

Reacciones adversas a alimentos

Gloria Domínguez Ortega⁽¹⁾, Carlos Tutau Gómez⁽²⁾, Beatriz Espín Jaime⁽³⁾

⁽¹⁾Hospital Universitario Infantil Niño Jesús. Madrid

⁽²⁾Hospital Universitario de Cruces. Barakaldo, Bizkaia

⁽³⁾Hospital Universitario Infantil Virgen del Rocío. Sevilla

Domínguez Ortega G, Tutau Gómez C, Espín Jaime B. Reacciones adversas a alimentos. *Protoc diagn ter pediatr.* 2023;1:1-14



RESUMEN

Las reacciones adversas a alimentos incluyen aquellas que aparecen tras el contacto, inhalación o ingestión de un alimento o componente del mismo. Las debidas a toxinas dependen de la dosis y no de la susceptibilidad individual, mientras que las intolerancias y las alergias alimentarias solo afectan a personas susceptibles.

Las primeras incluyen una amplia variedad de cuadros clínicos en cuya patogenia se implican déficits enzimáticos, reacciones metabólicas y farmacológicas y otros no bien determinados. Su tratamiento no siempre incluye la eliminación del alimento de la dieta.

La alergia a alimentos supone en el momento actual un problema cada vez más frecuente y en su fisiopatología se implican factores genéticos, inmunológicos e influencias ambientales. Ocurre fundamentalmente en la infancia y se manifiesta con una gran variedad de síntomas, pudiendo ser resultado de uno o más mecanismos inmunes. Las mediadas por IgE se producen por anticuerpos IgE específicos frente a un antígeno alimentario y cursan con sintomatología inmediata cutánea, digestiva, respiratoria y/o cardiovascular. En cambio, las no mediadas por IgE se caracterizan por síntomas predominantemente cutáneos y/o digestivos de aparición generalmente tardía, y en los cuales no siempre es posible confirmar la implicación de un mecanismo inmunológico mediante pruebas complementarias.

El diagnóstico debe basarse en la sintomatología clínica, en la respuesta a la exclusión del alimento sospechoso y en la prueba de provocación con el mismo, con la ayuda en ocasiones de los exámenes complementarios. El tratamiento requiere la eliminación de la dieta del alimento causal, y en el caso de la leche de vaca la utilización de fórmulas alternativas de alergenicidad muy reducida, sin olvidarnos de los aspectos nutricionales y el papel que juega en los últimos años la inmunoterapia. En general, se alcanza la tolerancia a lo largo del tiempo.

1. INTRODUCCIÓN

Las reacciones adversas a alimentos engloban una serie de cuadros clínicos ligados a la ingestión, contacto o inhalación de un alimento o componente del mismo. Se clasifican según su fisiopatología:

- Reacciones no inmunológicas:
 - Tóxicas: dependientes exclusivamente del alimento y ocurren en todos los individuos expuestos si la dosis es suficientemente elevada. Los tóxicos pueden ser componentes internos (setas venenosas), o externos (contaminantes o sustancias generadas por una inadecuada conservación/procesamiento del alimento).
 - No tóxicas: dependientes de la susceptibilidad individual en personas determinadas. Se denominan intolerancias y según el mecanismo implicado se distinguen:
 - Metabólicas y enzimáticas: debidas a una inadecuada metabolización de una sustancia por malabsorción o déficits de enzimas implicadas en el metabolismo de la misma. Ej: intolerancias a hidratos de carbono.
 - Farmacológicas: ocasionadas por productos químicos presentes en los alimentos (aminas vasoactivas, metilxantinas, alcohol...) que pueden producir un efecto farmacológico conocido.
 - Indeterminadas: su mecanismo no es bien conocido o combina alguno de los anteriores, como por ejemplo las reacciones que ocasionan algunos aditivos.
- Reacciones inmunológicas, comúnmente denominadas alergias. En ellas, determinados

componentes, fundamentalmente proteicos, de los alimentos (alérgenos) son reconocidos por células del sistema inmune específicas y ponen en marcha reacciones inmunes, que pueden estar mediadas por anticuerpos específicos IgE (alergia IgE mediada) o no (alergia no mediada por IgE). Presentan características epidemiológicas, fisiopatológicas, clínicas y pronósticas muy diferentes, lo que en ocasiones dificulta su manejo, ya que ambos tipos de reacciones pueden coexistir (al mismo tiempo o en el seguimiento posterior) en un mismo paciente.

2. ALERGIA ALIMENTARIA IgE MEDIADA

2.1. Epidemiología

Se estima que la alergia alimentaria IgE mediada afecta al 1-3% de la población general, siendo más frecuente en los niños menores de tres años, en los que puede llegar al 8%. La frecuencia relativa de los diferentes alimentos implicados varía según la edad, las distintas zonas geográficas y los hábitos de consumo de cada país o etnia. En España, la leche de vaca (LV) es la causa más frecuente (51,2%) en menores de dos años, seguida de huevo (26,8%), frutas (14,6%) y pescado (12,2%). Entre los 6 y 15 años predominan las frutas (57,1%) y los frutos secos (31,4%), seguidos de los mariscos (17,7%) y pescados (9,8%).

2.2. Fisiopatología

Su desarrollo precisa primero de una fase de sensibilización, facilitada por diversos factores, como pueden ser la predisposición genética y la forma o el entorno en la que se realice la exposición. En una segunda fase, el alérgeno penetra

en el organismo sensibilizado y se une a moléculas IgE específica fijada a receptores celulares, produciendo la activación celular y la liberación de mediadores responsables de la clínica.

Algunas cuestiones importantes que se deben destacar son:

- Un paciente puede tener una IgE específica positiva frente a un alimento y no desarrollar clínica con su ingesta. Se habla de pacientes sensibilizados tolerantes.
- Cada proteína alimentaria contiene un gran número de fragmentos con capacidad alérgica, si bien suele haber uno o varios frente a los que responden inmunológicamente la mayoría de los pacientes sensibilizados (alérgenos mayores) y otros a los que solo responden menos del 50% de los individuos (alérgenos menores).
- Existen alérgenos que comparten secuencias de aminoácidos y/o estructuras tridimensionales similares, aunque no son totalmente idénticas. Estas semejanzas son la base del fenómeno conocido como reactividad cruzada y permiten que un alérgeno presente en un alimento sea capaz de unirse a una IgE previamente originada de forma específica frente a otro.
- La zona del alérgeno que se une a los anticuerpos se denomina epítipo. El procesamiento y las modificaciones efectuadas en los alimentos pueden variar su estructura proteica y, por tanto, modificar los epitopos existentes. Así, pacientes alérgicos a un alimento podrían consumir productos que los contengan después de que este haya sido sometido a diferentes procesos.

2.3. Manifestaciones clínicas

La clínica se desarrolla de modo inmediato. Puede suceder durante la ingesta o en las dos horas posteriores a la misma, aunque lo habitual es que aparezca en los primeros 30 minutos. Las manifestaciones cutáneo-mucosas (eritema, urticaria, angioedema, prurito) son las más frecuentes, y en alrededor del 44% no se acompañan de la afectación de otros órganos. Las manifestaciones digestivas consisten en náuseas, dolor abdominal, vómitos y diarrea aguda, aislados o en combinación, de presentación brusca. Otras veces los síntomas se limitan al área orofaríngea, constituyendo el síndrome de alergia oral. La clínica respiratoria abarca desde cuadros leves (rinoconjuntivitis, tos) hasta otros más graves (edema de glotis, broncoespasmo).

La anafilaxia es una reacción potencialmente letal que exige la afectación de dos o más órganos o sistemas, y se estima que afecta al 1-2% de los casos de alergia IgE mediada.

2.4. Diagnóstico

El diagnóstico de una alergia mediada por IgE debe seguir los siguientes pasos:

1. Determinar la existencia de una reacción adversa al alimento, estableciendo una relación entre el contacto con el mismo y el desarrollo de manifestaciones clínicas. La historia clínica y la anamnesis serán fundamentales para ello.
2. Constatar la existencia de una sensibilización mediante la detección de anticuerpos IgE específicos, según diferentes técnicas (test de punción con extractos comerciales o con alimento fresco). La positividad implica

la aparición de una pápula ≥ 3 mm. En casos de anafilaxia grave, es mejor evitarla y efectuar la cuantificación de la IgE específica en sangre, que obtiene resultados similares.

3. Realización de una prueba de provocación. El diagnóstico siempre se debe basar en la concordancia entre la existencia de una sensibilización y la ocurrencia de síntomas tras la exposición al alimento. Se debe llevar a cabo en todos los casos, excepto en aquellos pacientes con fenómenos previos graves (antecedente de anafilaxia, edema de glotis) o tras evidencia reciente de la relación junto con una IgE específica detectable. Debe efectuarse en un medio con material y personal adecuados para el control de una posible reacción. Requiere al menos 2-3 horas de ayunas y se inicia con dosis menores de las que provocaron la sintomatología, continuándose con incrementos paulatinos hasta la dosis máxima.

2.5. Tratamiento

El tratamiento se basa en la dieta de eliminación del alimento, retirando todos los alérgenos sensibilizantes responsables de los síntomas y proporcionando una dieta alternativa nutricionalmente adecuada. La educación del paciente y de su entorno serán fundamentales para lograr este objetivo.

Si previamente se ha demostrado la tolerancia al alimento modificado (cocinado, horneado, fermentado o en conserva), se debe mantener, ya que mejora la calidad de vida y algunos estudios parecen indicar que pudiera favorecer el desarrollo de tolerancia.

La alimentación complementaria debe seguir el calendario utilizado en lactantes sanos, sin

retrasar la introducción de otros alimentos, excepto en lo concerniente a la exclusión del alimento responsable de la clínica.

El manejo de la APLV merece mención especial por ser la alergia alimentaria más frecuente por debajo de los dos años de edad:

- La leche materna es el alimento idóneo para el lactante, por lo que se recomienda mantener su aporte en niños con APLV. Si la clínica aparece durante la lactancia materna exclusiva (LME), la madre debe efectuar la dieta de exclusión e iniciar suplementación con calcio (1 g/día) y vitamina D (600 UI/día) mientras dure la misma.
- En niños con lactancia mixta, cuando la sintomatología coincide con la introducción de tomas de fórmula, la mayoría de las veces no será necesario indicar una dieta de exclusión en la madre. Existen cuatro tipos de fórmulas que se pueden emplear en niños con APLV y son adecuadas nutricionalmente para el lactante. En las fórmulas extensamente hidrolizadas (FEH), las proteínas han sido tratadas mediante calor, hidrólisis enzimática y ultrafiltración con el fin de disminuir su alergenicidad. Su componente proteico está formado por aminoácidos y péptidos con peso molecular inferior a 5.000 daltons y son toleradas por el 90% de niños con APLV probada, existiendo una amplia variedad de ellas (con caseínas y/o seroproteínas, con o sin lactosa, suplementadas con triglicéridos de cadena media o no). Las fórmulas hidrolizadas de arroz también poseen cierta alergenicidad, ligada a la proteína de origen vegetal, si bien igualmente se ha reducido mediante calor y/o hidrólisis enzimática. Las fórmulas de soja contienen aislados de proteínas de

soja, sin reacción cruzada con las proteínas de la LV (PLV), pero no se recomiendan en lactantes < 6 meses. Las fórmulas elementales (FE) tienen aminoácidos libres como componente proteico, lo cual les otorga una capacidad sensibilizante teóricamente nula. La decisión de cuál emplear deberá tener en cuenta la entidad clínica y las características del paciente y su familia. Generalmente se consideran de elección las FEH, mientras que las fórmulas de arroz hidrolizado pueden ser una alternativa a cualquier edad en algunos casos que rechacen o no respondan al tratamiento con las mismas. Las fórmulas elementales serán de elección cuando fracasen las FEH, en alergias alimentarias múltiples y anafilaxia grave.

Si bien ninguna sociedad científica recomienda de forma sistemática el empleo de fórmulas suplementadas con probióticos, cada vez hay más evidencias de que algunos de ellos (*Lactobacillus GG*, *Bifidobacterium breve* + fructooligosacáridos) podrían tener un impacto positivo en la adquisición de tolerancia.

No deben emplearse las fórmulas parcialmente hidrolizadas por mantener en su composición péptidos potencialmente antigénicos, ni fórmulas procedentes de leches de otros mamíferos por el riesgo de reacciones cruzadas.

Los pacientes y familiares deben conocer el riesgo de una exposición accidental y se debe entrenar en su manejo en caso de que se presente una reacción. Cuando esta se produce, para mitigar la intensidad de la sintomatología, se suelen emplear antihistamínicos y corticoides. Se dispone de autoinyectores precargados con dosis fijas de adrenalina que permiten su administración precoz por el paciente y/o cuidadores.

2.6. Pronóstico

Determinados alimentos como la LV o el huevo se toleran antes, mientras que en otros como el pescado, leguminosas y frutos secos la reactividad clínica puede persistir muchos años o incluso para siempre. La APLV en el niño tiende a la tolerancia espontánea, persistiendo a los siete años solo en un 10% de los casos. Se considera un factor de mal pronóstico la implicación de un mayor número de epítopos lineales, especialmente ligados a las caseínas (Bos d 8, Bos d 9, Bos d 10) y a la BLG (Bos d 5). En relación al huevo, el 50% de los niños alérgicos al mismo lo toleran a los 3-4 años y el 75% a los cinco años. La sensibilización elevada al OVM (Gal d1) se considera un marcador de alergia persistente y de ausencia de tolerancia al huevo cocinado. Al contrario que el OVM, la OVA (Gal d2) es más sensible al calor, por lo que pacientes sensibilizados solo a esta toleran el huevo cocinado.

La aparición de tolerancia clínica a un alimento suele ir precedida de la disminución en los valores de IgE específica y *prick-test*, aunque no siempre de su negativización. Por ello, debe confirmarse a intervalos regulares (cada 6-12 meses, según intensidad de sensibilización y gravedad de la clínica) la persistencia de la alergia mediante prueba de provocación controlada. Algunos autores han tratado de definir valores de corte a partir de los que la prueba de provocación se acompañará de síntomas en más del 90% de los casos, variando en función del alimento y la edad. Concretamente, en la APLV sería 1,5 ku/L entre 13-18 meses, 6 ku/L entre 19-24 meses y 14 ku/L entre 25-36 meses.

En las últimas dos décadas ha cobrado protagonismo la inducción de tolerancia oral específica (ITO), que consiste en la administración oral del

alimento que causa los síntomas, comenzando con la dosis máxima tolerada e incrementándose progresivamente, con la finalidad de cambiar la respuesta a la exposición al alérgeno. El resultado puede ser finalmente la tolerancia o la desensibilización (ausencia de reactividad clínica al mantener la ingesta regular de una cantidad del alimento, pero que reaparece al suspender la misma). La ITO es efectiva en inducir desensibilización en la mayoría de los pacientes con alergia IgE mediada a la LV y al huevo, aunque la decisión de llevarla a cabo debe valorar los beneficios esperados frente a los posibles riesgos, ya que la presencia de reacciones adversas es muy frecuentes (91,5% de los casos) y en una revisión sistemática de 2014 se destaca una prevalencia de esofagitis eosinofílica en niños que han realizado una ITO del 2,7%. Actualmente la tendencia es indicarla en pacientes con alergia IgE persistente, en los que se prevé que no alcanzarán tolerancia espontánea y en aquellos que presentan reacciones graves con mínimos contactos.

2.7. Prevención

No están indicadas las dietas de exclusión maternas durante el embarazo y la lactancia para prevenir la alergia alimentaria, así como tampoco es adecuado retrasar la introducción de alimentos considerados de riesgo en niños con antecedentes de atopia.

3. ALERGIA ALIMENTARIA NO MEDIADA POR IgE

3.1. Epidemiología

Al igual que otras enfermedades atópicas, la alergia no mediada por IgE es una patología en aumento en países industrializados. En un es-

tudio realizado en nuestro país, se estimó una frecuencia del 5,5% de reacciones adversas a alimentos, de las que el 3,5% se correspondían con reacciones no mediadas por IgE. Las cifras publicadas de la APLV no mediada por IgE parecen subestimar su incidencia real por el diseño metodológico.

3.2. Fisiopatología

La mucosa intestinal es el mayor órgano inmune del cuerpo humano. La tolerancia oral es el estado de inhibición activa de las respuestas inmunitarias a un antígeno y constituye la respuesta fisiológica a la ingesta de alimentos. El mal funcionamiento del sistema inmune de la mucosa digestiva resulta en una pérdida de la tolerancia oral que se traduce en respuestas inmunológicas indeseadas. La predisposición genética y el ambiente (tipo de parto, higiene, nutrición, exposición a antibióticos...) determinan su aparición, aunque los mecanismos patogénicos son poco conocidos. Dentro de las distintas presentaciones clínicas de la alergia no mediada por IgE con manifestaciones gastrointestinales, el síndrome de enterocolitis por proteínas alimentarias, FPIES por sus siglas en inglés, ha sido investigado de forma más activa.

Se han encontrado hallazgos histológicos similares a los encontrados en pacientes con enfermedad celíaca en biopsias de pacientes con enteropatía alérgica (EA) con alteración de la arquitectura vellositaria. La producción localizada de IgE en la mucosa del intestino delgado y la ausencia de IgE sistémica específica a los alimentos sugieren que podría estar involucrada la producción de IgE local.

En la proctocolitis alérgica (PA) se ha descrito característicamente una infiltración eosinofílica

ca y un aumento de linfocitos intraepiteliales CD8+ en la mucosa del rectosigma.

3.3. Clasificación

La alergia gastrointestinal no mediada por IgE (AGI) engloba cuadros clínicos diferenciados, aunque con solapamiento de las manifestaciones clínicas. La esofagitis eosinofílica (EEO), los trastornos gastrointestinales eosinofílicos primarios (TGIEP) y la enfermedad celíaca se consideran también alergias no mediadas por IgE, pero no serán abordadas en este capítulo.

1. Proctocolitis alérgica (PA) inducida por proteínas alimentarias: se considera la AGI más frecuente. Es una entidad benigna y se caracteriza por inflamación a nivel distal del tracto digestivo. El cuadro clínico típico es el de un lactante de aspecto sano que presenta en primeros meses de vida emisión de sangre con las heces. Puede asociar irritabilidad, diarrea, deposiciones con mucosidad, dolor con la defecación, vómitos intermitentes y en casos graves anemia y/o hipoalbuminemia, sin repercusión ponderoestatural. Aproximadamente un 60% de los casos ocurrirán en lactantes con LME, en los cuales el alimento ingerido por la madre pasa a la LM en forma inmunológicamente reconocible, siendo los alimentos más frecuentemente implicados la LV, la soja y el huevo. En niños alimentados con fórmula de inicio, se asocia a las PLV y menos frecuentemente a la soja. En lactantes con LME generalmente será suficiente con la eliminación en la dieta materna del alimento causante, pero en una minoría será necesario iniciar una fórmula hipoalérgica, y hasta en un 4-10% puede persistir a pesar del empleo de una FEH, por lo que debe probarse en ellos una FE. En la

mayoría de los casos el pronóstico es bueno, con adquisición de tolerancia antes del año, pero puede tardar más en niños con alergias múltiples.

2. Enteropatía alérgica (EA) inducida por proteínas alimentarias: se caracteriza por afectación del intestino delgado y cursa con diarrea crónica que puede asociar estancamiento ponderal en más del 50% de los casos, y en menor frecuencia distensión abdominal, saciedad precoz, vómitos intermitentes, anorexia y clínica malabsortiva. Se inicia de forma gradual entre los 2-9 meses de edad y los alimentos más frecuentemente implicados son la LV, seguida de la soja, el huevo y el trigo. Puede manifestarse pocas horas tras la ingesta o de forma más larvada tras 3-4 semanas. En cuanto al pronóstico, la tolerancia se conseguirá entre los 24-36 meses de edad, aunque en algunos casos puede persistir hasta la edad escolar.

3. Síndrome de enterocolitis inducida por proteínas alimentarias (FPIES): es la entidad potencialmente más grave. Se describen prevalencias acumuladas de FPIES por LV de 0,35% e incidencias de 15,4/100.000 en niños menores de 24 meses. En España, un estudio multicéntrico registró 120 nuevos diagnósticos de FPIES durante el año 2017.

En su forma aguda se manifiesta como vómitos repetidos de inicio entre 1-4 horas tras la ingesta, a los cuales se asocia letargia y palidez. En las siguientes 24 horas puede aparecer diarrea acuosa, ocasionalmente con sangre y mucosidad. Los casos más graves provocan deshidratación, acidosis metabólica e hipotensión, pudiendo confundirse con un cuadro séptico. El fenotipo clínico y

la severidad dependerán de la edad de inicio, la frecuencia y cantidad de la ingesta y la presencia de sensibilizaciones alérgicas. El FPIES agudo se produce con ingestas intermitentes o tras un periodo de evitación del alimento, y los síntomas se resolverán tras 24 horas de la eliminación.

El FPIES crónico es más larvado y está peor caracterizado. Las reacciones ocurren con la ingesta mantenida del alimento causante (generalmente fórmula adaptada de LV o soja) e incluyen vómitos intermitentes, diarrea crónica, retraso ponderal y/o estatural. Tras el inicio de una dieta de eliminación suelen recuperar su estado previo en 3-10 días. La clínica puede confundirse con una EA, pero tras la ingesta del alimento después de un periodo de evitación, se producirá una reacción tipo FPIES agudo que confirmará el diagnóstico.

La LV es el alimento causal más frecuentemente descrito (en España en el 40%), y aunque existen casos en niños alimentados con LME, suponen menos de un 5%. En cuanto al resto de alimentos causantes, en España otros desencadenantes frecuentes son el pescado (32%), el huevo (11%) y el arroz (10%). El debut de FPIES suele ser más precoz (antes de seis meses) si el desencadenante es la LV, con respecto a los alimentos sólidos (5-9 meses). Existe una asociación entre FPIES y atopia y entre el 4-30% de los niños pueden tener IgE positiva a alimentos, bien al inicio o durante el seguimiento, constituyendo el denominado FPIES atípico. Se ha descrito tolerancia entre los 18-36 meses de edad en las reacciones a LV y cereales, y más tardía (en torno a los cinco años) con otros alimentos como el huevo o el pescado.

4. Cuadros de dismotilidad alérgica (DA): se ha descrito alergia alimentaria no mediada por IgE en un 23-59% de los niños con enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE), y las últimas guías ESPGHAN/ NASPGHAN de 2018 recomiendan considerar una prueba con dieta de eliminación y provocación en lactantes con ERGE persistente tras optimizar las medidas no farmacológicas. La DA ocasionaría retraso en el vaciamiento gástrico y distensión gástrica prolongada y con ello un aumento en los episodios de reflujo. Los síntomas suelen comenzar en los primeros seis meses de vida, aunque pueden iniciarse más tarde, coincidiendo con la introducción de la LV, y se caracterizan por regurgitaciones o vómitos dolorosos, irritabilidad, arqueamiento con las tomas, afectación ponderoestatural y/o dificultades de alimentación. La LV es el principal alimento involucrado, seguido de la soja, y la tolerancia se conseguirá a una edad similar al resto de AGI, tolerando la mayoría antes de los cuatro años de edad.

El estreñimiento puede ser una forma de presentación de AGI, especialmente en niños con comorbilidades atópicas. Se describen en estudios prospectivos tasas de respuesta variables a la dieta de eliminación (28-78%) y se postula que la infiltración de la mucosa rectal por eosinófilos y mastocitos podría condicionar un incremento en la presión en reposo del esfínter anal que justificaría la retención fecal. Los alimentos más involucrados serán la LV, la soja y el trigo y, a diferencia del resto de entidades de AGI, la presentación será más tardía, en torno a 1-2 años de edad, con el 80% de los pacientes alcanzando la tolerancia al año del diagnóstico.

El papel de la alergia en los cólicos del lactante es discutido, se podría considerar en aquellos con síntomas importantes, con comorbilidades atópicas y que asocien otros síntomas gastrointestinales.

3.4. Diagnóstico

El diagnóstico se fundamenta en dos acciones. Por una parte, establecer la sospecha clínica de AGI, seguido de una prueba de eliminación, y en el caso de mejoría, realizar la confirmación con una prueba de provocación.

1. Al igual que en la alergia mediada por IgE, es fundamental realizar una historia clínica exhaustiva registrando los síntomas, su momento de inicio, los alimentos sospechosos, la relación temporal con la ingesta y la reproducibilidad con ingestas repetidas del mismo alimento. Se preguntará por los antecedentes familiares y personales de atopia y si ha recibido tratamientos farmacológicos previos y la respuesta a ellos. Además, debe realizarse una historia nutricional y dietética completa indicando la cronología de la introducción alimentaria, los síntomas asociados a cada alimento y la actitud frente a la alimentación del niño y los familiares. En el FPIES, las últimas recomendaciones internacionales recogen los criterios diagnósticos (**Tabla 1**). Será fundamental además realizar un adecuado diagnóstico diferencial (**Tabla 2**).

La exploración física debe incluir una valoración antropométrica (la afectación nutricional ocurre con más frecuencia que en la alergia mediada por IgE) y una exploración cutánea, respiratoria y digestiva detallada en busca de datos de atopia, alergia o sugerentes de otros diagnósticos. En la PA será

fundamental buscar signos de otras causas de sangrado rectal (infecciones, enterocolitis necrotizante, invaginación intestinal o fisuras anales). En el FPIES agudo deberá prestarse atención a los signos de deshidratación, coloración de piel y estado neurológico. En la EA puede haber signos de desnutrición, deshidratación, distensión abdominal y/o edemas.

2. Prueba de eliminación-provocación. Ante la sospecha de una AGI será necesario realizar una prueba de eliminación durante 2-4 semanas, lo que producirá la mejoría y resolución de los síntomas en un periodo variable: entre horas-días en el FPIES agudo, en 1-2 semanas en la PA y en 2-4 semanas en la DA y en la EA, aunque en este último caso la reparación mucosa puede tardar varios meses. En casos de LME, tras el inicio de la dieta de exclusión materna, los alérgenos pueden continuar eliminándose en la leche hasta 7-10 días, por lo que la respuesta puede ser más tardía. Si no se evidenciara una mejoría clínica deberían considerarse diagnósticos alternativos. Además, en el caso de la APLV, algunos niños pueden precisar FE por persistencia de los síntomas a pesar de FEH, por lo que en ellos la prueba de eliminación se prolongará hasta 4-6 semanas.

Siempre que exista respuesta clínica a la dieta de eliminación será necesario confirmar el diagnóstico con una prueba de provocación, salvo en casos de reacción inicial grave. La forma de llevarla a cabo variará según la entidad clínica. En los casos de PA, EA leve y DA, la reintroducción podrá realizarse de forma gradual en el domicilio. En el caso del FPIES y la EA grave, la reintroducción debe efectuarse en medio hospitalario. También

Tabla 1. Criterios diagnósticos para pacientes con sospecha de FPIES agudo y crónico*

FPIES agudo*	
Criterio mayor	
Vómitos entre 1 y 4 horas después de la ingesta de un alimento sospechoso con ausencia de síntomas clásicos de alergia cutánea IgE mediada o síntomas respiratorios	
Criterios menores	
<ul style="list-style-type: none"> • ≥ 2 episodios de vómitos repetitivos tras ingerir el mismo alimento sospechoso • Un episodio de vómitos repetitivos entre 1 y 4 horas después de ingerir un alimento diferente • Letargia extrema con alguna de las reacciones sospechosas • Palidez marcada con alguna de las reacciones sospechosas • Necesidad de acudir al Servicio de Urgencias con alguna de las reacciones sospechosas • Necesidad de soporte con líquidos intravenosos con alguna de las reacciones sospechosas • Diarrea en las 24 horas siguientes (generalmente entre 5 y 10 horas) • Hipotensión • Hipotermia 	

*El diagnóstico de FPIES agudo requiere que el paciente cumpla el criterio mayor y ≥ 3 criterios menores. Si solo ha presentado un único episodio, debe considerarse una provocación oral alimentaria para confirmar el diagnóstico, ya que la gastroenteritis vírica es muy frecuente en este grupo de edad. Además, aunque no son un criterio para el diagnóstico, es importante reconocer que las reacciones de FPIES agudo se resolverán completamente en horas, a diferencia de la gastroenteritis, que puede tardar varios días en resolverse. El paciente debe encontrarse asintomático y con adecuado crecimiento cuando el alimento sospechoso se elimine de la dieta.

FPIES crónico	
<p>Presentación grave: cuando se ingiere el alimento sospechoso de forma regular (p. ej., fórmula adaptada) se producirán vómitos intermitentes y progresivos y diarrea, a veces con deshidratación y acidosis metabólica</p>	<p>El criterio más importante para el diagnóstico del FPIES crónico es la resolución de los síntomas en días tras la eliminación del alimento sospechoso, y la recurrencia aguda de los síntomas en forma de vómitos en 1-4 horas de la ingesta y diarrea en las primeras 24 horas (5-10 horas) cuando el alimento es introducido. Si no se realiza la prueba de confirmación, el diagnóstico será de sospecha</p>
<p>Presentación leve: cuando se ingieren pequeñas cantidades del alimento sospechoso (p. ej., alimentos sólidos o alérgenos alimentarios en la leche materna) se producirán vómitos intermitentes y/o diarrea, generalmente con baja ganancia ponderal/estancamiento pondero-estatural, pero sin deshidratación ni acidosis metabólica</p>	

*Adaptado de Nowak-Węgrzyn A, et al. J Allergy Clin Immunol. 2017; 139(4): 1111-26.e4.

se realizará en medio hospitalario cuando existan dudas sobre un posible mecanismo inmunológico IgE mediado, siguiendo el protocolo indicado en la alergia mediada por IgE. La reaparición de la clínica puede ser tardía y requerir dosis crecientes del alimento desencadenante, por lo que se considerará una respuesta positiva a la provocación si

reaparecen los síntomas en las cuatro semanas tras la reintroducción.

No existen biomarcadores diagnósticos específicos, por lo que solo serán necesarias pruebas complementarias cuando existan dudas en el diagnóstico. Debe descartarse enfermedad celíaca en todos los pacientes con AGI que

Tabla 2. Diagnóstico diferencial de alergias gastrointestinales no IgE mediadas*

	Proctocolitis alérgica	Enteropatía alérgica	FPIES
Infecciones	<ul style="list-style-type: none"> Gastroenteritis vírica Enteritis bacteriana (<i>Salmonella</i>, <i>Shigella</i>, <i>Campylobacter</i>, <i>Yersinia</i>) Parásitos 	<ul style="list-style-type: none"> Gastroenteritis vírica Sepsis Enteritis bacteriana (<i>Salmonella</i>, <i>Shigella</i>, <i>Campylobacter</i>, <i>Yersinia</i>) Parásitos 	<ul style="list-style-type: none"> Gastroenteritis vírica Sepsis Enteritis bacteriana (<i>Salmonella</i>, <i>Shigella</i>, <i>Campylobacter</i>, <i>Yersinia</i>) Parásitos
Enfermedades alérgicas	<ul style="list-style-type: none"> Otras entidades de alergia gastrointestinal no IgE mediada 	<ul style="list-style-type: none"> Otras entidades de alergia gastrointestinal no IgE mediada (especialmente FPIES crónico) Gastroenteropatía eosinofílica 	<ul style="list-style-type: none"> Otras entidades de alergia gastrointestinal no IgE mediada (enteropatía alérgica y trastornos gastrointestinales eosinofílicos) Alergia IgE mediada (anafilaxia)
Enfermedades gastrointestinales	<ul style="list-style-type: none"> Fisura anal 	<ul style="list-style-type: none"> Enfermedad celíaca Enteropatía autoinmune Gastroenteropatía pierde-proteínas Insuficiencia pancreática Inmunodeficiencia primaria Linfangiectasia Defectos epiteliales congénitos (p. ej., enfermedad de inclusiones vellositarias) 	<ul style="list-style-type: none"> Enfermedad por reflujo gastroesofágico Enfermedad de Hirschsprung Invaginación intestinal Vólvulo Estenosis hipertrófica de píloro Enfermedad celíaca Divertículo de Meckel Enterocolitis necrotizante
Otros	<ul style="list-style-type: none"> Sangre materna deglutida 	<ul style="list-style-type: none"> Enfermedades neurológicas (convulsiones, encefalopatía o sangrado) Intoxicaciones Metabopatías 	<ul style="list-style-type: none"> Enfermedades neurológicas (convulsiones, encefalopatía o sangrado) Defectos cardíacos (cardiopatías congénitas, cardiomiopatía o arritmias) Metahemoglobinemia congénita Intoxicaciones Metabopatías

*Adaptado de: Caubet JC, et al. *Pediatr Allergy Immunol.* 2017; 28: 6-17.

consumen gluten, especialmente si se sospecha una enteropatía. En FPIES agudo puede existir leucocitosis con neutrofilia y eosinofilia, trombocitosis, acidosis metabólica, elevación de la PCR y/o metahemoglobinemia; en PA, anemia e hipoalbuminemia leve y en EA, malabsorción, anemia e hipoproteinemia. La determinación de anticuerpos IgE específicos y las pruebas cutáneas serán negativas en la mayoría y solo estarán indicadas cuando exis-

tan comorbilidades atópicas, como dermatitis atópica severa, o existan dudas sobre un posible mecanismo IgE mediado, así como en FPIES antes de la provocación alimentaria. No se recomienda la realización de pruebas epicutáneas con alimentos, la determinación de IgG ni IgG4 específicas a alimentos, ni la realización de calprotectina fecal salvo ante la sospecha de enfermedad inflamatoria intestinal (EII). La presencia de sangre oculta en heces positiva es un marca-

dor inespecífico y poco fiable en el diagnóstico y seguimiento. La endoscopia digestiva alta con biopsias suele objetivar hallazgos muy inespecíficos, por lo que en la actualidad, considerando que generalmente no modificarán el manejo, la decisión de realizarla quedará a criterio del gastroenterólogo pediátrico y habitualmente se realizará en casos graves sin respuesta a la dieta de exclusión, para descartar otra patología y cuando se sospeche una EEO o TGIEP.

3.5. Tratamiento

La base del tratamiento consiste en la eliminación de los alimentos implicados de la dieta junto a una correcta intervención nutricional y un seguimiento estrecho, comprobando periódicamente la adquisición de la tolerancia oral.

En lactantes con APLV y LME, esta debe mantenerse indicando la retirada de las PLV de la dieta materna, asegurando una suplementación de las madres con calcio y vitamina D. En caso de que persistan los síntomas a pesar de una dieta materna adecuada, se podría valorar la exclusión de otros alimentos (especialmente huevo), y si persistieran podría ser necesario iniciar una fórmula terapéutica. Son de elección las FEH, no recomendándose el empleo de fórmulas de soja. Las FE serán de elección cuando fracase la FEH, en la enteropatía que curse con fallo de medro, hipoproteinemia y anemia graves, FPIES graves, alergias alimentarias múltiples, clínica refractaria con lactancia materna exclusiva a pesar de dieta de exclusión en la madre y eccema grave o sangrado rectal importante que condicione inestabilidad hemodinámica.

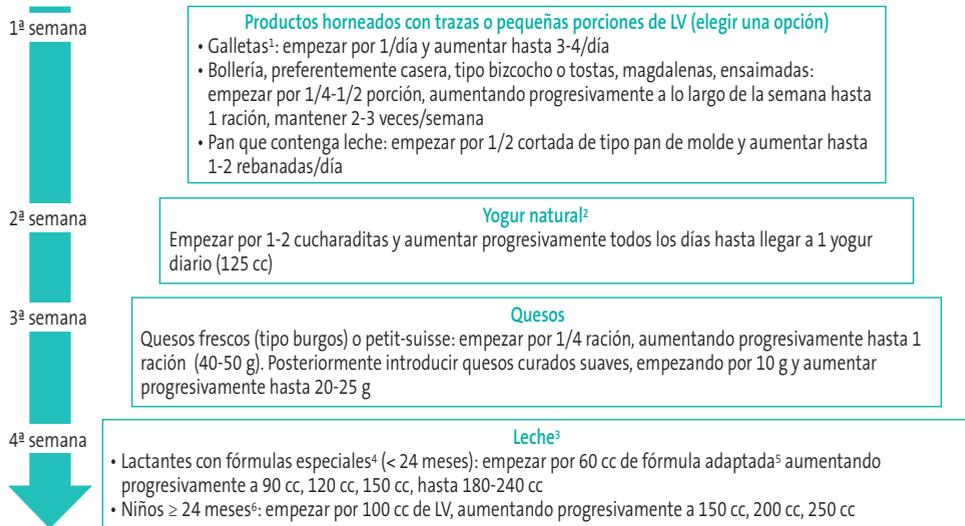
En las reacciones por transgresiones accidentales no están indicados los antihistamínicos, y la prescripción de adrenalina precargada solo será

necesaria en los niños en los que se haya objetivado una alergia concomitante mediada por IgE. En los casos de FPIES fundamentalmente será necesaria la hidratación.

3.6. Prueba de adquisición de tolerancia

La reintroducción del alimento causante se realizará periódicamente bajo supervisión médica y se registrará la reaparición de los síntomas para comprobar la adquisición de tolerancia al mismo. En los FPIES, la edad de tolerancia será distinta dependiendo del alimento desencadenante, pero de forma general se recomienda esperar entre 12-18 meses desde la última reacción. En el resto de entidades podrá valorarse realizar prueba de adquisición de tolerancia tras 3-6 meses de dieta en casos leves y tras 6-12 meses en los más graves. Tras un periodo de exclusión prolongado, los niños con sintomatología inmediata, antecedentes personales de atopia (dermatitis atópica, broncoespasmo de repetición, rinitis alérgica y/o sensibilización IgE mediada a otros alimentos) y/o FPIES pueden desarrollar un mecanismo mediado por IgE frente al alimento excluido, por lo que será recomendable realizar *prick test* o determinación de IgE específica al alimento excluido antes de efectuar la prueba de adquisición de tolerancia. En las PA, EA y formas leves de DA, si no existe sensibilización al alimento ni antecedente de reacción grave previa, la reintroducción podrá hacerse de forma gradual en domicilio bajo supervisión médica, siguiendo la escalera de tolerancia sugerida por consenso de las distintas sociedades pediátricas a nivel nacional (Fig. 1). En los casos graves, en los FPIES o cuando exista sensibilización IgE mediada, la prueba de adquisición de tolerancia se hará en medio hospitalario. Si reaparecen los síntomas tras la prueba de tolerancia, habrá que reevaluarla de forma pe-

Figura 1. APLV no IgE mediada. Prueba de tolerancia oral escalonada en domicilio. Adecuar el tipo de productos a la edad del paciente



**Si tolera el producto introducido una semana, lo debe seguir tomando en las semanas sucesivas.
Si no ha tolerado un producto debe regresar al nivel anterior.**

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

LM: lactancia materna; LV: leche de vaca.

riódica cada 6-12 meses. Si tras 4-8 semanas de su reintroducción no reaparecen los síntomas, se mantendrá el alimento en la dieta.

BIBLIOGRAFÍA

- Berin MC, Shreffler WG. Mechanisms underlying induction of tolerance to foods. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2016; 36: 87-102.
- Caubet JC, Szajewska H, Shamir R, Nowak-Wegrzyn A. Non-IgE-mediated gastrointestinal food allergies in children. *Pediatr Allergy Immunol.* 2017; 28: 6-17.
- Espín Jaime B, Díaz Martín JJ, Blesa Baviera LC, Claver Monzón A, 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). 2019; 90(3): 193.e1-11.
- Fiocchi A, Schunemann H, Ansotegui I, Assa'ad A, Bahna S, Berni Canani R. The global impact of the DRACMA guidelines cow's milk allergy clinical practice. *World Allergy Organ J.* 2018; 11: 2.
 - Groetch MS, Henry M, Feuling MS, Kim J. Guidance for the Nutrition Management of Gastrointestinal Allergy in Pediatrics. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2013; 1(4): 323-31.
 - Martorell-Aragones A, Echeverría-Zudaire L, Alonso-Lebrero E, Jané-Calvo J, Martín-Muñoz M, Nevot-Falcó S, et al. Position document: IgE-mediated cow's milk allergy. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2015; 43(5): 507-26.
 - Meyer R, Chebar Lozinsky A, Fleischer DM, Vieira MC, Du Toit G, Vandenplas Y, et al. Diagnosis and management of non-IgE gastrointestinal allergies in breastfed infants—An EAACI Position Paper. *Allergy.* 2020; 75: 14-32.
 - 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): 1111-26.e4.
 - Schoemaker AA, Sprickelman 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: 963-72.
 - Tuck CJ, Biesiekierski J, Schmid-Grendelmeier P, Pohl D. Food intolerances. *Nutrients.* 2019; 11: 1684.