

## ALERGIA A LA PROTEÍNA DE LECHE DE VACA NO MEDIADA POR IGE. SÍNDROME DE ENTEROCOLITIS INDUCIDA POR PROTEÍNAS ALIMENTARIAS (FPIES)

### ATENCIÓN PRIMARIA:

Elba Adrada Trujillo, Julia Álvarez Gómez, M<sup>a</sup> Laura Casado Sánchez, María Ángeles de Pando Bravo, Basilia Pérez López.

### ATENCIÓN ESPECIALIZADA:

Josefa Barrio Torres, Iván Carabaño Aguado, Miguel Ángel Carro Rodríguez, Raquel Checa Rodríguez, María Luz Cilleruelo Pascual, Sonia Fernández Fernández, María Rosa del Fresno Valencia, Jenny Gómez Salazar, Luís Grande Herrero, Carolina Gutiérrez Junquera, Myriam Herrero Álvarez, Encarna Lancho Monreal, Carmen Miranda Cid, Cristina Pérez Fernández, Ana Isabel Rayo Fernández, Gloria Rodrigo García, Enriqueta Román Riechmann, Ana Isabel Ruiz Díaz, Enrique Salcedo Lobato, Rafael Sánchez-Nebreda Arias, Pedro Urruzuno Tellería, Germán Valero Pérez.

## Introducción

La alergia alimentaria es una patología en aumento en las últimas décadas. La **alergia a proteínas de leche de vaca (APLV)** supone una de las alergias alimentarias más frecuentes en niños pequeños, dado que las proteínas de leche de vaca (PLV) son uno de los primeros antígenos alimentarios con los que el niño tiene contacto.

Puede haber distintos mecanismos inmunológicos involucrados en la reacción alérgica, pero este protocolo se centrará en el tipo **no mediado por inmunoglobulina E** (APLV no mediada por IgE, antes llamado intolerancia a PLV). En este documento se tratarán conceptos clásicos como la enteropatía y la proctocolitis, y se hará mención especial a otros más nuevos como el **FPIES (síndrome de enterocolitis inducido por proteínas de la dieta, siglas en inglés de Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome)**. El diagnóstico será clínico, siendo la sospecha y la prueba de exclusión-provocación fundamentales para el mismo.

## Epidemiología

La prevalencia de la alergia alimentaria es mayor en países industrializados y afecta más a niños que a adultos. Los alimentos que se encuentran más frecuentemente implicados son: leche, huevo, soja, trigo, cacahuetes, nueces, semillas, pescados y mariscos.

Existe disparidad en la estimación de la prevalencia debido al uso de distintos criterios diagnósticos, incluidos criterios médicos subjetivos, así como diferencias según los países, etnias y estado socioeconómico.

## Conceptos

- Una **reacción adversa a los alimentos** es cualquier respuesta clínicamente anormal que se pueda atribuir a la ingestión, contacto o inhalación de un alimento, de sus derivados o de un aditivo contenido en el mismo (**Figura 1**).

- Se define **alergia a alimentos** como la reacción de hipersensibilidad a alimentos **mediada inmunológicamente** y que es reproducible tras la exposición a un alimento dado, independientemente del mecanismo inmunológico que lo produzca (mediado por IgE, mediado por IgG, inmunocomplejos...), siendo importante el mecanismo de memoria y la reproductibilidad de la sintomatología con su ingesta.

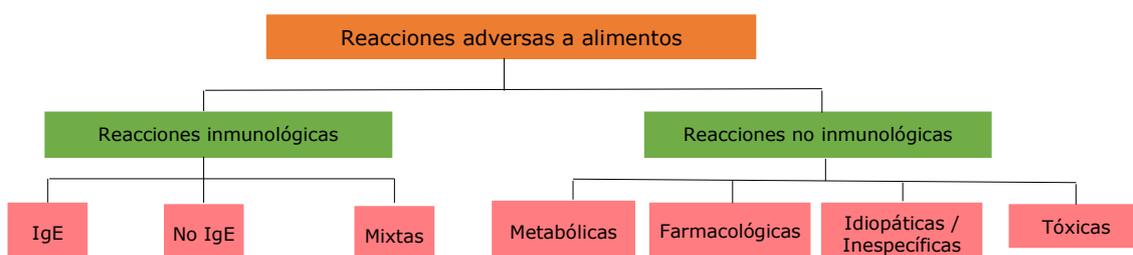
La alergia alimentaria **se define por la reacción clínica** ante un alimento. En el caso de la alergia mediada por IgE puede haber buena tolerancia a un alimento a pesar de la presencia

de IgE específica frente al mismo, incluso con niveles moderados y altos, sin necesidad de excluirlo de la dieta.

Los **alérgenos** son proteínas, normalmente muy abundantes en el alimento, que contienen epítomos capaces de inducir una respuesta inmune.

- La **anafilaxia** es una reacción mediada por IgE de hipersensibilidad generalizada o sistémica grave con **riesgo vital**.

- Por otra parte, la **intolerancia a los alimentos** es la **reacción no inmunológica** que incluye procesos metabólicos, tóxicos, farmacológicos y de mecanismo indefinido.



**Figura 1:** Reacciones adversas a alimentos

## Clasificación

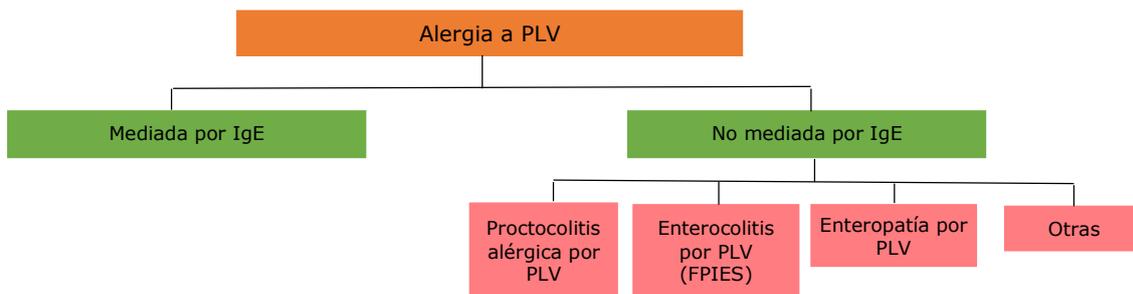
Las reacciones alérgicas a PLV se clasifican según su fisiopatología en (**Figura 2**):

**1. Reacciones mediadas por IgE (inmediatas):** comienzan rápidamente, de minutos a 2 horas tras la ingesta. Son el resultado de una respuesta de hipersensibilidad de tipo I a una o más PLV, principalmente caseína, alfa-lactoalbúmina y beta-lactoglobulina, en la que los mastocitos tisulares y los basófilos circulantes liberan histamina, entre otros mediadores. Los signos y síntomas cutáneos son los más frecuentes, seguidos por las manifestaciones gastrointestinales y respiratorias, con afectación cardiovascular en los casos más graves.

**2. Reacciones no mediadas por IgE (tardías):** la sintomatología aparece horas o semanas después de la ingesta. Se producen por otros mecanismos inmunológicos, como reacciones de hipersensibilidad de tipo III, con formación de inmunocomplejos y activación del complemento, y tipo IV, mediadas por linfocitos T. Incluyen un espectro variado de trastornos que afectan fundamentalmente al tracto gastrointestinal; los más frecuentes son: **proctocolitis alérgica por PLV, enterocolitis por PLV (conocida como FPIES) y enteropatía por PLV.**

Se englobarían aquí también trastornos digestivos menores como el **reflujo gastroesofágico**, el **estreñimiento** y los **cólicos del lactante** por PLV, así como otros extremadamente raros como el **síndrome de Heiner** (hemosiderosis pulmonar) y la **anemia ferropénica** por PLV.

En la actualidad se considera también la **esofagitis eosinofílica** como una reacción no mediada por IgE.



**Figura 2:** Tipos de reacciones alérgicas a PLV

## Clínica

La APLV no mediada por IgE afecta fundamentalmente al aparato digestivo produciendo inflamación, dismotilidad o combinación de ambas. Se trata de una respuesta retardada, con aparición de los síntomas gastrointestinales más allá de la primera hora tras la exposición.

Las manifestaciones clínicas pueden ser inespecíficas y variables en el tiempo. Predominan síntomas o signos como: vómitos, aumento de las regurgitaciones, episodios de irritabilidad tipo cólico, rechazo del alimento, diarrea, estreñimiento, eritema perianal, estancamiento pondero-estatural y sangre en las heces, que obligan a realizar diagnósticos diferenciales entre las formas menores y los siguientes trastornos funcionales (criterios ROMA IV): regurgitaciones del lactante, cólico del lactante, diarrea funcional y estreñimiento funcional.

### 1. Formas clínicas digestivas típicas:

- Proctocolitis asociada a PLV:** se manifiesta por la presencia de sangre roja en las heces normales o blandas de un niño por lo demás sin signos de enfermedad. De aparición en los primeros meses de la vida, se da sobre todo en niños amamantados, aunque también puede afectar a lactantes alimentados con fórmula.
- Enteropatía por PLV:** se caracteriza por un cuadro de vómitos y diarrea que puede evolucionar a malabsorción con afectación de la curva ponderal, pudiendo desarrollar una enteropatía pierde-proteínas. Aparece en los primeros 9 meses de vida, típicamente en las primeras semanas tras la introducción de PLV.
- Síndrome de enterocolitis inducida por PLV (FPIES por PLV):** cuadro especialmente grave. Se manifiesta en forma de vómitos intensos con o sin diarrea posterior, con o sin sangre y distensión abdominal. Puede acompañarse de hipotensión y conducir a una deshidratación con acidosis metabólica y shock. Se suele presentar en el primer año de vida. La forma crónica es clínicamente similar a la enteropatía.

**2. Otras formas digestivas:** manifestaciones menos definidas que han sido relacionadas con la alergia a PLV y entre las que se encuentran:

- Estreñimiento:** en un estudio inicial en niños con estreñimiento crónico idiopático a los que se indicó una dieta exenta de PLV se observó que un alto porcentaje mejoraba con ello, con recaída tras su reintroducción. Los estudios posteriores han aportado resultados controvertidos. Actualmente se admite un tratamiento de prueba con una fórmula con PLV extensamente hidrolizadas en lactantes estreñidos que no responden a las medidas habituales.
- Reflujo gastro-esofágico (RGE):** se ha descrito asociación de la enfermedad por RGE con APLV en más del 30% de los casos (16-42%). Ambas entidades comparten algunos síntomas y la edad de presentación, lo que sugiere una interrelación entre ellas. Por otra parte, la APLV puede imitar o agravar los síntomas de RGE grave.

- c. **Cólicos del lactante:** en estudios realizados en niños alimentados con fórmula y con cólicos graves, se ha descrito una respuesta favorable tras dieta exenta de PLV y empeoramiento de nuevo tras la prueba de provocación, estimándose que aproximadamente un 15-25% de pacientes mejoran tras la eliminación de dichas proteínas.

## Diagnóstico

La historia clínica detallada y la exploración física permiten realizar el diagnóstico de sospecha de APLV. Solo en algunos casos seleccionados se realizarán pruebas complementarias durante el seguimiento de estos pacientes.

### 1. Historia clínica, se valorará especialmente:

- Antecedentes familiares y personales de atopia para establecer el riesgo.
- Relación entre los síntomas y la exposición al alimento.
- Tiempo transcurrido entre el contacto o la ingesta del alimento y la aparición de los síntomas.
- Características y gravedad de los síntomas para poder clasificar el cuadro en leve-moderado o grave.
- Edad de comienzo.
- Historia nutricional y dietética completa
- Factores asociados o desencadenantes.

### 2. Exploración física completa con especial interés en:

- Valoración del estado nutricional, muy importante en los casos de alergia alimentaria múltiple.
- Búsqueda de signos de atopia: lesiones de dermatitis atópica, pliegue de Dennie-Morgan, lengua geográfica, surco nasal transversal, etc.

Recientemente un grupo de expertos europeos ha descrito un score clínico, el CoMiSS (Cow milk Score Symptoms), con los síntomas más comunes que se pueden atribuir a la APLV no IgE mediada (**Anexo 1**). Este score pretende ser una herramienta que ayude a los médicos de atención primaria en el diagnóstico clínico de sospecha de APLV. No sustituye a la exclusión y provocación oral, proponiendo realizar prueba de exclusión de PLV en niños con puntuaciones elevadas (>12). También puede ser útil en la cuantificación de la respuesta a una intervención terapéutica.

**La herramienta diagnóstica más importante para descartar o confirmar la alergia alimentaria es la provocación oral.**

**3. Prueba de exclusión y de provocación:** Ante la sospecha diagnóstica de APLV no mediada por IgE **es necesario realizar una prueba de exclusión** del alimento sospechoso y después una **provocación oral**. El diagnóstico de alergia se realizará si los síntomas desaparecen bajo eliminación y reaparecen inequívocamente con la reintroducción del alimento (**Algoritmo 1**). En la mayoría de los casos se podría realizar en el ámbito de atención primaria.

- **Exclusión:**
  - En el caso de niños con **síntomas leves a moderados**, se recomienda continuar la lactancia materna en caso de niños con lactancia exclusiva, pero eliminando de la dieta de la madre las PLV. En el caso de niños alimentados con leche materna que comienzan la sintomatología coincidiendo con la introducción de fórmula, no es necesario hacer cambios en la dieta de la madre si siguen con lactancia materna. En caso de niños alimentados con fórmula se sustituirá por una fórmula extensamente hidrolizada (FEH).
  - Los tiempos para valorar la respuesta clínica tras la exclusión serán: 1-5 días en formas agudas (FPIES y vómitos), 1-2 semanas en caso de eccema o sangrado digestivo y 2-4 semanas en caso de estreñimiento, diarrea y afectación del estado nutricional.

- La dieta se mantendrá hasta la total normalización clínica, no debiendo prolongarse durante más de 6 semanas. Se recomienda un tiempo de exclusión total previo a la provocación diagnóstica de 2 semanas en casos leves-moderados y en caso de proctocolitis alérgica y dermatitis atópica, durante 4 semanas
  - Si el niño no mejora, se considerarán otros diagnósticos (si está alimentado con lactancia materna de forma exclusiva valorar exclusión de otras proteínas alimentarias como huevo o soja).
  - En el caso de niños con **síntomas graves de APLV** debe referirse a Gastroenterología Pediátrica y mientras tanto iniciar la dieta de exclusión (ver **Algoritmo 1**).
- **Provocación:**
    - Si el tiempo de exclusión no supera las 6 semanas ésta puede realizarse en domicilio con cantidades progresivamente crecientes. Si se supera este tiempo de exclusión, la provocación debe realizarse en medio hospitalario.
    - Deberá posponerse si el niño presenta un proceso intercurrente.
    - Si el lactante está alimentado exclusivamente con leche materna, se reintroduce una toma diaria de PLV en la dieta materna durante una semana. Si no hay síntomas, se aumentan progresivamente las PLV en la dieta.
    - Si el lactante está alimentado con fórmula, se sustituye cada día una medida de fórmula especial en al menos 2 de las tomas por fórmula normal de lactantes, dejando el resto de esas tomas y las demás tomas completas con FEH. Si no hay síntomas, se sustituirá un biberón más al día hasta haber completado todas las tomas.
    - No debe introducirse al mismo tiempo un alimento nuevo en la dieta del niño.
    - Se recomienda un periodo de observación de 4 semanas, en el que, si aparecen los síntomas, se habrá llegado al diagnóstico. Si no reaparecen los síntomas, se debería replantear el diagnóstico inicial.

**4. Pruebas complementarias:** no están indicadas de forma rutinaria, salvo sospecha de mecanismo mediado por IgE o duda diagnóstica.

- a. **IgE total en suero:** informa exclusivamente de la existencia o no de mecanismo atópico. Los valores normales van aumentando con la edad y tienen una amplia variabilidad.
- b. **IgE específica a leche y sus fracciones** (caseína,  $\beta$  lactoglobulina,  $\alpha$  lactoalbúmina) determinada a nivel sérico mediante CAP (inmunoenzimología): se considera positivo un título  $\geq 0,35$  kU/l.
- c. **Pruebas cutáneas:** se realizan mediante prick-test, que se considera positivo si la lectura de la pápula a los 15 minutos es igual o superior a 3 mm respecto al control negativo. El paciente no debe recibir tratamiento con antihistamínicos ni estar en tratamiento tópico con corticoides. No existe límite de edad para su realización; en los niños más pequeños la sensibilidad es baja pero su positividad es muy específica. En los niños mayores el valor predictivo negativo es muy elevado, mientras que el valor predictivo positivo está en torno al 50%.
- d. **Pruebas epicutáneas:** la prueba del parche (patch-test) estudia las reacciones de tipo retardado. Consiste en poner en contacto el alimento con la piel y ocluir durante 48 horas. Se hace una lectura a los 20 minutos, a las 72 y 96 horas de la desoclusión. Se considera positivo si se produce eccema, eritema, induración o pápulas, lo que orientaría al diagnóstico de APLV, aunque su sensibilidad en algunos estudios puede ser inferior al 20%.
- e. **Endoscopia y biopsia:** No es necesaria para el diagnóstico de APLV no mediada por IgE, aunque puede ser de utilidad en el diagnóstico diferencial con otras entidades.

## Tratamiento y seguimiento

En la APLV no mediada por IgE es preciso retirar todos los derivados de PLV de la alimentación del niño o lactante. Debe evitarse también el uso de leche de otros mamíferos (cabra, oveja...) por la alta frecuencia de reactividad cruzada. La mayor parte de los niños con APLV toleran el consumo de carne de ternera y otros bóvidos, por lo que a menos que se demuestre clínica en relación con su consumo no es necesario evitarlos.

### 1. Forma de exclusión

Al igual que el proceso diagnóstico, la forma de exclusión del alérgeno (PLV) dependerá del tipo de alimentación del lactante y de su presentación clínica (**Algoritmo 1**).

a. **Pacientes alimentados con leche materna exclusiva.**

Deben retirarse la leche de vaca y derivados de la dieta materna. De rutina no es necesario que las madres restrinjan alimentos que contengan o puedan contener trazas.

Mientras se mantenga la lactancia materna, debe indicarse a la madre suplementación con 1000 mg de calcio + 10 mcg (400 UI) de vitamina D diarios. Debemos ofrecer un adecuado asesoramiento respecto a otras fuentes de alimentos (ver **anexo 2**) que permitan la cobertura de sus necesidades nutricionales (los requerimientos de calcio durante la lactancia son de aproximadamente 1200-1300 mg al día).

b. **Pacientes con formas leves-moderadas y alimentados con fórmula (suplementación o alimentación completa).**

Debe sustituirse la fórmula para lactantes por una fórmula especial con modificación proteica para que pueda ser tolerada, siendo de primera elección las fórmulas extensamente hidrolizadas. No es necesario excluir PLV en dieta materna en caso de que los síntomas se desencadenen al iniciar la fórmula.

c. En **pacientes con formas graves** (enteropatía con fallo de medro, hipoproteinemia y anemia graves; sangrado rectal con inestabilidad hemodinámica...) alimentados con fórmula, debe indicarse una fórmula elemental a base de aminoácidos libres. También estaría indicado una fórmula elemental en los casos con fuerte sospecha de APLV y que no responden a la fórmula extensamente hidrolizada.

### 2. Tratamiento nutricional.

Teniendo en cuenta las características anteriores, así como la edad y la sintomatología del paciente, debe elegirse la fórmula más adecuada. El origen proteico utilizado habitual es la leche de vaca (caseína, proteínas séricas o una mezcla de ambas), aunque también pueden utilizarse otras fuentes (soja, colágeno, arroz). El grado de hidrólisis suele ser menor en las de origen no lácteo, por su menor alergenicidad. Existen disponibles en el mercado 3 tipos de fórmulas para el tratamiento de los lactantes con APLV:

a. **Hidrolizados de PLV.**

La reducción del peso molecular durante la proteólisis se asocia con una disminución de la alergenicidad, pero también de la palatabilidad. Estos procedimientos alteran el transporte de pequeños péptidos y de aminoácidos, por lo que la absorción de nitrógeno es cuestionable y las concentraciones de algunos aminoácidos esenciales son menores. Además, los hidrolizados tienen una influencia sobre las hormonas gastrointestinales, por lo que el tiempo de tránsito es distinto, dando lugar a deposiciones líquidas y verdosas. Por todos estos motivos, las fórmulas hidrolizadas deben ser utilizadas cuidadosamente y en niños seleccionados.

Según el grado de hidrólisis de las proteínas los hidrolizados se clasifican en:

- **Hidrolizados de bajo grado o parcialmente hidrolizados (FPH):** contienen una cierta proporción de proteína intacta por lo que NO están indicadas en la APLV.

- **Hidrolizados de alto grado o fórmulas extensamente hidrolizadas (FEH):** en ellas las proteínas están modificadas mediante hidrólisis enzimática, tratamiento térmico y ultrafiltración, para obtener péptidos de bajo peso molecular (<3000 daltons) con lo que se consigue una reducida antigenicidad, aunque no nula. Existe mayor experiencia con hidrolizados de caseína, aunque el aminograma de una mezcla de caseína y seroproteínas se parece más al de la leche materna.

También puede modificarse su contenido en hidratos de carbono y grasas. La mayoría tienen como hidratos de carbono polímeros de glucosa o dextrinomaltoza, aunque algunas contienen lactosa que mejora la palatabilidad. La sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición pediátricas (ESPGHAN) no recomienda la retirada de lactosa en todos los casos de APLV, sólo en aquellos en los que se sospeche una intolerancia secundaria a la lactosa (por ejemplo, en la enteropatía con diarrea grave).

El contenido lipídico puede modificarse fundamentalmente añadiendo triglicéridos de cadena media (MCT), útil en casos de malabsorción. Además, en la última normativa europea que regula la composición de los preparados para lactantes (Reglamento Delegado (UE) 2016/127) se indica la adición obligatoria de ácido docosahexaenoico (DHA) en todos los sucedáneos de leche materna, siendo de aplicación obligatoria en el caso de los hidrolizados de proteínas a partir del 22 de febrero de 2021.

Están suplementadas con vitaminas y oligoelementos. Nutricionalmente se consideran adecuadas y se alcanza un patrón de crecimiento con parámetros bioquímicos similar al de los niños alimentados con lactancia materna o fórmula convencional.

Las principales características de las fórmulas extensamente hidrolizadas disponibles en España se resumen en el **Anexo 3**.

Son las fórmulas de elección en casos de alergia leve-moderada. Se deben usar siempre en los lactantes menores de 6 meses y en los casos de sintomatología digestiva a cualquier edad. Los péptidos pueden ser digeridos por los enzimas del enterocito incluso en pacientes desnutridos. Las principales desventajas son su mal sabor, que puede provocar rechazo de la alimentación y disminución de la ingesta, y su precio elevado.

Existe limitada evidencia de que la adición de probióticos a las fórmulas hidrolizadas favorezca la adquisición de tolerancia.

- **Fórmulas elementales:** en ellas están modificados todos los principios inmediatos. La fracción proteica está compuesta por aminoácidos, por lo que se consideran alimentos no alergénicos. Además, los hidratos de carbono se aportan en forma de polímeros de glucosa y las grasas como mezclas de triglicéridos de cadena media y larga. También están suplementadas con vitaminas y oligoelementos. Los estudios demuestran que son nutricionalmente adecuadas. Las características de las fórmulas elementales disponibles se resumen en el **Anexo 4**.

La principal indicación son los pacientes con sintomatología alérgica persistente a pesar de tratamiento con fórmulas extensamente hidrolizadas. Su composición elemental hace que sean fácilmente digeribles, lo que las hace muy útiles en casos de patología gastrointestinal grave (enteropatía sensible a PLV, FPIES...) o en el contexto de niños con alergias alimentarias múltiples. Los principales inconvenientes son el mal sabor, la elevada osmolaridad y el elevado precio, por lo que sus indicaciones son bastante restringidas.

#### **b. Fórmulas de soja.**

Las proteínas se obtienen a partir del extracto purificado de este vegetal. Son proteínas enteras, sin hidrólisis, por lo que conservan su capacidad antigénica. La ESPGHAN y la Academia Americana de Pediatría (AAP) reconocen que solo alrededor del 10-14% de los lactantes con alergia mediada por IgE también reaccionará a la soja, pero esta cifra parece ser

mucho mayor en los lactantes con alergia no mediada por IgE (25–60%), sobre todo los menores de 6 meses. No contienen lactosa y los hidratos de carbono están constituidos por dextrinomaltoza o polímeros de glucosa. Las grasas que contienen son una mezcla de aceites vegetales de soja, girasol y coco. Las características de las fórmulas de soja disponibles se resumen en el **Anexo 5**.

Las proteínas de soja presentan varios inconvenientes desde el punto de vista nutricional. El aminograma no es el ideal, pues es deficitario en metionina, taurina y carnitina, por lo que las fórmulas están suplementadas con estos aminoácidos. Además, contienen fitatos, que pueden afectar la absorción de nutrientes, y fitoestrógenos en forma de isoflavonoides, con posibles efectos adversos leves en el sistema reproductor de estos lactantes. Sus principales ventajas son el aceptable buen sabor y el bajo coste.

Por tanto, debe valorarse su uso en lactantes mayores de 6 meses, principalmente con APLV mediada por IgE sin afectación digestiva, en los que la fórmula extensamente hidrolizada no sea tolerada o en casos de familias veganas. No deben usarse si existe enteropatía o malabsorción.

### c. Hidrolizados de arroz.

El arroz es uno de los alimentos básicos menos alergénico, generando reacción en < 1% de los niños. Las proteínas se obtienen a través de extracto de arroz sometido a un proceso de proteólisis enzimática. No contienen lactosa ni fitoestrógenos. Son ricas en aminoácidos esenciales excepto en lisina, treonina y triptófano, por lo que las fórmulas suelen enriquecerse con estos aminoácidos, además de otros como la carnitina, taurina y minerales como el hierro y zinc. Tiene la ventaja de tener mayor palatabilidad y menor coste. Las características de las fórmulas de hidrolizado de arroz disponibles se resumen en el **Anexo 6**.

Aunque todavía no hay tanta experiencia como con los hidrolizados de PLV, han demostrado ser adecuados nutricionalmente y han probado su seguridad y efectividad en lactantes de cualquier edad con APLV.

## 3. Prueba de adquisición de la tolerancia a la leche de vaca.

No hay un momento ideal para probar el desarrollo de la tolerancia, pero en general se acepta que los lactantes con un diagnóstico comprobado de APLV (realizada la provocación diagnóstica positiva) deben permanecer con una dieta libre de PLV hasta los 9-12 meses de edad y durante al menos 3-6 meses antes de la reintroducción de dichas proteínas en su alimentación. En el caso de enterocolitis (FPIES) el tiempo de exclusión debe ser mayor, de al menos 12 meses desde la reacción alérgica (**Algoritmo 2**).

La reintroducción de las PLV (provocación definitiva) puede realizarse de forma ambulatoria en domicilio en casos de proctocolitis o síntomas digestivos menores leves, según pauta dada en provocación al diagnóstico o, en niños más mayores, mediante la prueba de tolerancia oral escalonada (ver **figura 3** tras los algoritmos). En el resto de situaciones (casos graves como FPIES o positividad de pruebas alérgicas) la provocación oral definitiva debe realizarse siempre de forma hospitalaria.

No es necesario realizar siempre las pruebas cutáneas o determinación de IgE específica en sangre antes de valorar la adquisición de tolerancia. Solo se harán en aquellos casos que presenten riesgo de desarrollar un mecanismo mediado por IgE tras un periodo de exclusión prolongado de PLV, como son los niños con antecedentes personales de atopia, sintomatología inmediata tras la ingesta de PLV o en las formas graves como FPIES.

Se recomienda no realizar provocación mientras el paciente tenga procesos infecciosos o respiratorios intercurrentes.

Respecto a la diversificación alimentaria, no existe evidencia suficiente que demuestre que el retraso en la introducción de alimentos potencialmente alergénicos más allá de los 4 a 6 meses de edad reduzca la aparición de alergias. Por ello en los pacientes con APLV no mediada por IgE está indicado seguir la diversificación alimentaria habitual.

## Prevención de la alergia a proteínas de leche de vaca no mediada por IgE

La prevención primaria de la alergia alimentaria trata de evitar la sensibilización en el niño de riesgo impidiendo la exposición a alimentos muy alergénicos. Se considera un niño de alto riesgo aquel que tiene al menos un familiar de primer grado (padres o hermanos) con historia documentada de enfermedad alérgica. La intervención se plantea desde el periodo perinatal hasta el primer año de vida, etapa en la que el niño contacta con la mayoría de los alérgenos alimentarios. En el **Anexo 7** se recoge un resumen de la evidencia disponible en diversas estrategias preventivas de otras alergias alimentarias y manifestaciones atópicas.

**1. Intervención en la dieta materna:** Los comités de expertos están de acuerdo en afirmar que la restricción dietética durante el embarazo y la lactancia no está indicada por no haber mostrado beneficio en la prevención de la enfermedad atópica en general ni en la alergia a PLV en particular. Además, hay que considerar que son dos periodos de riesgo nutricional para la madre. No existen evidencia suficiente como para recomendar cambios en la dieta de la gestante ni tampoco el uso de suplementos nutricionales tales como vitamina D, A, E, selenio o ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga para prevenir el desarrollo de alergia alimentaria.

### 2. Intervención en la dieta del niño:

**a. Lactancia materna:** Hay consenso acerca de mantener la lactancia materna exclusiva durante al menos 4 meses como prevención de la APLV durante los dos primeros años de vida en los niños de riesgo.

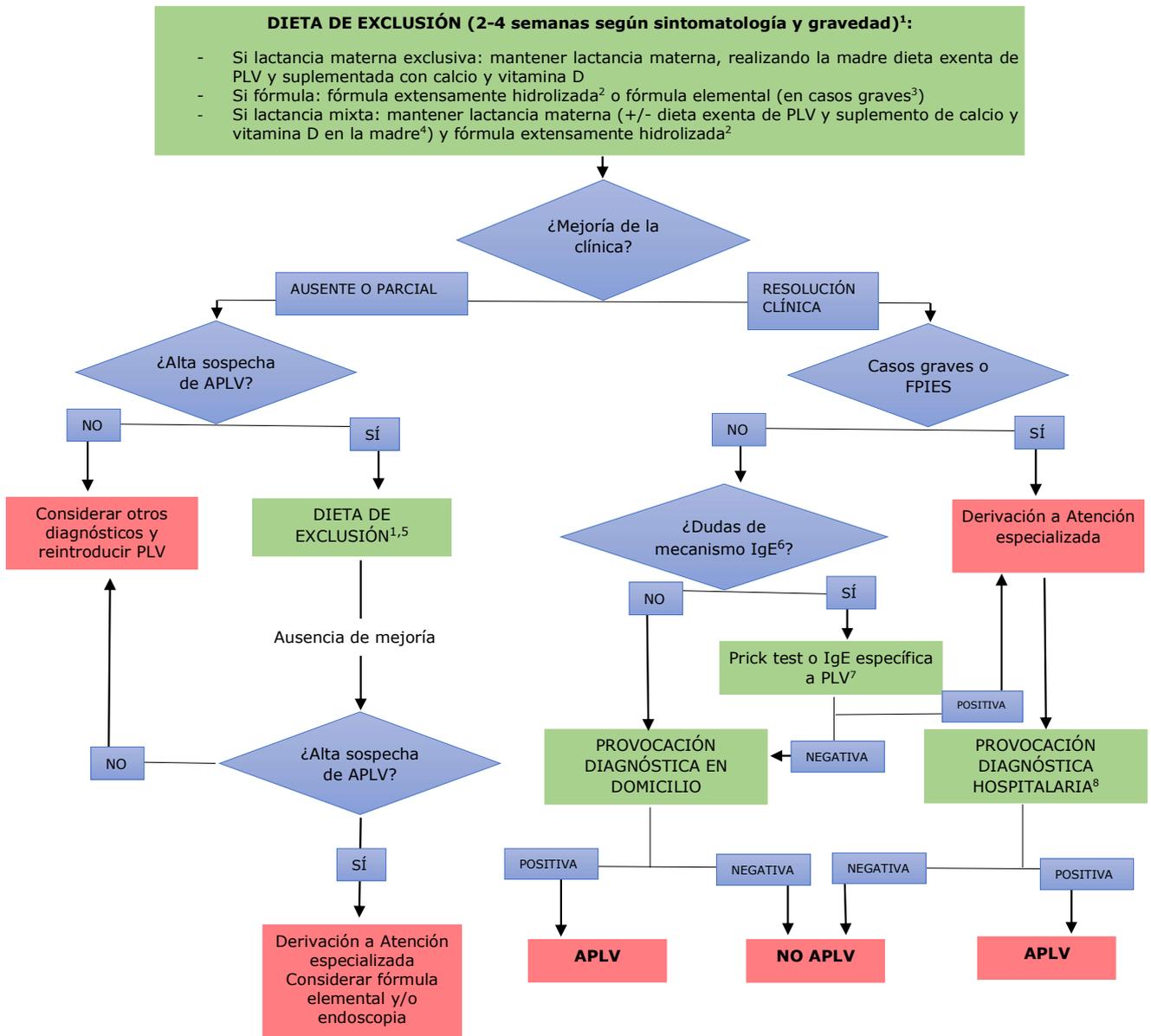
**b. Fórmulas hidrolizadas:** Estudios de baja calidad sugieren que el uso a corto plazo de una FEH, y en menor medida una FPH, comparado con una fórmula con PLV sin hidrolizar, previene el desarrollo de APLV en niños con antecedentes familiares de atopia. No obstante, las revisiones sistemáticas y metaanálisis (incluyendo una revisión Cochrane en 2018) no encuentran evidencias que apoyen el uso de dichas fórmulas para la prevención de alergias. En un niño que precise suplementar la leche de madre durante los 4-5 primeros días ("biberones pirata"), no existe suficiente evidencia de que la administración de una fórmula extensamente hidrolizada en lugar de leche de vaca prevenga la aparición de APLV.

**c. Otras fórmulas:** Las fórmulas de soja no han demostrado ningún beneficio en la prevención de la atopia y las fórmulas elementales no han sido estudiadas hasta el momento por lo que se desconoce su papel en la prevención. No deben utilizarse otro tipo de fórmulas de proteínas de origen animal diferente a la leche de vaca con la cabra, oveja, etc para prevenir la APLV.

**d. Probióticos y prebióticos:** La composición de la microbiota intestinal en etapas tempranas de la vida parece jugar un papel muy importante en el establecimiento de la competencia inmune y la tolerancia a antígenos alimentarios. Sin embargo, la mayoría de las sociedades científicas consideran que no existe suficiente evidencia en la actualidad para recomendar el uso de probióticos y prebióticos en la prevención primaria de la alergia alimentaria.

**e. Papel de la vitamina D:** No hay suficiente evidencia para recomendar suplementos con vitamina D para reducir el riesgo de desarrollar alergias en niños.

## Algoritmo 1: Sospecha de APLV no mediada por IgE (adaptado de Consenso de Sociedades)



1. La mejoría a la dieta de exclusión debe esperarse en un tiempo variable según la entidad clínica: entre 1-5 días en las formas agudas (FPIES agudo, vómitos); 1-2 semanas en eccema y sangrado digestivo; 2-4 semanas en estreñimiento, diarrea y afectación nutricional.

2. Excluir también la lactosa en casos de sospecha de intolerancia a la lactosa asociada, enteropatía y/o afectación nutricional.

3. Casos con afectación nutricional importante (desnutrición, hipoalbuminemia), sangrado rectal que condicione inestabilidad hemo-dinámica o FPIES grave.

4. Cuando los síntomas aparecen en las primeras tomas de fórmula, en niños hasta entonces alimentados al pecho y previamente asintomáticos, se debe recomendar LM sin ser necesaria la exclusión de PLV en la madre.

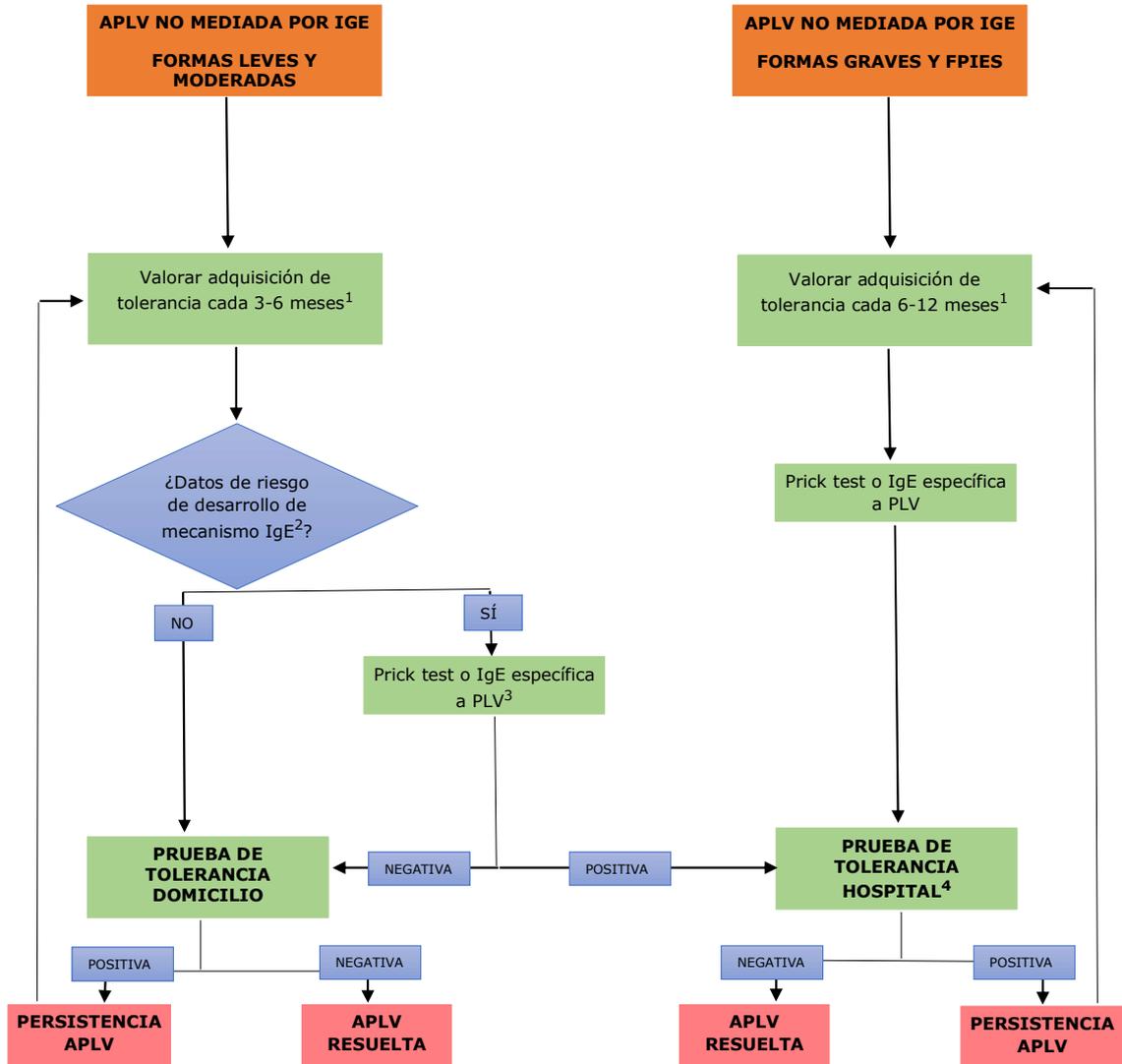
5. Cambio a otra fórmula extensamente hidrolizada con diferentes características o a una fórmula de arroz hidrolizada. Exclusión de soja y huevo (en el lactante y/o en la madre) en caso de sospecha de alergia concomitante.

6. Sospechar un mecanismo IgE mediado cuando existan síntomas inmediatos (menos de 2 h tras la ingesta) y/o manifestaciones cutáneas y respiratorias ligadas a mecanismos IgE (urticaria, eritema, edema, broncoespasmo).

7. En caso de no tener disponibilidad en Atención Primaria, deberá derivarse a Atención Especializada.

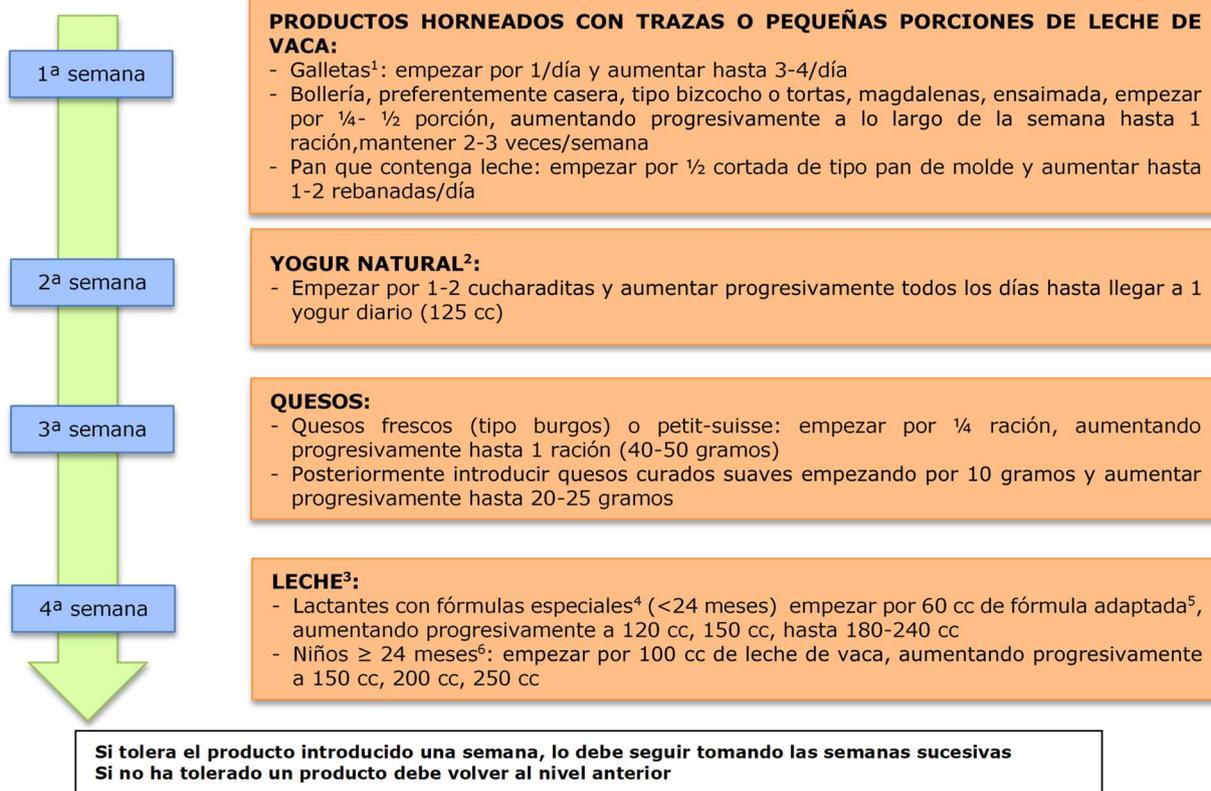
8. Puede evitarse la prueba de provocación en casos graves y en casos de FPIES que cumplan criterios diagnósticos. En dermatitis atópica grave y/o FPIES es recomendable prick test/IgE específica antes de la provocación diagnóstica. En casos de IgE específica/prick test positivo se realizará la prueba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

**Algoritmo 2: Seguimiento de la APLV no mediada por IgE (adaptado del Consenso de Sociedades)**



1. La periodicidad de la prueba queda a criterio del clínico, siendo recomendable una frecuencia mayor cuanto más leve sea el cuadro. En caso de transgresiones acompañadas de síntomas, posponer.
2. Se consideran pacientes de riesgo de desarrollo de un mecanismo IgE mediado los que presentan antecedentes personales de atopia y aquellos que manifestaron síntomas inmediatos tras la ingesta de PLV.
3. En caso de no disponibilidad en Atención Primaria, debe realizarse derivación a Atención Especializada.
4. Realización según protocolo IgE en caso de prick/IgE positiva.

### Figura 3: Prueba de tolerancia oral escalonada en domicilio. Adecuar los productos a la edad (Adaptado del Consenso de Sociedades)



1. Galletas simples, tipo María (sin chocolate, cremas, etc.). En lactantes se pueden administrar trituradas en la papilla de frutas.
2. Se puede añadir fruta natural o endulzar ligeramente con un poco de miel o azúcar.
3. En niños que continúen con lactancia materna se demorará la introducción de la leche de vaca hasta que se suspenda la lactancia materna o sea necesario su suplementación.
4. Fórmula extensamente hidrolizada, fórmula de arroz hidrolizada o fórmula de soja.
5. Eventualmente introducir inicialmente una fórmula sin lactosa, pasando posteriormente a una fórmula adaptada.
6. En niños que no tomen fórmulas especiales (por ejemplo, alimentados con bebidas vegetales) se puede iniciar la introducción con leche semidesnatada (para facilitar aceptación) pasando a las 2 semanas a leche entera.

## SÍNDROME DE ENTEROCOLITIS INDUCIDA POR PROTEÍNAS ALIMENTARIAS (FPIES)

La enterocolitis inducida por proteínas alimentarias (*Food Protein-Induced Enterocolitis*, FPIES) es una alergia alimentaria no mediada por IgE, potencialmente grave. Se caracteriza por la aparición de vómitos repetidos que comienzan, aproximadamente, entre 1 y 4 horas después de la ingesta del alimento implicado. A menudo asocia palidez y decaimiento, y puede acompañarse de diarrea (en ocasiones sanguinolenta). Las formas graves pueden desembocar en letargia, deshidratación, hipotensión y shock.

Aunque el FPIES está clasificado como un trastorno no mediado por IgE, algunos pacientes presentan IgE específica positiva frente al alimento desencadenante. En función de la IgE específica se clasifica a los FPIES en típicos (IgE específica al alimento desencadenante negativa) o atípicos (IgE positiva). Una IgE positiva frente al alimento implicado se asocia con un curso prolongado de la enfermedad, especialmente con la caseína.

### Epidemiología

La prevalencia y la historia natural del FPIES no han sido completamente aclaradas. Muchos aspectos epidemiológicos no están bien determinados debido probablemente a que hasta hace poco tiempo no existía una definición universalmente aceptada de esta enfermedad. Recientemente se ha publicado un consenso donde se definen de forma clara los criterios diagnósticos del FPIES.

- **Prevalencia e incidencia de la enfermedad:** Hasta hace unos años el FPIES era considerado una enfermedad poco frecuente pero recientemente se aprecia un incremento en el número de casos publicados, aunque siguen siendo escasos. La primera serie prospectiva surge en el año 2011 con una incidencia acumulada de FPIES por PLV del 0.34%. En nuestro país, en el año 2018 se publica el estudio prospectivo PREVALE, en una cohorte de recién nacidos seguidos desde el nacimiento hasta los 12 meses de vida, con una incidencia acumulada de FPIES por diferentes alimentos de 0.7%.

- **Factores de riesgo:** No se ha encontrado ningún factor de riesgo pre o postnatal, por lo que no se recomienda ninguna medida preventiva. No se ha publicado ningún tipo de asociación con los antecedentes familiares de FPIES y aumento del riesgo de esta patología en sus descendientes. A pesar de que el FPIES es una alergia no mediada por IgE, se ha observado una mayor asociación con antecedentes personales y familiares de atopia, fundamentalmente dermatitis atópica, aunque con marcadas diferencias geográficas.

### Clasificación y manifestaciones clínicas

La presentación del FPIES es potencialmente grave y se considera una emergencia médica en algunas ocasiones. Las manifestaciones clínicas y la gravedad de los síntomas dependen de la cantidad y frecuencia de ingesta del alimento desencadenante. Así podemos clasificar el FPIES en agudo y crónico.

**1. FPIES agudo:** cursa con el patrón típico de vómitos en las 1-4 horas posteriores a la ingesta y suele estar relacionada con ingestas intermitentes del alimento implicado, o tras largos periodos de evitación. Se acompaña frecuentemente de letargia, palidez y en ocasiones con diarrea posterior que suele comenzar entre 5 y 10 horas después de la toma del alimento. Los casos más graves pueden evolucionar a shock hipovolémico con hipotermia, hipotensión e hipotonía con deshidratación, metahemoglobinemia y acidosis metabólica. El retraso de la aparición de síntomas y la ausencia de manifestaciones cutáneas o respiratorias lo distinguen de una reacción anafiláctica. Los síntomas suelen resolverse en las 24 horas posteriores a la ingesta y, entre los episodios, los pacientes suelen estar asintomáticos (**Tabla 1**).

**2. FPIES crónico:** es más difícil de identificar. Ha sido descrito, fundamentalmente, en lactantes menores de 4 meses alimentados con leche de fórmula (de vaca) o de soja. La

ingesta repetida del alimento implicado se traduce en vómitos y/o diarrea crónica, asociando habitualmente fallo de medro. Con la eliminación de la dieta del alimento responsable desaparecen los síntomas, pero una ingesta posterior puntual puede inducir síntomas de FPIES agudo.

<b>Tabla 1: Sintomatología del FPIES agudo</b>		
	<b>Leve o moderado</b>	<b>Grave</b>
<b>Síntomas</b>	<p><b>NECESARIO</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Vómitos (1-4 horas tras la ingesta del alimento): algunos episodios de vómitos intermitentes (1-3), que pueden ser biliosos</li> <li>- Decaimiento</li> <li>- Palidez</li> <li>- Autolimitado: adquiere tolerancia oral en domicilio</li> </ul> <p><b>OPCIONAL</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Diarrea leve en las 24 horas siguientes que puede ser sanguinolenta</li> </ul>	<p><b>NECESARIO</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-<b>Vómitos</b> (1-4 h tras la ingesta del alimento): en número <math>\geq 4</math>, proyectivos, biliosos con náuseas</li> <li>-Letargia</li> <li>-Palidez</li> <li>-Deshidratación</li> <li>-Requiere hidratación intravenosa</li> </ul> <p><b>OPCIONAL</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Hipotensión</li> <li>-Distensión abdominal</li> <li>-Hipotermia</li> <li>-Diarrea (24 horas siguientes), puede ser sanguinolenta</li> <li>-Requiere hospitalización</li> </ul>
<b>Laboratorio (opcional)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Leucocitosis con neutrofilia</li> <li>-Trombocitosis</li> <li>-Presencia de leucocitos, eosinófilos o sangre oculta en heces</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Leucocitosis con neutrofilia</li> <li>-Trombocitosis</li> <li>-Acidosis metabólica</li> <li>-Metahemoglobinemia</li> <li>-Presencia de leucocitos, eosinófilos o sangre oculta en heces</li> </ul>

### Alimentos desencadenantes

Los niños con FPIES por leche de vaca típicamente debutan con las primeras tomas, por debajo de los 6 meses de vida y los desencadenados por alimentos sólidos entre los 6 a 12 meses, reflejando el tiempo de introducción del alimento.

La mayoría de los pacientes presentan síntomas frente a un alimento único, si bien en el 5-10% pueden estar implicados múltiples alimentos. Esta frecuencia aumenta cuando los síntomas se presentan en menores de 3 meses.

La leche de vaca es el alimento más frecuentemente implicado globalmente a nivel mundial. En cuanto a los alimentos sólidos, existe una gran variabilidad geográfica debida posiblemente a los diferentes hábitos de alimentación. El grupo de trabajo de Alergia Alimentaria de la Sociedad Española de Gastroenterología Hepatología y Nutrición pediátrica (SEGHNP) ha realizado un estudio multicéntrico retrospectivo sobre nuevos casos de FPIES en el año 2017. Los alimentos implicados fueron: leche de vaca (36.7%), pescado (32.5%), huevo (10.8%), arroz (10%), lentejas (2.5%) y otros (7.5%). En el 84.2% existía un único desencadenante.

### Diagnóstico

Con frecuencia existe un retraso importante en el diagnóstico debido fundamentalmente a lo inespecífico de la sintomatología producida por alimentos entendidos como "poco alergénicos", la ausencia de pruebas diagnósticas específicas y el escaso conocimiento de la enfermedad.

El diagnóstico está basado fundamentalmente en la historia clínica con la aparición de signos y síntomas compatibles y mejoría tras la retirada del alimento responsable. La realización de

una correcta historia clínica es la herramienta más importante y en la mayoría de los casos es suficiente para establecer un correcto diagnóstico diferencial e identificar los alimentos responsables.

No existe una prueba de laboratorio específica para el diagnóstico, aunque en ocasiones pueden ayudar al diagnóstico diferencial. En el momento agudo pueden aparecer leucocitosis, trombocitosis, eosinofilia, acidosis metabólica y metahemoglobinemia. En el FPIES crónico son frecuentes la anemia, hipoalbuminemia y presencia de sangre en heces. A pesar de que se trata de una alergia no mediada por IgE, entre el 8%-25% pueden tener positiva la IgE específica para el alimento. Aunque no está recomendada su realización para el diagnóstico inicial, puede ser importante a la hora del seguimiento o antes de la realización de una provocación diagnóstica o de tolerancia. Fundamentalmente en pacientes con comorbilidad, como alergia mediada por IgE a otros alimentos o dermatitis atópica o tras una dieta de exclusión prolongada.

## 1. Criterios diagnósticos

El diagnóstico de FPIES se realiza siguiendo los criterios diagnósticos propuestos por el Consenso Internacional publicado en el año 2017:

### a. FPIES agudo

**Para el diagnóstico se necesita que se cumpla el criterio mayor y  $\geq 3$  criterios menores.**

#### a. Criterios mayores

- Vómitos 1-4 horas después de la ingesta de un alimento en ausencia de síntomas de alergia IgE mediada (cutáneos o respiratorios).

#### b. Criterios menores

- Episodios repetidos de vómitos después de comer el mismo alimento
- Episodios repetidos de vómitos 1-4 h después de comer diferentes tipos de alimentos.
- Letargia extrema acompañante.
- Palidez extrema acompañante.
- Necesidad de acudir al servicio de urgencias por este motivo.
- Necesidad de sueroterapia intravenosa.
- Diarrea tras 24 horas (normalmente en 5-10 horas).
- Hipotensión.
- Hipotermia

En el caso de que solo haya ocurrido un único episodio la provocación diagnóstica debe de ser fuertemente considerada para confirmar el diagnóstico.

Aunque no es un criterio diagnóstico, hay que tener en cuenta que la clínica se resuelve totalmente en unas horas. El paciente estará asintomático cuando el alimento sea eliminado de la dieta.

### b. FPIES crónico

El criterio diagnóstico más importante es la resolución de los síntomas en los días siguientes a la eliminación del alimento responsable y la recurrencia de los mismos al reintroducir el alimento (vómitos tras 1-4 horas de la ingesta, diarrea tras 5-10 horas de la ingesta).

- **Forma grave:** vómitos intermitentes pero progresivos y diarrea (en ocasiones con sangre) con la ingesta de un alimento con regularidad (por ejemplo, PLV). En ocasiones se acompaña de deshidratación y acidosis metabólica.
- **Forma leve:** vómitos intermitentes y/o diarrea acompañados habitualmente de escasa ganancia ponderal secundaria a la ingesta de un alimento de manera menos frecuente. No presenta deshidratación o acidosis metabólica.

## 2. Diagnóstico diferencial

A pesar de que existen unos criterios diagnósticos bien establecidos, en ocasiones la historia puede ser confusa y nos obliga a establecer un correcto diagnóstico diferencial con las siguientes patologías:

Tabla 2: Diagnóstico diferencial de FPIES	
Gastroenteritis infecciosa	Intolerancia a la lactosa
Sepsis	Vómitos cíclicos
Enterocolitis necrotizante	Reflujo gastroesofágico
Anafilaxia	Gastroenteritis eosinofílica
Trastornos de la conducta alimentaria	Enfermedad celiaca
Errores innatos del metabolismo	Enteropatía no celiaca
Enfermedad inflamatoria intestinal	Patología obstructiva

## 3. Indicaciones de la provocación oral diagnóstica

La provocación oral diagnóstica es el *gold standard* para el diagnóstico en los casos en los que el alimento responsable no sea identificado por la historia clínica, si los síntomas se manifiestan de una manera atípica (por ejemplo, vómitos incoercibles inmediatos a la ingesta del alimento con IgE específica negativa o haya ocurrido un único episodio) o si los síntomas persisten tras la retirada del alimento. En casos de FPIES crónico puede ser necesario la retirada del alimento y provocación diagnóstica posterior controlada.

Si es necesaria la provocación oral para el diagnóstico, esta se debe hacer siempre bajo supervisión médica en medio hospitalario, con canalización de vía venosa periférica para fluidoterapia en el caso que sea necesaria (hasta el 50%) y una observación prolongada posterior de al menos 4-6 horas. La dosis total de alimento requerido para la provocación, así como el intervalo entre dosis no están definidos, por lo que el médico lo modificará según las circunstancias individuales. En casos de reacciones graves o IgE positiva para el alimento, las dosis podrán ser más pequeñas y más espaciadas. La extracción de hemograma antes y después de la provocación puede tener valor en los estudios de investigación y es opcional como ayuda al diagnóstico de la provocación.

## 4. Criterios diagnósticos para la interpretación de provocación oral en pacientes con FPIES posible o confirmado:

### Un criterio mayor y $\geq 2$ menores

- a. **Criterio mayor:** vómitos de 1-4 horas después de la ingesta de un alimento en ausencia de síntomas de alergia mediada por IgE (cutáneos o respiratorios).
- b. **Criterios menores:**
  - Letargia.
  - Palidez.
  - Diarrea 5-10 horas después de la ingesta del alimento.
  - Hipotensión.
  - Hipotermia.
  - Aumento de  $\geq 1500$  neutrófilos sobre la cifra basal

Con el uso del tratamiento iv como el ondansetrón, muchos de los criterios menores pueden no aparecer. Por tanto, el médico puede considerar diagnosticar con solo el criterio mayor. No en todos los casos se podrá realizar el estudio analítico posterior.

## Tratamiento

### Manejo del FPIES agudo

En términos generales el tratamiento consiste en:

- Evitar el alimento desencadenante (**Anexos 8 y 9**).
- Tratar las reacciones tras la ingesta.
- Programar la introducción de nuevos alimentos

Como se ha comentado con anterioridad, la presentación del **FPIES agudo puede ser potencialmente grave**. En el 15% de los casos se puede producir un shock hipovolémico y debe manejarse acorde a ello. Se mantendrá al paciente monitorizado y en reposo digestivo durante al menos 6 horas o más tiempo e incluso derivar a una unidad de cuidados intensivos dependiendo de la gravedad de la reacción (**Tabla 3**).

<b>Tabla 3: Manejo del FPIES agudo en medio hospitalario</b>		
<b>LEVES</b> 1-2 episodios de vómitos No letargia	<b>MODERADOS</b> ≥3 episodios de vómitos Letargia leve	<b>GRAVES</b> ≥4 episodios de vómitos con letargia grave, hipotonía o cianosis
<p><b>1.</b> Intentar rehidratación oral (lactancia materna / suero oral)</p> <p><b>2.</b> Si &gt; 6 meses, considerar ondansetrón im (0.15 mg/kg/dosis; máximo 16 mg/dosis)</p> <p><b>3.</b> Monitorización durante 4-6 horas desde el inicio de la clínica</p>	<p><b>1.</b> Si &gt; 6 meses, considerar ondansetrón im (0.15 mg/kg; máximo 16 mg/dosis)</p> <p><b>2.</b> Considerar vía periférica para infundir bolo de SSF (20 ml/kg) repitiéndose tantas veces como sea necesario</p> <p><b>3.</b> Derivación del paciente a Unidad de Cuidados Intensivos si hipotensión persistente / shock / letargia extrema o dificultad respiratoria</p> <p><b>4.</b> Monitorización constantes vitales durante las siguientes 4-6 horas tras el inicio de la clínica</p> <p><b>5.</b> Alta si es capaz de tolerar líquidos</p>	<p><b>1.</b> Vía periférica para infundir bolo de SSF (20 ml/kg) repitiéndose tantas veces como sea necesario</p> <p><b>2.</b> Si &gt; 6 meses, considerar ondansetrón iv (0.15 mg/kg/dosis; máximo 16 mg/dosis)</p> <p><b>3.</b> Si existe retraso en la canalización de vía periférica o acceso dificultoso administrar ondansetrón im (0.15 mg/kg/dosis; máximo 16 mg/dosis)</p> <p><b>4.</b> Considerar administración de metilprednisona iv (1 mg/kg; máximo, 60-80 mg/dosis)</p> <p><b>5.</b> Monitorización y corrección de alteraciones ácido-base, así como alteraciones electrolíticas.</p> <p><b>6.</b> Corregir metahemoglobinemia si presente</p> <p><b>7.</b> Monitorización de signos vitales</p> <p><b>8.</b> Dar de alta una vez pasadas 4-6 horas desde el inicio de los síntomas, el paciente vuelva a su estado basal y tras tolerar líquidos</p> <p><b>9.</b> Derivación del paciente a Unidad de Cuidados Intensivos si hipotensión persistente / shock / letargia extrema o dificultad respiratoria</p>

La utilidad de la adrenalina en el tratamiento del FPIES no ha sido demostrada y, por tanto, no se recomienda, salvo si existe una alergia mediada por IgE asociada (en estos casos se debe prescribir para el domicilio el auto-inyector de adrenalina por el riesgo de anafilaxia asociada).

Ante la ingesta accidental de un alimento en el domicilio, si el paciente ha tenido reacciones graves previas, acudirá a un servicio de urgencias, aunque no haya comenzado con sintomatología. Si la reacción anterior fue leve, se puede intentar una rehidratación oral domiciliaria. En todos los casos es esencial que los familiares/cuidadores de los pacientes con FPIES dispongan de un documento que indique su patología y pautas de actuación en caso de urgencia, de forma que el personal médico disponga de pautas apropiadas de actuación de forma rápida (ver hoja informativa para padres).

### **Manejo nutricional**

Los niños diagnosticados de FPIES corren el riesgo de deficiencias nutricionales por las restricciones alimentarias y el retraso en la introducción de nuevos alimentos. Se recomienda un seguimiento clínico durante la introducción de la alimentación complementaria para asegurar una adecuada nutrición durante este periodo. A pesar de que no está indicado el retraso en la introducción de los alimentos, en los casos con antecedentes de sintomatología grave y cuanto más si se ha producido en los primeros meses de vida, se debe tener alguna precaución.

Comúnmente se recomienda la introducción de nuevos alimentos de forma individual comenzando con frutas y verduras. En el caso de alimentos de alto riesgo, comenzar con pequeñas cantidades y esperar al menos 4 días hasta la introducción de un nuevo alimento. Se considera que cuando el paciente tolera un tipo de alimento, tolera el grupo entero (por ejemplo: si tolera la merluza, se considera que tolera todo el pescado).

Para el tratamiento de FPIES causado por la PLV, las guías recomiendan la utilización de fórmulas hidrolizadas o fórmulas elementales en casos seleccionados. Se mantendrá la lactancia materna en todos los casos y no se retirarán alimentos a la madre, a no ser que la reacción se produjera con la lactancia materna exclusiva (poco probable).

El riesgo de reacción cruzada entre PLV y soja es de aproximadamente el 30% en series americanas, aunque es mucho menos frecuente en países mediterráneos. Si se considera su introducción, se aconseja realizarlo con precaución.

### **Historia natural, reintroducción de los alimentos responsables**

El manejo de FPIES agudo y FPIES crónico es similar, consistiendo en la eliminación del alimento desencadenante de la dieta del paciente. La reintroducción posterior de dichos alimentos, como se ha comentado anteriormente, debe realizarse bajo supervisión médica mediante una provocación oral controlada.

La edad de tolerancia es variable según los diferentes trabajos, dependiendo de la edad de inicio del cuadro, el alimento desencadenante y el país de origen. Mientras que para los cuadros producidos por PLV se suele adquirir a los 1-2 años de edad, la edad de tolerancia a sólidos es más tardía, entre los 3 y los 5 años de edad.

En caso de reacciones accidentales, se continuaría la eliminación desde la última de ellas reevaluando cada 12-18 meses.

## Anexo 1: CoMiSS. Score basado en síntomas clínicos\*

Síntomas	Score	
<b>Llanto**</b>	0	≤1 h/día
	1	1-1.5 h/día
	2	1.5-2 h/día
	3	2-3 h/día
	4	3-4 h/día
	5	4-5 h/día
	6	≥5 h/día
<b>Regurgitación</b>	0	0-2 episodios/día
	1	≥3 a ≤5 de peq cantidad
	2	>5 episodios >1 cucharada de café
	3	>5 episodios de la mitad de la toma en <mitad de las tomas
	4	Regurgitaciones continuas de pequeño volumen >30 min tras cada toma
	5	Regurgitaciones de más de la mitad o de la toma completa en al menos la mitad de las tomas
	6	Regurgitaciones de la toma completa tras cada toma
<b>Heces (Escala Bristol)</b>	4	Tipo 1 y 2 (heces duras)
	0	Tipo 3 y 4 (heces normales)
	2	Tipo 5 (heces blandas)
	4	Tipo 6 (heces líquidas sin relación con infección)
	6	Tipo 7 (heces acuosas)
<b>Síntomas cutáneos</b>	0-6	Eccema atópico Cabeza cuello tronco Brazos manos piernas pies
		Ausente 0 0
		Leve 1 1
		Moderado 2 2
	Grave 3 3	
0 o 6	Urticaria (no 0/sí 6)	
<b>Síntomas respiratorios</b>	0	Sin síntomas respiratorios
	1	Síntomas leves
	2	Síntomas moderados
	3	Síntomas graves

\* Aunque muchos lactantes con síntomas APLV no tiene afectación de crecimiento o ganancia ponderal, la existencia de estos parámetros sugiere enfermedad orgánica, siendo APLV una posible causa

\*\* Llanto se considera sólo si el lactante llora una semana o más, valorado por los padres sin otra causa.

## Anexo 2: Alimentos no lácteos ricos en calcio (mg por cada 100 g)

Sardinas en aceite	400
Almendras, avellanas	240
Cigalas, langostinos, gambas, anchoas	210
Higos secos	180
Garbanzos	145
Pistachos	136
Judías blancas, habas secas	130
Almejas, berberechos, chirlas...	120
Acelgas, espinacas, puerros	87-114
Nueces, dátiles, pasas	70
Aceitunas	63
Lentejas	56
Huevos de gallina, bacalao	51
Alcachofas, coles, judías verdes, repollo	40

### Anexo 3: Fórmulas extensamente hidrolizadas

Nombre	Proteínas (g/100ml)	Lípidos (g/100ml)	%MCT	HC (g/100ml)	Carbohidrato	Energía (kcal/100ml)	Probiótico
<b>Alfaré® (Nestlé)</b>	2 séricas	3,4	40	7,3	DMT Almidón	68	-
<b>Althéra® (Nestlé)</b>	1,7 Séricas	3,4	12	7,3	52% lactosa DMT	68	-
<b>Almirón Hidrolizado® (Nutricia)</b>	1,6 Séricas	3,5	Sí	6,8	Almidón	66	-
<b>Almirón Pepti® 1 y 2 (Nutricia)</b>	1,6 Séricas	3,5/3,1	-	7,1/8	40% lactosa DMT	66	-
<b>Blemil plus FH® 1 y 2 (Ordesa)</b>	1,6/2 Caseína	3,1	15	8/8,2	DMT	66/69	<i>Lactobacillus y bifidobacterias (2)</i>
<b>Damira2000® (Lactalis)</b>	1,7 Caseína	3,3	15	8	DMT	69	-
<b>Novalac hidrolizada® (Ferrer)</b>	1,6 Caseína	3,5	3	7,1	DMT Almidón	67	-
<b>Nutramigén LGG® 1 y 2 (Mead-Johnson)</b>	1,9/1,7 Caseína	3,4/2,9	-	7,5/8,6	Pol. Glucosa Almidón Fructosa (2)	68	<i>Lactobacillus GG</i>
<b>Pregestimil® (Mead-Johnson)</b>	1,9 Caseína	3,8	55	6,9	Pol. Glucosa Almidon y DMT	68	-
<b>Nutribén Hidrolizado® 1 y 2 (Alter)</b>	1,6/1,7 Caseína	3,5/3,4	22/20	7/7,7	DMT	67/69	<i>Bifidobacterium lactis, Bifidobacterium longum y Lactobacillus casei (2)</i>
<b>Pedialac FEH® (Hero)</b>	1,6 Mixto	3,6	-	7,4	DMT	69	-
<b>Similac Alimentum® (Abbot)</b>	1,8 Caseína	3,7	2	6,6	DMT Sacarosa	68	-

MCT: Triglicéridos de cadena media. DMT: Dextrinomaltosa.

## Anexo 4: Fórmulas elementales

Nombre	Proteínas (g/100 ml)	Hidratos de carbono (g/100 ml)	Lípidos (g/100 ml)	MCT (%)	Energía (kcal/100 ml)	Probiótico
<b>Alfamino® (Nestlé)</b>	1,9	7,9	3,4	24	70	-
<b>Almirón aa® (Nutricia)</b>	1,8	7,2	3,4	-	67	-
<b>Blemil plus elemental® (Ordesa)</b>	1,9	7	3,5	31	67	-
<b>Neocate® (Nutricia)</b>	1,8	7,21	3,4	4	67	-
<b>Neocate junior® (Nutricia)</b>	2,8	11,8	4,6	35	100	-
<b>Neocate syneo® (Nutricia)</b>	1,9	7,2	3,4	31	68	<i>Bifidobacterium breve MF-16V</i>
<b>Novalac Amina® (Ferrer)</b>	1,9	8,5	3,2	-	72	-
<b>Nutramigen puramino® (Mead-Johnson)</b>	1,89	7,2	3,6	-	68	-

## Anexo 5: Fórmulas de soja

Nombre	Proteínas (g/100 ml)	Hidratos de carbono (g/100 ml)	Lípidos (g/100ml)	Energía (kcal/100 ml)	Probiótico
<b>Blemil plus Soja® 2 (Ordesa)</b>	2	8,1	3,2	69	-
<b>Nutriben soja® (Alter)</b>	1,7	7,1	3,5	67	-

## Anexo 6: Fórmulas hidrolizadas de arroz

Nombre	Proteínas (g/100 ml)	Hidratos de carbono (g/100 ml)	Lípidos (g/100 ml)	MCT (%)	Energía (kcal/100 ml)	Probiótico
<b>Blemil plus arroz hidrolizado® 1 y 2 (Ordesa)</b>	1,6/2	7,6/8,1	3,4/3,1	20/19	68/69	-
<b>Novalac arroz hidrolizado® (Ferrer)</b>	1,8	7,4	3,4	3	68	-

**Anexo 7: Calidad de la evidencia en intervenciones preventivas de alergia alimentaria (GRADE). Tomado de Turner PJ et al.**

ESTRATEGIA	EFEECTO	CALIDAD DE EVIDENCIA	COMENTARIOS
<b>ANTENATAL</b>			
<b>Evitación materna de alérgenos</b>	No evidencia de que sea efectivo en reducir sensibilización o alergia alimentaria	No evidencia	Existe alguna evidencia de que la evitación materna de alérgenos podría aumentar el riesgo de sensibilización y alergia alimentaria en los hijos
<b>Suplementación en dieta materna de aceite de pescado</b>	Reduce la sensibilización al huevo y cacahuete  No demostrado mismo efecto con PLV	Moderada	Evidencia de baja categoría
<b>Probióticos en dieta materna</b>	No evidencia	No evidencia	Estudios de baja calidad, resultados indirectos
<b>DURANTE LA LACTANCIA</b>			
<b>Evitación de alérgenos</b>	No evidencia	No evidencia	
<b>Aceite de pescado</b>			La mayoría de estudios con aceite de pescado se han realizado durante el embarazo/lactancia.
<b>Probióticos</b>			
<b>INTERVENCIÓN EN LA DIETA DEL NIÑO</b>			
<b>Fórmulas hipoalérgicas</b>	Evidencia no muy consistente con hidrolizados extensos en algunos estudios, pero no con hidrolizados parciales	No evidencia	
<b>Prebióticos</b>	No evidencia de que reduzcan el riesgo de enfermedad atópica o alergia alimentaria	No evidencia	
<b>Probióticos</b>	Pueden reducir la sensibilización a PLV, pero no a otros alérgenos	Baja evidencia	Estos ensayos clínicos mezclan suplementación materna o en dieta del niño: resultados de cada uno por separado son inciertos
<b>Edad de introducción de alimentos más alérgicos</b>	-Huevo: entre 4-6 meses puede reducir el riesgo de alergia al huevo  - Cacahuete: entre 4-11 meses puede reducir riesgo de alergia al cacahuete	Moderada	Evidencia indirecta

## Anexo 8: Consejos para padres de niños con alergia a proteínas de la leche de vaca

1. Suprimir de la alimentación la leche de vaca, cabra y oveja, así como derivados lácteos.
2. Tener cuidado durante la manipulación y elaboración de alimentos evitando el contacto del niño con estos alimentos alergénicos.
3. Los productos con lactosa pueden tomarse, aunque en ocasiones si son de origen animal, pueden estar contaminados por proteínas lácteas.
4. La lista de alimentos que pueden contener proteínas de leches es muy amplia por lo que es muy importante revisar el etiquetado. PRODUCTOS E INGREDIENTES QUE TIENEN O PUEDEN TENER LECHE
  - Todos los derivados lácteos: yogures, quesos, cuajadas, natillas, nata, helados, mantequillas o margarinas que no sean exclusivamente vegetales
  - Algunos potitos, papillas y cereales
  - Algunas bebidas: batidos, zumos, horchata
  - Productos de bollería y pastelería: galletas, bollos, pan de molde, baguettes, algunos caramelos, chocolates con leche y en polvo, turrone, cremas de cacao
  - Numerosos embutidos: jamón york, salchichas Frankfort, chorizo, salchichón, mortadela
  - Cubitos de caldo, sopas de sobre, fabadas, cocidos y otras conservas, caldos deshidratados, salsas
  - Pescados ahumados o en conservas
  - Carnes precocinadas con salsa
  - Caseinatos, betalactoglobulina, alfa lactoalbúmina
  - Colorantes E 101 (riboflavina o lactoflavina)
  - Conservantes E 270 (ácido láctico). Estaría permitido si es sintético y se garantiza la no presencia de proteínas de leche de vaca
  - Acidulantes E 325 (lactato sódico), E 326 (lactato potásico), E 327 (lactato cálcico)
  - Emulsionantes E 472b (ésteres lácticos de mono y diglicéridos de los ácidos grasos), E478 (ésteres mixtos de ácido láctico y ácido graso alimenticio con glicerol propilengicol)
  - Emulgentes E 480 (ácido estearoil-2-lactílico), E 481 (estearoil-2-lactilato sódico), E 482 (estearoil-2-lactilato cálcico)
  - Espesantes H 4511 (caseinato cálcico), H 4512 (caseinato sódico), H 4513 (caseinato potásico)
  - Nutrientes E 585 (lactato férrico)
5. No hay contraindicación para la vacunación
6. No es necesario la evitación de los productos etiquetados como "pueden contener trazas de leche" si el niño los tolera.
7. En cuanto a la introducción de alimentación complementaria se actuará como en el resto de niños

### ENLACES DE INTERÉS EN INTERNET

- Asociación Española de Padres y Niños con Alergia a Alimentos, AEPNAA [www.aepnaa.es](http://www.aepnaa.es)
- Sociedad Española de Inmunología Clínica, Alergología y Asma Pediátricas, SEICAP [www.seicap.es](http://www.seicap.es)
- Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica, SEAIC [www.revista.seaic.es](http://www.revista.seaic.es)
- [www.lacasadelaalergico.com](http://www.lacasadelaalergico.com)

## Anexo 9: Hoja de información sobre pacientes con enterocolitis mediada por proteínas de la dieta (FPIES)

.....está diagnosticado/a de Síndrome de Enterocolitis inducida por proteínas alimentarias (Food Protein-Induced Enterocolitis, FPIES).

### ¿Qué es?

Se trata de una alergia alimentaria no mediada por IgE. Aunque existen formas de presentación leves, se considera que el cuadro clínico puede ser potencialmente grave. Se caracteriza por la aparición de vómitos repetidos que comienzan aproximadamente entre 1 y 4 horas después de la ingesta del alimento implicado. A menudo asocian palidez y decaimiento, y pueden acompañarse de diarrea (en ocasiones sanguinolenta). En las formas más graves puede existir letargia, deshidratación, hipotensión e incluso shock.

### ¿Cuál es su manejo?

En caso de ingesta accidental del alimento implicado en el síndrome de enterocolitis, el paciente deberá **acudir inmediatamente al servicio de urgencias pediátricas** más cercano, aunque no haya presentado sintomatología.

- Se mantendrá al paciente adecuadamente monitorizado en observación permaneciendo en reposo digestivo al menos durante 6 horas
- Se canalizará vía venosa periférica incluso aunque no haya aparecido clínica.
- Si el paciente presenta hipotensión, la prioridad será la administración de restablecer la estabilidad hemodinámica a través de la infusión de bolos de líquidos isotónicos (10-20 ml/kg de SSF) repitiendo la expansión tantas veces como sea necesario.
- Se administrará ondansetrón intravenoso (15mg/kg/dosis) en 10-15 minutos no solo en los pacientes que presentan vómitos incoercibles, sino también con otro tipo de síntomas como puede ser la letargia/somnolencia.
- En casos graves, se podrá considerar tratamiento antiinflamatorio coadyuvante con metilprednisolona intravenosa (1mg/kg, máximo 60-80mg/dosis)
- El tratamiento con adrenalina se efectuaría, si fuera necesario, en los casos atípicos de FPIES en los que aparezcan manifestaciones clínicas propias de la alergia mediada por IgE.

## Bibliografía

1. Alonso SB, Ezquiaga JG, Berzal PT, Tardón SD, San José MM, López PA et al. Food protein-induced enterocolitis síndrome: Increased prevalence of this great unknown—results of the PREVALE study. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;143(1):430-433. doi: 10.1016/j.jaci.2018.08.045
2. Connors L, O’Keefe A, Rosenfield L, Kim H. Non-IgE-mediated food hypersensitivity. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2018 Sep 12;14(Suppl 2):56.
3. Díaz J, Espin B, Segarra O, Dominguez G, Blasco J, Cano B et al. Food protein-induced enterocolitis syndrome: data from a multicenter retrospective study in Spain. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 68: 232-236
4. Espín B, Díaz JJ, Blesa LC, Claver A, Hernández A, García JI y col. Alergia a las proteínas de la leche de vaca no mediada por IgE: documento de consenso de la Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (SEGHNP), la Asociación española de pediatría de Atención Primaria (AEPAP), la Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria y Atención Primaria (SEPEAP) y la Sociedad Española de Inmunología Clínica, Alergología y Asma pediátrica (SEICAP).
5. Fewtrell M, Bronsky J, Campoy C, Domellöf M, Embleton N, FidlerMis N, et al. Complementary Feeding: A Position Paper by the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN) Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017; 64:119-132.
6. Koletzko S, Niggemann B, Arato A, Dias JA, Heuschkel R, Husby S, et al European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. Diagnostic approach and management of cow's-milk protein allergy in infants and children: ESPGHAN GI Committee practical guidelines. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012; 55(2):221-9
7. Nowak-Węgrzyn A, Chehade M, Groetch ME, Spergel JM, Wood RA, Allen K, et al. International consensus guidelines for the diagnosis and management of food protein-induced enterocolitis syndrome: Executive summary— Workgroup Report of the Adverse Reactions to Foods Committee, American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;139 :1111-26.
8. Osborn DA, Sinn JKH, Jones LJ. Infant formulas containing hydrolysed protein for prevention of allergic disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018, Issue 10. Art.No.: CD003664. DOI: 10.1002/14651858.CD003664.pub6.
9. Turner PJ, Campbell DE, Boyle RJ, Levin ME. Primary Prevention of Food Allergy: Translating Evidence from Clinical Trials to Population-Based Recommendations. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018 Mar - Apr;6(2):367-375,
10. Vandenas Y, Mukherjee R, Dupont C, Eigenmann P, Høst A, Kuitunen M et al. Protocol for the validation of sensitivity and specificity of the Cow’s Milk related Symptom Score (CoMiSS) against open food challenge in a single blinded, prospective, multicentre trial in infants. *BMJ Open* 2018;8: e019968.
11. Venter C, Brown T, Meyer R, Walsh J, Shah N, Nowak-Węgrzyn A, et al. Better recognition, diagnosis and management of non-IgE mediated cow’s milk allergy in infancy: iMAP—an international interpretation of the MAP (Milk Allergy in Primary Care) guideline. *Clin Transl Allergy.* 2017; 7:26 DOI 10.1186/s13601-017-0162-y
12. Wang HT, Anvari S, Anagnostou K. The Role of Probiotics in Preventing Allergic Disease. *Children (Basel).* 2019;6(2):24. Published 2019 Feb 5. doi:10.3390/children6020024