

MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA ALERGIA A LA PROTEÍNA DE LECHE DE VACA EN RECIÉN NACIDOS. REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA.

Revisión sistemática de la literatura años 2015-2025

Realizado por
Dra. Natalia Buitrago Sierra
Dra. Lina Leguizamón López

Tutor temático: MD. Michelle Higuera

Tutor metodológico: MD. Martha Báez

Universidad El Bosque
Facultad Medicina Post grados
Programa Pediatría

Bogotá
Junio del 2025

**UNIVERSIDAD EL BOSQUE-PROGRAMA DE ESPECIALIZACIÓN EN
PEDIATRÍA
TRABAJO DE INVESTIGACIÓN DE POSGRADO**

Dra. Natalia Buitrago Sierra

Universidad El Bosque-Facultad de Medicina

Programa de Especialización en Pediatría

Investigador principal: Planteamiento, redacción y análisis de información

Dra. Lina Leguizamón López

Universidad El Bosque-Facultad de Medicina

Programa de Especialización en Pediatría

Investigador principal: Planteamiento, redacción y análisis de información

Tutor Temático

Dra. Michelle Higuera Carrillo

Gastroenteróloga Pediatra

Directora de Programa Gastroenterología Pediatra Universidad El Bosque

Investigador principal: revisión, redacción y análisis de información

Asesor Metodológico

Dra. Martha Báez

Epidemiología clínica. Universidad el Bosque

Docente de apoyo en la investigación. Apoyo en análisis estadístico

Página de aprobación

Universidad El Bosque

“La Universidad El Bosque, no se hace responsable de los conceptos emitidos por el investigador en su trabajo, solo velará por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia”

Agradecimientos

Agradecemos a Dios y a nuestras familias, por su amor y aliento incondicionales. A nuestros prometidos, amigos y compañeros, por su respaldo y compañía en este camino. A la Doctora Michelle Higuera Carrillo, Gastroenterología Pediátrica y a la Doctora Martha Lucia Báez asesora metodológica, quienes nos apoyaron a partir de su conocimiento y experiencia permitiendo la realización de este trabajo de investigación. A nuestra institución Universidad El Bosque, por la oportunidad de realizar esta investigación

Contenido

Resumen

Abstract

1. Introducción

1.1 Planteamiento del problema

1.2 Justificación

1.3 Objetivos

2. Metodología

2.1 Tipo de estudio y pregunta de investigación

2.2 Métodos de búsqueda

2.3 Criterios de inclusión y exclusión

3. Resultados

3.1 Evaluación y calidad de los estudios

3.2 Extracción de datos

4. Discusión

5. Conclusiones

6. Consideraciones éticas

7. Cronograma de actividades

8. Presupuesto

9. Referencias bibliográficas

10. Anexos

Índice de Tablas

Tabla 1. Pregunta de investigación PICOTD

Tabla 2. Términos MESH

Tabla 3. Criterios de inclusión y exclusión

Tabla 4. Evaluación de sesgo en artículos reporte de casos según JBI critical Appraisal Checklist for case reports

Tabla 5. Evaluación de sesgo en artículos reporte de casos según JBI critical Appraisal Checklist for case series

Tabla 6. Descripción de manifestaciones gastrointestinales, respiratorias y cutáneas asociada a alergia a la proteína de leche de vaca en recién nacidos

Índice de figuras:

Figura 1. Diagrama de flujo PRISMA 2020 para nuevas revisiones sistemáticas que incluyen búsquedas en bases de datos y registros únicamente. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71

Figura 2. Distribución de pacientes a término y pretérmino incluidos en el estudio

Figura 3. Días de vida en el momento de la presentación de los síntomas.

Figura 4. Número de pacientes que presentaron manifestaciones gastrointestinales.

Figura 5. Número y descripción de manifestaciones respiratorias.

Figura 6. Número y descripción de manifestaciones cutáneas.

Lista de Anexos

Anexo 1. Estrategia de búsqueda

Anexo 2. Evaluación de calidad de los estudios: JBI critical Appraisal Checklist for case reports

Anexo 3. Evaluación de calidad de los estudios: JBI critical Appraisal Checklist for case series

Resumen

Introducción

La proteína de leche de vaca es una de las primeras proteínas de origen no humano a la que se exponen los lactantes, por lo que constituye una de las principales alergias alimentarias en esta población. Reconocer las manifestaciones gastrointestinales, respiratorias y dermatológicas en la población neonatal es esencial para un diagnóstico oportuno. A través del estudio se buscó evaluar cuáles son dichas manifestaciones en la población neonatal a término y pretérmino.

Metodología

Se usó la estrategia PICOTD “Población, exposición, comparación, desenlaces, tiempo y diseño del estudio”. Se realizó una revisión sistemática de la literatura disponible entre enero de 2015 hasta marzo de 2025. Evaluando las manifestaciones gastrointestinales, respiratorias y dermatológicas en la población neonatal. Se implementó una lista de términos MeSH para la búsqueda en las bases de datos: PubMed, Scopus, y Ovid con recomendaciones del Manual de Cochrane y las guías PRISMA.

Resultados y discusión

La búsqueda electrónica arrojó 1,230 referencias iniciales. Tras la depuración de duplicados, se eliminan 550 registros. Se revisaron 666 títulos y resúmenes, excluyéndose 632 por falta de pertinencia con los objetivos del estudio. Se seleccionaron 34 artículos para lectura completa, de los cuales 12 fueron excluidos por no cumplir con los criterios de elegibilidad. Finalmente, se incluyeron 22 artículos en la revisión, de los cuales 14 son reportes de casos y 8 series de casos. En los cuales se evidenció que los síntomas gastrointestinales se presentan con mayor frecuencia en la etapa neonatal, en los que se destacan hematoquecia, distensión abdominal y diarrea, seguidos de cutáneos y respiratorios, que, aunque menos frecuentes, pueden presentarse con mayor gravedad.

Conclusiones

La alergia a la proteína de la leche de vaca se caracteriza por una amplia variedad de manifestaciones clínicas. La manifestación más frecuentemente reportada en la literatura en los recién nacidos a término y pretérmino son las gastrointestinales, seguidas de las dermatológicas y respiratorias. El síntoma gastrointestinal más frecuente son las deposiciones con sangre. La mayoría de los recién nacidos con alergia a la proteína de leche de vaca presentan como manifestaciones clínicas más comunes heces con sangre, emesis y distensión abdominal. Se requieren mayores estudios que permitan fortalecer la evidencia estadística en la población neonatal, especialmente en Latinoamérica.

Palabras Clave

Recién nacidos, Neonato, Pretérmino, Alergia proteína leche de vaca, reacciones proteína de leche de vaca.

Abstract

Introduction

Cow's milk protein is one of the first non-human proteins to which infants are exposed, making it one of the most common food allergies in this population. Recognizing gastrointestinal, respiratory, and dermatological manifestations in the neonatal population is essential for timely diagnosis. This study aimed to evaluate these manifestations in term and preterm neonates.

Methodology

The PICOTD strategy was used: Population, Exposure, Comparison, Outcomes, Time, and Study Design. A systematic review of the literature was conducted, covering the period from January 2015 to

March 2025, evaluating gastrointestinal, respiratory, and dermatological manifestations in the neonatal population. A predefined list of MeSH terms was used to search the databases PubMed, Scopus, and Ovid, following the Cochrane Handbook recommendations and PRISMA guidelines.

Results and Discussion

The electronic search yielded 1,230 initial references. After removing duplicates, 550 records were excluded. A total of 666 titles and abstracts were reviewed, of which 632 were excluded due to lack of relevance to the study objectives. Thirty-four articles were selected for full-text review, and twelve were excluded for not meeting the eligibility criteria. In the end, 22 articles were included in the review, 14 case reports and 8 case series. The findings showed that gastrointestinal symptoms were the most frequently reported during the neonatal period, with bloody stools, abdominal distension, and diarrhea being the most common. These were followed by cutaneous and respiratory symptoms, which, although less frequent, can present with greater severity.

Conclusions

Cow's milk protein allergy is characterized by a wide variety of clinical manifestations. The most frequently reported manifestations in the literature for both term and preterm neonates are gastrointestinal, followed by dermatological and respiratory symptoms. The most common gastrointestinal symptom is bloody stools. Most preterm newborns with cow's milk protein allergy present with bloody stools, emesis, and abdominal distension as the most frequent clinical features. Further studies are needed to strengthen statistical evidence in the neonatal population, especially in Latin America.

Keywords

New born, Neonates, Pre term Infant, Cow's milk protein allergy, Food allergies reactions

1. INTRODUCCIÓN

Las proteínas de leche de vaca, son las primeras proteínas de origen no humano a las que se exponen los lactantes, por lo cual, es una de las principales alergias alimentarias en esta población (1,2,3).

La alergia a la proteína de leche de vaca (APLV) hace referencia a la respuesta del sistema inmune posterior a la ingesta de la proteína. En el primer año de vida, su incidencia oscila entre el 2 y el 3 %. En esta patología se presentan manifestaciones de diferentes grados de complejidad, entre las cuales se encuentran reacciones anafilácticas fatales que pueden llevar a la muerte, compromiso respiratorio, cutáneo y gastrointestinal, entre otras, que afectan directamente la calidad de vida de los pacientes y de sus cuidadores (6,7,8,9,10,11).

La alergia alimentaria es un problema de salud emergente, teniendo una implicación en el paciente, padres de familia y cuidadores, dado el impacto biológico, social, psicológico y cultural. Es de gran importancia realizar un diagnóstico temprano a través de la identificación de las manifestaciones clínicas de los diferentes sistemas, con el fin de generar un tratamiento pertinente y oportuno (5,7,8,13).

El estudio actual tiene como objetivo actualizar y analizar las descripciones de las manifestaciones gastrointestinales, respiratorias y dermatológicas con APLV en recién nacidos a término y pretérmino en los últimos 10 años (2015 – 2025).

1.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

La alergia a la proteína de leche de vaca hace referencia a la respuesta del sistema inmune posterior a la ingesta de la proteína. Constituye la alergia alimentaria más frecuente en esta población, tanto en nacidos a término como en pretérmino. (3) En Colombia, los datos epidemiológicos son limitados, de acuerdo a un estudio transversal realizado en Cartagena Bolívar, la prevalencia de alergia a la proteína de leche de vaca en niños menores de dos años es del 1,8 %. (5).

Respecto a las manifestaciones clínicas, pueden presentarse desde el período neonatal, su gravedad depende del mecanismo involucrado ya sea mediados por inmunoglobulina E (IgE), no mediados por IgE y mixto. (2,6,7). Adicionalmente, a menudo afectan múltiples sistemas orgánicos (7,8). Por otro lado, es importante destacar la alta probabilidad de infra diagnóstico así como la de sobrediagnóstico, teniendo en cuenta la variedad de sintomatología, su inespecificidad y los métodos diagnósticos disponibles, ya que estos tienen una baja sensibilidad y baja especificidad. (8) Lo anterior, configura al diagnóstico de la alergia a la proteína de leche de vaca como un reto para el médico en cuanto a su oportuno diagnóstico. (5)

Este estudio , busca analizar en los últimos 10 años (2015- 2025) las descripciones sobre las manifestaciones clínicas de la alergia a la proteína de leche de vaca en recién nacidos a término y pretérmino, cuya importancia radica en mejorar la comprensión de dichas manifestaciones, identificar la presentación de la enfermedad que podría guiar el diagnóstico, fomentar conciencia y educación en torno a la enfermedad en los profesionales de la salud, de esta manera, contribuir a la disminución de morbilidad y mortalidad, así como realizar una actualización del tema.

1.2. JUSTIFICACIÓN:

La alergia a la proteína de leche de vaca presenta una incidencia significativa, con manifestaciones clínicas, entre las cuales las gastrointestinales son las más comunes pero no las únicas, (3,5,7,14,15), se hace evidente la importancia de realizar un diagnóstico oportuno, promoviendo en el personal de salud la sospecha diagnóstica que permita que la APLV se encuentre entre los diagnósticos diferenciales de la práctica clínica y de esta manera establecer un tratamiento en un tiempo adecuado que permita controlar la sintomatología en sus diferentes grados de complejidad y evitar así posibles complicaciones.

Es de gran relevancia que el personal de salud conozca los diferentes síntomas de la enfermedad y el tiempo en el que puede presentarse, ya que esto va a depender del mecanismo implicado en la respuesta de la alergia a la proteína de leche de vaca, teniendo en cuenta que si su mecanismo es mediado por inmunoglobulina E (IgE), los síntomas podrán ser inmediatos y presentarse minutos después de la exposición al alérgeno. De otra parte, si el mecanismo no es mediado por IgE puede manifestarse en horas o días posterior a la exposición (5,6).

El estudio actual, busca analizar en los últimos 10 años (2015- 2025) las descripciones sobre las manifestaciones clínicas de la alergia a la proteína de leche de vaca en recién nacidos a término y pretérmino, cuya importancia radica en mejorar la comprensión de dichas manifestaciones, identificar la presentación de la enfermedad que podría guiar el diagnóstico, fomentar conciencia y educación en torno a la enfermedad en los profesionales de la salud, de esta manera, contribuir a la disminución de morbilidad y mortalidad.

Objetivo

General:

Describir las manifestaciones clínicas de la alergia a la proteína de leche de vaca en recién nacidos a término y pretérmino reportadas en la literatura en los últimos 10 años (2015 – 2025)

Específicos:

1. Describir las manifestaciones gastrointestinales de la alergia a la proteína de leche de vaca en recién nacidos a término y pretérmino reportadas en la literatura
2. Describir las manifestaciones respiratorias de la alergia a la proteína de leche de vaca en recién nacidos a término y pretérmino reportadas en la literatura
3. Describir las manifestaciones piel de la alergia a la proteína de leche de vaca en recién nacidos a término y pretérmino reportadas en la literatura

2. METODOLOGÍA

- *Tipo de Estudio*

Revisión sistemática de acuerdo con las recomendaciones del Manual de la Colaboración Cochrane y el documento fue redactado de acuerdo a las guías preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses (PRISMA). Se plantea la pregunta de investigación: ¿Cuáles son las descripciones en los últimos 10 años (2015 – 2025) de las manifestaciones gastrointestinales, respiratorias y dermatológicas en recién nacidos a término y pretérmino de la alergia a la proteína de leche de vaca?

Se utilizó la estrategia PICOTD (Población, exposición, comparación, desenlaces, tiempo y diseño del estudio). Se incluyeron estudios publicados desde el 1 de enero de 2015 hasta marzo 31 de 2025, en los cuales mencionan neonatos a término y pretérmino de ambos sexos con manifestaciones gastrointestinales, respiratorias y dermatológicas con diagnóstico de alergia a la proteína de leche de

vaca, con el objetivo de identificar como desenlace cual es la manifestación más frecuente reportada en la literatura. (Tabla 1).

Tabla 1. Pregunta PICOTD

Población	Exposición	Desenlaces	Tiempo	Diseño
Neonatos a término y pretérmino	Alergia a la proteína de leche de vaca	Manifestaciones gastrointestinales, respiratorias y dermatológicas	Publicaciones desde el 1 de enero de 2015 hasta Marzo 31 de 2025	Revisión sistemática

- **Métodos de Búsqueda**

Los algoritmos de búsqueda se construyeron a partir de los términos MeSH de acuerdo con las palabras clave de la investigación:

“Recién nacidos, Neonatos a término y pretérmino”, “Alergia a la proteína de leche de vaca”, “Manifestaciones gastrointestinales, respiratorias y dermatológicas “, (Tabla 2).

Posteriormente, se establece la estrategia de búsqueda en las bases de datos: PubMed, Scopus y Ovid: Se utilizaron los siguientes términos MESH registrados en Anexo 1.

Tabla 2. Términos MESH

Neonatos	Alergia a la proteína de leche de vaca	Gastrointestinales	Respiratorias	Dermatológicas
----------	----------------------------------------	--------------------	---------------	----------------

	Alergia	Regurgitación		Sibilancias	Dermatitis
Pre	Alergia	Estreñimiento	Náusea	Estridor	Atopia
término	alimentaria	Vómito		Rinitis	Eczema
A	Reacciones	Dispepsia		Síndrome de heiner	Eczema atopico
término	proteína de	Dolor abdominal		Hemosiderosis	Urticaria
Neonato	leche de vaca	Anorexia		pulmonar inducida por	Prurito Angioedema Anafilaxia
o	Alergia	Sangrado rectal		alimentos	
Recién nacido	proteína de leche de vaca	Saciedad			Dermatitis
		Cólico		Respiratory manifestations	Atopic Eczema
Pre		Enterocolitis inducida por proteínas de leche de vaca		Wheezing, heiner syndrome,	Atopic eczema Urticaria
term	Allergy			Food-induced pulmonary hemosiderosis,	Pruritus
Infant	Food allergy	Gastroenteritis alérgica	Proctocolitis , enteropatía	Rinitis	Angioedema Anaphylaxis
Neonates	Food allergies reactions	Proctocolitis , enteropatía			Shock like reactions
New born.		Esófagitis.			
	Cow's milk	Regurgitation			
		Constipation			
	Cow's milk allergy	Nausea			
		Vomiting			
	Cow's milk allergens	Dyspepsia			
		Abdominal pain	Anorexia		
	Cow's milk protein allergy	Rectal bleeding	Diarrehea		
		cow's milk protein-induced enterocolitis			
		Food protein induced enterocolitis syndrome,			
		Gastroenteritis early society			
		Colic			
		Allergic proctocolitis ,			
		Proctocolitis Enteropathy			
		Esophagitis			

Identificación de los estudios

Los resultados de las búsquedas en las diferentes bases de datos fueron evaluados de manera independiente por los dos investigadores principales, quienes, en primer lugar, revisaron el total de los títulos y resúmenes, para realizar un filtro inicial. Luego se revisó el documento completo, en caso de

discrepancia las dos investigadoras principales evaluaban las razones para no realizar la inclusión del artículo. Finalmente se aplicaron los criterios de selección para identificar los documentos finales a incluir,

- ***Criterios de Inclusión y de exclusión***

Se definieron los siguientes criterios de inclusión: estudios de tipo observacionales, reporte de caso, casos y controles, cohorte, encuestas, corte transversal, y otras revisiones sistemáticas; pacientes neonatos a término y pretérmino con diagnóstico de alergia a la proteína de leche de vaca, estudios que evaluaron las manifestaciones gastrointestinales, respiratorias y dermatológicas, publicados en inglés y español desde el 1 de enero de 2015 hasta marzo 31 del año 2025.

No se incluyeron estudios en pacientes con enfermedades congénitas ni pacientes con patologías gastrointestinales adicionales a la alergia a la proteína de la leche de vaca. (**Tabla 3**).

Tabla 3. Criterios de Inclusión y exclusión

Criterios de inclusión	Criterios de Exclusión
-Estudios de tipo observacionales, reporte de caso, casos y controles, cohorte, encuestas, corte transversal, y otras revisiones sistemáticas -Estudios que evalúan los pacientes neonatos a término y pretérmino con alergia a la proteína de leche de vaca. -Estudios que evalúen manifestaciones gastrointestinales, respiratorias y dermatológicas de la alergia a la proteína de leche de vaca . -Estudios publicados en inglés o español. -Estudios publicados entre el año el 1 de enero de 2015 hasta marzo 31 de 2025.	-Se excluyeron pacientes con enfermedades congénitas. Se excluyeron pacientes con enfermedades gastrointestinales diferentes a la alergia a la proteína de leche de vaca.

3. RESULTADOS

3.1 Evaluación de calidad de los estudios

La calidad de los estudios elegidos fue evaluada utilizando el instrumento de chequeo metodológico para reporte de casos y series de casos mediante la herramienta “JBI critical Appraisal checklist for case

reports y JBI Case Series “por su nombre en inglés debido a que nuestra revisión cuenta con un total de 22 artículos, de los cuales 14 son reportes de casos y 8 series de casos. El resultado obtenido para cada uno de los estudios se encuentra en el anexo 2 y 3 respectivamente.

3.2 Extracción de Datos

Para la extracción de los datos se utilizó una hoja estándar de Microsoft Excel, creada por los investigadores. Las características principales de los estudios incluyen detalles básicos del estudio (autores y tipo de estudio). Adicional se incluyen detalles de la población , tamaño de la muestra, edad gestacional, número de niños con alergia a la proteína de leche de vaca y las manifestaciones gastrointestinales, respiratorias y dermatológicas

- **Control de sesgo de publicación**

El riesgo de sesgo se evaluó utilizando la lista de chequeo del Joanna Briggs institute (JBI) específica para reporte de casos y para serie de casos (Anexo 2 y 3).

Tabla 4. Evaluación de sesgo en artículos reporte de casos según JBI critical Appraisal Checklist for case reports

Autor	Título del estudio	Cumple criterios	No cumple	No aplica
.Demirdöven et al.	Anaphylactic Shock Due to Cow’s Milk Allergy in the Neonatal Period	8	0	0
Ganesh M et al.	Enteropatía apoptótica en un neonato con enterocolitis alérgica	8	0	0
Ilhan O et al.	Urticaria Due to Cow’s Milk Allergy in an Exclusively Breast-fed Newborn	6	0	2
.Peduto et al.	Metabolic acidosis as Food Protein Induced Enterocolitis Syndrome (FPIES) onset in a newborn	8	0	0

.Liu & Turner.	Allergic Colitis With Pneumatosis Intestinalis in an Infant	5	0	3
Ferretti et al.	Early Onset Allergic Proctitis in a Preterm Neonate—A Case Report and Review of the Literature	5	0	3
Nakamura T et al.	A male preterm infant with cow's milk allergy to human milk fortifier showing only severe respiratory symptoms	8	0	0
Takata EM et al.	Alergia a la proteína de la leche de vaca: reporte de un caso infrecuente en el período neonatal	8	0	0
Ortega-Espinosa A et al.	Hematemesis en un neonato con síndrome de Heiner.	8	0	0
Luca Bosa, Stefano et al.	Early onset food protein-induced enterocolitis syndrome in two breastfed newborns masquerading as surgical diseases	8	0	0
.Lu & Zhang.	Food protein-induced enterocolitis syndrome presenting after necrotizing enterocolitis in a preterm neonate	4	3	1
Palanisamy et al.	Unusual Presentation of Cow's Milk Protein Allergy in a Neonate	4	1	3
Hoshi, K, Mukai, et al.	Caso neonatal de sangrado gastrointestinal intrauterino con sospecha de alergia a la leche de vaca o colitis eosinofílica neonatal	8	0	0
Morales Taboada et al.	Gravedad imprevista en un caso de alergia neonatal a la proteína de la leche de vaca	8	0	0

Los criterios determinados por JBI para reporte de casos se evidencian en el Anexo 2.

Tabla 5. Evaluación de sesgo en artículos serie de casos según JBI critical Appraisal Checklist for case series

Autor	Título y diseño del estudio	Cumple criterios	No cumple	No aplica
-------	-----------------------------	------------------	-----------	-----------

.Aktas , Ergenekon, et al.	Diferentes presentaciones de la alergia a la proteína de la leche de vaca durante el período neonatal	7	3	0
.Tesari Crnković et al.	Cow's milk induced proctocolitis in full term dizygotic twin neonates	7	3	0
Lenfestey et al.	Food Protein-Induced Enterocolitis Instead of Necrotizing Enterocolitis?	8	2	0
Makita E et al.	Two Neonatal Cases of Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome With Pale Stool and Transient Biliary Dilatation	7	3	0
Zhao CY et al.	The challenging diagnosis of food protein-induced enterocolitis syndrome	7	3	0
Madala et al.	CMPA presenting as delayed meconium passage with early-onset infant constipation	9	1	0
Lin M et al.	Causes of bloody stools in neonates	7	3	0
Arakoni R, Kamal H, et al.	Very early onset perinatal constipation: Can it be cow's milk protein allergy?	9	1	0

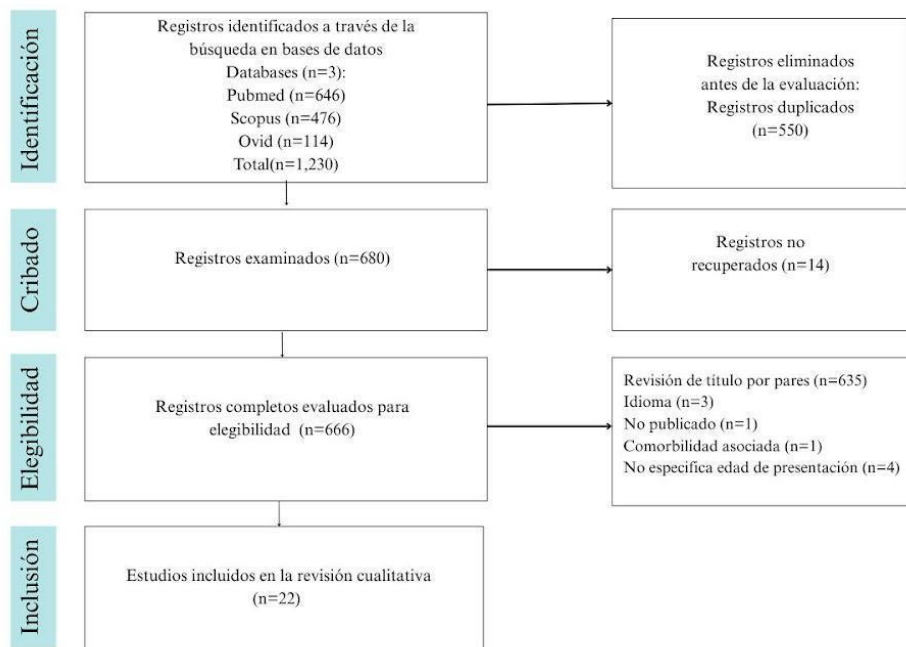
Los criterios determinados por JBI para serie de casos se evidencian en el Anexo 3.

- ***Evaluación y análisis de los datos***

La búsqueda electrónica arrojó 1.230 referencias iniciales. Tras la depuración de duplicados, se eliminaron 550 registros. Se revisaron 666 títulos y resúmenes, excluyéndose 632 por falta de pertinencia con los objetivos del estudio. Se seleccionaron 34 artículos para lectura completa, de los cuales 12 fueron

excluidos por no cumplir con los criterios de elegibilidad. Finalmente, se incluyeron 22 artículos en la revisión (*Figura 1*)

Figura 1. Diagrama de flujo PRISMA 2020 para nuevas revisiones sistemáticas que incluyen búsquedas en bases de datos y registros únicamente. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71



• **Características de los estudios**

Los estudios incluidos se publicaron en los últimos 10 años, entre enero de 2015 a marzo de 2025, de los cuales 14 son reportes de caso y 8 series de casos. No se incluyeron artículos que correspondían a abstracts de congresos, posters presentados en eventos científicos o cartas al editor. En la tabla 4 se describe el título y diseño del estudio.

- **Características de la Población**

Los 22 estudios describieron un total de recién nacidos a término y pretérmino con diagnóstico de alergia a la proteína de leche de vaca, y sus manifestaciones gastrointestinales, respiratorias o cutáneas.

Tabla 6. Descripción de manifestaciones gastrointestinales, respiratorias y cutáneas asociada a alergia a la proteína de leche de vaca en recién nacidos ,

Autor	Título y diseño del estudio	Año de publicación	No Pacientes	Gastrointestinal	Respiratorio	Cutánea
1.Demirdöven et al.	Anaphylactic Shock Due to Cow's Milk Allergy in the Neonatal Period Reporte de caso	2015	1			Anafilaxia, urticaria y eritema general
2.Aktas , Ergenekon, et al.	Diferentes presentaciones de la alergia a la proteína de la leche de vaca durante el período neonatal Serie de caso	2017	5	Sangrado digestivo masivo, distensión abdominal, proctocolitis		Rash general
3.Tesari Crnković et al.	Cow's milk induced proctocolitis in full term dizygotic twin neonates Serie de caso	2017	2	Sangrado digestivo masivo, proctocolitis, distensión abdominal,		
4.Ganesh M et al.	Enteropatía apoptótica en un neonato con enterocolitis alérgica Reporte de caso	2015	1	Hematoquecia, proctocolitis, emesis		
5.Ilhan O et al.	Urticaria Due to Cow's Milk Allergy in an Exclusively Breast-fed Newborn Reporte de caso	2018	1			Rash, eritema general
6.Peduto et al.	Metabolic acidosis as Food Protein Induced Enterocolitis Syndrome (FPIES) onset in a newborn	2018	1	Diarrea		

Reporte de caso						
7.Liu & Turner.	Allergic Colitis With Pneumatosis Intestinalis in an Infant	2018	1	Hematoquecia		
Reporte de caso						
8.Lenfestey et al.	Food Protein–Induced Enterocolitis Instead of Necrotizing Enterocolitis?	2018	5	Hematoquecia, distensión abdominal, emesis		
Serie de caso						
9.Ferretti et al.	Early Onset Allergic Proctitis in a Preterm Neonate—A Case Report and Review of the Literature	2018	1	Hematoquecia		
Reporte de caso						
10.Makita E et al.	Two Neonatal Cases of Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome With Pale Stool and Transient Biliary Dilatation	2019	2	Diarrea, hematoquecia, emesis		
Serie de caso						
11.Nakamura T et al.	A male preterm infant with cow’s milk allergy to human milk fortifier showing only severe respiratory symptoms	2019	1	Sibilancias, IRA, apnea		
Reporte de caso						
12.Takata EM et al.	Alergia a la proteína de la leche de vaca: reporte de un caso infrecuente en el período neonatal	2020	1	Urticaria		
Reporte de caso						
13.Ortega-Espinosa A et al.	Hematemesis en un neonato con síndrome de Heiner.	2021	1	Hematemesis	Hemorragia alveolar, dificultad respiratoria	
Reporte de caso						
14.Luca Bosa, Stefano et al.	Early onset food protein-induced enterocolitis syndrome in two breastfed newborns masquerading as surgical diseases	2019	2	Diarrea, hematemesis, distensión abdominal, emesis		Apnea

Reporte de caso					
15.Lu & Zhang.	Food protein-induced enterocolitis syndrome presenting after necrotizing enterocolitis in a preterm neonate	2021	1	Hematoquecia, hipoactividad intestinal	
Reporte de caso					
16.Palanisamy et al.	Unusual Presentation of Cow's Milk Protein Allergy in a Neonate	2021	1	Distensión abdominal, hematoquecia	
Reporte de caso					
17.Zhao CY et al.	The challenging diagnosis of food protein-induced enterocolitis syndrome	2022	4	Diarrea, hematoquecia, distensión abdominal, hipoactividad intestinal, emesis	Rash perianal y generalizado
Serie de caso					
18.Madala et al.	CMPA presenting as delayed meconium passage with early-onset infant constipation	2022	3	Retraso meconio estreñimiento, emesis	
Serie de caso					
19.Lin M et al.	Causes of bloody stools in neonates	2022	160	Hematoquecia	
Serie de caso					
20.Hoshi, K, Mukai, et al.	Caso neonatal de sangrado gastrointestinal intrauterino con sospecha de alergia a la leche de vaca o colitis eosinofílica neonatal	2023	1	Hematoquecia	
Reporte de caso					
21.Arakoni R, Kamal H, et al.	Very early onset perinatal constipation: Can it be cow's milk protein allergy?	2023	23	Estreñimiento	
Serie de caso					

22.Morales Taboada et al.	Gravedad imprevista en un caso de alergia neonatal a la proteína de la leche de vaca	2023	1	Diarrea, distensión abdominal, emesis
---------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------	------	---	---------------------------------------

Reporte de caso

Figura 2. Distribución de pacientes a término y pretérmino incluidos en el estudio

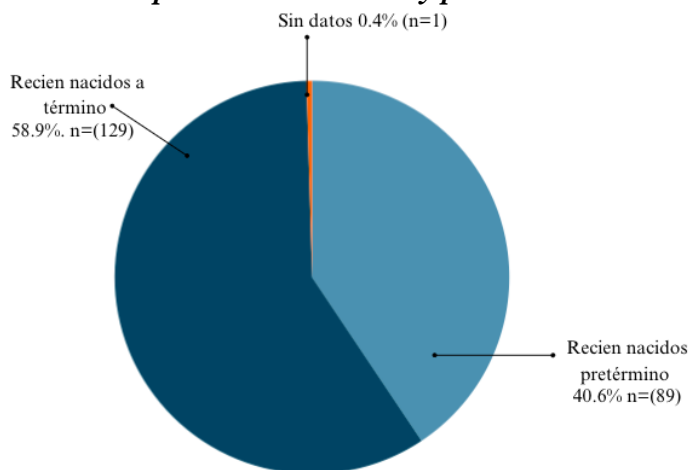


Figura 2. Se describe el número de pacientes a término y pretérmino.

En la figura 2 se evidencia que de los 219 recién nacidos incluidos en la investigación, el 58.9% es decir 129 pacientes tenían antecedente de nacimiento a término, constituyendo la mayoría de ellos. El 40.6% es decir 89 recién nacidos, tenían el antecedente de nacimiento pretérmino, entre los cuales se observó edad gestacional de 26 a 36 semanas. En un caso no se obtuvo información sobre edad gestacional del paciente.

Figura 3. Días de vida en el momento de la presentación de los síntomas

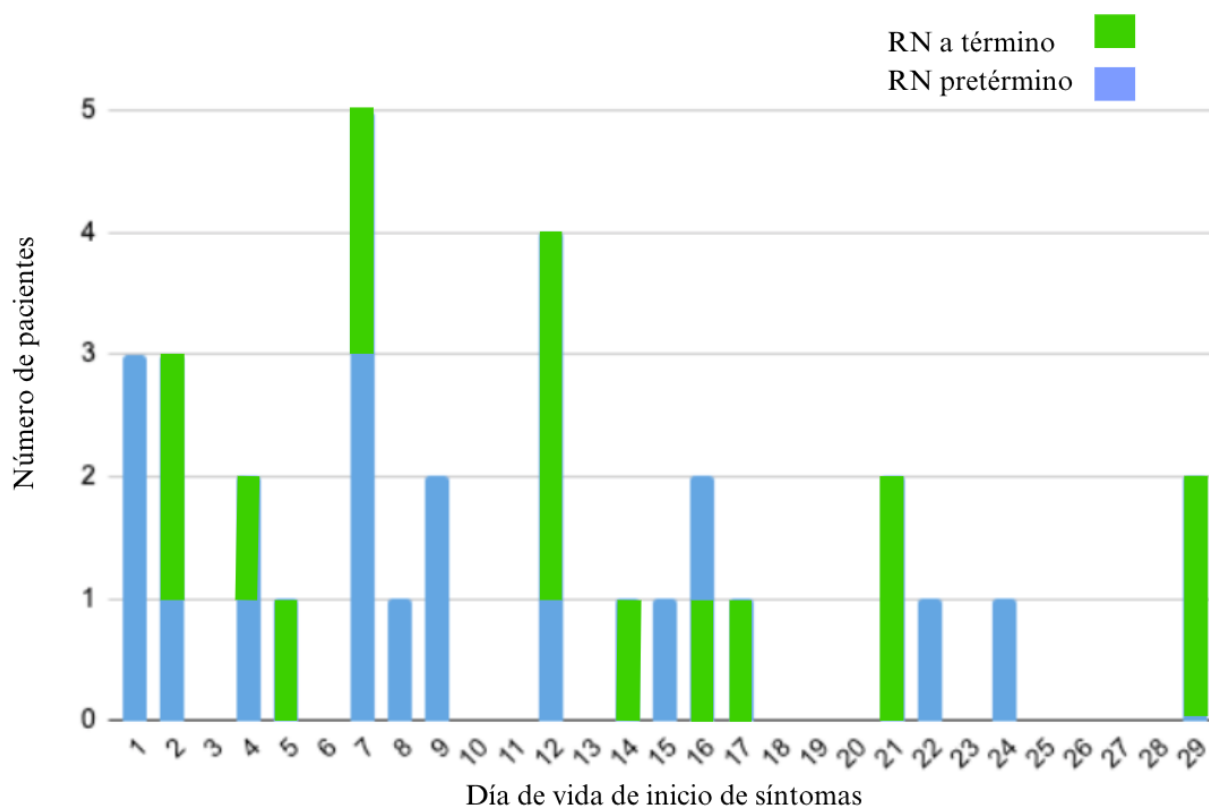
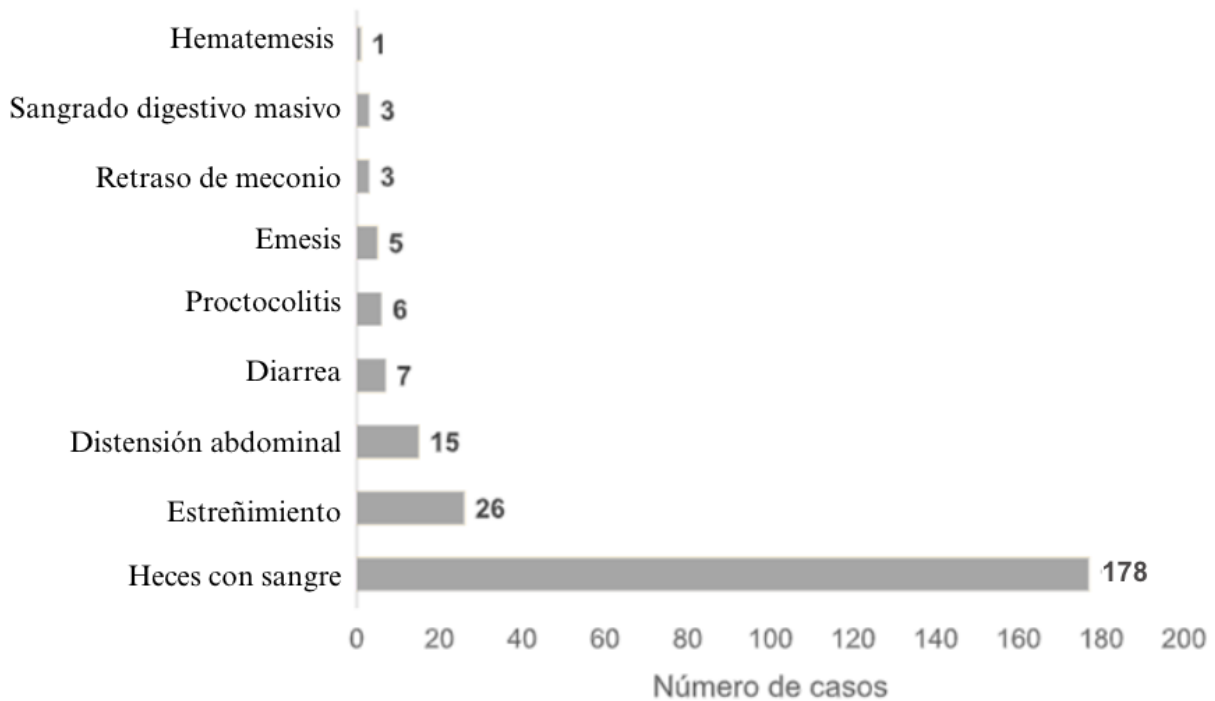


Figura 3. Se describe el día de vida en el que los pacientes presentaron las manifestaciones clínicas de los artículos que lo reportaron n=32.

En cuanto al inicio de los síntomas; en los artículos que especificaron el día de inicio de las primeras manifestaciones clínicas, se evidenció que desde el primer día de vida iniciaron síntomas en 3 de los pacientes recién nacidos a término y desde el segundo día de vida en los pretérmino. Adicionalmente, el 71.8% de los casos iniciaron con sintomatología en los primeros 15 días de vida y el 28.1% restante, entre los 16 y 29 días de vida. Cabe destacar que el 50% de los recién nacidos a término y el 31.2% de los pretérmino, presentaron síntomas en la primera semana después del nacimiento.

Figura 4. Número de pacientes que presentaron manifestaciones gastrointestinales



Se describe el número de pacientes que presentaron cada manifestación gastrointestinal * Se realiza la aclaración que un mismo paciente puede presentar más de un síntoma gastrointestinal.

De los 22 artículos incluidos, 18 estudios reportaron síntomas gastrointestinales, de los cuales se evidencia en mayor frecuencia las heces con sangre en 178 pacientes. Sin embargo, es importante considerar que el estudio con la cohorte más amplia (n=159) se centró únicamente en evaluar la presencia de hematoquecia, lo cual podría establecer un sesgo en la frecuencia reportada de este síntoma.

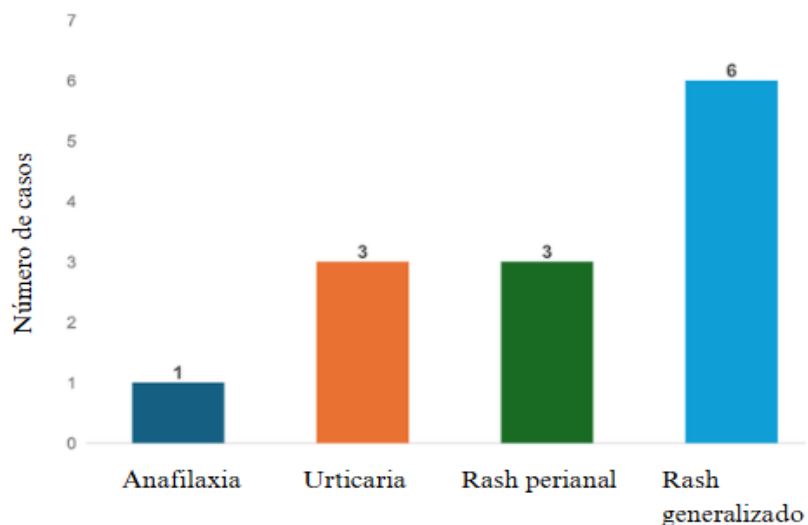
Adicionalmente, otros síntomas como estreñimiento (n=26), distensión abdominal (n=15) y diarrea (n=7), presentan una frecuencia significativa. Seguidos de proctocolitis, emesis, sangrado digestivo masivo y hematemesis con un menor número de reportes.

Figura 5. Número y descripción de manifestaciones respiratorias



En los estudios revisados en la revisión sistemática, tres estudios mostraron manifestaciones respiratorias. El síntoma más frecuente con dos reportes es la apnea y la dificultad respiratoria, seguida del síntoma de insuficiencia respiratoria y sibilancias, todos síntomas inespecíficos y que se comparten en múltiples etiologías, el caso con mayor severidad sintomática es un reporte de la hemorragia alveolar.

Figura 6. Número y descripción de manifestaciones cutáneas



En los estudios revisados en la revisión sistemática, cinco estudios mostraron manifestaciones cutáneas. El síntoma más frecuente dermatológico es el rash generalizado presente en 6 pacientes, seguido de rash perianal y urticaria con 3 pacientes y uno de ellos presentó anafilaxia.

4. DISCUSIÓN

La alergia a la proteína de la leche de vaca es la alergia alimentaria más frecuente en la población pediátrica (1,2), su diagnóstico se realiza mediante la eliminación del antígeno dietario en este caso la proteína de leche de vaca (3, 13). Es una patología que presenta una incidencia alrededor del 2- 7 % a nivel mundial, con reportes entre el 0.34 - 2% en pacientes pretérmino (2,13), sin embargo parece haber un ascenso de la patología a través de los años (2,5,13). Su presentación clínica es variada y por ende poco específica desde síntomas gastrointestinales no mediados por IgE hasta manifestaciones sistémicas mediadas por IgE (6,7, 13).

Existen pocos reportes de alergia a la proteína de leche de vaca en la población neonatal (1,2,3). Por lo anterior se identificó a través de una revisión sistemática de la literatura de los últimos 10 años las manifestaciones gastrointestinales, respiratorias y dermatológicas en la población neonatal. De los 666 artículos completos que se evaluaron, la mayoría se excluyó porque no especificaron la presentación de síntomas en neonatos, lo que podría sugerir que es una población que cuenta con menos estudios de esta patología. De la búsqueda final se obtuvieron 22 artículos, la mayoría de ellos reportes de caso, que presentaban manifestaciones gastrointestinales, respiratorias y dermatológicas.

Según la literatura, la presentación de la enfermedad se da principalmente en recién nacidos a término, en la primera semana de vida, y típicamente el recién nacido prematuro tiene una presentación más tardía alrededor de la segunda semana de vida (1,2,13). A pesar de que no todos los estudios especificaron la

edad exacta de inicio de los síntomas, con los artículos que sí aportan dicha información se obtuvo un total de 32 pacientes, en los cuales se observó que las manifestaciones clínicas comenzaron durante la primera semana de vida, incluso desde el primer día de vida, lo cual fue descrito por Ganesh M et al, Luca Bosa, Stefano et al. y Madala et al (14,15). Lo anterior se puede evidenciar en la Figura 2. Es relevante tener en cuenta que el número reducido de pacientes constituye una limitación para realizar una comparación con los datos reportados en la literatura.

Manifestaciones dermatológicas

La mayoría de los artículos reportó manifestaciones que sugieren ser no mediadas por IgE, más asociadas a compromiso gastrointestinal (1,2). Sin embargo, también se presentan manifestaciones IgE mediadas, especialmente de tipo cutáneo (3). Las manifestaciones cutáneas, aunque menos frecuentes, fueron relevantes. Dentro de la IgE mediadas se incluye un caso de anafilaxia descrito por Demirdöven et al, en el que se observa a un recién nacido a término, el cual a los 16 días de vida, presenta urticaria y choque anafiláctico tras la administración de leche de vaca por primera vez, el autor destaca la importancia de tener en cuenta el antecedente familiar de atopía para considerar la anafilaxia ante síntomas sugestivos de alergia a la proteína de leche de vaca (16).

Manifestaciones gastrointestinales:

Las manifestaciones gastrointestinales fueron las más reportadas, siendo los síntomas predominantes heces con sangre, estreñimiento, dolor abdominal y diarrea. Los cuales hacen parte de un conjunto de síntomas inespecíficos que pueden simular otras patologías graves en el periodo neonatal, dificultando aún más el diagnóstico (1,2). Lo anterior, se encuentra en relación con la literatura que describe el sistema gastrointestinal como el de mayor compromiso (3,7). Es importante considerar que el estudio

con la cohorte más amplia (n= 160) se centró únicamente en evaluar la presencia de heces con sangre, lo cual influye en la frecuencia reportada de este síntoma (5).

Estos síntomas suelen simular otras patologías neonatales graves como la enterocolitis necrotizante, lo cual ha sido reportado también por Lenfestey et al. y Lu & Zhang , quienes describen casos en los que el diagnóstico inicial fue incorrecto(17,18).

Adicionalmente, llama la atención que Madala et al. y Arakoni et al reportan retraso en la presentación de meconio, así como en estreñimiento en esta etapa de la vida evaluada, cuyo diagnóstico diferencial podría asociarse a enfermedad de Hirschsprung, lo anterior sugiere que la presentación de alergia a la proteína de leche de vaca debe considerarse como diagnósticos diferenciales aún en manifestaciones inespecíficas como las descritas (2, 6,15).

Tesari Crnković et al. enfatizan que el sangrado digestivo en la alergia a la proteína de leche de vaca puede ser severo, pero asimismo presenta resolución con la eliminación de la proteína de leche de vaca de la dieta. Describen el caso de gemelos dicigóticos que presentaron sangrado rectal y anemia severa, a los 2 y 9 días de vida respectivamente. Sin embargo, ambos presentaron mejoría clínica tras el cambio a fórmula extensamente hidrolizada (19).

Manifestaciones respiratorias

En la sintomatología respiratoria, aunque fueron menos frecuentes, es importante tener en cuenta que algunas de las manifestaciones tenían implicaciones graves en la salud del paciente, como lo son la insuficiencia respiratoria aguda, las apneas y la hemorragia alveolar. Lo cual fue reportado por Ortega-Espinosa A et al, quien describe la hematemesis en un recién nacido a término que desde el nacimiento recibió lactancia materna y fórmula de leche de vaca, y al mes de vida presentó el tercer episodio de hematemesis, en el cual se realizó angiotomografía toracoabdominal en búsqueda de malformaciones

vasculares, encontrando como hallazgo incidental infiltrados pulmonares correspondientes a hemorragia alveolar difusa. Finalmente confirmándose el diagnóstico de síndrome de Heiner al presentar remisión de los síntomas y hallazgos radiográficos tras el cambio de alimentación a lactancia materna con estricta eliminación de lácteos y derivados en la madre , también llamada dieta de restricción materna y fórmula de aminoácidos (20).

Los hallazgos encontrados en la presente investigación concuerdan con estudios previos que describen la alergia a la proteína de leche de vaca, como una patología clínica subestimada en la población neonatal, por lo que en la mayoría de casos conlleva a tratamientos innecesarios, como lo son el uso de antibióticos, indicación de nada vía oral secundario a un diagnóstico tardío (1,2).

Teniendo en cuenta que la mayoría de los estudios son reportes de caso y serie de casos, su naturaleza representa una limitación para la actual revisión en cuanto a la dificultad para la generalización de los hallazgos. Sin embargo, se aporta evidencia descriptiva sobre el comportamiento clínico de la alergia a la proteína de leche de vaca y su presentación clínica en esta etapa temprana neonatal. Sin embargo, los resultados descritos son de gran utilidad para estudios futuros que permitan análisis cuantitativos.

Por otro lado, llama la atención que la mayoría de los estudios fueron publicados en países fuera de Latinoamérica, lo que sugiere la necesidad de realizar más estudios de este tipo en nuestra población, incentivando investigaciones futuras. En Colombia, no existen datos precisos respecto a la prevalencia de la alergia a la proteína de leche de vaca, lo que refuerza la prioridad de generar estudios con datos locales que permitan ampliar el conocimiento del cuadro clínico en nuestro contexto (2).

Una de las fortalezas de nuestra revisión sistemática es la aplicación de las directrices estratégicas (pregunta PICOTD, estrategia PRIMSA) para su realización. No obstante se evidencia la necesidad de desarrollar estudios de las manifestaciones de la alergia a la proteína de leche de vaca en la población

neonatal, para caracterizar e identificar mejor su presentación, teniendo en cuenta la importancia de obtener un diagnóstico oportuno e implementar pautas de tratamiento que permitan evitar complicaciones y obtener mejoría clínica, así como evitar exámenes y tratamientos innecesarios minimizando el sobrediagnóstico y el infra diagnóstico que repercuten en la salud del paciente, el bienestar de su familiar, así como también tiene implicaciones en la salud pública en cuanto al adecuado uso de los recursos.

5. CONCLUSIONES

La alergia a la proteína de la leche de vaca presenta una amplia variedad de manifestaciones clínicas. La manifestación más frecuentemente reportada en la literatura en los últimos 10 años en los recién nacidos a término y pretérmino ha sido la gastrointestinal, en la actual revisión sistemática se observó en concordancia con la literatura que los síntomas más frecuentes en la población neonatal son los gastrointestinales, entre los cuales se destacan la hematoquecia, la distensión abdominal y la diarrea, seguidos de los cutáneos y los respiratorios, que, aunque menos frecuentes, pueden presentarse con mayor gravedad. Es indispensable que los profesionales del área de la salud realicen una búsqueda activa de los síntomas descritos, incluso desde el primer día de vida, dada su inespecificidad.

Finalmente, se requiere de mayores estudios que permitan fortalecer la evidencia estadística en la población neonatal, especialmente en América Latina.

6. CONSIDERACIONES ÉTICAS

Los investigadores declaran en conjunto que este proyecto representa una idea de investigación original gestada desde el grupo de investigación de Pediatría en conjunto con la asesoría de la Dra. Michelle Higuera, gastroenteróloga pediatra y la Dra. Martha Báez.

Los investigadores no tienen conflictos de interés potenciales o actuales y la financiación de este proyecto corre por cuenta de recursos propios y recursos brindados por la universidad. No se declara conflicto de intereses.

Requiere aval ético (marque con una equis):	SI	NO	Nivel de riesgo ético (marque con una equis):	Investigación sin riesgo	X
		X		Investigación con riesgo mínimo	
				Investigación con riesgo mayor que el mínimo	

Los resultados se enviarán a una revista indexada para su publicación.

7. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

CRONOGRAMA												
Actividad	Meses											
	1er periodo académico				2do periodo académico				3er periodo académico			
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
1.Revisión bibliográfica	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
2.Ejecución de selección de artículos	x	x	x	x								
3.Elaboración de informes parciales					x	x	x					
4.Análisis de los resultados								x	x			

of the Latin American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *Rev Gastroenterol Mex.* 2022 Apr 1;87(2):235–50.

4. Burris AD, Burris J, Järvinen KM. Cow's milk protein allergy in term and preterm infants: Clinical manifestations, immunologic pathophysiology, and management strategies. *Neoreviews.* 2020 Dec 1;21(12):e795–808.

5. Toca M del C, Parisi C, Fernández A, Tabacco O, Zubiri C, Furnes R, et al. Cow's milk allergy: diagnostic process. Expert consensus. *Arch Argent Pediatr.* 2024 Aug 1;122(4).

6. Järvinen KM, Chatchatee P. Mammalian milk allergy: Clinical suspicion, cross-reactivities and diagnosis. Vol. 9, *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology.* 2009. p. 251–8.

7. Wal JM. Bovine milk allergenicity. In: *Annals of Allergy, Asthma and Immunology.* American College of Allergy, Asthma and Immunology; 2004.

8. Coppola S, Carucci L, Oglio F, Di Sarra C, Ozen G, Berni Canani R. Nutritional Strategies for the Prevention and Management of Cow's Milk Allergy in the Pediatric Age. Vol. 15, *Nutrients.* Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2023.

9. Ferretti E, Pilon S, Boland M, El Demellawy D. Early Onset Allergic Proctitis in a Preterm Neonate—A Case Report and Review of the Literature. *Pediatric and Developmental Pathology.* 2019 Mar 1;22(2):152–6.

10. Arakoni R, Kamal H, Cheng SX. Very early onset perinatal constipation: Can it be cow's milk protein allergy? Vol. 29, *World Journal of Gastroenterology.* Baishideng Publishing Group Inc; 2023. p. 4920–6.

11. María Catalina Bagés M, Carlos Fernando Chinchilla M, Catalina Ortiz P, Clara Eugenia Plata G, Enilda Martha Puello M, Óscar Javier Quintero H, et al. Expert recommendations for diagnosis and treatment of cow's milk protein allergy in the Colombian pediatric population. *Rev Colomb Gastroenterol.* 2020 Jan 1;35(1):54–64.

12. Bosa L, Martelossi S, Tardini G, Midrio P, Lago P. Early onset food protein-induced enterocolitis syndrome in two breastfed newborns masquerading as surgical diseases: case reports and literature review. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine.* 2021;34(3):390–4.

13. Madala A, Lure AC, Cheng S, Cheng SX. Case Reports of Cow's Milk Protein Allergy Presenting as Delayed Passage of Meconium With Early Onset Infant Constipation. *Front Pediatr.* 2022 Apr 15;10.

14. Demirdöven M, Keleş E, Gebeşçe A, Yazgan H, Kaya M, Tonbul A. Anaphylactic Shock Due to Cow's Milk Allergy in the Neonatal Period. Vol. 10, *Breastfeeding Medicine.* Mary Ann Liebert Inc.; 2015. p. 341.

15. Lenfestey MW, de la Cruz D, Neu J. Food Protein–Induced Enterocolitis Instead of Necrotizing Enterocolitis? A Neonatal Intensive Care Unit Case Series. *Journal of Pediatrics*. 2018 Sep 1;200:270–3.
16. Lu Y, Zhang ZQ. Food protein-induced enterocolitis syndrome presenting after necrotizing enterocolitis in a preterm neonate: A case report. *Transl Pediatr*. 2021 May 1;10(5):1393–8.
17. Crnković HT, Klarić AŠ, Rajić MT, Kolundžić Z, Drkulec V, Aberle N, et al. Cow’s milk induced proctocolitis in full term dizygotic twin neonates Alergijski proktokolitis na kravlje mlijeko u dizigotnih blizanaca u neonatalnom razdoblju. Vol. 47. 2017.
18. Ortega-Espinosa A, Martínez-Benaiges MÁ, Rojas-Pineda NA, Morfín-Maciel BM. Hematemesis in a newborn baby with Heiner syndrome : A case report. *Rev Alerg Mex*. 2021;68(3):209–13.

10. ANEXOS

ANEXO 1 Estrategia de búsqueda:

Se realizó de forma inicial una lista de términos MESH de acuerdo con las palabras clave de la investigación:

“Recién nacidos, Neonatos a término y pretérmino”, “Alergia a la proteína de leche de vaca”, “Manifestaciones gastrointestinales, respiratorias y dermatológicas “.

Posteriormente, se establece la estrategia de búsqueda en las bases de datos: PubMed, Scopus y Ovid, utilizando los siguientes algoritmos:

Pubmed:

((Infant, Newborn) AND (((((((((((((Milk Hypersensitivity) OR (Milk Hypersensitivities)) OR (Allergy, Milk)) OR (Milk Allergies)) OR (Hypersensitivity, Milk)) OR (Milk Allergy)) OR (Cow's Milk Allergy)) OR (Allergy, Cow's Milk)) OR (Cow Milk Allergy)) OR (Cow's Milk Allergies)) OR (Cows Milk Allergy)) OR (Milk Allergy, Cow's)) OR (Cow's Milk Protein Allergy))) AND (((((((((((((((Laryngopharyngeal Reflux) OR (Gastroesophageal Reflux)) OR (Constipation)) OR (Diarrhea)) OR (Vomiting)) OR (Abdominal Pain)) OR (Colicky Pain)) OR (Hemorrhage, Gastrointestina)) OR (Gastrointestinal Hemorrhages)) OR (Hematochezia)) OR (Hematochezias)) OR (Proctocolitis)) OR (Apnea)) OR (Hemosiderosis, Pulmonary)) OR (Secondary Pulmonary Hemosiderosis)) OR (Hemosiderosis, Secondary Pulmonary)) OR (Pulmonary Hemosiderosis, Secondary)) OR (Respiratory Sounds)) OR (Erythema)) OR (Dermatitis)) OR (Eczema))((Infant, Newborn) AND (((((((((((((((Milk Hypersensitivity) OR (Milk Hypersensitivities)) OR (Allergy, Milk)) OR (Milk Allergies)) OR (Hypersensitivity, Milk)) OR (Milk Allergy)) OR (Cow's Milk Allergy)) OR (Allergy, Cow's Milk)) OR (Cow Milk Allergy)) OR (Cow's Milk Allergies)) OR (Cows Milk Allergy)) OR (Milk Allergy, Cow's)) OR (Cow's Milk Protein Allergy))) AND

((((((((((((((((((Laryngopharyngeal Reflux) OR (Gastroesophageal Reflux)) OR (Constipation)) OR (Diarrhea)) OR (Vomiting)) OR (Abdominal Pain)) OR (Colicky Pain)) OR (Hemorrhage, Gastrointestina)) OR (Gastrointestinal Hemorrhages)) OR (Hematochezia)) OR (Hematochezias)) OR (Proctocolitis)) OR (Apnea)) OR (Hemosiderosis, Pulmonary)) OR (Secondary Pulmonary Hemosiderosis)) OR (Hemosiderosis, Secondary Pulmonary)) OR (Pulmonary Hemosiderosis, Secondary)) OR (Respiratory Sounds)) OR (Erythema)) OR (Dermatitis)) OR (Eczema))

Scopus:

(TITLE-ABS-KEY ("Infant, Newborn" OR "Neonate" OR "Neonatal"))

AND

(TITLE-ABS-KEY ("Milk Hypersensitivity" OR "Milk Hypersensitivities" OR "Allergy, Milk" OR "Milk Allergies" OR "Hypersensitivity, Milk" OR "Milk Allergy" OR "Cow's Milk Allergy" OR "Allergy, Cow's Milk" OR "Cow Milk Allergy" OR "Cow's Milk Allergies" OR "Cows Milk Allergy" OR "Milk Allergy, Cow's" OR "Cow's Milk Protein Allergy"))

AND

(TITLE-ABS-KEY ("Laryngopharyngeal Reflux" OR "Gastroesophageal Reflux" OR "GERD" OR "Constipation" OR "Diarrhea" OR "Vomiting" OR "Abdominal Pain" OR "Colicky Pain" OR "Gastrointestinal Hemorrhage" OR "Gastrointestinal Bleeding" OR "Hematochezia" OR "Proctocolitis" OR "Apnea" OR "Pulmonary Hemosiderosis" OR "Secondary Pulmonary Hemosiderosis" OR "Respiratory Sounds" OR "Wheezing" OR "Stridor" OR "Erythema" OR "Dermatitis" OR "Atopic Dermatitis" OR "Eczema"))

Ovid:

(exp Infant, Newborn/ OR exp Neonatal/)

AND

(exp Milk Hypersensitivity/ OR exp Food Hypersensitivity/ OR exp Milk Proteins/ OR "Milk Allergy".mp. OR "Cow's Milk Allergy".mp. OR "Cow's Milk Protein Allergy".mp. OR "Non-IgE Mediated Food Allergy".mp.)

AND

(exp Gastroesophageal Reflux/ OR exp Constipation/ OR exp Diarrhea/ OR exp Vomiting/ OR exp Abdominal Pain/ OR exp Colic/ OR exp Gastrointestinal Hemorrhage/ OR exp Hematochezia/ OR exp Proctocolitis/ OR exp Apnea/ OR exp Pulmonary Hemosiderosis/ OR exp Respiratory Sounds/ OR exp Wheezing/ OR exp Stridor/ OR exp Erythema/ OR exp Dermatitis/ OR exp Eczema/ OR "Atopic Dermatitis".mp.)

Ç

Anexo 2 Evaluación de calidad de los estudios: JBI critical Appraisal Checklist for case reports

JBI Critical Appraisal Checklist for Case Reports

Reviewer _____ Date _____
Author _____ Year _____ Record Number _____

	Yes	No	Unclear	Not applicable
--	-----	----	---------	----------------

- | | | | | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 1. Were patient’s demographic characteristics clearly described? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 2. Was the patient’s history clearly described and presented as a timeline? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 3. Was the current clinical condition of the patient on presentation clearly described? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 4. Were diagnostic tests or assessment methods and the results clearly described? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 5. Was the intervention(s) or treatment procedure(s) clearly described? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 6. Was the post-intervention clinical condition clearly described? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 7. Were adverse events (harms) or unanticipated events identified and described? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 8. Does the case report provide takeaway lessons? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

Overall appraisal: Include Exclude Seek further info

Comments (Including reason for exclusion)

Anexo 3. Evaluación de calidad de los estudios: JBI critical Appraisal Checklist for case series

JBI Critical Appraisal Checklist for Case Series

Reviewer _____ Date _____

Author _____ Year _____ Record Number _____

	Yes	No	Unclear	Not applicable
• Were there clear criteria for inclusion in the case series?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Was the condition measured in a standard, reliable way for all participants included in the case series?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Were valid methods used for identification of the condition for all participants included in the case series?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Did the case series have consecutive inclusion of participants?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Did the case series have complete inclusion of participants?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Was there clear reporting of the demographics of the participants in the study?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Was there clear reporting of clinical information of the participants?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Were the outcomes or follow up results of cases clearly reported?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Was there clear reporting of the presenting site(s)/clinic(s) demographic information?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Was statistical analysis appropriate?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Overall appraisal: Include Exclude Seek further info

Comments (Including reason for exclusion)
