



Viernes 14 de febrero de 2020

Seminario:

Alergia a las proteínas de la leche de vaca no mediada por IgE

Ponentes/monitoras:

- **M.ª José García Mérida**
CS de Tejina. San Cristóbal de la Laguna. Santa Cruz de Tenerife.
- **Beatriz Espín Jaime**
Hospital Infantil Virgen del Rocío. Sevilla.

Textos disponibles en
www.aepap.org

¿Cómo citar este artículo?

García Mérida MJ, Espín Jaime B. Alergia a las proteínas de la leche de vaca no mediada por IgE. En: AEPap (ed.). Congreso de Actualización Pediatría 2020. Madrid: Lúa Ediciones 3.0; 2020. p. 239-245.



Comisión de Formación Continua
de los Profesionales Sanitarios de
la Comunidad de Madrid

Alergia a las proteínas de la leche de vaca no mediada por IgE

M.ª José García Mérida

CS de Tejina. San Cristóbal de la Laguna. Santa Cruz de Tenerife.

mjgarmer@gmail.com

Beatriz Espín Jaime

Hospital Infantil Virgen del Rocío. Sevilla.

beatriz.espin.sspa@juntadeandalucia.es

RESUMEN

En los últimos años han surgido diferentes publicaciones centradas en el manejo de la alergia a proteínas de leche de vaca no mediada por IgE y dirigidas fundamentalmente al pediatra de Atención Primaria cuya actuación es clave, no solo para conseguir un diagnóstico precoz, sino también para poder realizar un tratamiento y seguimiento adecuados. De entre todas ellas, destaca el consenso realizado en este último año entre cuatro sociedades científicas españolas cuyo objetivo principal es unificar pautas de actuación en el manejo de dicha patología en nuestro medio y del que se exponen los apartados más relevantes.

INTRODUCCIÓN

La hipersensibilidad a alimentos es una reacción inmunológica que causa síntomas objetivamente reproducibles tras la exposición a un alimento bien tolerado por sujetos sanos. La leche de vaca es el responsable de la mayoría de las alergias alimentarias que presentan niños menores de 1 año y cuando el mecanismo inmunológico implicado no está mediado por anticuerpos IgE se engloban dentro del término alergia a las proteínas de la leche de vaca (APLV) no mediada por IgE. Se caracterizan por ocasionar sintomatología principalmente digestiva, de intensidad variable y aparecer de forma tardía respecto al contacto con el alimento (generalmente >2 horas). Con frecuencia

tienden a la cronicación y en algunos casos pueden repercutir de forma llamativa en el estado nutricional del lactante.

No todas las reacciones adversas relacionadas con la ingesta de leche de vaca tienen una naturaleza alérgica y deben diferenciarse de aquellas que se producen por otros mecanismos no inmunológicos para evitar diagnósticos erróneos, dietas restrictivas y costes innecesarios¹. Resulta de gran importancia conocer cuándo debemos sospechar su existencia, cómo podemos realizar un diagnóstico adecuado y qué medidas son las indicadas en el tratamiento y seguimiento de estos niños. En los últimos años han surgido algunas publicaciones sobre la forma de llevar a cabo estos pasos, incluyendo un consenso alcanzado por 4 sociedades pediátricas españolas y en el que se destaca el papel fundamental del pediatra de Atención Primaria en todos ellos²⁻⁶.

¿EN QUÉ CIRCUNSTANCIAS HAY QUE PENSAR EN LA EXISTENCIA DE UNA APLV NO MEDIADA POR IGE?

El espectro clínico de la APLV no mediada por IgE afecta de forma predominante al área digestiva, abarcando desde lactantes con gran afectación nutricional y del estado general a otros con una excelente ganancia pon-

deral y escasa repercusión sistémica. Los síntomas son muy diversos e inespecíficos por lo que el pediatra debe sospechar su existencia en base a diversos factores:

- Se describen tres entidades clínicas: proctocolitis, enteropatía y enterocolitis inducida por proteínas de la dieta (FPIES) que son la expresión del desarrollo de una lesión en el tracto digestivo (**Tabla 1**). Si bien no son patognomónicas de una alergia alimentaria, su existencia obliga a descartarla^{2,5,7}.
- En ocasiones el cuadro clínico puede simular trastornos gastrointestinales funcionales como el reflujo gastroesofágico (RGE), el cólico del lactante y el estreñimiento. La presencia de antecedentes personales o familiares de atopia, la afectación concomitante de otros aparatos (cutáneo, respiratorio), la mala evolución clínica o la ausencia de mejoría ante las medidas terapéuticas habituales son datos que deben hacer sospechar la existencia de una alergia alimentaria^{2,8}.
- Algunas situaciones que ocasionan un aumento en la permeabilidad intestinal, tales como la prematuridad o la cirugía abdominal, se han descrito como favorecedoras del desarrollo de APLV no mediada por IgE⁸.

Tabla 1. Características de los tres síndromes clínicos principales de la APLV no mediada por IgE^{2,7}

	Proctocolitis	FPIES	Enteropatía
Edad de inicio más frecuente	<6 meses	Variable	Variable
Antecedentes de atopia	20-30%	30-40%	20%
Clínica con lactancia materna exclusiva	Frecuente (60%)	Raro	Desconocido
Alergia concomitante a otros alimentos	20%	35-40%	Raro
Síntoma guía	Sangre en heces	Vómitos	Diarrea
Fallo de medro	Ausente	Sí, en las formas crónicas	Sí
<i>Shock</i>	Ausente	15%	Ausente
Desarrollo de tolerancia	La mayoría antes de los 12 meses	La mayoría entre los 3-5 años	La mayoría entre los 12-36 meses

FPIES: síndrome de enterocolitis inducido por proteínas de la dieta.

¿CÓMO REALIZAR EL DIAGNÓSTICO DE UNA APLV NO MEDIADA POR IGE?

La confirmación diagnóstica de la APLV no mediada por IgE requiere siempre de dos pasos en los que se constaten, primero la resolución del cuadro clínico al excluir las PLV de la dieta (prueba de exclusión) y después la reaparición de los síntomas al reintroducirlas (prueba de provocación). Es importante descartar otras posibles causas de la sintomatología, sobre todo infecciosas, y tener en cuenta la obligatoriedad de efectuar ambos pasos para obtener un diagnóstico de certeza ya que la mejoría puede coincidir con el inicio de la dieta, pero no ser debido a ella sino obedecer a la resolución espontánea de un proceso de etiología no alérgica^{2-4,6}.

Según el tipo de alimentación del lactante debemos considerar diferentes formas de llevar a cabo la prueba de exclusión:

- En niños con lactancia materna (LM) exclusiva, esta debe mantenerse siempre, indicando la retirada de las PLV en la dieta materna²⁻⁴.
- En niños con lactancia mixta, cuando la clínica se desarrolla ligada al inicio de la suplementación con fórmula o lácteos, no se considera necesario inicialmente una dieta de exclusión en la madre²⁻⁴.
- En niños alimentados con biberón, las fórmulas extensamente hidrolizadas (FEH) se consideran la primera opción en los casos leves o moderados, y si no se sospecha la alteración de la actividad lactásica pueden emplearse aquellas que contengan lactosa. En niños que las rechacen o no las toleren y en familias veganas, las fórmulas de arroz hidrolizado han demostrado ser seguras y eficaces. En los casos graves, en sangrados que condicionan inestabilidad hemodinámica, cuando existe una afectación nutricional importante y cuando fracasa el empleo de una FEH, están indicadas las fórmulas elementales^{2,3,9,10}.

La mejoría y resolución de la sintomatología se produce en un periodo variable que oscila desde 1-5 días en las formas agudas, hasta 2-4 semanas en

aquellos pacientes con estreñimiento, diarrea o afectación del estado nutricional. En caso de persistencia de la sintomatología a pesar del correcto cumplimiento de la dieta puede valorarse ampliar la dieta de exclusión a otros alimentos (fundamentalmente soja y huevo)²⁻⁴.

Una vez conseguida la normalización clínica, se recomienda no demorar la prueba de provocación más allá de 6 semanas. Solo se contempla eludirla en aquellos pacientes en los que por la gravedad de la reacción inicial el riesgo de reproducirla es elevado o bien cumplan los criterios diagnósticos de FPIES (**Tabla 2**). A la hora de llevarla a cabo, el pediatra debe tener en cuenta:

- Es obligatorio efectuar antes las pruebas alérgicas (IgE específica o *prick-test*) cuando hay sospecha de la implicación de un mecanismo IgE (síntomas menos de 2 horas tras la ingesta o manifestaciones ligadas a mecanismos IgE)^{2,3}.
- En los casos de proctocolitis, trastornos tipo RGE, estreñimiento o cólico, la sintomatología secundaria a la reintroducción de las PLV suele ser leve y de fácil manejo ambulatorio, por lo que en estos casos es factible su realización en domicilio bajo supervisión de su pediatra (**Tabla 3**). En los niños alimentados con LM se recomienda incorporar primero progresivamente los lácteos en la dieta de la madre y posteriormente en la dieta del lactante. En los que tomen fórmula adaptada se les administrarán directamente pequeñas cantidades de PLV siendo la forma más fácil de realizarlo mediante la sustitución gradual de las medidas de la fórmula para preparar el biberón²⁻⁴.
- Ante la sospecha de la implicación de un mecanismo IgE, dermatitis atópica grave, FPIES y en las enteropatías moderadas/graves, la reintroducción de las PLV puede suponer un riesgo importante, por lo que debe efectuarse siempre en el medio hospitalario²⁻⁵.

La interpretación de la prueba de provocación se basa casi exclusivamente en datos clínicos, siendo la reapa-

Tabla 2. Criterios diagnósticos de FPIES^{2,5}

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 al 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 $\leq 35^\circ$)

FPIES crónico a PLV: se requiere una 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 o diarrea generalmente con escasa ganancia ponderal/fallo de medro, pero sin deshidratación ni acidosis metabólica

FPIES: síndrome de enterocolitis inducido por proteínas de la dieta;

PLV: proteínas de la leche de vaca.

ración de los síntomas el principal parámetro a considerar. Las manifestaciones clínicas pueden no ser lo suficientemente llamativas en los primeros días en los que la ingesta de PLV es menor y demorarse hasta 2-4 semanas en los casos de alteraciones en el hábito intestinal o eccemas.

En las formas leves y con síntomas similares a trastornos funcionales puede ser de utilidad el empleo del sistema de puntuación Cow's Milk-related Symptom

Tabla 3. Forma de realizar la prueba de provocación diagnóstica en el domicilio²

En niños alimentados 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, sustituir cada día un biberón de fórmula especial por uno de fórmula de lactantes* hasta completar totalmente la reintroducción

En niños alimentados con LM: 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)

No introducir alimentos nuevos en la dieta mientras se está efectuando la prueba de provocación

LM: lactancia materna.

*En casos de sospecha de intolerancia a la lactosa asociada, emplear una fórmula sin lactosa.

Score (CoMISS) que, en función de la intensidad, asigna valores numéricos a síntomas digestivos, cutáneos y respiratorios. No hay un punto de corte diagnóstico, siendo esencial efectuar su interpretación en relación con la dieta, de tal forma que un incremento de la puntuación durante la prueba de provocación tras un descenso durante el periodo de dieta exenta apoyaría el diagnóstico^{11,12}.

¿QUÉ MEDIDAS DEBEN INDICARSE EN EL TRATAMIENTO Y SEGUIMIENTO DE UNA APLV NO MEDIADA POR IGE?

Una vez efectuado el diagnóstico de certeza, la principal medida terapéutica a llevar a cabo es la exclusión de las PLV, existiendo un amplio abanico de fórmulas que pueden utilizarse en lactantes con APLV. En la mayoría de los casos leves y moderados suele emplearse una FEH como primera opción. Solo en un pequeño porcentaje el componente proteico de la misma continuará poniendo en marcha el mecanismo inmunológico responsable de la APLV. En estos casos será necesario recurrir a otra fórmula de sustitución (FEH con diferente proceso de hidrólisis, de arroz hidrolizado, elementales)^{2,3,9,10}.

Existen dudas relativas al uso de fórmulas de soja debido a su contenido en fitatos, la escasa biodisponibilidad de los minerales que aportan y su contenido en productos con efecto estrogénico. Además, se ha comunicado una elevada tasa de correacción a la soja en menores de 6 meses afectos de APLV, motivos por lo que se desaconseja su uso por debajo de esa edad. Pueden ser una opción en niños mayores que rechacen las FEH o en familias vegetarianas²⁹.

Las fórmulas parcialmente hidrolizadas y las leches o fórmulas procedentes de otros mamíferos (oveja, cabra, búfala) no son adecuadas, ya que tienen un alto potencial de no ser toleradas por niños con APLV (por persistencia de epítomos responsables de la reacción alérgica en las primeras y una alta tasa de reacciones cruzadas con las segundas)^{2,3,5,9}.

Cualquier dieta restrictiva implica un riesgo nutricional, por lo que el abordaje dietético no debe centrarse solo en la retirada de la PLV, sino que debe prestar atención a conseguir una ingesta adecuada de nutrientes:

- La mayoría de los estudios muestra una buena tolerancia a la ternera cocinada en el 85% de los pacientes con APLV por lo que, solo será necesario evitar su consumo cuando se demuestren manifestaciones clínicas ligadas a su ingesta².
- La restricción de leche en las madres lactantes puede comprometer la ingesta de vitamina D y calcio. Tanto la guía británica como el consenso español recomiendan en ellas la suplementación con calcio (1 g/día) y vitamina D (400 UI/día en la primera y 600 u/d en nuestro medio)^{2,3}.
- En los lactantes y niños que no tomen LM el uso de fórmulas terapéuticas consigue que las ingestas de calcio sean adecuadas, aunque existen algunas dudas sobre la biodisponibilidad de este. Por ello, en todos los casos se debe mantener la suplementación con vitamina D (400 UI/día) pero solo se recomienda la suplementación con calcio en los que se compruebe que no ingieren las cantidades adecuadas de la **fórmula** de sustitución².

- Existen gran número de bebidas de origen vegetal en el mercado, obtenidos a partir de soja, arroz, avena, quinoa, chufa y frutos secos (almendra, avellana, etc.). A diferencia de las fórmulas diseñadas para el consumo de lactantes, estos productos se caracterizan, en general, por presentar un escaso valor nutricional y un contenido proteico y energético bajos. Nunca deben ser tomados como un sustituto de la leche de vaca, si bien pueden ser consumidos, dentro de una alimentación variada, por niños mayores de dos años².
- No se ha observado beneficio alguno al retrasar la introducción de alimentos considerados más alérgicos como el huevo, pescado, cacahuete o trigo, en pacientes con APLV.

Junto a todas estas medidas nutricionales, no debemos olvidar que:

- No está documentado el beneficio de la adrenalina en ningún caso de APLV-no IgE, salvo en los que exista una alergia mediada por IgE concomitante.
- Tanto la EAACI como el grupo de alergia alimentaria de la SEICAP y el Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría indican que no se deben modificar las recomendaciones vacunales en niños con APLV^{13,14}.

¿CUÁNTO TIEMPO DEBE MANTENERSE LA DIETA DE EXCLUSIÓN?

La valoración de la persistencia o resolución de la APLV solo puede establecerse mediante la reintroducción controlada bajo supervisión médica de la PLV (prueba de adquisición de tolerancia). La decisión sobre qué momento es el adecuado para llevarla a cabo deberá tener en cuenta las características y gravedad de cada caso (3-6 meses en las formas leves y proctitis, 12-18 meses en los FPIES y formas graves)^{2,3,5,7}.

Tras un periodo de exclusión prolongado algunos niños pueden desarrollar un mecanismo mediado por IgE frente a las PLV. El riesgo de que esto ocurra es mayor

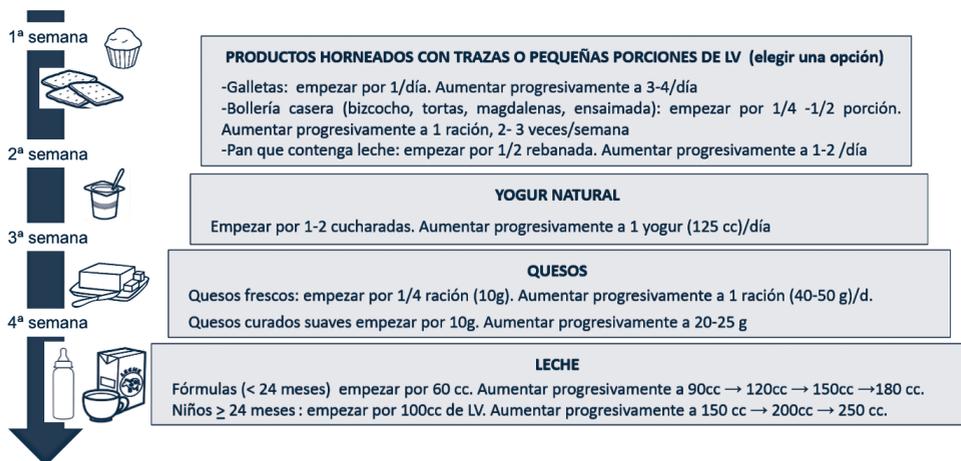
en los casos graves, los FPIES, aquellos con manifestaciones clínicas inmediatas (aparición en las 2 primeras horas tras la ingesta) o con antecedentes personales de atopía (dermatitis atópica, broncoespasmo de repetición, rinitis alérgica o sensibilización a otros alimentos) por lo que se recomienda en todos ellos efectuar antes de la reintroducción un *prick test* o una IgE específica frente a las PLV^{2,3}.

La prueba de tolerancia debe realizarse en medio hospitalario siempre que exista riesgo de reacción sistémica²⁻⁵ (FPIES, casos graves, niños en los que en la evolución hayan positivamente la IgE específica o el *prick test*) mientras que en los casos leves y moderados que se estime presenten un riesgo bajo de reacción sistémica, puede llevarse a cabo en el domicilio de forma gradual a lo largo de varias semanas en las que se aumenta progresivamente la cantidad y alergenicidad de las PLV^{2,3} (Figura 1). Dicha forma de efectuar la prueba permite constatar si persiste la APLV y, además, determinar si existe tolerancia a las mismas una vez que han sido sometidas a altas temperaturas o fermentación¹⁵⁻¹⁷.

BIBLIOGRAFÍA

1. García Mérida MJ, Vegas Álvarez AM, Ruiz Chércoles E. Alergia alimentaria. *Form Act Pediatr Aten Prim.* 2015;8:110-9.
2. Espín Jaime B, Díaz Martín JJ, Blesa Baviera LC, Claver Monzón A, Hernández Hernández A, García Burriel JJ, et al. Alergia a las proteínas de leche de vaca: documento de consenso de la Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (SEGHP), la Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria (AEPAP), la Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria y de Atención Primaria (SEPEAP) y la Sociedad Española de Inmunología Clínica, Alergología y Asma Pediátrica (SEICAP). *An Pediatr (Barc).* 2019;90:193.e1-193.e11.
3. Fox A, Brown T, Walsh J, Venter C, Meyer R, Nowak-Wegrzyn A, et al. An update to the milk allergy in Primary Care Guideline. *Clin Transl Allergy.* 2019; 9:40.

Figura 1. Forma de efectuar la prueba de tolerancia en domicilio, aumentando gradualmente la cantidad y alergenicidad de las PLV²



LV: leche de vaca; PLV: proteínas de leche de vaca.

Cada semana se valora la existencia de tolerancia a las PLV, sometidas a calor y diferentes procesos de fermentación. Se mantiene la ingesta de aquellas formas que se toleran.

4. 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* 2019 Jun 14.
5. Nowak-Węgrzyn A, Chehade M, Groetch ME, Spergel JM, Wood RA, Allen K, *et al.* International consensus guidelines for the diagnosis and management of food protein-induced enterocolitis syndrome: Executive summary-Workgroup Report of the Adverse Reactions to Foods Committee, American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139:1111-1126.e4.
6. Sopo SM, Monaco S, Bersani G, Romano A, Fantacci C. Proposal for management of the infant with suspected food protein-induced allergic proctocolitis. *Pediatr Allergy Immunol*. 2018;29:215-8.
7. Nowak-Węgrzyn A, Katz Y, Mehr SS, Koletzko S. Non-IgE-mediated gastrointestinal food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135:1114-24.
8. Skypala IJ, Venter C, Meyer R, deJong NW, Fox AT, Groetch M, *et al.* The development of a standardised diet history tool to support the diagnosis of food allergy. *Clin Transl Allergy*. 2015;5:7.
9. Fiocchi A, Dahda L, J, 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.
10. Meyer R, Groetch M, Venter C. When should infants with cow's milk protein allergy use an amino acid formula? A practical guide. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6:383-99.
11. 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;104:334-9.
12. Vandenplas Y, Steenhout P, Järvi A, Garreau AS, Mukherjee R. Pooled Analysis of the Cow's Milk-related-Symptom-Score (CoMiSS™) as a Predictor for Cow's Milk Related Symptoms. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*. 2017;20:22-6.
13. Nilsson L, Brockow K, Alm J, Cardona V, Caubet JC, Gomes E, *et al.* Vaccination and allergy: EAACI position paper, practical aspects. *Pediatr Allergy Immunol*. 2017;28:628-40.
14. Echeverría Zudaire L, Ortigosa del Castillo L, Alonso Lebrero E, Álvarez García FJ, Cortés Álvarez N, García Sánchez N, *et al.* Consensus position document on the child with an allergic reaction after vaccination or an allergy to vaccine components]. *An Pediatr (Barc)*. 2015;83:63.e1-63.e10.
15. Uncuoglu A, Yologlu N, Simsek IE, Uyan ZS, Aydogan M. Tolerance to baked and fermented cow's milk in children with IgE-mediated and non-IgE-mediated cow's milk allergy in patients under two years of age. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2017;45:560-6.
16. Alessandri C, Sforza S, Palazzo P, Lambertini F, Paoletta S, Zennaro D, *et al.* Tolerability of a fully matured cheese in cow's milk allergic children: biochemical, immunochemical, and clinical aspects. *Plos One*. 2012;7:e40945.
17. Kügükosmanoglu E, Özen E, Eltan SB, Özkars MY, Keskin O. Most children who are allergic to cow's milk tolerate yogurt. *J Int Med Res*. 2018;46:5099-109.

