

Máster Oficial en Condicionantes Genéticos, Nutricionales y Ambientales del Crecimiento y Desarrollo

Universidad coordinadora: Universidad de Granada

Centro responsable del título: Departamento de Pediatría. Facultad de Medicina.

Universidades participantes:

- Universidad de Granada. Facultad de Medicina. Departamento de Pediatría.
- Universidad de Zaragoza. Facultad de Medicina. Departamento de Pediatría, Radiología y Medicina Física.
- Universidad de Santiago de Compostela. Facultad de Medicina y Odontología. Departamento de Pediatría.
- Universidad Rovira i Virgili. Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud. Departamento de Medicina y Cirugía.

Trabajo fin de Máster

ALERGIA A LA PROTEÍNA DE LA LECHE DE VACA NO IGE MEDIADA EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA

AUTOR: Clara Laliena Oliva

TUTORES: Dra. Laura Escartín Madurga y Dr. Gerardo Rodríguez Martínez

FACULTAD DE MEDICINA. UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA

JULIO 2020



Gracias a Laura por su perseverancia y paciencia, por su energía y apoyo, así como por sus precisas y útiles correcciones que tanto me han enseñado a lo largo de este trabajo.

Gracias a Gerardo y Pilar por sus claras indicaciones y por poner sentido común en los momentos de necesidad.

Y gracias a todos en los que en algún momento a lo largo de este trabajo me han mostrado su apoyo y afecto.

Zaragoza, Julio de 2020

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

APLV: Alergia a la proteína de leche de vaca

APLV- No IgE: alergia proteína leche de vaca no mediada por mecanismo IgE

PLV: proteínas de la leche de vaca

WAO: World Allergy Organization

OMS: Organización Mundial de la Salud

FPIES: Food protein–induced enterocolitis síndrome o síndrome de enterocolitis inducido por proteínas

FPIESA: Food protein–induced enterocolitis síndrome o síndrome de enterocolitis inducido por proteínas agudo.

FPIESC: Food protein–induced enterocolitis síndrome o síndrome de enterocolitis inducido por proteínas crónico.

RGE: Reflujo gastroesofágico

ESPGHAN: European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition

SEGHNP: Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica

AEPap: Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria

SEPEAP: Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria y Atención Primaria

SEICAP: Sociedad Española de Inmunología Clínica, Alergología y Asma Pediátrica

Pediátrica

NASPGHAN: North American Society For Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition

FEH: Fórmula extensamente hidrolizada

AAP: Academia Americana de Pediatría.

ÍNDICE DE CONTENIDOS

RESUMEN	6
INTRODUCCIÓN	7
CONCEPTO	7
EPIDEMIOLOGÍA	8
ETIOPATOGENIA	10
MANIFESTACIONES CLÍNICAS	13
1. PROCTOCOLITIS ALÉRGICA (PA)	13
2. ENTEROPATÍA ALÉRGICA SENSIBLE A PLV	14
3. ENTEROCOLITIS INDUCIDA POR PROTEÍNAS ALIMENTARIAS (FPIES)	15
4. OTROS TRASTORNOS GASTROINTESTINALES FUNCIONALES RELACIONADOS CON APLV	16
DIAGNÓSTICO	19
TRATAMIENTO	25
PRONÓSTICO	28
JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO	32
OBJETIVOS DEL TRABAJO	34
OBJETIVO PRINCIPAL	34
OBJETIVOS CONCRETOS	34
MATERIAL Y MÉTODOS	35
Diseño del estudio	35
Sujetos a estudio	35
RESULTADOS	40
DISCUSIÓN	54
CONCLUSIONES	61
ANEXO 1: TABLAS E IMÁGENES	62
BIBLIOGRAFÍA	65

RESUMEN

La alergia es uno de los principales problemas crónicos de salud para la población infantil. Dentro de los alimentos implicados, la proteína de la leche de vaca, es responsable de un gran número de alergias en menores de 2 años.

Presentamos un estudio retrospectivo con una muestra de 177 pacientes afectos de alergia a la proteína de leche de vaca no IgE mediada, diagnosticados entre los años 2014-2019 en una consulta de Gastroenterología Pediátrica. La edad media de debut fue de 2,5 meses. La prueba de exclusión-provocación, imprescindible para el diagnóstico, se realizó únicamente en un 25 % de los pacientes. Hasta el 50 % presentaron sintomatología digestiva inespecífica, no agrupable en uno de los cuadros clínicos característicos (proctocolitis, enteropatía o síndrome de enterocolitis inducido por proteínas). Presenta buen pronóstico, pues un elevado porcentaje de pacientes (85%) había conseguido tolerancia completa antes de los 2 años.

ABSTRACT

Allergy is one of the main chronic health problems for children. Cow's milk protein is responsible for a large number of allergies in children under 2 years old.

A retrospective study was performed, with a sample of 177 patients affected by non-IgE mediated cow's milk allergy, diagnosed between 2014 and 2019 in a Pediatric Gastroenterology medical consultation. The average age of debut was 2,5 months. Oral challenge, mandatory for the diagnosis, was performed in only 25% of the patients. Fifty percent presented nonspecific gastrointestinal symptoms, not grouped in one of the characteristic clinical conditions (proctocolitis, enteropathy or protein-induced enterocolitis síndrome). The prognosis is good, and a high percentage of patients (85%) had achieved complete tolerance before 2 years.

INTRODUCCIÓN

Alergia a la proteína de la leche de vaca no IgE mediada

CONCEPTO

La alergia a proteínas de leche de vaca es una reacción adversa que aparece tras el consumo de proteína de la leche de vaca (PLV), en cantidad habitualmente tolerada por sujetos sanos. Se caracteriza por ser reproducible e implicar en su desarrollo uno o varios mecanismos inmunológicos. No todas las reacciones adversas relacionadas con la leche de vaca obedecen a este mecanismo patogénico, ya que, en ocasiones se producen por causas no inmunológicas (intolerancias).

Se distinguen 3 tipos de alergia a proteínas de leche de vaca en base a la reacción inmune implicada: mediada por IgE: mecanismo de hipersensibilidad tipo I, no mediada por IgE: la mayoría debidas a reacciones de inmunidad celular y trastornos mixtos que incluyen ambos mecanismos.

La alergia a proteínas de leche de vaca mediada por IgE se caracteriza por cuadros clínicos de aparición inmediata tras su ingesta (menos de 2 horas desde el contacto) con una sintomatología predominantemente cutánea o respiratoria y por ser de relativo fácil diagnóstico, mediante pruebas cutáneas (*prick test*) o con la determinación de anticuerpos IgE específicos en sangre.

La alergia a proteínas de leche de vaca no mediada por IgE (APLV-No IgE), ocasiona sintomatología principalmente digestiva, de intensidad variable y suele aparecer de forma tardía tras el contacto con el alimento (generalmente >2 horas) y en la mayoría de los casos no es posible confirmar la implicación de un mecanismo inmunológico mediante pruebas complementarias¹.

EPIDEMIOLOGÍA

En el año 2007, la Organización Mundial de la Salud (OMS), admite formalmente que la alergia supone el principal problema medioambiental para la población infantil en el mundo desarrollado ².

El estudio Alergológica-2005 ³ recogió datos de prevalencia de la población española, mostrando que el 10% de los niños menores de 4 años presentaban algún tipo de reacción alérgica a proteínas alimentarias, respecto al 2% de los adultos. Los alimentos implicados, variaron en función de la edad, siendo la proteína de leche de vaca el responsable de más del 60% de las reacciones alérgicas en los menores de 2 años ³.

Posteriormente, se han realizado diversos trabajos para estimar la prevalencia de la alergia a proteína de leche de vaca. La Organización Mundial de Alergia (WAO) en 2010 asume que entre el 1.9 % y el 4.9 % de los niños sufren APLV de cualquier tipo ⁴.

El Estudio EuroPrevall ⁵ recogió una cohorte de más de 12000 recién nacidos de 2005 a 2010, de 9 países de la unión europea, incluyendo a España, con seguimiento hasta los 2 años de edad, con el objetivo de conocer la prevalencia de las alergias en la población europea y sus características epidemiológicas. Como parte del estudio, se valoraron a aquellos niños que presentaron síntomas relacionados con APLV y a éstos se les realizaron medición de IgE específicas, test cutáneos y exposición controlada a leche de vaca a doble ciego. La incidencia de APLV global en los menores de 2 años fue de 0.54%, oscilando entre el 0,3-1% según el país. De éstos, sólo el 23.6% (0,14%) correspondieron a APLV- No IgE ⁵. Sólo Reino Unido, Países Bajos, Polonia e Italia, reportaron datos sobre APLV-No IgE (desde 0.13 % de Italia hasta el 0.72 % de Reino Unido), lo que dificulta la extrapolación de los mismos ⁶. Este estudio empleó criterios diagnósticos *gold standard* estrictos para APLV IgE mediada, lo que puede justificar la aparición de cifras más bajas que en otros trabajos previos. Sin embargo, consideraron diagnóstico de APLV-no IgE a aquellos pacientes sin sensibilización IgE que manifestaron clínica cutánea, digestiva o respiratoria en las primeras 2 h o cuyo eccema empeoró en las

primeras 48 horas tras la provocación oral, obviando los que tuvieron clínica más tardía y, por tanto, probablemente la incidencia en este tipo de alergia esté subestimada⁶.

Uno los datos epidemiológicos más recientes de APLV- no IgE, son los del trabajo realizado por Katz et al^{7,8} sobre el síndrome de enterocolitis inducida por proteínas alimentarias (FPIES), una de las presentaciones clínicas de la APLV-No IgE. En este estudio se incluye una cohorte 13019 recién nacidos en Israel durante los años 2004 a 2006 y muestra una incidencia acumulada de FPIES a leche de vaca al año de vida de 0.34 %, en comparación con el 0.50% de la APLV IgE mediada. La edad media de inicio de la sintomatología fue de 30 días de vida y todos los pacientes presentaron el episodio de FPIES antes de los 6 meses de edad⁸.

Otros autores como Ludman et al^{9,10} reportan una incidencia de FPIES del 0.36 % y Merh et al¹¹ habla de una incidencia en lactantes menores de dos años de 15.4/100.000/año.

La gran mayoría de trabajos epidemiológicos acerca de la APLV- no IgE, estudian los cuadros de FPIES por proteínas de leche de vaca, pero no suelen incluir otras formas clínicas, por la falta de criterios diagnósticos estrictos y la presentación con síntomas inespecíficos. La dificultad de realización de un estudio epidemiológico completo hace que la prevalencia real de casos de APLV-no IgE, no sea bien conocida. No existen estudios epidemiológicos recientes de APLV-no IgE en España.

ETIOPATOGENIA

La reacción adversa a un alimento implica una relación causa-efecto entre la ingesta de éste y una respuesta anormal. Si esta situación es reproducible, se puede clasificar en función de su mecanismo patogénico como reacción de causa inmunológica o alergia o reacción de causa no inmunológica o intolerancia ¹². Las enfermedades alérgicas se producen por una interacción entre predisposición genética, factores inmunológicos y factores ambientales ¹³. Dado que la APLV es la alergia alimentaria más frecuente en la edad pediátrica, su etiopatogenia ha sido ampliamente estudiada.

Se sabe que la leche de vaca contiene varias proteínas que actúan como alérgenos, provocando la respuesta del sistema inmune y la consiguiente clínica. Estos alérgenos son, entre otros, la alfa lactoalbúmina que se encuentra en todas las leches de mamíferos y la beta lactoglobulina, seroproteína más abundante en la leche de vaca pero que no se encuentra en la leche materna, por lo que se considera potencialmente más alergénica. Se incluyen también la caseína y la albúmina bovina sérica. Es frecuente una polisensibilización a las diferentes fracciones por sensibilidad cruzada, dado que comparten epítopos ¹³.

En el caso de la APLV IgE mediada, el mecanismo inmunopatológico es una reacción de hipersensibilidad de tipo I. Tras la exposición al antígeno, se produce una respuesta inmediata a través de los anticuerpos IgE específicos. Por tanto, la determinación de IgE específicas, así como los test de provocación son útiles en el diagnóstico de esta entidad ^{12,14}.

En las reacciones no mediadas por IgE los mecanismos inmunológicos por los que se produce no son tan específicos ni bien conocidos como los anteriores. Se han de considerar factores tanto humorales como celulares, en los que se incluyen reacciones de hipersensibilidad del tipo III: formación de inmunocomplejos con anticuerpos del tipo IgA e IgG, activación del complemento y reacciones del tipo IV: mediadas por linfocitos T, por lo general del tipo Helper 1 o 17. Esta interacción resulta en la liberación de citoquinas y el aumento en la producción de diferentes anticuerpos que reconocen a la

proteína de la leche como extraña y comienzan una cascada inflamatoria, afectando a la permeabilidad de la barrera intestinal y produciendo los diversos síntomas que caracterizan esta entidad ¹⁵⁻¹⁷.

El tracto gastrointestinal no solo cumple una función nutritiva, es también un órgano inmunológico que protege de la entrada de sustancias externas a través del tejido linfoide y la interacción de sus células con el medio. En condiciones normales, existen ciertos mecanismos que hacen que los antígenos alimenticios sean tolerados sin provocar una respuesta inmunológica. Esto se logra gracias a las barreras de defensa gastrointestinal (acidez gástrica, moco, peristaltismo, enzimas digestivas) así como a sistemas inmunológicos IgA secretora, IgM y células T inmunosupresoras ¹⁸. Las proteínas antígenicas pueden cruzar la barrera epitelial a través de los enterocitos y de forma paracelular a través del epitelio. El aumento de permeabilidad intestinal producirá la activación de citocinas proinflamatorias. Las proteínas alimentarias alcanzan el sistema MALT en grandes cantidades e inducen a la producción de IgG e inmunocomplejos ¹³.

No se conoce con exactitud los genes implicados, y, además, la mayoría de los estudios hacen referencia a la APLV IgE mediada. No obstante, la mayoría de series publicadas coinciden en que entre el 50-80 % de los casos no IgE mediados, presentan antecedentes de atopia en familiares de primer grado ^{11,19}. En la APLV IgE mediada se acepta que hay un polimorfismo genético en la región promotora para los CD4 y se ha encontrado un aumento de determinados alelos HLA en atópicos. A partir de la cohorte del estudio EuroPrevall ⁵, se seleccionaron 30 niños holandeses con APLV tanto IgE como no IgE para la detección de una posible asociación genética con el desarrollo de la misma ²⁰. Se encontró una asociación estadísticamente significativa de dos polimorfismos de nucleótido único con la APLV, que sugerían que una variación en los genes TLR6 e IL2 contribuía a la expresión de ésta. Se observaron también varias mutaciones en los genes de la filagrina en el grupo de APLV, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas ²⁰.

En cuanto a los factores ambientales, la microflora intestinal tiene un papel determinante, ya que interacciona con el sistema inmune innato

manteniendo su equilibrio y actuando como estímulo para la maduración del sistema inmunitario adaptativo mediante IgA ¹⁸. Se postula que la suplementación con determinados probióticos, favorecerían el desarrollo de la tolerancia. Existen varios trabajos publicados que emplean fórmulas extensamente hidrolizadas de caseína con *Lactobacillus rhamnosus GG*, con resultados que sugieren un impacto positivo en la adquisición de tolerancia, posiblemente ligado a una mayor producción bacteriana de butirato. Pero por el momento, no existe suficiente evidencia para recomendar el uso de probióticos ni en el tratamiento ni en la prevención de la APLV ^{21,22}.

El tipo de alimentación en los primeros meses de vida también parece tener repercusión en el posible desarrollo de alergias. La lactancia materna contiene todos los nutrientes necesarios para un adecuado crecimiento y desarrollo, presenta diferentes factores inmunológicos (IgA, TGFb E IL-10) y ayuda a conseguir una adecuada microflora intestinal, contribuyendo a la maduración del sistema inmune y pudiendo contribuir a la prevención de enfermedades alérgicas ¹³. Un estudio llevado a cabo por Toro et al en 2014 ²³, en el que se realizó un análisis retrospectivo transversal, en un grupo de 101 lactantes con APLV, encontró que la duración de la lactancia materna era inversamente proporcional al riesgo de desarrollar APLV ²³. Grimshaw et al ²⁴ a partir de la ya conocida cohorte británica del proyecto Europrevall ⁵ concluye que en la APLV-no IgE, la introducción de alimentos sólidos antes del 4º mes se asocia, de forma independiente y significativa con la misma, mientras que los hábitos alimentarios adecuados y la toma de probióticos durante la lactancia parecen tener un efecto protector ²⁴. No obstante, todavía son necesarios estudios poblacionales más amplios para poder extrapolar sus resultados.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La APLV-no IgE incluye un amplio espectro clínico, con afectación fundamentalmente gastrointestinal. Existen tres entidades clínicas fácilmente reconocibles: proctocolitis alérgica, enteropatía alérgica sensible a PLV y enterocolitis inducida por proteínas alimentarias (FPIES). Las principales diferencias entre los mismos quedan reflejadas en la Tabla 1¹.

1. PROCTOCOLITIS ALÉRGICA (PA)

La proctocolitis alérgica es una de las formas clínicas más frecuentes. Comienza característicamente por debajo de los 6 meses de edad. Más de la mitad de los casos (60%) ocurren en lactantes sanos alimentados con lactancia materna exclusiva, siendo la leche de vaca consumida por la madre el principal alimento responsable del cuadro, aunque hasta en el 30% de los casos la soja también puede estar relacionada. La presentación en los lactantes alimentados con lactancia materna exclusiva suele ser más tardía y con hallazgos histológicos más leves que en los casos de lactantes alimentados con fórmula. Existe un periodo de latencia desde la introducción del alimento hasta la aparición del cuadro, que suele ser variable, pero rara vez se produce de forma aguda (12 horas tras la introducción de la proteína de leche de vaca)²⁵.

La forma típica de presentación se caracteriza por la aparición gradual de sangre y moco en las heces. De hecho, la proctocolitis alérgica explicaría hasta el 60 % de los sangrados rectales del lactante sano²⁵. Se produce por inflamación en el colon y en el recto, debida a la reacción inmune secundaria a la ingesta de proteína de leche de vaca²⁶, habiéndose demostrado un incremento de linfocitos CD3+ intraepiteliales en la mucosa del colon²⁷. Típicamente, el lactante presenta un aspecto saludable y no existe afectación del estado general ni fallo de medro, aunque pueden aparecer otros síntomas tales como meteorismo, irritabilidad o incremento en el número de deposiciones. Incluso continuando con la ingesta del alimento implicado, el niño gana peso adecuadamente, aunque puede desarrollar con el tiempo una anemia ferropénica secundaria al sangrado.

Tiene muy buen pronóstico ya que se suele desarrollar tolerancia completa de forma precoz, el 50 % a los 6 meses y el 95 % a los 12 meses de edad.

2. ENTEROPATÍA ALÉRGICA SENSIBLE A PLV

La enteropatía alérgica se define por una combinación variable de síntomas, similares a un síndrome postenteritis: diarrea crónica, vómitos, distensión abdominal, anorexia y afectación nutricional en diverso grado. Hasta un 50 % de los mismos presenta fallo de medro ²⁵. Se produce típicamente en los primeros 9 meses de vida, tras varias semanas desde la introducción de la PLV. Con frecuencia el comienzo es gradual con rechazo de la ingesta, anorexia, vómitos y estreñimiento, debidos a la afectación de tractos altos del tubo digestivo, y que con el tiempo dan paso a manifestaciones ligadas a la afectación de tramos más bajos del mismo, como son la diarrea y la distensión abdominal. Se trata de una entidad más frecuente en lactantes alimentados con leche de fórmula ¹.

Pese a que la endoscopia digestiva no está indicada en el diagnóstico de esta entidad, los hallazgos histológicos observados son la hiperplasia linfonodular en bulbo duodenal y colon, asociado o no a erosiones, así como un aumento del número de linfocitos intraepiteliales, sin ser ninguno de éstos patognomónicos de esta patología ²⁵.

Los síntomas suelen resolverse entre 1 y 4 semanas posteriores a la retirada de la proteína de la leche de vaca, aunque la reparación completa de la mucosa intestinal puede conllevar meses. En este caso, la mayoría de los pacientes, adquieren tolerancia completa en torno a los 12-36 meses de edad.

3. ENTEROCOLITIS INDUCIDA POR PROTEÍNAS ALIMENTARIAS (FPIES)

La enterocolitis inducida por proteínas alimentarias representa la forma más grave del espectro de manifestaciones gastrointestinales. Se puede subclasificar en diferentes tipos; según el inicio de los síntomas: temprana (antes de los 3 meses de edad) o tardía (a partir de los 4-7 meses de edad); en función de la forma de presentación (típica o atípica) y la clasificación más utilizada y conocida, según la duración y gravedad de los síntomas, en forma aguda y crónica⁷.

La forma más frecuente es la aguda, caracterizada por la aparición de vómitos repetidos (en el 95% de los casos) entre 1-4 horas tras la ingesta, acompañado de afectación sistémica y alteraciones hidroelectrolíticas tipo *shock like* (hipotensión, letargia, palidez, hipotermia). El inicio tardío de la clínica, así como la ausencia de manifestaciones cutáneas y respiratorias, diferencia el FPIES de la anafilaxia. La resolución de los síntomas ocurre entre las 24-48 horas siguientes y la mayoría de los niños quedan asintomáticos entre los períodos intercrisis, con un estado nutricional y crecimiento normal^{1,7,28}.

La forma crónica está peor caracterizada clínicamente. Se produce principalmente en menores de 4 meses con la ingestión repetida de proteína de leche de vaca presentándose con vómitos intermitentes, diarrea crónica y afectación progresiva nutricional^{1,28}. Característicamente, cuando en un cuadro sospechoso de FPIES crónico se reintroduce la proteína de leche de vaca tras un periodo de exclusión, se produce un cuadro clínico de FPIES agudo. De hecho, para el diagnóstico de la forma crónica se deben cumplir dos circunstancias: una, la resolución completa de la sintomatología tras excluir las PLV y otra, la aparición de síntomas en forma de FPIES agudo tras la reintroducción en la dieta de éstas.

El cuadro de FPIES puede ocurrir a cualquier edad y estar relacionado con múltiples alimentos. Típicamente, el secundario a la proteína de la leche de vaca ocurre en los primeros 3- 6 meses de vida y entre 1 y 4 semanas tras la introducción de la leche de fórmula ²⁵. Hasta el 30-50% de los casos reaccionaran también con soja. Inicialmente se postulaba que este cuadro ocurría solo con leche de fórmula, debido a que el paso de PLV a través de la lactancia no alcanzaba la dosis suficiente para provocar este cuadro y a que la IgA de la leche materna tenía un efecto protector ²⁹. Sin embargo, en la actualidad hay varios casos descritos de FPIES asociados a lactancia materna exclusiva, como los descritos por Monti y et al ³⁰.

Por lo general, el FPIES es un cuadro con un curso y pronóstico favorable, en el que el paciente llega a adquirir tolerancia a la PLV, pero de forma más tardía respecto a los cuadros descritos anteriormente: 3-5 años en el 90% de los casos ⁸. En ocasiones, en niños diagnosticados de FPIES, la fracción de IgE específica para PLV puede positivizarse con el tiempo, constituyendo el FPIES atípico, en el que se describe un desarrollo de tolerancia más tardío, de ahí la importancia de identificarlos.

4. OTROS TRASTORNOS GASTROINTESTINALES FUNCIONALES RELACIONADOS CON APLV

Los trastornos gastrointestinales generalmente catalogados de funcionales, como el reflujo gastroesofágico (RGE), los cólicos del lactante y el estreñimiento son muy frecuentes en la primera infancia, especialmente en aquellos niños alimentados con fórmula ³¹⁻³³.

La relación entre APLV y los mismos como causa-efecto es controvertida, pero la mejoría de los mismos tras la retirada de la PLV de la dieta y la recurrencia de los síntomas al reintroducirla, puede indicar la existencia de una APLV-no IgE subyacente ¹.

Los cólicos del lactante son un problema muy frecuente en esta franja de edad. A pesar de que diferentes estudios sugieren mejoría de la sintomatología

tras la retirada de la PLV de la dieta con fórmulas extensamente hidrolizadas y dietas maternas exentas de PLV e incluso otros alimentos, la limitación metodológica de los mismos, así como el carácter transitorio de los cólicos, dificulta la interpretación del efecto de estas dietas de exclusión^{1,25,27,34}. Los casos más persistentes o acusados, parecen ser más susceptibles de esconder tras ellos una APLV- No IgE^{27,31}.

El reflujo gastroesofágico se considera patológico cuando es causa de esofagitis, fallo de medro o conlleva clínica respiratoria. En la mayoría de los niños desaparece en torno a los 12-18 meses, y es considerado un trastorno primario de la motilidad. Una parte de los lactantes con APLV presentan clínica de regurgitaciones y vómitos indistinguibles del reflujo gastroesofágico.

En algunos casos ambas entidades parecen estar asociadas, especialmente cuando existe enfermedad por reflujo, bien como posible causa⁴ o como entidades concomitantes, dado que comparten síntomas, edad de presentación y frecuencia de aparición³³. Será la retirada de la PLV y posterior mejoría clínica (disminución de los vómitos de forma significativa en 2-4 semanas y la recurrencia de la clínica que provoca su reintroducción), la que marcará una relación entre los mismos. Sin embargo, se ha de tener en cuenta que ésta puede deberse en parte a que las proteínas extensamente hidrolizadas por las que se sustituye la PLV en las fórmulas, consiguen un vaciamiento gástrico más rápido que las proteínas nativas, mejorando también la clínica secundaria al reflujo gastroesofágico. En las guías de práctica clínica de la ESPGHAN (European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition)³⁵ sugieren, basándose en opinión de expertos, que en casos de enfermedad por reflujo que no respondan al tratamiento no farmacológico habitual, puede realizarse una prueba terapéutica con dieta exenta de PLV durante 2-4 semanas.

De la misma forma, el estreñimiento crónico idiopático es muy frecuente en la primera infancia. Puede presentarse como única manifestación en la APLV-No IgE, aunque suele coexistir con otros síntomas y debe considerarse especialmente su relación, cuando existe además rinitis, asma, eccema u otras manifestaciones alérgicas^{25,31}.

La asociación entre APLV y estreñimiento ha sido vigorosamente debatida desde que Iacono³⁶ publicó varios estudios en los que un porcentaje muy alto (68-78%) de pacientes con estreñimiento mejoraban tras dieta exenta de PLV³⁶. Sin embargo, estudios posteriores, han mostrado resultados contradictorios, Simeone et al³⁷, realizó una dieta de eliminación de leche de vaca durante 4 semanas en pacientes que sufrían estreñimiento crónico refractario al tratamiento habitual. De los 69 niños con estreñimiento, el 15,7 % fue refractario al tratamiento con laxantes, pero ninguno de éstos respondió a la dieta de eliminación de PLV durante 4 semanas. Por otro lado, Irastorza et al³⁸ estudió a 69 niños con estreñimiento, retirando la PLV de su dieta y viendo la mejoría de los mismos en un 51%, comprobando que hasta un 39 % de los mismos recaían en el estreñimiento tras la reintroducción de PLV, volviendo a mejorar tras la retirada. Las guías de práctica clínica de la ESPGHAN y la NASPGHAN (North American Society For Pediatric Gastroenterology , Hepatology and Nutrition)³⁹ no recomiendan la realización de forma rutinaria de pruebas de alergia a PLV a niños con estreñimiento funcional. Sin embargo, contemplan que se puede realizar una prueba terapéutica mediante exclusión de PLV 2-4 semanas en niños con estreñimiento intratable o que no responden a medidas habituales.

Por último, no es infrecuente que la sintomatología digestiva se acompañe de clínica a otros niveles, sobre todo cutánea y respiratoria. Desde el punto de vista respiratorio, y a diferencia de la APLV mediada por IgE, la sintomatología suele ser de vías altas, provocando rinitis, congestión nasal y estornudos, que pueden acompañarse o no de conjuntivitis⁴⁰. Dentro de los síntomas cutáneos, cabe destacar el prurito y el eccema, que disminuye de intensidad ante la retirada de PLV^{32,40}.

DIAGNÓSTICO

La APLV-No IgE no está producida por un mecanismo inmune aislado, sino que son varias las reacciones de hipersensibilidad que intervienen y es por ello por lo que no posee una prueba diagnóstica específica. Por tanto, la historia clínica detallada permitirá establecer la sospecha diagnóstica y la prueba de exclusión-provocación será la única herramienta que podrá establecer un diagnóstico de certeza^{2,41}.

Historia clínica y exploración física:

La historia clínica realizada de forma exhaustiva y detallada junto a una minuciosa exploración física permite iniciar el diagnóstico de sospecha. En ella se debe incluir información sobre: síntomas y signos digestivos, cutáneos y respiratorios, su relación con la ingesta de PLV u otros alimentos, edad de aparición, tiempo de latencia, gravedad, frecuencia, tolerancia previa o posterior, historia nutricional y dietética completa, incluyendo cambios realizados en la dieta y la modificación de la sintomatología en relación con ellos, antecedentes personales y familiares de primer grado de atopía y los posibles factores de riesgo. El examen físico va dirigido a detectar estígmas de enfermedad atópica, así como para la evaluación del desarrollo pondoestatural y situación nutricional⁴².

Debe considerarse el diagnóstico de una APLV-No IgE en pacientes que presenten las características correspondientes a una de las tres entidades digestivas definidas: proctocolitis alérgica, enteropatía alérgica y FPIES. Recientemente se ha publicado un documento de consenso para establecer criterios diagnósticos tanto de FPIES agudo como crónico²⁸ y que se incluyen en la Tabla 2. La emisión de sangre en heces en el caso de la proctocolitis y la alteración en el hábito intestinal en la enteropatía, serán los signos guía en estos casos, teniendo que valorar otros hallazgos clínicos para establecer el diagnóstico inicial (Tabla 3).

En cualquier caso, no siempre es fácil determinar cuándo un lactante con síntomas similares a los relacionados con trastornos funcionales puede beneficiarse de una exclusión de las PLV. Con el objetivo de optimizar las dietas de exclusión, un grupo de expertos ha propuesto recientemente un score clínico, que sustituya a las pruebas de provocación oral y que se encuentra pendiente de validación. El Score CoMISS⁴³ (Imagen 1) cuantifica la intensidad y frecuencia de los síntomas cutáneos, gastrointestinales y respiratorios con un rango de 0-30 puntos, siendo positiva la puntuación mayor de 12. Sin embargo, no tiene en cuenta la aparición de vómitos, sangrado rectal ni fallo de medro, tan frecuentes en los cuadros de APLV- No IgE^{30,38}.

Pruebas complementarias:

Test cutáneos (Prick test) y determinación de IgE específica frente a PLV: En la APLV-No IgE, los niveles séricos de anticuerpos IgE y las pruebas cutáneas o *prick test*, son negativos en la mayoría de los pacientes^{1,7}. Sin embargo, estas determinaciones pueden resultar útiles en niños diagnosticados de FPIES por PLV, dado que en estos casos, desde el 2 hasta el 40%, según las series, pueden obtener resultados positivos o que lleguen a positivizar con el tiempo²⁵ constituyendo un FPIES atípico^{28,44,45}, que parece relacionarse con la presencia de patología concomitante como dermatitis atópica y la sensibilización a otros alimentos. Además en estos casos, se consigue la tolerancia de forma más tardía e identificarlos puede ser importante por sus implicaciones pronósticas²⁸.

La recomendación según las últimas guías de práctica clínica y documentos de consenso es, por tanto, la no realización de *prick test* y/o determinación de IgE específica contra PLV en el diagnóstico de la APLV-No IgE de forma rutinaria, excepto cuando existan dudas sobre la implicación de un mecanismo IgE mediado. Se deben realizar, en los casos de antecedentes personales de atopía, síntomas inmediatos en las dos primeras horas tras la ingesta, en el FPIES y en todas las formas graves, previo a la prueba de tolerancia^{1,2}.

Otras pruebas de laboratorio: La determinación de la IgE total, y de IgG y sus subclases, tampoco han demostrado tener ningún papel en el diagnóstico

de la APLV-No IgE y por tanto, no se recomienda su uso ^{15,16,32,46}. La determinación de IgG y sus subclases no está estandarizada y los niveles en suero del subtipo IgG4 no se correlacionan con ningún síntoma o enfermedad y solo indicarían que el paciente ha estado expuesto de forma repetida y a altas dosis del alimento en cuestión ¹⁵.

Se ha valorado la utilidad de la calprotectina fecal para el diagnóstico y la predicción de la respuesta clínica a la retirada de la PLV. En un estudio llevado a cabo por Trillo et al ⁴⁷ publicado en 2016, se llega a la conclusión de que cifras de calprotectina inferiores a 138 ug/g podrían ser útiles para descartar el diagnóstico de APLV-No IgE ⁴⁷. Pero los estudios realizados hasta el momento no son concluyentes, no hay niveles claros de normalidad y existe una amplia variabilidad de respecto a la edad, lo que dificulta la interpretación de la prueba.

Existen otra serie de marcadores que se han estudiado para el diagnóstico de la APLV-No IgE, tales como la permeabilidad intestinal y la neurotoxina fecal derivada del eosinófilo, pero se precisan más estudios para poder estandarizar el uso de los mismos ⁴⁸. Pruebas como el test de activación de basófilos, el test de estimulación linfocítica, y la provocación endoscópica con el alérgeno son empleadas exclusivamente en protocolos de investigación, no siendo de utilidad en la práctica clínica ^{49,50}. La cuantificación de interleucinas 4 y 13 secretadas por células Th2 específicas frente a la caseína, no ha mostrado por el momento utilidad en la APLV-No IgE ⁵¹.

En los pacientes que presentan cuadros de FPIES, se describen frecuentes alteraciones bioquímicas y hematológicas, como leucocitosis con neutrofilia, trombocitosis y elevación de la PCR en la forma aguda y anemia, hipoalbuminemia leucocitosis con desviación izquierda y eosinofilia en la forma crónica. La acidosis metabólica y la metahemoglobinemia se ha descrito en ambas entidades ^{7,9-11,25,28,29}. No obstante, son alteraciones completamente inespecíficas que no contribuyen al diagnóstico de certeza, ni siquiera a diferenciar si se trata de una forma aguda o crónica de FPIES, por lo que no se recomiendan realizar de forma rutinaria pruebas de laboratorio, si bien la gravedad de los cuadros de FPIES, sobre todo en los casos agudos, en

muchos casos obliga a realizarlas para poder realizar un correcto diagnóstico diferencial y manejo inicial^{25,28}.

Pruebas epicutáneas parches o patch test: Sirven para evaluar reacciones retardadas, pero no existe acuerdo sobre la normalización en la preparación y aplicación del antígeno, la lectura de la prueba tiene interpretación difícil y subjetiva por lo que no se recomienda su uso en la actualidad^{12,25,32,52-54}.

Algunos estudios los han empleado en casos de FPIES antes de realizar la prueba de provocación controlada, para identificar a los pacientes con algo riesgo de presentar síntomas, pero los resultados también han sido dispares^{7,52}.

Endoscopia: Es excepcional su realización. Estaría indicada en el caso de existir dudas diagnósticas en casos graves o crónicos, en la búsqueda de otra patología asociada o ante trastornos eosinofílicos primarios²⁵. Las lesiones macroscópicas e histológicas son inespecíficas y abarcan desde la normalidad hasta afectación parcheada con hiperplasia nodular linfoide, infiltrado eosinofílico, o atrofia vellositaria^{1,32,55,56}.

Prueba de exclusión-provocación:

Tras llegar a la sospecha diagnóstica por la historia clínica, la prueba de exclusión-provocación, será obligatoria para llegar a un diagnóstico de confirmación. Consiste en excluir las PLV de la dieta durante máximo 6 semanas (prueba de exclusión), comprobar la resolución de los síntomas y posteriormente introducirlas de forma controlada (prueba de provocación), salvo en los casos de FPIES graves.

Al excluir de la dieta la PLV, se producirá una mejoría y resolución de la sintomatología presentada por el paciente en un periodo variable de tiempo. Así pues, los cuadros de FPIES mejorarán en torno al día 1-5. En el caso de sangrado rectal pueden tardar hasta 2 semanas en recuperarse y si se trata de estreñimiento, diarrea y/o afectación del estado nutricional puede demorarse hasta 4 semanas la recuperación. Se recomienda que la prueba de exclusión dure el tiempo necesario para poder objetivar la normalización clínica, no

demorándose más allá de 6 semanas la confirmación diagnóstica mediante una prueba de provocación controlada^{25,32,57-59}.

La prueba de provocación controlada se realizará en aquellos pacientes que hayan presentado resolución clínica completa al excluir PLV, cuando no presenten intercurrencias y evitando la introducción de otro alimento nuevo en la dieta mientras se esté efectuando la misma. Se puede realizar en domicilio con control del Pediatra de Atención Primaria siempre que la clínica inicial fuera de sintomatología leve y de fácil manejo ambulatorio: proctocolitis o trastornos digestivos como el reflujo gastroesofágico, cólicos o estreñimiento.

Dado que no hay un consenso claro acerca de cómo reintroducir la PLV en la prueba de provocación (tipo de alimento, cantidades y progresión de los mismos) el manejo de cada profesional puede diferir⁶⁰. En el documento de consenso español de las Sociedades de Gastroenterología, Alergología y Atención Primaria Pediátrica (SEGHNP, SEICAP, SEPEPAP AEPAP)¹ proponen: si el niño se encuentra con lactancia artificial, sustituir cada día una medida de fórmula especial por una de fórmula de lactantes en al menos dos de las tomas. Si no hay síntomas, una vez completado el cambio en esas dos tomas, se podrá sustituir cada día un biberón de fórmula especial por uno de fórmula de lactante hasta completar totalmente la reintroducción. En los niños alimentados con lactancia materna: reintroducir leche de vaca y derivados en la dieta materna. Comenzar con 1 toma de leche o derivado lácteo al día la primera semana y, en caso de no presentar síntomas, aumentar progresivamente la cantidad de lácteos en la dieta. El periodo de observación de aparición de nueva sintomatología es de 4 semanas.

Si durante las mismas los síntomas reaparecen, la prueba de provocación resulta positiva y el diagnóstico de APLV se confirma, por lo que en ese momento se debe suspender la reintroducción de PLV. Tras la prueba de provocación, el periodo de aparición de sintomatología puede demorarse de 1-2 semanas, o incluso hasta 4 semanas en los casos de alteraciones del hábito intestinal y/o eccemas, e incluso no ser lo suficientemente llamativas los primeros días, dado que las ingestas de PLV son menores. Es por eso por los que la observación en casos dudosos debe mantenerse al menos 4 semanas.

tras la reintroducción de las PLV en la dieta. Si durante este tiempo no aparece sintomatología la prueba puede considerarse negativa.

No se podrá realizar provocaciones en domicilio en caso de formas clínicas graves y si se sospecha que hay un mecanismo IgE mediado: reacciones inmediatas, IgE específica o *prick test* positivo o en los casos de FPIES agudo. En estos casos esta debe realizarse en medio hospitalario bajo monitorización y vigilancia estrecha ^{10,28}. Se debe asegurar una determinación reciente de IgE negativa, dado que, si esta es positiva, se aplicará el protocolo de actuación de APLV mediada por IgE emitido por la SEICAP.

Es necesario contar con un acceso venoso para la posible ya que hasta el 50% de los niños puede precisar sueroterapia. Se calculará entonces la cantidad de gramos de PLV y a su administración oral, repartida en tres dosis separadas por intervalos de 30-45 minutos. La dosis total será entre 0,06-0,6 g por kg de peso corporal (generalmente 0,15-0,3 g por kg de peso corporal), hasta un máximo de 10 g. ¹.

Si la prueba resulta positiva, se realizará corrección de las alteraciones hidroelectrolíticas que se produzcan durante la misma y si fuera preciso por cuadro de vómitos repetidos, puede plantearse el uso de ondansetrón, en mayores de 6 meses⁶¹. Tanto la adrenalina como los antihistamínicos se reservan para alergias IgE mediadas o para el caso de FPIES atípico en el que la IgE se haya positivizado, si no, no ha mostrado eficacia. Parece que una dosis de metilprednisolona intravenosa, a 1mg/kg, con un máximo de 60-80 mg, puede resultar efectiva, reduciendo la inflamación resultante de la activación celular, pese a que no hay ningún estudio que apoye su uso de forma reglada ^{10,28,62}.

Es fundamental estar preparado para reacciones graves pues en ocasiones los FPIES agudos pueden requerir, oxígeno suplementario, ventilación no invasiva o mecánica, vasopresores para mejorar la hipotensión derivada del shock hipovolémico, bicarbonato para el tratamiento de la acidosis e incluso azul de metileno para la metahemoglobinemia.

TRATAMIENTO

El tratamiento de la APLV-No IgE consiste en la exclusión de la proteína de leche de vaca de la dieta del paciente. Esto puede hacerse de diferentes formas en función de la edad y del tipo de alimentación que lleve en ese momento.

En los lactantes alimentados con lactancia materna exclusiva, el tratamiento consistirá en la exclusión de la PLV de la dieta materna, asegurando que ésta la suplemente correctamente con calcio (1g/día) y vitamina D (600 UI/día)^{31,57-59} de acuerdo con la Guía NICE². En cualquier caso, y sobre todo en proctocolitis, se recomienda el mantenimiento de la lactancia materna.

Se tendrá en cuenta, que las PLV pueden continuar eliminándose a través de la lactancia materna hasta 7-10 días por lo que la respuesta clínica puede no ser inmediata, aunque sí se evidenciará una disminución gradual de la intensidad de los síntomas. Además, en función del cuadro clínico del niño, la desaparición de la sintomatología conlleva un tiempo variable de hasta 4 semanas³². En el caso de que la clínica persista, se debe plantear un error diagnóstico o valorar la existencia de alergia a otro alimento, especialmente la soja y en menor medida el huevo, por lo que cabe valorar la exclusión también de estos alimentos de la dieta materna.

En el niño alimentado con fórmula adaptada el tratamiento consiste en establecer dieta exenta de PLV mediante fórmulas especiales. En casos de lactancia mixta si la sintomatología coincide con la introducción de tomas de fórmula, se debe mantener la lactancia materna y la mayoría de las veces no es necesario indicar una dieta de exclusión en la madre.

La fórmula de elección en las formas leves y moderadas en todas las guías de práctica clínica son las fórmulas extensamente hidrolizadas (FEH) tanto de caseína como de seroproteínas^{1,2,32}.

Las FEH deben contener péptidos de un tamaño inferior a 3000 daltons, y con preferencia inferior a 1000. Existe una gran variedad de este tipo de

fórmulas en el mercado, como las enriquecidas con triglicéridos de cadena media para casos con afectación del estado nutricional o las que añaden prebióticos y/o probióticos con el objetivo de intentar acelerar la adquisición de tolerancia, si bien todavía no hay la suficiente evidencia en este aspecto^{21,22}. Además, aunque en los casos de APLV-No IgE se suelen emplear fórmulas exentas de lactosa por la afectación intestinal que suele asociarse, si se sospecha que la actividad de la lactasa intestinal está íntegra, también se dispone de fórmulas con lactosa, que mejoran su palatabilidad^{2,12,28,31,32,57,58,60}.

En aquellas situaciones en las que el lactante no tolere el hidrolizado extenso (en un 7-10 % de los casos)²⁶, así como en cuadros graves de enteropatía (deterioro nutricional importante, hipoproteinemia, anemia grave) puede ser necesario recurrir a las fórmulas basadas en aminoácidos libres (fórmulas elementales). Han demostrado permitir un crecimiento y desarrollo similar al que se obtiene mediante las FEH, pero presentan un elevado precio, mayor osmolaridad y menor palatabilidad⁶³. Además algunos autores postulan que los niños tratados con FEH adquieren tolerancia a la PLV más rápido que los tratados con fórmula elemental²¹, por lo que no se recomiendan como primera opción en todos los casos.

Aunque en el caso del FPIES se crea cierto debate entre las diferentes guías terapéuticas de si debe ser o no primera opción, el documento de consenso emitido por las diferentes sociedades españolas,¹ recomienda que la fórmula elemental sea la primera opción en estos pacientes. Así mismo, se recomienda utilizarlas como segunda línea en aquellos casos que han presentado un fracaso terapéutico con las FEH²¹.

Existen otras fórmulas basadas en proteínas vegetales como las fórmulas de arroz hidrolizado que han demostrado ser seguras y eficaces en el tratamiento de la APLV y que pueden considerarse en el caso de lactantes que rechacen o no toleren las fórmulas extensamente hidrolizadas^{64,65}, incluso como primera opción en lactantes de familias vegetarianas³¹.

Las fórmulas de proteína de soja pueden presentar déficit de algunos aminoácidos esenciales y oligoelementos y poseen una tasa elevada de filatos, que dificulta la absorción de otros minerales. 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 APLV-No IgE (25–60%), sobre todo los menores de 6 meses, por lo que se su uso está desaconsejado por debajo de esta edad^{64–66}.

Hay una serie de bebidas que, por sus características, presentan un alto potencial de no ser toleradas por niños con APLV, otras presentan un escaso valor nutricional y, por tanto, no son recomendadas para el tratamiento de la APLV en los lactantes. Las fórmulas parcialmente hidrolizadas sufren un proceso de desnaturalización que mantiene una elevada capacidad antigénica y que por tanto no pueden ser empleadas en los lactantes con APLV.^{31,32} Tampoco las leches procedentes de otros mamíferos (cabra, oveja, búfala, yegua, camella) por la posibilidad de reacciones cruzadas ni las bebidas comerciales de origen vegetal (soja, almendra., arroz, avena...) que se caracterizan por presentar un escaso valor nutricional y un contenido proteico y energético bajo^{66,67}.

Las pautas para la introducción de la alimentación complementaria en un lactante con APLV-No IgE, deben ser las mismas que en el lactante sano. No se debe retrasar la introducción de ningún otro alimento. Numerosos estudios avalan que incluso la introducción temprana a partir de los 4 meses de alimentos considerados potencialmente alergizantes (trigo, pescado, huevo) podría incluso inducir una tolerancia temprana tanto en el lactante sano como en los casos de APLV^{19,32,68}. La mayoría de los niños toleran correctamente la ternera, por lo que, siempre que esté bien cocinada y, a menos que se demuestre una sensibilización unida a manifestaciones clínicas, no será necesario suprimirla de la dieta. De la misma forma, estos pacientes suelen tolerar las trazas de PLV, por lo que no suele ser necesario retíralas de forma inicial¹.

PRONÓSTICO

Repercusión en el crecimiento y estado nutricional

Como en cualquier dieta restrictiva, la supervisión médica será esencial, sobre todo teniendo en cuenta que la mayor parte de los pacientes son menores de 2 años, una etapa fundamental para el crecimiento y la programación nutricional.

Las dietas de exclusión de PLV se han asociado a un mayor riesgo de inadecuada mineralización ósea, en relación con un déficit calcio y vitamina D. Por lo general, las fórmulas terapéuticas propuestas para la sustitución tienen en la actualidad un adecuado contenido de macro y micronutrientes, y cuando este déficit existe, puede deberse a que la ingesta de fórmula es escasa y a que no se compensa con el consumo de otras fuentes dietéticas de calcio no lácteas ⁶⁹. Conviene comprobar si la cantidad de calcio ingerida es la adecuada, y en caso contrario suplementarlo. Es conveniente mantener la suplementación (400 de vitamina D (400 UI/día) mientras la dieta de exclusión perdure¹.

El crecimiento y evolución nutricional en niños con alergia a la proteína de leche de vaca y a otros alérgenos alimentarios ha sido investigado de forma exhaustiva en los últimos años, en diferentes países y grupos de edad ⁷⁰, encontrándose resultados variados. Algunos autores, han encontrado que aquellos lactantes con dietas de exclusión de PLV asocian un menor ritmo de crecimiento, si bien estos estudios suelen limitarse a los 6-12 primeros meses de vida durante la dieta restrictiva, pero no valoran si la repercusión se mantiene a largo plazo ^{64,65}.

Sin embargo, otros autores, no han encontrado diferencias significativas. Canani et al ⁶³ evaluaron el crecimiento de niños con APLV durante 12 meses, tomando tanto FEH como fórmulas elementales, en comparación con niños sanos que tomaban tanto fórmula de inicio como lactancia materna, determinando que el crecimiento de los niños con dieta exenta de PLV no presentaba diferencias significativas respecto al de los niños sanos a los 12 meses del estudio.

El estudio de Maslin et al ⁷² en Reino Unido valoró a niños con una media de edad de 11.5 años que habían sufrido APLV en la primera infancia, precisando dieta de exclusión y lo comparó con un grupo control. Encontraron diferencias en cuanto a preferencias de sabores en la dieta y aporte de micronutrientes, pero no en cuanto a evolución nutricional. De hecho, el grupo con antecedente de APLV mostró mayor tendencia al exceso de peso pero las diferencias no llegaron a ser estadísticamente significativas ⁷². Meyer et al en 2014 ⁷³, encontró datos similares en su estudio, estadísticamente significativos, alertando que las dietas restrictivas no siempre deben preocupar en torno a la desnutrición, si no también hacia el sobrepeso y obesidad.

En otro estudio prospectivo realizado también por Meyer et al ⁷⁴, que buscaba establecer el impacto en el crecimiento antes y después de comenzar una dieta de eliminación en niños afectos de alergias no mediadas por IgE, concluyó que, con el asesoramiento dietético adecuado, incluida la ingesta óptima de energía y proteínas, fórmulas hipoalergénicas y suplementos de vitaminas y minerales, los parámetros de crecimiento aumentaban de forma adecuada tras la eliminación del alérgeno y la realización de una dieta de exclusión adecuada. Estos factores se asociaron positivamente con el crecimiento, independientemente del tipo de dieta de eliminación y el número de alimentos eliminados.

Por tanto, a pesar de que los resultados parecen dispares, todos están de acuerdo en que la supervisión médica y el seguimiento dietético son fundamentales para evitar la repercusión nutricional a corto y largo plazo.

Adquisición de tolerancia

Afortunadamente, la evolución natural de la APLV-No IgE tiende a ser la resolución espontánea de los síntomas tras un periodo variable de evitación de la PLV. Se considera que en torno al 80-90 % de las mismas se resuelve previo al periodo escolar ^{2,31,75}. En un estudio de Vanto et al ⁷⁶ con una muestra de 162 niños el grupo de APLV-NoIgE mostró un porcentaje de tolerancia a los 1,2 y 3 años de edad de 64%, 92 % y 96 % respectivamente. Sin embargo, en

el grupo de APLV IgE mediada, el porcentaje fue de 31 %, 53% y 63 % respectivamente, indicando una tolerancia más precoz en el grupo de APLV-No IgE.

El desarrollo de tolerancia dependerá, entre otros factores, del tipo de cuadro clínico de APLV-No IgE con el que se debute. Las formas más leves como la proctocolitis alérgica o la clínica gastrointestinal más inespecífica (RGE, estreñimiento), suelen desarrollar tolerancia entre los 3-6 meses. Los casos de enteropatía la toleran habitualmente entre los 12-36 meses. Sin embargo, los pacientes con FPIES presentan tolerancia de forma más tardía, en torno a los 3 años de media ²⁵. El estudio de la cohorte israelí de Katz et al ⁸, mostró que el 90 % de las FPIES se resolvían a los 3 años de edad. En otro estudio retrospectivo en Estados Unidos ⁷⁷ la tolerancia se conseguía en el 35 % de los casos a los 2 años, en el 70 % a los 3 años y en el 85 % a los 5 años. En el caso del FPIES con viraje a IgE específica positiva, la resolución puede demorarse incluso hasta los 13 años ^{25,44}.

Realizar pruebas periódicas de adquisición de tolerancia es fundamental para conocer la resolución de la enfermedad y evitar dietas restrictivas innecesarias que afecten a la calidad de vida de los pacientes y sus familias. Estas deben realizarse siempre que se haya producido la recuperación clínica y nutricional tras la exclusión de PLV.

La periodicidad con la que deben realizarse dependerá del tipo de clínica presentada. Así pues, en las formas más leves como proctocolitis alérgica, RGE, cólicos y estreñimiento, la tolerancia se adquiere de forma más temprana, por tanto, debe comprobarse de forma precoz y con mayor frecuencia, proponiéndose cada 3-6-12 meses dependiendo de la respuesta que se observe. En los casos más graves, como enteropatías, se pospone hasta los 12 meses, e incluso hasta los 18-36 meses en los FPIES ⁶². En el caso del FPIES, con viraje a IgE mediada con *prick test* o IgE específica para PLV positiva, la prueba de adquisición de tolerancia debe realizarse en un medio hospitalario, tal y como se explica en el apartado de prueba de provocación y tratamiento del FPIES.

En los casos leves, puede realizarse en domicilio, bajo control facultativo. La propuesta en el documento de consenso es comenzar con pequeñas cantidades de PLV sometidas a temperaturas elevadas con el objetivo de disminuir su alergenicidad (galletas, bollería casera, pan con leche, etc.). Si tolera, se continua con cantidades progresivas de yogur y queso (inicialmente del tipo fresco y posteriormente curado), para finalizar con leche, alrededor de la 4^a semana, si la tolerancia a los alimentos anteriores ha sido satisfactoria¹.

JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO

Como ya se ha documentado en la introducción del presente estudio, la alergia a la proteína de la leche de vaca es la alergia alimentaria más frecuente en la primera infancia, siendo un motivo habitual de consulta, tanto en Atención Primaria como en Atención Especializada

La alergia a proteínas de leche de vaca no mediada por IgE se presenta principalmente con clínica gastrointestinal; síntomas muchas veces inespecíficos y muy habituales en la edad pediátrica. Además, la falta de pruebas diagnósticas específicas, dado que el mecanismo inmunológico implicado es aún poco conocido, hacen que llegar al diagnóstico sea todo un reto. Existe gran variabilidad en la práctica clínica como se ha demostrado en la literatura, y con frecuencia los profesionales realizan pruebas innecesarias y dietas de exclusión incorrectas, con las implicaciones nutricionales y de calidad de vida que esto conlleva. En la mayor parte de los casos los pacientes son menores de 2 años y este es un periodo de gran importancia para el crecimiento y con implicaciones en la programación metabólica para etapas posteriores, por lo que es importante optimizar el manejo de esta patología.

Por este motivo, en enero 2019 Sociedades de Gastroenterología, Alergología y Atención Primaria Pediátrica (SEGHNP, SEICAP, AEPAP, SEPEAP) decidieron unirse para crear un detallado documento de consenso que aclarara el procedimiento de actuación en el caso de las APLV-No IgE.

Existen diversos trabajos sobre las características epidemiológicas de esta patología, pero no hay estudios recientes que valoren el manejo de la APLV-No IgE en Aragón ni que tengan en cuenta el cumplimiento o no de las pautas propuestas en el documento de consenso español. Se necesitan trabajos controlados y bien diseñados que evalúen todos los aspectos mencionados, en una muestra significativa y representativa de niños, cuyos resultados sirvan para conocer la situación actual global.

De esta manera, en este estudio, se pretende describir las características de una cohorte de pacientes pediátricos con APLV-No IgE de Aragón y analizar distintos parámetros clínicos y diagnostico-terapéuticos. Cabe esperar que se encuentren resultados similares a los publicados en nuestro entorno. Por otro lado, se comprobará si existen diferencias en el manejo de esta patología previo y posterior a la implantación del documento de consenso español. Conocer si aquellos pacientes con diagnóstico más reciente reciben o no un manejo más correcto, permitirá incidir en estrategias específicas, para optimizar pruebas diagnósticas, derivaciones a Atención Especializada, así como mejorar los tratamientos con dietas de exclusión correctas en tipo y duración cuya repercusión sanitaria y social es muy importante en la actualidad.

OBJETIVOS DEL TRABAJO

OBJETIVO PRINCIPAL

Realizar un estudio descriptivo de una muestra de pacientes pediátricos con alergia a proteínas de leche de vaca no IgE mediada en seguimiento en la Unidad de Gastroenterología Pediátrica del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa en el periodo comprendido de 2014 a 2019.

OBJETIVOS CONCRETOS

1. Describir las características clínicas y formas de presentación de la APLV-No IgE presentado por los pacientes, así como la edad de aparición de los síntomas y el tipo de alimentación establecida cuando se manifiesta.
2. Evaluar el manejo diagnóstico y terapéutico en los diferentes cuadros de APLV-No IgE, previo y posterior a la publicación del documento español de consenso de APLV-no IgE.
3. Analizar la asociación de APLV-No IgE con otras alteraciones alérgicas.
4. Valorar el pronóstico de los pacientes con APLV-No IgE. Analizar la edad de adquisición de tolerancia según el cuadro clínico que presentan.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio

Estudio observacional retrospectivo de los pacientes diagnosticados de alergia a la proteína de la leche de vaca no IgE mediada en seguimiento en la Unidad de Gastroenterología Pediátrica del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa durante los años 2014 a 2019.

Sujetos a estudio

Criterios de inclusión

Se incluyeron aquellos pacientes diagnosticados de alergia a la proteína de la leche de la vaca no IgE mediada entre los 0 meses y los 3 años de edad, que cumplieran los criterios diagnósticos vigentes en el momento de la presentación y que hubiera estado en seguimiento en la Unidad de Gastroenterología Pediátrica del Hospital Clínico Lozano Blesa en el periodo comprendido entre enero de 2014 a diciembre de 2019, independientemente de la asociación de otras alergias o comorbilidades.

Criterios de exclusión

Fueron excluidos aquellos pacientes que no cumplían los criterios diagnósticos de alergia a la proteína de la leche de la vaca no IgE mediada según protocolo vigente en el momento de presentación, los que abandonaron el seguimiento en la unidad, y aquellos con una edad de debut superior a los 3 años.

Tamaño muestral

A partir de los datos anteriores se obtuvo una muestra de 246 pacientes con APLV-No IgE, de los que 69 fueron excluidos según los criterios mencionados, incluyendo una muestra final de 177 sujetos para el presente estudio.

Variables de estudio

Las variables incluidas en el estudio se recogieron del registro de la historia clínica hospitalaria en soporte en papel o formato electrónico de las visitas al diagnóstico y durante el seguimiento del niño con APLV-no IgE.

Las variables seleccionadas fueron las siguientes:

Datos sociodemográficos y familiares: Recogidos de la historia clínica hospitalaria. Sexo del paciente (varón/mujer). Etnia del paciente: según el origen materno, clasificándose en: Caucásico, Europa del este, latinoamericanos, africano (África subsahariana y Norte de África) y asiáticos.

Datos obstétricos y perinatales: Recogidos de la historia obstétrica y perinatal hospitalaria. Año de nacimiento. Edad gestacional (semanas), clasificándolos como recién nacido pretérmino (<37 semanas) o a término (>37 semanas). Peso (kg) y longitud (cm) al nacimiento. Recién nacido pequeño para edad gestacional (PEG) o con Crecimiento Intrauterino restringido (CIR) Se consideró PEG a los recién nacidos con peso al nacimiento inferior al percentil 10 o 2 desviaciones típicas para la población de referencia y CIR a los recién nacidos que además de bajo peso, incluyeron signos Doppler de redistribución hemodinámica prenatal (alteración del flujo cerebro-umbilical o de las arterias uterinas).

Alimentación postnatal: Recogida de las historias clínicas hospitalaria. Tipo de lactancia en el momento del diagnóstico. Se clasificaron en 3 grupos: lactancia materna exclusiva (LME), lactancia mixta (LM) (incluye lactancia materna predominante y la lactancia mixta) y lactancia de fórmula (LF).

Datos de diagnóstico de APLV-No IgE: Se recogieron de las historias clínicas hospitalarias. Se incluyó la edad de debut (meses) y se clasificó a los pacientes en 5 grupos: debut a los 0-3 meses, a los 3-6 meses, a los 6-9 meses, a los 9-12 meses y a los 12-36 meses.

Manifestaciones clínicas: Se registró la aparición de síntomas digestivos: vómitos, diarrea, irritabilidad, reflujo, estreñimiento, rechazo de las tomas y el estancamiento ponderal. Forma de presentación: Se designaron 5 grupos

según clínica digestiva al diagnóstico: Proctocolitis alérgica (PA), enteropatía alérgica sensible a PLV, síndrome de enterocolitis inducido por proteínas agudo (FPIESa), síndrome de enterocolitis inducido por proteínas crónico (FPIESc) y cuadros indeterminados (aquellos pacientes que no cumplían criterios diagnósticos de los 4 anteriores).

Pruebas complementarias: Realización de *prick test* (sí/no), en caso de realizarse su resultado (positivo/negativo), realización de fracción específica de IgE (sí/no), en caso de realizarse su resultado (positivo/negativo). Realización de prueba de exclusión-provocación diagnóstica (sí/no) así como su resultado (positivo/negativo).

Datos de tratamiento y evolución de APLV-No IgE: Dieta de exclusión realizada: Retirada de la proteína de la leche de vaca al paciente (sí/no), retirada de proteína de leche de vaca y/ en la dieta materna (sí/no). Exclusión de otros alimentos en paciente o en dieta materna: huevo, soja, etc. (sí/no). Precisa dieta exenta de lactosa (sí/no). Desarrollo de alergia a otros alimentos (sí/no), en caso de hacerlo a cuáles. Viraje a APLV IgE positiva durante el seguimiento (sí/no). Edad de tolerancia completa de la PLV.

Análisis estadístico

Se diseñó *ad hoc* una base de datos en Excel (Microsoft ®) en la que se archivaron todos los datos recogidos y los datos identificativos de los participantes que se protegieron y encriptaron. El análisis estadístico se realizó con el paquete estadístico SPSS (Statistical Package for Social Sciences) en su versión 23.0.

Se realizó un análisis descriptivo de las variables de interés en el que se observó su distribución. Las variables cualitativas se presentaron mediante la distribución de frecuencias de los porcentajes de cada categoría mientras que en las variables cuantitativas se exploró si seguían o no una distribución normal mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov, y se dieron indicadores de tendencia central (media o mediana) y de dispersión (desviación estándar o percentiles).

La asociación entre estos factores se investigó mediante pruebas de contraste de hipótesis, con comparación de proporciones cuando ambas fueron cualitativas (chi cuadrado, prueba exacta de Fisher); comparaciones de medias cuando una de ellas fue cuantitativa (t de Student, ANOVA). En el caso de las variables cualitativas, se analizaron mediante tablas cruzadas o de contingencia. El análisis se complementó con representaciones gráficas. El nivel de significación estadística para este estudio fue $p=<0,05$.

Aspectos éticos

El estudio se llevó a cabo siguiendo las normas deontológicas reconocidas y las Normas de Buena Práctica Clínica. Los datos fueron protegidos de usos no permitidos por personas ajenas a la investigación y se respetó la confidencialidad sobre la Protección de Datos de Carácter Personal y la ley 41/2002, de 14 de noviembre, ley básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica. Por tanto, la información generada en este estudio ha sido considerada estrictamente confidencial, entre las partes participantes.

Limitaciones del estudio

Las limitaciones de este estudio, como en otros estudios observacionales retrospectivos, se fundamentan en los posibles sesgos que se intentaron minimizar en la mayor medida.

En primer lugar, la mayor limitación del estudio es la ausencia de registro de determinados datos en las historias clínicas tanto en formato en papel como electrónico, lo que supone un porcentaje de datos perdidos en algunas variables analizadas. Otra de las limitaciones, es la dificultad para la confirmación de casos de APLV-No IgE, en aquellos pacientes a los que no se realizó prueba de exclusión-provocación y especialmente cuando la forma clínica de presentación era con sintomatología inespecífica de reflujo gastroesofágico, cólicos o estreñimiento.

Al tratarse de un estudio retrospectivo con una cohorte reducida con un seguimiento limitado en el tiempo, los resultados obtenidos y su extrapolación al resto de la población con APLV-No IgE, se verán condicionados.

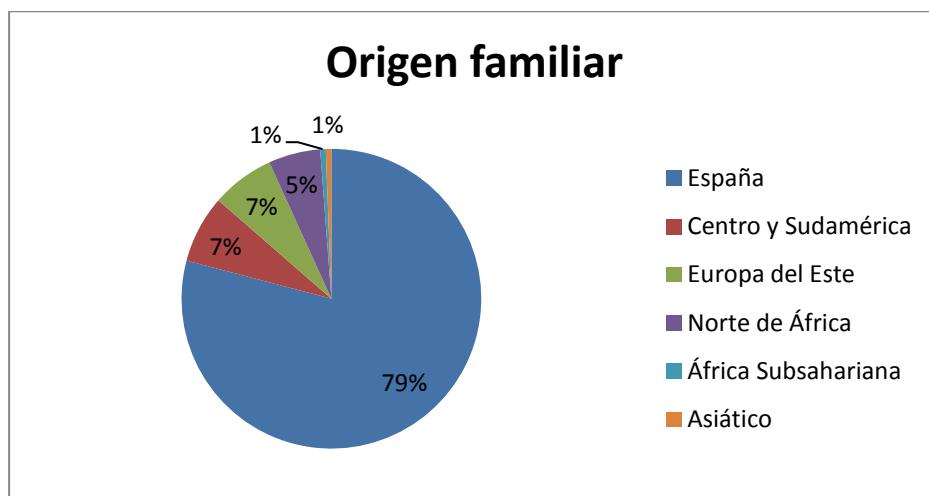
RESULTADOS

Análisis descriptivo

Características de la muestra.

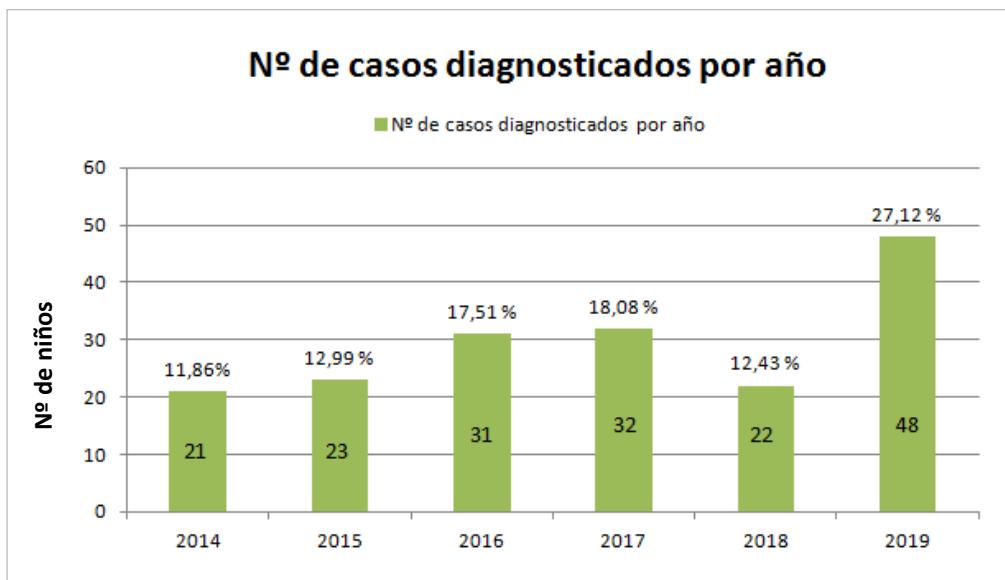
La muestra inicial seleccionada de 247 pacientes, según el periodo de seguimiento y los criterios de inclusión, se redujo a un total de 177 pacientes una vez aplicados los criterios de exclusión. Se observó una distribución ligeramente superior en el sexo femenino, un 52 % (92 pacientes) frente al 48% (85 pacientes) de sexo masculino. Respecto al origen materno de los pacientes, la mayoría fueron de origen español (79,1% = 140 pacientes), y un 20,9% extranjeros (origen latinoamericano 7,3% = 13 pacientes, africano 6,2 % = 11 pacientes, Europa del Este un 6,8 % = 12 pacientes y asiático un 0,6 % = 1 paciente. (Figura 1).

Figura 1: Origen familiar de la muestra



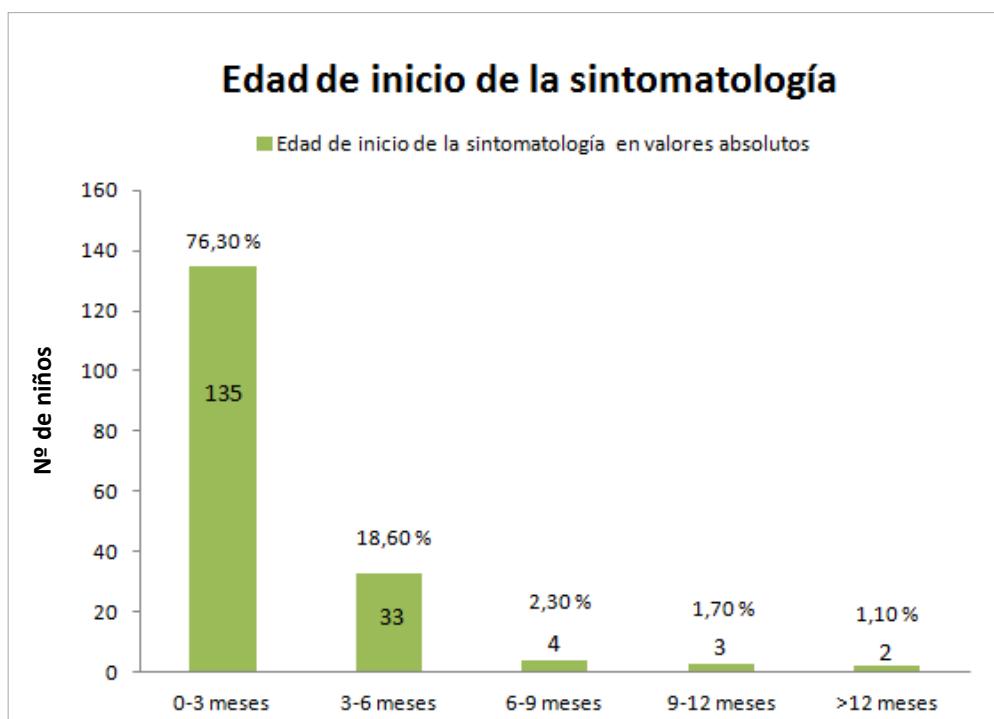
La muestra fue diagnosticada entre los años 2014 y 2019 con la siguiente distribución anual: en 2014: 21 casos (11,9 %), en 2015: 23 casos (13 %), en 2016: 31 casos (17,5 %), en 2017: 32 casos (18,1 %), en 2018: 22 casos (12,4 %) y por último la cifra más elevada en 2019 con 48 pacientes (27,1 %). (Figura2).

Figura 2: Número y porcentaje de casos diagnosticados por año.



La edad media de debut de la APLV-No IgE fue de 2,55 meses ($+\text{-} 2,74$ DE), con un valor mínimo de 6 días de vida (0,2 meses) y un máximo de 19 meses. El 76,3 % de los casos (135 pacientes) debutó en los primeros 3 meses de vida, posteriormente y por orden de frecuencia: 18,6 % (33 pacientes) entre los 3 y los 6 meses, 2,3 % (4 pacientes) entre los 6 y los 9 meses y 1,7 % (3 pacientes) entre los 9 y los 12 meses. Únicamente el 1,1 % de la muestra (2 pacientes) fueron diagnosticados por encima de los 12 meses (Figura 3)

Figura 3: Edad de inicio de la sintomatología.



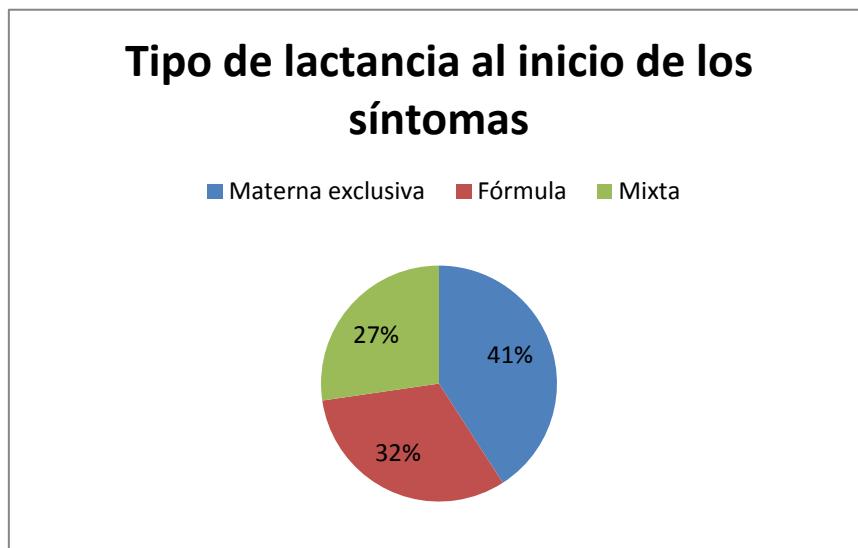
Características perinatales y de alimentación

Respecto al periodo perinatal, el 88 % (155 pacientes) fueron recién nacidos a término (>37 SG) y el 12% restante (22 pacientes) pretérmino. El 10,7 % de la muestra (19 pacientes) presentaron bajo peso para la edad gestacional (PEG) o crecimiento intrauterino restringido (CIR).

La antropometría al nacimiento mostró: el peso al nacimiento (PRN) (kg) medio fue de 2,95 kg (+/- 0,58 DE), con un valor mínimo de 640 g y un máximo de 4,6 kg. La longitud al nacimiento (LRN) (cm) media fue de 48,63 cm (+/- 2,96 DE) con un mínimo de 34,2 cm y un máximo de 55 cm.

En cuanto a las variables de alimentación analizadas, el 41,2 % de la muestra (73 pacientes) tomaba lactancia materna exclusiva (LME) en el momento del debut. El 27,3 % (48 pacientes) tomaba lactancia mixta (LM) y el 31,8 % (56 pacientes) tomaba lactancia de fórmula (LF) (Figura 4).

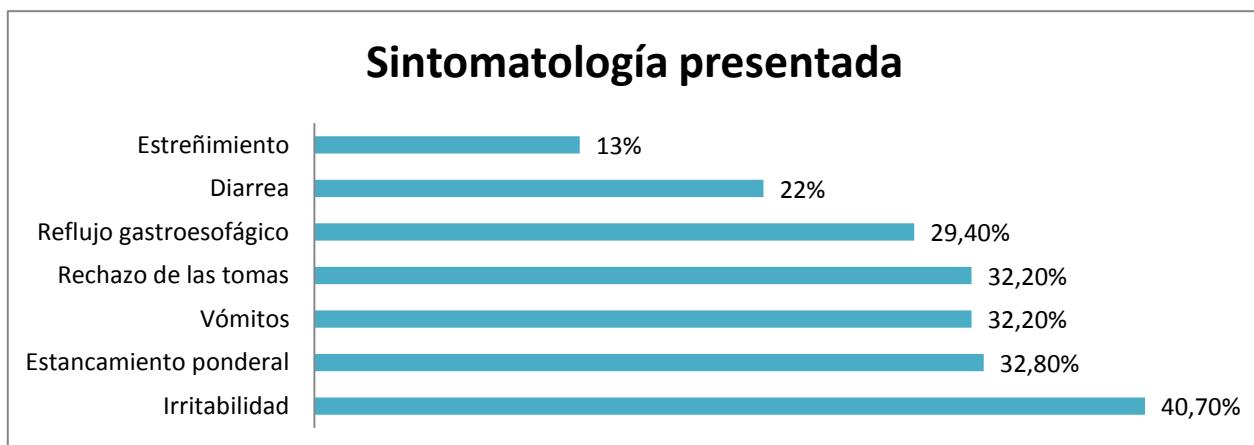
Figura 4: Tipo de lactancia al inicio de la sintomatología



Características clínicas de la APLV-No IgE

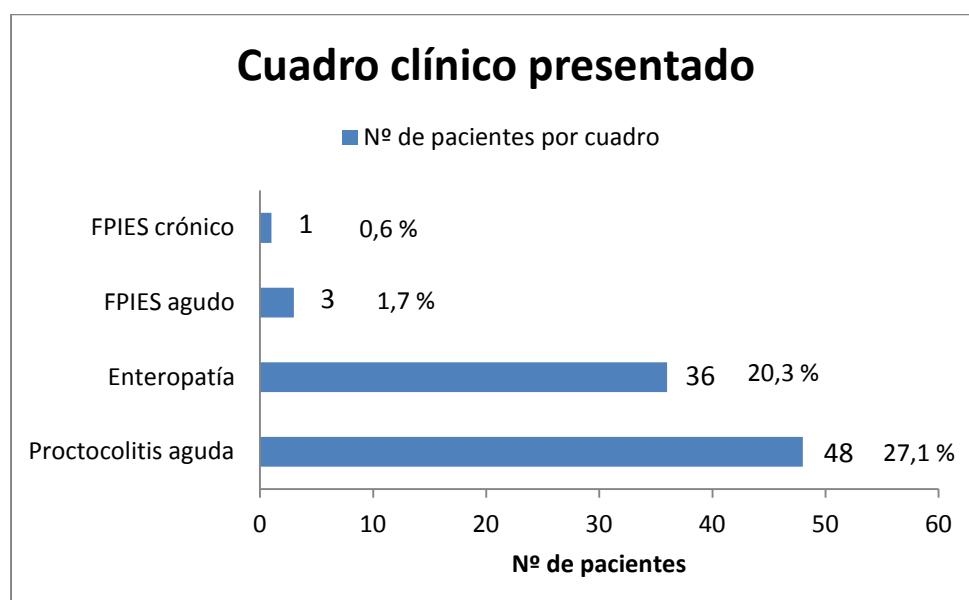
Respecto a la clínica digestiva que presentaron los pacientes, el síntoma más frecuente fue la irritabilidad/cólicos en un 40,7% (72 pacientes), seguido del estancamiento ponderal (32,8%, 58 pacientes), los vómitos (32,2 %, 57 pacientes) y el rechazo de las tomas (32,2%, 57 pacientes). El resto de los síntomas se detallan en la Figura 5.

Figura 5: Sintomatología presentada por la muestra con APLV no- IgE



Los pacientes fueron clasificados en función del cuadro clínico digestivo que presentaron: el 27,1% de la muestra (48 pacientes) se catalogó de proctocolitis alérgica, el 20,3 % (36 pacientes) presentó cuadro de enteropatía, el 1,7 % (3 pacientes) cuadro de FPIES agudo y un solo paciente (0,6 %) presentó un cuadro de FPIES crónico. (Figura 6). El 50,3 % de los pacientes presentaron clínica inespecífica que no permitió incluirlos en ninguno de los grupos previos.

Figura 6: Número de pacientes y porcentaje que presentaron alguno de los cuatro cuadros clínicos de APLV no IgE



Pruebas complementarias para el diagnóstico

Al 35,6% de los pacientes se les realizó fracción específica de IgE para leche de vaca, de éstas el 99,5% fueron solicitadas desde Atención Primaria y sólo el 0,5% desde Atención Especializada (34,5% y 1,1% del total de la muestra respectivamente). (Figura 7).

De la misma forma, sólo al 37,3% de los pacientes se les realizó *Prick Test*. De éstos, el 75,2 % fue indicado desde el Centro de salud y el 24,8 %

restante desde la consulta de Atención Especializada (28,2% y 9% del total de la muestra respectivamente) (Figura 8).

La prueba de exclusión-provocación, necesaria para la confirmación diagnóstica de la APLV-No IgE, fue realizada únicamente en el 24,3 % de los pacientes, quedando, por tanto, un 75,7 % sin la realización de la misma (Figura 9).

Figura 7: Porcentaje de pacientes a los que se le realizó IgE específica.

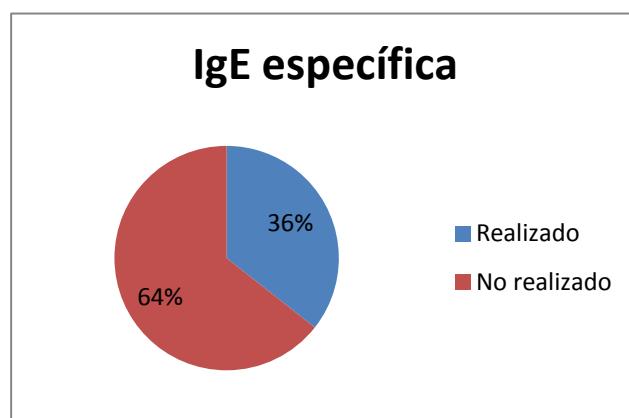


Figura 8: Porcentaje de pacientes a los que se le realizó Prick test

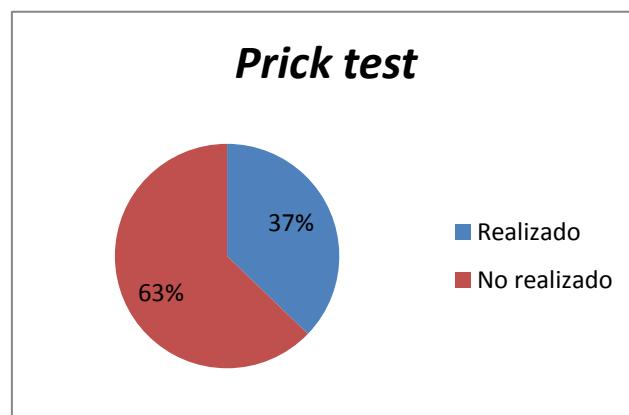
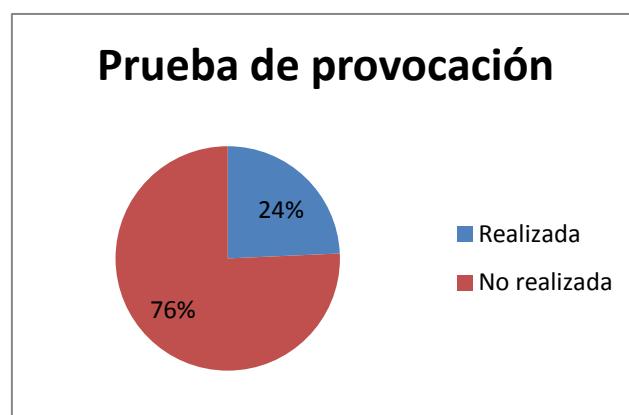


Figura 9: Porcentaje de pacientes a los que se le realizó prueba de provocación.



Tratamiento de APLV-No IgE. Dietas de exclusión

El tratamiento en todos los casos fue la dieta de exclusión de PLV. En los pacientes con lactancia de fórmula se sustituyó por fórmulas extensamente hidrolizadas de seroproteínas o caseína. En el grupo de pacientes con lactancia materna exclusiva, se hizo dieta de exclusión de PLV a las madres en el 100% de los casos y en el grupo de lactancia mixta, se sustituyó la fórmula adaptada por fórmulas extensamente hidrolizadas, precisando además dieta materna exenta de PLV en el 33,3 % de ellos.

El 4 % de los casos (7 pacientes) precisaron retirar además la soja de la dieta: Al 5,5% de pacientes con LME, y al 6,3 % de los pacientes con lactancia mixta. No fue necesario retirar la soja a ningún paciente con lactancia de fórmula.

Al 7,9 % de los casos (14 pacientes) se les retiró además la soja de la dieta (al 9,5 % de los pacientes con LME, al 8,3 % de las LM y al 5,3 % de los alimentados con LF). Al 5 % de los niños (9 pacientes) se les retiró el huevo (6,8 % de pacientes con LME, 2,1 % de pacientes con LM y1, 8 % de pacientes con LF). En un 6,7 % de niños (12 pacientes) se retiró además algún otro alimento (8,2 % de los pacientes con LME, 10,4% de los pacientes con LM y1, 8 % de los pacientes con LF).

Evolución y edad de tolerancia

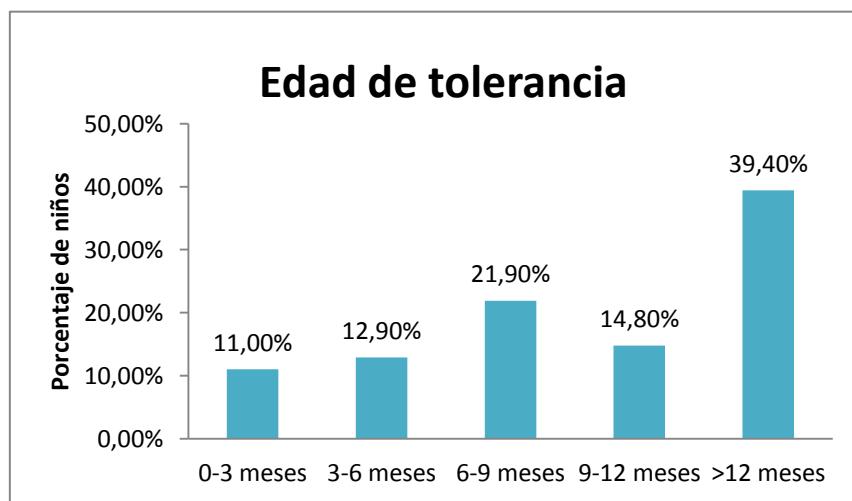
El 4,5 % de los niños (8 pacientes) desarrollaron otras alergias concomitantes a la APLV- No IgE (huevo y pescado principalmente). El 3,4 % (6 pacientes) positivizaron la IgE específica a leche de vaca durante el tiempo de seguimiento, siendo el viraje a APLV IgE positivo.

Inicialmente, todos los pacientes que precisaron leche adaptada emplearon fórmulas exentas de lactosa dada la clínica digestiva, pero un 7,9 % (14 pacientes) mantuvieron intolerancia a la lactosa, incluso una vez tolerada la PLV, de forma transitoria o incluso durante todo el periodo estudiado.

El 87,6% de la muestra (155 pacientes) consiguieron tolerancia completa de PLV durante el periodo estudiado. La edad media de tolerancia fue de 12,01 meses (+/- 7,50 DE). En la Figura 10 se detalla el porcentaje de pacientes que consiguió tolerancia a PLV agrupado por intervalos de edad en meses. El mayor porcentaje de niños de manera global adquirió tolerancia por encima de los 12 meses (39,4 %).

Los 22 pacientes pendientes de conseguir la tolerancia (12,4 %) en el momento de la recogida de datos, presentaban una edad media de 16,30 meses (+/-11,0 DE). De estos, el 72,7% corresponden a los que debutaron en 2019 y un 27,3 % a los que debutaron en años previos.

Figura 10: Porcentaje de niños que consiguieron tolerancia a PLV agrupado por edad en meses.



Análisis por subgrupos

Sexo del paciente y APLV- No IgE mediada.

La edad media de inicio de la sintomatología en el grupo de los varones fue de 2,51 meses, y en las mujeres de 2,59 meses, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas durante el análisis.

En ambos grupos, en torno al 50% de los pacientes debutaron con clínica inespecífica, siendo la proctocolitis el cuadro digestivo más frecuente (25,9% en varones y 28,3% en mujeres). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el sexo y la presentación clínica de la APLV. En la Tabla 1 se detallan las formas de presentación en función del sexo.

Tabla 1: Cuadro clínico por sexo

	Proctocolitis	Enteropatía	FPIES agudo	FPIES crónico	Otra sintomatología
Varones	25,9 %	21,2 %	1,2 %	1,2 %	50,5 %
Mujeres	28,3 %	19,6 %	2,2 %	0 %	49,9 %

La edad media de tolerancia en función del sexo tampoco mostró diferencias estadísticamente significativas (11,68 vs 12,31 meses)

Variables perinatales y de alimentación y APLV No- IgE

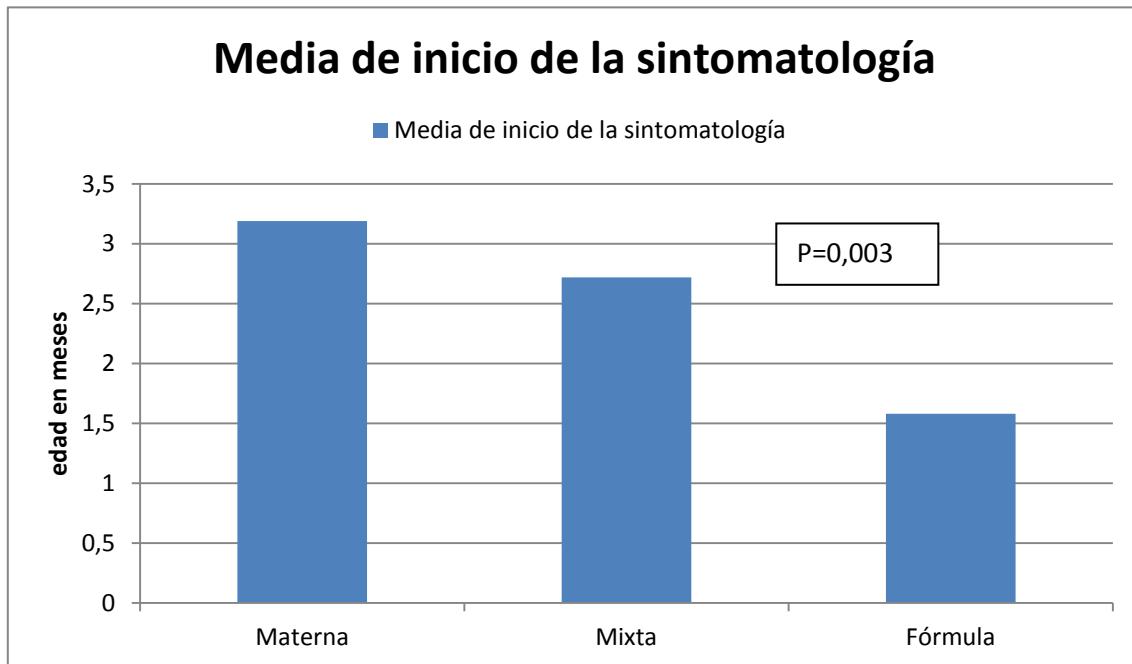
Se clasificó la muestra en dos grupos en función del peso al nacimiento. Los recién nacidos con PRN inferior a 2,5 kg iniciaron la clínica de forma más precoz que los recién nacidos con peso >2,5 kg: 1,8 meses vs 2,7 meses (p= 0,015).

El grupo de niños alimentados con lactancia materna exclusiva iniciaron la clínica de forma más tardía (3,19 meses) que a aquellos que tomaban lactancia mixta o de fórmula (2,72 y 1,58 meses respectivamente) (p= 0,003), como muestra la tabla 2 y la figura 11. El test de Levene de diferencias entre grupos mostró una p = 0,005.

Tabla 2: Tipo de alimentación y edad de inicio de la clínica.

Tipo de lactancia	N	Media de inicio de los síntomas (meses)	DE	95 % de IC (Límite inferior y límite superior)
Materna exclusiva	73	3,19	±3,20	2,44 -3,93
Mixta	48	2,72	± 2,77	1,91- 3,52
Fórmula	56	1,58	± 1,57	1,15 -2,00
p		0,003		

Figura 11: Tipo de alimentación y edad media en meses de inicio de la sintomatología.



En relación con la forma de presentación, el 50% de los casos de proctocolitis seguían alimentación con LME (35,4% lactancia mixta y 14,6% de fórmula) ($p = 0,011$). En los casos de enteropatía, FPIES agudo y crónico, las diferencias no fueron estadísticamente significativas.

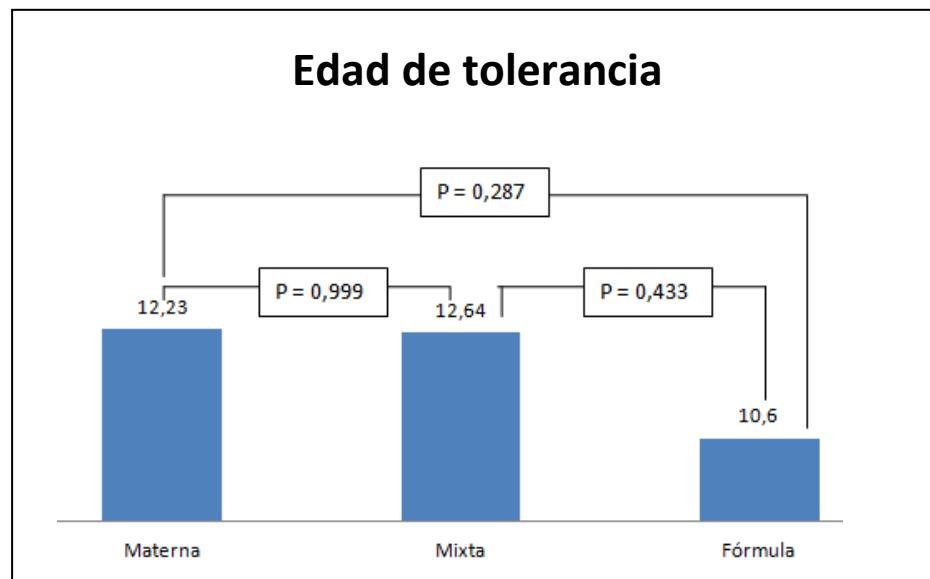
Al analizar la edad de adquisición de tolerancia en función del tipo de alimentación, no se encontraron diferencias ($p= 0,54$), por lo que se realizó un análisis post hoc por grupos, como se muestra en la Figura 12, sin encontrar diferencias entre los mismos.

La muestra total fue de 155 niños, dado que quedaron excluidos los 22 niños que todavía no habían adquirido tolerancia a la PLV en el momento del análisis. La Tabla 3 muestra la edad de tolerancia de la muestra según el tipo de alimentación.

Tabla 3: Tipo de alimentación y edad de adquisición de tolerancia a PLV.

	Tamaño de la muestra	Media de edad de tolerancia (meses)	DE	95 % de IC Límite inferior y límite superior
Materna exclusiva	70	12,70	$\pm 7,85$	10,83- 14,57
Mixta	35	12,64	$\pm 8,08$	9,87-15,42
Fórmula	50	10,60	$\pm 6,45$	8,77-12,43
p	0,54			

Figura 12: Edad de tolerancia en meses, según el tipo de lactancia.



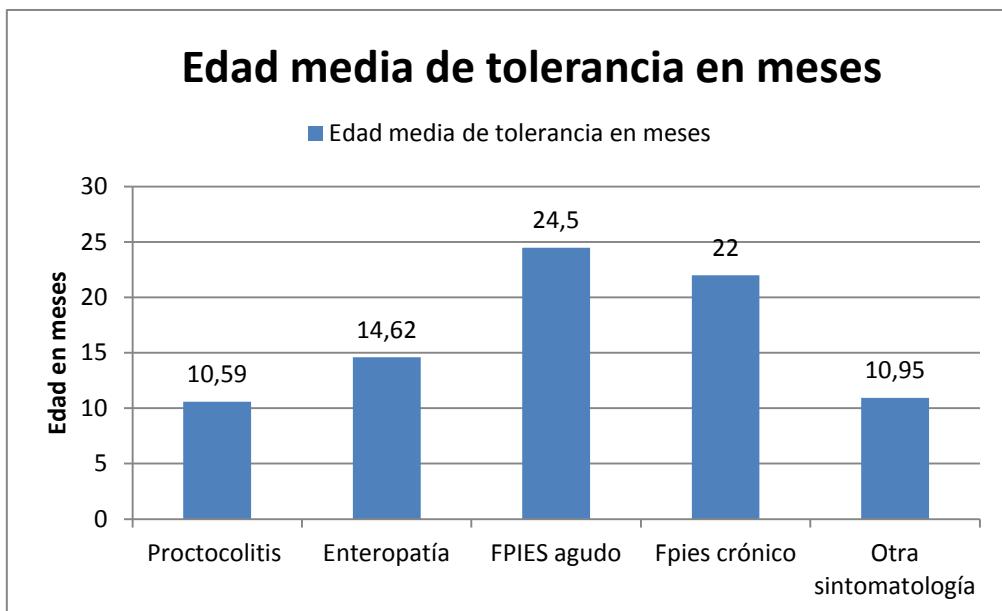
Cuadro clínico y APLV no IgE:

La edad media de inicio del cuadro de proctocolitis fue de 2,07 meses ($p= 0,065$). En el caso de la enteropatía, la edad media de debut fue: 3,84 meses ($p= 0,036$), los FPIES agudos comenzaron a los: 2,83 meses ($p= 0,859$) y el caso de FPIES crónico al mes de vida ($p= 0,571$)

El 87,5 % de los casos de proctocolitis había adquirido tolerancia a PLV en el momento del estudio, con una edad media de 10,59 meses ($p=0,278$). De los 36 casos de enteropatía, un 88,9 % había adquirido tolerancia en el momento del estudio, con una edad media de 14,62 meses ($p=0,015$). En el caso del FPIES agudo, el 66,7 % había adquirido tolerancia con una edad media de 24,5 meses ($p=0,461$), el único caso de FPIES crónico adquirió tolerancia a los 22 meses de edad (Figura 13). El resto de los casos, con sintomatología inespecífica no pertenecientes a los 4 grupos anteriores, toleró a una edad media de 10,95 meses.

El viraje a IgE positivo se produjo en dos casos de FPIES, uno de ellos ya había adquirido tolerancia en el momento del estudio (23 meses) y el otro, con la misma edad, se encontraba pendiente de tolerar al terminar el periodo analizado.

Figura 13: Edad media de adquisición de tolerancia a PLV según cuadro clínico presentado



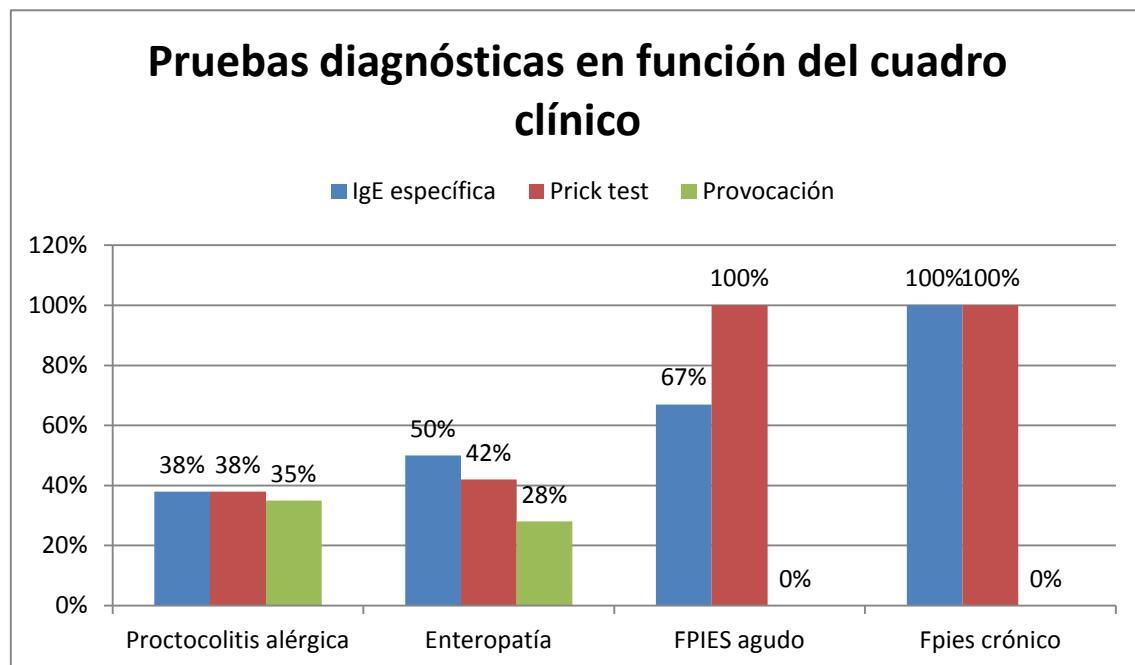
Realización de pruebas diagnósticas en función del cuadro clínico y el año de debut

En cuanto a la realización pruebas complementarias, la determinación de IgE específica, se realizó en el 37,5 % de las proctocolitis, al 58% de las enteropatías, al 66,7 % de los FPIES agudos, y al 100 % de los pacientes con FPIES crónico.

El *prick test* fue realizado a un 37,5 % de las proctocolitis, al 41,7 % de las enteropatías y al 100 % de los FPIES.

La prueba de exclusión-provocación diagnóstica fue realizada al 35,4 % de las proctocolitis y al 27,8 % de las enteropatías. No se realizó a los casos de FPIES. (Figura 14).

Figura 14: Realización de pruebas diagnósticas en función del cuadro clínico presentado



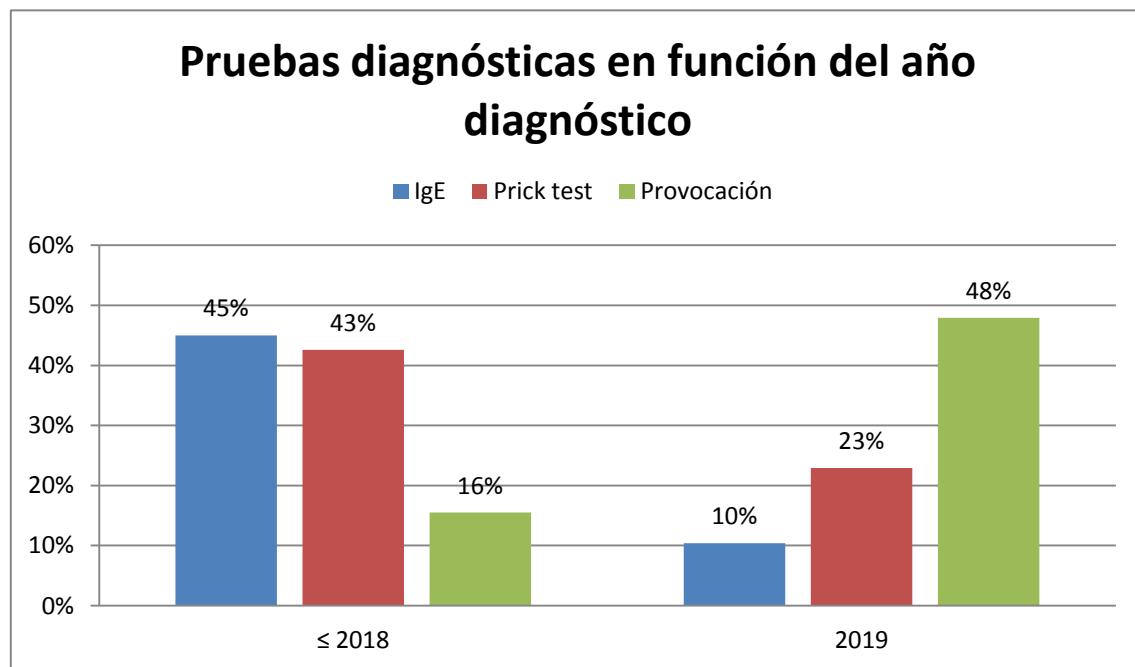
Los pacientes fueron clasificados según el año diagnóstico en dos grupos: diagnosticados en el año 2019 tras la publicación del documento de consenso de manejo de la APLV-No IgE y diagnosticados en el año 2018 y anteriores. Se estudió la frecuencia de realización de pruebas

complementarias: IgE específica para PLV en sangre y realización de *prick test*, así como la prueba de exclusión provocación en ambos grupos

Tanto la determinación de IgE específica como el *prick test* se realizaron en menor porcentaje en los diagnosticados en 2019 que en el grupo de 2018 y anteriores: 10,4% vs 45% ($p = 0.000$) y 22,9 vs de 42,6 % ($p=0.016$) respectivamente.

Por el contrario, se vio un aumento de las pruebas de exclusión-provocación: 47,9% en 2019 vs 15,5% en años anteriores ($p = 0.000$). (Figura 15)

Figura 15: realización de pruebas diagnósticas en función del año diagnóstico.



DISCUSIÓN

La alergia alimentaria es edad-dependiente y dado que la leche de vaca suele ser el primer antígeno alimentario al que se expone un niño, parece lógico que suponga la alergia más frecuente en los dos primeros años de vida. Los estudios de incidencia y prevalencia muestran amplias variaciones, probablemente debido a las diferencias en el diseño de estos, en cuanto a criterios diagnósticos se refiere, especialmente para la estimación de casos de APLV-No IgE. Dado que se trata de una alergia con un amplio abanico de manifestaciones clínicas y que no posee test diagnósticos específicos para su diagnóstico, resulta complicado realizar un estudio epidemiológico completo en el que se asegure la correcta recogida de datos y captura de pacientes, y en muchos de estos trabajos puede sobreestimarse si no se realizan pruebas de exposición controlada o provocación ². Por el mismo motivo, en los últimos años, se ha demostrado que existe una gran variabilidad en el manejo de la APLV-No IgE, lo que conlleva que con frecuencia se realicen pruebas complementarias y tratamientos innecesarios que han justificado la elaboración de nuevos documentos de consenso ¹. Dado que la APLV-No IgE es una patología frecuente en la edad pediátrica, conocer las características clínicas de los pacientes, así como la actitud diagnóstico-terapéutica en nuestro medio tanto en Atención Primaria como en Atención Especializada, ayudará a mejorar la práctica clínica con estos pacientes.

En nuestro estudio retrospectivo, se seleccionó una muestra final de 177 pacientes, una vez aplicados los criterios de exclusión. El número de casos diagnosticados por año mostró un aumento significativo durante el 2019. Esto pudo deberse a un aumento en la incidencia de la APLV-No IgE, pero también a un mejor conocimiento de dicha patología, debido a las recientes guías y documentos de consenso publicadas ^{1,2}.

Las características de la muestra mostraron una distribución de ligero predominio en el sexo femenino (52 % vs 48%), a diferencia de las dos grandes cohortes que han estudiado la APLV-No IgE recientemente ^{5,8} con 51,4 y 52,3

% de varones respectivamente. No se encontraron diferencias en la incidencia de APLV- No IgE en relación con el sexo.

La APLV-No IgE puede presentarse con distintos cuadros clínicos digestivos, que por orden de frecuencia según la literatura publicada se corresponden con proctocolitis alérgica, enteropatía, FPIES agudo y FPIES crónico. Nuestra muestra se ajustó a este mismo orden de incidencia, encontrando un único caso de FPIES crónico ^{1,8}. Además, puede manifestarse con sintomatología inespecífica como cólicos o estreñimiento que no permita catalogarlos en los cuadros previos y que supuso en el presente trabajo hasta la mitad de la muestra.

En 2010, Vieira et al ⁷⁸, llevan a cabo un estudio observacional y transversal en Brasil, con una muestra similar a la que presentamos y, que incluyó a 159 niños menores de 2 años con síntomas sugestivos de APLV. En estos pacientes, los vómitos fueron el síntoma más frecuente (53,5 %), seguido de los cólicos (34 %) En nuestra muestra la irritabilidad/cólicos, así como los vómitos, el rechazo de las tomas y el estancamiento ponderal resultaron los síntomas más prevalentes. Los resultados de Vieira ⁷⁸ mostraron porcentajes similares a los nuestros en cuanto a alteración de las deposiciones: 18,9 % de diarrea y 15,7 % de estreñimiento, vs 22 % y 13 % en nuestra muestra respectivamente.

La edad media de debut en al APLV-No IgE, varía en función del cuadro presentado, la proctocolitis y la enteropatía suelen debutar antes de los 6 y los 9 meses respectivamente, coincidiendo con lo encontrado en nuestra muestra. En el caso de los FPIES, los diferentes estudios describen un inicio más precoz (3-4 meses) ⁸, nuevamente similar a nuestros datos. De forma global tres cuartas partes de la muestra debutaron en los primeros 3 meses. Además, cabe destacar que el inicio fue más precoz en aquellos con peso al nacimiento <2,5 kg, con diferencias estadísticamente significativas, si bien no se ha demostrado evidencia de que existan factores prenatales o postnatales relacionados con una mayor incidencia de APLV-No IgE.

La prevalencia de niños alimentados con lactancia materna (LME o mixta) en nuestro estudio en el momento del diagnóstico (edad media 2,55 meses) fue del 68,5%, similar a la descrita en la Encuesta nacional de salud del Instituto Nacional de Estadística ⁷⁹, sin embargo las cifras de LME fueron menores (41,2%) respecto a las publicadas en 2017 y 2019 a nivel nacional (63,9% y 52,48% a los 3 meses respectivamente) ⁷⁹.

Algunos autores, como Toro et al en 2014 ²³, han encontrado que la duración de la lactancia materna es inversamente proporcional al riesgo de desarrollar APLV. Esta diferencia podría explicarse por los factores inmunológicos que contiene la leche materna y a las diferencias que se establecen en la microbiota (predominio de bifidobacterias y lactobacilos en LME frente, a un mayor número de enterococos y enterobacterias en LF) ²³. Sin embargo, aunque la LME durante los primeros meses de vida aporta múltiples beneficios a la madre y al hijo, por el momento no hay suficiente evidencia de su efecto preventivo en el desarrollo de enfermedades alérgicas. En el caso de nuestra muestra lo que se objetivó fue un inicio más tardío en aquellos lactantes alimentados mediante lactancia materna. . Además, en relación con el cuadro clínico, las proctocolitis mostraron predominio en niños alimentados con LME (en torno al 60 %), similar a otros trabajos²⁵ Sin embargo, en las enteropatías se describe una mayor incidencia en lactantes alimentados con fórmula ¹, y en nuestro estudio sólo correspondió al 36,1 % de las mismas, sin llegar a establecerse relación estadísticamente significativa.

A pesar de que no existen pruebas diagnósticas específicas en la APLV-No IgE debido a los distintos mecanismos inmunológicos implicados^{2,41}, no es infrecuente la realización de pruebas complementarias como la IgE específica o los *prick test*, siendo estos en la mayoría de los pacientes negativos ^{1,7} y solo resultando útiles en casos concretos (sospecha de reacción inmediata, FPIES). En nuestra muestra, se objetivó se realizó determinación de IgE específica en más de un tercio de los casos, solicitadas en su mayoría desde Atención Primaria (99,5%). El fácil acceso a la determinación aislada de IgE específica a PLV o la realización de cribado con determinación de IgE para los neumoalérgenos y alérgenos alimentarios más frecuentes (Phadiatop ®),

justifica que en muchas ocasiones se realice como estudio inicial ante la sospecha de una alergia, si bien suele ser innecesaria en gran parte de los pacientes. Con cifras similares, se realizó también *Prick test*, si bien en este caso el porcentaje de solicitudes desde Atención Especializada fue mayor (24,8%). Esto es debido, a que en algunos casos de lactantes con vómitos repetidos tras la ingesta de PLV, con cuadros dudosos de FPIES o reacción inmediata tras la misma, es necesario descartar la APLV-IgE mediada y para ello se deriva a Alergología Pediátrica quien, si lo considera pertinente, inicia el estudio con esta prueba, dejando la determinación de IgE para un segundo nivel. Por último, cabe destacar que la prueba de exclusión-provocación controlada, que confirma el diagnóstico de APLV-No IgE, sólo se realizó en la cuarta parte de los pacientes, resultados esperados y acordes a los publicados con otros autores⁵.

Por tanto, existe mucha variabilidad en la práctica clínica a la hora de manejar las APLV-No IgE. Recientemente, Pascual Pérez et al⁶⁰ publicaron un trabajo que así lo confirmaba. Mediante un cuestionario difundido en la SEGHNP, valoraron distintos aspectos del manejo de esta patología por los gastroenterólogos pediátricos españoles. De los 320 afiliados, contestaron 73. Se arrojaron una serie de conclusiones, llamativas por lo prevalente que es la APLV. Sólo 3 preguntas alcanzaron un acuerdo mayor al 90% de los especialistas. El 25% de los gastroenterólogos (25%), afirmaba que, si tras la prueba de exclusión el paciente quedaba asintomático, esto era suficiente para realizar el diagnóstico. Sólo el 33% creía necesaria una provocación diagnóstica en todos los casos. El 23 % admitía que su conocimiento en APLV era inadecuado, pese a conocer la existencia de guías de manejo, siendo la Guía ESPGHAN la más utilizada (64,4 % de los participantes)⁵⁴.

Estos datos pusieron en alarma a las diferentes sociedades, tanto en Atención Primaria como en Especializada e impulsó mediante un grupo de trabajo multidisciplinar a que se creará el necesario Documento de Consenso español para el manejo de la APLV-no IgE¹. Tras su publicación en enero de 2019, es interesante valorar si se están siguiendo las recomendaciones que se indican y se ha mejorado el manejo de los pacientes con APLV-No IgE

A pesar de que nuestro estudio, sólo pudo recoger a pacientes durante 1 año tras la publicación del documento de consenso, se pudieron analizar las diferencias en la actitud diagnóstico-terapéutica que había previa y posteriormente a la misma. Se constató una optimización en el uso de pruebas complementarias, disminuyendo el porcentaje de casos en los que se realizaron tanto la determinación de IgE específica como el *Prick test*, tras la publicación de dicho documento, con diferencias estadísticamente significativas: del 45% al 10,4% en el caso de la IgE ($p=0,000$) y del 42,6% al 22,9 % en el *Prick test* ($p=0,016$). Por otro lado, a partir del 2019, se vio un aumento de las pruebas de exclusión-provocación realizadas y que dicho documento considera necesaria para la confirmación diagnóstica: del 15,5% en años anteriores al 47,9% en 2019 ($p= 0,000$).

El tratamiento estandarizado para la APLV-No IgE mediada es la retirada del alérgeno de la dieta, en este caso, la proteína de la leche de vaca. Esta fue retirada en el 100 % de los casos. Diferentes estudios reportan la necesidad de retirar la soja entre el 30-40 % de los casos de APLV-No IgE mediada ⁸⁰, por persistencia de los síntomas tras la toma de la misma a pesar de la exclusión de PLV. En un estudio observacional de Meyer et al ⁷⁴ con 130 niños con síntomas alérgicos de tipo gastrointestinal, mostraron que casi el 100 % de los mismos había eliminado la PLV de su dieta, pero además un alto porcentaje había eliminado así mismo otros alérgenos (PLV, soja y huevo hasta en un 45,7 %). En nuestro caso, el porcentaje que precisó retirar la soja de la dieta fue menor a lo descrito previamente (7,9 %) y sólo el 5 % de los pacientes precisó la retirada del huevo. Y hasta un 6,7 % precisó retirar otros alimentos diferentes a la soja y al huevo de la dieta. El diagnóstico previo a la introducción de la alimentación complementaria y una resolución precoz en gran parte de los pacientes puede explicar este menor porcentaje. Además hay que tener en cuenta que en ocasiones la preocupación de las familias por conseguir una rápida resolución de la clínica, puede conllevar a que retiren de la dieta del lactante o, de la dieta materna en caso de LME, otros alimentos además de la PLV sin que esto sea necesario, llegando a dietas muy restrictivas en algunos casos

El buen pronóstico de esta patología conlleva que hasta el 90 % de los casos consiga tolerancia antes de los 3 años ^{2,5}. De forma global, en nuestra muestra, la mayoría de los niños estudiados habían conseguido tolerancia al final del estudio, quedando pendiente de esta un mayor porcentaje de los casos incluidos al final del periodo, probablemente debido a que muchos de ellos no habían presentado todavía tiempo para desarrollarla. En el caso de las proctocolitis la edad media de tolerancia fue algo mayor que en otros trabajos (10,59 meses), pero se mantuvo por debajo de los 12 meses, como suele ser lo habitual ^{2,31,75}. Los casos de enteropatía y los FPIES adquirieron tolerancia de forma similar a otros estudios²⁵ (14,6 meses y el 66,7% a los 2 años respectivamente). No obstante, el escaso número de FPIES, impide extrapolar los resultados. El 50 % de la muestra presentó síntomas gastrointestinales inespecíficos (vómitos, cólicos, irritabilidad o reflujo gastroesofágico, entre otros) presentando una edad media de tolerancia de casi 11 meses, probablemente debido a que muchos de estos síntomas presentan carácter transitorio y suelen resolverse con la edad. Por tanto, y pese a que los pacientes presentaron mejoría tras la retirada de la PLV, esta puede deberse en parte al proceso de crecimiento y adquisición de madurez.

En un estudio retrospectivo en Estados Unidos, ⁷⁷ la tolerancia en los FPIES se conseguía en el 35 % de los casos a los 2 años, en el 70 % a los 3 años y en el 85 % a los 5 años. Sin embargo, en el caso de los FPIES con viraje positivo a IgE la resolución puede demorarse incluso hasta los 13 años ^{25,44}. En nuestra muestra solo se encontraron 2 casos de FPIES con viraje a IgE, de los cuales, uno había tolerado antes de los 2 años, quedando el otro pendiente de tolerar, probablemente por presentar una edad de 23 meses en el momento del estudio.

El 4,5% de los niños desarrollaron otras alergias, porcentaje similar al que muestra un estudio llevado a cabo por Yilmaz et al ⁸¹, en el que 64 niños afectos de proctocolitis y FPIES, presentaban alergia IgE concomitante en un 2,6 % y 7,7 % a lo largo del seguimiento. En aquellos niños afectos de APLV IgE mediada, o los que a lo largo del seguimiento positivizan la IgE, puede ser más frecuente en desarrollo de otras alergias concomitantes, en comparación

con los niños afectos de APLV no-IgE, que parecen tener un riesgo similar al de la población sana.

CONCLUSIONES

1. Los niños con APLV-No IgE debutan principalmente en los 3 primeros meses de vida, con un inicio más precoz en aquellos pacientes con peso al nacimiento <2500 g y en los alimentados con lactancia artificial.
2. Las características clínicas de los pacientes afectos de APLV no-IgE, son, por orden de frecuencia: proctocolitis, enteropatía y síndrome de enterocolitis inducido por proteínas agudo y crónico, si bien la mitad de la muestra debutó con clínica inespecífica, sin poder incluirlo en ninguno de estos cuadros.
3. Desde la publicación del Documento de consenso de 2019 para el manejo de la APLV no-IgE, se produjo una optimización de la realización de pruebas diagnósticas, disminuyendo el porcentaje de determinaciones de IgE específica y *Prick test* y aumentando el número de pruebas de exposición-provocación para la confirmación diagnóstica.
4. Los pacientes mostraron un buen pronóstico consiguiendo tolerancia completa de PLV en un elevado porcentaje antes de los 2 años.

ANEXO 1: TABLAS E IMÁGENES

Tabla1: Manifestaciones clínicas de los tres síndromes principales de APLV-no IgE

	Proctocolitis	FPIES	Enteropatía
Edad de aparición más frecuente	< 6 meses	Depende de la edad de introducción del alimento	Depende de la edad de introducción del alimento
Otros alimentos que lo pueden ocasionar además de la PLV	Soja, huevo, trigo	Pescado, arroz, huevo, soja, avena, pollo.	Soja, huevo, trigo.
≥ 2 alimentos implicados	≤ 20% (más frecuente: PLV + soja)	≤ 35-40 % (más frecuente: PLV + Soja)	Raro
Antecedentes de atopía			
- Familiares	≤25%	40-70%	Desconocido
- Personales	≤20%	≤30%	≤22%
Transición a mecanismo IgE	Raro	25%	Raro
Clínica con lactancia materna exclusiva	60%	Raro	Desconocido
Sintomatología			
- Vómitos	No	Abundantes	Intermitentes
- Diarrea	Leve	Profusa (FPIESc)	Moderada
- Sangre en heces	Sí	Sí (FPIESc)	Rara
- Fallo de medro	Ausente	Moderado-grave (FPIESc)	Moderado
- shock	Ausente	15%	Ausente
- hipotermia	Ausente	Presente ≤15%	Ausente
Lesión histológica	Afectación de colon parcheada con hiperplasia nodular linfoide con infiltrado de eosinófilos formando abscesos en criptas	FPIESc: Afectación parcheada de tramos altos y colon muy variable (incluyendo úlceras, atrofia vellositaria e infiltrado de eosinófilos)	Afectación de tramos altos parcheada, muy variable. Desde lesiones mínimas a hiperplasia nodular linfoide y atrofia vellositaria
Desarrollo de tolerancia PLV	La mayoría antes de los 12 meses	La mayoría entre los 3-5 años	La mayoría entre los 12 y 36 meses

Tabla 2: Criterios diagnósticos de FPIES a PLV.

FPIES agudo a PLV:

Se requiere la presencia del criterio mayor y al menos 3 criterios menores relacionados con la ingesta de PLV.

- **Criterio mayor:**

Vómitos en el periodo de 1 a 4 horas después de la ingestión de PLV y ausencia de síntomas clásicos cutáneos o respiratorios mediados por IgE

- **Criterios menores**

1. Un segundo (o más) episodio de vómitos después de ingerir PLV
2. Vómitos repetidos 1-4 horas después de la ingesta de otro alimento
3. Letargia
4. Palidez marcada
5. Necesidad de acudir a un servicio de urgencias para controlar la reacción adversa
6. Necesidad de soporte de líquidos intravenoso para controlar la reacción adversa
7. Diarrea en las 24 horas (normalmente 5-10 horas) siguientes a la ingesta de PLV
8. Hipotensión
9. Hipotermia (temperatura $\leq 35^{\circ}\text{C}$)

FPIES crónico a PLV

Se requiere la prueba de provocación en la que se cumplan los criterios diagnósticos de la forma aguda

- Presentación grave (cuando las PLV se ingieren de forma regular): vómitos intermitentes pero progresivos y diarrea (ocasionalmente con sangre) a veces con deshidratación y acidosis metabólica
- Presentación moderada (cuando las PLV se ingieren en menores cantidades): vómitos intermitentes y/o diarrea generalmente con escasa ganancia ponderal/ fallo de medro, pero sin deshidratación ni acidosis metabólica

Tabla 3: Características clínicas de la enteropatía y la proctocolitis inducidas por PLV

Proctocolitis inducida por PLV:

Para el diagnóstico es imprescindible hacer prueba de provocación a las 2-4 semanas de la retirada de las PLV, siempre que hayan desaparecido los síntomas

- Presencia de sangre roja fresca en las heces de un lactante por lo demás sano alimentado con lactancia materna (madre con dieta que incluye lácteos) o fórmula con PLV
- Ausencia de fallo de medro
- Ausencia de afectación del estado general
- Coprocultivos negativos
- Desaparición del sangrado en las siguientes 4 semanas a la retirada de las PLV en la dieta (en la dieta materna en casos de lactancia materna)
- Reaparición de los síntomas tras la prueba de provocación

Enteropatía inducida por PLV:

Para el diagnóstico es imprescindible hacer prueba de provocación a las 4-6 semanas de la retirada de las PLV, una vez que hayan desaparecido los síntomas

- Anorexia y rechazo de las tomas
- Puede expresarse con vómitos intermitentes y estreñimiento
- Diarrea de más de 15 días de duración asociado o no a fallo de medro que desaparece en las siguientes 4 semanas tras la retirada de las PLV de la dieta del lactante.
- El cuadro diarreico reaparece de forma insidiosa y progresiva tras la reintroducción de las PLV en la dieta.

Imagen 1: Score CoMiSS

SYMPTOM	SCORE																					
Crying*	<table> <tr><td>0</td><td>≤ 1 hour/day</td></tr> <tr><td>1</td><td>1 to 1.5 hours/day</td></tr> <tr><td>2</td><td>1.5 to 2 hours/day</td></tr> <tr><td>3</td><td>2 to 3 hours/day</td></tr> <tr><td>4</td><td>3 to 4 hours/day</td></tr> <tr><td>5</td><td>4 to 5 hours/day</td></tr> <tr><td>6</td><td>≥ 5 hours/day</td></tr> </table>	0	≤ 1 hour/day	1	1 to 1.5 hours/day	2	1.5 to 2 hours/day	3	2 to 3 hours/day	4	3 to 4 hours/day	5	4 to 5 hours/day	6	≥ 5 hours/day	SCORE <input type="text"/>						
0	≤ 1 hour/day																					
1	1 to 1.5 hours/day																					
2	1.5 to 2 hours/day																					
3	2 to 3 hours/day																					
4	3 to 4 hours/day																					
5	4 to 5 hours/day																					
6	≥ 5 hours/day																					
Regurgitation	<table> <tr><td>0</td><td>0 to 2 episodes/day</td></tr> <tr><td>1</td><td>≥ 3 to ≤ 5 of small volume</td></tr> <tr><td>2</td><td>> 5 episodes of >1 coffee spoon</td></tr> <tr><td>3</td><td>> 5 episodes of ± half of the feeds in < half of the feeds</td></tr> <tr><td>4</td><td>Continuous regurgitations of small volumes >30 min after each feed</td></tr> <tr><td>5</td><td>Regurgitation of half to complete volume of a feed in at least half of the feeds</td></tr> <tr><td>6</td><td>Regurgitation of the complete feed after each feeding</td></tr> </table>	0	0 to 2 episodes/day	1	≥ 3 to ≤ 5 of small volume	2	> 5 episodes of >1 coffee spoon	3	> 5 episodes of ± half of the feeds in < half of the feeds	4	Continuous regurgitations of small volumes >30 min after each feed	5	Regurgitation of half to complete volume of a feed in at least half of the feeds	6	Regurgitation of the complete feed after each feeding	SCORE <input type="text"/>						
0	0 to 2 episodes/day																					
1	≥ 3 to ≤ 5 of small volume																					
2	> 5 episodes of >1 coffee spoon																					
3	> 5 episodes of ± half of the feeds in < half of the feeds																					
4	Continuous regurgitations of small volumes >30 min after each feed																					
5	Regurgitation of half to complete volume of a feed in at least half of the feeds																					
6	Regurgitation of the complete feed after each feeding																					
Stools (Bristol scale)	<table> <tr><td>4</td><td>Type 1 and 2 (hard stools)</td></tr> <tr><td>0</td><td>Type 3 and 4 (normal stools)</td></tr> <tr><td>2</td><td>Type 5 (soft stool)</td></tr> <tr><td>4</td><td>Type 6 (liquid stool, if unrelated to infection)</td></tr> <tr><td>6</td><td>Type 7 (watery stools)</td></tr> </table>	4	Type 1 and 2 (hard stools)	0	Type 3 and 4 (normal stools)	2	Type 5 (soft stool)	4	Type 6 (liquid stool, if unrelated to infection)	6	Type 7 (watery stools)	SCORE <input type="text"/>										
4	Type 1 and 2 (hard stools)																					
0	Type 3 and 4 (normal stools)																					
2	Type 5 (soft stool)																					
4	Type 6 (liquid stool, if unrelated to infection)																					
6	Type 7 (watery stools)																					
Skin symptoms	<table> <tr><td>0 to 6</td><td>Atopic eczema</td><td>HEAD-NECK-TRUNK</td><td>ARMS-HANDS-LEGS-FEET</td></tr> <tr><td></td><td>Absent</td><td>0</td><td>0</td></tr> <tr><td></td><td>Mild</td><td>1</td><td>1</td></tr> <tr><td></td><td>Moderate</td><td>2</td><td>2</td></tr> <tr><td></td><td>Severe</td><td>3</td><td>3</td></tr> </table>	0 to 6	Atopic eczema	HEAD-NECK-TRUNK	ARMS-HANDS-LEGS-FEET		Absent	0	0		Mild	1	1		Moderate	2	2		Severe	3	3	SCORE <input type="text"/>
0 to 6	Atopic eczema	HEAD-NECK-TRUNK	ARMS-HANDS-LEGS-FEET																			
	Absent	0	0																			
	Mild	1	1																			
	Moderate	2	2																			
	Severe	3	3																			
	<table> <tr><td>0 or 6</td><td>Urticaria</td><td>NO 0</td><td>YES 6</td></tr> </table>	0 or 6	Urticaria	NO 0	YES 6	SCORE <input type="text"/>																
0 or 6	Urticaria	NO 0	YES 6																			
Respiratory symptoms	<table> <tr><td>0</td><td>No respiratory symptoms</td></tr> <tr><td>1</td><td>Slight symptoms</td></tr> <tr><td>2</td><td>Mild symptoms</td></tr> <tr><td>3</td><td>Severe symptoms</td></tr> </table>	0	No respiratory symptoms	1	Slight symptoms	2	Mild symptoms	3	Severe symptoms	SCORE <input type="text"/>												
0	No respiratory symptoms																					
1	Slight symptoms																					
2	Mild symptoms																					
3	Severe symptoms																					
		TOTAL SCORE <input type="text"/>																				

* Crying only considered if the child has been crying for 1 week or more, assessed by the parents, without any other obvious cause.

Vandenplas Y, Mukherjee R, Dupont C on behalf the Chinese CoMiSS Investigator Team., 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:e019968⁴³

BIBLIOGRAFÍA

1. Espín Jaime B, Díaz Martín JJ, Blesa Baviera LC, Claver Monzón Á, Hernández Hernández A, García Burriel JI, et al. Alergia a las proteínas de 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). *An Pediatr*. 2019;90(3):193.e1-193.e11.
2. Venter C, Brown T, Shah N, Walsh J, Fox AT. Diagnosis and management of non-IgE-mediated cow's milk allergy in infancy - a UK primary care practical guide. *Clin Transl Allergy*. 2013;3(1):23.
3. Fernández Rivas M. Food allergy in Alergológica-2005. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2009;19 Suppl 2:37-44.
4. World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guidelines. *Pediatr Allergy Immunol*. 2010;21:1-125.
5. Schoemaker AA, Sprikkelman AB, Grimshaw KE, Roberts G, Grabenhenrich L, Rosenfeld L, et al. Incidence and natural history of challenge-proven cow's milk allergy in European children - EuroPrevall birth cohort. *Allergy*. 2015;70(8):963-72.
6. Koletzko S, Heine RG, Grimshaw KE, Beyer K, Grabenhenrich L, Keil T, et al. Non-IgE mediated cow's milk allergy in EuroPrevall. *Allergy*. 2015;70(12):1679-80.
7. Manti S, Leonardi S, Salpietro A, Del Campo G, Salpietro C, Cuppari C. A systematic review of food protein-induced enterocolitis syndrome from the last 40 years. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2017;118(4):411-8.

8. Katz Y, Goldberg MR, Rajuan N, Cohen A, Leshno M. The prevalence and natural course of food protein-induced enterocolitis syndrome to cow's milk: A large-scale, prospective population-based study. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127(3):647-653.e3.
9. Ludman S, Harmon M, Whiting D, du Toit G. Clinical presentation and referral characteristics of food protein-induced enterocolitis syndrome in the United Kingdom. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2014;113(3):290-4.
10. Vila Sexto L. Latest Insights on Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome: An Emerging Medical Condition. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2018;28(1):13-23.
11. Mehr S, Frith K, Barnes EH, Campbell DE, Allen K, Barnes E, et al. Food protein-induced enterocolitis syndrome in Australia: A population-based study, 2012-2014. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;140(5):1323-30.
12. Guidelines for the Diagnosis and Management of Food Allergy in the United States: Report of the NIAID-Sponsored Expert Panel. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;126(6):S1-58.
13. Ribes Koninckx C et al. Tratamiento en Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica. 4^a edic. Madrid . ERGON. 2016
14. Fiocchi A, Dahda L, Dupont C, Campoy C, Fierro V, Nieto A. Cow's milk allergy: towards an update of DRACMA guidelines. *World Allergy Organ J.* 2016;9:35.
15. Hochwallner H, Schulmeister U, Swoboda I, Twaroch TE, Vogelsang H, Kazemi-Shirazi L, et al. Patients suffering from non-IgE-mediated cow's milk protein intolerance cannot be diagnosed based on IgG subclass or IgA responses to milk allergens: Non-IgE-mediated cow's milk intolerance. *Allergy.* 2011;66(9):1201-7.

16. Shek LPC, Bardina L, Castro R, Sampson HA, Beyer K. Humoral and cellular responses to cow milk proteins in patients with milk-induced IgE-mediated and non-IgE-mediated disorders. *Allergy*. 2005;60(7):912-9.
17. Brill H. Approach to milk protein allergy in infants. *Can Fam Physician Med Fam Can*. 2008;54(9):1258-64.
18. González Hernandez N, López Robles GA. Parte 1: Alergia a la proteína de la leche de vaca. *Acta Pediátrica Hondureña*. 2016; (7): 587-596
19. Lifschitz C, Szajewska H. Cow's milk allergy: evidence-based diagnosis and management for the practitioner. *Eur J Pediatr*. 2015;174(2):141-50.
20. Henneman P, Petrus NCM, Venema A, van Sinderen F, van der Lip K, Hennekam RC, et al. Genetic susceptibility for cow's milk allergy in Dutch children: the start of the allergic march? *Clin Transl Allergy*. 2015;6(1):7.
21. Berni Canani R, Nocerino R, Terrin G, Frediani T, Lucarelli S, Cosenza L, et al. Formula Selection for Management of Children with Cow's Milk Allergy Influences the Rate of Acquisition of Tolerance: A Prospective Multicenter Study. *J Pediatr*. 2013;163(3):771-777.e1.
22. Berni Canani R, Nocerino R, Terrin G, Coruzzo A, Cosenza L, Leone L, et al. Effect of Lactobacillus GG on tolerance acquisition in infants with cow's milk allergy: A randomized trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129(2):580-582.e5.
23. Toro Monjaraz EM, Ramírez Mayans JA, Cervantes Bustamante R, Gómez Morales E, Molina Rosales A, Montijo Barrios E, et al. Factores perinatales asociados al desarrollo de alergia a las proteínas de la leche de vaca. *Rev Gastroenterol México*. 2015;80(1):27-31.
24. Grimshaw KEC, Bryant T, Oliver EM, Martin J, Maskell J, Kemp T, et al. Incidence and risk factors for food hypersensitivity in UK infants: results from a birth cohort study. *Clin Transl Allergy*. 2015;6(1):1.

25. Nowak-Węgrzyn A, Katz Y, Mehr SS, Koletzko S. Non-IgE-mediated gastrointestinal food allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;135(5):1114-24.
26. Atanaskovic-Markovic M. Refractory Proctocolitis in the Exclusively Breast-Fed Infants. *Endocrine, Metab Immune Disord-Drug Targets.* 2014;14(1):63-6.
27. Heine RG, Elsayed S, Hosking CS, Hill DJ. Cow's milk allergy in infancy: *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2002;2(3):217-25.
28. 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(4):1111-1126.e4.
29. Leonard SA, Nowak-Węgrzyn A. Clinical diagnosis and management of food protein-induced enterocolitis syndrome: *Curr Opin Pediatr.* 2012;24(6):739-45.
30. Monti G, Castagno E, Liguori SA, Lupica MM, Tarasco V, Viola S, et al. Food protein-induced enterocolitis syndrome by cow's milk proteins passed through breast milk. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127(3):679-80.
31. Luyt D, Ball H, Makwana N, Green MR, Bravin K, Nasser SM, et al. BSACI guideline for the diagnosis and management of cow's milk allergy. *Clin Exp Allergy.* 2014;44(5):642-72.
32. Koletzko S, Niggemann B, Arato A, Dias JA, Heuschkel R, Husby S, et al. 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.
33. Vandenplas Y, Gottrand F, Veereman-Wauters G, De Greef E, Devreker T, Hauser B, et al. Gastrointestinal manifestations of cow's milk protein

- allergy and gastrointestinal motility: Cow's milk protein allergy and gastrointestinal motility. *Acta Paediatr.* 2012;101(11):1105-9.
34. Vandenplas Y, Dupont C, Eigenmann P, Host A, Kuitunen M, Ribes-Koninckx C, et al. A workshop report on the development of the Cow's Milk-related Symptom Score awareness tool for young children. *Acta Paediatr.* 2015;104(4):334-9.
 35. Vandenplas Y, Rudolph CD, Di Lorenzo C, Hassall E, Liptak G, Mazur L, et al. Pediatric Gastroesophageal Reflux Clinical Practice Guidelines: Joint Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (NASPGHAN) and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN): *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2009;49(4):498-547.
 36. Iacono G, Carroccio A, Cavataio F, Montalto G, Cantarero MD, Notarbartolo A. Chronic constipation as a symptom of cow milk allergy. *J Pediatr.* 1995;126(1):34-9.
 37. Simeone D, Miele E, Boccia G, Marino A, Troncone R, Staiano A. Prevalence of atopy in children with chronic constipation. *Arch Dis Child.* 2008;93(12):1044-7.
 38. Irastorza I, Ibañez B, Delgado-Sanzonetti L, Maruri N, Vitoria JC. Cow's Milk-free Diet as a Therapeutic Option in Childhood Chronic Constipation: *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010;51(2):171-6.
 39. Tabbers MM, DiLorenzo C, Berger MY, Faure C, Langendam MW, Nurko S, et al. Evaluation and Treatment of Functional Constipation in Infants and Children: Evidence-Based Recommendations From ESPGHAN and NASPGHAN. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014;58(2):265-81.
 40. Montijo-Barrios E, López-Ugalde MV, Ramírez-Mayans J, Anaya-Flórez MS, Arredondo-García JL, Azevedo-Tenorio I, et al. [Guía latinoamericana para el diagnóstico y tratamiento de alergia a las proteínas de la leche de

- vaca (GL-APLV)]. Rev Investig Clin Organo Hosp Enfermedades Nutr. 2014;66 Suppl 2:S9-72.
41. Soares-Weiser K, Takwoingi Y, Panesar SS, Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K, et al. The diagnosis of food allergy: a systematic review and meta-analysis. *Allergy*. 2014;69(1):76-86.
 42. the Allergy-focussed Diet History Task Force of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology, Skypala IJ, Venter C, Meyer R, deJong NW, Fox AT, et al. The development of a standardised diet history tool to support the diagnosis of food allergy. *Clin Transl Allergy*. 2015;5(1):7.
 43. Vandenplas 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(5):e019968.
 44. Caubet JC, Ford LS, Sickles L, Järvinen KM, Sicherer SH, Sampson HA, et al. Clinical features and resolution of food protein-induced enterocolitis syndrome: 10-year experience. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134(2):382-389.e4.
 45. Nomura I, Morita H, Ohya Y, Saito H, Matsumoto K. Non-IgE-Mediated Gastrointestinal Food Allergies: Distinct Differences in Clinical Phenotype Between Western Countries and Japan. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2012;12(4):297-303.
 46. Stapel SO, Asero R, Ballmer-Weber BK, Knol EF, Strobel S, Vieths S, et al. Testing for IgG4 against foods is not recommended as a diagnostic tool: EAACI Task Force Report*: IgG testing against foods. *Allergy*. 2008;63(7):793-6.
 47. Trillo Belizón C, Ortega Páez E, Medina Claros AF, Rodríguez Sánchez I, Reina González A, Vera Medialdea R, et al. Calprotectina fecal como

- apoyo al diagnóstico en la alergia a las proteínas de leche de vaca no IgE mediada. *An Pediatría*. 2016;84(6):318-23.
48. Kalach N, Kapel N, Waligora-Dupriet A-J, Castelain M-C, Cousin MO, Sauvage C, et al. Intestinal permeability and fecal eosinophil-derived neurotoxin are the best diagnosis tools for digestive non-IgE-mediated cow's milk allergy in toddlers. *Clin Chem Lab Med [Internet]*. 1 de enero de 2013 [citado 1 Jun 2020];51(2). Disponible en: <https://www.degruyter.com/view/j/cclm.2013.51.issue-2/cclm-2012-0083/cclm-2012-0083.xml>
 49. Sampson HA, Gerth van Wijk R, Bindslev-Jensen C, Sicherer S, Teuber SS, Burks AW, et al. Standardizing double-blind, placebo-controlled oral food challenges: American Academy of Allergy, Asthma & Immunology–European Academy of Allergy and Clinical Immunology PRACTALL consensus report. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130(6):1260-74.
 50. Morita H, Nomura I, Orihara K, Yoshida K, Akasawa A, Tachimoto H, et al. Antigen-specific T-cell responses in patients with non–IgE-mediated gastrointestinal food allergy are predominantly skewed to TH2. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131(2):590-592.e6.
 51. Michaud B, Aroulandom J, Baiz N, Amat F, Gouvis-Echraghi R, Candon S, et al. Casein-specific IL-4- and IL-13-secreting T cells: a tool to implement diagnosis of cow's milk allergy. *Allergy*. 2014;69(11):1473-80.
 52. Gonzaga TA, Alves FA, Cheik MFA, de Barros CP, Rezende ERMA, Segundo GRS. Low efficacy of atopy patch test in predicting tolerance development in non-IgE-mediated cow's milk allergy. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2018;46(3):241-6.
 53. Mehl A, Rolinckwerninghaus C, Staden U, Verstege A, Wahn U, Beyer K, et al. The atopy patch test in the diagnostic workup of suspected food-related symptoms in children. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;118(4):923-9.

54. Vandenplas Y, Gutierrez-Castrellon P, Velasco-Benitez C, Palacios J, Jaen D, Ribeiro H, et al. Practical algorithms for managing common gastrointestinal symptoms in infants. *Nutrition*. 2013;29(1):184-94.
55. Al-Hussaini A, Khormi M, Fagih M. Duodenal bulb nodularity: an endoscopic sign of cow's milk protein allergy in infants? *Gastrointest Endosc*. 2012;75(2):450-3.
56. Cervantes-Bustamante R, Pedrero-Olivares I, Toro-Monjaraz EM, Murillo-Márquez P, Ramírez-Mayans JA, Montijo-Barrios E, et al. Histopathologic findings in children diagnosed with cow's milk protein allergy. *Rev Gastroenterol México Engl Ed*. 2015;80(2):130-4.
57. Dupont C. Diagnosis of cow's milk allergy in children: determining the gold standard? *Expert Rev Clin Immunol*. 2014;10(2):257-67.
58. Vandenplas Y, Brueton M, Dupont C, Hill D, Isolauri E, Koletzko S, et al. Guidelines for the diagnosis and management of cow's milk protein allergy in infants. *Arch Dis Child*. 2007;92(10):902-8.
59. 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(1):26.
60. Pascual Pérez AI, Méndez Sánchez A, Segarra Cantón Ó, Espin Jaime B, Jiménez Treviño S, Bousño García C, et al. Manejo de la alergia a la proteína de leche de vaca por los gastroenterólogos españoles. *An Pediatría*. 2018;89(4):222-9.
61. Miceli Sopo S, Bersani G, Monaco S, Cerchiara G, Lee E, Campbell D, et al. Ondansetron in acute food protein-induced enterocolitis syndrome, a retrospective case-control study. *Allergy*. 2017;72(4):545-51.

62. Sicherer SH. Food protein-induced enterocolitis syndrome: Case presentations and management lessons. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;115(1):149-56.
63. Canani RB, Nocerino R, Frediani T, Lucarelli S, Di Scala C, Varin E, et al. Amino Acid-based Formula in Cow's Milk Allergy: Long-term Effects on Body Growth and Protein Metabolism. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017;64(4):632-8.
64. Martorell-Aragonés A, Echeverría-Zudaire L, Alonso-Lebrero E, Boné-Calvo J, Martín-Muñoz MF, Nevot-Falcó S, et al. Position document: IgE-mediated cow's milk allergy. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2015;43(5):507-26.
65. Vandenplas Y, De Greef E, Hauser B, Paradice Study Group, Halut C, Robberecht M, et al. An extensively hydrolysed rice protein-based formula in the management of infants with cow's milk protein allergy: preliminary results after 1 month. *Arch Dis Child.* 2014;99(10):933-6.
66. Bhatia J, Greer F, and the Committee on Nutrition. Use of Soy Protein-Based Formulas in Infant Feeding. *PEDIATRICS.* 2008;121(5):1062-8.
67. Agostoni C, Axelsson I, Goulet O, Koletzko B, Michaelsen KF, Puntis J, et al. Soy Protein Infant Formulae and Follow-On Formulae: A Commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2006;42(4):352-61.
68. Neerven RJJ van, Savelkoul H. Nutrition and Allergic Diseases. *Nutrients.* 2017;9(7):762.
69. Maslin K, Oliver EM, Scally KS, Atkinson J, Foote K, Venter C, et al. Nutritional adequacy of a cows' milk exclusion diet in infancy. *Clin Transl Allergy.* 2016;6(1):20.

70. Venter C, Mazzocchi A, Maslin K, Agostoni C. Impact of elimination diets on nutrition and growth in children with multiple food allergies: *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2017;17(3):220-6.
71. Isolauri E, Sütas Y, Salo MK, Isosomppi R, Kaila M. Elimination diet in cow's milk allergy: Risk for impaired growth in young children. *J Pediatr.* 1998;132(6):1004-9.
72. Maslin K, Grimshaw K, Oliver E, Roberts G, Arshad SH, Dean T, et al. Taste preference, food neophobia and nutritional intake in children consuming a cows' milk exclusion diet: a prospective study. *J Hum Nutr Diet.* 2016;29(6):786-96.
73. Meyer R, De Koker C, Dziubak R, Venter C, Dominguez-Ortega G, Cutts R, et al. Malnutrition in children with food allergies in the UK. *J Hum Nutr Diet.* 2014;27(3):227-35.
74. Meyer R, De Koker C, Dziubak R, Godwin H, Dominguez-Ortega G, Chebar Lozinsky A, et al. The impact of the elimination diet on growth and nutrient intake in children with food protein induced gastrointestinal allergies. *Clin Transl Allergy.* 2016;6(1):25.
75. Venter C, Arshad SH. Epidemiology of Food Allergy. *Pediatr Clin North Am.* 2011;58(2):327-49.
76. Vanto T, Helppilä S, Juntunen-Backman K, Kalimo K, Klemola T, Korpela R, et al. Prediction of the development of tolerance to milk in children with cow's milk hypersensitivity. *J Pediatr.* 2004;144(2):218-22.
77. Ruffner MA, Ruymann K, Barni S, Cianferoni A, Brown-Whitehorn T, Spergel JM. Food Protein-induced Enterocolitis Syndrome: Insights from Review of a Large Referral Population. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2013;1(4):343-9.

78. Vieira MC, Morais MB, Spolidoro JV, Toporovski MS, Cardoso AL, Araujo GT, et al. A survey on clinical presentation and nutritional status of infants with suspected cow' milk allergy. *BMC Pediatr.* 2010;10(1):25.
79. Encuesta nacional de Salud de España 2017. Disponible en: <https://www.mscbs.gob.es/estadEstudios/estadisticas/encuestaNacional/encuesta2017.htm>
80. Claver Monzón A, Pinto Fernández C. Alergia alimentaria no mediada por IgE. *Protoc diagn ter pediatr.* 2019;2:195-206.
81. Yilmaz EA, Soyer O, Cavkaytar O, Karaatmaca B, Buyuktiryaki B, Sahiner UM, et al. Characteristics of children with food protein-induced enterocolitis and allergic proctocolitis. *Allergy Asthma Proc.* 2017;38(1):54-62.