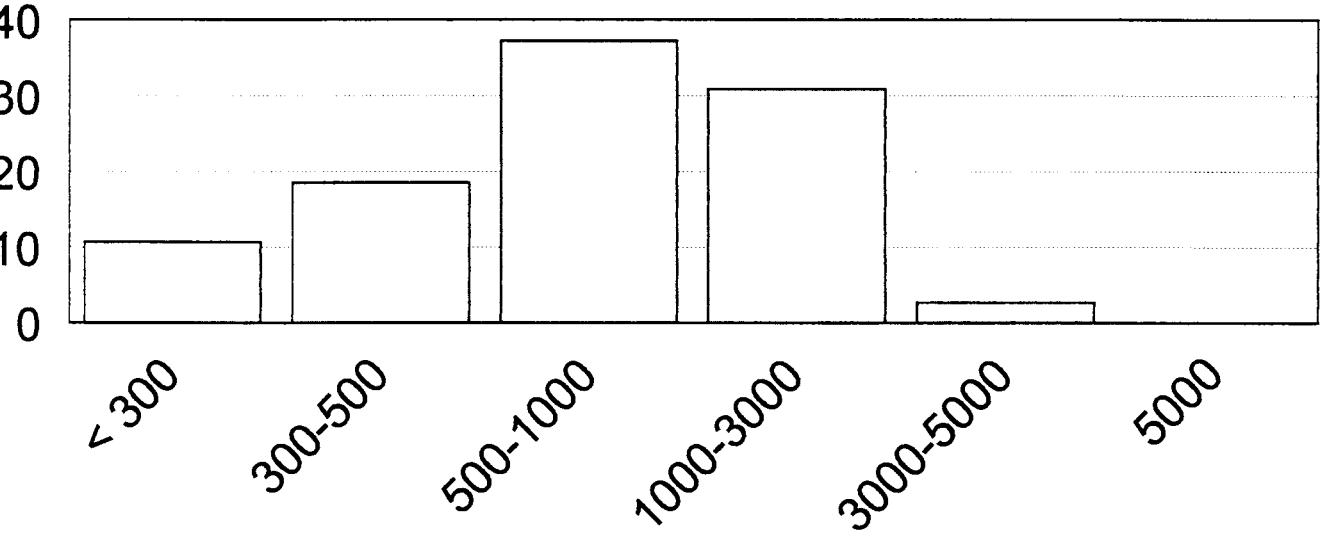
FÓRMULA Nº1	g/100 g de proteinas
Histidina	2,5
Isoleucina	5,6
Leucina	9,4
Lisina	9,5
Metionina	2,4
Cistina	1,2
Fenilalanina	3,6
Tirosina	3,3
Treonina	6,3
Triptófano	1,5
Valina	6,2
Arginina	2,9
Alanina	4,2
Ac.aspártico	9,9
Ac.glutámico	23,2
Glicina	2
Prolina	9,2
Serina	6,1

TABLA XIV : AMINOGRAMA DE LA FORMULA Nº1 (% relativos sobre 100g de aminoácidos)

PESO MOLECULAR	%
> 5.000 d	0
3.000-5.000 d	2,74
1.000-3.000 d	30,86
500-1.000 d	37,2
300-500 d	18,5
<300 d	10,7

Peso molecular medio : 850-1.000 daltons

BLA XV : DISTRIBUCION PESO MOLECULAR (FÓRMULA Nº 1)



RAFICO 1 : DISTRIBUCION PESO MOLECULAR (FORMULA Nº1)

FÓRMULA Nº 2		100 g	100 ml al 13%
PROTEINAS	g	12,4	1,6
Pt. séricas	g	7,3	0,96
Caseina	g	4,9	0,64
GRASAS	g	29,6	3,8
G. lácteas	g	5,8	0,7
G. vegetales	g	23,8	3,1
HIDRATOS DE CARBONO	g	52,7	6,8
Lactosa	g	52,7	6,8
SALES MINERALES	g	2,2	0,29
Calcio	mg	390	50,7
Fósforo	mg	200	26
Magnesio	mg	40	5,2
Hierro	mg	6,6	0,9
Iodo	mcg	30	3,9
Zinc	mg	3,6	0,5
Cobre	mcg	480	62,4
Manganeso	mcg	60	7,8
Selenio	mcg	11	1,4
Cromo	mcg	16	2,1
Flúor	mcg	400	52
Cloro	mg-mEq	390-11	50,7-1,43
Sodio	mg-mEq	150-6,5	19,5-0,85
Potasio	mg-mEq	500-12,8	65-1,66

TABLA XVI : COMPOSICION DE LA FORMULA N° 2

FÓRMULA Nº 2		100 g	100 ml al 13%
VITAMINAS			
A	mcg	450	58
D3	mcg	10	1,3
K1	mcg	21,8	2,8
E	mg	2,7	0,35
C	mg	45	5,9
B1	mcg	300	39
B2	mcg	400	52
B6	mcg	300	39
B12	mcg	0,8	0,1
Niacina	mg	5	0,65
Ac. fólico	mcg	50	6,5
Ac. pantoténico	mg	2	0,26
Biotina	mcg	8,2	1,1
Inositol	mg	21,8	2,8
Taurina	mg	32	4,2
VALOR ENERGÉTICO	Kcal	542	70,5
	KJ	2268	295
Osmolalidad	mOsm/Kg		285
Osmolaridad	mOsm/l		258
Proteinas	% Kcal	9,2	
Lípidos	% Kcal	49,5	
Hid. de carbono	% Kcal	41,3	

TABLA XVII : COMPOSICION DE LA FORMULA Nº 2

FÓRMULA N° 2		g/100 grasas
A. butírico	C4:0	0,7
A. caproico	C6:0	0,5
A. caprílico	C8:0	1,4
A. cáprico	C10:0	1,3
A. laúrico	C12:0	6,5
A. mirístico	C14:0	4,7
A. palmítico	C16:0	23
A. esteárico	C18:0	8,2
A. palmitoleico	C16:1	1
A. oléico	C18:1	37,8
A. linoleico	C18:2	12
A. alfa linolénico	C18:3	1,8
A. araquidónico	C20:4	1,1
A. saturados		46,3
A. insaturados		53,7

TABLA XVIII : ACIDOGRAMA DE LA FORMULA Nº2 (% relativos sobre 100 g de ácidos grasos)

FÓRMULA N° 2	g/100 g de proteínas
Histidina	2,2
Isoleucina	5,5
Leucina	10,4
Lisina	8,2
Metionina	2,2
Cistina	1,7
Fenilalanina	4
Tirosina	4,8
Treonina	5,7
Triptófano	1,5
Valina	5,6
Arginina	2,8
Alanina	4,1
Ac. aspártico	9,2
Ac. glutámico	18,5
Glicina	2,2
Prolina	8,2
Serina	5,2

TABLA XIX : AMINOGRAMA DE LA FORMULA Nº2 (% relativos sobre 100 g de aminoácidos)

III. SEGUIMIENTO

Durante los primeros seis meses de vida se realizan los siguientes controles:

1°. Cada mes se valora la clínica en busca de síntomas y signos de alergia. Dicha valoración la llevaron a cabo los profesionales médicos de la Unidad de Gastroenterología y Nutrición Pediátricas del Hospital Universitario "Virgen Macarena de Sevilla, según la clasificación de Hill y cols (53), reproducida en la tabla III.

2°. Mensualmente se realiza antropometría (peso, talla, perímetro cefálico).

Se utilizan las tablas y curvas de normalidad de M. Hernández.

Todos los niños fueron pesados en una balanza electrónica SECA MODEL 727 con discriminación de 10 g, tallados mediante tallímetro horizontal marca AÑÓ SAYOL con precisión de fracciones de 0,5 cms y determinado su perímetro cefálico mediante cinta métrica inextensible.

3°. A los 3 meses se cuantifica mediante técnica de infrarrojos las grasas, azúcares, nitrógeno, almidón y agua, en las heces coleccionadas durante 72 horas. Dicho procedimiento es relatado con mayor detalle en el apartado III.a.

4°. A los 4 meses se determinan los parámetros hematológicos y el test de liberación de histamina frente a proteinas de la leche de vaca.En los apartados III.b y III.c se especifican estas técnicas.

5°. A los 4 meses se realiza una densitometría ósea

volumétrica por ultrasonidos, la cual es descrita en el apartado III.d.

En la tabla XX queda esquematizado el seguimiento llevado a cabo.

	0 m.	1 m.	2 m.	3 m.	4 m.	5 m.	6 m.
ANTROPOMETRÍA	*	*	*	*	*	*	*
CLÍNICA	*	*	*	*	*	*	*
TLH	*				*		
HEMATOLOGIA					*		
GRASA EN HECES				*			
DENSITOMETRÍA					*		

TABLA XX : Esquema general del seguimiento realizado

Los datos obtenidos en dichos controles iban siendo anotados en una ficha, junto a los concernientes a la alimentación.Las páginas desde la 72 a la 78 corresponden a uno de estos formularios.

Aquellos niños catalogados de riesgo al inicio del estudio, fueron valorados clínicamente hasta la edad de 1 año.

En caso de aparecer en la clínica datos orientativos de una posible alergia a las PLV se realiza una prueba de eliminación/provocación y si esta se confirma, el paciente queda excluido del estudio.

RECIEN NACIDO

NOMBRE .....

fecha nacimiento ..... nº historia.....

Riesgo alergia

Historia familiar de alergia.....
.....
Test de liberación de Histamina.....
Recién nacido de alto riesgo SI NO

Antropometría

Peso.....Kg. Percentil.....
talla.....cm. Percentil.....
perímetro craneal.....cm. Percentil.....

Tipo de alimentación

Leche materna.....
Leche de fórmula.....tipo.....
Otros.....

Bioquímica **Clave muestra laboratorio**.....

Ferritina.....
Hemograma.....
Recuento y fórmula.....
Hb.....
Test de liberación de histamina a la leche de vaca y a MODAR HA.....
.....

Tolerancia

Succión Normal No normal
Deposiciones.....

Observaciones.....
.....
.....

MES 1

NOMBRE.....

fecha nacimiento ..... nº historia.....

Antropometría

Peso.....Kg. Percentil.....
talla.....cm. Percentil.....
perímetro craneal.....cm. Percentil.....

Tipo de alimentación

Lactancia materna.....
Lactancia mixta.....¿como?.....
Lactancia fórmula.....tipo.....
Otros.....

Tolerancia

Cantidad leche/día.....ml/d.....
Episodios de cólico.....
Vómitos.....
Náuseas.....
Diarrea aguda.....
Diarrea crónica.....
¿Hay algún signo de intolerancia imputable al producto? SI (*) NO

*** Test provocación PLV** POSITIVO NEGATIVO

Observaciones.....
.....
.....
.....

(*) Si hay sospecha de alergia a las proteínas de la leche de vaca descartarlo según protocolo.

MES 2

NOMBRE.....

fecha nacimiento ..... nº historia.....

Antropometría

Peso.....Kg. Percentil.....
talla.....cm. Percentil.....
perímetro craneal.....cm. Percentil.....

Tipo de alimentación

Lactancia materna.....
Lactancia mixta.....¿como?.....
Lactancia fórmula..... .....tipo.....
Otros.....

Tolerancia

Cantidad leche/día.....ml/d.....
Episodios de cólico.....
Vómitos.....
Náuseas.....
Diarrea aguda.....
Diarrea crónica.....
¿Hay algún signo de intolerancia imputable al producto? SI (*) NO

*** Test provocación PLV** POSITIVO NEGATIVO

Observaciones.....
.....
.....
.....
.....

(*) Si hay sospecha de alergia a las proteínas de la leche de vaca descartarlo según anexo III.

MES 3

NOMBRE.....

fecha nacimiento ..... nº historia.....

Antropometría

Peso.....Kg. Percentil.....
talla.....cm. Percentil.....
perímetro craneal.....cm. Percentil.....

Tipo de alimentación

Lactancia materna.....
Lactancia mixta.....¿como?.....
Lactancia fórmula.....tipo.....
Otros.....

Tolerancia

Cantidad leche/día.....ml/d.....
Episodios de cólico.....
Vómitos.....
Náuseas.....
Diarrea aguda.....
Diarrea crónica.....
¿Hay algún signo de intolerancia imputable al producto? SI (*) NO

*** Test provocación PLV** POSITIVO NEGATIVO

Cromatografía de heces **Clave muestra laboratorio**.....
.....
.....

Observaciones.....
.....
.....

(*) Si hay sospecha de alergia a las proteínas de la leche de vaca descartarlo según protocolo.

MES 4

NOMBRE.....

fecha nacimiento ..... nº historia.....

Antropometría

Peso.....Kg. Percentil.....
talla.....cm. Percentil.....
perímetro craneal.....cm. Percentil.....

Tipo de alimentación

Lactancia materna.....
Lactancia mixta.....¿como?.....
Lactancia fórmula.....tipo.....
Otros.....

Valoración de la densitometría

.....
.....

Tolerancia

Cantidad leche/día.....ml/d.....
Episodios de cólico.....
Vómitos.....
Náuseas.....
Diarrea aguda.....
Diarrea crónica.....
¿Hay algún signo de intolerancia imputable al producto? SI (*) NO

Bioquímica **Clave muestra laboratorio**.....

Ferritina.....
Hemograma.....
Recuento y fórmula.....
Hb.....
Test de liberación de histamina a la leche de vaca y a MODAR HA.....
.....

Observaciones.....
.....
.....
.....

(*) Si hay sospecha de alergia a las proteínas de la leche de vaca descartarlo según

MES 5
SOLO NIÑOS DE RIESGO

NOMBRE.....

fecha nacimiento ..... nº historia.....

Antropometría

Peso.....Kg. Percentil.....
talla.....cm. Percentil.....
perímetro craneal.....cm Percentil.....

Tipo de alimentación

Lactancia materna.....
Lactancia mixta.....¿como?.....
Lactancia fórmula.....tipo.....
Otros.....

Tolerancia

Cantidad leche/día.....ml/d.....
Episodios de cólico.....
Vómitos.....
Náuseas.....
Diarrea aguda.....
Diarrea crónica.....

¿Hay algún signo de intolerancia imputable al producto? SI (*) NO

Observaciones.....
.....
.....
.....
.....

(*) Si hay sospecha de alergia a las proteínas de la leche de vaca descartarlo según protocolo.

MES 6
SOLO NIÑOS DE RIESGO

NOMBRE.....

fecha nacimiento ..... nº historia.....

Antropometría

Peso.....Kg. Percentil.....
talla.....cm. Percentil.....
perímetro craneal.....cm Percentil.....

Tipo de alimentación

Lactancia materna.....
Lactancia mixta..... ¿como?.....
Lactancia fórmula..... tipo.....
Otros.....

Tolerancia

Cantidad leche/día.....ml/d.....
Episodios de cólico.....
Vómitos.....
Náuseas.....
Diarrea aguda o crónica.....
¿Hay algún signo de intolerancia imputable al producto? SI (*) NO

Si es un recién nacido de alto riesgo valorar:

*** Test provocación PLV** POSITIVO NEGATIVO

Observaciones.....
.....
.....
.....
.....

III.a CUANTIFICACION DE LA COMPOSICION DE LAS HECES MEDIANTE INFRARROJOS

El análisis de las heces se llevó a cabo mediante espectroscopia de infrarrojos, técnica cuya utilización clínica se remonta a 1964 al comenzar a comercializarse equipos que utilizaban esta metodología de trabajo y correlacionarse bien con el método Van de Kamer (149).

Dicha técnica se basa en el principio por el que los grupos funcionales de las moléculas orgánicas absorben la energía luminosa de longitud de onda semejante a su frecuencia vibratoria. En el caso de las heces, los componentes medidos con grupos funcionales CH, NH y OH poseen unas bandas de absorción típicas en el infrarrojo cercano (700-2500 nm). Para la cuantificación de los parámetros (agua, grasa, nitrógeno, azúcar, almidón) se llevan a cabo las medidas de 12 longitudes de onda, calculándose posteriormente las concentraciones problema en base a un algoritmo tras realizar 80 medidas para cada parámetro.

La recogida de las muestras reviste una especial importancia, ya que las heces deben ser coleccionadas durante 72 horas, y almacenadas en un recipiente de plástico, cerrado, en el frigorífico.

Con el fin de evitar la mezcla de las heces con la orina, se les recomendó a las madres que utilizaran los pañales al revés, esto es, con la superficie no absorbente en contacto con la piel evitando así que quedara empapado de líquido el pañal. En el caso de los varones, además, sus genitales externos no debían quedar englobados en el mismo. La recogida debía hacerse mediante una

cuchara, transcurriendo el mínimo tiempo posible entre la misma y la defecación.

Una vez concluida esta recogida durante 72 horas, el bote conteniendo las heces es pesado y dejado durante una hora a temperatura ambiente. Posteriormente se mezclan las heces con una cuchara y se toman tres muestras de diferentes zonas, las cuales se extienden en tres diferentes recipientes de vidrio, procurando que no queden burbujas de aire entre las heces y el fondo del recipiente. A continuación se tapan con una hoja de plástico primero y luego con una de papel blanco antes de poner la tapadera correspondiente de vidrio.

Todo el material reseñado (recipiente para la recogida, cuchara, recipientes de vidrio, hojas de plástico y de papel) era suministrado a las madres. Además, estas eran instruidas en la forma de recogida de las muestras, entregándoseles una hoja en la que iban detallados los pasos a seguir. En la página 81 se reproduce una de las hojas informativas que se entregaban.

Posteriormente estas muestras eran analizadas mediante un equipo FENIR 8820 de espectroscopia.

III.b HEMOGRAMA

Al cuarto mes de vida se realiza extracción de una muestra de sangre con material estéril deshechable, recogiendose en un frasco con EDTA y determinandose mediante un equipo TECHNICON H1 los valores siguientes: hematíes totales, hemoglobina, VCM, HCM, hematocrito,plaquetas, leucocitos, eosinófilos. Los valores de ferritina se determinaron mediante un equipo INMUNO 1.

COPROCULTIVO

NOMBRE:

REFERENCIA Nº:

PARA LA CORRECTA REALIZACION DEL ANALISIS ES MUY IMPORTANTE QUE SIGA RIGUROSAMENTE ESTAS INSTRUCCIONES :

1º RECOGER LAS HECES DURANTE TRES DIAS SEGUIDOS DE LA SIGUIENTE FORMA :

- REALIZAR LAS DEPOSICIONES EN EL RECIPIENTE BLANCO, TENIENDO LA PRECAUCION DE QUE NO ENTRE ORINA. ESTO ES MUY IMPORTANTE.
- MANTENER EL RECIPIENTE BIEN TAPADO EN EL FRIGORIFICO DURANTE LOS TRES DIAS QUE DURA LA RECOGIDA DE LAS HECES.

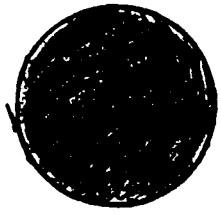
2º UNA VEZ RECOGIDA LAS HECES DE LOS TRES DIAS DEBE PESARLAS EN EL RECIPIENTE BLANCO, Y APUNTAR EN ESTA HOJA EL RESULTADO EN GRAMOS.

RESULTADO DEL PESO EN GRAMOS:..... GR. EN TRES DIAS.

3º DESPUES DE PESARLAS, DEBE DEJAR LAS HECES UNA HORA FUERA DEL FRIGORIFICO, Y SEGUIDAMENTE MEZCLARLAS BIEN CON LA CUCHARA QUE SE ADJUNTA.

- DEBE TOMAR MUESTRAS DE DIFERENTES PARTES DE LAS HECES PARA LLENAR LOS TRES RECIPIENTES DE VIDRIO APROXIMADAMENTE HASTA LA MITAD, PROCURANDO QUE NO QUEDEN BURBUJAS DE AIRE ENTRE LAS HECES Y EL FONDO DEL RECIPIENTE, COMO SE INDICA EN LA FIGURA Nº 1.

FIGURA Nº 1.-

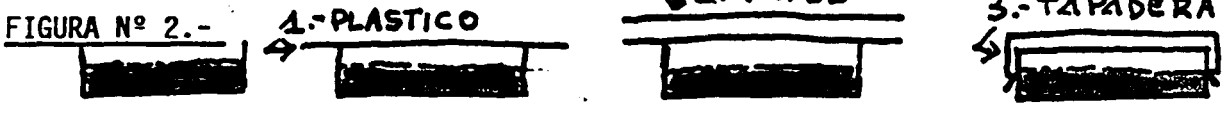
BIEN → 

MAL →

4º UNA VEZ RELLENADOS LOS TRES RECIPIENTES DE VIDRIO, SE COLOCA ENCIMA LA HOJA REDONDA DE PLASTICO Y DESPUES LA DE PAPEL BLANCO.

POR ULTIMO PONER A CADA RECIPIENTE SU TAPADERA CORRESPONDIENTE DE VIDRIO, COMO SE INDICA EN LA FIGURA Nº 2

FIGURA Nº 2.-



5º DEBE LLEVAR AL LABORATORIO SOLO LOS TRES RECIPIENTES DE VIDRIO JUNTO CON ESTA HOJA. LE ACONSEJAMOS QUE PRECINTE CADA RECIPIENTE Y QUE LOS MANTENGA EN LA POSICION CORRECTA, ES DECIR CON LA NUMERACION HACIA ARRIBA, PARA EVITAR ASI CUALQUIER ESCAPE DE LAS HECES POR LOS FILOS DEL RECIPIENTE.

III.c TEST DE LIBERACION DE HISTAMINA

Para realizarlo se empleó el método fluorométrico automatizado descrito por Siraganian (150) con modificaciones posteriores de Elorza (151).

Se extraen muestras de cada paciente de 10 ml de sangre con material estéril deshechable y se recoge sobre heparina litio.

Como antígenos hemos utilizado el extracto comercial Ifidesa-Aristegui en la proporción 50 microlitros/ml de sangre de una dilución previa 1/20 del extracto primario.

La sangre es incubada con el alergeno a 37°C durante 60 minutos (Hp) y de forma paralela se realizan dos controles:

- Control negativo (Hcn): a la muestra no se le añade el antígeno. Nos indica la histamina basal.
- Control positivo (Hcp): la muestra es estimulada con ácido perclórico al 10% para detectar la máxima cantidad de histamina capaz de liberar esa sangre.

Los tubos controles y problema son centrifugados y se realiza la lectura de la histamina en los sobrenadantes, empleando un sistema de fluoronefelómetro, muestreador y autoanalizador AA.II TECHNICON.

Para calcular la liberación de histamina se emplea la siguiente fórmula:

$$HISTAMINA(\%) = \frac{Hp - Hcn}{Hcp - Hcn}$$

III.d DENSITOMETRIA OSEA VOLUMETRICA POR ULTRASONIDOS

Se mide la velocidad de transmisión de los ultrasonidos en el tejido óseo. Esta velocidad varía en función de la densidad y de la organización estructural del tejido óseo. Así, la disminución de dicha densidad y de la masa ósea determinan un aumento del tiempo de transmisión por el que se reduce la velocidad de los ultrasonidos.

Equipo utilizado:

- Sistema de Valoración Ósea marca IGEA, modelo DBM SONIC 1200/E.
- Sistema para Exploración Ósea por Ultrasonidos, marca IGEA, modelo DBM SONIC 1200/E.

La exploración se lleva a cabo sobre la metáfisis distal de la primera falange de los últimos cuatro dedos, mediante una sonda emisora y otra receptora que se aplican respectivamente al lado ulnar y radial del dedo de la mano, a modo de pinza.

La región sobre la que posicionar las sondas se identifica fácilmente estando inmediatamente próximos a la apófisis distal y por tanto a la articulación.

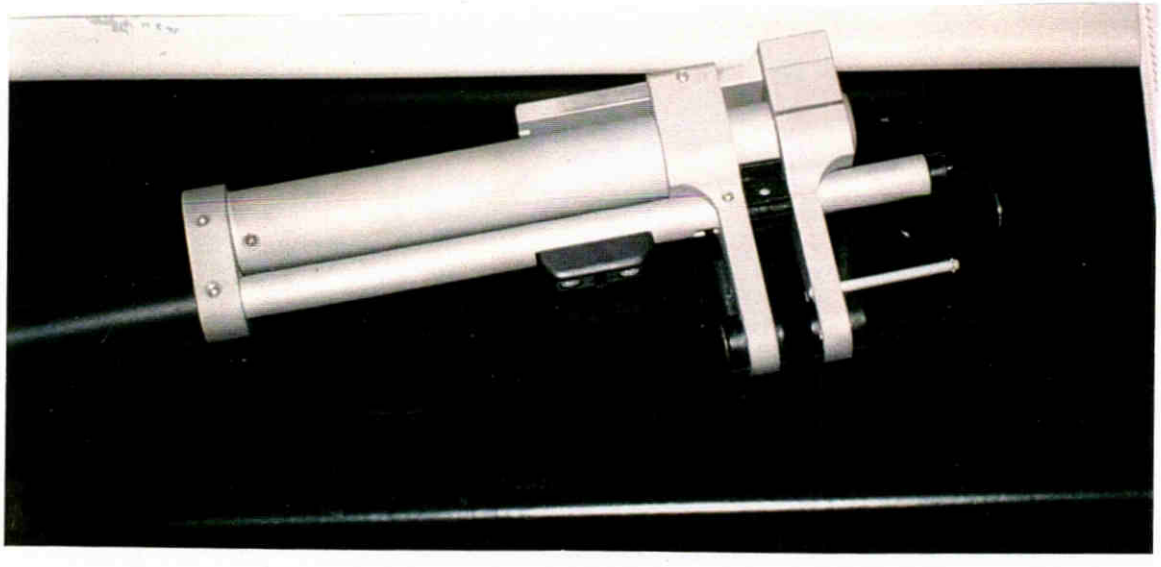
El DBM SONIC da dos informaciones, una cuantitativa, la

velocidad y otra cualitativa que es representada en el gráfico de la señal recibida. Dicho gráfico muestra durante la medición un primer pico que representa la señal transmitida a través del tejido óseo. Le sigue un segundo pico de amplitud mayor que representa la señal transmitida a través de los tejidos blandos. El DBM SONIC efectúa la lectura sobre el primer pico recibido, de amplitud predeterminada y dará el valor de la velocidad en el tejido óseo.

Al finalizar el examen, la pantalla muestra la curva que describe la relación entre la velocidad del ultrasonido en el tejido ósea como resultado de la exploración realizada.

Dado que no existen tablas de normalidad en recién nacidos y lactantes, los resultados obtenidos han sido comparados entre los grupos de nuestro estudio atendiendo a una posible diferencia según la alimentación recibida.

FOTOGRAFIA 1 :
Equipo utilizado para la determinacion de la densitometría ósea volumétrica por ultrasonidos.



FOTOGRAFIA 2 :
Detalle de las sondas empleadas para la determinación de la densitometría ósea volumétrica por ultrasonidos.

METODO ESTADISTICO

Todas las variables han sido codificadas y procesadas en una base de datos realizada en el sistema DBASE III PLUS, mediante el programa SPS SPC y utilizando como soporte un ordenador personal 486 DX.

I. ESTADISTICA DESCRIPTIVA

En todos los grupos y subgrupos del estudio se han determinado, de cada variable numérica, lamedia aritmética, la desviación típica, los valores máximo y mínimo y el número de casos.

De las variables cualitativas se ha obtenido la frecuencia absoluta y los porcentajes correspondientes.

II. ESTADISTICA ANALITICA

En cuanto a los métodos estadísticos seguidos, hay que distinguir:

- Variables continuas:

Para ellas se realizan test de aleatoriedad de rachas y normalidad (Kolmogorov-Smirnov). Cuando dieron positivo se aplicaron contrastes de regresión tipo ANOVA. En aquellos casos en los que no se obtenía normalidad de la distribución aplicamos tests Kruskal-Wallis y Mann-Whitney-Wilcoxon.

- Variables discretas:

Para estudiarlas se realizan contrastes Chi Cuadrado para

criterios de clasificación múltiples, aplicando algunas correcciones de continuidad cuando fueron necesarias.

Para el análisis de evolución en las variables (antes-después) se utilizaron contrastes de contingencia de Mc-Nemar.

Se consideró nivel de significación $p<0,05$.

Resultados

Número total de niños (TLH realizados): 384

Exclusiones: 1 por síndrome de Down con cardiopatía.

Alimentación incorrecta: 224

No colabolación: 97

Número total de niños estudiados: 62. Varones 27(43,5%)/Hembras 35(56,4%).

Grupo I : 18. V: 6(33,3%) / H: 12(66,6%)

Grupo II : 29. V: 16(55,1%) / H: 13(44,8%)

Grupo III : 15. V: 5(33,3%) / H: 10(66,6%)

Número total de niños a los 6 meses: 42. V: 17(40,4%) / H: 25(59,5%)

Grupo I: 17. V: 5(29,4%) / H: 12(70,5%)

Grupo II: 15. V: 9(60%) / H: 6(40%)

Grupo III: 10. V: 3(30%) / H: 7(70%)

En las tablas XXI,XXII y XXIII se detallan los niños controlados en cada mes.

GRUPO I

	0 mes	1 mes	2 mes	3 mes	4 mes	5 mes	6 mes
1	x	x	x	x	x	x	x
2	x	x	x	x	x	x	x
3	x	x	x	x	x	x	x
4	x	x	x	x	x	x	x
5	x	x	x	x	x	x	x
6	x	x	x	x	x	x	x
7	x	x	x	x	x	x	x
8	x	x	x	x	x	x	x
9	x	x	x	x	x	x	x
10	x	x	x	x	x	x	x
11	x	x	x	x	x	x	x
12	x	x	x	x	x	x	x
13	x	x	x	x	x	x	x
14	x	x	x	x	x	x	x
15	x	x	x	x	x	x	x
16	x	x	x	x	x	x	x
17	x	x	x	x	x	x	x
18	x	x	x	x	x	x	

BLA XXI : Asistencia a los controles en el grupo I

GRUPO II

	0 mes	1mes	2 mes	3 mes	4 mes	5 mes	6 mes
1	x	x	x	x	x	x	x
2	x	x	x	x	x	x	x
3	x	x	x	x	x	x	x
4	x	x	x	x	x	x	x
5	x	x	x	x	x	x	x
6	x	x	x	x	x	x	x
7	x	x	x	x	x	x	x
8	x	x	x	x	x	x	x
9	x	x	x	x	x	x	x
10	x	x	x	x	x		
11	x	x					
12	x	x					
13	x						
14	x						
15	x						
16	x						
17	x						
18	x						
19	x						
20	x						
21	x	x	x	x	x	x	x
22	x	x	x	x	x	x	x
23	x	x	x	x	x	x	x
24	x	x	x	x	x	x	x
25	x	x	x	x	x	x	x
26	x	x	x	x	x	x	x
27	x	x	x	x	x	x	
28	x	x	x	x	x	x	
29	x	x					

TABLA XII : Asistencia a los controles en el grupo II

GRUPO III

	0 mes	1mes	2 mes	3 mes	4 mes	5 mes	6 mes
1	x	x	x	x	x	x	x
2	x	x	x	x	x	x	x
3	x	x	x	x	x	x	x
4	x	x	x	x	x	x	x
5	x	x	x	x	x	x	x
6	x	x	x	x	x	x	x
7	x	x	x	x	x	x	x
8	x	x	x	x	x	x	x
9	x	x	x	x	x	x	x
10	x	x	x	x	x	x	x
11	x	x					
12	x	x					
13	x						
14	x						
15	x						

TABLA XIII : Asistencia a los controles en el grupo III

1°. ANTROPOMETRIA

Se realiza estudio estadístico acerca de las características antropométricas de los recién nacidos según el tipo de alimentación a que han estado sometidos durante los seis primeros meses de vida.

Se han considerado tres poblaciones: la total, la formada por niños alimentados con la fórmula 1 y LM y la formada por recién nacidos que se alimentaban con fórmula 1 y 2, con el fin de contrastar los distintos modos de alimentación.

Los contrastes que se presentan en el estudio estadístico están realizados para funciones de distribución continuas y normales por lo que previamente comprobamos que los datos de que disponemos se ajustan a este tipo de distribuciones. En todos los casos se acepta la aleatoriedad, la normalidad y la igualdad de las varianzas de las variables analizadas.

En los gráficos 2, 3 y 4 se representan las distribuciones de las variables antropométricas al nacimiento y una simple observación nos muestra la aproximación a una normal de los valores de la población.

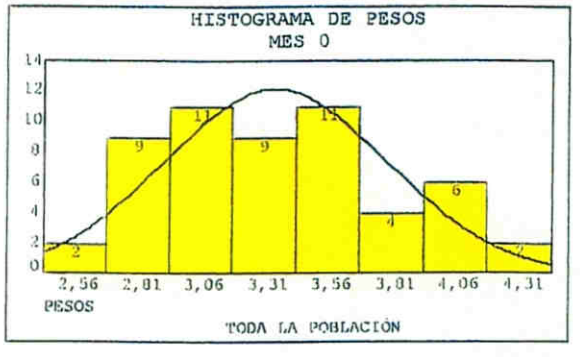


GRAFICO 2

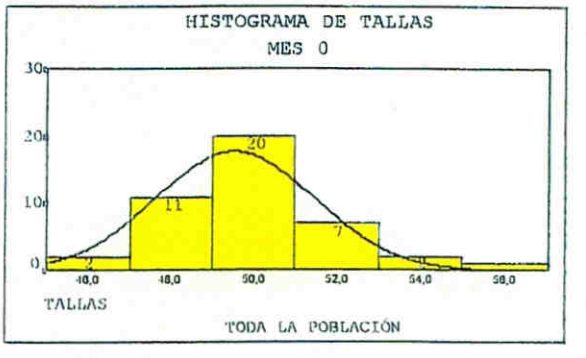


GRAFICO 3

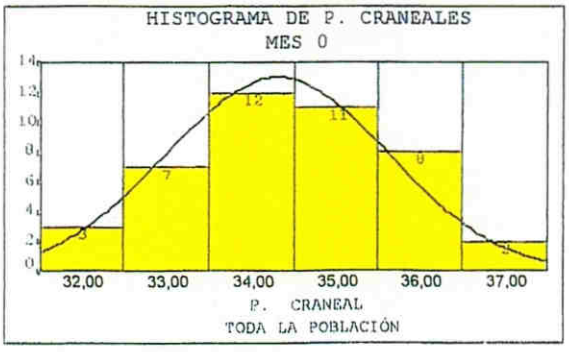


GRAFICO 4

De igual forma ocurre con los valores en los restantes meses. Las tablas XXIV, XXV y XXVI muestran los valores medio, máximos, mínimos y número de individuos de los parámetros antropométricos respecto a cada uno de los tres tipos de alimentación.

TALLAS

ALIMEN 1	Media	Min	Max	N	ALIMEN 2	Media	Min	Max	N	ALIMEN 3	Media	Min	Max	N
TALLA 0	49	45	55	18	TALLA 0	50	47	53	12	TALLA 0	50	48	53	13
TALLA 1	52	49	55	17	TALLA 1	54	50	57	18	TALLA 1	53	50	59	12
TALLA 2	55	51	58	17	TALLA 2	57	52	60	15	TALLA 2	57	54	63	11
TALLA 3	60	56	63	17	TALLA 3	61	57	63	15	TALLA 3	60	57	64	11
TALLA 4	62	59	64	17	TALLA 4	62	60	65	16	TALLA 4	62	59	67	10
TALLA 5	64	62	67	12	TALLA 5	65	62	68	14	TALLA 5	64	61	71	10
TALLA 6	66	63	70	11	TALLA 6	67	64	69	10	TALLA 6	66	64	73	9

TABLA XXIV

PESOS

ALIMEN 1	Media	Min	Max	N	ALIMEN 2	Media	Min	Max	N	ALIMEN 3	Media	Min	Max	N
PESO 0	3,221	2,820	3,850	18	PESO 0	3,517	2,500	4,400	21	PESO 0	3,291	2,840	3,950	15
PESO 1	3,938	3,500	4,720	17	PESO 1	4,324	3,410	4,980	18	PESO 1	4,207	3,680	4,745	13
PESO 2	4,915	3,990	6,035	17	PESO 2	5,145	4,190	5,940	15	PESO 2	5,327	4,790	6,265	11
PESO 3	5,893	4,545	7,455	17	PESO 3	6,100	4,920	7,030	15	PESO 3	6,261	5,300	7,395	11
PESO 4	6,546	4,985	8,350	17	PESO 4	6,761	5,480	7,820	16	PESO 4	6,972	5,900	8,280	10
PESO 5	6,938	5,385	9,100	12	PESO 5	7,515	6,500	8,540	14	PESO 5	7,646	6,745	9,370	10
PESO 6	7,781	5,940	10,250	11	PESO 6	8,215	7,130	9,510	10	PESO 6	8,203	7,205	9,690	9

TABLA XXV

PERÍMETROS CRANEALES

ALIMEN 1	Media	Min	Max	N	ALIMEN 2	Media	Min	Max	N	ALIMEN 3	Media	Min	Max	N
CRANEAL 0	33,9	31,5	36,0	18	CRANEAL 0	35,0	33,0	36,5	12	CRANEAL 0	34,2	32,0	36,0	13
CRANEAL 1	36,5	35,0	39,0	17	CRANEAL 1	37,5	35,3	38,5	18	CRANEAL 1	36,9	35,3	39,0	12
CRANEAL 2	38,2	37,0	40,3	17	CRANEAL 2	39,1	37,0	40,5	15	CRANEAL 2	38,6	37,0	40,1	11
CRANEAL 3	39,9	38,0	42,0	17	CRANEAL 3	41,1	38,2	45,5	15	CRANEAL 3	40,7	39,5	42,2	11
CRANEAL 4	40,9	38,8	44,0	17	CRANEAL 4	41,7	39,0	43,0	16	CRANEAL 4	41,4	40,4	42,8	10
CRANEAL 5	41,9	39,7	45,0	12	CRANEAL 5	42,9	40,0	44,0	14	CRANEAL 5	42,4	41,5	43,6	10
CRANEAL 6	42,9	41,4	45,5	11	CRANEAL 6	44,2	41,8	45,8	10	CRANEAL 6	43,3	41,7	44,2	9

TABLA XXVI

Siendo ALIMENTACION 1: la recibida por el grupo I; ALIMENTACION 2: la recibida por el grupo II; ALIMENTACION 3: la recibida por el grupo III

Los gráficos 5, 6 y 7 muestran la evolución de los valores medios de las distintas variables antropométricas durante los primeros seis meses de vida de los pacientes:

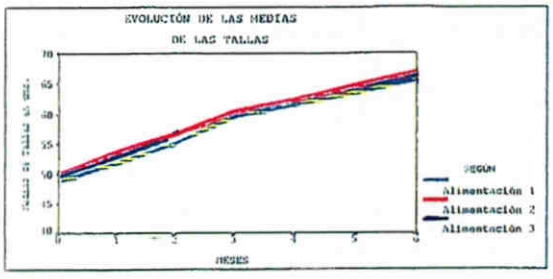


GRAFICO 5

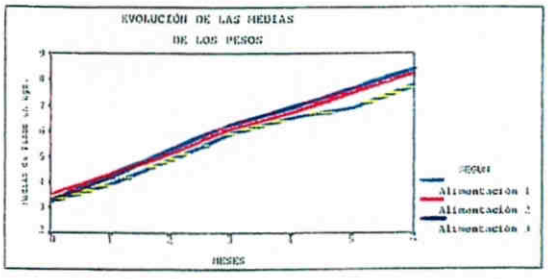


GRAFICO 6

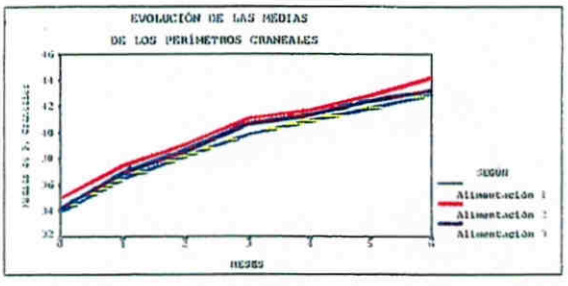


GRAFICO 7

Siendo ALIMENTACION 1: la recibida por el grupo I; ALIMENTACION 2: la recibida por el grupo II; ALIMENTACION 3: la recibida por el grupo III

Observamos que las variables antropométricas toman valores más altos en el grupo de niños alimentados con LM, valores que se mantienen practicamente durante los 6 meses que han estado sometido a estudio.

En los gráficos 8, 9 y 10 se muestran los valores mínimos, máximos y medios de los parámetros antropométricos sometidos a estudio al nacimiento y durante el tercer y sexto mes.

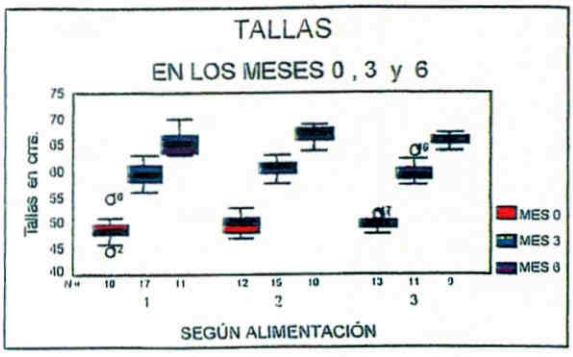


GRAFICO 8

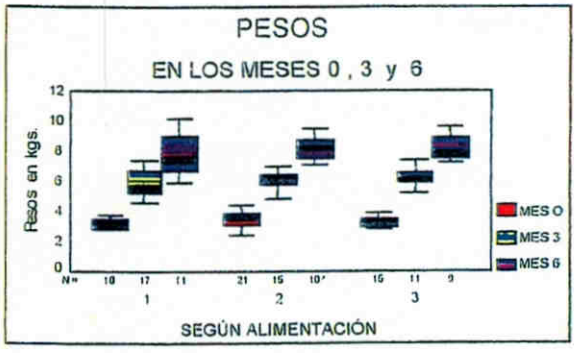


GRAFICO 9

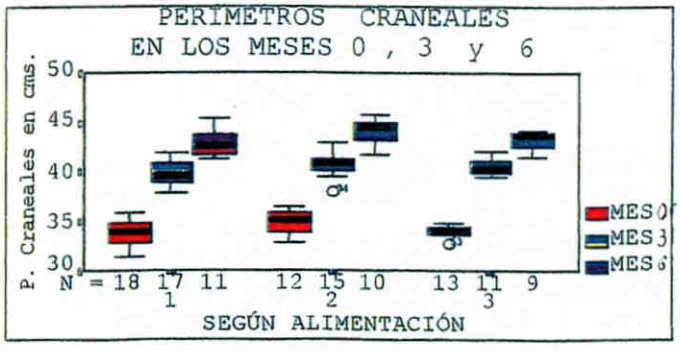


GRAFICO 10

Siendo ALIMENTACION 1: la del grupo I ; ALIMENTACION 2 : la del grupo II ; ALIMENTACION 3 : la del grupo III

Dado que los valores medios de las variables antropométricas presentan diferencias al nacimiento en las distintas clasificaciones por alimentación, se hace necesario describir no sólo las variables tallas, pesos y perímetros craneales, sino también las evoluciones de las diferencias en el crecimiento representadas en las tablas XXVII,XXVIII y XXIX por las diferencias entre los valores en los meses 1, 2, 3, 4, 5 y 6 y el nacimiento para la talla, peso y perímetro craneal.

ALIMENTACIÓN 1

ALIMEN 1	Media	Min	Max	N	ALIMEN 1	Media	Min	Max	N	ALIMEN 1	Media	Min	Max	N
DITAL10	3	0	6	17	DIPES 10	1	0	1	17	DICRA 10	3	0	5	17
DITAL20	6	3	10	17	DIPES 20	2	1	3	17	DICRA 20	4	2	7	17
DITAL30	11	6	14	17	DIPES 30	3	2	4	17	DICRA 30	6	4	8	17
DITAL40	13	9	18	17	DIPES 40	3	2	5	17	DICRA 40	7	4	10	17
DITAL50	15	13	18	12	DIPES 50	4	2	5	12	DICRA 50	8	5	10	12
DITAL60	17	15	20	11	DIPES 60	5	3	7	11	DICRA 60	9	8	11	11

TABLA XXVII

ALIMENTACIÓN 2

ALIMEN 2	Media	Min	Max	N	ALIMEN 2	Media	Min	Max	N	ALIMEN 2	Media	Min	Max	N
DITAL 10	4	1	7	12	DIPES 10	1	0	1	18	DICRA 10	3	2	5	12
DITAL 20	7	3	10	9	DIPES 20	2	0	3	14	DICRA 20	4	3	8	9
DITAL 30	10	7	14	8	DIPES 30	2	1	4	14	DICRA 30	6	4	10	8
DITAL 40	12	9	15	9	DIPES 40	3	1	5	15	DICRA 40	7	5	10	9
DITAL 50	15	12	18	7	DIPES 50	4	3	5	13	DICRA 50	8	6	10	7
DITAL 60	17	15	21	7	DIPES 60	5	3	6	10	DICRA 60	9	7	12	7

TABLA XXVIII

ALIMENTACIÓN 3

ALIMEN 3	Media	Min	Max	N	ALIMEN 3	Media	Min	Max	N	ALIMEN 3	Media	Min	Max	N
DITAL 10	3	1	6	11	DIPES 10	1	0	1	13	DICRA 10	3	2	4	11
DITAL 20	7	5	10	10	DIPES 20	2	1	3	11	DICRA 20	4	3	6	10
DITAL 30	10	7	13	10	DIPES 30	3	2	4	11	DICRA 30	7	5	10	10
DITAL 40	12	10	14	9	DIPES 40	4	2	5	10	DICRA 40	7	6	9	9
DITAL 50	14	12	18	9	DIPES 50	4	3	6	10	DICRA 50	8	7	10	9
DITAL 60	16	14	20	9	DIPES 60	5	4	6	9	DICRA 60	9	8	11	9

TABLA XXIX

Siendo ALIMENTACION 1: la recibida por el grupo I
ALIMENTACION 2 : la recibida por el grupo II
ALIMENTACION 3 : la recibida por el grupo III

Dado que no son homogéneos los grupos en las variables antropométricas se realizan contrastes de diferencias de crecimiento para cada una de las variables con respecto a las medidas al nacimiento, entre el primer mes y el cuarto. La pérdida de datos en los dos últimos meses aconseja no repetir el estudio en estos periodos.

Los gráficos 11, 12 y 13 muestran la evolución de las medias de los incrementos de las distintas variables:

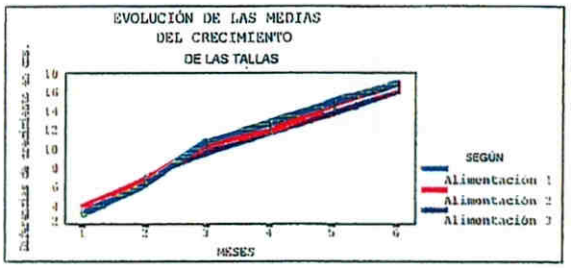


GRAFICO 11

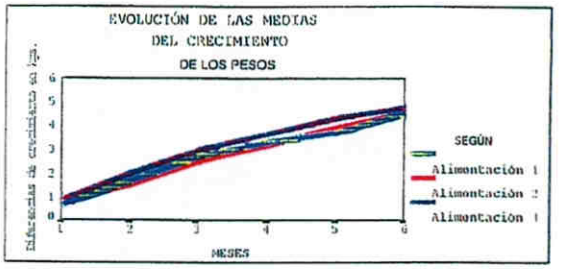


GRAFICO 12

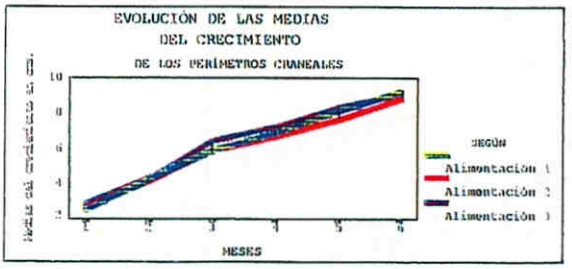


GRAFICO 13

Siendo ALIMENTACION 1: alimentacion recibida por el grupo I
ALIMENTACION 2 : alimentación recibida por el grupo II
ALIMENTACION 3 : alimentacion recibida por el grupo III

Los resultados estadísticos obtenidos son los siguientes:

- Existen diferencias estadísticamente significativas en las medias de tallas en el mes 1 entre los grupos I-II-III y I-II.

- Existen diferencias estadísticamente significativas en las medias de tallas en el mes 2 entre los grupos I-II y I-III.

No encontramos diferencias en los demás meses.

- Existen diferencias estadísticamente significativas en las

medidas de los pesos al primer mes entre los grupos I-II-III, I-II y I-III.

- Son significativamente diferentes al 2° mes las medias de los pesos entre los grupos I-II.

No encontramos diferencias en los demás meses.

- Los perímetros craneales presentan distintas medidas durante todos los meses entre los grupos I-II, aunque no encontramos diferencias en los grupos I-III.

- Los incrementos de tallas, pesos y perímetros craneales entre las medidas en los distintos meses y las medidas al nacimiento no presentan diferencias en medias en ningún grupo.

- Los individuos que toman la fórmula n°1 son los que al final del estudio, entre los 5 y 6 meses, obtienen mayores valores.

2°. TEST DE LIBERACION DE HISTAMINA

Se realiza en este apartado el estudio de las variables TLH tomadas al nacimiento y al cuarto mes de vida de los pacientes en cada uno de los grupos de alimentación.

El comportamiento de estas variables no se ajusta al de una distribución continua y normal, por tanto hemos de dicotomizar los valores y realizar estudios para variables discretas.

Aplicamos en primer lugar tests Chi-Cuadrado para tablas de doble entrada. Nos interesa conocer si las distribuciones de los valores del TLH son o no iguales en los tres grupos de alimentación. Distinguimos dos casos:

- Para los valores de TLH de partida las distribuciones en los tres grupos de alimentación son distintas. Estudiando exclusivamente la LM con la leche 1 no se obtienen diferencias estadísticamente significativas.

- Las valoraciones del TLH obtenidas al 4° mes de vida no siguen distribuciones distintas clasificadas por grupos de alimentación.

Aplicamos, en segundo lugar tests Mc-Nemar que estudian la variación en las proporciones de los valores de TLH (pasar de positivo a negativo o viceversa) para cada grupo de alimentación. La proporción de individuos con valores de TLH positivo al nacimiento y después de 4 meses son distintas.

A continuación las tablas XXX y XXXI muestran los valores medios y las desviaciones respecto a la media de los valores del TLH en cada grupo de alimentación:

TLH al nacimiento.

Variable	Value	Label	Mean	Std Dev	Cases
For Entire Population			7,8148	5,7003	54
ALIM	1		11,1111	4,6131	18
ALIM	2		8,2727	5,3912	22
ALIM	3		2,8571	3,9780	14

TABLA XXX

TLH al cuarto mes.

Variable	Value	Label	Mean	Std Dev	Cases
For Entire Population			,7179	2,5334	39
ALIM	1		,0000	,0000	15
ALIM	2		,7143	2,6726	14
ALIM	3		1,8000	3,8239	10

TABLA XXXI

El gráfico 14 indica la variación en las proporciones de los valores de TLH en cada grupo de alimentación:

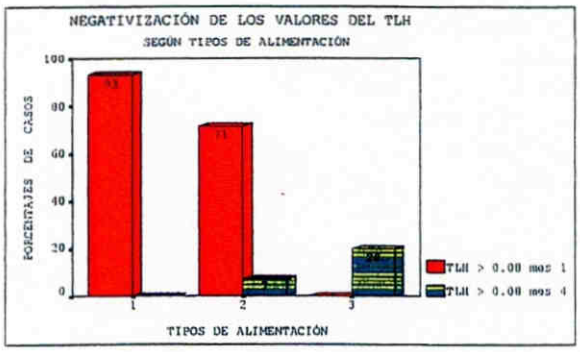


GRAFICO 14

Siendo ALIMENTACION 1: la del grupo I; ALIMENTACION 2: la del grupo II; ALIMENTACION 3: la del grupo III

3°. ESTUDIO HEMATOLOGICO

Se han realizado contrastes de aleatoriedad y normalidad a todas las variables hematológicas, obteniéndose resultados positivos en todos los casos salvo en la variable Hemoglobina(Hb).

Para las variables normales hemos aplicado test ANOVAs para contrastar las distribuciones según el tipo de alimentación. No existen diferencias estadísticamente significativas para dichos valores hematológicos dependiendo de la leche suministrada a los recién nacidos.

En el caso de la variable Hb los resultados son idénticos, sólo que no se pudo realizar contrastes ANOVAs por no responder a una distribución normal. En este caso hemos aplicado tests Mann-Whitney-Wilcoxon para los grupos I y II, así como contraste Kruskal-Wallis para los tres grupos de alimentación.

Las tablas desde la XXXII hasta la XXXVIII muestran los valores estadísticos más representativos de las variables, clasificadas según el tipo de alimentación. Los gráficos desde el 15 hasta el 21 indican los máximos, mínimos y valores medios de las variables:

EOSINÓFILOS

Summaries of EOSI4 By levels of ALIM					
Variable	Value	Label	Mean	Std Dev	Cases
For Entire Population			237,9250	152,2729	40
ALIM	1		234,4667	185,1794	15
ALIM	2		236,4000	157,3417	15
ALIM	3		245,4000	92,4076	10
Total Cases = 40					

TABLA XXXII

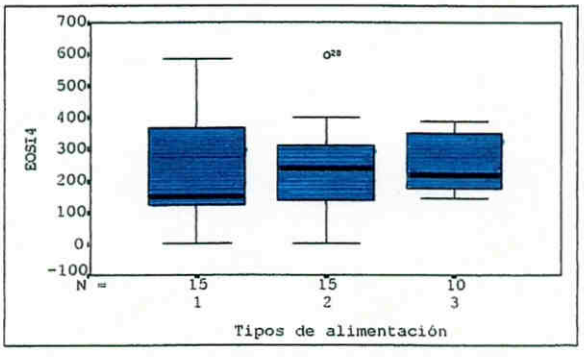


GRAFICO 15

FERRITINA

Summaries of FE4 By levels of ALIM					
Variable	Value	Label	Mean	Std Dev	Cases
For Entire Population			83,8750	50,2237	40
ALIM	1		99,8667	49,9669	15
ALIM	2		82,8000	49,9145	15
ALIM	3		61,5000	46,7624	10
Total Cases = 40					

TABLA XXXIII

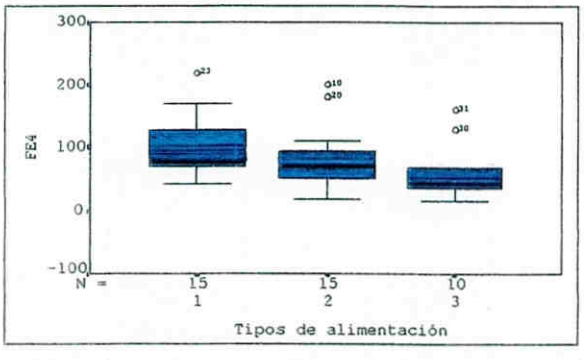


GRAFICO 16

HEMOGLOBINA

Summaries of	HB4			
By levels of	ALIM			
Variable	Value	Label	Mean	Std Dev	Cases
For Entire Population			11,1500	,7696	40
ALIM	1		11,0667	,7037	15
ALIM	2		11,1333	,7432	15
ALIM	3		11,3000	,9487	10
Total Cases = 40					

TABLA XXXIV

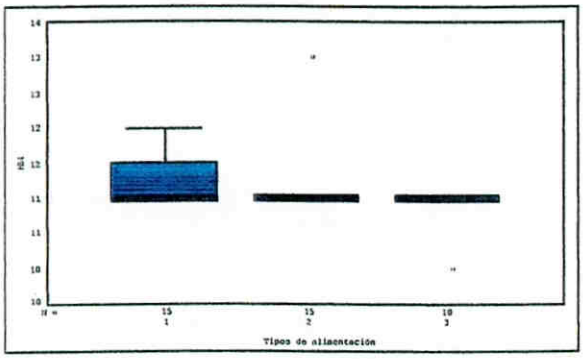


GRAFICO 17

HCM

Summaries of	HCN4			
By levels of	ALIM			
Variable	Value	Label	Mean	Std Dev	Cases
For Entire Population			27,1500	1,6572	40
ALIM	1		27,2000	1,6562	15
ALIM	2		27,3333	1,7995	15
ALIM	3		26,8000	1,5492	10
Total Cases = 40					

TABLA XXXV

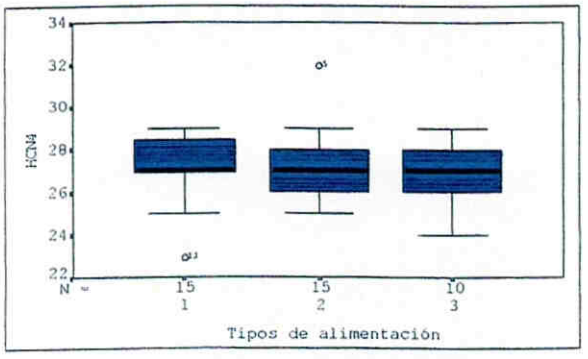


GRAFICO 18

HEMATÍES

Summaries of HEMAT4 By levels of ALIM					
Variable	Value	Label	Mean	Std Dev	Cases
For Entire Population			4171750,00	302026,383	40
ALIM	1		4146000,00	302602,993	15
ALIM	2		4126666,67	283867,843	15
ALIM	3		4278000,00	332358,575	10
Total Cases = 40					

TABLA XXXVI

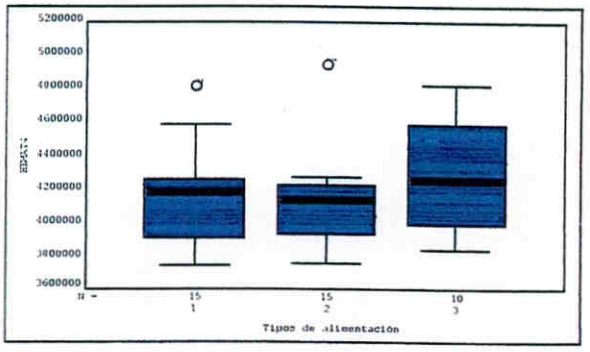


GRAFICO 19

PLAQUETAS

Summaries of PLAQ4 By levels of ALIM					
Variable	Value	Label	Mean	Std Dev	Cases
For Entire Population			399900,000	108616,663	40
ALIM	1		425466,667	97294,0071	15
ALIM	2		350066,667	99166,8627	15
ALIM	3		436300,000	119999,120	10
Total Cases = 40					

TABLA XXXVII

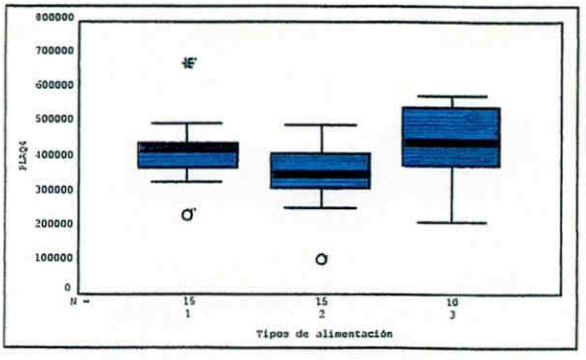


GRAFICO 20

VCM

Summaries of VCM4 By levels of ALIM					
Variable	Value	Label	Mean	Std Dev	Cases
For Entire Population			81,1500	4,5548	40
ALIM	1		81,7333	4,2167	15
ALIM	2		80,6000	5,4090	15
ALIM	3		81,1000	3,9567	10
Total Cases = 40					

TABLA XXXVIII

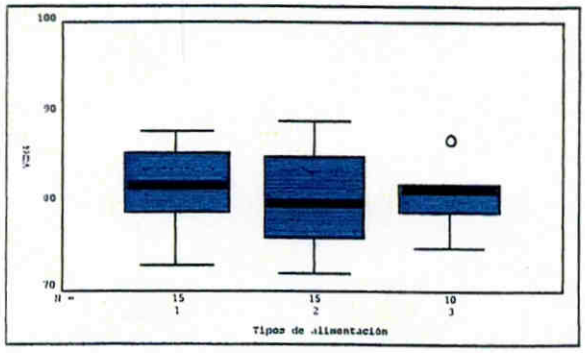


GRAFICO 21

Siendo ALIMENTACION 1: la recibida por el grupo I
ALIMENTACION 2 : la recibida por el grupo II
ALIMENTACION 3 : la recibida por el grupo III

4°. DENSITOMETRIA OSEA VOLUMETRICA POR ULTRASONIDOS

En los estudios realizados sobre densitometría hemos seguido un procedimiento análogo al anterior, es decir hemos analizado la aleatoriedad y normalidad, obteniendo resultados positivos, lo que nos permite analizar las distribuciones de esta variable en cada grupo de alimentación.

Estadísticamente no se aprecian diferencias en las distribuciones de densitometría clasificadas en grupos de alimentación.

En el gráfico 22 se muestra la distribución de la variable:

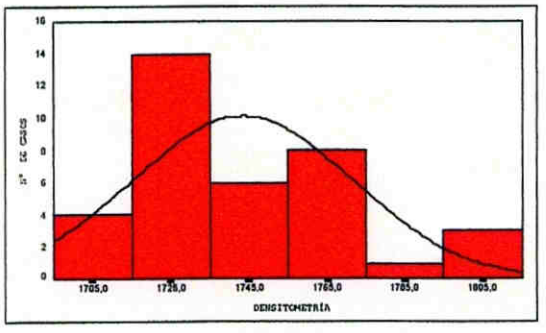


GRAFICO 22

Al igual que anteriormente, mostramos en la tabla IXL los estadísticos más representativos en la descripción de la variable densitometría.

Variable	Value	Label	Mean	Std Dev	Cases
For Entire Population			1743,4167	28,1632	36
ALIM	1		1739,5714	21,5146	14
ALIM	2		1747,0000	30,3746	14
ALIM	3		1743,8750	36,5687	8

TABLA XXXIX

El gráfico 23 nos muestra los valores máximos, mínimos y medios de la variable según los tipos de alimentación:

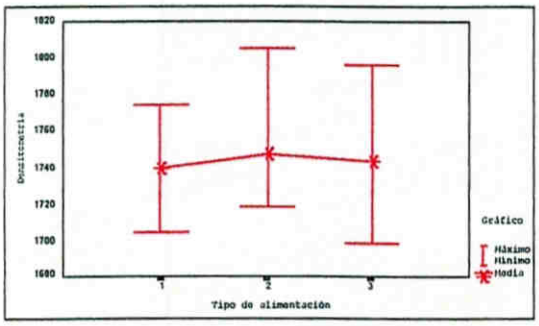


GRAFICO 23

Siendo ALIMENTACION 1: la recibida por el grupo I
ALIMENTACION 2 : la recibida por el grupo II
ALIMENTACION 3 : la recibida por el grupo III

5°. CUANTIFICACION DE LA COMPOSICION DE LAS HECES MEDIANTE INFRARROJOS

El objeto de este apartado es el análisis de las variables peso, contenido de agua, grasa, almidón, hidratos de carbono y nitrógeno de las heces de los pacientes, contrastándolas según la alimentación ingerida.

Se analiza en primer lugar el comportamiento de las variables, obteniéndose resultados positivos, salvo para el almidón.

Aplicamos tests ANOVAs para contrastar la igualdad de las distribuciones de las variables normales en cada grupo de alimentación. En todos los casos se obtienen igualdad de medias y varianzas en todos los grupos de alimentación. La variable almidón se somete a estudios mediante test Kruskal-Wallis obteniéndose resultados análogos.

Las tablas desde la XL hasta la XLIII y los gráficos desde el 24 hasta el 27 muestran los valores estadísticos de las variables estudiadas en este apartado por grupos de alimentación.

Summaries of	AGUA3			
By levels of	ALIM			
Variable	Value	Label	Mean	Std Dev	Cases
For Entire Population			32,4252	22,7573	42
ALIM	1		35,4224	21,7918	17
ALIM	2		32,3129	28,2358	14
ALIM	3		27,9364	17,0199	11

TABLA XL

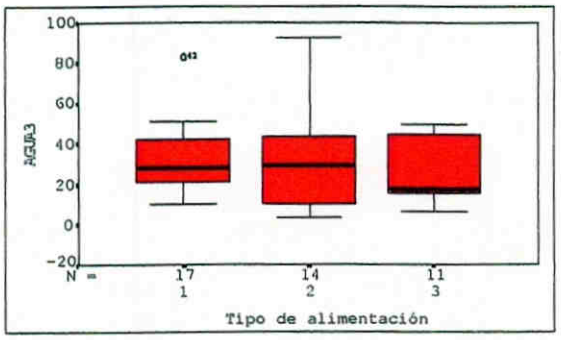


GRAFICO 24

BIBLIOTECA

Summaries of	GRASA3			
By levels of	ALIM			
Variable	Value	Label	Mean	Std Dev	Cases
For Entire Population			3,0567	2,3347	42
ALIM	1		3,7276	2,6116	17
ALIM	2		2,8579	2,4190	14
ALIM	3		2,2727	1,5271	11

TABLA XLI

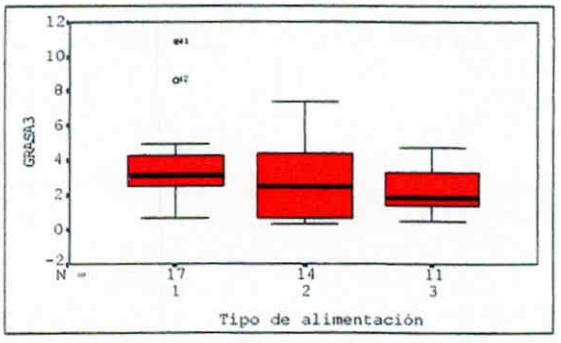


GRAFICO 25

Summaries of	HDC3			
By levels of	ALIM			
Variable	Value	Label	Mean	Std Dev	Cases
For Entire Population			,7869	,6280	42
ALIM	1		,7824	,4558	17
ALIM	2		,7821	,8833	14
ALIM	3		,8000	,5196	11

TABLA XLII

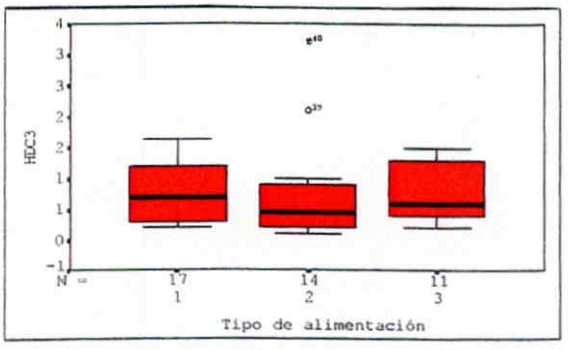


GRAFICO 26

Summaries of	PROTE3			
By levels of	ALIM			
Variable	Value	Label	Mean	Std Dev	Cases
For Entire Population			,6031	,4027	42
ALIM	1		,6659	,4116	17
ALIM	2		,5793	,4681	14
ALIM	3		,5364	,3107	11

TABLA XLIII

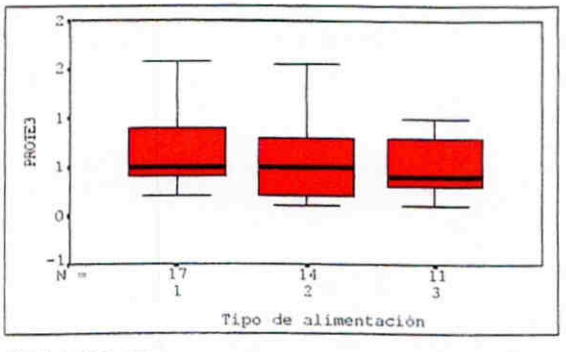


GRAFICO 27

Siendo ALIMENTACION 1: la recibida por el grupo I; ALIMENTACION 2 : la recibida por el grupo II;
ALIMENTACION 3 : la recibida por el grupo III

6°. CLÍNICA

La escasa sintomatología presentada en los tres grupos hace recomendable no realizar tests estadísticos en este apartado.

En las tablas de la XLIV a la XLIX se muestran los valores absolutos y porcentajes de los síntomas registrados en los distintos meses:

Clínica	GRUPO I	GRUPO II	GRUPO III
COLICOS	8 44.4%	6 27.2%	4 33.3%
DIARREA	1 5.5%	0	0
VOMITOS	1 5.5%	2 9.09%	0
ECCEMA	1 5.5%	0	0
REAC. ANAFILACTICAS	0	0	0
BRONQUITIS	0	0	0
N°de niños	18	22	12

TABLA XLIV: CLINICA AL 1° MES.

Clínica	GRUPO I	GRUPO II	GRUPO III
COLICOS	4 22.2%	4 22.2%	4 40%
DIARREA	1 5.5%	1 5.5%	0
VOMITOS	0	2 11.1%	0
ECCEMA	0	0	2 20%
REAC. ANAFILACTICAS	0	0	0
BRONQUITIS	0	0	0
N° de niños	18	18	10

TABLA XLV : CLINICA AL 2° MES

Clínica	GRUPO I	GRUPO II	GRUPO III
COLICOS	1 5.5%	5 27.7%	1 10%
DIARREA	1 5.5%	1 5.5%	0
VOMITOS	0	1 5.5%	1 10%
ECCEMA	0	0	0
REC. ANAFILACTICAS	0	0	0
BRONQUITIS	0	1 5.5%	0
Nº de niños	18	18	10

TABLA XLVI : CLINICA AL 3º MES

Clínica	GRUPO I	GRUPO II	GRUPO III
COLICOS	1 5.5%	0	1 10%
DIARREA	2 11.1%	0	0
VOMITOS	0	0	0
ECCEMA	0	1 5.5%	0
REC. ANAFILACTICAS	0	0	0
BRONQUITIS	0	0	2 20%
Nº de niños	18	18	10

TABLA XLVII : CLINICA AL 4º MES

Clínica	GRUPO I	GRUPO II	GRUPO III
COLICOS	2 11.1%	0	0
DIARREA	1 5.5%	2 11.7%	0
VOMITOS	2 11.1%	0	0
ECCEMA	0	0	0
REC. ANAFILACTICAS	0	0	0
BRONQUITIS	1 5.5%	0	0
Nº de niños	18	17	10

TABLA XLVIII : CLINICA AL 5º MES

Clínica	GRUPO I	GRUPO II	GRUPO III
COLICOS	0	0	0
DIARREA	1 5.8%	0	0
VOMITOS	1 5.8%	0	0
ECCEMA	0	0	0
REAC. ANAFILACTICAS	0	0	0
BRONQUITIS	0	0	0
Nº de niños	17	15	10

TABLA XLIX : CLINICA AL 6º MES

Todos los niños de alto riesgo fueron controlados clínicamente hasta el año de edad, no manifestando ninguno signos de alergia.

Todos los síntomas gastrointestinales y respiratorios fueron atribuibles a una etiología infecciosa. Ninguna de las manifestaciones cutáneas fue catalogada como manifestación alérgica.

Ningún paciente fue diagnosticado de alergia a las proteinas de la leche de vaca.

Un niño del grupo II fue diagnosticado de intolerancia a las proteinas de la leche de vaca y giardiasis tras presentar rechazo del alimento y diarrea. Dicha sintomatología remitió tras tratamiento etiológico y el cambio a una fórmula semielemental.

Otros síntomas referidos en los distintos controles clínicos mensuales son expuestos en la tabla L.

	GRUPO I	GRUPO II	GRUPO III
BRONQUIOLITIS	1 5.5%*	1 5.5%	1 10%*
S. PERTUSOIDE	0	1 5.5%*	
INF. URINARIA	2 11.1%	0	
INTERTRIGO	1 5.5%	0	1 10%
VARICELA	0	0	1 10%
CONJUNTIVITIS	1 5.5%	0	0
VULVOVAGINITIS	1 5.5%	0	0
OTITIS MEDIA AGUDA	1 5.5%	0	0
CRANEOTABES	0	3 16.6%	0
RGE	10 55.5%	11 61.1%	4 40%
ESTREÑIMIENTO	5 27.7%	6 33.3%	2 20%

TABLA L : CLINICA. Siendo * : ingreso hospitalario.

Estudio estadístico

CAPÍTULO 1. CRECIMIENTO SEGÚN TIPO DE ALIMENTACIÓN
ESTUDIO ESTADÍSTICO.

1.1. TRES GRUPOS DE ALIMENTACIÓN .

1.1.1. VARIACIÓN DE TALLAS SEGÚN TIPOS DE ALIMENTACIÓN .

*tests de aleatoriedad .

- - - - - Runs Test

TALLA0

Runs: 24 Test value = 49,5 (Median)

Cases: 20 LT Median
23 GE Median Z = ,3427
--
43 Total 2-Tailed P = ,7318

- - - - - Runs Test

TALLA1

Runs: 19 Test value = 53,0 (Median)

Cases: 21 LT Median
26 GE Median Z = -1,4127
--
47 Total 2-Tailed P = ,1578

- - - - - Runs Test

TALLA2

Runs: 21 Test value = 56,5 (Median)

Cases: 21 LT Median
22 GE Median Z = -,3053
--
43 Total 2-Tailed P = ,7602

- - - - - Runs Test

TALLA3

Runs: 21 Test value = 60,000 (Median)

Cases: 20 LT Median
23 GE Median Z = -,2778
--
43 Total 2-Tailed P = ,7812

- - - - - Runs Test

TALLA4

Runs:	20		Test value = 62,000 (Median)
Cases:	16	LT Median	
	27	GE Median	Z = -,1962
	--		
	43	Total	2-Tailed P = ,8444

- - - - - Runs Test

TALLA5

Runs:	19		Test value = 64,0000 (Median)
Cases:	16	LT Median	
	20	GE Median	Z = ,0000
	--		
	36	Total	2-Tailed P = 1,0000

- - - - - Runs Test

TALLA6

Runs:	17		Test value = 66,3000 (Median)
Cases:	14	LT Median	
	16	GE Median	Z = ,2116
	--		
	30	Total	2-Tailed P = ,8325

- - - - - Runs Test

TALLA0

Runs:	24		Test value = 49,535 (Mean)
Cases:	22	LT Mean	
	21	GE Mean	Z = ,3125
	--		
	43	Total	2-Tailed P = ,7547

- - - - - Runs Test

TALLA1

Runs:	19		Test value = 52,955 (Mean)
Cases:	21	LT Mean	
	26	GE Mean	Z = -1,4127
	--		
	47	Total	2-Tailed P = ,1578

- - - - - Runs Test

TALLA2

```
        Runs:   22              Test value = 56,163 (Mean)

        Cases:  20   LT Mean
                23   GE Mean              Z =   ,0000
                --
                43   Total       2-Tailed P =  1,0000

- - - - - Runs Test

     TALLA3

        Runs:   21              Test value = 59,98140 (Mean)

        Cases:  20   LT Mean
                23   GE Mean              Z =  -,2778
                --
                43   Total       2-Tailed P =   ,7812

- - - - - Runs Test

     TALLA4

        Runs:   20              Test value = 61,98837 (Mean)

        Cases:  16   LT Mean
                27   GE Mean              Z =  -,1962
                --
                43   Total       2-Tailed P =   ,8444


- - - - - Runs Test

     TALLA5

        Runs:   19              Test value = 64,14445 (Mean)

        Cases:  21   LT Mean
                15   GE Mean              Z =   ,0000
                --
                36   Total       2-Tailed P =  1,0000

- - - - - Runs Test

     TALLA6


        Runs:   17              Test value = 66,27666 (Mean)

        Cases:  14   LT Mean
                16   GE Mean              Z =   ,2116
                --
                30   Total       2-Tailed P =   ,8325
```

*tests de normalidad .

- - - - - Kolmogorov - Smirnov Goodness of Fit Test

TALLA0

Test distribution - Normal Mean: 49,535
Standard Deviation: 1,922

Cases: 43

Most extreme differences

Absolute	Positive	Negative	K-S Z	2-Tailed P
,14859	,14859	-,09602	,9744	,2985

- - - - - Kolmogorov - Smirnov Goodness of Fit Test

TALLA1

Test distribution - Normal Mean: 52,955
Standard Deviation: 2,056

Cases: 47

Most extreme differences

Absolute	Positive	Negative	K-S Z	2-Tailed P
,12573	,12573	-,07731	,8620	,4473

- - - - - Kolmogorov - Smirnov Goodness of Fit Test

TALLA2

Test distribution - Normal Mean: 56,163
Standard Deviation: 2,155

Cases: 43

Most extreme differences

Absolute	Positive	Negative	K-S Z	2-Tailed P
,12719	,12719	-,12105	,8340	,4899

- - - - - Kolmogorov - Smirnov Goodness of Fit Test

TALLA3

Test distribution - Normal Mean: 59,98140
Standard Deviation: 1,81833

Cases: 43

Most extreme differences

Absolute	Positive	Negative	K-S Z	2-Tailed P
,10057	,10057	-,08442	,6595	,7772

- - - - - Kolmogorov - Smirnov Goodness of Fit Test

TALLA4

Test distribution - Normal Mean: 61,98837
Standard Deviation: 1,71606

Cases: 43

Most extreme differences

Absolute	Positive	Negative	K-S Z	2-Tailed P
,13063	,11497	-,13063	,8566	,4554

- - - - - Kolmogorov - Smirnov Goodness of Fit Test

TALLA5

Test distribution - Normal Mean: 64,14445
Standard Deviation: 2,15014

Cases: 36

Most extreme differences

Absolute	Positive	Negative	K-S Z	2-Tailed P
,13833	,13833	-,10374	,8300	,4963

- - - - - Kolmogorov - Smirnov Goodness of Fit Test

TALLA6

Test distribution - Normal Mean: 66,27666
Standard Deviation: 2,18233

Cases: 30

Most extreme differences

Absolute	Positive	Negative	K-S Z	2-Tailed P
,07444	,07444	-,06662	,4077	,9963

*tests anovas .

- - - - - O N E W A Y - - - - -

Variable TALLA0

By Variable ALIM

Analysis of Variance

Source	D.F.	Sum of Squares	Mean Squares	F Ratio	F Prob.
Between Groups	2	15,2810	7,6405	2,1843	,1258
Within Groups	40	139,9167	3,4979		
Total	42	155,1977			

Levene Test for Homogeneity of Variances

Statistic	df1	df2	2-tail Sig.
,8119	2	40	,451

- - - - - O N E W A Y - - - - -

Variable TALLA0
By Variable ALIM

Multiple Range Tests: Scheffe test with significance level ,05

The difference between two means is significant if
MEAN(J)-MEAN(I) >= 1,3225 * RANGE * SQRT(1/N(I) + 1/N(J))
with the following value(s) for RANGE: 3,60

- No two groups are significantly different at the ,050 level

- - - - - O N E W A Y - - - - -

Variable TALLA1
By Variable ALIM

Analysis of Variance

Source	D.F.	Sum of Squares	Mean Squares	F Ratio	F Prob.
Between Groups	2	36,0469	18,0234	5,0075	,0110
Within Groups	44	158,3693	3,5993		
Total	46	194,4162			

Levene Test for Homogeneity of Variances

Statistic	df1	df2	2-tail Sig.
,9139	2	44	,408

- - - - - O N E W A Y - - - - -

Variable TALLA1
By Variable ALIM

Multiple Range Tests: Scheffe test with significance level ,05

The difference between two means is significant if
MEAN(J)-MEAN(I) >= 1,3415 * RANGE * SQRT(1/N(I) + 1/N(J))
with the following value(s) for RANGE: 3,58

(*) Indicates significant differences which are shown in the lower triangle

		Grp 1	Grp 3	Grp 2
Mean	ALIM			
51,8471	Grp 1			
53,1750	Grp 3			
53,8556	Grp 2	*		

- - - - - O N E W A Y - - - - -

Variable TALLA2
By Variable ALIM

Analysis of Variance

Source	D.F.	Sum of Squares	Mean Squares	F Ratio	F Prob.
Between Groups	2	26,8037	13,4018	3,1864	,0520
Within Groups	40	168,2368	4,2059		
Total	42	195,0405			

Levene Test for Homogeneity of Variances

Statistic	df1	df2	2-tail Sig.
,0092	2	40	,991

- - - - - O N E W A Y - - - - -

Variable TALLA2
By Variable ALIM

Multiple Range Tests: Scheffe test with significance level ,05

The difference between two means is significant if

MEAN(J)-MEAN(I) >= 1,4502 * RANGE * SQRT(1/N(I) + 1/N(J))
with the following value(s) for RANGE: 3,60

- No two groups are significantly different at the ,050 level

- - - - - O N E W A Y - - - - -

Variable TALLA3
By Variable ALIM

Analysis of Variance

Source	D.F.	Sum of Squares	Mean Squares	F Ratio	F Prob.
Between Groups	2	8,0569	4,0285	1,2319	,3026
Within Groups	40	130,8082	3,2702		
Total	42	138,8651			

Levene Test for Homogeneity of Variances

Statistic	df1	df2	2-tail Sig.
,2657	2	40	,768

- - - - - O N E W A Y - - - - -

Variable TALLA3
By Variable ALIM

Multiple Range Tests: Scheffe test with significance level ,05

The difference between two means is significant if
MEAN(J)-MEAN(I) >= 1,2787 * RANGE * SQRT(1/N(I) + 1/N(J))
with the following value(s) for RANGE: 3,60

- No two groups are significantly different at the ,050 level

- - - - - O N E W A Y - - - - -

Variable TALLA4
By Variable ALIM

Analysis of Variance

Source	D.F.	Sum of Squares	Mean Squares	F Ratio	F Prob.
Between Groups	2	6,2355	3,1177	1,0618	,3554

Within Groups	40	117,4487	2,9362
Total	42	123,6842	

Levene Test for Homogeneity of Variances

Statistic	df1	df2	2-tail Sig.
,7302	2	40	,488

- - - - - O N E W A Y - - - - -

Variable TALLA4
By Variable ALIM

Multiple Range Tests: Scheffe test with significance level ,05

The difference between two means is significant if
MEAN(J)-MEAN(I) >= 1,2117 * RANGE * SQRT(1/N(I) + 1/N(J))
with the following value(s) for RANGE: 3,60

- No two groups are significantly different at the ,050 level

- - - - - O N E W A Y - - - - -

Variable TALLA5
By Variable ALIM

Analysis of Variance

Source	D.F.	Sum of Squares	Mean Squares	F Ratio	F Prob.
Between Groups	2	9,0007	4,5004	,9719	,3889
Within Groups	33	152,8082	4,6306		
Total	35	161,8089			

Levene Test for Homogeneity of Variances

Statistic	df1	df2	2-tail Sig.
2,0068	2	33	,150

- - - - - O N E W A Y - - - - -

Variable TALLA5
By Variable ALIM

Multiple Range Tests: Scheffe test with significance level .05

The difference between two means is significant if

MEAN(J)-MEAN(I) >= 1,5216 * RANGE * SQRT(1/N(I) + 1/N(J))
with the following value(s) for RANGE: 3,62

- No two groups are significantly different at the ,050 level

- - - - - O N E W A Y - - - - -

Variable TALLA6
By Variable ALIM

Analysis of Variance

Source	D.F.	Sum of Squares	Mean Squares	F Ratio	F Prob.
Between Groups	2	10,8254	5,4127	1,1481	,3322
Within Groups	27	127,2883	4,7144		
Total	29	138,1137			

Levene Test for Homogeneity of Variances

Statistic	df1	df2	2-tail Sig.
,4735	2	27	,628

- - - - - O N E W A Y - - - - -

Variable TALLA6
By Variable ALIM

Multiple Range Tests: Scheffe test with significance level ,05

The difference between two means is significant if
MEAN(J)-MEAN(I) >= 1,5353 * RANGE * SQRT(1/N(I) + 1/N(J))
with the following value(s) for RANGE: 3,66

- No two groups are significantly different at the ,050 level

*tests anovas para diferencias hasta el mes 4 .

ONEWAY

- - - - - O N E W A Y - - - - -

Variable DIFTALLO
By Variable ALIM

Analysis of Variance

Source	D.F.	Sum of Squares	Mean Squares	F Ratio	F Prob.
Between Groups	2	7,5083	3,7541	1,0563	,3580
Within Groups	37	131,5027	3,5541		
Total	39	139,0110			

Levene Test for Homogeneity of Variances

Statistic	df1	df2	2-tail Sig.
,1439	2	37	,866

- - - - - O N E W A Y - - - - -

Variable DITAL10
By Variable ALIM

Multiple Range Tests: Scheffe test with significance level ,05

The difference between two means is significant if
MEAN(J)-MEAN(I) >= 1,3331 * RANGE * SQRT(1/N(I) + 1/N(J))
with the following value(s) for RANGE: 3,61

- No two groups are significantly different at the ,050 level

- - - - - O N E W A Y - - - - -

Variable DITAL20
By Variable ALIM

Analysis of Variance

Source	D.F.	Sum of Squares	Mean Squares	F Ratio	F Prob.
Between Groups	2	3,1708	1,5854	,4971	,6128
Within Groups	33	105,2567	3,1896		
Total	35	108,4275			

Levene Test for Homogeneity of Variances

Statistic	df1	df2	2-tail Sig.
,9991	2	33	,379

- - - - - O N E W A Y - - - - -

Variable DITAL20
By Variable ALIM

Multiple Range Tests: Scheffe test with significance level ,05

The difference between two means is significant if
MEAN(J)-MEAN(I) >= 1,2629 * RANGE * SQRT(1/N(I) + 1/N(J))
with the following value(s) for RANGE: 3,62

- No two groups are significantly different at the ,050 level

- - - - - O N E W A Y - - - - -

Variable DITAL30
By Variable ALIM

Analysis of Variance

Source	D.F.	Sum of Squares	Mean Squares	F Ratio	F Prob.
Between Groups	2	6,2144	3,1072	,8206	,4492
Within Groups	32	121,1725	3,7866		
Total	34	127,3869			

Levene Test for Homogeneity of Variances

Statistic	df1	df2	2-tail Sig.
,0822	2	32	,921

- - - - - O N E W A Y - - - - -

Variable DITAL30
By Variable ALIM

Multiple Range Tests: Scheffe test with significance level ,05

The difference between two means is significant if
MEAN(J)-MEAN(I) >= 1,3760 * RANGE * SQRT(1/N(I) + 1/N(J))
with the following value(s) for RANGE: 3,63

- No two groups are significantly different at the ,050 level

- - - - - O N E W A Y - - - - -

Variable DITAL40
By Variable ALIM

Analysis of Variance

Source	D.F.	Sum of Squares	Mean Squares	F Ratio	F Prob.
Between Groups	2	8,0698	4,0349	1,0432	,3640
Within Groups	32	123,7656	3,8677		
Total	34	131,8354			

Levene Test for Homogeneity of Variances

Statistic	df1	df2	2-tail Sig.
,1249	2	32	,883

- - - - - O N E W A Y - - - - -

Variable DITAL40
By Variable ALIM

Multiple Range Tests: Scheffe test with significance level ,05

The difference between two means is significant if
MEAN(J)-MEAN(I) >= 1,3906 * RANGE * SQRT(1/N(I) + 1/N(J))
with the following value(s) for RANGE: 3,63

- No two groups are significantly different at the ,050 level

*tests : no son tests son tablas de medias .

- - Description of Subpopulations - -

Summaries of TALLA0
By levels of ALIM

Variable	Value	Label	Mean	Std Dev	Cases
For Entire Population			49,5349	1,9223	42
ALIM	1		48,8333	2,1693	18
ALIM	2		50,0833	1,8195	12
ALIM	3		50,0000	1,3994	13

Total Cases = 55
Missing Cases = 12 or 21,8 Pct

- - Description of Subpopulations - -

Summaries of TALLA1
By levels of ALIM

Variable	Value	Label	Mean	Std Dev	Cases
For Entire Population			52,9553	2,0558	47
ALIM	1		51,8471	1,6432	17
ALIM	2		53,8556	1,7426	18
ALIM	3		53,1750	2,4035	12

Total Cases = 55
Missing Cases = 8 or 14,5 Pct

- - Description of Subpopulations - -

Summaries of TALLA2
By levels of ALIM

Variable	Value	Label	Mean	Std Dev	Cases
For Entire Population			56,1628	2,1550	43
ALIM	1		55,1882	1,9105	17
ALIM	2		56,7467	2,0117	15
ALIM	3		56,8727	2,3061	11

Total Cases = 55
Missing Cases = 12 or 21,8 Pct

- - Description of Subpopulations - -

Summaries of TALLA3
By levels of ALIM

Variable	Value	Label	Mean	Std Dev	Cases
For Entire Population			59,98140	1,81833	43
ALIM	1		59,60588	1,89851	17
ALIM	2		60,56667	1,56692	15
ALIM	3		59,76364	1,96889	11

Total Cases = 55
Missing Cases = 12 or 21,8 Pct

- - Description of Subpopulations - -

Summaries of TALLA4
By levels of ALIM

Variable	Value	Label	Mean	Std Dev	Cases

For Entire Population		61,98837	1,71606	43
ALIM	1	61,58235	1,68680	17
ALIM	2	62,45000	1,37550	16
ALIM	3	61,94000	2,19960	10

Total Cases = 55
Missing Cases = 12 or 21,8 Pct

- - Description of Subpopulations - -

Summaries of TALLA5
By levels of ALIM

Variable	Value	Label	Mean	Std Dev	Cases
For Entire Population			64,14444	2,15014	36
ALIM	1		63,60833	1,33312	12
ALIM	2		64,75000	1,96263	14
ALIM	3		63,94000	3,04018	10

Total Cases = 55
Missing Cases = 19 or 34,5 Pct

- - Description of Subpopulations - -

Summaries of TALLA6
By levels of ALIM

Variable	Value	Label	Mean	Std Dev	Cases
For Entire Population			66,27667	2,18232	30
ALIM	1		65,54545	2,24560	11
ALIM	2		66,97000	1,55638	10
ALIM	3		66,40000	2,62345	9

Total Cases = 55
Missing Cases = 25 or 45,5 Pct

*tests : General Tables.

	ALIM					
	1		2		3	
	Count	Col %	Count	Col %	Count	Col %

PT0							
1,00	6	33,3%	2	16,7%	2	15,4%	
2,00	12	66,7%	10	83,3%	11	84,6%	
PT1							
1,00	9	52,9%	2	11,1%	3	25,0%	
2,00	8	47,1%	16	88,9%	9	75,0%	
PT2							
1,00	7	41,2%	3	20,0%	2	18,2%	
2,00	10	58,8%	12	80,0%	9	81,8%	
PT3							
1,00	3	17,6%	1	6,7%	1	9,1%	
2,00	14	82,4%	14	93,3%	10	90,9%	
PT4							
1,00	5	29,4%	1	6,3%	1	10,0%	
2,00	12	70,6%	15	93,8%	9	90,0%	
PT5							
1,00	2	16,7%	2	14,3%	3	30,0%	
2,00	10	83,3%	12	85,7%	7	70,0%	
PT6							
1,00	2	18,2%					
2,00	9	81,8%	10	100,0%	9	100,0%	

*tests : tablas de medias para diferencias .

MEANS

- - Description of Subpopulations - -

Summaries of DITAL10
By levels of ALIM

Variable	Value	Label	Mean	Std Dev	Cases
For Entire Population			3,3850	1,8880	40
ALIM	1		3,0235	1,8181	17
ALIM	2		4,0333	2,0015	12
ALIM	3		3,2364	1,8586	11

Total Cases = 55
Missing Cases = 15 or 27,3 Pct

- - Description of Subpopulations - -

Summaries of DITAL20

By levels of ALIM

Variable	Value	Label	Mean	Std Dev	Cases
For Entire Population			6,6750	1,7601	36
ALIM	1		6,3647	1,7560	17
ALIM	2		6,8889	2,1304	9
ALIM	3		7,0100	1,4761	10

Total Cases = 55
Missing Cases = 19 or 34,5 Pct

- - Description of Subpopulations - -

Summaries of DITAL30
By levels of ALIM

Variable	Value	Label	Mean	Std Dev	Cases
For Entire Population			10,4257	1,9356	35
ALIM	1		10,7824	1,9204	17
ALIM	2		10,4625	2,0241	8
ALIM	3		9,7900	1,9290	10

Total Cases = 55
Missing Cases = 20 or 36,4 Pct

- - Description of Subpopulations - -

Summaries of DITAL40
By levels of ALIM

Variable	Value	Label	Mean	Std Dev	Cases
For Entire Population			12,2686	1,9691	35
ALIM	1		12,7588	2,1331	17
ALIM	2		11,8889	1,9329	9
ALIM	3		11,7222	1,6231	9

Total Cases = 55
Missing Cases = 20 or 36,4 Pct

****

1.1.2. VARIACIÓN DE PESOS SEGÚN TIPOS DE ALIMENTACIÓN .

```
   *tests de aleatoriedad .

- - - - - Runs Test

     PESO0

          Runs:   25                Test value = 3,3000 (Median)

          Cases:  26   LT Median
                  28   GE Median              Z =  -,8153
                  --
                  54   Total         2-Tailed P =   ,4149


- - - - - Runs Test

     PESO1

          Runs:   23                Test value = 4,1250 (Median)

          Cases:  24   LT Median
                  24   GE Median              Z =  -,4377
                  --
                  48   Total         2-Tailed P =   ,6616


- - - - - Runs Test

     PESO2

          Runs:   17                Test value = 5,030 (Median)

          Cases:  21   LT Median
                  22   GE Median              Z = -1,5407
                  --
                  43   Total         2-Tailed P =   ,1234


- - - - - Runs Test

     PESO3

          Runs:   26                Test value = 6,100 (Median)

          Cases:  21   LT Median
                  22   GE Median              Z =   ,9302
                  --
                  43   Total         2-Tailed P =   ,3523
```

- - - - - Runs Test

PESO4

Runs:	22	Test value = 6,735 (Median)	
Cases:	21	LT Median	
	22	GE Median	Z = ,0000
	--		
	43	Total	2-Tailed P = 1,0000

- - - - - Runs Test

PESO5

Runs:	19	Test value = 7,3000 (Median)	
Cases:	18	LT Median	
	18	GE Median	Z = ,0000
	--		
	36	Total	2-Tailed P = 1,0000

- - - - - Runs Test

PESO6

Runs:	17	Test value = 7,8500 (Median)	
Cases:	15	LT Median	
	15	GE Median	Z = ,1858
	--		
	30	Total	2-Tailed P = ,8526

- - - - - Runs Test

PESO0

Runs:	25	Test value = 3,35537 (Mean)	
Cases:	29	LT Mean	
	25	GE Mean	Z = -,7660
	--		
	54	Total	2-Tailed P = ,4307

- - - - - Runs Test

PESO1

```
        Runs:   23              Test value = 4,15583 (Mean)

        Cases:  24   LT Mean
                24   GE Mean              Z =  -,4377
                --
                48   Total       2-Tailed P =   ,6616


- - - - - Runs Test

     PESO2


        Runs:   18              Test value = 5,10058 (Mean)

        Cases:  25   LT Mean
                18   GE Mean              Z = -1,0884
                --
                43   Total       2-Tailed P =   ,2764


- - - - - Runs Test

     PESO3


        Runs:   26              Test value = 6,05933 (Mean)

        Cases:  21   LT Mean
                22   GE Mean              Z =   ,9302
                --
                43   Total       2-Tailed P =   ,3523


- - - - - Runs Test

     PESO4


        Runs:   22              Test value = 6,72512 (Mean)

        Cases:  21   LT Mean
                22   GE Mean              Z =   ,0000
                --
                43   Total       2-Tailed P =  1,0000


- - - - - Runs Test

     PESO5


        Runs:   21              Test value = 7,35917 (Mean)

        Cases:  20   LT Mean
                16   GE Mean              Z =   ,5900
```

```
                --
                36   Total        2-Tailed P =   ,5552


- - - - - Runs Test

     PESO6


          Runs:   17               Test value = 8,05233 (Mean)

          Cases:  17   LT Mean
                  13   GE Mean              Z =   ,2902
                  --
                  30   Total        2-Tailed P =   ,7716



   *tests de normalidad .

- - - - - Kolmogorov - Smirnov Goodness of Fit Test

     PESO0


     Test distribution  -  Normal                    Mean:  3,35537
                                        Standard Deviation:   ,44113

              Cases:  54

              Most extreme differences
       Absolute       Positive       Negative         K-S Z      2-Tailed P
         ,08902         ,08902        -,05929         ,6541          ,7856


- - - - - Kolmogorov - Smirnov Goodness of Fit Test

     PESO1


     Test distribution  -  Normal                    Mean:  4,15583
                                        Standard Deviation:   ,40007

              Cases:  48

              Most extreme differences
       Absolute       Positive       Negative         K-S Z      2-Tailed P
         ,10261         ,10261        -,06691         ,7109          ,6931


- - - - - Kolmogorov - Smirnov Goodness of Fit Test

     PESO2


     Test distribution  -  Normal                    Mean:  5,10058
```

Standard Deviation: ,54273

Cases: 43

Most extreme differences

Absolute	Positive	Negative	K-S Z	2-Tailed P
,10140	,10140	-,06314	,6649	,7685

- - - - - Kolmogorov - Smirnov Goodness of Fit Test

PESO3

Test distribution - Normal Mean: 6,05933

Standard Deviation: ,71174

Cases: 43

Most extreme differences

Absolute	Positive	Negative	K-S Z	2-Tailed P
,06623	,06623	-,06230	,4343	,9917

- - - - - Kolmogorov - Smirnov Goodness of Fit Test

PESO4

Test distribution - Normal Mean: 6,72512

Standard Deviation: ,85878

Cases: 43

Most extreme differences

Absolute	Positive	Negative	K-S Z	2-Tailed P
,08324	,08324	-,05824	,5459	,9269

- - - - - Kolmogorov - Smirnov Goodness of Fit Test

PESO5

Test distribution - Normal Mean: 7,35917

Standard Deviation: 1,00872

Cases: 36

Most extreme differences

Absolute	Positive	Negative	K-S Z	2-Tailed P
,12670	,11115	-,12670	,7602	,6100

- - - - - Kolmogorov - Smirnov Goodness of Fit Test

PESO6

Test distribution - Normal Mean: 8,05233
Standard Deviation: 1,14754

Cases: 30

Most extreme differences

Absolute	Positive	Negative	K-S Z	2-Tailed P
,13272	,13272	-,11321	,7269	,6661

*tests anovas .

- - - - - O N E W A Y - - - - -

Variable PESO0
By Variable ALIM

Analysis of Variance

Source	D.F.	Sum of Squares	Mean Squares	F Ratio	F Prob.
Between Groups	2	,9350	,4675	2,5416	,0887
Within Groups	51	9,3811	,1839		
Total	53	10,3161			

Levene Test for Homogeneity of Variances

Statistic	df1	df2	2-tail Sig.
3,5959	2	51	,035

- - - - - O N E W A Y - - - - -

Variable PESO0
By Variable ALIM

Multiple Range Tests: Scheffe test with significance level ,05

The difference between two means is significant if
MEAN(J)-MEAN(I) >= ,3033 * RANGE * SQRT(1/N(I) + 1/N(J))
with the following value(s) for RANGE: 3,57

- No two groups are significantly different at the ,050 level

- - - - - O N E W A Y - - - - -

Variable PESO1
By Variable ALIM

Analysis of Variance

Source	D.F.	Sum of Squares	Mean Squares	F Ratio	F Prob.
Between Groups	2	1,3506	,6753	4,9235	,0117
Within Groups	45	6,1722	,1372		
Total	47	7,5228			

Levene Test for Homogeneity of Variances

Statistic	df1	df2	2-tail Sig.
,4445	2	45	,644

- - - - - O N E W A Y - - - - -

Variable PESO1
By Variable ALIM

Multiple Range Tests: Scheffe test with significance level ,05

The difference between two means is significant if
MEAN(J)-MEAN(I) >= ,2619 * RANGE * SQRT(1/N(I) + 1/N(J))
with the following value(s) for RANGE: 3,58

(*) Indicates significant differences which are shown in the lower triangle

Mean	ALIM	Grp 1	Grp 3	Grp 2
3,9382	Grp 1			
4,2069	Grp 3			
4,3244	Grp 2	*		

- - - - - O N E W A Y - - - - -

Variable PESO2
By Variable ALIM

Analysis of Variance

Source	Sum of	Mean	F	F

Source	D.F.	Sum of Squares	Mean Squares	F Ratio	F Prob.
Between Groups	2	1,1822	,5911	2,1132	,1341
Within Groups	40	11,1891	,2797		
Total	42	12,3713			

Levene Test for Homogeneity of Variances

Statistic	df1	df2	2-tail Sig.
,1016	2	40	,904

- - - - - O N E W A Y - - - - -

Variable PESO2
By Variable ALIM

Multiple Range Tests: Scheffe test with significance level ,05

The difference between two means is significant if
MEAN(J)-MEAN(I) >= ,3740 * RANGE * SQRT(1/N(I) + 1/N(J))
with the following value(s) for RANGE: 3,60

- No two groups are significantly different at the ,050 level

- - - - - O N E W A Y - - - - -

Variable PESO3
By Variable ALIM

Analysis of Variance

Source	D.F.	Sum of Squares	Mean Squares	F Ratio	F Prob.
Between Groups	2	,9442	,4721	,9288	,4034
Within Groups	40	20,3320	,5083		
Total	42	21,2761			

Levene Test for Homogeneity of Variances

Statistic	df1	df2	2-tail Sig.
3,0114	2	40	,060

- - - - - O N E W A Y - - - - -

Variable PESO3
By Variable ALIM

Multiple Range Tests: Scheffe test with significance level ,05

The difference between two means is significant if
MEAN(J)-MEAN(I) >= ,5041 * RANGE * SQRT(1/N(I) + 1/N(J))
with the following value(s) for RANGE: 3,60

- No two groups are significantly different at the ,050 level

- - - - - O N E W A Y - - - - -

Variable PESO4
By Variable ALIM

Analysis of Variance

Source	D.F.	Sum of Squares	Mean Squares	F Ratio	F Prob.
Between Groups	2	1,1722	,5861	,7866	,4623
Within Groups	40	29,8032	,7451		
Total	42	30,9754			

Levene Test for Homogeneity of Variances

Statistic	df1	df2	2-tail Sig.
1,5304	2	40	,229

- - - - - O N E W A Y - - - - -

Variable PESO4
By Variable ALIM

Multiple Range Tests: Scheffe test with significance level ,05

The difference between two means is significant if
MEAN(J)-MEAN(I) >= ,6104 * RANGE * SQRT(1/N(I) + 1/N(J))
with the following value(s) for RANGE: 3,60

- No two groups are significantly different at the ,050 level

- - - - - O N E W A Y - - - - -

Variable PESO5
By Variable ALIM

Analysis of Variance

		Sum of	Mean	F	F

Source	D.F.	Sum of Squares	Mean Squares	F Ratio	F Prob.
Between Groups	2	3,2892	1,6446	1,6790	,2021
Within Groups	33	32,3235	,9795		
Total	35	35,6127			

Levene Test for Homogeneity of Variances

Statistic	df1	df2	2-tail Sig.
2,4230	2	33	,104

- - - - - O N E W A Y - - - - -

Variable PESO5
By Variable ALIM

Multiple Range Tests: Scheffe test with significance level ,05

The difference between two means is significant if
MEAN(J)-MEAN(I) >= ,6998 * RANGE * SQRT(1/N(I) + 1/N(J))
with the following value(s) for RANGE: 3,62

- No two groups are significantly different at the ,050 level

- - - - - O N E W A Y - - - - -

Variable PESO6
By Variable ALIM

Analysis of Variance

Source	D.F.	Sum of Squares	Mean Squares	F Ratio	F Prob.
Between Groups	2	1,2802	,6401	,4683	,6311
Within Groups	27	36,9086	1,3670		
Total	29	38,1888			

Levene Test for Homogeneity of Variances

Statistic	df1	df2	2-tail Sig.
3,4326	2	27	,047

- - - - - O N E W A Y - - - - -

Variable PESO6
By Variable ALIM

Multiple Range Tests: Scheffe test with significance level ,05

The difference between two means is significant if
MEAN(J)-MEAN(I) >= ,8267 * RANGE * SQRT(1/N(I) + 1/N(J))
with the following value(s) for RANGE: 3,66

- No two groups are significantly different at the ,050 level

*tests anovas para diferencias hasta el mes 4 .

- - - - - O N E W A Y - - - - -

Variable DIPES10
By Variable ALIM

Analysis of Variance

Source	D.F.	Sum of Squares	Mean Squares	F Ratio	F Prob.
Between Groups	2	,3231	,1616	1,8462	,1696
Within Groups	45	3,9377	,0875		
Total	47	4,2608			

Levene Test for Homogeneity of Variances

Statistic	df1	df2	2-tail Sig.
,0453	2	45	,956

- - - - - O N E W A Y - - - - -

Variable DIPES10
By Variable ALIM

Multiple Range Tests: Scheffe test with significance level ,05

The difference between two means is significant if
MEAN(J)-MEAN(I) >= ,2092 * RANGE * SQRT(1/N(I) + 1/N(J))
with the following value(s) for RANGE: 3,58

- No two groups are significantly different at the ,050 level

- - - - - O N E W A Y - - - - -

Variable DIPES20
By Variable ALIM

Analysis of Variance

Source	D.F.	Sum of Squares	Mean Squares	F Ratio	F Prob.
Between Groups	2	1,2999	,6499	2,1642	,1284
Within Groups	39	11,7119	,3003		
Total	41	13,0118			

Levene Test for Homogeneity of Variances

Statistic	df1	df2	2-tail Sig.
,4020	2	39	,672

- - - - - O N E W A Y - - - - -

Variable DIPES20
By Variable ALIM

Multiple Range Tests: Scheffe test with significance level ,05

The difference between two means is significant if
MEAN(J)-MEAN(I) >= ,3875 * RANGE * SQRT(1/N(I) + 1/N(J))
with the following value(s) for RANGE: 3,60

- No two groups are significantly different at the ,050 level

- - - - - O N E W A Y - - - - -

Variable DIPES30
By Variable ALIM

Analysis of Variance

Source	D.F.	Sum of Squares	Mean Squares	F Ratio	F Prob.
Between Groups	2	1,3316	,6658	1,2574	,2957
Within Groups	39	20,6502	,5295		
Total	41	21,9818			

Levene Test for Homogeneity of Variances

Statistic	df1	df2	2-tail Sig.
1,4053	2	39	,257

- - - - - O N E W A Y - - - - -

Variable DIPES30
By Variable ALIM

Multiple Range Tests: Scheffe test with significance level ,05

The difference between two means is significant if
MEAN(J)-MEAN(I) >= ,5145 * RANGE * SQRT(1/N(I) + 1/N(J))
with the following value(s) for RANGE: 3,60

- No two groups are significantly different at the ,050 level

- - - - - O N E W A Y - - - - -

Variable DIPES40
By Variable ALIM

Analysis of Variance

Source	D.F.	Sum of Squares	Mean Squares	F Ratio	F Prob.
Between Groups	2	1,3589	,6794	,9500	,3955
Within Groups	39	27,8911	,7152		
Total	41	29,2499			

Levene Test for Homogeneity of Variances

Statistic	df1	df2	2-tail Sig.
1,2336	2	39	,302

- - - - - O N E W A Y - - - - -

Variable DIPES40
By Variable ALIM

Multiple Range Tests: Scheffe test with significance level ,05

The difference between two means is significant if
MEAN(J)-MEAN(I) >= ,5980 * RANGE * SQRT(1/N(I) + 1/N(J))
with the following value(s) for RANGE: 3,60

- No two groups are significantly different at the ,050 level

*tests : no son tests son tablas de medias .

- - Description of Subpopulations - -

Summaries of PESO0

By levels of ALIM

Variable	Value	Label	Mean	Std Dev	Cases
For Entire Population			3,35537	,44118	54
ALIM	1		3,22056	,30992	18
ALIM	2		3,51667	,54380	21
ALIM	3		3,29133	,36192	15

Total Cases = 55
Missing Cases = 1 or 1,8 Pct

- - Description of Subpopulations - -

Summaries of PESO1
By levels of ALIM

Variable	Value	Label	Mean	Std Dev	Cases
For Entire Population			4,15583	,40007	48
ALIM	1		3,93824	,33004	17
ALIM	2		4,32444	,40687	18
ALIM	3		4,20692	,36688	13

Total Cases = 55
Missing Cases = 7 or 12,7 Pct

- - Description of Subpopulations - -

Summaries of PESO2
By levels of ALIM

Variable	Value	Label	Mean	Std Dev	Cases
For Entire Population			5,10058	,54273	43
ALIM	1		4,91471	,56961	17
ALIM	2		5,14500	,49970	15
ALIM	3		5,32727	,50020	11

Total Cases = 55
Missing Cases = 12 or 21,8 Pct

- - Description of Subpopulations - -

Summaries of PESO3
By levels of ALIM

Variable	Value	Label	Mean	Std Dev	Cases
For Entire Population			6,05933	,71174	43
ALIM	1		5,89271	,86166	17
ALIM	2		6,10033	,55530	15
ALIM	3		6,26091	,64307	11

Total Cases = 55
Missing Cases = 12 or 21,8 Pct

- - Description of Subpopulations - -

Summaries of PESO4
By levels of ALIM

Variable	Value	Label	Mean	Std Dev	Cases
For Entire Population			6,72512	,85878	43
ALIM	1		6,54647	1,03017	17
ALIM	2		6,76062	,68404	16
ALIM	3		6,97200	,80309	10

Total Cases = 55
Missing Cases = 12 or 21,8 Pct

- - Description of Subpopulations - -

Summaries of PESO5
By levels of ALIM

Variable	Value	Label	Mean	Std Dev	Cases
For Entire Population			7,35917	1,00872	36
ALIM	1		6,93833	1,27048	12
ALIM	2		7,51464	,74304	14
ALIM	3		7,64650	,90620	10

Total Cases = 55
Missing Cases = 19 or 34,5 Pct

- - Description of Subpopulations - -

Summaries of PESO6
By levels of ALIM

Variable	Value	Label	Mean	Std Dev	Cases
For Entire Population			8,05233	1,14754	30

ALIM	1	7,78091	1,55206	11
ALIM	2	8,21500	,85361	10
ALIM	3	8,20333	,88473	9

Total Cases = 55
Missing Cases = 25 or 45,5 Pct

*tests : General Tables.

	ALIM					
	1		2		3	
	Count	Col %	Count	Col %	Count	Col %
PP0						
1,00	8	44,4%	5	23,8%	6	40,0%
2,00	10	55,6%	16	76,2%	9	60,0%
PP1						
1,00	7	41,2%	2	11,1%	4	30,8%
2,00	10	58,8%	16	88,9%	9	69,2%
PP2						
1,00	5	29,4%	4	26,7%	1	9,1%
2,00	12	70,6%	11	73,3%	10	90,9%
PP3						
1,00	5	29,4%	1	6,7%		
2,00	12	70,6%	14	93,3%	11	100,0%
PP4						
1,00	5	29,4%	1	6,3%		
2,00	12	70,6%	15	93,8%	10	100,0%
PP5						
1,00	6	50,0%	2	14,3%		
2,00	6	50,0%	12	85,7%	10	100,0%
PP6						
1,00	5	45,5%	1	10,0%		
2,00	6	54,5%	9	90,0%	9	100,0%

*tests : tablas de medias para diferencias .

- - Description of Subpopulations - -

Summaries of DIPES10
By levels of ALIM

Variable	Value	Label	Mean	Std Dev	Cases
For Entire Population			,7994	,3011	46
ALIM	1		,6947	,3004	17
ALIM	2		,8283	,2942	18
ALIM	3		,8962	,2918	13

Total Cases = 55
Missing Cases = 7 or 12,7 Pct

- - Description of Subpopulations - -

Summaries of DIPES20
By levels of ALIM

Variable	Value	Label	Mean	Std Dev	Cases
For Entire Population			1,7300	,5633	42
ALIM	1		1,6712	,5602	17
ALIM	2		1,5757	,6138	14
ALIM	3		2,0173	,4235	11

Total Cases = 55
Missing Cases = 13 or 23,6 Pct

- - Description of Subpopulations - -

Summaries of DIPES30
By levels of ALIM

Variable	Value	Label	Mean	Std Dev	Cases
For Entire Population			2,6749	,7322	42
ALIM	1		2,6492	,8020	17
ALIM	2		2,4893	,7096	14
ALIM	3		2,9509	,6176	11

Total Cases = 55
Missing Cases = 13 or 23,6 Pct

- - Description of Subpopulations - -Summaries of DIPES40
By levels of ALIM

Variable	Value	Label	Mean	Std Dev	Cases
For Entire Population			3,3362	,8446	42
ALIM	1		3,3029	,9267	17
ALIM	2		3,1707	,8234	15
ALIM	3		3,6410	,7195	10

Total Cases = 55
Missing Cases = 13 or 23,6 Pct

**********.

1.1.3. VARIACIÓN DE P. CRANEAL SEGÚN TIPOS DE ALIMENTACIÓN .

*tests de aleatoriedad .

- - - - - Runs Test

CRANEAL0

Runs: 10 Test value = 34,0 (Median)

Cases: 11 LT Median
32 GE Median Z = -2,8073
--
43 Total 2-Tailed P = ,0050

- - - - - Runs Test

CRANEAL1

Runs: 15 Test value = 37,0 (Median)

Cases: 18 LT Median
29 GE Median Z = -2,4098
--
47 Total 2-Tailed P = ,0160

- - - - - Runs Test

CRANEAL2

Runs: 12 Test value = 38,5 (Median)

```
          Cases:  21   LT Median
                  22   GE Median              Z = -3,0851
                  --
                  43   Total         2-Tailed P =   ,0020


- - - - - Runs Test

     CRANEAL3


          Runs:   16                 Test value = 40,7 (Median)

          Cases:  21   LT Median
                  22   GE Median              Z = -1,8496
                  --
                  43   Total         2-Tailed P =   ,0644


- - - - - Runs Test

     CRANEAL4


          Runs:    8                 Test value = 41,0 (Median)

          Cases:  14   LT Median
                  29   GE Median              Z = -4,0145
                  --
                  43   Total         2-Tailed P =   ,0001


- - - - - Runs Test

     CRANEAL5


          Runs:   15                 Test value = 42,70 (Median)

          Cases:  18   LT Median
                  18   GE Median              Z = -1,1837
                  --
                  36   Total         2-Tailed P =   ,2365


- - - - - Runs Test

     CRANEAL6


          Runs:   13                 Test value = 43,50 (Median)

          Cases:  15   LT Median
                  15   GE Median              Z = -,9930
                  --
                  30   Total         2-Tailed P =   ,3529
```

- - - - - Runs Test

CRANEAL0

Runs:	13		Test value = 34,314 (Mean)
Cases:	22	LT Mean	
	21	GE Mean	Z = -2,7762
	--		
	43	Total	2-Tailed P = ,0055

- - - - - Runs Test

CRANEAL1

Runs:	15		Test value = 36,960 (Mean)
Cases:	18	LT Mean	
	29	GE Mean	Z = -2,4098
	--		
	47	Total	2-Tailed P = ,0160

- - - - - Runs Test

CRANEAL2

Runs:	12		Test value = 38,616 (Mean)
Cases:	25	LT Mean	
	18	GE Mean	Z = -2,9923
	--		
	43	Total	2-Tailed P = ,0028

- - - - - Runs Test

CRANEAL3

Runs:	16		Test value = 40,512 (Mean)
Cases:	21	LT Mean	
	22	GE Mean	Z = -1,8496
	--		
	43	Total	2-Tailed P = ,0644

- - - - - Runs Test

CRANEAL4

```
          Runs:   14                Test value = 41,309 (Mean)

          Cases:  23   LT Mean
                  20   GE Mean                Z = -2,4495
                  --
                  43   Total         2-Tailed P =   ,0143


- - - - - Runs Test

     CRANEAL5


          Runs:   15                Test value = 42,436 (Mean)

          Cases:  17   LT Mean
                  19   GE Mean                Z = -1,1686
                  --
                  36   Total         2-Tailed P =   ,2426


- - - - - Runs Test

     CRANEAL6


          Runs:   13                Test value = 43,447 (Mean)

          Cases:  15   LT Mean
                  15   GE Mean                Z =  -,9290
                  --
                  30   Total         2-Tailed P =   ,3529



   *tests de normalidad .

- - - - - Kolmogorov - Smirnov Goodness of Fit Test

     CRANEAL0


     Test distribution  -  Normal                    Mean:  34,314
                                        Standard Deviation:   1,309

              Cases:  43

              Most extreme differences
       Absolute        Positive        Negative          K-S Z      2-Tailed P
         ,14944          ,10637         -,14944          ,9800          ,2921


- - - - - Kolmogorov - Smirnov Goodness of Fit Test
```

CRANEAL1

Test distribution - Normal Mean: 36,960
Standard Deviation: 1,137

Cases: 47

Most extreme differences

Absolute	Positive	Negative	K-S Z	2-Tailed P
,13179	,07724	-,13179	,9035	,3879

- - - - - Kolmogorov - Smirnov Goodness of Fit Test

CRANEAL2

Test distribution - Normal Mean: 38,616
Standard Deviation: 1,109

Cases: 43

Most extreme differences

Absolute	Positive	Negative	K-S Z	2-Tailed P
,12644	,12314	-,12644	,8291	,4976

- - - - - Kolmogorov - Smirnov Goodness of Fit Test

CRANEAL3

Test distribution - Normal Mean: 40,512
Standard Deviation: 1,422

Cases: 43

Most extreme differences

Absolute	Positive	Negative	K-S Z	2-Tailed P
,13306	,13306	-,07813	,8725	,4318

- - - - - Kolmogorov - Smirnov Goodness of Fit Test

CRANEAL4

Test distribution - Normal Mean: 41,309
Standard Deviation: 1,104

Cases: 43

Most extreme differences

Absolute	Positive	Negative	K-S Z	2-Tailed P
,14522	,14522	-,10634	,9523	,3247

- - - - - Kolmogorov - Smirnov Goodness of Fit Test

CRANEAL5

Test distribution - Normal Mean: 42,436
Standard Deviation: 1,182

Cases: 36

Most extreme differences

Absolute	Positive	Negative	K-S Z	2-Tailed P
,12489	,06509	-,12489	,7493	,6283

- - - - - Kolmogorov - Smirnov Goodness of Fit Test

CRANEAL6

Test distribution - Normal Mean: 43,447
Standard Deviation: 1,277

Cases: 30

Most extreme differences

Absolute	Positive	Negative	K-S Z	2-Tailed P
,13433	,10479	-,13433	,7358	,6512

*tests anovas .

- - - - - O N E W A Y - - - - -

Variable CRANEAL0
By Variable ALIM

Analysis of Variance

Source	D.F.	Sum of Squares	Mean Squares	F Ratio	F Prob.
Between Groups	2	9,1457	4,5729	2,9096	,0661
Within Groups	40	62,8659	1,5716		
Total	42	72,0116			

Levene Test for Homogeneity of Variances

Statistic	df1	df2	2-tail Sig.
,3703	2	40	,693

- - - - - O N E W A Y - - - - -

Variable CRANEAL0
By Variable ALIM

Multiple Range Tests: Scheffe test with significance level ,05

The difference between two means is significant if
MEAN(J)-MEAN(I) >= ,8865 * RANGE * SQRT(1/N(I) + 1/N(J))
with the following value(s) for RANGE: 3,60

- No two groups are significantly different at the ,050 level

- - - - - O N E W A Y - - - - -

Variable CRANEAL1
By Variable ALIM

Analysis of Variance

Source	D.F.	Sum of Squares	Mean Squares	F Ratio	F Prob.
Between Groups	2	8,8651	4,4326	3,8528	,0287
Within Groups	44	50,6081	1,1502		
Total	46	59,4732			

Levene Test for Homogeneity of Variances

Statistic	df1	df2	2-tail Sig.
2,3541	2	44	,107

- - - - - O N E W A Y - - - - -

Variable CRANEAL1
By Variable ALIM

Multiple Range Tests: Scheffe test with significance level ,05

The difference between two means is significant if
MEAN(J)-MEAN(I) >= ,7583 * RANGE * SQRT(1/N(I) + 1/N(J))
with the following value(s) for RANGE: 3,56

(*) Indicates significant differences which are shown in the lower triangle

	G r p	G r p	G r p
	1	3	2

Mean	ALIM	
36,4706	Grp 1	
36,8833	Grp 3	
37,4722	Grp 2	*

- - - - - O N E W A Y - - - - -

Variable CRANEAL2
By variable ALIM

Analysis of Variance

Source	D.F.	Sum of Squares	Mean Squares	F Ratio	F Prob.
Between Groups	2	6,2025	3,1013	2,7278	,0775
Within Groups	40	45,4761	1,1369		
Total	42	51,6786			

Levene Test for Homogeneity of Variances

Statistic	df1	df2	2-tail Sig.
,2299	2	40	,796

- - - - - O N E W A Y - - - - -

Variable CRANEAL2
By Variable ALIM

Multiple Range Tests: Scheffe test with significance level ,05

The difference between two means is significant if
MEAN(J)-MEAN(I) >= ,7540 * RANGE * SQRT(1/N(I) + 1/N(J))
with the following value(s) for RANGE: 3,60

- No two groups are significantly different at the ,050 level

- - - - - O N E W A Y - - - - -

Variable CRANEAL3
By Variable ALIM

Analysis of Variance

Source	D.F.	Sum of Squares	Mean Squares	F Ratio	F Prob.

Between Groups	2	11,7681	5,8841	3,2181	,0506
Within Groups	40	73,1361	1,8284		
Total	42	84,9042			

Levene Test for Homogeneity of Variances

Statistic	df1	df2	2-tail Sig.
1,0510	2	40	,359

- - - - - O N E W A Y - - - - -

Variable CRANEAL3
By Variable ALIM

Multiple Range Tests: Scheffe test with significance level ,05

The difference between two means is significant if
MEAN(J)-MEAN(I) >= ,9561 * RANGE * SQRT(1/N(I) + 1/N(J))
with the following value(s) for RANGE: 3,60

- No two groups are significantly different at the ,050 level

- - - - - O N E W A Y - - - - -

Variable CRANEAL4
By Variable ALIM

Analysis of Variance

Source	D.F.	Sum of Squares	Mean Squares	F Ratio	F Prob.
Between Groups	2	5,9006	2,9503	2,6065	,0863
Within Groups	40	45,2757	1,1319		
Total	42	51,1763			

Levene Test for Homogeneity of Variances

Statistic	df1	df2	2-tail Sig.
,6922	2	40	,506

- - - - - O N E W A Y - - - - -

Variable CRANEAL4
By Variable ALIM

Multiple Range Tests: Scheffe test with significance level ,05

The difference between two means is significant if
MEAN(J)-MEAN(I) >= ,7523 * RANGE * SQRT(1/N(I) + 1/N(J))
with the following value(s) for RANGE: 3,60

- No two groups are significantly different at the ,050 level

- - - - - O N E W A Y - - - - -

Variable CRANEAL5
By Variable ALIM

Analysis of Variance

Source	D.F.	Sum of Squares	Mean Squares	F Ratio	F Prob.
Between Groups	2	6,2636	3,1318	2,4249	,1041
Within Groups	33	42,6195	1,2915		
Total	35	48,8831			

Levene Test for Homogeneity of Variances

Statistic	df1	df2	2-tail Sig.
1,8418	2	33	,174

- - - - - O N E W A Y - - - - -

Variable CRANEAL5
By Variable ALIM

Multiple Range Tests: Scheffe test with significance level ,05

The difference between two means is significant if
MEAN(J)-MEAN(I) >= ,8036 * RANGE * SQRT(1/N(I) + 1/N(J))
with the following value(s) for RANGE: 3,62

- No two groups are significantly different at the ,050 level

- - - - - O N E W A Y - - - - -

Variable CRANEAL6
By Variable ALIM

Analysis of Variance

Source	D.F.	Sum of Squares	Mean Squares	F Ratio	F Prob.

Between Groups	2	9,1456	4,5728	3,2398	,0548
Within Groups	27	38,1091	1,4114		
Total	29	47,2547			

Levene Test for Homogeneity of Variances

Statistic	df1	df2	2-tail Sig.
,4239	2	27	,659

- - - - - O N E W A Y - - - - -

Variable CRANEAL6
By Variable ALIM

Multiple Range Tests: Scheffe test with significance level ,05

The difference between two means is significant if
MEAN(J)-MEAN(I) >= ,8401 * RANGE * SQRT(1/N(I) + 1/N(J))
with the following value(s) for RANGE: 3,66

- No two groups are significantly different at the ,050 level

*tests anovas para diferencias hasta el mes 4 .

- - - - - O N E W A Y - - - - -

Variable DICRA10
By Variable ALIM

Analysis of Variance

Source	D.F.	Sum of Squares	Mean Squares	F Ratio	F Prob.
Between Groups	2	1,1461	,5730	,4939	,6142
Within Groups	37	42,9299	1,1603		
Total	39	44,0760			

Levene Test for Homogeneity of Variances

Statistic	df1	df2	2-tail Sig.
1,2045	2	37	,311

- - - - - O N E W A Y - - - - -

Variable DICRA10
By Variable ALIM

Multiple Range Tests: Scheffe test with significance level ,05

The difference between two means is significant if
MEAN(J)-MEAN(I) >= ,7617 * RANGE * SQRT(1/N(I) + 1/N(J))
with the following value(s) for RANGE: 3,61

- No two groups are significantly different at the ,050 level

- - - - - O N E W A Y - - - - -

Variable DICRA20
By Variable ALIM

Analysis of Variance

Source	D.F.	Sum of Squares	Mean Squares	F Ratio	F Prob.
Between Groups	2	,0670	,0335	,0187	,9815
Within Groups	33	59,1052	1,7911		
Total	35	59,1722			

Levene Test for Homogeneity of Variances

Statistic	df1	df2	2-tail Sig.
,6433	2	33	,532

- - - - - O N E W A Y - - - - -

Variable DICRA20
By Variable ALIM

Multiple Range Tests: Scheffe test with significance level ,05

The difference between two means is significant if
MEAN(J)-MEAN(I) >= ,9463 * RANGE * SQRT(1/N(I) + 1/N(J))
with the following value(s) for RANGE: 3,62

- No two groups are significantly different at the ,050 level

- - - - - O N E W A Y - - - - -

Variable DICRA30
By Variable ALIM

Analysis of Variance

Source	D.F.	Sum of Squares	Mean Squares	F Ratio	F Prob.
Between Groups	2	2,3599	1,1799	,4784	,6241
Within Groups	32	78,9201	2,4663		
Total	34	81,2800			

Levene Test for Homogeneity of Variances

Statistic	df1	df2	2-tail Sig.
,0341	2	32	,967

- - - - - O N E W A Y - - - - -

Variable DICRA30
By Variable ALIM

Multiple Range Tests: Scheffe test with significance level ,05

The difference between two means is significant if
MEAN(J)-MEAN(I) >= 1,1105 * RANGE * SQRT(1/N(I) + 1/N(J))
with the following value(s) for RANGE: 3,63

- No two groups are significantly different at the ,050 level

- - - - - O N E W A Y - - - - -

Variable DICRA40
By Variable ALIM

Analysis of Variance

Source	D.F.	Sum of Squares	Mean Squares	F Ratio	F Prob.
Between Groups	2	1,4821	,7411	,3188	,7293
Within Groups	32	74,3767	2,3243		
Total	34	75,8589			

Levene Test for Homogeneity of Variances

Statistic	df1	df2	2-tail Sig.
,2802	2	32	,757

- - - - - O N E W A Y - - - - -

Variable DICRA40
By Variable ALIM

Multiple Range Tests: Scheffe test with significance level ,05

The difference between two means is significant if
MEAN(J)-MEAN(I) >= 1,0780 * RANGE * SQRT(1/N(I) + 1/N(J))
with the following value(s) for RANGE: 3,63

- No two groups are significantly different at the ,050 level

*tests : no son tests son tablas de medias .

- - Description of Subpopulations - -

Summaries of CRANEAL0
By levels of ALIM

Variable	Value	Label	Mean	Std Dev	Cases
For Entire Population			34,3140	1,3094	43
ALIM	1		33,9444	1,3382	18
ALIM	2		35,0417	1,1958	12
ALIM	3		34,1538	1,1794	13

Total Cases = 55
Missing Cases = 12 or 21,8 Pct

- - Description of Subpopulations - -

Summaries of CRANEAL1
By levels of ALIM

Variable	Value	Label	Mean	Std Dev	Cases
For Entire Population			36,9596	1,1371	47
ALIM	1		36,4706	1,2946	17
ALIM	2		37,4722	,8770	18
ALIM	3		36,8833	,9870	12

Total Cases = 55
Missing Cases = 8 or 14,5 Pct

- - Description of Subpopulations - -

Summaries of CRANEAL2
By levels of ALIM

Variable	Value	Label	Mean	Std Dev	Cases

For Entire Population		38,6163	1,1093	43
ALIM	1	38,2118	1,1385	17
ALIM	2	39,0933	,9498	15
ALIM	3	38,5909	1,1004	11

Total Cases = 55
Missing Cases = 12 or 21,8 Pct

- - Description of Subpopulations - -

Summaries of CRANEAL3
By levels of ALIM

Variable	Value	Label	Mean	Std Dev	Cases
For Entire Population			40,5116	1,4218	43
ALIM	1		39,8882	1,2277	17
ALIM	2		41,0733	1,7219	15
ALIM	3		40,7091	,8666	11

Total Cases = 55
Missing Cases = 12 or 21,8 Pct

- - Description of Subpopulations - -

Summaries of CRANEAL4
By levels of ALIM

Variable	Value	Label	Mean	Std Dev	Cases
For Entire Population			41,3093	1,1038	43
ALIM	1		40,8824	1,2601	17
ALIM	2		41,7250	,9391	16
ALIM	3		41,3700	,8590	10

Total Cases = 55
Missing Cases = 12 or 21,8 Pct

- - Description of Subpopulations - -

Summaries of CRANEAL5
By levels of ALIM

Variable	Value	Label	Mean	Std Dev	Cases
For Entire Population			42,4361	1,1815	36
ALIM	1		41,9083	1,4768	12

ALIM	2	42,8929	,9864	14
ALIM	3	42,4300	,8152	10

Total Cases = 55
Missing Cases = 19 or 34,5 Pct

- - Description of Subpopulations - -

Summaries of CRANEAL6
By levels of ALIM

Variable	Value	Label	Mean	Std Dev	Cases
For Entire Population			43,4467	1,2765	30
ALIM	1		42,9091	1,3678	11
ALIM	2		44,2000	1,1624	10
ALIM	3		43,2667	,9513	9

Total Cases = 55
Missing Cases = 25 or 45,5 Pct

*tests : General Tables.

	ALIM					
	1		2		3	
	Count	Col %	Count	Col %	Count	Col %
PC0						
1,00	8	44,4%	1	8,3%	4	30,8%
2,00	10	55,6%	11	91,7%	9	69,2%
PC1						
1,00	8	47,1%	1	5,6%	2	16,7%
2,00	9	52,9%	17	94,4%	10	83,3%
PC2						
1,00	7	41,2%	1	6,7%	3	27,3%
2,00	10	58,8%	14	93,3%	8	72,7%
PC3						
1,00	5	29,4%	1	6,7%		
2,00	12	70,6%	14	93,3%	11	100,0%
PC4						
1,00	7	41,2%	1	6,3%	3	30,0%
2,00	10	58,8%	15	93,8%	7	70,0%
PC5						
1,00	6	50,0%	1	7,1%	1	10,0%

2,00	6	50,0%	13	92,9%	9	90,0%	
PC6							
1,00	4	36,4%					
2,00	7	63,6%	10	100,0%	9	100,0%	

*tests : tablas de medias para diferencias .

- - Description of Subpopulations - -

Summaries of DICRA10
By levels of ALIM

Variable	Value	Label	Mean	Std Dev	Cases
For Entire Population			2,7100	1,0631	40
ALIM	1		2,5294	1,2628	17
ALIM	2		2,7583	1,0388	12
ALIM	3		2,9364	,7447	11

Total Cases = 55
Missing Cases = 15 or 27,3 Pct

- - Description of Subpopulations - -

Summaries of DICRA20
By levels of ALIM

Variable	Value	Label	Mean	Std Dev	Cases
For Entire Population			4,2722	1,3002	36
ALIM	1		4,2706	1,4568	17
ALIM	2		4,2111	1,3887	9
ALIM	3		4,3300	1,0393	10

Total Cases = 55
Missing Cases = 19 or 34,5 Pct

- - Description of Subpopulations - -

Summaries of DICRA30
By levels of ALIM

Variable	Value	Label	Mean	Std Dev	Cases
For Entire Population			6,1000	1,5462	35

ALIM	1	5,9471	1,4423	17
ALIM	2	5,9125	1,8473	8
ALIM	3	6,5100	1,5545	10

Total Cases = 55
Missing Cases = 20 or 36,4 Pct

- - Description of Subpopulations - -

Summaries of DICRA40
By levels of ALIM

Variable	Value	Label	Mean	Std Dev	Cases
For Entire Population			6,9943	1,4937	35
ALIM	1		6,9412	1,7026	17
ALIM	2		6,7667	1,4387	9
ALIM	3		7,3222	1,1956	9

Total Cases = 55
Missing Cases = 20 or 36,4 Pct

1.2. GRUPOS DE ALIMENTACIÓN 1-2.

1.2.1. VARIACIÓN DE TALLAS SEGÚN TIPOS DE ALIMENTACIÓN .

*tests anovas .

- - - - - O N E W A Y - - - - -

Variable TALLA0
By Variable ALIM

Analysis of Variance

Source	D.F.	Sum of Squares	Mean Squares	F Ratio	F Prob.
Between Groups	1	11,2500	11,2500	2,7058	,1112
Within Groups	28	116,4167	4,1577		
Total	29	127,6667			

Levene Test for Homogeneity of Variances

Statistic	df1	df2	2-tail Sig.
,0797	1	28	,780

No range tests performed with fewer than three non-empty groups.

- - - - - O N E W A Y - - - - -

Variable TALLA1
By Variable ALIM

Analysis of Variance

Source	D.F.	Sum of Squares	Mean Squares	F Ratio	F Prob.
Between Groups	1	35,2692	35,2692	12,2738	,0013
Within Groups	33	94,8268	2,8735		
Total	34	130,0960			

Levene Test for Homogeneity of Variances

Statistic	df1	df2	2-tail Sig.
,0007	1	33	,979

No range tests performed with fewer than three non-empty groups.

- - - - - O N E W A Y - - - - -

Variable TALLA2
By Variable ALIM

Analysis of Variance

Source	D.F.	Sum of Squares	Mean Squares	F Ratio	F Prob.
Between Groups	1	19,3538	19,3538	5,0464	,0322
Within Groups	30	115,0550	3,8352		
Total	31	134,4087			

Levene Test for Homogeneity of Variances

Statistic	df1	df2	2-tail Sig.
,0061	1	30	,938

No range tests performed with fewer than three non-empty groups.

- - - - - O N E W A Y - - - - -

Variable TALLA3
By Variable ALIM

Analysis of Variance

Source	D.F.	Sum of Squares	Mean Squares	F Ratio	F Prob.
Between Groups	1	7,3560	7,3560	2,3976	,1320
Within Groups	30	92,0427	3,0681		
Total	31	99,3987			

Levene Test for Homogeneity of Variances

Statistic	df1	df2	2-tail Sig.
,4434	1	30	,511

No range tests performed with fewer than three non-empty groups.

- - - - - O N E W A Y - - - - -

Variable TALLA4
By Variable ALIM

Analysis of Variance

Source	D.F.	Sum of Squares	Mean Squares	F Ratio	F Prob.
Between Groups	1	6,2050	6,2050	2,6027	,1168
Within Groups	31	73,9047	2,3840		
Total	32	80,1097			

Levene Test for Homogeneity of Variances

Statistic	df1	df2	2-tail Sig.
2,0304	1	31	,164

No range tests performed with fewer than three non-empty groups.

- - - - - O N E W A Y - - - - -

Variable TALLA5
By Variable ALIM

Analysis of Variance

Source	D.F.	Sum of Squares	Mean Squares	F Ratio	F Prob.
Between Groups	1	8,4220	8,4220	2,9031	,1013
Within Groups	24	69,6242	2,9010		
Total	25	78,0462			

Levene Test for Homogeneity of Variances

Statistic	df1	df2	2-tail Sig.
1,8106	1	24	,191

No range tests performed with fewer than three non-empty groups.

- - - - - O N E W A Y - - - - -

Variable TALLA6
By Variable ALIM

Analysis of Variance

Source	D.F.	Sum of Squares	Mean Squares	F Ratio	F Prob.
Between Groups	1	10,6298	10,6298	2,7962	,1109
Within Groups	19	72,2283	3,8015		
Total	20	82,8581			

Levene Test for Homogeneity of Variances

Statistic	df1	df2	2-tail Sig.
1,7356	1	19	,203

No range tests performed with fewer than three non-empty groups.

*tests anovas para diferencias hasta el mes 4 .

- - - - - O N E W A Y - - - - -

Variable DITAL10
By Variable ALIM

Analysis of Variance

Source	D.F.	Sum of Squares	Mean Squares	F Ratio	F Prob.
Between Groups	1	7,1731	7,1731	1,9975	,1690
Within Groups	27	96,9573	3,5910		
Total	28	104,1303			

Levene Test for Homogeneity of Variances

Statistic	df1	df2	2-tail Sig.
,2620	1	27	,613

No range tests performed with fewer than three non-empty groups.

- - - - - O N E W A Y - - - - -

Variable DITAL20
By Variable ALIM

Analysis of Variance

Source	D.F.	Sum of Squares	Mean Squares	F Ratio	F Prob.
Between Groups	1	1,6169	1,6169	,4531	,5073
Within Groups	24	85,6477	3,5687		
Total	25	87,2646			

Levene Test for Homogeneity of Variances

Statistic	df1	df2	2-tail Sig.
1,3202	1	24	,262

No range tests performed with fewer than three non-empty groups.

- - - - - O N E W A Y - - - - -

Variable DITAL30
By Variable ALIM

Analysis of Variance

Source	D.F.	Sum of Squares	Mean Squares	F Ratio	F Prob.
Between Groups	1	,5565	,5565	,1460	,7059
Within Groups	23	87,6835	3,8123		
Total	24	88,2400			

Levene Test for Homogeneity of Variances

Statistic	df1	df2	2-tail Sig.
,0437	1	23	,836

No range tests performed with fewer than three non-empty groups.

BIBLIOTECA

- - - - - O N E W A Y - - - - -

Variable DITAL40
By Variable ALIM

Analysis of Variance

Source	D.F.	Sum of Squares	Mean Squares	F Ratio	F Prob.
Between Groups	1	4,4534	4,4534	1,0408	,3178
Within Groups	24	102,6901	4,2788		
Total	25	107,1435			

Levene Test for Homogeneity of Variances

Statistic	df1	df2	2-tail Sig.
,1188	1	24	,733

No range tests performed with fewer than three non-empty groups.

**********.

1.2.2. VARIACIÓN DE PESOS SEGÚN TIPOS DE ALIMENTACIÓN .

*tests anovas .

- - - - - O N E W A Y - - - - -

Variable PESO0
By Variable ALIM

Analysis of Variance

Source	D.F.	Sum of	Mean	F	F

Source	D.F.	Sum of Squares	Mean Squares	F Ratio	F Prob.
Between Groups	1	,8498	,8498	4,1662	,0484
Within Groups	37	7,5474	,2040		
Total	38	8,3972			

Levene Test for Homogeneity of Variances

Statistic	df1	df2	2-tail Sig.
5,7127	1	37	,022

No range tests performed with fewer than three non-empty groups.

- - - - - O N E W A Y - - - - -

Variable PESO1
By Variable ALIM

Analysis of Variance

Source	D.F.	Sum of Squares	Mean Squares	F Ratio	F Prob.
Between Groups	1	1,3041	1,3041	9,4435	,0042
Within Groups	33	4,5570	,1381		
Total	34	5,8611			

Levene Test for Homogeneity of Variances

Statistic	df1	df2	2-tail Sig.
,4751	1	33	,495

No range tests performed with fewer than three non-empty groups.

- - - - - O N E W A Y - - - - -

Variable PESO2
By Variable ALIM

Analysis of Variance

Source	D.F.	Sum of Squares	Mean Squares	F Ratio	F Prob.
Between Groups	1	,4226	,4226	1,4595	,2364
Within Groups	30	8,6871	,2896		
Total	31	9,1097			

Levene Test for Homogeneity of Variances

Statistic	df1	df2	2-tail Sig.
,1577	1	30	,694

No range tests performed with fewer than three non-empty groups.

- - - - - O N E W A Y - - - - -

Variable PESO3
By Variable ALIM

Analysis of Variance

Source	D.F.	Sum of Squares	Mean Squares	F Ratio	F Prob.
Between Groups	1	,3435	,3435	,6363	,4313

Within Groups	30	16,1965	,5399
Total	31	16,5401	

Levene Test for Homogeneity of Variances

Statistic	df1	df2	2-tail Sig.
5,4899	1	30	,026

No range tests performed with fewer than three non-empty groups.

- - - - - O N E W A Y - - - - -

Variable PESO4
By Variable ALIM

Analysis of Variance

Source	D.F.	Sum of Squares	Mean Squares	F Ratio	F Prob.
Between Groups	1	,3780	,3780	,4883	,4899
Within Groups	31	23,9987	,7742		
Total	32	24,3767			

Levene Test for Homogeneity of Variances

Statistic	df1	df2	2-tail Sig.
2,7322	1	31	,108

No range tests performed with fewer than three non-empty groups.

- - - - - O N E W A Y - - - - -

Variable PESO5
By Variable ALIM

Analysis of Variance

Source	D.F.	Sum of Squares	Mean Squares	F Ratio	F Prob.
Between Groups	1	2,1461	2,1461	2,0658	,1635
Within Groups	24	24,9327	1,0389		
Total	25	27,0788			

Levene Test for Homogeneity of Variances

Statistic	df1	df2	2-tail Sig.
4,4320	1	24	,046

No range tests performed with fewer than three non-empty groups.

- - - - - O N E W A Y - - - - -

Variable PESO6
By Variable ALIM

Analysis of Variance

Source	D.F.	Sum of Squares	Mean Squares	F Ratio	F Prob.
Between Groups	1	,9870	,9870	,6119	,4437
Within Groups	19	30,6466	1,6130		
Total	20	31,6337			

Levene Test for Homogeneity of Variances

Statistic	df1	df2	2-tail Sig.
4,5648	1	19	,046

No range tests performed with fewer than three non-empty groups.

*tests anovas para diferencias hasta el mes 4 .

- - - - - O N E W A Y - - - - -

Variable DIPES10
By Variable ALIM

Analysis of Variance

Source	D.F.	Sum of Squares	Mean Squares	F Ratio	F Prob.
Between Groups	1	,1561	,1561	1,7668	,1929
Within Groups	33	2,9159	,0884		
Total	34	3,0720			

Levene Test for Homogeneity of Variances

Statistic	df1	df2	2-tail Sig.
,0751	1	33	,786

No range tests performed with fewer than three non-empty groups.

- - - - - O N E W A Y - - - - -

Variable DIPES20
By Variable ALIM

Analysis of Variance

Source	D.F.	Sum of Squares	Mean Squares	F Ratio	F Prob.
Between Groups	1	,0700	,0700	,2046	,6544
Within Groups	29	9,9188	,3420		
Total	30	9,9887			

Levene Test for Homogeneity of Variances

Statistic	df1	df2	2-tail Sig.
,0996	1	29	,755

No range tests performed with fewer than three non-empty groups.

- - - - - O N E W A Y - - - - -

Variable DIPES30
By Variable ALIM

Analysis of Variance

Source	D.F.	Sum of Squares	Mean Squares	F Ratio	F Prob.
Between Groups	1	,1963	,1963	,3381	,5654
Within Groups	29	16,8359	,5805		

Total 30 17,0322

Levene Test for Homogeneity of Variances

Statistic	df1	df2	2-tail Sig.
1,3371	1	29	,257

No range tests performed with fewer than three non-empty groups.

- - - - - O N E W A Y - - - - -

Variable DIPES40
By Variable ALIM

Analysis of Variance

Source	D.F.	Sum of Squares	Mean Squares	F Ratio	F Prob.
Between Groups	1	,1394	,1394	,1800	,6744
Within Groups	30	23,2322	,7744		
Total	31	23,3717			

Levene Test for Homogeneity of Variances

Statistic	df1	df2	2-tail Sig.
,8491	1	30	,364

No range tests performed with fewer than three non-empty groups.

**********.

1.2.3. VARIACIÓN DE P. CRANEAL SEGÚN TIPOS DE ALIMENTACIÓN .

*tests anovas .

- - - - - O N E W A Y - - - - -

Variable CRANEAL0
By Variable ALIM

Analysis of Variance

Source	D.F.	Sum of Squares	Mean Squares	F Ratio	F Prob.
Between Groups	1	8,6681	8,6681	5,2564	,0296
Within Groups	28	46,1736	1,6491		
Total	29	54,8417			

Levene Test for Homogeneity of Variances

Statistic	df1	df2	2-tail Sig.
,0110	1	28	,917

No range tests performed with fewer than three non-empty groups.

- - - - - O N E W A Y - - - - -

Variable CRANEAL1
By Variable ALIM

Analysis of Variance

Source	D.F.	Sum of Squares	Mean Squares	F Ratio	F Prob.
Between Groups	1	8,7715	8,7715	7,2561	,0110
Within Groups	33	39,8914	1,2088		
Total	34	48,6629			

Levene Test for Homogeneity of Variances

Statistic	df1	df2	2-tail Sig.
4,1979	1	33	,048

No range tests performed with fewer than three non-empty groups.

- - - - - O N E W A Y - - - - -

Variable CRANEAL2
By Variable ALIM

Analysis of Variance

Source	D.F.	Sum of Squares	Mean Squares	F Ratio	F Prob.
Between Groups	1	6,1930	6,1930	5,5681	,0250
Within Groups	30	33,3670	1,1122		
Total	31	39,5600			

Levene Test for Homogeneity of Variances

Statistic	df1	df2	2-tail Sig.
,4662	1	30	,500

No range tests performed with fewer than three non-empty groups.

- - - - - O N E W A Y - - - - -

Variable CRANEAL3
By Variable ALIM

Analysis of Variance

Source	D.F.	Sum of Squares	Mean Squares	F Ratio	F Prob.
Between Groups	1	11,1918	11,1918	5,1161	,0311
Within Groups	30	65,6270	2,1876		
Total	31	76,8188			

Levene Test for Homogeneity of Variances

Statistic	df1	df2	2-tail Sig.
,0840	1	30	,774

No range tests performed with fewer than three non-empty groups.

- - - - - O N E W A Y - - - - -

Variable CRANEAL4
By Variable ALIM

Analysis of Variance

Source	D.F.	Sum of Squares	Mean Squares	F Ratio	F Prob.
Between Groups	1	5,8526	5,8526	4,6960	,0380
Within Groups	31	38,6347	1,2463		
Total	32	44,4873			

Levene Test for Homogeneity of Variances

Statistic	df1	df2	2-tail Sig.
1,1199	1	31	,298

No range tests performed with fewer than three non-empty groups.

- - - - - O N E W A Y - - - - -

Variable CRANEAL5
By Variable ALIM

Analysis of Variance

Source	D.F.	Sum of Squares	Mean Squares	F Ratio	F Prob.
Between Groups	1	6,2631	6,2631	4,1026	,0541
Within Groups	24	36,6385	1,5266		
Total	25	42,9015			

Levene Test for Homogeneity of Variances

Statistic	df1	df2	2-tail Sig.
2,6541	1	24	,116

No range tests performed with fewer than three non-empty groups.

- - - - - O N E W A Y - - - - -

Variable CRANEAL6
By Variable ALIM

Analysis of Variance

Source	D.F.	Sum of Squares	Mean Squares	F Ratio	F Prob.
Between Groups	1	8,7290	8,7290	5,3727	,0318
Within Groups	19	30,8691	1,6247		
Total	20	39,5981			

Levene Test for Homogeneity of Variances

Statistic	df1	df2	2-tail Sig.
,3437	1	19	,565

No range tests performed with fewer than three non-empty groups.

*tests anovas para diferencias hasta el mes 4 .

- - - - - O N E W A Y - - - - -

Variable DICRA10
By Variable ALIM

Analysis of Variance

Source	D.F.	Sum of Squares	Mean Squares	F Ratio	F Prob.
Between Groups	1	,3686	,3686	,2662	,6101
Within Groups	27	37,3845	1,3846		
Total	28	37,7531			

Levene Test for Homogeneity of Variances

Statistic	df1	df2	2-tail Sig.
,5901	1	27	,449

No range tests performed with fewer than three non-empty groups.

- - - - - O N E W A Y - - - - -

Variable DICRA20
By Variable ALIM

Analysis of Variance

Source	D.F.	Sum of Squares	Mean Squares	F Ratio	F Prob.
Between Groups	1	,0208	,0209	,0101	,9207
Within Groups	24	49,3842	2,0577		
Total	25	49,4050			

Levene Test for Homogeneity of Variances

Statistic	df1	df2	2-tail Sig.
,4482	1	24	,510

No range tests performed with fewer than three non-empty groups.

- - - - - O N E W A Y - - - - -

Variable DICRA30
By Variable ALIM

Analysis of Variance

Source	D.F.	Sum of Squares	Mean Squares	F Ratio	F Prob.
Between Groups	1	,0065	,0065	,0026	,9597
Within Groups	23	57,1711	2,4857		
Total	24	57,1776			

Levene Test for Homogeneity of Variances

Statistic	df1	df2	2-tail Sig.
,0642	1	23	,802

No range tests performed with fewer than three non-empty groups.

- - - - - O N E W A Y - - - - -

Variable DICRA40
By Variable ALIM

Analysis of Variance

Source	D.F.	Sum of Squares	Mean Squares	F Ratio	F Prob.

Between Groups	1	,1792	,1792	,0683	,7960
Within Groups	24	62,9412	2,6225		
Total	25	63,1204			

Levene Test for Homogeneity of Variances

Statistic	df1	df2	2-tail Sig.
,3418	1	24	,564

No range tests performed with fewer than three non-empty groups.

**********.

1.3. GRUPOS DE ALIMENTACIÓN 1-3.

1.3.1. VARIACIÓN DE TALLAS SEGÚN TIPOS DE ALIMENTACIÓN .

*tests anovas .

- - - - - O N E W A Y - - - - -

Variable TALLA0
By Variable ALIM

Analysis of Variance

Source	D.F.	Sum of Squares	Mean Squares	F Ratio	F Prob.
Between Groups	1	10,2742	10,2742	2,8788	,1005
Within Groups	29	103,5000	3,5690		
Total	30	113,7742			

Levene Test for Homogeneity of Variances

Statistic	df1	df2	2-tail Sig.
1,4392	1	29	,240

No range tests performed with fewer than three non-empty groups.

- - - - - O N E W A Y - - - - -

Variable TALLA1
By Variable ALIM

Analysis of Variance

Source	D.F.	Sum of Squares	Mean Squares	F Ratio	F Prob.
Between Groups	1	12,4048	12,4048	3,1377	,0878
Within Groups	27	106,7449	3,9535		
Total	28	119,1497			

Levene Test for Homogeneity of Variances

Statistic	df1	df2	2-tail Sig.
1,3590	1	27	,254

No range tests performed with fewer than three non-empty groups.

- - - - - O N E W A Y - - - - -

Variable TALLA2
By Variable ALIM

Analysis of Variance

Source	D.F.	Sum of Squares	Mean Squares	F Ratio	F Prob.
Between Groups	1	18,9505	18,9505	4,4158	,0454
Within Groups	26	111,5795	4,2915		
Total	27	130,5300			

Levene Test for Homogeneity of Variances

Statistic	df1	df2	2-tail Sig.
,0175	1	26	,896

- - - - - O N E W A Y - - - - -

Variable TALLA3
By Variable ALIM

Analysis of Variance

Source	D.F.	Sum of Squares	Mean Squares	F Ratio	F Prob.
Between Groups	1	,1662	,1662	,0448	,8340
Within Groups	26	96,4349	3,7090		
Total	27	96,6011			

Levene Test for Homogeneity of Variances

Statistic	df1	df2	2-tail Sig.
,0015	1	26	,969

- - - - - O N E W A Y - - - - -

Variable TALLA4
By Variable ALIM

Analysis of Variance

Source	D.F.	Sum of Squares	Mean Squares	F Ratio	F Prob.
Between Groups	1	,8054	,8054	,2261	,6386
Within Groups	25	89,0687	3,5627		
Total	26	89,8741			

Levene Test for Homogeneity of Variances

Statistic	df1	df2	2-tail Sig.
,0005	1	25	,982

- - - - - O N E W A Y - - - - -

Variable TALLA5
By Variable ALIM

Analysis of Variance

Source	D.F.	Sum of Squares	Mean Squares	F Ratio	F Prob.
Between Groups	1	,6000	,6000	,1168	,7361
Within Groups	20	102,7332	5,1367		
Total	21	103,3332			

Levene Test for Homogeneity of Variances

Statistic	df1	df2	2-tail Sig.
3,3612	1	20	,082

- - - - - O N E W A Y - - - - -

Variable TALLA6
By Variable ALIM

Analysis of Variance

Source	D.F.	Sum of Squares	Mean Squares	F Ratio	F Prob.
Between Groups	1	3,6147	3,6147	,6168	,4425

Within Groups	18	105,4873	5,8604
Total	19	109,1020	

Levene Test for Homogeneity of Variances

Statistic	df1	df2	2-tail Sig.
,0696	1	18	,795

No range tests performed with fewer than three non-empty groups.

*tests anovas para diferencias hasta el mes 4 .

- - - - - O N E W A Y - - - - -

Variable DITAL10
By Variable ALIM

Analysis of Variance

Source	D.F.	Sum of Squares	Mean Squares	F Ratio	F Prob.
Between Groups	1	,3025	,3025	,0900	,7666
Within Groups	26	87,4360	3,3629		
Total	27	87,7386			

Levene Test for Homogeneity of Variances

Statistic	df1	df2	2-tail Sig.
,0840	1	26	,774

No range tests performed with fewer than three non-empty groups.

- - - - - O N E W A Y - - - - -

Variable DITAL20
By Variable ALIM

Analysis of Variance

Source	D.F.	Sum of Squares	Mean Squares	F Ratio	F Prob.
Between Groups	1	2,6218	2,6218	,9506	,3389
Within Groups	25	68,9478	2,7579		
Total	26	71,5696			

Levene Test for Homogeneity of Variances

Statistic	df1	df2	2-tail Sig.
,0518	1	25	,822

No range tests performed with fewer than three non-empty groups.

- - - - - O N E W A Y - - - - -

Variable DITAL30
By Variable ALIM

Analysis of Variance

Source	D.F.	Sum of Squares	Mean Squares	F Ratio	F Prob.

Between Groups	1	6,2004	6,2004	1,6759	,2073
Within Groups	25	92,4937	3,6997		
Total	26	98,6941			

Levene Test for Homogeneity of Variances

Statistic	df1	df2	2-tail Sig.
,1589	1	25	,694

No range tests performed with fewer than three non-empty groups.

- - - - - O N E W A Y - - - - -

Variable DITAL40
By Variable ALIM

Analysis of Variance

Source	D.F.	Sum of Squares	Mean Squares	F Ratio	F Prob.
Between Groups	1	6,3233	6,3233	1,6166	,2158
Within Groups	24	93,8767	3,9115		
Total	25	100,2000			

Levene Test for Homogeneity of Variances

Statistic	df1	df2	2-tail Sig.
,1924	1	24	,665

No range tests performed with fewer than three non-empty groups.

**********.

1.3.2. VARIACIÓN DE PESOS SEGÚN TIPOS DE ALIMENTACIÓN .

*tests anovas .

- - - - - O N E W A Y - - - - -

Variable PESO0
By Variable ALIM

Analysis of Variance

Source	D.F.	Sum of Squares	Mean Squares	F Ratio	F Prob.
Between Groups	1	,0410	,0410	,3665	,5493
Within Groups	31	3,4667	,1118		
Total	32	3,5077			

Levene Test for Homogeneity of Variances

Statistic	df1	df2	2-tail Sig.
,3030	1	31	,586

No range tests performed with fewer than three non-empty groups.

- - - - - O N E W A Y - - - - -

Variable PESO1

By Variable ALIM

Analysis of Variance

Source	D.F.	Sum of Squares	Mean Squares	F Ratio	F Prob.
Between Groups	1	,5318	,5318	4,4345	,0443
Within Groups	28	3,3580	,1199		
Total	29	3,8898			

Levene Test for Homogeneity of Variances

Statistic	df1	df2	2-tail Sig.
,9610	1	28	,335

No range tests performed with fewer than three non-empty groups.

- - - - - O N E W A Y - - - - -

Variable PESO2
By Variable ALIM

Analysis of Variance

Source	D.F.	Sum of Squares	Mean Squares	F Ratio	F Prob.
Between Groups	1	1,1368	1,1368	3,8418	,0608
Within Groups	26	7,6932	,2959		
Total	27	8,8300			

Levene Test for Homogeneity of Variances

Statistic	df1	df2	2-tail Sig.
,0018	1	26	,966

No range tests performed with fewer than three non-empty groups.

- - - - - O N E W A Y - - - - -

Variable PESO3
By Variable ALIM

Analysis of Variance

Source	D.F.	Sum of Squares	Mean Squares	F Ratio	F Prob.
Between Groups	1	,9054	,9054	1,4700	,2363
Within Groups	26	16,0149	,6160		
Total	27	16,9203			

Levene Test for Homogeneity of Variances

Statistic	df1	df2	2-tail Sig.
2,3896	1	26	,134

No range tests performed with fewer than three non-empty groups.

- - - - - O N E W A Y - - - - -

Variable PESO4
By Variable ALIM

Analysis of Variance

Source	D.F.	Sum of Squares	Mean Squares	F Ratio	F Prob.
Between Groups	1	1,1401	1,1401	1,2510	,2740
Within Groups	25	22,7845	,9114		
Total	26	23,9246			

Levene Test for Homogeneity of Variances

Statistic	df1	df2	2-tail Sig.
1,1844	1	25	,287

No range tests performed with fewer than three non-empty groups.

- - - - - O N E W A Y - - - - -

Variable PESO5
By Variable ALIM

Analysis of Variance

Source	D.F.	Sum of Squares	Mean Squares	F Ratio	F Prob.
Between Groups	1	2,7355	2,7355	2,1757	,1558
Within Groups	20	25,1461	1,2573		
Total	21	27,8815			

Levene Test for Homogeneity of Variances

Statistic	df1	df2	2-tail Sig.
1,5942	1	20	,221

No range tests performed with fewer than three non-empty groups.

- - - - - O N E W A Y - - - - -

Variable PESO6
By Variable ALIM

Analysis of Variance

Source	D.F.	Sum of Squares	Mean Squares	F Ratio	F Prob.
Between Groups	1	,8833	,8833	,5238	,4785
Within Groups	18	30,3508	1,6862		
Total	19	31,2341			

Levene Test for Homogeneity of Variances

Statistic	df1	df2	2-tail Sig.
3,7279	1	18	,069

No range tests performed with fewer than three non-empty groups.

*tests anovas para diferencias hasta el mes 4 .

- - - - - O N E W A Y - - - - -

Variable DIPES10
By Variable ALIM

Analysis of Variance

Source	D.F.	Sum of Squares	Mean Squares	F Ratio	F Prob.
Between Groups	1	,2989	,2989	3,3947	,0760
Within Groups	28	2,4658	,0881		
Total	29	2,7647			

Levene Test for Homogeneity of Variances

Statistic	df1	df2	2-tail Sig.
,0592	1	28	,810

No range tests performed with fewer than three non-empty groups.

- - - - - O N E W A Y - - - - -

Variable DIPES20
By Variable ALIM

Analysis of Variance

Source	D.F.	Sum of Squares	Mean Squares	F Ratio	F Prob.
Between Groups	1	,8000	,8000	3,0526	,0924
Within Groups	26	6,8136	,2621		
Total	27	7,6136			

Levene Test for Homogeneity of Variances

Statistic	df1	df2	2-tail Sig.
1,1859	1	26	,286

No range tests performed with fewer than three non-empty groups.

- - - - - O N E W A Y - - - - -

Variable DIPES30
By Variable ALIM

Analysis of Variance

Source	D.F.	Sum of Squares	Mean Squares	F Ratio	F Prob.
Between Groups	1	,6080	,6080	1,1208	,2995
Within Groups	26	14,1051	,5425		
Total	27	14,7132			

Levene Test for Homogeneity of Variances

Statistic	df1	df2	2-tail Sig.
2,8910	1	26	,101

No range tests performed with fewer than three non-empty groups.

- - - - - O N E W A Y - - - - -

Variable DIPES40
By Variable ALIM

Analysis of Variance

Source	D.F.	Sum of	Mean	F	F

Source	D.F.	Squares	Squares	Ratio	Prob.
Between Groups	1	,7196	,7196	,9777	,3322
Within Groups	25	18,3992	,7360		
Total	26	19,1188			

Levene Test for Homogeneity of Variances

Statistic	df1	df2	2-tail Sig.
2,5023	1	25	,126

No range tests performed with fewer than three non-empty groups.

****

1.3.3. VARIACIÓN DE P. CRANEAL SEGÚN TIPOS DE ALIMENTACIÓN .

*tests anovas .

- - - - - O N E W A Y - - - - -

Variable CRANEAL0
By Variable ALIM

Analysis of Variance

Source	D.F.	Sum of Squares	Mean Squares	F Ratio	F Prob.
Between Groups	1	,3310	,3310	,2036	,6552
Within Groups	29	47,1368	1,6254		
Total	30	47,4677			

Levene Test for Homogeneity of Variances

Statistic	df1	df2	2-tail Sig.
,5661	1	29	,458

No range tests performed with fewer than three non-empty groups.

- - - - - O N E W A Y - - - - -

Variable CRANEAL1
By Variable ALIM

Analysis of Variance

Source	D.F.	Sum of Squares	Mean Squares	F Ratio	F Prob.
Between Groups	1	1,1984	1,1984	,8621	,3614
Within Groups	27	37,5320	1,3901		
Total	28	38,7303			

Levene Test for Homogeneity of Variances

Statistic	df1	df2	2-tail Sig.
2,4452	1	27	,130

No range tests performed with fewer than three non-empty groups.

- - - - - O N E W A Y - - - - -

Variable CRANEAL2
By Variable ALIM

Analysis of Variance

Source	D.F.	Sum of Squares	Mean Squares	F Ratio	F Prob.
Between Groups	1	,9600	,9600	,7599	,3913
Within Groups	26	32,8467	1,2633		
Total	27	33,8068			

Levene Test for Homogeneity of Variances

Statistic	df1	df2	2-tail Sig.
,0379	1	26	,847

No range tests performed with fewer than three non-empty groups.

- - - - - O N E W A Y - - - - -

Variable CRANEAL3
By Variable ALIM

Analysis of Variance

Source	D.F.	Sum of Squares	Mean Squares	F Ratio	F Prob.
Between Groups	1	4,5000	4,5000	3,6994	,0654
Within Groups	26	31,6267	1,2164		
Total	27	36,1268			

Levene Test for Homogeneity of Variances

Statistic	df1	df2	2-tail Sig.
3,7146	1	26	,065

No range tests performed with fewer than three non-empty groups.

- - - - - O N E W A Y - - - - -

Variable CRANEAL4
By Variable ALIM

Analysis of Variance

Source	D.F.	Sum of Squares	Mean Squares	F Ratio	F Prob.
Between Groups	1	1,4973	1,4973	1,1681	,2901
Within Groups	25	32,0457	1,2818		
Total	26	33,5430			

Levene Test for Homogeneity of Variances

Statistic	df1	df2	2-tail Sig.
,4571	1	25	,505

No range tests performed with fewer than three non-empty groups.

- - - - - O N E W A Y - - - - -

Variable CRANEAL5
By Variable ALIM

Analysis of Variance

Source	D.F.	Sum of Squares	Mean Squares	F Ratio	F Prob.
Between Groups	1	1,4844	1,4844	,9906	,3315
Within Groups	20	29,9702	1,4985		
Total	21	31,4545			

Levene Test for Homogeneity of Variances

Statistic	df1	df2	2-tail Sig.
1,9102	1	20	,182

No range tests performed with fewer than three non-empty groups.

- - - - - O N E W A Y - - - - -

Variable CRANEAL6
By Variable ALIM

BIBLIOTECA

Analysis of Variance

Source	D.F.	Sum of Squares	Mean Squares	F Ratio	F Prob.
Between Groups	1	,6329	,6329	,4390	,5160
Within Groups	18	25,9491	1,4416		
Total	19	26,5820			

Levene Test for Homogeneity of Variances

Statistic	df1	df2	2-tail Sig.
,8117	1	18	,380

No range tests performed with fewer than three non-empty groups.

.

*tests anovas para diferencias hasta el mes 4 .

ONEWAY

- - - - - O N E W A Y - - - - -

Variable DICRA10
By Variable ALIM

Analysis of Variance

Source	D.F.	Sum of Squares	Mean Squares	F Ratio	F Prob.
Between Groups	1	1,1060	1,1060	,9258	,3448
Within Groups	26	31,0607	1,1946		
Total	27	32,1668			

Levene Test for Homogeneity of Variances

Statistic	df1	df2	2-tail Sig.
2,3656	1	26	,136

No range tests performed with fewer than three non-empty groups.

- - - - - O N E W A Y - - - - -

Variable DICRA20
By Variable ALIM

Analysis of Variance

Source	D.F.	Sum of Squares	Mean Squares	F Ratio	F Prob.
Between Groups	1	,0222	,0222	,0127	,9111
Within Groups	25	43,6763	1,7471		
Total	26	43,6985			

Levene Test for Homogeneity of Variances

Statistic	df1	df2	2-tail Sig.
1,3526	1	25	,256

No range tests performed with fewer than three non-empty groups.

- - - - - O N E W A Y - - - - -

Variable DICRA30
By Variable ALIM

Analysis of Variance

Source	D.F.	Sum of Squares	Mean Squares	F Ratio	F Prob.
Between Groups	1	1,9953	1,9953	,9064	,3502
Within Groups	25	55,0314	2,2013		
Total	26	57,0267			

Levene Test for Homogeneity of Variances

Statistic	df1	df2	2-tail Sig.
,0194	1	25	,890

No range tests performed with fewer than three non-empty groups.

- - - - - O N E W A Y - - - - -

Variable DICRA40
By Variable ALIM

Analysis of Variance

Source	D.F.	Sum of Squares	Mean Squares	F Ratio	F Prob.
Between Groups	1	,8544	,8544	,3547	,5571
Within Groups	24	57,8167	2,4090		
Total	25	58,6712			

Levene Test for Homogeneity of Variances

Statistic	df1	df2	2-tail Sig.
,3307	1	24	,571

No range tests performed with fewer than three non-empty groups.

CAPÍTULO 2. TLH (RIESGO) SEGÚN TIPO DE ALIMENTACIÓN. **ESTUDIO ESTADÍSTICO.**

2.1. VALORACIÓN DE TLH (RIESGO) SEGÚN ALIMENTACIÓN 1-2

- - - - - Runs Test

TLH_1

Runs: 20 Test value = 7,8148 (Mean)

Cases: 15 LT Mean
39 GE Mean Z = -,9174
54 Total 2-Tailed P = ,3589

- - - - - Runs Test

THL_4

Runs: 7 Test value = ,7179 (Mean)

Cases: 36 LT Mean
3 GE Mean Z = ,0000
39 Total 2-Tailed P = 1,0000

- - - - - Kolmogorov - Smirnov Goodness of Fit Test

TLH_1

Test distribution - Normal Mean: 7,8148
Standard Deviation: 5,7003

Cases: 54

Most extreme differences

Absolute	Positive	Negative	K-S Z	2-Tailed P
,23518	,19258	-,23518	1,7282	,0051

- - - - - Kolmogorov - Smirnov Goodness of Fit Test

THL_4

Test distribution - Normal Mean: ,7179
Standard Deviation: 2,5334

Cases: 39

Most extreme differences

Absolute	Positive	Negative	K-S Z	2-Tailed P
,53464	,53464	-,38844	3,3388	,0000

- - - - - Test Chi-Cuadrado

RIES1 by ALIM

Count	ALIM 1	2	3	Row Total
RIES1 1,00	1	6	14	21
				38,9

2,00	17	16		33
				61,1
Column Total	18 33,3	22 40,7	14 25,9	54 100,0

Chi-Square	Value	DF	Significance
Pearson	31,66470	2	,00000
Likelihood Ratio	38,66479	2	,00000
Mantel-Haenszel test for linear association	27,59840	1	,00000

Minimum Expected Frequency - 5,444

Statistic		Value	ASE1	Val/ASE0	Approximate Significance
Uncertainty Coefficient :					
symmetric		,40909	,07440	5,20128	,00000 *3
with RIES1	dependent	,53574	,10286	5,20128	,00000 *3
with ALIM	dependent	,33087	,05850	5,20128	,00000 *3

*3 Likelihood ratio chi-square probability

Number of Missing Observations: 0

- - - - - Test Chi-Cuadrado

RIES1 by ALIM

Count	ALIM 1	2	Row Total
RIES1 1,00	1	6	7
			17,5
2,00	17	16	33
			82,5
Column Total	18 45,0	22 55,0	40 100,0

Chi-Square	Value	DF	Significance
Pearson	3,23407	1	,07212
Continuity Correction	1,90476	1	,16755
Likelihood Ratio	3,59207	1	,05806
Mantel-Haenszel test for linear association	3,15322	1	,07578
Fisher's Exact Test:			
One-Tail			,08119
Two-Tail			,10480

Minimum Expected Frequency - 3,150
Cells with Expected Frequency < 5 - 2 OF 4 (50,0%)

Statistic		Value	ASE1	Val/ASE0	Approximate Significance
Uncertainty Coefficient :					
symmetric		,07796	,07330	1,04003	,05806 *3
with RIES1	dependent	,09683	,08943	1,04003	,05806 *3
with ALIM	dependent	,06525	,06266	1,04003	,05806 *3

*3 Likelihood ratio chi-square probability

Number of Missing Observations: 0

- - - - - Test Chi-Cuadrado

RIES2 by ALIM

RIES2	Count \ ALIM 1	2	3	Row Total
1,00	15	13	8	36
				92,3
2,00		1	2	3
				7,7
Column Total	15 38,5	14 35,9	10 25,6	39 100,0

Chi-Square	Value	DF	Significance
Pearson	3,38929	2	,18366
Likelihood Ratio	3,93980	2	,13947
Mantel-Haenszel test for linear association	3,20333	1	,07349

Minimum Expected Frequency - ,769
Cells with Expected Frequency < 5 - 3 OF 6 (50,0%)

Statistic		Value	ASE1	Val/ASE0	Approximate Significance
Uncertainty Coefficient :					
symmetric		,07453	,04940	1,39559	,13947 *3
with RIES2	dependent	,18625	,09575	1,39559	,13947 *3
with ALIM	dependent	,04659	,03336	1,39559	,13947 *3

*3 Likelihood ratio chi-square probability

Number of Missing Observations: 15

- - - - - Test Chi-Cuadrado

RIES2 by ALIM

RIES2	Count \ ALIM 1	2	Row Total
1,00	15	13	28
			96,6
2,00		1	1
			3,4
Column Total	15 51,7	14 48,3	29 100,0

Chi-Square	Value	DF	Significance
Pearson	1,10969	1	,29215
Continuity Correction	,00123	1	,97199
Likelihood Ratio	1,49478	1	,22148
Mantel-Haenszel test for linear association	1,07143	1	,30062

Fisher's Exact Test:
One-Tail ,48276
Two-Tail ,48276

Minimum Expected Frequency - ,483
Cells with Expected Frequency < 5 - 2 OF 4 (50,0%)

Statistic		Value	ASE1	Val/ASE0	Approximate Significance
Uncertainty Coefficient :					
symmetric		,06118	,05286	1,00840	,22148 *3
with RIES2	dependent	,17162	,05699	1,00840	,22148 *3
with ALIM	dependent	,03721	,03693	1,00840	,22148 *3

*3 Likelihood ratio chi-square probability

Number of Missing Observations: 11

- - - - - McNemar Test

RIES1
with RIES2

		RIES2 2,00	RIES2 1,00		
RIES1	1,00	2	13	Cases	39
	2,00	1	23	(Binomial) 2-Tailed P	,0000

- - - - - McNemar Test

RIES1
with RIES2

alimentación 1

		RIES2 2,00	RIES2 1,00		
RIES1	1,00	0	1	Cases	15
	2,00	0	14	(Binomial) 2-Tailed P	,0001

- - - - - McNemar Test

RIES1
with RIES2

alimentación 2

		RIES2 2,00	RIES2 1,00		
RIES1	1,00	0	4	Cases	14
	2,00	1	9	(Binomial) 2-Tailed P	,0039

- - - - - McNemar Test

RIES1
with RIES2

alimentación 3 RIES2

		2,00	1,00		
	1,00	2	8		
RIES1				(Binomial)	
	2,00	0	0	2-Tailed P	,5000

Cases	10

CAPÍTULO 3. BIOQUÍMICA SEGÚN TIPO DE ALIMENTACIÓN. ESTUDIO ESTADÍSTICO

3.1. PARÁMETROS BIOQUÍMICOS EN EL CUARTO MES SEGÚN TIPO DE ALIMENTACIÓN.

```
- - - - - Runs Test

     EOSI4

          Runs:   20                Test value = 237,93 (Mean)

          Cases:  22   LT Mean
                  18   GE Mean                Z =  -,0971
                  --
                  40   Total         2-Tailed P =   ,9226


- - - - - Runs Test

     FE4

          Runs:   18                Test value = 83,88 (Mean)

          Cases:  26   LT Mean
                  14   GE Mean                Z =  -,2471
                  --
                  40   Total         2-Tailed P =   ,8048


- - - - - Runs Test

     HB4

          Runs:   17                Test value = 11,15 (Mean)

          Cases:  31   LT Mean
                   9   GE Mean                Z =   ,7202
                  --
                  40   Total         2-Tailed P =   ,4714


- - - - - Runs Test

     HCN4

          Runs:   18                Test value = 27,15 (Mean)

          Cases:  24   LT Mean
                  16   GE Mean                Z =  -,5679
                  --
                  40   Total         2-Tailed P =   ,5701


- - - - - Runs Test

     HEMAT4

          Runs:   15                Test value = 4171750,00 (Mean)

          Cases:  19   LT Mean
                  21   GE Mean                Z = -1,7505
                  --
                  40   Total         2-Tailed P =   ,0800


- - - - - Runs Test

     PLAQ4

          Runs:   17                Test value = 399900,00 (Mean)
```

```
          Cases:  19   LT Mean
                  21   GE Mean              Z = -1,1081
                  --
                  40   Total       2-Tailed P =   ,2678


- - - - - Runs Test

   VCM4


          Runs:   18               Test value = 81,15 (Mean)

          Cases:  21   LT Mean
                  19   GE Mean              Z =  -,7869
                  --
                  40   Total       2-Tailed P =   ,4313



- - - - - Kolmogorov - Smirnov Goodness of Fit Test

     EOSI4


     Test distribution  -  Normal                    Mean:  237,93
                                      Standard Deviation:  152,27

              Cases:  40

              Most extreme differences
       Absolute       Positive       Negative         K-S Z      2-Tailed P
         ,14756         ,14756        -,10413         ,9332          ,3485


- - - - - Kolmogorov - Smirnov Goodness of Fit Test

     FE4


     Test distribution  -  Normal                    Mean:  83,88
                                      Standard Deviation:  50,22

              Cases:  40

              Most extreme differences
       Absolute       Positive       Negative         K-S Z      2-Tailed P
         ,17944         ,17944        -,10083        1,1349          ,1521


- - - - - Kolmogorov - Smirnov Goodness of Fit Test

     HB4


     Test distribution  -  Normal                    Mean:  11,15
                                      Standard Deviation:   ,77

              Cases:  40

              Most extreme differences
       Absolute       Positive       Negative         K-S Z      2-Tailed P
         ,35227         ,35227        -,27273        2,2279          ,0001


- - - - - Kolmogorov - Smirnov Goodness of Fit Test

     HCN4


     Test distribution  -  Normal                    Mean:  27,15
                                      Standard Deviation:  1,66

              Cases:  40

              Most extreme differences
       Absolute       Positive       Negative         K-S Z      2-Tailed P
         ,16394         ,13606        -,16394        1,0368          ,2326
```

- - - - - Kolmogorov - Smirnov Goodness of Fit Test

HEMAT4

Test distribution - Normal Mean: 4171750,00
Standard Deviation: 302026,38

Cases: 40

Most extreme differences

Absolute	Positive	Negative	K-S Z	2-Tailed P
,13502	,13502	-,08130	,8539	,4594

- - - - - Kolmogorov - Smirnov Goodness of Fit Test

PLAQ4

Test distribution - Normal Mean: 399900,00
Standard Deviation: 108616,66

Cases: 40

Most extreme differences

Absolute	Positive	Negative	K-S Z	2-Tailed P
,09138	,07361	-,09138	,5779	,8921

- - - - - Kolmogorov - Smirnov Goodness of Fit Test

VCM4

Test distribution - Normal Mean: 81,15
Standard Deviation: 4,55

Cases: 40

Most extreme differences

Absolute	Positive	Negative	K-S Z	2-Tailed P
,10102	,09967	-,10102	,6389	,8090

- - - - - O N E W A Y - - - - -

Variable EOSI4
By Variable ALIM

Analysis of Variance

Source	D.F.	Sum of Squares	Mean Squares	F Ratio	F Prob.
Between Groups	2	773,0417	386,5208	,0158	,9843
Within Groups	37	903521,7333	24419,5063		
Total	39	904294,7750			

Levene Test for Homogeneity of Variances

Statistic	df1	df2	2-tail Sig.
1,9812	2	37	,152

- - - - - O N E W A Y - - - - -

Variable EOSI4
By Variable ALIM

Multiple Range Tests: Scheffe test with significance level ,05

The difference between two means is significant if
MEAN(J)-MEAN(I) >= 110,4978 * RANGE * SQRT(1/N(I) + 1/N(J))

with the following value(s) for RANGE: 3,61

- No two groups are significantly different at the ,050 level

- - - - - O N E W A Y - - - - -

Variable FE4
By Variable ALIM

Analysis of Variance

Source	D.F.	Sum of Squares	Mean Squares	F Ratio	F Prob.
Between Groups	2	8859,7417	4429,8708	1,8310	,1745
Within Groups	37	89514,6333	2419,3144		
Total	39	98374,3750			

Levene Test for Homogeneity of Variances

Statistic	df1	df2	2-tail Sig.
,1128	2	37	,894

- - - - - O N E W A Y - - - - -

Variable FE4
By Variable ALIM

Multiple Range Tests: Scheffe test with significance level ,05

The difference between two means is significant if
MEAN(J)-MEAN(I) >= 34,7801 * RANGE * SQRT(1/N(I) + 1/N(J))
with the following value(s) for RANGE: 3,61

- No two groups are significantly different at the ,050 level

- - - - - O N E W A Y - - - - -

Variable HCN4
By Variable ALIM

Analysis of Variance

Source	D.F.	Sum of Squares	Mean Squares	F Ratio	F Prob.
Between Groups	2	1,7667	,8833	,3103	,7351
Within Groups	37	105,3333	2,8468		
Total	39	107,1000			

Levene Test for Homogeneity of Variances

Statistic	df1	df2	2-tail Sig.
,0839	2	37	,920

- - - - - O N E W A Y - - - - -

Variable HCN4
By Variable ALIM

Multiple Range Tests: Scheffe test with significance level ,05

The difference between two means is significant if
MEAN(J)-MEAN(I) >= 1,1931 * RANGE * SQRT(1/N(I) + 1/N(J))
with the following value(s) for RANGE: 3,61

- No two groups are significantly different at the ,050 level

- - - - - O N E W A Y - - - - -

Variable HEMAT4
By Variable ALIM

Analysis of Variance

Source	D.F.	Sum of Squares	Mean Squares	F Ratio	F Prob.
Between Groups	2	1,5332E+11	76662083333	,8332	,4426
Within Groups	37	3,4043E+12	92006846847		
Total	39	3,5576E+12			

Levene Test for Homogeneity of Variances

Statistic	df1	df2	2-tail Sig.
,6196	2	37	,544

- - - - - O N E W A Y - - - - -

Variable HEMAT4
By Variable ALIM

Multiple Range Tests: Scheffe test with significance level ,05

The difference between two means is significant if
MEAN(J)-MEAN(I) >= 214484,0866 * RANGE * SQRT(1/N(I) + 1/N(J))
with the following value(s) for RANGE: 3,61

- No two groups are significantly different at the ,050 level

- - - - - O N E W A Y - - - - -

Variable PLAQ4
By Variable ALIM

Analysis of Variance

Source	D.F.	Sum of Squares	Mean Squares	F Ratio	F Prob.
Between Groups	2	60304833333	30152416667	2,7905	,0743
Within Groups	37	3,9980E+11	10805426126		
Total	39	4,6011E+11			

Levene Test for Homogeneity of Variances

Statistic	df1	df2	2-tail Sig.
,6861	2	37	,510

- - - - - O N E W A Y - - - - -

Variable PLAQ4
By Variable ALIM

Multiple Range Tests: Scheffe test with significance level ,05

The difference between two means is significant if
MEAN(J)-MEAN(I) >= 73503,1500 * RANGE * SQRT(1/N(I) + 1/N(J))
with the following value(s) for RANGE: 3,61

- No two groups are significantly different at the ,050 level

- - - - - O N E W A Y - - - - -

Variable VCM4
By Variable ALIM

Analysis of Variance

Source	D.F.	Sum of Squares	Mean Squares	F Ratio	F Prob.
Between Groups	2	9,6667	4,8333	,2237	,8006
Within Groups	37	799,4333	21,6063		
Total	39	809,1000			

Levene Test for Homogeneity of Variances

Statistic	df1	df2	2-tail Sig.
1,5965	2	37	,216

- - - - - O N E W A Y - - - - -

Variable VCM4
By Variable ALIM

Multiple Range Tests: Scheffe test with significance level ,05

The difference between two means is significant if
MEAN(J)-MEAN(I) >= 3,2868 * RANGE * SQRT(1/N(I) + 1/N(J))
with the following value(s) for RANGE: 3,61

- No two groups are significantly different at the ,050 level

- - - - - Mann-Whitney U - Wilcoxon Rank Sum W Test

HB4
by ALIM

Mean Rank	Cases	
15,40	15	ALIM = 1
15,60	15	ALIM = 2
	30	Total

U	W	Exact 2-Tailed P	Corrected for ties Z	Corrected for ties 2-Tailed P
111,0	231,0	,9674	-,0708	,9436

- - - - - Kruskal-Wallis 1-Way Anova

HB4
by ALIM

Mean Rank	Cases	
20,03	15	ALIM = 1
20,33	15	ALIM = 2
21,45	10	ALIM = 3
	--	
	40	Total

Chi-Square	D.F.	Significance	Corrected for ties Chi-Square	D.F.	Significance
,0930	2	,9546	,1241	2	,9398

D_EOSI by ALIM

Count	ALIM 1	2	3	Row Total
D_EOSI 1,00	11	12	10	33
				82,5
2,00	4	3		7
				17,5
Column Total	15 37,5	15 37,5	10 25,0	40 100,0

Chi-Square	Value	DF	Significance
Pearson	3,05916	2	,21663
Likelihood Ratio	4,68859	2	,09591
Mantel-Haenszel test for linear association	2,70563	1	,09999

Minimum Expected Frequency - 1,750
Cells with Expected Frequency < 5 - 3 OF 6 (50,0%)

Statistic	Value	ASE1	Val/ASE0	Approximate Significance
Phi	,27655			,21663 *1
Cramer's V	,27655			,21663 *1
Contingency Coefficient	,26654			,21663 *1

*1 Pearson chi-square probability

Number of Missing Observations: 0

D_FE by ALIM

Count	ALIM 1	2	3	Row Total
D_FE 1,00	14	13	10	37
				92,5
2,00	1	2		3
				7,5
Column Total	15 37,5	15 37,5	10 25,0	40 100,0

Chi-Square	Value	DF	Significance
Pearson	1,56156	2	,45805
Likelihood Ratio	2,18262	2	,33578
Mantel-Haenszel test for linear association	,22523	1	,63509

Minimum Expected Frequency - ,750
Cells with Expected Frequency < 5 - 3 OF 6 (50,0%)

Statistic	Value	ASE1	Val/ASE0	Approximate Significance
Phi	,19758			,45805 *1
Cramer's V	,19758			,45805 *1
Contingency Coefficient	,19384			,45805 *1

*1 Pearson chi-square probability

Number of Missing Observations: 0

D_HB by ALIM

Count	ALIM 1	2	3	Row Total
D_HB 1,00	4	3	2	9
				22,5
2,00	11	12	8	31
				77,5
Column Total	15 37,5	15 37,5	10 25,0	40 100,0

Chi-Square	Value	DF	Significance
Pearson	,23895	2	,88739
Likelihood Ratio	,23553	2	,88890
Mantel-Haenszel test for linear association	,17563	1	,67516

Minimum Expected Frequency - 2,250
Cells with Expected Frequency < 5 - 3 OF 6 (50,0%)

Statistic	Value	ASE1	Val/ASE0	Approximate Significance
Phi	,07729			,88739 *1
Cramer's V	,07729			,88739 *1
Contingency Coefficient	,07706			,88739 *1

*1 Pearson chi-square probability

Number of Missing Observations: 0

D_HCN by ALIM

Count	ALIM 1	2	3	Row Total
D_HCN 1,00	12	10	6	28
				70,0
2,00	3	5	4	12
				30,0
Column Total	15 37,5	15 37,5	10 25,0	40 100,0

Chi-Square	Value	DF	Significance
Pearson	1,26984	2	,52998
Likelihood Ratio	1,30141	2	,52168
Mantel-Haenszel test for linear association	1,19048	1	,27523

Minimum Expected Frequency - 3,000
Cells with Expected Frequency < 5 - 3 OF 6 (50,0%)

Statistic	Value	ASE1	Val/ASE0	Approximate Significance
Phi	,17817			,52998 *1
Cramer's V	,17817			,52998 *1

Contingency Coefficient	,17541	,52998 *1

*1 Pearson chi-square probability

Number of Missing Observations: 0

D_HEMAT by ALIM

Count	ALIM 1	2	3	Row Total
D_HEMAT 1,00	14	14	10	38
				95,0
2,00	1	1		2
				5,0
Column Total	15	15	10	40
	37,5	37,5	25,0	100,0

Chi-Square	Value	DF	Significance
Pearson	,70175	2	,70407
Likelihood Ratio	1,18542	2	,55283
Mantel-Haenszel test for linear association	,47368	1	,49130

Minimum Expected Frequency - ,500
Cells with Expected Frequency < 5 - 3 OF 6 (50,0%)

Statistic	Value	ASE1	Val/ASE0	Approximate Significance
Phi	,13245			,70407 *1
Cramer's V	,13245			,70407 *1
Contingency Coefficient	,13131			,70407 *1

*1 Pearson chi-square probability

Number of Missing Observations: 0

D_PLAQ by ALIM

Count	ALIM 1	2	3	Row Total
D_PLAQ 1,00	5	9	4	18
				45,0
2,00	10	6	6	22
				55,0
Column Total	15	15	10	40
	37,5	37,5	25,0	100,0

Chi-Square	Value	DF	Significance
Pearson	2,28956	2	,31829
Likelihood Ratio	2,30510	2	,31583
Mantel-Haenszel test for linear association	,25253	1	,61530

Minimum Expected Frequency - 4,500
Cells with Expected Frequency < 5 - 1 OF 6 (16,7%)

Approximate

Statistic	Value	ASE1	Val/ASE0	Significance
Phi	,23925			,31829 *1
Cramer's V	,23925			,31829 *1
Contingency Coefficient	,23268			,31829 *1

*1 Pearson chi-square probability

Number of Missing Observations: 0

D_VCM by ALIM

Count	ALIM 1	2	3	Row Total
D_VCM 1,00	10	8	7	25
				62,5
2,00	5	7	3	15
				37,5
Column Total	15	15	10	40
	37,5	37,5	25,0	100,0

Chi-Square	Value	DF	Significance
Pearson	,88889	2	,64118
Likelihood Ratio	,88465	2	,64254
Mantel-Haenszel test for linear association	,00267	1	,95882

Minimum Expected Frequency - 3,750
Cells with Expected Frequency < 5 - 1 OF 6 (16,7%)

Statistic	Value	ASE1	Val/ASE0	Approximate Significance
Phi	,14907			,64118 *1
Cramer's V	,14907			,64118 *1
Contingency Coefficient	,14744			,64118 *1

*1 Pearson chi-square probability

Number of Missing Observations: 0

3.2. DENSITOMETRÍA EN EL CUARTO MES SEGÚN TIPO DE ALIMENTACIÓN.

- - - - - Runs Test

DENSI4

Runs: 20 Test value = 1743,42 (Mean)

Cases: 19 LT Mean
17 GE Mean Z = ,1885
--
36 Total 2-Tailed P = ,8505

- - - - - Kolmogorov - Smirnov Goodness of Fit Test

DENSI4

Test distribution - Normal Mean: 1743,42
Standard Deviation: 28,16

Cases: 36

Most extreme differences

Absolute	Positive	Negative	K-S Z	2-Tailed P
,15532	,15532	-,08642	,9319	,3502

- - - - - O N E W A Y - - - - -

Variable DENSI4
By Variable ALIM

Analysis of Variance

Source	D.F.	Sum of Squares	Mean Squares	F Ratio	F Prob.
Between Groups	2	388,4464	194,2232	,2342	,7925
Within Groups	33	27372,3036	829,4637		
Total	35	27760,7500			

Levene Test for Homogeneity of Variances

Statistic	df1	df2	2-tail Sig.
1,9657	2	33	,156

- - - - - O N E W A Y - - - - -

Variable DENSI4
By Variable ALIM

Multiple Range Tests: Tukey-B test with significance level ,050

The difference between two means is significant if
MEAN(J)-MEAN(I) >= 20,3650 * RANGE * SQRT(1/N(I) + 1/N(J))
with the following value(s) for RANGE:

Step	2	3
RANGE	3,17	3,46

- No two groups are significantly different at the ,050 level

- - - - - O N E W A Y - - - - -

Variable DENSI4
By Variable ALIM

Multiple Range Tests: Scheffe test with significance level ,05

The difference between two means is significant if
MEAN(J)-MEAN(I) >= 20,3650 * RANGE * SQRT(1/N(I) + 1/N(J))
with the following value(s) for RANGE: 3,62

- No two groups are significantly different at the ,050 level

PDENSI by ALIM

Count	ALIM 1	2	3	Row Total
PDENSI 1,00	7	7	5	19
				52,8
2,00	7	7	3	17

	|	|	|	47,2
Column	14	14	8	36
Total	38,9	38,9	22,2	100,0

Chi-Square	Value	DF	Significance
Pearson	,39009	2	,82280
Likelihood Ratio	,39417	2	,82112
Mantel-Haenszel test for linear association	,25284	1	,61508

Minimum Expected Frequency - 3,778
Cells with Expected Frequency < 5 - 2 OF 6 (33,3%)

Statistic	Value	ASE1	Val/ASE0	Approximate Significance
Phi	,10410			,82280 *1
Cramer's V	,10410			,82280 *1
Contingency Coefficient	,10354			,82280 *1

*1 Pearson chi-square probability

Number of Missing Observations: 19

CAPÍTULO 4. ANÁLISIS DE HECES SEGÚN ALIMENTACIÓN. ESTUDIO ESTADÍSTICO.

4.1. CROMATOGRAFÍA DE HECES SEGÚN TIPO DE ALIMENTACIÓN.

```
- - - - - Runs Test

     PESOHEC3

          Runs:   23              Test value = 32,3810 (Mean)

          Cases:  23   LT Mean
                  19   GE Mean              Z =   ,2178
                  --
                  42   Total       2-Tailed P =   ,8276


- - - - - Runs Test

     AGUA3

          Runs:   20              Test value = 32,4252 (Mean)

          Cases:  22   LT Mean
                  20   GE Mean              Z =  -,4548
                  --
                  42   Total       2-Tailed P =   ,6492


- - - - - Runs Test

     ALMIDON3

          Runs:   24              Test value =  ,0929 (Mean)

          Cases:  22   LT Mean
                  20   GE Mean              Z =   ,4847
                  --
                  42   Total       2-Tailed P =   ,6279


- - - - - Runs Test

     GRASA3

          Runs:   18              Test value = 3,0567 (Mean)

          Cases:  25   LT Mean
                  17   GE Mean              Z =  -,9885
                  --
                  42   Total       2-Tailed P =   ,3743


- - - - - Runs Test

     HDC3

          Runs:   18              Test value =  ,7869 (Mean)

          Cases:  23   LT Mean
                  19   GE Mean              Z = -1,0437
                  --
                  42   Total       2-Tailed P =   ,2966


- - - - - Runs Test

     PROTE3

          Runs:   20              Test value =  ,6031 (Mean)
```

Cases:	23	LT Mean		
	19	GE Mean	Z =	-,4130
	42	Total	2-Tailed P =	,6796

- - - - - Kolmogorov - Smirnov Goodness of Fit Test

AGUA3

Test distribution - Normal Mean: 32,4252
Standard Deviation: 22,7573

Cases: 42

Most extreme differences

Absolute	Positive	Negative	K-S Z	2-Tailed P
,11952	,11952	-,10030	,7745	,5860

- - - - - Kolmogorov - Smirnov Goodness of Fit Test

ALMIDON3

Test distribution - Normal Mean: ,0929
Standard Deviation: ,2503

Cases: 42

Most extreme differences

Absolute	Positive	Negative	K-S Z	2-Tailed P
,41719	,41719	-,35530	2,7037	,0000

- - - - - Kolmogorov - Smirnov Goodness of Fit Test

GRASA3

Test distribution - Normal Mean: 3,0567
Standard Deviation: 2,3347

Cases: 42

Most extreme differences

Absolute	Positive	Negative	K-S Z	2-Tailed P
,13545	,13545	-,11885	,8778	,4240

- - - - - Kolmogorov - Smirnov Goodness of Fit Test

HDC3

Test distribution - Normal Mean: ,7869
Standard Deviation: ,6280

Cases: 42

Most extreme differences

Absolute	Positive	Negative	K-S Z	2-Tailed P
,14081	,14081	-,13702	,9126	,3756

- - - - - Kolmogorov - Smirnov Goodness of Fit Test

PROTE3

Test distribution - Normal Mean: ,6031
Standard Deviation: ,4027

Cases: 42

Most extreme differences

Absolute	Positive	Negative	K-S Z	2-Tailed P
,14538	,14538	-,10576	,9422	,3372

- - - - - Kolmogorov - Smirnov Goodness of Fit Test

PESOHEC3

Test distribution - Normal Mean: 32,3810
Standard Deviation: 17,8571

Cases: 42

Most extreme differences

Absolute	Positive	Negative	K-S Z	2-Tailed P
,19524	,11309	-,19524	1,2653	,0814

BIBLIOTECA

- - - - - O N E W A Y - - - - -

Variable AGUA3
By Variable ALIM

Analysis of Variance

Source	D.F.	Sum of Squares	Mean Squares	F Ratio	F Prob.
Between Groups	2	374,5326	187,2663	,3501	,7068
Within Groups	39	20859,2380	534,8523		
Total	41	21233,7706			

Levene Test for Homogeneity of Variances

Statistic	df1	df2	2-tail Sig.
,6824	2	39	,511

- - - - - O N E W A Y - - - - -

Variable AGUA3
By Variable ALIM

Multiple Range Tests: Scheffe test with significance level ,05

The difference between two means is significant if
MEAN(J)-MEAN(I) >= 16,3532 * RANGE * SQRT(1/N(I) + 1/N(J))
with the following value(s) for RANGE: 3,60

- No two groups are significantly different at the ,050 level

- - - - - O N E W A Y - - - - -

Variable GRASA3
By Variable ALIM

Analysis of Variance

Source	D.F.	Sum of Squares	Mean Squares	F Ratio	F Prob.
Between Groups	2	14,9672	7,4836	1,3997	,2588
Within Groups	39	208,5154	5,3465		
Total	41	223,4825			

Levene Test for Homogeneity of Variances

Statistic	df1	df2	2-tail Sig.
,7513	2	39	,478

- - - - - O N E W A Y - - - - -

Variable GRASA3
By Variable ALIM

Multiple Range Tests: Scheffe test with significance level ,05

The difference between two means is significant if
MEAN(J)-MEAN(I) >= 1,6350 * RANGE * SQRT(1/N(I) + 1/N(J))
with the following value(s) for RANGE: 3,60

- No two groups are significantly different at the ,050 level

- - - - - O N E W A Y - - - - -

Variable HDC3
By Variable ALIM

Analysis of Variance

Source	D.F.	Sum of Squares	Mean Squares	F Ratio	F Prob.
Between Groups	2	,0026	,0013	,0031	,9969
Within Groups	39	16,1667	,4145		
Total	41	16,1693			

Levene Test for Homogeneity of Variances

Statistic	df1	df2	2-tail Sig.
1,0744	2	39	,351

- - - - - O N E W A Y - - - - -

Variable HDC3
By Variable ALIM

Multiple Range Tests: Scheffe test with significance level ,05

The difference between two means is significant if
MEAN(J)-MEAN(I) >= ,4553 * RANGE * SQRT(1/N(I) + 1/N(J))
with the following value(s) for RANGE: 3,60

- No two groups are significantly different at the ,050 level

- - - - - O N E W A Y - - - - -

Variable PESOHEC3
By Variable ALIM

Analysis of Variance

Source	D.F.	Sum of Squares	Mean Squares	F Ratio	F Prob.
Between Groups	2	184,8077	92,4039	,2796	,7576
Within Groups	39	12889,0970	330,4897		
Total	41	13073,9048			

Levene Test for Homogeneity of Variances

Statistic	df1	df2	2-tail Sig.
,9235	2	39	,406

- - - - - O N E W A Y - - - - -

Variable PESOHEC3

By Variable ALIM

Multiple Range Tests: Scheffe test with significance level ,05

The difference between two means is significant if
MEAN(J)-MEAN(I) >= 12,8548 * RANGE * SQRT(1/N(I) + 1/N(J))
with the following value(s) for RANGE: 3,60

- No two groups are significantly different at the ,050 level

- - - - - O N E W A Y - - - - -

Variable PROTE3
By Variable ALIM

Analysis of Variance

Source	D.F.	Sum of Squares	Mean Squares	F Ratio	F Prob.
Between Groups	2	,1239	,0620	,3705	,6928
Within Groups	39	6,5238	,1673		
Total	41	6,6477			

Levene Test for Homogeneity of Variances

Statistic	df1	df2	2-tail Sig.
,4573	2	39	,636

- - - - - O N E W A Y - - - - -

Variable PROTE3
By Variable ALIM

Multiple Range Tests: Scheffe test with significance level ,05

The difference between two means is significant if
MEAN(J)-MEAN(I) >= ,2892 * RANGE * SQRT(1/N(I) + 1/N(J))
with the following value(s) for RANGE: 3,60

- No two groups are significantly different at the ,050 level

- - - - - Kruskal-Wallis 1-Way Anova

ALMIDON3
by ALIM

Mean Rank	Cases	
21,85	17	ALIM = 1
21,96	14	ALIM = 2
20,36	11	ALIM = 3
	--	
	42	Total

			Corrected for ties		
Chi-Square	D.F.	Significance	Chi-Square	D.F.	Significance
,1285	2	,9378	,1626	2	,9219

PGRASA by ALIM

Count	ALIM 1	2	3	Row Total
PGRASA				

1,00	1	5	4	10
				23,8
2,00	16	9	7	32
				76,2
Column Total	17	14	11	42
	40,5	33,3	26,2	100,0

Chi-Square	Value	DF	Significance
Pearson	5,06120	2	,07961
Likelihood Ratio	5,82925	2	,05422
Mantel-Haenszel test for linear association	3,88826	1	,04863

Minimum Expected Frequency - 2,619
Cells with Expected Frequency < 5 - 3 OF 6 (50,0%)

Statistic	Value	ASE1	Val/ASE0	Approximate Significance
Contingency Coefficient	,32794			,07961 *1

*1 Pearson chi-square probability

Number of Missing Observations: 0

PAGUA by ALIM

Page 1 of 1

Count	ALIM 1	2	3	Row Total
PAGUA 1,00	2	3	5	10
				23,8
2,00	15	11	6	32
				76,2
Column Total	17	14	11	42
	40,5	33,3	26,2	100,0

Chi-Square	Value	DF	Significance
Pearson	4,24422	2	,11978
Likelihood Ratio	4,08385	2	,12978
Mantel-Haenszel test for linear association	3,88826	1	,04863

Minimum Expected Frequency - 2,619
Cells with Expected Frequency < 5 - 3 OF 6 (50,0%)

Statistic	Value	ASE1	Val/ASE0	Approximate Significance
Contingency Coefficient	,30295			,11978 *1

*1 Pearson chi-square probability

Number of Missing Observations: 0

Discusión

Las enfermedades alérgicas constituyen un problema sociosanitario importante que cada vez va adquiriendo más relevancia y cuya incidencia va en aumento.

La alergia alimentaria y otras reacciones adversas a los alimentos se presentan con más frecuencia en lactantes que en individuos de mayor edad(4,5). Debemos resaltar que los primeros meses de la vida van a estar caracterizados por una serie de circunstancias a tener en cuenta:

a) Durante este periodo de vida coexisten varios factores que facilitan el desarrollo de las reacciones alérgicas (12), fundamentalmente debido a:

-Presentar una mayor facilidad para absorber macromoléculas.

-La inmadurez de su sistema inmune.

b) En el lactante normal la velocidad con que se produce el crecimiento físico durante los primeros 3-4 meses de la vida es elevada, lo cual unido a los cambios fisiológicos y al desarrollo madurativo hace necesaria la realización de una alta ingesta calórica y de nutrientes.

c) La alimentación durante este periodo de la vida es exclusivamente láctea y por tanto, el desarrollo de una alergia frente a los componentes de la leche constituye un problema de especial importancia.

c) La presencia de antígenos alimentarios en pequeñas cantidades en la leche materna, susceptibles de originar sensibilización en niños de riesgo, como puso de manifiesto, entre otros, Host (1990) detectando pequeñas cantidades de betalactoglobulina (114).

Todas estas razones han hecho resaltar la importancia de la profilaxis y fueron las que nos condujeron a plantear la realización de un trabajo de estas características. Sin embargo la ejecución del mismo trajo una serie de inconvenientes, el más importante de los cuales fue la dificultad en la consecución de una muestra valorable.

Varias fueron las causas que los motivaron:

- Rechazo de las familias a formar parte del estudio.

Dado que el factor genético se encuentra implicado en un alto porcentaje de casos de alergia alimentaria(19,20,21), las familias en las que existían miembros afectos de algún tipo de alergopatía demostraron una mayor colaboración y motivación a la hora de participar en este estudio. Sin embargo encontramos bastantes dificultades para conseguir que los padres de lactantes no incluidos en el grupo de riesgo quisieran formar parte de este trabajo y mantuvieran un seguimiento en los controles.(Tablas XXII, XXIII y XXIV)

- Motivos de desplazamiento desde su lugar de residencia.

Aquellas familias que vivían en Sevilla y sus alrededores se mostraban más colaboradoras que aquellas cuyo desplazamiento para realizar los controles era importante ocasionaba un coste económico y de tiempo mayor.

- Alto número de niños que recibieron una alimentación desorganizada en las primeras horas de vida antes de realizar la entrevista.

La administración de tomas esporádicas en los primeros dias de vida fue relacionado por Host y cols en 1988 con el posterior desarrollo de APLV (30). En dicho trabajo, los autores revisaron de forma retrospectiva lactantes diagnosticados de APLV y alimentados con lactancia materna exclusivamente y constataron que todos ellos habían recibido algunas tomas de fórmula adaptada en escasa cantidad durante los primeros dias de vida y no de forma continuada.

Todo ello nos hace pensar que la población estudiada en nuestro trabajo pueda no ser representativa de la población general, encontrándose en cierta forma sesgada sobretodo por las tres circunstancias enumeradas.

Una vez comenzado el seguimiento de los recién nacidos, conseguir que realizaran una lactancia materna exclusiva hasta los 4 meses resultó ser otro problema de difícil manejo.

Es un hecho conocido y resaltado por distintos autores en los últimos años la disminución en la frecuencia de la alimentación al pecho, por razones socioculturales principalmente, evidenciándose la tasa mayor de abandono en el primer mes (152,153).

A pesar de que habitualmente en el servicio de la maternidad de nuestro hospital se fomenta la lactancia materna en todos los

casos, todavía sigue siendo difícil convencer a la familia de que la lleve a cabo de forma exclusiva.

En nuestro estudio los que la realizaron totalmente hasta los 6 meses fueron 10, de los cuales 7 estaban catalogados como de riego y de los tres restantes, solo en un caso no existía algún antecedente familiar sugestivo de atopia, lo cual corrobora el alto grado de motivación que presentaron estas familias durante el estudio.

Tratamos que el grupo II en nuestro estudio fuera lo más homogéneo posible y conseguir mantener la LM exclusiva hasta los 4 meses como mínimo. En caso contrario eran excluidos del mismo.

Igualmente la alimentación complementaria se introdujo una vez que se cumplimentaron las distintas pruebas (>4 meses) para evitar que actuara como elemento distorsionante en los resultados. A partir de esta edad, la lectura y análisis de los datos obtenidos en los controles deben tener en cuenta el hecho de que la alimentación deja de ser exclusivamente láctea.

DISCUSION POR APARTADOS

1°.GRUPO DE RIESGO

En los últimos años han proliferado los estudios en el campo de la profilaxis de la alergia alimentaria. Para ello el primer paso ha consistido en definir el campo de actuación sobre el que llevar a cabo las medidas preventivas, precisando técnicas fáciles de realizar, rápidas, baratas y que nos aporten pocos

falsos negativos con el fin de que el menor número de niños de riesgo se escapen de su detección.(103)

Muchos han sido los criterios que se han barajado para ello, pero no se ha encontrado hasta la fecha ninguna prueba definitiva por sí sola del riesgo de alergia.

De forma unánime parece aceptarse que:

- El principal factor es la historia familiar y la presencia de antecedentes familiares. Sin embargo su valor en el lactante es limitado ya que no necesariamente se presentan síntomas alérgicos durante la época de la lactancia.

- Es necesaria además, la realización de algún test que complemente los datos obtenidos en la anamnesis ya que a pesar de que la sola valoración de los antecedentes familiares de atopia ha mostrado ser un buen parámetro, por si sólo resulta insuficiente.

De todos los tests utilizados para ayudar en dicha valoración nosotros elegimos el TLH y junto a los clásicos criterios de alteración de ambas variables, establecimos además un tercero que los aunara.

La razón principal que nos indujo a la elección de este test como método para encontrar recién nacidos con riesgo de padecer problemas de hipersensibilidad reside en el hecho de que puede ser positivo independientemente de la clase de inmunoglobulina citofílica inductora de la reacción y por tanto el menos restrictivo de los métodos actuales (64,65). Recordemos que en

la liberación de histamina de los basófilos no solo interviene la IgE sino también otros anticuerpos, tales como fracciones de la IgG (IgG4) que independientemente de la IgE actúan como anticuerpos anafilácticos sobre mastocitos y basófilos y que no son detectados mediante tests cutáneos o Rast pero sí mediante el TLH.

2°. SEGUIMIENTO

En el control evolutivo de los lactantes nos planteamos valorar especialmente la utilización del hierro y del calcio, micronutrientes cuya absorción se ha postulado que puede verse alterada por el uso de una fórmula hidrolizada. Para el primero utilizamos parámetros hematológicos y para el segundo la medición de la mineralización ósea.

La ferritina consiste en una multisubunidad proteica, la apoferritina, con un núcleo hueco, donde es almacenado el hierro predominantemente en estado férrico. Cuando es necesario, pasa a estado ferroso y atraviesa los poros de la molécula de apoferritina.

La mayor parte de la ferritina del cuerpo se encuentra dentro de las células (particularmente en hígado,bazo y médula ósea). Una pequeña cantidad circula en el plasma y parece reflejar en la mayoría de los casos la ferritina corporal total.(154)

En la fase más precoz del desarrollo de una insuficiencia de hierro solo están reducidos los depósitos y el único resultado analítico anormal es probable que sea una disminución de la

concentración sérica de ferritina.

Durante la lactancia concentraciones de ferritina sérica menores a 10 ng/ml se consideran indicadoras de deplección de los depósitos de hierro.

Debido a que hasta un 99% del calcio total y un 80-85% de fósforo están presentes en la fase mineral del hueso, deficiencias de los mismos se reflejan en el contenido mineral óseo. Su medida por tanto es orientativa de una correcta absorción y retención de dichos minerales.(155)

De entre los diversos métodos disponibles para determinar la mineralización ósea, escogimos la valoración mediante ultrasonidos debido a que, a pesar de no estar su uso todavía extendido, presenta una serie de características que hacen su utilización ventajosa y adecuada para los propósitos de screening de la población, tales como:

-Manejo fácil y rápido

-No expone al paciente a radiaciones ionizantes, permitiendo controles frecuentes

-Método no invasivo

-Ausencia de contraindicaciones y efectos secundarios

-Portátil por sus dimensiones reducidas

-Relación costo-prestaciones ventajosa, con un mínimo coste de mantenimiento.

-Las distintas correlaciones publicadas hasta la fecha entre la medición por ultrasonidos y otras técnicas validan su aplicación clínica.(156-158)

El área donde se realizan las mediciones ha estado sujeta a cambios por parte de los distintos autores,sobretodo en los primeros años en los que se empezó a emplear (156,158-161). Hoy en dia se acepta como la mejor la llevada a cabo en las falanges distales debido a varias razones:

-Ofrece excelente reposicionamiento

-Se realiza la medida en las cuatro falanges, calculando el valor medio y reduciendo de esta manera significativamente el coeficiente de variación.

-Exploraciones cómodas y limpias

-El turn over de las falanges presenta características similares al de las vértebras y sus modificaciones son representativas de las condiciones generales del tejido óseo.

En general fue una técnica ampliamente aceptada por las familias que no planteó grandes problemas en su realización.

Un caso distinto resultó ser la valoración de la función absortiva del intestino. Para ello la prueba más sensible es la cuantificación de la grasa fecal en heces coleccionadas en un periodo de tres dias, evitando con ello la variación diaria en el volúmen de grasas fecales y en la función cólica.

Como principal inconveniente presentaba la recogida de la muestra que debía realizarla la madre en el domicilio, siendo una tarea difícil, desagradable y pesada de ejecutar ya que la recolección debe ser completa y ha de refrigerarse para atrasar la descomposición bacteriana en las cadenas de ácidos grasos.

A pesar de ello y dado que el análisis de muestras recogidas en periodos de tiempo menores no es resolutivo en muchas ocasiones y no permite una correcta cuantificación de sus componentes, decidimos realizarla, y tratamos de subsanar los inconvenientes con una correcta y amplia información a la familia del modo de llevarla a cabo. Los resultados fueron satisfactorios y solo en un caso los datos obtenidos no se correlacionaron bien con la clínica.

Para realizar las medidas en dichas muestras, el método más empleado ha sido el de Van de Kamer modificado. Nosotros sin embargo preferimos realizarla mediante infrarrojos ya que además de aportarnos información sobre el componente graso, también nos indica datos sobre los restantes componentes de las heces (proteinas, agua e hidratos de carbono fundamentalmente).

El coeficiente de absorción no ha sido calculado, en parte por la presencia del grupo II (niños que recibían lactancia materna, en los que la cantidad de leche ingerida es desconocida). En los otros dos grupos la cantidad de leche fue similar, con una ingesta media diaria de 856 ml en el grupo I y de 862 ml en el grupo III.

3°. RESULTADOS

I. SOMATOMETRÍA

Una primera aproximación a los datos nos revela la existencia de diferencias en todas las variables en los dos primeros meses,

particularidad no condicionada tanto por el tipo de alimentación recibida por el lactante sino por diversos factores de tipo genético y gestacional.

El porqué de dichas diferencias, con valores menores en el grupo I, escapa a nuestra comprensión. En ningún estudio previo se han descrito variaciones entre los niños clasificados de riesgo y los que no, excepto en aquellos en los que se valoró la realización de dietas de exclusión durante el embarazo.(110,113,162,163)

En estos casos el riesgo de malnutrición fetal hizo que se desaconsejara su prescripción. En nuestro estudio ninguna de las gestantes siguió una dieta hipoalérgica ni estaba afecta de patología alguna, ya que su presencia constituía uno de los criterios de exclusión del estudio.

Las diferencias constatadas en un inicio dejan de ser significativas en los restantes meses para los valores de peso y talla, dato en concordancia con casi todos los estudios nutricionales llevados a cabo sobre fórmulas hipoantigénicas (135,164).

Solo un pequeño número de autores han llegado a poner de manifiesto un menor incremento en peso y talla en niños alimentados con determinadas fórmulas hidrolizadas (136), hecho que relacionaban con un menor aporte energético disponible y con el componente graso de las mismas. Concretamente con un mayor contenido en ácido palmítico y esteárico con respecto a las otras

fórmulas de valor nutricional adecuado. En el caso de las utilizadas en nuestro estudio las variaciones en dichos ácidos grasos son mínimas (Tablas XI, XIII, XVI y XVIII).

Con respecto a la recuperación en los valores antropométricos,puede ser apreciada especialmente en la variable talla cuyos valores en los tres grupos se equiparan al tercer mes y se pone de manifiesto en el gráfico de los incrementos de medias. Si bien al principio es la menor al inicio en el grupo I, describe una pendiente mayor de forma paulatina.(Gráficos 11, 12 y 13)

Pensamos que estos resultados son sugestivos de que la fórmula n° 1 es nutricionalmente adecuada. De forma estricta no llegamos a cumplir los requisitos mínimos formulados por ESPGAN para definirla como tal, siendo necesario para ello un estudio longitudinal de peso y talla durante al menos 3 meses de 20 lactantes como mínimo de edades menores a 1 mes al comienzo del estudio, y contrastar los resultados con un grupo control (121).

Sin embargo nuestros datos orientan claramente hacia un correcto desarrollo pondoestatural de los niños alimentados con la fórmula n°1 comparados con los alimentados con lactancia materna o fórmula convencional.

En las tablas XII y XVII podemos apreciar los valores energéticos de ambas fórmulas y su distribución según los distintos nutrientes, ambos muy similares y acordes con los resultados obtenidos de crecimiento en los distintos grupos de

alimentación.

II. CLÍNICA

El registro de sus datos va encaminado a determinar principalmente :

- La tolerancia a la fórmula n° 1.
- La incidencia de manifestaciones alérgicas en los distintos grupos (con distintas alimentaciones).

Solo algunos trabajos con fórmulas hipoantigénicas hablan de un comportamiento clínico similar a pesar de la diferente alimentación (129,130). La mayoría de ellos evidencian una prevención adecuada a corto plazo, es decir, constatan la disminución en la aparición de manifestaciones alérgicas durante el periodo en el que se está administrando la fórmula en cuestión:

Chandra en 1991 (141), Vandenplas en 1992 (146) y en 1988 (118), Marini en 1990 (142), Willems en 1993 (165), Halken en 1993 (144).

La capacidad de prevención a largo plazo es mucho más discutida así como la posible duración de dicho efecto profiláctico. En este sentido existen discrepancias según los distintos autores y los criterios clínicos que siguen.

Desafortunadamente en nuestro caso la poca sintomatología no ha hecho posible un estudio estadístico fiable, por lo que

debemos valorar los datos uno por uno:

1°. Cólicos:

Dada la falta de consenso respecto a si es un problema orgánico o de conducta y a que no están aclarados muchos puntos de su fisiopatología, su comentario merece un apartado propio.

En su etiología se han implicado tanto factores psicológicos conductuales como orgánicos tales como el reflujo gastroesofágico, trastornos en la motilidad gastrointestinal y la alergia a las proteinas de la LV.(166)

Con respecto a este último punto, muchos autores los consideran manifestaciones precoces de la misma:

Verwimp y cols (1995) estudiaron la eficacia de distintos hidrolizados proteicos en el tratamiento de la IPLV, siendo la irritabilidad y los cólicos uno de los parámetros clínicos que valora. Un 95% de los niños diagnosticados de IPLV presentaban cólicos y su prevalencia disminuyó tras el tratamiento dietético.(167)

En un estudio anterior, Iacono y cols (1991) describieron la remisión de dicho síntoma en el 71% de niños con cólicos al excluir las PLV de la dieta. Con 9 meses una tercera parte de ellos desarrollaron síntomas de APLV en las pruebas de provocación y sólo 1 de los pacientes que no referían cólicos en un principio desarrolló posteriormente APLV (168).

Sin embargo no todos los autores están de acuerdo en aceptar esta relación:

Schrander y cols (1993) por ejemplo, estudiando lactantes afectos de cólicos solo consigue realizar el diagnóstico de IPLV

en el 4% de los casos (10).

Hoy en dia sigue sin estar claro cuantos lactantes con cólicos sin otros rasgos de APLV responden a cambios dietéticos, por lo que debemos tener mucho cuidado y ser rigurosos a la hora de diagnosticar IPLV/APLV en estos pacientes.Probablemente, como indica Taubman, el consejo a los padres puede ser más importante que la intervención dietética (169).

Este es el caso de los datos obtenidos en nuestro estudio en el que el cólico fue uno de los síntomas más frecuentes encontrados en los sucesivos controles clínicos, pero ninguno pudo ser atribuible a APLV. Todos mejoraron sin realizar cambio alguno en la dieta y no se acompañaron de otros signos sujestivos de alergia.

Creemos que el papel que juegan los factores psicológicos tuvo mayor peso , fundamentalmente en el grupo I. En ellos la mayor incidencia de este síntoma se relacionó con aquellas familias que tenían una preocupación y vigilancia excesiva por que su hijo pudiera desarrollar alguna manifestación de alergia. Con probabilidad se sobrevaloró su aparición.

2°. Síntomas gastrointestinales:

En el grupo donde más se constatan las manifestaciones diarreicas es en el I, todas ellas atribuibles a etiología infecciosa y autolimitadas con dieta.

Es sabida la protección que otorga la LM frente a las infecciones, mediante dos formas fundamentalmente (170):

-Por un lado induce una maduración más precoz de la barrera mucosa natural.

-Por otra proporciona protección pasiva, sobretodo mediante IgAs.

En nuestro caso este efecto protector se pone de manifiesto al comparar el grupo II con el I pero no así con el III. En ellos la tolerancia digestiva y la ausencia de síntomas gastrointestinales fue casi completa.

De todos los síntomas referidos en los tres grupos destaca la aparición de un caso de diarrea crónica en el grupo II ocasionada por Giardia Lamblia, desarrollando dicho paciente una IPLV. El cambio a una fórmula semielemental y el tratamiento etiológico hicieron remitir la clínica. No se constató mecanismo IgE mediador, ni otra sintomatología acompañante a la gastrointestinal.

Los datos más importantes de dicho paciente se recogen en la tabla LI.

	0 m.	1 m.	2 m.	3 m.	4 m.	5 m.	6 m.
TLH	10%				0%		
A. FAMILIARES +	Puntuación: 8						
ALIMENTACIÓN	LM	LM	LM	LM	LM	HA	
PESO	4130 g	4225 g	4325 g	4920 g	5920 g	6280 g	
TALLA	51 cm	54 cm	57 cm	58 cm	61 cm	62 cm	
P. CRANEAL	35,5 cm	38 cm	38,5 cm	39,5 cm	42 cm	42 cm	
CLÍNICA		RGE	S.Pertusoide Cólicos.	Cólicos		Diarrea. Giardia Lamblia.	
GRASA EN HECES				0,4 g/24 h			
DENSITOMETRÍA					1733 g/cm2		
HEMOGRAMA					Fe: 258 ng/ml Hb: 10,4 g/l		
					Pl: 349000/mm3 Eo: 200/mm3		

TABLA LI

Desde un principio dicho caso fue catalogado de riesgo. A los dos meses de edad precisó ingreso hospitalario por presentar un síndrome pertusoide, no existiendo constancia de que requiriera la suplementación o sustitución de la alimentación al pecho. El cese de la lactancia materna exclusiva se produjo a los 4 meses y desde entonces hasta la aparición de la clínica transcurrió 1 mes en el que la paciente se mostró asintomática, con un correcto desarrollo estaturoponderal.

Pensamos que incidieron dos factores en esta mala evolución:

- La existencia de una predisposición y un alto riesgo de desarrollar reacciones alérgicas.

- Un factor desencadenante que ocasionó mediante un aumento en la permeabilidad o daño en la mucosa intestinal el desarrollo de la intolerancia y que en estos casos resulta de mayor importancia que la antigenicidad de la fórmula utilizada.(171)

3°. Manifestaciones cutáneas:

Corresponden a un 31% aproximadamente de las que aparecen el la APLV (53).

En general se tratan de episodios agudos en los cuales existe una relación evidente entre la clínica y la ingesta alimentaria, estando IgE mediados y siendo de aparición precoz.

De todos los síntomas cutáneos quizás el sujeto a más debate ha resultado ser el eccema, el cual apareció en los tres grupos de nuestro estudio en igual proporción.

Este es un término genérico utilizado para designar un tipo especial de reacción cutánea. En los niños se presentan muchos tipos y no todos debidos a una etiología alérgica.

Entre los efectos preventivos de los hidrolizados diversos estudios han constatado una disminución en la incidencia del eccema relacionado con APLV. Especialmente Vandenplas refiere una disminución de las manifestaciones alérgicas sobretodo a expensas de las reacciones eccematosas.(118,145,146,172)

La dermatitis atópica es quizás la entidad que cursa en Pediatría con lesiones eccematosas más frecuente. Para su diagnóstico se requiere el cumplimiento de una serie de criterios, establecidos por Hanifin.(173)

Alrededor del 60% de los casos de dermatitis atópica se manifiesta durante el primer año de vida y el 90% antes de los 5 años de edad, siendo el 80% de los pacientes los que presentan una IgE total sérica elevada 5-10 veces por encima de los valores

normales.

La alergia alimentaria es uno de los factores patogénicos involucrados en la misma, con una incidencia del 20% en los niños y del 10% en los adultos. La mayoría de ellos reaccionan en pruebas de provocación con síntomas agudos propios de hipersensibilidad inmediata y en pocas ocasiones con eccema.

La retirada del alimento de la dieta parece producir mejoría en algunos pacientes pero no suele conseguirse la resolución de la dermatitis.

El papel preventivo de las fórmulas hipoantigénicas a largo plazo sobretodo se ha relacionado con un mejor control, menor incidencia y severidad de la dermatitis atópica:

Chandra (1991) obtiene menor incidencia hasta los 12 meses (141).

Lucas (1990) disminuye la severidad al año (20).

Mallet (1992) con un hidrolizado de alto grado la disminuye hasta los 4 años (174).

Hatteving (1990) con hidrolizados de alto grado la disminuye hasta los 48 m (98).

A pesar de estas evidencias y de que hasta un 60% de niños de 5 años afectos de eccema crónico severo de difícil control tienen empeoramiento clínico tras la ingestión de determinados alimentos, entre los que figura la leche y se benefician de cambios dietéticos, debemos tener presente que no todos los niños afectos de eccema tienen APLV (175).

En nuestro estudio no se constataron manifestaciones

urticariales ni angioedema pero las manifestaciones eccematosas aparecieron en todos los grupos. Ninguno manifestó otros síntomas acompañantes y estuvieron limitados a zonas expuestas (cara), desapareciendo en poco tiempo, sin volver a aparecer. Por ello dificilmente pueden ser catalogadas como manifestaciones de alergia alimentaria aun cuando no se pudo constatar causa aparente de las mismas.

4°. Patología respiratoria:

Las manifestaciones respiratorias juegan un papel menor en esta edad en relación con los síntomas gastrointestinales y cutáneos dentro de la alergia alimentaria (53).

De todos ellos los de tipo anafiláctico (rinorrea, estornudos, estridor,...) que aparecen de forma precoz están claramente relacionados con la APLV. Sin embargo la rinorrea crónica, la obstrucción nasal y la bronquitis no suelen estarlo tanto, sobretodo si aparecen de manera aislada. Dietas de exclusión en ellos no han reportado beneficios clínicos (53).

En nuestro estudio dos niños precisaron tratamiento hospitalario por bronquiolitis y uno por síndrome pertusoide. Las restantes manifestaciones respiratorias fueron también producto de infecciones banales de corta duración, en ningún caso relacionadas con cambios dietéticos.

5°. Otras:

Del resto de manifestaciones referidas, la más frecuente fue el RGE. Esta es una entidad muy frecuente que se señala incluso

como fisiológico y que suele desaparecer a medida que maduran las estructuras y cambian los hábitos alimenticios y posturales del lactante.

Algunos autores lo han relacionado con la APLV e incluso han llegado a describir un perfil phmétrico característico en ellos (54,55).

Nosotros seguimos las recomendaciones del grupo de trabajo para el diagnóstico y tratamiento del RGE (176) y a pesar de que en todos los grupos la incidencia fue algo mayor del 50%, ninguno llegó a tener una presentación anómala ni impidió el correcto desarrollo de los lactantes.Todos mejoraron clínicamente con tratamiento postural y en ocasiones un gastroquinético (cisapride) por lo que no fue necesaria la realización de estudios phmétricos.

En general debemos decir que llama la atención la escasa sintomatología atópica que han presentado los niños estudiados, orientativo de que la profilaxis llevada a cabo resulta eficaz. Dicha afirmación no nos es posible realizarla de forma categórica por las características ya reseñadas de nuestro trabajo.

Junto a ello, y completando los dos puntos expuestos al inicio de este apartado destaca la excelente tolerancia y aceptación de la fórmula n° 1 en los niños del grupo I sin evidenciarse síntomas atribuibles a ella ni rechazo a sus características organolépticas.

III. TEST DE LIBERACION DE HISTAMINA

A pesar de ser una prueba que no está al alcance de todos los laboratorios, su utilidad en los distintos aspectos de las enfermedades alérgicas ha sido puesto de relieve por diversos autores:

- En el campo del diagnóstico:

Prahl (1988) compara el TLH con Rast y Prick en el diagnóstico de la APLV encontrando que es un método útil y válido para detectar aquellas de tipo I (65).

Du Buske (1993) encuentra una concordancia en la alergia alimentaria del TLH con Rast de 87%, con Prick de 74% y con la prueba de provocación de 50% (68).

Oehling (1984) detecta una menor correlación en el diagnóstico de la alergia alimentaria que la causada por alergenos inhalados y afirma que dicha variación se debe en gran medida a la importancia que tiene la calidad del antígeno empleado en la técnica. Obtiene una especificidad y una sensibilidad de 81% (64).

Haydik (1992) encuentra una concordancia del 89% con la prueba de provocación en el diagnóstico de APLV, pero sobretodo da un gran valor a la prueba para determinar la alergenicidad residual de las distintas fórmulas lácteas (177).

-Como método para el seguimiento:

Engel (1985) encuentra disminución en las tasas de TLH tras practicar la inmunoterapia en pacientes afectos de alergia respiratoria (178).

Sampson (1989) muestra que pacientes afectos de dermatitis atópica e hipersensibilidad alimentaria suelen tener tasas de liberación espontánea de histamina altas que se normalizan tras iniciar una dieta de exclusión (67).

Petersen (1996) describe una relación dosis-dependiente entre antígeno y liberación de histamina en reacciones cutáneas (179).

-Como criterio de riesgo:

Miadonna (1988) refiere que los basófilos de sangre de cordón de recién nacidos con padres atópicos han mostrado liberar más histamina que aquellos recién nacidos con padres sanos. Postula la capacidad de los basófilos de sangre de cordón como marcador de predisposición de atopia (102).

De los datos obtenidos en nuestro estudio, es interesante apreciar cómo las medias de la variable TLH al nacimiento son 11'11, 8'27 y 2'85 en los grupos I, II y III respectivamente y después del 4° mes estos valores pasan a 0, 0'71 y 1'8. La negativización más importante tiene lugar en el grupo I.

En las tablas XXX y XXXI se muestran estos valores y en el gráfico 14 se presenta esta evolución.

Analizando los casos en los que el TLH ha resultado alterado a los 4 meses vemos:

En el grupo II solo un niño cuyo TLH al nacimiento era de 12% presentó a los 4 meses una persistencia en su positividad con un TLH=10%. Recibió lactancia materna exclusiva hasta los 5 meses.

Entre sus antecedentes familiares se encontraba su padre afecto de edema de Quinke. Sus datos más importantes aparecen en la tabla LII

	0 m.	1 m.	2 m.	3 m.	4 m.	5 m.	6 m.
TLH	12%				10%		
A. FAMILIARES +	Puntuación : 1						
ALIMENTACIÓN	LM	LM	LM	LM	LM	LM	LM
PESO	3640 g	4400 g	5105 g	5725 g	6130 g	6350 g	6330 g
TALLA	53 cm	57 cm	58,6 cm	62,2 cm	64,5 cm	64 cm	65,2 cm
P.CRANEAL	35 cm	37 cm	39 cm	40,7 cm	41,5 cm	43 cm	43,2 cm
CLÍNICA							
GRASA EN HECES							
DENSITOMETRÍA					1728 g/cm2		
HEMOGRAMA					Fe:201ng/ml Hb:11g/l Pl:329000/mm3 Eo:116/mm3		

TABLA LII

En la actualidad ha quedado bien establecido que la leche humana contiene habitualmente un cierto número de antígenos alimentarios que proceden de la dieta de la mujer. Aunque estos antígenos no están presentes mas que a bajas concentraciones, a veces las cantidades son suficientes para sensibilizar al lactante (114). Pensamos que es posible que haya sido esto lo ocurrido en nuestro caso.

En el grupo III a los 4 meses persiste el TLH elevado en dos casos. En el primero al nacimiento era de 8% y a los 4 meses de

10%. En el segundo al nacimiento era negativo y posteriormente fue de 8%. En ambos casos sin tener antecedentes familiares de riesgo. Las características más importantes se muestran en las tablas LIII y LIV.

	0 m.	1m.	2 m.	3 m.	4 m.	5 m.	6 m.
TLH	8%				10%		
A. FAMILIARES +	Puntuación: 0						
ALIMENTACIÓN	LA	LA	LA	LA	LA	LA	LA
PESO	2890 g	4300 g	5400 g	6565 g	6970 g	7035 g	7800 g
TALLA	50 cm	52 cm	56 cm	58,8 cm	60,5 cm	62,7 cm	65 cm
P. CRANEAL	34 cm	36 cm	37 cm	41,1 cm	42,7 cm	43,2 cm	44 cm
CLÍNICA			Dermatitis facial				Eczema
GRASA EN HECES				2,2 g/24 h			
DENSITOMETRÍA					1751 g/cm2		
HEMOGRAMA					Fe:37 ng/ml Hb:10 g/l		
					Pl:395000/mm3 Eo:256/mm3		

TABLA LIII

	0 m.	1m.	2 m.	3 m.	4 m.	5 m.	6 m.
TLH	0%				8%		
A. FAMILIARES +	Puntuación: 0,5						
ALIMENTACIÓN	LA	LA	LA	LA	LA	LA	LA
PESO	3600 g	4000 g	5500 g	6175 g	6900 g	7400 g	7900 g
TALLA	52 cm	53 cm	56,5 cm	59 cm	62,5 cm	65,5 cm	66,3 cm
P. CRANEAL	35 cm	37 cm	40 cm	41 cm	41 cm	43,5 cm	44,2 cm
CLÍNICA			RGE Cólicos	RGE	RGE		
GRASA EN HECES				4,5 g/24 h			
DENSITOMETRÍA							
HEMOGRAMA					Fe:40 ng/ml Hb:11 g/l		
					Pl:294000/mm3 Eo:180/mm3		

TABLA LIV

Sampson y cols en 1989 ya describieron el aumento del TLHe en pacientes que ingerían alimentos a los que eran alérgicos, perdiendose dicha liberación cuando hacían dieta de exclusión y sugirieron la dependencia entre la cantidad de histamina liberada por los basófilos y la ingestión continuada del alergeno (67).

Estos autores estudiaron el seguimiento de pacientes diagnosticados de alergia alimentaria mediante pruebas de provocación y encontraron en ellos, al realizar el diagnóstico, una tasa de liberación espontánea de histamina elevada, de forma estadísticamente significativa con respecto a un grupo control. La dieta de exclusión condujo a la disminución de los valores, hasta alcanzar niveles semejantes a dicho grupo control, perdiéndose la significación estadística. Los autores postularon con una dependencia entre las altas tasas de liberación de histamina in vitro y la ingestión continuada del alergeno ofensor, ya que una vez que el paciente era sometido a la dieta de eliminación, los valores de histamina liberada volvían a la normalidad.

En este trabajo no se relacionaba el TLH de manera específica con los antígenos ofensores, hecho que sí tuvieron en cuenta Engels y cols en 1985 (178).

Estos autores estudiaron el comportamiento del TLH frente a neumoalergenos, viendo la evolución de 74 pacientes diagnosticados de asma extrínseco a los que sometieron a inmunoterapia durante 1 año. Los niveles de liberación de histamina descendieron o se negativizaron entre el 67 y el 72% de los casos, según el neumoalergeno implicado.

Diversas teorías se han postulado para tratar de explicar estos resultados, implicándose un posible papel estabilizador de la membrana que impida la liberación de histamina, asi como la modificación del comportamiento de determinadas actividades linfocitarias T a la hora de conseguir una hiposensibilización.

En nuestro estudio, llama la atención la ausencia completa de TLH alterado a los 4 meses en un grupo compuesto por lactantes que al nacimiento presentaba tasas elevadas del mismo. Solo en un caso del grupo I el TLH al nacimiento fue de 0%, debiéndose la inclusión en el grupo de riesgo a los antecedentes familiares.

Dado que los distintos grupos se establecieron según el tipo de alimentación recibida, parece lógico pensar que los cambios detectados en los valores de TLH frente a las PLV a los 4 meses son atribuibles a las características de dicha alimentación.

Recordemos que entre los factores implicados en el desarrollo de tolerancia inmune destacan como principales la dosis, la frecuencia y la duración de la exposición antigénica. Así, una exposición crónica a repetidas y pequeñas dosis parece ser más efectiva que la ingestión única de elevadas cantidades de antígeno para conseguir una tolerancia oral.

Garside y cols (1995) destacaron la importancia que los subtipos de células T helper podrían tener en relación con la cantidad de carga antigénica en contacto con el sistema inmune. Altas dosis no inducen la respuesta de las células T helper 1 (180). Sin embargo, ante bajas dosis, esta respuesta sí ocurre y las células, tras el contacto antigénico, segregan citoquinas

supresoras de una reacción inmune nociva.

El componente proteico de la fórmula n°1 se caracteriza por haber sido sometido a tratamiento enzimático encaminado a disminuir el número de epítopos y su carga antigénica.

Por ello nuestros datos son sugestivos de que una menor exposición antigénica puede influenciar el comportamiento de las células inmunes, favoreciendo mecanismos de tolerancia oral.

Posiblemente haya contribuido a la obtención de estos resultados el hecho de que el componente proteico de la fórmula n° 1 presente un grado de hidrólisis extenso que la situa cercana a las utilizadas en el tratamiento de la APLV, con una disminución importante en el número de epítopos.

El hecho de encontrarnos con un valor de TLH alterado en el grupo II nos lleva a plantearnos la posibilidad de que el paciente tuviese contacto con PLV intactas a través de la leche materna, aunque en menor cantidad que los alimentados con lactancia artificial. Esta circunstancia puede indicarnos que el número de epítopos sea el más importante de los factores implicados en el fenómeno de sensibilización, por encima de la frecuencia y el tiempo de exposición antigénica.

En cuanto a la significación de un TLH positivo en niños asintomáticos, existen algunos trabajos que describen casos similares. Oehling y cols (1984) estudian diferentes grupos de pacientes mediante pruebas cutáneas, historia clínica y TLH, encontrando un grupo compuesto por individuos con una historia

clínica negativa pero con pruebas complementarias positivas. Demostraban una perfecta tolerancia al alimento en cuestión pero en ellos se detectaba sensibilización frente a determinados alergenos mediante pruebas cutáneas y TLH (64).

Se han barajado diversas hipótesis que tratan de explicar este fenómeno, tales como que indica contacto entre el antígeno y las células inmunes, pudiendo corresponder al inicio de una sensibilización. Un exceso de Ag podría conducir a una reacción Ag-Ac con la consiguiente sintomatología. Serían lo que se ha venido a llamar sensibilizaciones "mudas" o "apatógenas".

En cualquiera de los casos resulta un dato preocupante y a tener en cuenta debiendo realizarse un seguimiento de estos pacientes tanto clínico como analítico.

IV. ESTUDIO HEMATOLOGICO

El hierro es un componente esencial del grupo hemo que a su vez está contenido en diversas proteinas necesarias para el metabolismo oxidativo. Además es un componente de diversas enzimas sin hemo y un cofactor para otras.

Su déficit origina importantes alteraciones en el funcionamiento de ellas con repercusiones en todos los tejidos del organismo. Entre otras, Walter (1992) destaca las que ocasiona una anemia en los primeros meses de la vida sobre la conducta y el desarrollo cognoscitivo hasta los 6 años de edad (181). La base bioquímica de las mismas se relaciona con la

actividad de los mono-amino-neurotransmisores (dopamina, serotonina, norepinefrina) al ser el hierro un cofactor de la tirosín-hidroxilasa, necesaria para la síntesis de los mismos.

Además su déficit parece alterar la función de un receptor dopamínico postsináptico específico. Estos efectos son mayores y de duración más prolongada conforme disminuye la edad en la que se produce la insuficiencia de hierro.

En el nacimiento, un alto porcentaje del hierro corporal total se encuentra en la hemoglobina pero también existe una cantidad considerable del mismo en los depósitos del cuerpo.

En la primera semana de vida, la destrucción de eritrocitos supera a la formación, de lo que resulta un importante aumento del hierro almacenado. Después, la rápida expansión de la masa de hemoglobina y mioglobina durante los primeros meses de la vida deja practicamente exhaustos los depósitos de hierro (154).

Frente al adulto en el que el ingreso de hierro sólo debe compensar las pequeñas pérdidas fisiológicas el niño ha de cubrir además las necesidades derivadas del crecimiento. Por tanto el lactante afronta una etapa crítica en la que frente a una mayor demanda, se encuentra con unos menores niveles en sus depósitos de hierro y la aparición de un déficit, como ya hemos reseñado anteriormente constituye un problema a evitar.

Todos estos datos nos ponen de manifiesto que en este periodo de la vida para una correcta alimentación debemos conseguir no solo un aporte adecuado sino también una absorción de hierro correcta.

Su absorción se realiza predominantemente en el duodeno y yeyuno proximal en forma iónica.

Los principales inhibidores de la absorción del hierro son las sales de calcio, el manganeso y las proteinas (154).

El papel inhibidor en la absorción del hierro que ejerce el manganeso se debe a que ambos utilizan el mismo proceso de absorción para su captación por las células de la mucosa intestinal, hecho puesto de relieve por Rossander-Hultén y cols (182). Sin embargo es un factor poco importante dada la escasa cantidad de dicho elemento en las fórmulas adaptadas.

De mayor relieve se presenta el hecho de que aquellos lactantes que son alimentados exclusivamente al pecho reciben solo cantidades pequeñas de calcio y proteinas inhibidoras, pero los lactantes alimentados con leches artificiales consumen cantidades mayores de ambos.

Hallberg y cols (1991) destacan el efecto inhibidor en relación con la dosis de calcio hasta un nivel de 300 mg (183). Al añadir calcio a la leche humana consigue disminuir la absorción de hierro hasta ser similar a la de la leche de vaca cuyo contenido en calcio es más del doble que el presente en la leche humana.

Centrándonos en el estudio del componente proteico, diversos autores como Cook (184) y Hurrell (185) obtienen una disminución en la absorción del hierro de hasta un 50% duplicando la cantidad de proteinas en la dieta.

Además la diferencia en la composición de la caseina de la leche humana y la leche de vaca puede ser importante para la

absorción del hierro y otros minerales. Así, en la leche humana, practicamente toda la caseina es beta-caseina mientras que en la leche de vaca son las fracciones alfa s1 y alfa s2 las que suponen más de la mitad de las caseinas, estando las que se encuentran en la leche de vaca más fosforiladas que las de la leche humana (154).

Por otro lado, la hidrólisis de la caseina y de las proteinas del suero de la LV parece disminuir el efecto de estas proteinas sobre la absorción del hierro, tal como indica Hurrell en 1990 (185).

Por último, como principal factor estimulante de su absorción destaca especialmente el ácido ascórbico, el cual se encuentra en una cantidad en la fórmula n°1 que duplica la de la fórmula n°2.

Analizando los datos obtenidos en nuestro estudio, vemos que todos son equiparables en los tres grupos. Sin embargo, si atendemos a los valores de ferritina, aunque las diferencias no llegan a ser estadísticamente significativas, observamos que son mayores en el grupo I (media: 99,8 ng/ml), incluso por encima de los del grupo II (82,8 ng/ml), lo cual nos habla de una buena biodisponibilidad del hierro en la fórmula n°1.

Los valores menores fueron obtenidos en el grupo que recibió la alimentación con fórmula convencional (61,5 ng/ml) aunque en ningún caso llegó a estar en niveles patológicos.

De todos los factores implicados en la absorción de hierro y

enumerados anteriormente, ni el manganeso ni el calcio ejercen en nuestro estudio un papel en las diferencias encontradas. El 1° por ser de escasa cuantía y el 2° por aportarse en igual cantidad en las fórmulas empleadas.

Por ello, junto al ácido ascórbico, las proteinas y su hidrólisis parecen ser los principales factores determinantes de nuestros resultados, orientando hacia la confirmación de que la hidrólisis de las caseinas puede atenuar un posible efecto adverso que elevadas cantidades de PLV puedan tener en la absorción del hierro.

De los parámetros hematológicos, se han relacionado con la alergia fundamentalmente dos: los valores de plaquetas y eosinófilos.

A raiz del trabajo de Magnusson (1989), se postuló una posible relación entre la disminución del valor de plaquetas en sangre de cordón y el posterior desarrollo de enfermedad alérgica (109). Sin embargo, trabajos posteriores no aportaron datos que confirmaran esta teoría, estando hoy en dia practicamente descartada su medida como marcador de riesgo.

Los valores de eosinófilos en sangre de cordón también han sido estudiados como parámetros de riesgo, existiendo autores como Haus (105) y Calbi (186) que resaltan su valor predictivo hasta la edad de 18 meses.

Asi mismo, durante bastante tiempo se ha utilizado, junto con la IgE, en la monitorización de los pacientes afectos de

dermatitis atópica y alergia alimentaria, aunque en los últimos años, autores como Huang (1993) ponen de manifiesto su escasa sensibilidad (187).

Específicamente en la APLV su utilidad ha ido disminuyendo, y los trabajos se han centrado no en el valor de eosinófilos en sangre periférica sino en marcadores de su actividad tales como la proteina catiónica eosinofílica, relacionada por Suomalainen (1994) con las manifestaciones cutáneas de pacientes diagnosticados de APLV (188).

En nuestro estudio hemos utilizado valores absolutos para las comparaciones, eliminando porcentajes que pudieran conducir a errores. Todas las cifras obtenidas a los 4 meses se encontraron dentro de la normalidad en los tres grupos, por lo que la rentabilidad y utilidad de dichos parámetros hematológicos ha resultado ser nula en el estudio y seguimiento de nuestros pacientes.

V. DENSITOMETRIA OSEA VOLUMETRICA POR ULTRASONIDOS

El calcio es un elemento principal en el mantenimiento de la estructura del hueso. Además posee funciones fisiológicas al participar en su forma iónica en numerosos procesos fisiológicos: coagulación sanguínea, ajuste de la excitación y contracción muscular, regulación de la excitabilidad nerviosa, reproducción celular, fertilización, control de múltiples reacciones enzimáticas y en la modulación de la transmisión de un cierto número de actividades hormonales actuando como 2° ó tercer

mensajero.

La absorción del calcio se produce mediante un mecanismo saturable activo, principalmente en duodeno y yeyuno proximal, implicando una proteina fijadora de calcio y sujeto a regulación por la vitamina D. También puede llevarse a cabo mediante un proceso no saturable en todo el intestino delgado, a través de gradiente.

Existe cierta controversia en relación a la importancia que juega la vitamina D en la mineralización ósea en niños alimentados con lactancia materna.

Greer y cols (1982) encontraron una disminución en el contenido mineral óseo a las 12 semanas de vida en lactantes que recibían alimentación al pecho pero no eran suplementados con vitamina D exógena frente a los que eran alimentados con lactancia artificial y lactancia materna con suplemento de vitamina D (189). El seguimiento posterior de estos niños condujo a una equiparación de los valores en los distintos grupos tras el cambio de la lactancia materna por una fórmula de continuación.

Chan y cols posteriormente no encontraron en grupos similares a los estudiados por Greer diferencias en el contenido mineral óseo a los 4 meses de edad, concluyendo que la cantidad de vitamina D presente en la leche de madres con niveles de vitamina D correctos es suficiente para prevenir la desmineralización ósea (190).

En nuestro trabajo, el grupo II presentó una media de 1747 gr/cm2 de contenido mineral óseo, similar a la de los grupos alimentados con fórmulas en cuya composición va incluida la vitamina D. Sin embargo debemos resaltar que tres niños de dicho grupo recibieron aportes de vitamina D en razón a 1.000 UI/dia, al detectarse en ellos craneotabes en los controles clínicos de los 2 y 3 meses de edad.

Dado que ningún otro niño de los grupos restantes precisaron de suplementación vitamínica, pensamos que efectivamente el nivel de vitamina D en la leche materna recibida por estos pacientes pudiera reflejar unas cifras insuficientes en las madres.

El análisis del resto de los factores implicados en la absorción del calcio, dado lo comentado anteriormente, la realizaremos atendiendo a los datos obtenidos en los grupos I y III, los cuales recibieron idéntica cantidad de vitamina D en la fórmula láctea.

Estimuladores de la absorción no vitamina D dependiente son la lactosa, algunos aminoácidos (lisina y arginina), y los triglicéridos de cadena media (191)

Como perjudiciales a la misma destacan elevadas cantidades de fósforo y una incorrecta relación calcio-fósforo.

Se conoce desde hace muchos años que la lactosa favorece la absorción de minerales.

Este azúcar en los primeros meses constituye casi el 100% de los carbohidratos que forman parte de la dieta y ejerce un importante protagonismo nutricional por sus propiedades, entre

las que destacan:

-Es un azúcar poco dulce. Esta cualidad es importante en la regulación de la ingesta en las primeras semanas de vida cuando aún los mecanismos reguladores del apetito no han madurado. Al ser menos dulce se ingiere menos cantidad.

-A igual cantidad que glucosa aporta más energía y produce menor osmolaridad.

-Suministra galactosa que es un componente esencial de los mucopolisacáridos de la pared vascular y de los galactolípidos cerebrales. También es componente esencial del ácido condroitín-sulfúrico del tejido conectivo e interviene en reacciones de detoxicación hepática.

-Facilita la absorción de calcio y magnesio en el intestino, de ahí su papel importante en la mineralización ósea.

Lactantes alimentados con fórmulas sin lactosa han mostrado tener una mineralización ósea deficiente con respecto a los alimentados con una fórmula adaptada normal. Esta diferencia no aparece si a la fórmula se le añade junto al azúcar la lactasa (84).

La velocidad con que acontece la hidrólisis de la lactosa en el intestino delgado parece ser un factor importante en la promoción de la absorción del calcio, y así algunos autores ponen de relieve la dependencia entre absorción de calcio y actividad de la lactasa intestinal.(193)

De cualquiera de las maneras, esta constituye una de las razones por las que el uso de las fórmulas semielementales sin lactosa no puedan ser recomendadas a gran escala en programas preventivos a pesar de que algunos autores como Vandenplas en

1989 (172) y Mallet y Henocq en 1992 (174) pusieron de manifiesto sus buenos resultados.

En las leches artificiales la mayoría del calcio presente se encuentra en las micelas de caseina. En la leche humana se distribuye entre las fracciones acuosa y grasa, encontrándose hasta un 10% del calcio total asociado a esta última (155).

Situaciones de malabsorción de las grasas pueden conllevar una deficiente absorción del calcio y, al revés, un aporte excesivo del mismo puede originar una peor absorción del componente lipídico (194).

Rudloff y cols (1990) en estudios con monos encuentran una retención de calcio ligeramente menor utilizando una fórmula hidrolizada y postulan que la unión del calcio con los fosfolípidos de las caseinas favorece su absorción al mantenerlo en solución (139). No encuentran sin embargo diferencias estadísticamente significativas en los distintos grupos, obteniendo la mejor biodisponibilidad del calcio con la leche humana. Los mismos resultados encuentran Yuan y cols (1994) en estudios con ratas(195).

En 1995 Rigo y cols realizaron estudios metabólicos en niños pretérminos alimentados con distintos hidrolizados proteicos, encontrando en el que aportaba mayor cantidad de calcio una reducción en la absorción del mismo.(196)

Dichos autores especulan como posible causa de estos datos la menor biodisponibilidad del contenido cálcico ofrecido por dicha fórmula en la que la suplementación se realizaba mediante sales cálcicas inorgánicas.

Nosotros sin embargo, tras medir el contenido mineral óseo, punto final de referencia en la retención de calcio, no hemos encontrado variaciones dependiendo del tipo de alimentación recibida, obteniendo medias similares en los tres grupos de alimentación.

Analizando la composición de las fórmulas empleadas entraría dentro de la lógica haber obtenido valores menores de mineralización ósea en el grupo I, ya que la fórmula n°1 a pesar de tener un aporte de calcio, vitamina D y una relación calcio-fósforo semejantes a la fórmula n°2, es un hidrolizado proteico y contiene menor cantidad de lactosa. El hecho de encontrarnos con valores muy parecidos en cuanto a mineralización ósea en los tres grupos nos hace pensar que el hipotético factor perjudicial ocasionado por la hidrólisis de las caseinas, puesto de manifiesto en los trabajos experimentales, tiene una mínima repercusión en la absorción del calcio cuando el contenido en lactosa de la fórmula empleada es suficiente. La presencia o no de este azúcar en la dieta parece ser el principal promotor del mecanismo de absorción no dependiente de la vitamina D, además de aportar importantes propiedades nutritivas para el lactante.

VI. ESTUDIO CUANTITATIVO DE LA COMPOSICION DE LAS HECES MEDIANTE INFRARROJOS

Los lípidos son importantes para el crecimiento y desarrollo del niño, debido a sus particularidades:

-Son la principal fuente de energía, aportando alrededor del

50% del total de energía.

-Contribuyen a la palatabilidad y a producir saciedad.

-Aporta ácidos grasos esenciales. Los así denominados son dos familias de ácidos grasos poliinsaturados que no pueden ser sintetizadas en adecuadas cantidades por los mamíferos, entre los que se encuentra el hombre. Son fundamentales para un normal crecimiento y desarrollo. En particular, intervienen en el desarrollo del sistema nervioso y la retina, originando su déficit importantes alteraciones a dicho nivel.

En la dieta deben ser aportados los ácidos linoleico y alfa linolénico en una correcta proporción, ya que se ha puesto de manifiesto que regulan la relación de los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga n-6 / n-3 de los tejidos, asi como las funciones neuronales y de la retina fundamentalmente (197).

-Aporta lípidos estructurales (colesterol y fosfolípidos), componentes esenciales de las membranas biológicas.Modulan funciones fisiológicas importantes tales como la fluidez y permeabilidad de las membranas, el control de la actividad de las enzimas y la respuesta eléctrica a la excitación.

-Contienen colesterol y vitaminas liposolubles.

-Los ácidos grasos monoinsaturados parecen tener un efecto favorable con respecto a un futuro riesgo de aterosclerosis y

tienen menor tendencia a la degradación oxidativa (198).

El patrón de ácidos grasos de la dieta es de capital importancia debido a que el coeficiente de absorción varía según el tipo de ácido graso, siendo menor para los saturados y aumentando según decrece la longitud de la cadena.

Mención especial merecen los MCT, cuya absorción no precisa la lipasa pancreática y depende menos de la solubilización micelar mediante las sales biliares que la de los ácidos grasos de cadena larga. Por ello han sido útiles en diversos trastornos hepáticos, pancreáticos e intestinales.

Es por esta razón el que no solo es importante un aporte total de grasas adecuado en la fórmula láctea, sino que debemos atender también a las proporciones en las que se aportan los distintos ácidos grasos.

Recientemente diversos autores como Bronner en 1992 (194), Ernst en 1995 (199) y Brink en 1995 (200) ponen de relieve el efecto que la suplementación de sales cálcicas puede tener sobre la absorción de las grasas en el recién nacido, al formar con ellas jabones insolubles.

Rigo (1995) también pone de manifiesto este hecho al encontrar una menor absorción en todos los nutrientes en un grupo de niños pretérminos alimentados con un hidrolizado de proteinas séricas y caseina (50:50) enriquecido con sales cálcicas(196). Dicho grupo era el que recibía mayor cantidad de calcio pero era el que presentaba peor coeficiente de absorción tanto de calcio como del resto de nutrientes (grasas, nitrógeno, fósforo y magnesio),

llamando la atención sobre las posibles repercusiones en el crecimiento y desarrollo que estos datos indicaban.

Comparando los datos de nuestros distintos grupos no encontramos diferencias estadísticamente significativas en ninguno según el tipo de alimentación realizada, aunque sí evidenciamos una tendencia a valores mayores de grasas en heces en el grupo que recibió la fórmula n°1.

Dado que el aporte cálcico es idéntico en ambas fórmulas y la cantidad media de leche diaria tomada por los niños de los grupos I y II es muy similar, pensamos que la diferencia encontrada podría atribuirse a la diferente relación de ácidos grasos contenida en ellas. Así, la fórmula n°2 presenta una mayor cantidad y proporción de MCT que la fórmula n°1, como puede apreciarse en las tablas XIII y XVIII.

Respecto a la posible relación entre absorción y peso molecular de las proteinas, diversos autores han tratado de ponerla de manifiesto aunque todavía hoy en dia no existe unanimidad de criterios, salvo en lo concerniente a aminoácidos libres y péptidos de pequeña cadena.

Grimble (1987) encuentra que péptidos de 2-3 aminoácidos se absorben más rápidamente que los de 4-5 aminoácidos(201). La longitud de la cadena peptídica afectaba el tiempo de absorción según los autores, al necesitar de la intervención enzimática.

Cezard y cols (1994) sin embargo encuentran una mejor absorción de pequeños péptidos (>4 aminoácidos) frente a di-tripéptidos y aminoácidos libres (131).

Ambos trabajos coinciden en que los péptidos se absorben mejor que los aminoácidos libres, sugiriendo que el grado de hidrólisis juega un importante papel en la absorción de las proteinas.

Rigo y cols en 1994 realizan una serie de estudios sobre la absorción de nutrientes utilizando distintos hidrolizados:

-En primer lugar observan una disminución de la absorción de nitrógeno en pretérminos alimentados con hidrolizados tanto de proteinas séricas como de proteinas del suero/caseinas (196).

-En recién nacidos a término sanos obtiene los mismos resultados, siendo las diferencias en la absorción y los niveles de proteinas totales en sangre estadísticamente significativas al emplear un hidrolizado de proteinas séricas (136,164).

-El patrón de aminoácidos en sangre también resultaba ser diferente según los distintos tipos de alimentación recibida, sugiriendo una absorción deficiente de aminoácidos aromáticos.

En ninguno de los estudios reseñados se especifica el grado de hidrólisis de las fórmulas empleadas, centrándose los autores sobretodo en la posibilidad de que las técnicas necesarias para reducir la antigenicidad de las proteinas pudiese modificar el contenido en aminoácidos de la fórmula y/o su biodisponibilidad (137,202).

Los datos obtenidos en nuestro estudio, a diferencia de los encontrados por Rigo, no nos orientan hacia una diferente tasa

de absorción en el componente proteico, a pesar de que este fuera de menor peso molecular en la fórmula n°1 respecto a los alimentados con lactancia materna o fórmula convencional, no resultando ser para nosotros la hidrólisis un factor limitante de la absorción. Probablemente intervenga con una mayor importancia el tipo de proteina utilizada más que el tamaño de la misma.

Conclusiones

1°. Los niños alimentados con un hidrolizado proteico de las características del utilizado en nuestro estudio, tienen un óptimo aprovechamiento energético y un correcto desarrollo somatométrico, siendo por tanto nutricionalmente adecuada.

2°. El TLH es un parámetro útil en el control evolutivo de niños con riesgo elevado de desarrollar manifestaciones alérgicas, indicando su elevación contacto antigénico.

3°. La hidrólisis proteica origina una reducción en el número de epítopos en contacto con las células del sistema inmune, favoreciendo el desarrollo de tolerancia oral.

4°. La hidrólisis de las proteinas de la leche de vaca no perjudica la absorción del hierro, sino que por el contrario la favorece.

5°. El principal factor determinante en la absorción del calcio mediante mecanismos no dependientes de la vitamina D es la lactosa, siendo indispensable su aporte para un correcto crecimiento y desarrollo.

6°. La hidrólisis proteica no perjudica la absorción del calcio en presencia de lactosa.

7°. La absorción tanto de las grasas como del nitrógeno no se ve modificada con la hidrólisis del componente proteico de la fórmula utilizada.

En respuesta a los apartados establecidos como objetivos, destacamos que:

El empleo de una fórmula hidrolizada similar a la utilizada en nuestro estudio, proporciona un correcto desarrollo somatométrico, aconteciendo la absorción y utilización de los macro y micronutrientes tales como el hierro y el calcio de manera apropiada.

Junto a esta ausencia de efectos perjudiciales, no ha sido posible determinar sus efectos sobre la prevención de manifestaciones alérgicas en niños de alto riesgo.

Resumen

Dada la importancia de la alergia a las proteinas de la leche de vaca en Pediatría y el interés en la profilaxis de la misma, planteamos este trabajo con los objetivos de determinar si el uso de un hidrolizado proteico resulta beneficioso clínicamente en niños de alto riesgo de desarrollar manifestaciones alérgicas sin ocasionar efectos perjudiciales en el desarrollo de los mismos, valorando:

-Aspecto nutricional de los niños alimentados con fórmula hidrolizada con respecto a fórmula adaptada y lactancia materna.

-Aprovechamiento de nutrientes, en especial hierro y calcio.

-Efecto a corto plazo sobre el desarrollo de manifestaciones alérgicas en niños de alto riesgo.

Para ello se plantea el estudio de neonatos a término, sanos, nacidos en el Hospital Universitario "Virgen Macarena" de Sevilla, en los que se realiza el test de liberación de histamina (TLH) en sangre de cordón y una historia clínica, clasificándose los niños según la Escala de Alergia Familiar en de alto y bajo riesgo.

Se excluyen aquellos casos en los que se constata patología durante el embarazo o en el recién nacido.

Mediante los resultados obtenidos se detectan los niños con mayor riesgo de desarrollar manifestaciones alérgicas según los siguientes criterios:

-TLH > 8%

-TLH = 8% y puntuación según la Escala de Alergia Familiar < 3 (bajo riesgo).

-Puntuación según la Escala de Alergia Familiar > 2 (alto riesgo).

En todos los casos estudiados se recomendó la alimentación al pecho. Cuando esta no era posible se recomendó un hidrolizado de proteinas parcial en los niños catalogados de riesgo, estableciéndose tres grupos según la alimentación:

-Grupo I: niños de riesgo, alimentados con un hidrolizado parcial.

-Grupo II: niños con/sin riesgo, alimentados con lactancia materna.

-Grupo III: niños no catalogados de riesgo, alimentados con una fórmula adaptada convencional.

Posteriormente se realiza el seguimiento hasta la edad de 6 meses, con controles:

1°. Clínicos y antropométricos mensuales.

2°. A los tres meses se efectúa una cuantificación de la composición coleccionadas en 72 h.

3°. A los 4 un estudio hematológico, se repite el TLH y se mide el contenido mineral óseo.

Resultados:

Las medidas antropométricas son estadísticamente menores en el grupo I al nacimiento, pero no en los meses posteriores, en los que las medidas son similares independientemente del tipo de alimentación recibida.

Las manifestaciones clínicas fueron escasas, desarrollando solo un paciente IPLV tras ser diagnosticado de giardiasis. Esta escasez de sintomatología hizo imposible la realización de un análisis estadístico fiable.

El TLH se negativizó en todos los niños del grupo I y en la mayor parte de los del grupo II. En el grupo III es donde se aprecia un valor medio mayor a los 4 meses.

Aunque los valores de ferritina resultaron menores en el grupo III, no se apreciaron diferencias significativas en ningún parámetro hematológico.

El contenido mineral óseo y la cuantificación de grasas mediante infrarrojos reflejan valores similares en los tres grupos estudiados.

Como conclusiones destacamos:

-Los niños alimentados con una fórmula cuyo componente proteico se encuentra hidrolizado, estando el resto de los componentes acordes a las normativas de las fórmulas convencionales, tienen un óptimo aprovechamiento y un correcto desarrollo somatométrico, siendo por tanto nutricionalmente adecuada.

-El TLH es un parámetro útil en el control evolutivo de los niños de riesgo, siendo indicativo de contacto antigénico.

-La hidrólisis proteica disminuye la carga antigénica de la fórmula adaptada, disminuyendo el contacto entre epítopos y células inmunes y por tanto la posibilidad de desarrollar una reacción alérgica.

-La sola hidrólisis de las proteinas de la leche de vaca no perjudica la absorción del hierro y, en presencia de lactosa, tampoco la del calcio.

-La absorción de grasas y proteinas no varía con la hidrólisis del componente proteico de la fórmula.

-Clínica: no ha sido posible establecer si el uso de la fórmula hidrolizada es clínicamente beneficioso en niños de alto riesgo de desarrollar alergia.

Citas bibliográficas

1°. Schwartz RH. Allergy, intolerance and other adverse reactions to foods. Pediatr Ann 1992;21:654-674.

2°. Anderson JA. The establishment of common language concerning adverse reactions to food and food additives. J Allergy Clin Immunol 1986;78(1):140-144.

3°. Gell PGH, Coombs RRA. Classification of allergic reactions. En: Gell PGH, Coombs RRA eds. Clinical aspects of immunology. Oxford: Blackwell, 1963.

4°. Michaman MZ, McPherson RS. Estimating prevalence of adverse reactions of food: principles and constraints. J Allergy Clin Immunol 1986;78:148.

5°. Burks AW, Sampson HA. Food allergies in children. Curr Probl Pediatr 1993;23:230-252.

6°. Gerrard JW, McKenie JWA, Goluboff J. Cow's milk allergy: prevalence and manifestations in an unselected series of newborns. Acta Paediatr Scand 1973;234(suppl):1-21.

7°. Host A, Halken S. The relevance of history for the diagnosis of cow's milk allergy: a prospective study in danish infants. Allergy 1990;45:587-596.

8°. The European Society for Paediatric Gastroenterology and Nutrition Working Group for the Diagnostic Criteria for Food Allergy. Diagnostic criteria for food allergy with predominantly intestinal symptoms. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1992;14:108-112.

9°. Bock SA. Prospective appraisal of complaints of adverse reactions to foods in children during the first 3 years of life. Pediatrics 1987;79:683-88.

10°. Schrander JJP, Van den Bogart JPH, Forget PP, Schrander-Stumpel CTRM, Kuijten RH, Kester ADM. Cow's milk protein intolerance in infants under one year of age: A prospective epidemiological study. Eur J Pediatr 1993;152:640-644.

11°. Kleinman RE, Walker WA. The development of barrier function of the gastrointestinal tract. Acta Paediatr Scand 1989;351(Suppl):34-37.

12°. Inoft RM, Sanderson IR, Walker WA. Development of immune function in the intestine and its role in neonatal diseases. Pediatr Clin of North Am 1996;43(2):551-571.

13°. Husby S. Mucosal immunity. En: Metcalfe DD, Sampson HA,Simon RA eds. Food allergy: adverse reactions to foods and food additives. 2nd ed. Cambridge: Blackwell Science, 1997.

14°. Sanderson IR, Walker WA. Uptake and transport of macromolecules by the intestine:Possible role in clinical disorders (an update). Gastroenterology 1993;104:622-639.

15°. Owen RL.Sequential uptake of horseradish peroxidase by lymphoid follicle epithelium of Peyer's Patches in the normal unobstracted mouse intestine: an ultrastructural study. Gastroenterology 1977;72:440-451.

16°. Kemeny DM, Price JF, Richardson V, Richards D, Lessof MH. The IgE and IgG subclass antibody response to foods in babies during the first year of life and their relationship to feedind regimen and the development of food allergy. J Allergy Clin Immunol 1991;87:920-9.

17°. Hopkin JM. Genetic of atopy. Clin Exp Allergy 1989;19(3):263-5.

18°. Schwartz RH. IgE-mediated allergic reactions to cow's

milk. Immunol Allergy Clin North Am 1991;11(4):717-741.

19°. Croner S, Kjellman NIM. Development of atopic disease in relation to family history and cord blood IgE levels.Eleven year follow-up in 1654 children. Pediatr Allergy Immunol 1990;1:14-20.

20°. Lucas A, Brooke OG, Morley R, Cole TJ, Bamford MF. Early diet of preterm infants and development of allergic or atopic disease: randomised prospective study. Br Med J 1990;300:837-40.

21°. Kjellman N-IM. Atopic disease in seven-year-old children.Incidence in relation to family history. Acta Paediatr Scan 1977;66:465-71.

22°. Bousquet J, Kjellman N-IM. Predictive value of test in childhood allergy. J Allergy Clin Immunol 1986;78:1019-22.

23°. Bahna SL. Factors determining development of allergy in infants. Allergy Proc 1992;13:21-25.

24°. Marsh DG, Hsu SH, Roebber M et al. HLA:DWZ : A genetic marker for human immune response to short ragweed pollen allergen Ra5.I.Response resulting primarily from natural antigen exposure. J Exp Med 1982;155:1439-48.

25°. Savilahti E, Kuitunen M. Allergenicity of cow milk proteins. J Pediatr 1992;121:S12-S20.

26°. Kunz C, Lönnerdal B. Human-milk proteins: analysis of casein and casein subunits by anion-exchange chromotography, gel electrophoresis and specific staining methods. Am J Clin Nutr 1990;51:37-46.

27. Pahud JJ, Jost R, Monti JC. Allergenicity of whey proteins: its modification by tryptic in vitro hydrolysis of the protein. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1985;4:408-13.

28°. Sawatzki G, Georgi G, Kohn G. Pitfalls in the design and manufacture of infant formulae. Acta Paediatr 1994; 402(suppl):40-5.

29°. Firer MA, Hosking CS, Hill DJ. Effect of antigen load on development of milk antibodies in infants allergic to milk. Br Med J 1981;283:693-696.

30°. Host A, Husby S, Osterballe O. A prospective study of cow's milk allergy in exclusively breast-fed infants.Incidence, pathogenetic role of early inadvertent exposure to cow's milk formula and characterization of bovine milk protein in human milk. Acta Paediatr Scand 1988;77:663-70.

31°. Malet A, Valero A, Amat P, Lluch M, Serra E. Inmunopatología de la alergia alimentaria. En :Malet A,Valero A, Amat P, Lluch M,Serra E eds. Manual de alergia alimentaria para atención primaria.Barcelona: Masson sa, 1995.

32°. Jalonen T. Identical intestinal permeability changes in children with different clinical manifestations of cow's milk allergy. J Allergy Clin Immunol 1991;88:737-42.

33°. Heyman M, Grasset E, Ducroc R, Desjeux JF. Antigen absorption by the jejunal epithelium of children with cow's milk allergy. Pediatr Res 1988;24:197-202.

34°. Mannick E, Udall JN. Neonatal gastrointestinal mucosal immunity.Clinics in Perinatol 1996;23(2):287-304.

35°. Teichberg S, Isolauri E, Wapnir RA, Roberts B, Lifshitz F. Development of the neonatal rat small intestinal barrier.I.The effect of early weaning to artificial diets. Pediatr Res 1990;28:31-37.

36°. Renz H, Veitner R, Petzoldt S, Brehler C, Prinz H, Rieger

C. Elevated concentrations of salivary secretory immunoglobulin A anti-cow's milk in newborns at risk of allergy. Int Arch Allergy Appl Immunol 1990;92:247-53.

37°. Kaila M. Immune defense to cow milk in healthy infants. Pediatr Allergy Immunol 1993;4:41-44.

38°. Isolauri E, Virtanen E, Jalonen T, Arvilommi H. Local immune response measured in blood lymphocytes reflects the clinical reactivity of children with cow's milk allergy. Pediatr Res 1990;28:582-586.

39°. Peltz G. A role for CD4+ T cell subsets producing a selective pattern of lymphokines in the pathogenesis of human cronic inflamatory and allergic diseases. Immunol Rev 1991;123:23-35.

40°. Jaffe JS, Metcalfe DD. Cytokines and their role in the pathogenesis of severe food hypersensitivity reactions. Ann Allergy 1993;71:362-364.

41°. Hill DJ, Ball G, Hosking CS, Wood PR. Gamma interferon production in cow milk allergy. Allergy 1993;48:75-80.

42°. Suomalainen H, Soppi E, Isolauri E. Immunologic disturbances in cow's milk allergy: 2 evidence for defective interferon gamma generation. Pediatr Allergy Immunol 1993;4:203-207.

43°. Host A. Cow's milk protein allergy and intolerance in infancy. Some clinical, epidemiological and immunological aspects. Pediatr Allergy Immunol 1994;5(Suppl 5):5-36.

44°. Strobel S, Fergusson A. Immune response to fed protein antigens in mice.Systemic tolerance or priming is related to age at which antigen is first encountered. Pediatr Res 1984;18:588-

94.

45°. Isolauri E, Suomalainen H, Kaila M, Jalonen T, Soppi E, Virtanen E, Arvilommi H. Local immune response in patients with cow milk allergy. Follow up of patients retaining allergy or becoming tolerant. J Pediatr 1992;120:9-15.

46°. Robertson DM, Paganelli R, Dinwiddie R, Levinsky RJ. Milk antigen absorption in the preterm and term neonate. Arch Dis Child 1982;57:369-372.

47°. Catassi C, Banucci A, Cappa GV, Carlucci A, Giorgi PL. Intestinal permeability changes during the first month:effect of natural versus artificial feeding. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1995;21(4):383-386.

48°. Kaila M, Isolauri E, Soppi E, Virtanen E, Laine S, Arvilomen H. Enhancement of the circulating antibody secreting cell response in human diarrhoea by a human lactobacillus strain. Pediatr Res 1992;32:141-4.

49°. Isolauri E, Majamaa H,Arvola T, Rantala I, Virtanen E, Arvilommi H. Lactobacillus casei strain GG reverses increased intestinal permeability induced by cow milk sucking rats. Gastroenterology 1993;105:1643-50.

50°. Polanco I. Current status of digestive intolerance of food protein. J Pediatr 1991;121:S108-S110.

51°. Bock SA, Atkins FM. Patterns of food hypersensitivy during sixteen years of double-blind placebo controlled food challenges. J Pediatr 1990;117:561-7.

52°. Host A, Jacobsen HP, Halken S, Holmenlund D. The natural history of cow's milk protein allergy/intolerance. Eur J Clin Nutr 1995;49(suppl 1):S13-S18.

53°. Hill DJ, Hosking CS. The cow milk allergy complex: overlapping disease profiles in infancy. Eur J Clin Nutr 1995;49(1):S1-S12.

54°. Maclain BI, Cameron DJ, Barnes GL. Is cow's milk protein intolerance a cause of gastro-esophageal reflux in infancy?. J Paediatr Child Health 1994;30:316-318.

55°. Cavataio F, Iacomo G, Montalto G et al. Gastroesophageal reflux associated with cow's milk allergy in infants: which diagnotic examinations are useful?. Am J Gastroenterol 1996;91(6):1215-1220.

56°. Karjalainen J, Martin JM, Knip M, Ilonen J, Robinson BH, Savilahti E, Akerblom HK, Dosch HM. A bovine albumin peptide as a possible trigger of insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med 1992;327:302-307.

57°. Kostraba JN, Cruikshanks KJ, Lawler-Heavner J, Jobim LF, Rewers MJ, Gay EG, Chase HP, Klingensmith G, Hamman RF. Early exposure to cow's milk and solid foods in infancy. Genetic predisposition and risk of IDDM. Diabetes 1993;42:288-295.

58°. Dosch HM. The possible link between insulin dependent (juvenile) diabetes mellitus and dietary cow milk. Clin Biochem 1993;26:307-308.

59°. Mouzan EL, Mouzan MI, Al Quorian AA, Anim JT. Cow's milk-induced erosive gastritis in an infant. J Paediatr Gastroenterol Nutr 1990;10:11-113.

60°. Carter CM, Urbanowicz M, Hemsley R, Mantilla L, Strobel S, Graham PJ, Taylor E. Effects of a few food diet in attention deficit disorders. Arch Dis Child 1993;69:564-568.

61ª. Schrander JJ, Oudsen S, Forget PP, Kuijten RH. Follow up

study of cow's milk protein intolerant infants. Eur J Pediatr 1992;151:783-785.

62°. Gerrard JW, Shenassa M. Food allergy. Two common types as seen in breast and formula fed babies. Ann Allergy 1993;50:375-379.

63°. Metodología diagnóstica en la alergia a los alimentos. En: Malet A, Valero A, Amat P,Lluch M,Serra E eds. Manual de alergia alimentaria para atención primaria. Barcelona: Masson sa,1995.

64°. Oehling A, Ona J, Trento H, Sanz ML, Domínguez MA. The diagnostic value of the histamine release test in food allergy. Allergol et Immunopathol 1984;12(6):439-448.

65°. Prahl P, Krasilnikof F, Stahl Skov P, Norn S. Basophil histamine release in children with adverse reactions to cow milk. Comparison with Rast and skin Prick test. Allergy 1988;43:442-448.

66°. Zuberbier T, Schwarz S, Hartmann K, Pfrommer C, Czarnetzki BM. Histamine releasability of basophils and skin mast cells in chronic urticaria. Allergy 1996;51:24-28.

67°. Sampson HA, Broadbent KP, Bernhisel-Broadbent J. Spontaneous release of histamine from basophils and histamine-releasing factor in patients with atopic dermatitis and food hypersensitivity. N Engl J Med 1989;321:228-32.

68°. Du Buske LM. Introduction: Basophil histamine release and the diagnosis of food allergy. Allergy Proc 1993;14:243-9.

69°. Räsanen L, Lehto M, Turjanmaa K, Savolainen J, Reunala T. Allergy to ingested cereals in atopic children. Allergy 1994;49:871-876.

70°. Goldman A, Anderson DW, Sellers WA, Saperstein S, Kniker

WT, Halpern SR. Milk allergy:I. Oral challenge with milk and isolated milk proteins in allergic children. Pediatrics 1963;32:425-443.

71°. Suomalainen H, Isolauri E, Kaila M, Virtanen E, Arvilommi H. Cow's milk provocation induces an immune response to unrelated dietary antigens. Gut 1992;33:1179-83.

72°. Ferguson A. Food sensitivity or self-deception?. N Engl J Med 1990;323:476-8.

73°. Casimir GLA, Duchateau J, Gossart B, Cuvelier PH, Vandeale F, Vis HL. Atopic dermatitis: Role of food and house dust mite allergens. Pediatrics 1993;92:252-256.

74°. Halpern GM. IgG4 as a blocking antibody. Immunol Allergy Practise 1989;11:516-520.

75°. Raefi AE, Peters SM, Harris N et al. Diagnostic value of IgG4 measurements in patients with food allergy. Ann Allergy 1989;62:94-99.

76°. Sakib F. Clinical relevance of food-specific IgG4 antibodies. Ner Allergy Proc 1988;9:63-73.

77°. Host A, Husby S, Gjesing B, Larsen JN, Lowenstein H. Prospective estimation of IgG, IgG subclass and IgE antibodies to dietary proteins in infants with cow milk allergy. Allergy 1992;47:218-229.

78°. Burks AW, Williams LW, Casteel HB, Fiedorek SC, Connaughton CA. Antibody response to milk proteins in patients with milk-protein intolerance documented by challenge. J Allergy Clin Immunol 1990;85:921-7.

79°. Plebani A, Albertini A, Scotta S, Ugazio AG. IgE antibodies to hydrolysates to cow milk proteins in children with

cow milk allergy. Ann Allergy 1990;64:279-280.

80°. Saylor JD, Bahna SL. Anaphylaxis to casein hydrolysate formula. J Pediatr 1991;118:71-4.

81°. Sampson H, Bernhiesel-Broadbent J, Yang E, Scanlon S. Safety of casein hydrolysate formula in children with cow's milk allergy. J Pediatr 1991;118:520-5.

82°. Rugo E, Wahl R, Wahn U. How allergenic are hypoallergenic infant formulae?. Clin Exp Allergy 1992;22:635-640.

83°. Dean TP, Adler BR, Ruge F, Warner JO. In vitro allergenicity of cow's milk substitutes. Clin Exp Allergy 1993;23:205-210.

84°. Bock SA. Probable allergic reaction to casein hydrolysate. J Allergy Clin Immunol 1989;84:272.

85°. Vandenplas Y. The use of hydrolysates in allergy prevention programmes. Eur J Clin Nutr 1995;49(suppl 1):S84-S91.

86. Stallings VA, Oddleifson NW, Negrini BY, Zemel BS, Wellens R. Bone mineral content and dietary calcium intake in children prescribed a low-lactose diet. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1994;18(4):440-5.

87°. Eastham EJ, Lichauco T, Grady MI et al. Antigenicity of infant formulas. Role of immature intestine on protein permeability. J Pediatr 1978;93:561.

88°. Businco L. Tratamiento coadyuvante de la alergia alimentaria. En: Boné J, Lorente F, Morán J eds. Tópicos en alergia alimentaria. XVII Reunión Nacional Sección de Inmunología y Alergia (AEP). Zaragoza: Milupa sa, 1993.

89°. ESPGAN Committee on Nutrition. Committee report. Comment on the composition of soy protein based infant and follow up

formulas. Acta Paediatr Scand 1990;79:1001-1005.

90°. Michel F, Bousquet J, Greiller P et al. Comparison of cord blood immunoglobulin E and maternal allergy for the prediction of atopic disease in infancy. J Allergy Clin Immunol 1980;65:422-30.

91°. Björsten B, Finnström O, Whichman K. Intrauterine exposure to the beta-adrenergic receptor-blocking agent metoprolol and allergy. Int Arch Allergy Appl Immunol 1988;87:59-62.

92°. Magnusson CGM. Maternal smoking influences cord serum IgE and IgA levels and increases the risk for subsequent infant allergy. J Allergy Clin Immunol 1986;78:898-904.

93°. Haus M, Heese HD, Weinberg EG, Potter PC, Hall JM, Malheube D. The influence of ethnicity and atopic family history and maternal ascaridiasis on cord blood serum IgE concentrations. J Allergy Clin Immunol 1988;82(2):179-189.

94°. Magnusson GGM. Cord serum IgE in relation to family history and as predictor of atopic disease in early infancy.Allergy 1988;43:241-51.

95°. Varonier HS, Lacourt GC, Assimacopoulos A. Cord serum IgE and early detection of the atopic phenotype: suitable for routine screening. Eur J Pediatr 1991;150:844-6.

96°. Hansen LG, Host A, Halken S, Holmskov A, Husby S, Lassen LB, Storm K, Osterballe O. Cord blood IgE:Prediction of IgE high response and allergy: A follow-up at the age of 18 months. Allergy 1992;47:404-410.

97°. Hide DW, Arshad SH, Twiselton R, Stevens M. Cord serum IgE: an insensitive method for the prediction of atopy. Clin Exp Allergy 1991;21:739-43.

98°. Hatteving G. The effects of maternal avoidance of eggs, cow's milk and fish during lactation on the development of IgE, IgG and IgA antibodies in infants. J Allergy Clin Immunol 1990;85:108-115.

99°. Lilja G, Ohman H. Prediction of atopic disease in infancy by determination of immunological parameters: IgE, IgE and IgA antibodies to food allergens, skin Prick tests and T-lynphocyte subsets. Pediatr Allergy Immunol 1991;2:6-13.

100°. César Ramos JM. Predicción de la alergia en el recién nacido. Arch Pediatr 1989;40:483-96.

101°. Hansen LG, Host A, Halken S, Holmnkov A, Husby S, Lassen LB, Storm K, Osterballe O. Cord blood IgE: prediction of IgE high response and allergy- a follow up at the age of 18 months. Allergy 1992;47:404-410.

102°. Miadonna A, Tedeschi A, Leggier E et al. Cord blood histamine releasability: A predictive marker for allergy?. Allergy Immunol 1988;20:45-7.

103°. Croner S. Prediction and detection of allergy development: influence of genetic and environmental factors. J Pediatr 1992;121:S58-S63.

104°. Kondo N, Kobayashi Y, Shinoda S, Kashara K, Kameyama T, Iwasa S, Orii T. Cord blood lymphocyte responses to food antigens for the prediction of allergic disorders. Arch Dis Child 1992;67:1003-7.

105°. Haus M, Hesse H de V, Weinberg EG et al. Cord blood eosinophils and platelets as predictive atopic markers. Clin Exp Allergy 1990;20:10.

106°. Strannegard I-L, Svennerholm L, Strannegard O. Essential

fatty acids in serum lecithin of children with atopic dermatitis and in umbilical cord serum of infants with high risk or low IgE levels. Int Arch Allergy Appl Immunol 1987;82:422-3.

107°. McMillan JC, Heikel NS, Hanifin JM. Cyclic AMP-phosphodiesterase activity and histamine release in cord blood leukocyte precipitations. Acta Derm Venereol 1985;114:24-32.

108°. Ikura Y, Akimoto K, Odajima Y, Akazawa A, Nagakura T. How to prevent allergic disease.I.Study of specific IgE, IgG and IgG4 antibodies in serum of pregnant mothers, cord blood and infants. Int Arch Allergy Appl Immunol 1989;88:250-2.

109°. Magnusson CGM, de Weck AL. Is thrombopenia in cord blood indicative of intrauterine sensitization?. Allergy 1989;44:143-51.

110°. Zeiger RS, Heller S, Mellon MH et al. Effect of combined maternal and infant food allergen avoidance on development of atopy in early infancy: A randomized study. J Allergy Clin Immunol 1989;84:72-89.

111°. Zeiger RS, Heller S, Mellon M, Helsey J, Hamburger R, Sampson H. Genetic and environmental factors affecting the development of atopy through age 4 in children of atopic parents: A prospective randomized study of food allergen avoidance. Pediatr Allergy Immunol 1992;3:110-27.

112°. Chandra RK, Puri S, Suraiya C, Cheema PS. Influence of maternal food antigen avoidance during pregnancy and lactation on incidence of atopic eczema in infants. Clin Allergy 1986;16:563-569.

113°. Fälth-Magnusson K, Kjellmann N-IM. Allergy prevention by elimination diet during late pregnancy- a five year follow-up of

a randomized study. J Allergy Clin Immunol 1992;89(3):709-13.

114°. Host A, Husby S, Hansen LG, Osterballe O. Bovine beta lactoglobulin(BLG) in human milk from atopic and non-atopic mothers. Relation to maternal intake of homogenized milk and unhomogenized milk. Clin Exp Allergy 1990;20:383-387.

115°. Chandra RK, Puri S, Cheema PS. Predictive value of cord blood IgE in the development of atopic disease and role of breast feeding in its prevention. Clin Allergy 1985;15:517-22.

116°. Businco L, Cantani A, Meglio P, Bruno G. Prevention of atopy: results of a long term (seven months to eight years) follow-up. Ann Allergy 1987;59:183-6.

117°. Sigurs N, Hatteving G, Kjellmann B. Maternal avoidance of eggs, cow's milk and fish during lactation: effect on allergic manifestations, skin-prick tests and specific IgE antibodies in children at age 4 years. Pediatrics 1992;89:735-9.

118°. Vandenplas Y, Deneyer M, Sacre L, Loeb H. Preliminary data on a field study with a new hypoallergenic formula. Eur J Pediatr 1988;148:274-7.

119°. Van Elburg RM, Heymans HSA, De Monchy JGR. Effect of disodium cromoglycate on intestinal permeability changes and clinical response during cow's milk challenge. Pediatr Allergy Immunol 1993;4:79-85.

120°. Kleinman RE, Bahna S, Powell GF, Sampson HA. Use of infant formulas in infants with cow milk allergy. Pediatr Allergy Immunol 1991;4:146-55.

121°. ESPGAN Committee on Nutrition. Comment on antigen-reduced infant formula. Acta Paediatr 1993;82:314-19.

122°. Savilahti E, Kuitunem M. Allergenicity of cow's milk

proteins. J Pediatr 1992;115:752-55.

123°. Yung-Hsiung L. Food processing approaches to altering allergenic potential of milk-based formula. J Pediatr 1992;121:S47-S50.

124°. Ellis MH, Short JA, Heiner DC. Anaphylaxis after ingestion of a recently introduced hydrolyzed whey protein formula. J Pediatr 1991;118:74-77.

125°. Schwartz RH, Amonette MS. Cow milk protein hydrolysate infant formulas not always "hypoallergenic" [letter]. J Pediatr 1991;119:839.

126°. Businco L, Lucenti P, Arcese G, Zirvolo G, Cantani A. Immunogenicity of a so-called hypoallergenic formula in at-risk babies: two case reports. Clin Exp Allergy 1994;24:42-5.

127°. Wahn U, Wahl R, Rugo E.Comparison of residual allergen activity of six different hydrolysed protein formulas. J Pediatr 1992;121:S80-4.

128°. Makinen-Kiljunen S, Sorva R:"Bovine beta lactoglobulin levels in hydrolised protein formulas for infant feeding". Clin Exp Allergy 1993;23:287-291.

129°. Morán JR. Effects of prolonged exposure to partially hydrolyzed milk protein. J Pediatr 1992;121:S90-S94.

130°. Schmitz J, Digeon B, Chastang C, Dupouy D, Leroux B, Robillard P, Strobel S. Effects of brief early exposure to partially hydrolyzed and whole cow milk proteins. J Pediatr 1992;121:S85-S89.

131°. Cezard JP, Tran TA, Macry J, Zarrabian S, Roger L, Bressolier P, Julien R, Mendy F, Kahn JM. Effects of two protein hydrolysates on growth, nitrogen balance and small intestine

adaptation in growing rats. Biol Neonate 1994;65:60-67.

132°. Ohkohchi N, Andoh T, Ohi R, Mori S. Defined formula diets alter characteristics of the intestinal transport of aminoacid and peptide in growing rats. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1990;10:490-6.

133°. Moughan PJ, Pedraza M, Smith WC et al. An evaluation with piglets of bovine milk, hydrolyzed bovine milk and isolated soybean proteins included in infant milk formulas.I.Effect on organ development, digestive enzyme activities and aminoacid digestibility. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1990;10:385-94.

134°. Merritt RJ, Carter M, Haight M, Eisenberg LD. Whey protein hydrolysate formula for infants with gastrointestinal intolerance to cow milk and soy proteins in infant formulas. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1990;11:78-82.

135°. Vandenplas Y, Hauser B, Blecker U, Suys B, Peeters S, Keymolen K, Loeb H. The nutritional value of a whey prominant formula in healthy infants. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1993;17:92-6.

136°. Rigo J, Salle BL, Picaud J-C, Putet G, Senterre J. Nutritional evaluation of protein hydrolysate formulas. Eur J Clin Nutr 1995;49(suppl 1): S26-S38.

137ª. Rigo J, Verloes A, Senterre J. Plasma aminoacid concentrations in term infants fed human milk, a whey predominant formula or a whey hydrolysate formula. J Pediatr 1989;115:752-5.

138°. Jochum F, Fuchs A, Meazel H, Lumbeck I. Selenium in german infants fed breast milk or different formulas. Acta Paediatr 1995;84:859-62.

139°. Rudloff S, Lonnerdal B. Calcium and zinc retention from

protein hydrolysate formulas in sucking rhesus monkeys. Am J Dis Child 1992;146:588-91.

140°. Lee YS, Nogucshi LT, Naito H. Intestinal absorption of calcium in rats given diets containing casein or amino acid mixture: the role of casein phosphopeptides. Br J Nutr 1983;49:67-76.

141°. Chandra RK, Puri S, Hamed A. Cumulative incidence of atopic disorders in high risk infants fed whey hydrolysate, soy and conventional cow milk formulas. Ann Allergy 1991;67:129-132.

142°. Marini A, Agosti M, Motta GA. Dietary prevention program including whey hydrolysed formula for high risk atopic babies: 0-24 months follow-up. Dev Physiopath Clin 1990;1:131-141.

143°. Lothe L, Lindberg T. Cow's milk whey protein elicits symptoms of infantile colic in colicky formula fed infants: a double-blind crossover study. Pediatrics 1989;83:262-66.

144°. Halken S, Host A, Hansen LG, Osterballe O. Preventive effect of feeding high-risk infants a casein hydrolysate formula or an ultrafiltrated whey hydrolysate formula. A prospective, randomized, comparative clinical study. Pediatr Allergy Immunol 1993;4:173-181.

145°. Vandenplas Y, Hauser B, Van den Borre C, Sacre L, Dab I. Effect of a whey hydrolysate prophylaxis on atopic disease. Ann Allergy 1992;68:419-24.

146°. Vandenplas Y. Atopy at three years in high-risk infants fed whey hydrolysate or conventional formula. Lancet 1992;339:1118.

147°. Halken S, Jacobsen HP, Host A, Holmenlud D. The effect of hypoallergenic formulas in infants at risk of allergic

disease. Eur J Clin Nutr 1996;49 (suppl 1):S77-S83.

148. Kjellman M. Proyecto de un protocolo para la evaluación de los factores de riesgo ambientales, perinatales y genéticos para el desarrollo de la alergia en la infancia. En: Boné J, Lorente F, Morán J eds. Primer workshop internacional "Tópicos en alergia alimentaria". Zaragoza: Milupa sa, 1993.

149°. Beeler MF, Kao YS, Scheer WD. Malabsorption, diarrhea, examination of feces. En: Henry JB ed. Clinical diagnosis and management by laboratory methods.16th Ed. Philadelphia: WB Saunders, 1979.

150°. Siraganian RP, Brodsky MJ. Automated histamine analysis for in vitro allergy testing.I.A method utilizing allergen-induced histamine release from whole blood. J Allergy Clin Immunol 1976;57:525.

151°. Elorza FL, Rubio N, Lizaso M, Malagón F, Dorado ME. Estandarización del test de liberación de histamina. Allergol et Immunopathol 1982;3:221.

152°. Feinstein JM, Berkelhamer JE, Gruszka ME et al. Factors related to early termination of breast-feeding in an urban population. Pediatrics 1986;78:210-215.

153°. Grossman LK, Harter C, Sachs L et al. The effect of postpartum counseling on the duration of breast-feeding in low-income women. Am J Dis Child 1990;144:471-474.

154°. Fomon SJ, Rebouche CH. Hierro. En: Fomon SJ ed. Nutrición del lactante. Madrid: Lavel sa, 1994.

155°. Greer FR. Pediatric calcium needs and metabolism beyond infancy. In:Tsang RC, Mimouni F eds. Calcium nutriture for mothers and children. New York: Raven Press, 1992.

156°. Rico H, Aguado F, Revilla M, Martín FJ, Arribas J.Comparación de la velocidad de transmisión del ultrasonido con la radiometría metacarpiana computada, como medidas de masa ósea. Rev Esp Enf Metab Oseo 1994;3:20-23.

157°. Baran DT, Broadband ultrasound attenuation measurements in osteoporosis. Am J Roentgenol 1991;156:1326-27.

158°. Heaney RP, Avioli LV, Chesnut CH, Lappe J, Recker RR, Brandenburger GH. Osteoporotic bone fragility. Detection by ultrasound transmission velocity. JAMA 1989;261:2986-90.

159°. Kaufman JJ, Einhorn TA. Perspectives ultrasound assessment of bone. J Bone Miner Res 1993;8:517-525.

160°. Herd RJM, Ramalingham T, Ryan PJ, Fogelman I, Blake GM. Measurements of broaddand ultrasonic attenuation in the calcaneous in premenopausal and postmanopausal women. Osteoporosis Int 1992;2:247-251.

161°. Tavakoli MB, Evans JA. Dependence of the velocity and attenuation of ultrasound in bone on the mineral content. Phys Med Biol 1991;36:1529-37.

162°. Lilja G, Dannaeus A, Foucard T, Graff-Lonnevig V, Johansson SGO, Oman H. Effect of maternal diet during late pregnancy and lactation on the development of atopic diseases in infants up to 18 months of age- in vivo results. Clin Exp Allergy 1989;19:473-9.

163°. Lilja G, Dannaeus A, Foucard T, Graff-Lonnevig V, Johansson SGO, Oman H. Effect of maternal diet during late pregnancy and lactation on the development of IgE and egg- and milk- specific antibodies in infants. Clin Exp Allergy 1991;21:195-202.

164°. Rigo J, Salle BL, Putet G, Senterre J. Nutritional evaluation of various protein hydrolysate formulas in term infants during the first month of life. Acta Paediatr 1994;402(suppl):100-104.

165°. 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;71:147-150.

166°. Treem WR. Cólico infantil: punto de vista de un gastroenterólogo pediatra. En: Hageman JR, Davis AT eds. Clínicas Pediátricas de Norteamérica: Cuidados del lactante. México: Interamericana sa, 1994.

167°. Verwimp JJM, Bindels J, Barents M, Heymans HSA. Symptomatology and growth in infants with cow's milk protein intolerance using two different whey-protein hydrolysate based formulas in a Primary Health Care setting. Eur J Clin Nutr 1995;49(suppl 1):S39-S48.

168°. Iacono G, Carroccio A, Montalto G, Cavataio F, Bragion F, Lorello D. Severe infantile colic and food intolerance: a long-term prospective study. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1991;12:332-335.

169°. Taubman B. Parental counselling compared with elimination of cow's milk or soy milk protein for the treatment of infant colic syndrome: a randomized trial. Pediatrics 1988;81:756-761.

170°.Fomon SJ. Leche humana y lactancia materna. En: Nutrición del lactante. Fomon SJ ed. Lavel SA. Madrid 1994:400-414.

171°. Walker-Smith JA. Trastornos relacionados con la alimentación. En: Walker-Smith JA, Hamilton JR, Walker WA eds.

Gastroenterología pediátrica práctica. Madrid: Ergon sa, 1996.

172°. Vandenplas Y, Malfroot A, Dab I. Short-term prevention of cow's milk protein allergy in infants. Immunol All Practise 1989;11:17-24.

173°. Hanifin JM, Lobitz WC Jr. Newer concepts of atopic dermatitis. Arch Dermatol 1977;113:663-670.

174°. Mallet E, Henocq A. Long-term prevention of allergic disease by using protein hydrolysate formula in at-risk infants. J Pediatr 1992;121:S95-S100.

175°. Burks AW, Mallory SB, Williams L, Shirrell M. Atopic dermatitis: clinical relevance of food hypersensitivity reactions. J Pediatr 1988;113:447-451.

176°. Vandenplas Y, Ashkenazi A, Belli D, Boige N, Bouquet J, Cadranel S et al. Recomendación para el diagnóstico y tratamiento del reflujo gastroesofágico en niños: informe del grupo de trabajo para la patología del reflujo gastroesofágico. Eur J Pediatr 1993;152:704-711.

177°. Haydik IB, Schwartz RH, Amonette MS, Witherly SA. Relative allergenicity of milk-derived infant formulas: a basophil histamine release (BHR) study. J Allergy Clin Immunol 1992;89(1):227 Abstr.

178°. Engel P, Mallet A, Sanosa J, Fajos L, García-Calderón PA. El test de liberación de histamina como parámetro diagnóstico y su posible modificación post inmunoterapia específica. Allergol et Immunopathol 1985;13(2):93-100.

179°. Petersen LJ, Mosbech H, Skov PS. Allergen-induced histamine release in intact human skin in vivo assessed by skin microdialysis technique: characterization of factors influencing

histamine releasability. J Allergy Clin Immunol 1996;97:872-9.

180°. Garside P, Steel M, Worthey EA et al. T helper 2 cells are subject to high close oral tolerance and are not essential for its induction. J Immunol 1995;154:5649-5655.

181°. Walter T, De Andraca I, Chadud P et al. Iron deficiency anemia: adverse effects on infant psychomotor development. Pediatrics 1989;84:7-17.

182°. Rossander-Hultén L, Brune M, Sandström B et al. Competitive inhibition of iron absorption by manganese and zinc in humans.Am J Clin Nutr 1991;54:152-156.

183°. Hallberg L, Brune M,Erlandsson M et al. Effect of different amounts nonheme- and heme iron absorption in humans. Am J Clin Nutr 1991;53:112-119.

184°. Cook JD, Morck TA, Lynch SR. The inhibitory effect of soy products on nonheme iron absorption in man. Am J Clin Nutr 1981;34:2622-2629.

185°. Hurrel RF, Lynch SR, Trinidad TP et al. Iron absorption in humans: bovine serum albumin compared with beef muscle and egg white.Am J Clin Nutr 1988;47:102-107.

186°. Calbi M, Scarpellino B, Giacchetti L. Usefulness of neonatal eosinophil count as a marker of atopy?. Pediatr Allergy Immunol 1993;4(2):86-88.

187°. Huang SW, Kao KJ. The relationship between plasma thrombospondin level and the clinical course of atopic dermatitis. Allergy Proc 1993;14(5):357-361.

188°. Suomalainen H, Soppi E, Isolauri E. Evidence for eosinophil activation in cow's milk allergy. Pediatr Allergy Immunol 1994;5(1):27-31.

189°. Greer FR, Searcy JE, Levin RS, Steichen JJ, Steichen-Asche PS, Tsang RC. Bone mineral content and serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in breast-fed infants with an without supplemental vitamin D: one-year follow-up. J Pediatr 1982;100(6):919-922.

190°. Chan GM, Roberts CC, Folland D, Jackson R. Growth and bone mineralization of normal breast-fed infants and the effects of lactation on maternal bone mineral status. Am J Clin Nutr 1982;36:438-443.

191. Cruz MLA. Introduction to infant mineral metabolism. En: Tsang RC, Mimouni F eds. Calcium nutriture for mothers and children. New York: Raven Press, 1992.

192°. Coronel C, Argüelles F, Vazquez MªA, Guisado MªC, Ramírez F, Hevia A, Vazquez MªJ. Mineralización ósea en niños con intolerancia a la lactosa. Influencia de la dieta. Premios Nutrición Infantil Nesté 1994. Barcelona: Nestlé España sa,1994.

193°. Perman JA. Calcium needs and lactose intolerance. En: Tsang RC, Mimouni F eds. Calcium nutriture for mothers and children. New York: Raven Press, 1992.

194°. Bronner F, Salle BL, Putet G, Rigo J, Senterre. Net calcium absorption in premature infants: results of 103 metabolic balance studies. Am J Clin Nutr 1992;56:1037-44.

195°. Yuan YV, Kitts DD. Calcium absorption and bone utilization in spontaneously hypertensive rats fed on native and heat-damaged casein and soya-bean protein. Br J Nutr 1994;71(4):583-603.

196°. Rigo J, Senterre J. Metabolic balance studies and plasma amino acid concentrations in preterm infants fed experimental

protein hydrolysated preterm formulas. Acta Paediatr 1995;405(suppl)98-104.

197°. Chierici R, Gamboni C, Vigi C. Milk formulae for the normal infants.III.Lipids and trace elements. Acta Paediatr 1994;402(suppl):50-56.

198°. Grundy SM. Monounsaturated fatty acids, plasma cholesterol, and coronary disease. Am J Clin Nutr 1987;45:1168-1175.

199°. Ernst JA, Cruse WK, Lemons JA. Metabolic balance studies in premature infants. Clin Perinatol 1995;22(1):177-193.

200°. Brink EJ, Haddeman E, de Fouw NJ, Weststrate JA. Positional distribution of stearic acid and oleic acid in a tryacilglycerol and dietary calcium concentration determines the apparent absorption of these fatty acids in rats.J Nutr 1995;125(9):2379-2387.

201°. Grimble GK, Rees RG, Keohane PP, Cartwright T, Desreumaux M, Silk DBA. Effects of peptide chain length on absorption of egg protein hydrolysates in the normal human jejunum. Gastroenterology 1987;92:136-142.

202°. Rigo J, Salle BL, Cavero E, Richard P, Putet G, Senterre J. Plasma amino acids and protein concentrations in infants fed human milk or a whey hydrolysated formula during the first month of life. Acta Paediatr 1994;83:127-131.

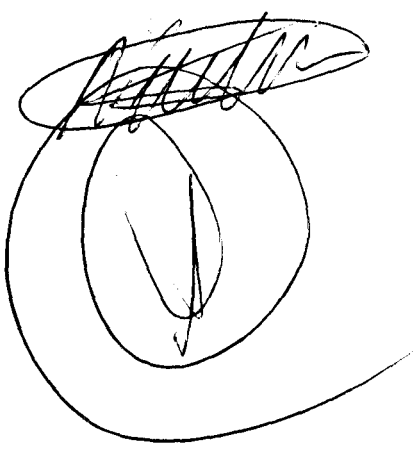
Doctora Espín Jaime

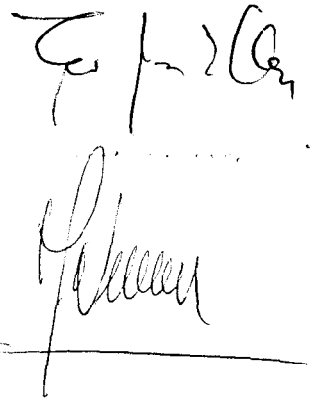
"Valoración Bioquímica y Nutricional de la calidad de una fórmula especial para la prevención de la alergia a las proteínas de leche de vaca"

Apto con mención.

Por unanimidad

15 Sobre 97





BIBLIOTECA