

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)



© 2018 ERGON. C/ Arboleda, 1. 28221 Majadahonda (Madrid)

ISBN: 978-84-17194-88-8

- **Beatriz Espín Jaime¹**
Unidad de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica. Hospital Universitario Infantil Virgen del Rocío. Sevilla.
- **Juan J. Díaz Martín¹**
Unidad de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo.
- **Luis Carlos Blesa Baviera²**
Centro de Salud Valencia Serrería II. Valencia.
- **Ángela Claver Monzón³**
Alergia Dexeus. Hospital Universitario Quirón Dexeus. Barcelona.
- **Anselmo Hernández Hernández⁴**
Centro de Salud de Tacoronte. Santa Cruz de Tenerife.
- **José Ignacio García Burriel¹**
Unidad de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica. Hospital Álvaro Cunqueiro de Vigo. Pontevedra.
- **M^a José García Mérida²**
Centro Salud Tejina. San Cristóbal de la Laguna. Santa Cruz de Tenerife
- **Celia Pinto Fernández³**
Equipo Alpedia. Hospital Vithas Nisa Pardo de Aravaca. Madrid.
- **Cristóbal Coronel Rodríguez⁴**
Centro de Salud Amante Laffon. Sevilla.
- **Enriqueta Román Riechmann¹**
Unidad de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica. Hospital Universitario Puerta de Hierro. Majadahonda. Madrid.
- **Carmen Ribes Koninckx¹**
Sección de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica. Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia.

¹Representante de la SEGHNP.

²Representante de la AEPap. Grupo de Gastroenterología y Nutrición de la AEPap.

³Representante de la SEICAP.

⁴Representante de la SEPEAP. Grupo de trabajo de Gastroenterología y Nutrición de la SEPEAP.

RESUMEN

La alergia a proteínas de leche de vaca no mediada por IgE es una patología frecuente, en cuyo manejo están implicados profesionales de diferentes áreas existiendo a día de hoy una gran variabilidad en la forma de abordar su diagnóstico, tratamiento, seguimiento y prevención. Con el objetivo de unificar pautas de actuación se ha elaborado un documento de consenso entre cuatro de las Sociedades Científicas implicadas en el abordaje de dicha patología en la infancia.

PALABRAS CLAVE

Alergia a las proteínas de leche de vaca, alergia a la leche de vaca no mediada por IgE, enterocolitis inducida por proteínas, proctocolitis alérgica, intolerancia a las proteínas de leche de vaca, alergia alimentaria.

ABSTRACT

Non-IgE-mediated cow's milk allergy is a frequent disorder in pediatrics. As patients might be attended by professionals from different specialties and levels of expertise, a great variability in diagnostic procedures and disease monitoring is commonly observed. Therefore, four scientific societies involved in its management have developed a consensus document providing specific recommendations related to prevention, diagnosis, treatment and follow up.

KEY WORDS

Cow's milk Protein Allergy, non-IgE-mediated Cow's Milk Allergy, Food Protein Induced Enterocolitis Syndrome, Allergic Proctocolitis, Cow's milk protein intolerance, Food Allergy.

Abreviaturas

- AEPap: Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria
- APLV: alergia a proteínas de leche de vaca
- APLV-no IgE: alergia a proteínas de leche de vaca no mediada por IgE
- BSACI: British Society for Allergy and Clinical Immunology
- CoMISS: Cow's Milk-related Symptom Score*
- DRACMA: Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy
- EAACI: European Academy of Allergy and Clinical Immunology
- ERGE: enfermedad por reflujo gastroesofágico
- ESPGHAN: European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition
- FEH: fórmulas extensamente hidrolizadas
- FPH: fórmulas parcialmente hidrolizadas
- FPIES: síndrome de enterocolitis inducido por proteínas de la dieta (del inglés Food Protein Induced Enterocolitis Syndrome)*
- FPIESc: síndrome de enterocolitis inducido por proteínas de la dieta crónico*
- HNL: hiperplasia nodular linfoide
- LM: lactancia materna
- NICE: National Institute for Health and Clinical Excellence
- NIAID: National Institute of Allergy and Infectious Diseases
- PLV: proteínas de leche de vaca
- RGE: reflujo gastroesofágico
- SEGHNPN: Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica
- SEICAP: Sociedad Española de Inmunología Clínica, Alergología y Asma Pediátrica
- SEPEAP: Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria y Atención Primaria
- WAO: World Allergy Organization

**Se mantiene el acrónimo en inglés en vez de la traducción al español debido a la amplia difusión del término en nuestro medio.*

La alergia a proteínas de leche de vaca (APLV) constituye la alergia alimentaria más frecuente en menores de 1 año. Es el resultado de una respuesta inapropiada del sistema inmune (mediada por IgE, no mediada por IgE o de naturaleza mixta) frente a las proteínas de leche de vaca (PLV)^{1,2}. En los últimos años se han publicado numerosas guías y trabajos con recomendaciones sobre el diagnóstico y el tratamiento de la APLV, pero la mayoría de ellas hacen referencia únicamente al manejo de la alergia mediada por IgE²⁻¹¹. Recientemente la Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (SEGHNP) ha llevado a cabo un estudio transversal multicéntrico de ámbito nacional que ha puesto en evidencia la gran variabilidad existente en la forma de abordar el diagnóstico y tratamiento de niños con APLV en nuestro medio¹².

El presente documento ofrece recomendaciones de un grupo multidisciplinar de expertos pediátricos en base a la bibliografía existente, con el fin de unificar pautas de diagnóstico, tratamiento, control y prevención de la APLV no mediada por IgE (APLV-no IgE) en niños menores de 2 años en España, tanto en Atención Primaria como en Atención Especializada. No se abordan el manejo de la APLV mediada por IgE, la dermatitis atópica, las esofagitis, gastritis y gastroenteritis eosinofílicas ni aquellas reacciones adversas no mediadas por mecanismos inmunológicos. Tampoco se contemplan formas extradigestivas de inicio tardío, mayoritariamente neurológicas, cuya relación con la ingesta de PLV es motivo de serias controversias.

1. Grupo de trabajo y estructura general del documento

El grupo de trabajo se formó con 11 expertos, representantes de cuatro Sociedades Pediátricas Españolas: 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). Se consensuaron 33 preguntas relativas a aspectos clínicos, de diagnóstico, tratamiento, seguimiento, pronóstico y prevención de la APLV-no IgE entre todos los miembros del grupo de trabajo y se distribuyeron para su revisión en función de la experiencia y ámbito laboral de los participantes.

2. Búsqueda bibliográfica

Se realizó una primera búsqueda en Pubmed/Medline desde 1 enero 2011 hasta 31 octubre 2017, ambos inclusive, de artículos escritos en idioma inglés o castellano y utilizando como palabras claves: Cow's milk protein allergy, Cow's milk protein intolerance, Cow's milk allergy, Cow's milk intolerance. Límite de edad 0-18 años. Los títulos fueron revisados por dos de los autores, excluyéndose en un primer cribado los artículos referidos solo a población adulta, casos clínicos, otros temas no relacionados con las preguntas formuladas, relacionados exclusivamente con alergia IgE mediada y estudios en modelos animales. En los casos en los que el título planteó dudas en cuanto a su idoneidad para el objetivo del proyecto dichos autores revisaron el resumen del artículo antes de consensuar una decisión sobre el mismo.

Se realizó una segunda búsqueda bibliográfica desde 1 de octubre 2016 hasta 31 de octubre 2017, ambos inclusive, utilizando las mismas palabras clave, pero sin límite de edad, incluyéndose sólo los artículos escritos en idioma inglés o castellano. Aplicando la misma metodología empleada para la primera búsqueda, en un primer nivel de cribado se excluyeron los artículos duplicados, los referidos solo a población adulta, a alergia mediada por IgE, casos clínicos, otros temas sin interés para nuestro objetivo y estudios en modelos animales. Finalmente y tras incluir 9 artículos identificados adicionalmente, se consideraron adecuados para responder a las preguntas formuladas un total de 219 artículos (**Figura 1**). El listado final fue enviado a todos los coautores para que cada uno de ellos, seleccionara primero en base a los títulos, posteriormente en base a los resúmenes, y por último en base a la lectura completa de los artículos los que consideraran adecuados para responder a las preguntas formuladas. Se consideraron como tales finalmente 100 artículos.

3. Elaboración del documento

Las revisiones efectuadas por cada coautor en base a la búsqueda bibliográfica se materializaron en una serie de declaraciones, fundamentos y recomendaciones que posteriormente fueron discutidas y consensuadas entre todos los miembros del grupo. Cada una de las recomendaciones finales fueron sometidas a votación anónima determinando cada coautor su grado de conformidad en base a tres supuestos: A: acuerdo; Abs: abstención; D: desacuerdo. En cada recomendación se indica el porcentaje obtenido en el proceso de votación.

I. DEFINICIÓN

P1. ¿Qué es la APLV-no IgE?

Declaración: La APLV-no IgE es una reacción adversa que aparece tras el consumo de leche de vaca, en cantidades habitualmente toleradas por sujetos sanos, caracterizada por ser reproducible e implicar presuntamente en su desarrollo uno o varios mecanismos inmunológicos no mediados por anticuerpos de clase IgE.

Fundamentos. No todas las reacciones adversas relacionadas con la leche de vaca obedecen a una naturaleza alérgica. En base a la clasificación de la European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) y la World Allergy Organization (WAO)¹³, modificada posteriormente por el National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID)³ el término alergia abarca aquellas reacciones adversas en las que se comprueba la implicación del sistema inmune o al menos se tiene una alta sospecha de la misma. Deben diferenciarse de aquellas que aparecen por otros mecanismos para así evitar errores diagnósticos, dietas restrictivas y costes innecesarios (**Figura 2**). En base a la reacción inmune implicada, se distinguen tres tipos de APLV: mediadas por IgE, no mediadas por IgE (la mayoría debidas a reacciones de inmunidad celular) y trastornos mixtos que incluyen ambos mecanismos. Las primeras se caracterizan desde el punto de vista clínico por la aparición de forma inmediata (menos de 2 horas desde el contacto) de una sintomatología predominantemente cutánea o respiratoria y por ser posible determinar la existencia de anticuerpos IgE específicos en sangre o mediante pruebas cutáneas (*prick test*). Sin embargo, las segundas ocasionan una sintomatología predominantemente digestiva que suele aparecer de forma tardía y en la mayoría de casos no es posible confirmar la implicación de un mecanismo inmunológico mediante pruebas complementarias.

II. CUADROS CLÍNICOS y ORIENTACIÓN DIAGNÓSTICA

P2. ¿Cómo se establece el diagnóstico de la APLV-no IgE?

Declaración. Una historia clínica detallada y la prueba de exclusión-provocación son las únicas herramientas disponibles para diagnosticar la APLV-no IgE. La primera sirve de base para sospechar su existencia mientras que la segunda es obligatoria para establecer un diagnóstico de certeza.

Fundamentos. El primer paso y base fundamental para el diagnóstico de la APLV-no IgE es una minuciosa historia clínica acompañada de un exhaustivo examen físico, que fundamente un diagnóstico inicial de sospecha^{14,15}. La EAACI ha publicado recientemente un documento que trata de estandarizar la anamnesis de estos pacientes¹⁶. Se hace especial hincapié en que sea lo mas detallada posible, incluyendo los siguientes apartados:

- Antecedentes de atopia en los familiares de primer grado o bien, existencia de una enfermedad atópica en el propio lactante.
- Detección y caracterización de síntomas y signos (especialmente digestivos acompañados de manifestaciones cutáneas y/o respiratorias) orientativos de una posible APLV-no IgE, siendo de gran importancia detallar su relación con la ingesta de PLV y la posibilidad de englobar todo el cuadro clínico en una de las entidades clínicas digestivas definidas.
- Tratamientos farmacológicos efectuados y modificaciones en la sintomatología relacionadas con los mismos.
- Historia nutricional y dietética completa del lactante incluyendo cambios realizados en la dieta y la modificación de la sintomatología en relación a ellos.

Recomendación N°1: *Una historia clínica detallada -incluyendo exploración física, valoración nutricional e historia dietética- es el elemento clave para establecer la sospecha diagnóstica. Votación: A 11; Abs 0; D 0. Consenso 100%*

P3. ¿Cuáles son los cuadros clínicos digestivos relacionados con la APLV-no IgE?

Declaración: La APLV-no IgE puede manifestarse por una variedad de síntomas y signos gastrointestinales y nutricionales de diferente gravedad. Existen tres cuadros clínicos digestivos definidos: la proctocolitis alérgica, la enteropatía sensible a PLV y el síndrome de enterocolitis inducido por proteínas (FPIES).

Fundamentos. La presentación de la APLV-no IgE incluye un espectro amplio de síntomas que afectan predominantemente al ámbito gastrointestinal. Existen tres entidades clínicas fácilmente reconocibles cuyos síntomas se corresponden con la afectación por parte de la reacción inmune de áreas diferentes del tubo digestivo^{7,17-22}. Sus características principales aparecen resumidas en la **tabla 1**.

La proctocolitis alérgica es una de las formas clínicas más frecuentemente observada. La edad típica de aparición es por debajo de los seis meses. Se caracteriza por un inicio gradual de la sintomatología consistente en la emisión de sangre y moco en las heces en cantidades variables. Típicamente el lactante presenta un aspecto saludable y no existe afectación del estado general ni fallo de medro, pero 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. En torno al 60% de los casos se presenta en niños con lactancia materna (LM), siendo la leche de vaca consumida por la madre el principal alimento responsable del cuadro. También pueden estar implicados otros alimentos de la dieta materna entre los que destaca la soja en un 30% de los casos^{17,18,21,22}.

La enteropatía sensible a PLV se define por una combinación variable de síntomas en ocasiones, difícil de distinguir de un síndrome postenteritis y que incluye diarrea crónica, vómitos, distensión abdominal, anorexia y afectación nutricional en diverso grado²². En algunos casos el comienzo es gradual y se presenta inicialmente con síntomas debidos a la afectación de los tramos más altos del tubo digestivo (rechazo de la ingesta, anorexia, vómitos y de forma secundaria estreñimiento) 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.

El FPIES es una APLV-no IgE que puede presentarse de forma aguda o crónica^{9,20,23}. La más frecuente es la primera de ellas, en forma de vómitos repetidos entre 1-4 horas después de la ingesta

y afectación sistémica con alteraciones hidroelectrolíticas (situación *shock-like*) en las formas más graves. Los síntomas se resuelven habitualmente en las 24 horas siguientes a la ingesta y la mayoría de los niños están asintomáticos entre los episodios, con un crecimiento normal. La forma crónica está peor caracterizada clínicamente y se da principalmente en menores de 4 meses con la ingestión repetida de fórmula con PLV, presentándose con vómitos intermitentes, diarrea crónica y afectación nutricional. Característicamente, cuando en un cuadro sospechoso de FPIES crónico se reintroducen las PLV tras un periodo de exclusión, se produce un cuadro clínico de FPIES agudo.

P4. ¿Qué otras formas digestivas pueden estar relacionadas con la APLV-no IgE?

Declaración: Aunque el papel de la APLV en niños con trastornos gastrointestinales frecuentes –generalmente catalogados como funcionales– tales como el reflujo gastroesofágico (RGE), el cólico y el estreñimiento es controvertido, la mejoría de los síntomas al eliminar las PLV de la dieta y la recurrencia de los mismos tras su reintroducción indica la existencia de una APLV subyacente.

Fundamentos. En lactantes con cólico e irritabilidad, diferentes revisiones sistemáticas sugieren el beneficio del uso de fórmulas extensamente hidrolizadas (FEH) así como de una dieta materna exenta de leche de vaca, soja, huevo, trigo, pescado y frutos secos en los casos de LM exclusiva^{6,11,19,24}. Sin embargo, los estudios incluidos muestran limitaciones metodológicas, lo cual unido al carácter transitorio del cólico dificulta la interpretación del efecto que puede tener la dieta de exclusión en la mejoría de los síntomas. También el papel de la APLV en el estreñimiento es controvertido^{19,25}. Iacono y colaboradores en 1998 describieron en un estudio prospectivo la mejoría con la exclusión de las PLV hasta en el 68% de lactantes con estreñimiento crónico, la mayoría de ellos atópicos, con inflamación de la mucosa rectal y fisuras perianales²⁶. Algunos estudios aleatorizados posteriores y series de casos tratados comparados con ellos mismos muestran menor tasa de respuesta con la exclusión de PLV (34-39%) sin evidenciar la afectación perianal y rectal. Aunque estas alteraciones podrían favorecer la retención fecal y además existe la posibilidad de que mediadores inflamatorios liberados en la reacción inmune ocasionen trastornos de motilidad, no se puede descartar que la mejoría tras la dieta pueda estar en relación, total o parcialmente, con mecanismos inespecíficos de cambio en la consistencia de las deposiciones²⁵. En cuanto a la enfermedad por RGE (ERGE) se ha sugerido la posibilidad de que diferentes mecanismos inmunológicos ocasionen una dismotilidad que se refleje en un retraso en el vaciamiento gástrico, una distensión gástrica prolongada y un aumento en los episodios de RGE. Sin embargo no hay estudios clínicos aleatorizados que evalúen la exclusión de PLV en la ERGE y debe tenerse en cuenta que la respuesta clínica a los hidrolizados se puede deber en parte a que las proteínas hidrolizadas consiguen generalmente un vaciamiento gástrico más rápido que las proteínas nativas²⁷. En los casos de niños con LM exclusiva y ERGE, tampoco hay datos suficientes para considerarlo relacionado con APLV².

P5. ¿Cuáles son las formas clínicas de presentación extradigestiva de la APLV-no IgE?

Declaración: Los principales cuadros clínicos extradigestivos de la APLV-no IgE son dermatológicos y respiratorios que generalmente aparecen asociados a sintomatología digestiva. También se ha descrito la anemia ferropénica refractaria a la suplementación oral de hierro como única manifestación^{2,21}.

Fundamentos. Los síntomas y signos relacionados con la APLV pueden implicar a más de un sistema además del aparato digestivo, principalmente la piel y el tracto respiratorio. La afectación exclusiva

cutánea o respiratoria, si bien está descrita, no es frecuente, siendo habitual que acompañe a sintomatología digestiva de mayor o menor intensidad^{2,11,21,28}. Desde el punto de vista respiratorio las manifestaciones clínicas suelen corresponder a vías altas en forma de congestión nasal, rinitis y estornudos, con o sin conjuntivitis^{2,11}. El denominado síndrome de Heiner es una entidad extremadamente infrecuente, de inicio generalmente por debajo del año de edad, que abarca síntomas respiratorios (tos, rinitis, disnea), gastrointestinales (fallo de medro, vómitos, diarrea), fiebre, infiltrados pulmonares en la radiografía de tórax y alteraciones hematológicas en grado variable (eosinofilia periférica y anemia ferropénica). Su diagnóstico precisa descartar inmunodeficiencias y causas de vasculitis a nivel pulmonar, además de constatar la resolución de todos los síntomas tras 1 y 3 semanas de la exclusión de las PLV de la dieta¹⁹.

Los síntomas y signos cutáneos más comunes son el prurito y el eccema^{11,21}. Hasta un tercio de lactantes con dermatitis atópica moderada-grave asocian una alergia alimentaria, siendo la leche de vaca el alimento más frecuentemente implicado. En ellos, la exclusión de las PLV no resuelve por completo la dermatitis pero sí disminuye su intensidad. Además su reintroducción en la dieta se acompaña de un claro empeoramiento²¹.

Se describen alteraciones hematológicas en niños con APLV-no IgE, siendo infrecuente su aparición en ausencia de síntomas digestivos o cutáneos. Destaca principalmente la anemia ferropénica secundaria a la existencia de un sangrado digestivo crónico^{2,21}.

Recomendación N°2.a: *Debe considerarse el diagnóstico de una APLV-no IgE en lactantes que presenten uno o varios de los siguientes síntomas: diarrea prolongada, afectación nutricional, vómitos repetidos, distensión abdominal, presencia de sangre en las heces, anemia ferropénica u otros síntomas digestivos persistentes de carácter leve que no responden a las medidas terapéuticas habituales. La existencia concomitante de manifestaciones cutáneas o respiratorias sugestivas de atopia aumentará la sospecha clínica.*
Votación: A 11; Abs 0; D 0. Consenso 100%

P6. ¿Cuáles son los criterios diagnósticos de las entidades clínicas digestivas ligadas a la APLV-no IgE?

Declaración. En relación al FPIES se distinguen dos formas, una aguda (la más frecuente) y otra crónica, ambas con criterios diagnósticos recientemente publicados. Para la enteropatía sensible a PLV y la proctocolitis alérgica no hay criterios diagnósticos establecidos como tales, si bien cada una de ellas presenta unas características clínicas que las hacen fácilmente reconocibles.

Las tres entidades clínicas digestivas de la APLV-no IgE vienen definidas por una serie de características reseñadas anteriormente (**Tabla 1**). Si bien ninguna es específica de la existencia de una APLV, debemos resaltar que la presencia de alguna de ellas es imprescindible para poder efectuar el diagnóstico. Así en la forma aguda de FPIES es obligatoria la aparición de vómitos que suelen presentarse en torno a 1-4 horas después de la ingesta y se acompañan de otros síntomas tales como letargia, palidez, hipotonía y diarrea en una frecuencia variable según las series^{20,22,23,29-33}. En 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 las mismas. Recientemente un grupo internacional de expertos ha publicado un consenso con recomendaciones sobre el diagnóstico del FPIES (tanto en su forma aguda como crónica), abogando por el empleo de unos criterios diagnósticos que aparecen reseñados en la **tabla 2**⁹.

En relación a la proctocolitis la emisión de sangre en las heces, macroscópica o microscópica, es el dato fundamental mientras que en la enteropatía la alteración en el hábito intestinal es el dato más característico²². No existen criterios diagnósticos definidos de ninguna de ellas, debiendo el pediatra efectuar la orientación diagnóstica en base a las características clínicas referidas en la **tabla 3**.

Recomendación N°2.b: *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 y FPIES.*

Votación: Acuerdo 11 Abstención 0 Desacuerdo 0. Consenso 100%

P7. ¿Qué datos pueden orientar hacia la existencia de una APLV-no IgE en relación al RGE, el estreñimiento y el cólico del lactante?

Declaración. En lactantes con trastornos funcionales como RGE, estreñimiento o cólico que no mejoran con las medidas terapéuticas habituales, la sintomatología referida puede estar relacionada con una APLV-no IgE. El sistema de puntuación CoMISS (Cow's Milk-related Symptom Score) puede ser un elemento de ayuda en estas situaciones clínicas.

Fundamentos. 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. La existencia de antecedentes familiares de atopia, la afectación de varios aparatos (digestivo, cutáneo, respiratorio) y la ausencia de mejoría ante las medidas terapéuticas habituales orientan hacia la posible existencia de una APLV-no IgE en dichos casos²⁴. Recientemente se ha propuesto un sistema de puntuación, denominado CoMISS, que cuantifica la intensidad y frecuencia de los síntomas arriba mencionados, proponiendo que en los casos que alcanzan una determinada puntuación se considere la posibilidad de una APLV^{24,34}.

Recomendación N°3: *En niños con RGE, estreñimiento o cólico persistentes que no responden a las medidas terapéuticas habituales, la mejoría clínica o la resolución de la sintomatología tras la exclusión de las PLV apoya la sospecha diagnóstica de APLV-no IgE, siendo siempre obligatoria la realización de una prueba de provocación posterior para su confirmación.*

Votación A 11; Abs 0; D 0. Consenso 100%

III. CONFIRMACIÓN DIAGNÓSTICA

P8. ¿Cuál es el papel de las pruebas cutáneas (*prick test*) y la determinación en sangre de la IgE específica frente a PLV en el diagnóstico de la APLV-no IgE?

Declaración. Los niveles séricos de anticuerpos IgE específicos y las pruebas cutáneas (*prick tests*) son negativos en la mayoría de los pacientes. No obstante entre el 2% y el 25% de los niños que son diagnosticados de FPIES pueden tener IgE específica positiva para alimentos, bien al inicio o durante el seguimiento^{35,36}.

Fundamentos. La determinación de IgE específica en sangre y las pruebas cutáneas (*prick tests*) son dos determinaciones ampliamente utilizadas en el diagnóstico y seguimiento de niños con alergia alimentaria. De gran utilidad en aquellas situaciones en las que por la historia clínica se sospecha la existencia de un mecanismo mediado por IgE, su papel en el diagnóstico de las alergias en las que

no se sospeche la implicación de este mecanismo es limitado²³. De hecho, la mayoría de los pacientes con APLV-no IgE presentan *prick tests* negativos y niveles de IgE específica en sangre normales en el momento del diagnóstico. No obstante, en niños diagnosticados de FPIES a PLV estas pruebas pueden ser positivas o positivizarse con el tiempo, constituyendo el denominado FPIES atípico. Dicha entidad se describe en un porcentaje variable de casos dependiendo de la serie, que oscila entre el 2 y el 25% y parece relacionarse con la existencia de patología concomitante como dermatitis atópica y la sensibilización a otros alimentos⁹. En ellos se describe un desarrollo de tolerancia más tardío, por lo que de cara al pronóstico es importante identificarlos.

La determinación de anticuerpos frente a alérgenos moleculares ha supuesto un avance en el manejo de la alergia mediada por IgE frente a algunos alimentos pero no han demostrado eficacia en los casos de APLV-no IgE^{37,38}.

Recomendación N°4.a: *El grupo de expertos NO recomienda la realización de un prick test y/o la determinación de IgE específica frente a PLV en el diagnóstico de la APLV-no IgE salvo cuando existan dudas sobre la implicación de un mecanismo IgE.*

Votación: A 11; Abs 0; D 0. Consenso 100%.

P9. ¿Son útiles otras pruebas de laboratorio en el diagnóstico de la APLV-no IgE?

Declaración. Ni la IgE total ni la IgG ni sus subclases, ni el test de activación de basófilos o de linfocitos, ni el test de liberación de la histamina ni la calprotectina fecal han demostrado tener sensibilidad y especificidad suficientes para el diagnóstico de la APLV-no IgE. En lactantes con FPIES se describen con frecuencia alteraciones hematológicas y bioquímicas que son inespecíficas

Fundamentos. Algunos autores han evaluado la utilidad de la calprotectina fecal en lactantes con APLV-no IgE tanto para el diagnóstico como para predecir la respuesta clínica a la exclusión de PLV. No obstante, los datos de los que se dispone en la actualidad provienen de estudios de series pequeñas en las que no se llega a efectuar un diagnóstico de certeza mediante prueba de provocación por lo que los resultados obtenidos deben ser analizados con cautela. La ausencia de niveles de normalidad y la amplia variabilidad de las cifras en función de la edad dificultan notablemente la interpretación de la prueba³⁹. Se han identificado otras determinaciones, como la permeabilidad intestinal y la neurotoxina fecal derivada del eosinófilo, como potenciales marcadores en lactantes con APLV-no IgE, pero se necesitan más estudios que ratifiquen estos resultados⁴⁰. Los anticuerpos específicos de IgG y otras pruebas no estandarizadas como la determinación de las subclases de la IgG contra las PLV no tienen ningún papel en el diagnóstico de estas entidades y por lo tanto no se recomiendan⁴¹. Se debe tener en cuenta que los niveles en suero del subtipo IgG4 no se correlacionan con ningún síntoma o enfermedad y solo indican que el paciente ha estado expuesto repetidamente a altas dosis del alimento en cuestión⁴². Pruebas como el test de activación de basófilos⁴³⁻⁴⁵, el test de estimulación linfocítica⁴⁶ y la provocación endoscópica con el alérgeno son empleadas exclusivamente en protocolos de investigación, no siendo de utilidad en la práctica clínica. Un estudio reciente sugiere que la cuantificación de interleucinas 4 y 13 secretadas por células Th2 específicas frente a la caseína puede ser de utilidad para predecir qué pacientes mostrarán reacción adversa tras la ingesta de PLV en niños con APLV mediada por IgE, pero no existen datos que muestren su utilidad en la no mediada por IgE⁴⁷.

En lactantes con FPIES se describen con frecuencia alteraciones bioquímicas y hematológicas. Las más relevantes en la forma aguda son la leucocitosis con neutrofilia, la trombocitosis (presente en

el 65% en algunas series) y la elevación de la proteína C reactiva. Los pacientes con la forma crónica presentan un grado variable de anemia, hipoalbuminemia y aumento de leucocitos con desviación izquierda y eosinofilia. Igualmente se ha observado acidosis metabólica y metahemoglobinemia tanto en el FPIES agudo como en el crónico^{20,23,29-32,48}.

Recomendación N°4.b: *El grupo de expertos NO recomienda la realización sistemática de ninguna prueba complementaria de laboratorio en el diagnóstico de la APLV-no IgE.*

Votación: A 11; Abs 0; D 0. Consenso 100%

P10. ¿Cuál es el papel de las pruebas epicutáneas en el diagnóstico de la APLV-no IgE?

Declaración. La prueba del parche consiste en la aplicación sobre la piel intacta de la espalda, de unos pequeños parches de papel impregnados con diferentes alimentos (frescos o preparados liofilizados). Si bien evalúa reacciones retardadas, en el caso de la APLV los estudios publicados muestran cifras bajas de especificidad y sensibilidad.

Fundamentos: La prueba del parche, también denominada epicutánea o *patch test*, es una herramienta que generalmente se usa para evaluar reacciones retardadas frente a un alérgeno describiéndose una especificidad de solo el 33,3% para la identificación de los pacientes que tendrán una prueba de exposición oral positiva con leche^{3,49}. En el caso concreto de FPIES algunos estudios la han empleado antes de la prueba de provocación para tratar de identificar los pacientes que tienen alto riesgo de presentar síntomas con resultados dispares^{23,50}, mientras que en la proctocolitis alérgica algunos autores sugieren su utilidad para identificar alimentos implicados en la misma en lactantes alimentados con LM exclusiva, pero basados en datos de series de pacientes muy pequeñas⁵¹.

Recomendación N°4.c: *El grupo de expertos NO recomienda el uso de las pruebas del parche o epicutáneas (patch tests) para la confirmación diagnóstica de la APLV-no IgE.*

Votación: A 11; Abs 0; D 0. Consenso 100%

P11. ¿Cuál es el papel de la endoscopia digestiva en el diagnóstico de la APLV-no IgE?

Declaración. La endoscopia digestiva no es una prueba complementaria necesaria en el diagnóstico de la APLV-no IgE. En los casos en los que se llega a realizar puede poner de manifiesto lesiones en diferentes tramos del tubo digestivo pero ni los hallazgos macroscópicos ni los histológicos se consideran específicos de la APLV-no IgE.

Fundamentos: Es excepcional realizar una endoscopia para efectuar el diagnóstico de la APLV-no IgE en un lactante. Debe valorarse su indicación cuando existan dudas en el diagnóstico, para descartar la presencia de otra patología asociada, en pacientes con sintomatología crónica que no responden a la dieta de exclusión y en casos en los que se sospeche la existencia de un trastorno eosinofílico primario.

Cuando se llegan a efectuar las exploraciones endoscópicas, se describen un amplio abanico de hallazgos macroscópicos y lesiones histológicas en diferentes localizaciones y con diversas características en función de la entidad clínica correspondiente. Abarcan desde la normalidad del estudio hasta la existencia de una afectación generalmente parcheada (**Tabla 1**)^{52,53}. A la hora de valorar todos estos resultados endoscópicos debe tenerse en cuenta que ninguno de ellos son específicos

de la existencia de una APLV-no IgE por lo que siempre deben interpretarse en el contexto de la historia clínica y la prueba de exclusión-provocación.

Recomendación N°4.d: *Para la confirmación diagnóstica el grupo de expertos NO recomienda la realización sistemática de una endoscopia excepto cuando se plantean dudas en el diagnóstico o no hay respuesta a la dieta de exclusión, quedando la indicación a criterio del gastroenterólogo. Votación: A 11; Abs 0; D 0. Consenso 100%.*

P12. ¿En qué consiste la prueba de exclusión-provocación y cuando debe realizarse?

Declaración. Debido a la ausencia de pruebas complementarias eficaces que pongan de manifiesto el mecanismo inmunológico implicado, la constatación de la existencia de una relación entre dieta exenta de PLV/normalidad e ingesta de PLV/manifestaciones clínicas constituye la prueba diagnóstica definitiva de la APLV-no IgE. En casos de FPIES grave la reexposición a las PLV conlleva la posibilidad de reproducir la reacción sistémica por lo que debe evitarse.

Fundamentos: En un lactante con sospecha de APLV en base a su historia clínica, se procederá a retirar las PLV de su dieta. Esto producirá la mejoría y resolución de la sintomatología en un periodo variable de tiempo: 1-5 días en las formas agudas (FPIES agudo, vómitos), 1-2 semanas en casos de eccema o sangrado digestivo, y hasta 2-4 semanas en pacientes con estreñimiento, diarrea y/o afectación del estado nutricional¹⁸. En los lactantes alimentados con LM exclusiva debe tenerse en cuenta que una vez iniciada la dieta de exclusión en la madre las PLV pueden continuar eliminándose a través de la LM hasta 7-10 días por lo que en estos casos la respuesta clínica puede no ser inmediata, aunque sí se evidenciará una disminución gradual de la intensidad de los síntomas. En los casos en los que no se aprecie mejoría clínica deberá ponerse en duda el diagnóstico de APLV o valorarse la existencia de una alergia a otro alimento. Entre ellos destaca la soja como uno de los que con más frecuencia pueden estar implicados (**Tabla 1**).

La forma de efectuar la dieta de exclusión dependerá del tipo de alimentación que realice el lactante y de la sintomatología inicial y se detalla posteriormente en el documento (**preguntas de la 16 a la 21**). Se recomienda que su duración sea únicamente la necesaria para la total normalización clínica no debiendo prolongarla más allá de 6 semanas sin haber efectuado una confirmación diagnóstica mediante prueba de provocación. Solo se contempla eludir la misma en aquellos casos en los que por la gravedad de la reacción inicial el riesgo de reproducirla sería elevado.

Recomendación N°5: *Para efectuar el diagnóstico de una APLV-no IgE es obligatorio excluir las PLV de la dieta durante un periodo no superior a 6 semanas (prueba de exclusión), comprobar la resolución de los síntomas y posteriormente volver a introducirlas de forma controlada (prueba de provocación), salvo en los casos de FPIES graves. Votación: A 11; Abs 0; D 0. Consenso 100%.*

P13. ¿Cuándo puede efectuarse la prueba de provocación en domicilio y cómo realizarla?

Declaración. En casos de proctocolitis y trastornos digestivos del tipo RGE, cólico o estreñimiento, la sintomatología que puede aparecer ligada a la reintroducción de la PLV suele

ser leve, de fácil manejo ambulatorio y en muchas ocasiones demorarse varios días. La prueba de provocación en estos niños puede ser realizada en domicilio bajo supervisión de su pediatra.

Fundamentos: La reintroducción de las PLV siempre debe realizarse de forma controlada y gradual. En la APLV-no IgE, a diferencia de las formas mediadas por IgE, no hay recomendaciones claramente establecidas sobre donde efectuarla, qué cantidades de PLV se deben administrar, qué incrementos realizar, qué intervalos deben tener las diferentes dosis y durante cuánto tiempo es posible esperar la aparición de sintomatología por lo que la manera de realizarla por parte de cada facultativo es muy variable¹². En las formas de proctocolitis, trastornos digestivos tipo RGE, estreñimiento o cólico, la sintomatología que puede aparecer ligada a la reintroducción de las PLV suele ser leve y de fácil manejo ambulatorio, por lo que estos casos son susceptibles de efectuar la misma en domicilio, bajo supervisión de su pediatra. No obstante, aun cuando los síntomas iniciales sean leves, siempre que existan dudas sobre la implicación de un mecanismo IgE mediado bien por la clínica o porque el periodo de latencia entre la ingesta y la aparición de la misma sea menor a 2 horas, la reintroducción de las PLV deberá realizarse obligatoriamente en un centro hospitalario.

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 biberón (Tabla 4).

Recomendación N°6: *En casos de proctocolitis, RGE, cólico, estreñimiento y otros trastornos digestivos leves la prueba de provocación puede efectuarse en domicilio bajo supervisión del pediatra.*

Votación: A 11; Abs 0; D 0. Consenso 100%.

P14. ¿Cuándo debe efectuarse la prueba de provocación en un centro sanitario y cómo llevarla a cabo?

Declaración. La prueba de provocación puede desencadenar reacciones importantes especialmente en casos de enteropatías graves y FPIES, requiriendo algunos de estos casos la administración de fluidoterapia y medicación intravenosa. En aquellos niños en los que se constate previamente sensibilización mediante IgE específica o *prick* positivos, el protocolo de reintroducción de las PLV debe ser similar a los de las alergias mediadas por IgE.

Fundamentos: La reintroducción de las PLV obligatoriamente debe efectuarse en medio hospitalario en todas aquellas situaciones en las que exista un riesgo elevado de requerir atención urgente, sueroterapia intravenosa o que conlleve un riesgo vital y en los que la sospecha clínica sugiera la existencia de un mecanismo inmunológico IgE. En estos últimos debe realizarse siguiendo el protocolo ya definido por la SEICAP para las APLV mediadas por IgE pudiendo ser necesaria la administración de antihistamínicos o adrenalina en caso de confirmarse su existencia^{10,54}.

Las enteropatías graves y los casos sospechosos de FPIES son los otros dos supuestos en los que existe unanimidad en recomendar que la reintroducción de las PLV se efectúe en medio hospitalario, quedando resumido en la tabla 5 la forma de realizarla. Hasta el 50% de las pruebas de provocación en niños con FPIES van a requerir la administración de sueroterapia intravenosa y en los casos más graves, puede establecerse un shock hipovolémico que precise tratamiento intensivo. Por este motivo, es recomendable tener un acceso venoso periférico previo, que faci-

lite el control y la corrección de las alteraciones hidroelectrolíticas que se produzcan durante la prueba. Debido a la ausencia de un mecanismo mediado por IgE, el empleo de antihistamínicos y adrenalina no son medidas útiles para yugular la reacción, a excepción de los casos de FPIES atípico en los que puede existir un mecanismo IgE concomitante. Dos pequeñas series y un estudio retrospectivo sugieren la utilidad del ondansetron en el control de los vómitos en niños mayores de 6 meses, por lo que cuando la intensidad de los mismos sea importante puede plantearse su indicación (Tabla 6)⁵⁵⁻⁵⁷.

Recomendación N°7: *En casos con sintomatología inmediata, dermatitis atópica grave, FPIES, enteropatías moderadas/graves o cuando se sospeche un mecanismo mediado por IgE, la prueba de provocación se realizará siempre en un centro hospitalario.*

Votación: A 11; Abs 0; D 0. Consenso 100%.

P15. ¿Cómo interpretar la prueba de exclusión-provocación?

Declaración. La respuesta a la reintroducción de las PLV en la dieta no es inmediata, considerándose la prueba positiva en caso de reaparición de las manifestaciones clínicas durante el proceso de reintroducción de las mismas y hasta 4 semanas después. En los casos de FPIES se acepta la utilidad del hemograma en la prueba de provocación. No existe evidencia en la actualidad que apoye el uso de la calprotectina fecal como marcador de inflamación intestinal tras la reintroducción de las PLV en la dieta.

Fundamentos: La interpretación de la prueba de provocación se basa en datos clínicos, y la reaparición de los síntomas tras la reintroducción de las PLV en la dieta es el principal parámetro que se debe considerar. No obstante, las manifestaciones clínicas pueden demorarse 1-2 semanas (o incluso entre 2-4 semanas en los casos de alteraciones en el hábito intestinal o eccemas) y no ser lo suficientemente llamativas en los primeros días en los que las ingestas son menores, por lo que la observación en casos dudosos debe mantenerse al menos 4 semanas tras la reintroducción de las PLV en la dieta. Junto a la tardanza en reaparecer la sintomatología, en ocasiones la interpretación en cuanto a la intensidad de la misma resulta difícil, por lo que en las formas leves y con síntomas similares a trastornos funcionales el empleo de herramientas clínicas como el sistema de puntuación CoMISS, diseñado para alertar sobre la posible relación entre las PLV y síntomas a nivel cutáneo, respiratorio y digestivo, puede ser de utilidad. Así, un incremento de la puntuación durante la prueba de provocación tras un descenso durante el periodo de dieta exenta apoyaría el diagnóstico³⁴.

En relación a las pruebas de laboratorio, solo se acepta la utilidad del hemograma en el diagnóstico del FPIES al considerarse la existencia de una neutrofilia como un dato adicional a valorar en aquellos niños que previamente cumplan el criterio mayor y dos de los menores (Tabla 6). Respecto a la calprotectina fecal, su uso de forma sistemática en la prueba de tolerancia no se recomienda, al no existir en la actualidad datos que confirmen su eficacia y aplicación clínica como marcador de inflamación intestinal secundaria a la reintroducción de las PLV en la dieta.

Recomendación N°8: *Durante la prueba de provocación, el periodo de observación tras la reintroducción de las PLV en la dieta, en caso de que no aparezcan síntomas, debe durar al menos 2 semanas y prolongarse hasta 4 semanas, especialmente en casos de estreñimiento y enteropatía.*

Votación: A 10; Abs 1; Desacuerdo 0. Consenso 91%.

En la figura 3 se resumen en forma de algoritmo las recomendaciones sobre el diagnóstico.

IV. TRATAMIENTO

P16. ¿Cuál es el tratamiento del niño alimentado exclusivamente con LM?

Declaración. La LM es el alimento idóneo para el lactante por lo que en las diferentes guías de práctica clínica actualmente vigentes se recomienda mantener su aporte en niños con APLV, siempre que la madre así lo desee^{2,6,7,11,58}.

Fundamentos. Es importante distinguir entre dos situaciones: el lactante que desarrolla síntomas de alergia mientras está con LM exclusiva y aquel que mientras recibía LM exclusiva estaba asintomático pero que desarrolla síntomas de alergia una vez que inicia la alimentación con fórmula para lactantes o lácteos. En el segundo caso no se considera necesaria la instauración de una dieta de exclusión en la madre, mientras que en el primero de los casos el tratamiento de elección es la retirada de las PLV de la dieta materna, lo que conseguirá la normalización de los síntomas en un período de tiempo variable en función del cuadro clínico que presente el niño^{17,59}. En casos graves (hipoproteïnemia, anemia, eccema grave y/o fallo de medro grave) con LM exclusiva, se podría recomendar un periodo de alimentación con fórmula elemental mientras la madre inicia la dieta exenta de lácteos y se extrae la leche, para permitir que el lactante se estabilice, reiniciando posteriormente la LM^{2,21}. La persistencia de los síntomas a pesar de la exclusión de las PLV de la dieta materna puede relacionarse con el desarrollo de alergia a otros alimentos con potencial alergizante entre los que destacan la soja y el huevo como los más frecuentes. En esos casos deberán eliminarse dichos alimentos de la dieta. Solo en situaciones excepcionales (dificultad de la madre para realizar la dieta) estará indicado pasar a una fórmula terapéutica y suspender la LM².

Recomendación N°9: *En niños con LM exclusiva, esta debe mantenerse siempre indicando la retirada de las PLV de la dieta materna. En casos de persistencia de la sintomatología a pesar del correcto cumplimiento de la dieta, se recomienda mantener la LM igualmente y valorar la exclusión de otros alimentos que pueden estar implicados (especialmente soja y/o huevo).*

Votación: A 11; Abs 0; D 0. Consenso 100%.

Recomendación N°10: *En niños con lactancia mixta, cuando la sintomatología coincida con la introducción de tomas de fórmula, debe mantenerse la LM y la mayoría de las veces no es necesario indicar una dieta de exclusión en la madre.*

Votación: A 11; Abs 0; D 0. Consenso 100%.

P17. ¿Cuál es el tratamiento del niño alimentado con fórmula?

Declaración. Las fórmulas que pueden ser utilizadas en lactantes con APLV incluyen los hidrolizados extensos (FEH) de caseína y/o seroproteínas, las fórmulas a base de aminoácidos libres (elementales), las fórmulas de arroz hidrolizado y las fórmulas de soja. La decisión de indicar una u otra dependerá de la edad y el tipo de entidad clínica que presente el lactante.

Fundamentos. Se consideran adecuadas para el tratamiento aquellas fórmulas que sean toleradas por al menos el 90% (con un intervalo de confianza del 95%) de los lactantes con APLV demostrada. Las FEH a base de caseína y/o seroproteínas deben contener péptidos de tamaño menor a 3000 daltons, aunque con preferencia deberían tener un elevado porcentaje de péptidos de menos

de 1000 daltons. Su uso está ampliamente recomendado como primera opción de tratamiento en todas las guías de práctica clínica publicadas sobre el tema^{2,5,6,11,58}. Existe en el mercado una amplia variedad de FEH, todas ellas adecuadas para el tratamiento de la APLV-no IgE aunque, por la propia definición, hasta un 10% de los lactantes con APLV puede no tolerar dichas fórmulas y ser necesario recurrir a otra fórmula de sustitución. En casos de enteropatía con afectación del estado nutricional del lactante se valorará la necesidad de utilizar fórmulas enriquecidas en triglicéridos de cadena media. Asimismo, en aquellos casos en los que no se sospeche afectación de la actividad lactásica intestinal puede valorarse la utilización de una FEH que contenga lactosa.

Recomendación N°11.a: *En niños alimentados con fórmula para lactantes que desarrollan APLV-no IgE el tratamiento de elección de las formas leves o moderadas son las FEH de caseína y/o seroproteínas.*

Votación: A 11; Abs 0; D 0. Consenso 100%.

P18. ¿Cuál es el papel de las fórmulas de soja y arroz hidrolizado en el tratamiento de la APLV-no IgE?

Declaración: Las fórmulas a base de proteínas vegetales (arroz y soja) pueden ser una opción adecuada en el tratamiento de la APLV, aunque su uso está respaldado por un número limitado de estudios clínicos. En menores de 6 meses las fórmulas de soja tienen un alto riesgo de correacción alérgica, no obstante pueden ser una opción en niños mayores que rechacen las FEH o en familias vegetarianas.

Fundamentos. Las fórmulas a base de arroz hidrolizado han demostrado ser eficaces y seguras en el tratamiento de lactantes con APLV⁶⁰. Las guías de práctica clínica las consideran una opción adecuada en aquellos niños que rechacen o no toleren las FEH de suero y/o caseína, o como primera opción en lactantes de familias vegetarianas^{2,5,6}. Existen dudas relativas al uso de fórmulas de soja en relación a su contenido en fitatos, la escasa biodisponibilidad de los minerales que aportan y su contenido en productos con efecto estrogénico débil (fitoestrógenos) como las isoflavonas. Además, se ha comunicado una elevada tasa de correacción a soja en lactantes afectados de APLV, sobre todo en menores de 6 meses, motivos por lo que la ESPGHAN desaconseja su uso por debajo de esa edad². Otros autores, además, desaconsejan su uso en casos de APLV con clínica fundamentalmente digestiva, como FPIES y enteropatías¹⁹ aunque el último documento de consenso internacional de diagnóstico y tratamiento de FPIES⁹ las considera apropiadas en mayores de 6 meses.

Recomendación N°11.b: *En niños alimentados con fórmula para lactantes que desarrollan APLV-no IgE las fórmulas de arroz hidrolizado pueden ser recomendadas a cualquier edad y pueden ser una alternativa en algunos casos que rechacen o no respondan al tratamiento con FEH de caseína y/o seroproteínas. No se recomienda el uso de fórmulas a base de soja en lactantes menores de 6 meses.*

Votación: A 10; Abs 1; D 0. Consenso 91%.

P19. ¿Cuáles son las indicaciones de las fórmulas elementales?

Declaración. Las fórmulas basadas en aminoácidos libres (formulas elementales) son la primera opción terapéutica en las formas clínicas más graves o con afectación nutricional. Aunque son eficaces en el 100% de los lactantes con APLV, debido a su elevado precio, su

menor palatabilidad y su mayor osmolaridad, en general se consideran fórmulas de segunda línea indicadas en aquellos casos en los que fracase el tratamiento con una FEH.

Fundamentos. Las fórmulas elementales, al presentar una fracción proteica compuesta exclusivamente por aminoácidos libres, son las únicas en las que se consigue eliminar totalmente cualquier tipo de alergenicidad residual. Han demostrado permitir un crecimiento y desarrollo similares a los obtenidos en lactantes alimentados con FEH⁶¹ y, aunque podrían ser usadas como tratamiento de primera línea en todos los lactantes con APLV, debido a su elevado precio, su menor palatabilidad y su mayor osmolaridad, en general, se recomienda su uso como fórmulas de segunda línea en aquellos casos en los que fracase el tratamiento con una FEH. Por otra parte, algunos estudios sugieren que los niños tratados con una FEH adquieren tolerancia a edades más tempranas que los alimentados con una fórmula elemental⁶².

Existen determinadas circunstancias en las que se recomiendan las fórmulas elementales como primera opción. Se trataría de casos en los que existe el riesgo de una reacción adversa a las FEH debido a la gravedad de la presentación clínica inicial o debido a haberse producido un deterioro nutricional importante. Es por ello que se considera que su uso es indispensable en lactantes afectos de enteropatía que curse con fallo de medro, hipoproteïnemia y anemia graves. No obstante, existe cierta controversia en su recomendación en el tratamiento de casos de FPIES. Así, las guías de la BSACI y de la EAACI las recomiendan como primera opción terapéutica^{5,6}, mientras que ESPGHAN y las guías latinoamericanas las consideran como segunda opción^{2,11}. Por último, se ha recomendado su uso como primera opción terapéutica, aunque no de forma generalizada, en casos de alergias alimentarias múltiples, de eccema grave en lactantes alimentados exclusivamente con LM^{6,63} o de sangrado rectal importante que condicione inestabilidad hemodinámica²¹.

Recomendación N°11.c: *En niños alimentados con fórmula para lactantes que desarrollan APLV-no IgE una fórmula a base de aminoácidos (elemental) es el tratamiento de elección en casos graves de enteropatía o FPIES. Asimismo pueden emplearse como alternativa en casos que no responden al tratamiento con FEH de caseína y/o seroproteínas.*

Votación: A 11; Abs 0; D 0. Consenso 100%.

P20. ¿Cuál es el papel de los prebióticos y probióticos en el tratamiento de la APLV-no IgE?

Declaración. Algunos prebióticos (oligosacáridos de la leche humana, galactooligosacáridos o fructooligosacáridos artificiales) y probióticos, (*Lactobacillus rhamnosus GG*, *Bifidobacterium brevis*) podrían tener un papel potencial en la aceleración de la adquisición de tolerancia en la alergia alimentaria.

Fundamentos. La microbiota intestinal juega un papel crucial en el desarrollo de la respuesta inmune de la mucosa intestinal y cada vez es mayor la evidencia de su papel en la adquisición de la tolerancia oral. Estudios de laboratorio han mostrado que la suplementación con determinados probióticos, junto a la administración de bajas dosis de antígeno, favorece el desarrollo de la misma con un efecto cepa-específico⁶⁴⁻⁶⁶. En los últimos años se han publicado varios trabajos con FEH de caseína suplementadas con *Lactobacillus rhamnosus GG* (LGG) con resultados que sugieren que tiene un impacto positivo en la adquisición de tolerancia^{62,67-69}, posiblemente ligado a una mayor producción bacteriana de butirato^{70,71}. A pesar de estos resultados prometedores, existen controversias sobre si la suplementación de la FEH con probióticos es capaz de acelerar la adquisición de tolerancia en todos los niños con APLV o solo en algunos casos¹⁰.

Recomendación N°12: *No hay evidencias suficientes para recomendar el empleo de forma sistemática de fórmulas suplementadas con prebióticos y/o probióticos en el tratamiento de niños con APLV.*

Votación: A 11; Abs 0; Desacuerdo 0. Consenso 100%.

P21. ¿Cuáles son las fórmulas y bebidas inadecuadas para el tratamiento de lactantes con APLV-no IgE?

Declaración. Las fórmulas parcialmente hidrolizadas (FPH) y las leches o fórmulas procedentes de otros mamíferos (oveja, cabra, búfala) tienen un alto potencial de no ser toleradas por niños con APLV. Las bebidas vegetales a base de soja, arroz, almendra, avena, quinoa, frutos secos, chufa, etc., no diseñadas para el consumo de los lactantes poseen un escaso valor nutricional. Las leches de yegua, burra, camella o reno tienen poca similitud antigénica con la leche de vaca, pero su escasa disponibilidad y las dudas acerca de su adecuación nutricional no las hacen recomendables para su consumo en lactantes.

Fundamentos. Las FPH, mal llamadas fórmulas hipoalérgicas o fórmulas HA, presentan un contenido proteico que ha sido desnaturizado tras un tratamiento térmico. Dicha desnaturización produce una destrucción de los epítomos conformacionales, pero no afecta a los secuenciales, con lo que dichas fórmulas mantienen una elevada capacidad antigénica y no se recomienda su uso en el tratamiento del lactante con APLV^{2,5,6}.

Las leches de mamíferos como cabra y oveja tienen una similitud antigénica muy importante con la leche de vaca, con lo que existe una alta tasa de reacciones cruzadas entre las mismas. En los últimos años han aparecido en el mercado fórmulas para lactantes cuyo contenido proteico procede de la leche de cabra. Al tratarse de proteínas íntegras, el riesgo antigénico de dichas fórmulas es igual que el de la propia leche de cabra^{2,6,11}.

Existen gran número de bebidas de origen vegetal en el mercado. Se trata de productos obtenidos a partir de soja, arroz, avena, quinoa, chufa y frutos secos (almendra, avellana, etc.). A diferencia de las fórmulas vegetales 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 años^{2,6,21}.

A diferencia de lo que sucede con las leches de oveja o cabra, la leche de otros mamíferos como burra, camella, yegua y reno, no presentan una gran similitud antigénica con la leche de vaca. Aproximadamente el 80% de los pacientes con APLV mediada por IgE toleran la alimentación con leche de camella sin presentar reacción⁷². Aunque las guías DRACMA hacen referencia a la posibilidad del uso de leche de camella y de equinos en niños mayores de 2 años, existen dudas sobre el contenido nutricional de las mismas para su consumo por debajo de dicha franja de edad. Por otro lado, la disponibilidad de estas leches en nuestro medio es muy limitada y pueden no ofrecer garantías de seguridad sanitaria adecuadas⁴.

Recomendación N°13: *Las fórmulas parcialmente hidrolizadas, las leches o fórmulas procedentes de otros mamíferos (cabra, oveja, búfala, yegua, camella, burra) y las bebidas vegetales (soja, arroz, avena, almendra, chufa, etc.) no deben utilizarse en el tratamiento de lactantes con APLV.*

Votación: A 11; Abs 0; D 0. Consenso 100%

P22. ¿Se pueden consumir los productos etiquetados como: “contiene trazas de leche” y “puede contener trazas de leche”?

Declaración. Los productos en cuyo etiquetado figure que contienen PLV, aunque sean en pequeñas cantidades, son susceptibles de desencadenar la reacción inmune. La mayoría de productos etiquetados como “puede contener trazas de leche de vaca” pueden ser consumidos por la mayor parte de los niños con APLV-no IgE y por las madres que efectúan dieta de exclusión de PLV sin ocasionar sintomatología clínica.

Fundamentos. La eliminación de las PLV de la dieta puede ser difícil debido a su presencia en muchos productos alimentarios^{10,19}. La norma europea sobre *REGLAMENTO DE INFORMACIÓN AL CONSUMIDOR (RIAC) 1169/2011* aplicable desde el 13 de diciembre de 2014 obliga a declarar la presencia de 14 alérgenos alimentarios (entre los que se incluye la leche de vaca) utilizados como ingredientes en los alimentos, circunstancia que ha facilitado mucho el cumplimiento de la dieta de forma adecuada⁷³. Aunque la tolerancia individual puede variar de unos pacientes a otros, como norma general se debe recomendar no consumir ningún alimento en cuyo etiquetado indique que contenga trazas o restos de PLV. En aquellos casos en los que se haya constatado la tolerancia a las mismas, mantener su ingesta no ha demostrado ocasionar complicaciones y puede ayudar a mejorar la calidad de vida de los pacientes.

La mayoría de los productos etiquetados como “puede contener trazas de leche” no tienen en su composición PLV por lo que generalmente son tolerados por la mayor parte de niños con APLV-no IgE.

Recomendación N°14: *Tras el diagnóstico, se debe indicar una dieta exenta en PLV. No es necesaria la evitación de los productos etiquetados como “pueden contener trazas” si el niño los tolera. Votación: A 11; Abs 0; D 0. Consenso 100%.*

P23. ¿Qué riesgos nutricionales entrañan las dietas sin PLV prolongadas?

Declaración. Las madres y lactantes que precisan retirar la PLV de su alimentación constituyen un grupo de riesgo para la ingesta deficitaria de diversos nutrientes, especialmente vitamina D y calcio.

Fundamentos. Cualquier dieta restrictiva, incluida la exenta en PLV, implica un riesgo nutricional, especialmente en los dos primeros años de vida^{9,74,75}. Por ello, el abordaje dietético de la APLV no debe centrarse solo en la retirada de la PLV, sino que debe prestar atención a la prescripción de una dieta nutricionalmente adecuada que no sea deficitaria en ningún nutriente. En los casos más complejos (malnutrición, alergias alimentarias múltiples, sintomatología grave, problemas concomitantes...) es conveniente que la dieta sea supervisada por un dietista/nutricionista con formación en alergia alimentaria^{63,76}.

La restricción de leche en las madres lactantes compromete la ingesta de diferentes nutrientes, entre los que destacan la vitamina D y el calcio. Es recomendable en ellas, según la guía NICE, la suplementación con 1 g/día de calcio y 10 µg (= 400 UI/día) de vitamina D aunque, una dosis de 600 u/d sería más adecuada en nuestro medio¹⁵.

La leche de vaca es la principal fuente de calcio en la dieta infantil, por lo que los niños con dieta exenta en PLV están en riesgo de una ingesta deficitaria del mismo en un periodo crítico para el crecimiento, el desarrollo y el establecimiento de hábitos alimentarios. Particularmente, las dietas de exclusión de leche de vaca se han asociado con un menor crecimiento en la infancia^{77,78} y con

mayor riesgo de una inadecuada mineralización ósea si su supresión es prolongada⁷⁹. Al comparar las ingestas de calcio entre niños con dieta exenta en leche de vaca con o sin fórmula sustitutiva, el porcentaje con ingestas inferiores a los requerimientos estimados era claramente superior en los que no recibían fórmula sustitutiva⁸⁰. En un estudio comparativo entre lactantes con dieta libre frente a lactantes con dieta de exclusión pero suplementados con una fórmula terapéutica, no se apreciaron diferencias relevantes en la ingesta diaria de calcio y las que se encontraron se atribuyeron a la disminución en la ingesta de fórmula, que en el grupo de exclusión no pudo ser compensada con el consumo de otras fuentes dietéticas de calcio no lácteas⁷⁸.

El uso de fórmulas terapéuticas consigue que las ingestas de calcio sean adecuadas. No obstante, existen algunas dudas sobre la biodisponibilidad del mismo, habiéndose encontrado diferencias en la absorción de calcio al comparar diferentes fórmulas⁸¹.

Recomendación N°15: *Se recomienda siempre supervisión médica de las dietas restrictivas, preferentemente con el apoyo de un nutricionista/dietista.*

Votación: A 11; Abs 0; D 0. Consenso 100%.

Recomendación N°16: *Las madres que precisen excluir la PLV de su alimentación para el manejo de la APLV de sus hijos deben recibir suplementación con calcio (1 g/día) y vitamina D (600 UI/día).*

Votación: A 11; Abs 0; D 0. Consenso 100%.

Recomendación N°17: *En los lactantes y niños que no tomen LM se recomienda la ingesta de una cantidad apropiada de una fórmula sustitutiva que garantice, entre otros, el aporte adecuado de calcio. En aquellos casos en los que se compruebe que no ingieren las cantidades adecuadas se recomienda la suplementación con calcio. Respecto a la vitamina D, se debe mantener su suplementación (400 UI/día) mientras se efectúe la dieta de exclusión.*

Votación: A 10; Abs 1; D 0. Consenso 91%.

P24. ¿Hay que realizar recomendaciones especiales para la introducción de la alimentación complementaria en los niños con APLV-no IgE?

Declaración. No se ha objetivado beneficio alguno al retrasar la introducción de alimentos considerados más alergénicos como el huevo, pescado, cacahuete o trigo, en pacientes con alergia alimentaria u otro tipo de manifestación alérgica. Por el contrario, está en discusión si se debería realizar la introducción temprana, a partir de los 4 meses de edad, de ciertos alimentos con potencial alergénico.

Fundamentos. Es una práctica frecuente retrasar la introducción en la dieta de otros alimentos potencialmente alergizantes como trigo, pescado y huevo, en los lactantes con APLV a pesar de que estudios prospectivos de cohortes han demostrado que dicha medida no aporta ningún beneficio ni en población general ni en niños con historia familiar de atopia. Por el contrario, estudios recientes señalan que la introducción tardía de estos alimentos podría asociarse a un incremento de la alergia a los mismos⁶³ y que la introducción a partir de los 4 meses de edad de alérgenos alimentarios en la dieta infantil podría prevenir el desarrollo de alergia a los mismos, sugiriendo que la tolerancia inmune a estos puede ser inducida en la infancia temprana. A día de hoy no se considera una medida adecuada retrasar la introducción de ningún alimento salvo que se haya evidenciado una alergia probada al mismo^{2,10,63,82}. Tampoco hay suficiente evidencia para sugerir si se debería hacer, y a qué alimentos, un estudio alergológico previo a su introducción⁸³.

Respecto al FPIES, aunque está descrito un aumento de reacciones frente a alimentos sólidos, sobre todo soja, arroz, avena y en nuestro medio el pescado, la mayoría de pacientes (65-80%) presentan el síndrome solo frente a un alimento. Las recomendaciones actuales no aconsejan retrasar en ellos la introducción de nuevos alimentos más allá de los 6 meses, proponiéndose comenzar por vegetales y frutas y posteriormente carnes bien cocinadas y cereales. La tolerancia a un alimento dentro de un grupo supondría tolerancia frente a alimentos de ese mismo grupo⁹.

Recomendación N°18: *La alimentación complementaria en el lactante con APLV seguirá las mismas pautas que en el lactante sano, salvo en lo referente a evitar las PLV en la dieta.*
Votación: A 11; Abs 0; D 0. Consenso 100%.

P25. ¿Hay que excluir la ternera de la dieta de niños con APLV-no IgE?

Declaración. La mayor parte de niños con APLV toleran el consumo de ternera y cualquier otra carne de la familia (vaca, buey, toro...) bien cocinadas, aunque hay casos de alergia concomitante a ambas fuentes proteicas.

Fundamentos. La reactividad cruzada entre las PLV y la carne vacuna no es la norma. Aunque prácticamente todos los niños alérgicos a la ternera son también alérgicos a la leche de vaca, no sucede lo mismo a la inversa⁴. La sensibilización a la seroalbúmina bovina puede ser la responsable de la alergia a la ternera vista en algunos de estos pacientes y, debido a que esta proteína es sensible al calor, la mayoría de estudios muestran una buena tolerancia a la ternera cocinada (0-10% de reacciones alérgicas en el total de pacientes con APLV). A menos que se demuestre la sensibilización acompañada de manifestaciones clínicas, la evitación del consumo de ternera no es necesaria en la mayoría de los casos¹⁰.

Recomendación N°19: *La ternera y otras carnes relacionadas, siempre bien cocinadas, pueden ser incluidas a priori en la alimentación de los niños con APLV.*
Votación: A 11; Abs 0; D 0. Consenso 100%.

V. SEGUIMIENTO

P26. ¿Está indicada la prescripción de adrenalina autoinyectable en casos graves de FPIES?

Declaración 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.

Fundamentos. Las reacciones alérgicas no mediadas por un mecanismo IgE no responden al tratamiento con adrenalina. Aun cuando las reacciones en el FPIES pueden llegar a ser intensas, debido a que no existe una liberación de histamina por parte de los mastocitos, ni los antihistamínicos ni la adrenalina juegan ningún papel en el control de la reacción. La indicación de prescribir adrenalina precargada en niños con FPIES para emplear de forma ambulatoria en casos de ingestas accidentales de PLV debe efectuarse exclusivamente en aquellos casos en los que se haya objetivado una alergia concomitante mediada por IgE que lo precise^{9,10,54}. Los corticoides presumiblemente pueden

disminuir el proceso inflamatorio aunque no hay estudios que lo corroboren, mientras que un número limitado de estudios sugiere que el uso de ondansetron intravenoso puede ser útil en el control de los vómitos⁵⁵⁻⁵⁷.

Recomendación N°20.a: *En relación al seguimiento el grupo de expertos NO recomienda la prescripción de autoinyectores de adrenalina en niños con FPIES excepto en aquellos casos en los que exista una alergia concomitante mediada por IgE.*

Votación: A 11; Abs 0; D 0. Consenso 100%.

P27. ¿Es necesario realizar pruebas complementarias periódicamente tras el diagnóstico?

Declaración. Actualmente, no se conoce ninguna prueba o marcador diagnóstico que ayude a pronosticar el posible resultado de la prueba de provocación, que continúa siendo el patrón oro para confirmar la resolución de los casos de APLV-no IgE.

Fundamentos. La evolución natural de la APLV-no IgE tiende a ser la resolución espontánea de los síntomas tras un periodo variable de evitación del alérgeno. Esta resolución clínica debe confirmarse mediante una prueba de adquisición de tolerancia^{9,20,22}. Distintos trabajos han estudiado la posibilidad de describir una prueba o marcador diagnóstico que ayude a pronosticar el resultado de la misma y evitar así reacciones innecesarias, pero los resultados no muestran evidencia suficiente como para establecerlos de forma rutinaria en la práctica clínica^{5,50,84}.

Recomendación N°20.b: *En relación al seguimiento el grupo de expertos NO recomienda la realización de forma sistemática pruebas complementarias.*

Votación: A 11; Abs 0; D 0. Consenso 100%.

P28. ¿Hay que modificar el calendario vacunal?

Declaración Dentro de los componentes con capacidad alérgica de las vacunas disponibles en España no figuran las PLV. Desde un punto de vista práctico, la vacunación del niño con APLV-no IgE es segura.

Fundamento. Existen algunos alérgenos que pueden estar incluidos en la composición de vacunas comercializadas en España pero todas ellas se encuentran libres de PLV. Se describen casos muy raros de anafilaxia en niños con APLV mediada por IgE tras la administración de vacunas que han sufrido contaminación de los medios de cultivo con trazas de caseína⁸⁵⁻⁸⁷. No obstante, 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 por lo excepcional de los casos^{88,89}. La única contraindicación es la reacción anafiláctica a la propia vacuna en una administración previa, siendo mucho más probable que dicha reacción no se encuentre relacionada con proteínas alimentarias sino que sea por otros excipientes (neomicina o gelatina fundamentalmente).

Recomendación N°20.c: *En relación al seguimiento, el grupo de expertos NO recomienda la modificación del calendario vacunal.*

Votación: A 11; Abs 0; D 0. Consenso 100%.

P29. ¿Cuándo y con qué periodicidad debe efectuarse la prueba de adquisición de tolerancia?

Declaración. La valoración de la persistencia o no de la APLV se efectúa mediante la prueba de adquisición de tolerancia que implica la reintroducción controlada bajo supervisión médica de las PLV. La duración de la exclusión dependerá principalmente de la edad, la entidad clínica y la gravedad de los síntomas.

Fundamentos. El objetivo del seguimiento clínico inicialmente es valorar la recuperación clínica y/o nutricional. Posteriormente el control debe incluir además la valoración de la posible adquisición de tolerancia a las PLV. Debe realizarse prueba de adquisición de tolerancia de forma periódica para conocer si la enfermedad está o no resuelta y evitar innecesariamente tratamientos prolongados, dietas restrictivas, gastos médicos y una menor calidad de vida. La periodicidad con la que se debe realizar oscila entre 3, 6 o 12 meses según las características de cada caso y la gravedad de la respuesta en una prueba previa, ya que el pronóstico es diferente dependiendo de la entidad clínica (Tabla 1). Las formas leves de RGE, cólico, estreñimiento y proctocolitis pueden desarrollar tolerancia precozmente (en torno a 3-6 meses) y por tanto son en las que la prueba de adquisición de tolerancia se planteará antes. El FPIES es el que la desarrolla más tarde (3 años como media) y en el que se debe demorar más su indicación (hasta 12 meses o incluso a los 18 o 24 en los casos más graves según algunos autores)^{90,91}. En los pacientes en los que a lo largo del seguimiento se evidencie el desarrollo de un mecanismo IgE puede utilizarse adicionalmente la magnitud y la evolución del *prick test* o la IgE específica en sangre para decidir el momento en el que se lleve a cabo la prueba de adquisición de tolerancia.

Recomendación N°21: *El tratamiento con dieta exenta de PLV debe mantenerse durante un período de tiempo variable: de 3 a 6 meses en las formas leves o hasta los 12 meses en las formas más graves. En casos de respuesta desfavorable a la reintroducción de las PLV, la adquisición de tolerancia debe reevaluarse periódicamente cada 6-12 meses bajo supervisión médica.*
Votación: A 11; Abs 0; D 0. Consenso 100%.

P30. ¿Es necesario efectuar previamente siempre un prick test y/o IgE específica frente a PLV?

Declaración: Tras un periodo de exclusión prolongado, niños con sintomatología inmediata, antecedentes personales de atopia y FPIES pueden desarrollar un mecanismo mediado por IgE frente al alimento excluido.

Fundamento: Antes de efectuar la reintroducción de las PLV deberá considerarse la necesidad de realizar una IgE específica y/o *prick test*. En el denominado FPIES atípico dichas pruebas son positivas al diagnóstico o posteriormente, pudiendo llegar a corresponder, dependiendo de las series, hasta al 25% de los FPIES a PLV^{35,36}. Aunque la mayoría mantiene un perfil clínico típico de alergia no IgE, aproximadamente en un 35% de los casos, se produce un cambio de presentación clínica y, tras resolverse el componente no IgE mediado, persiste la clínica IgE mediada con sus manifestaciones típicas³⁵. Por este motivo, antes de plantear la prueba de provocación o de adquisición de tolerancia en un caso de FPIES es imprescindible descartar que se trate de un caso atípico.

Los casos graves, aquellos con manifestaciones clínicas inmediatas (aparición en las 2 primeras horas tras la ingesta) o en los que existen antecedentes personales de atopia (dermatitis atópica, broncoespasmo de repetición, rinitis alérgica y/o sensibilización IgE mediada a otros alimentos) deben considerarse como de riesgo para desarrollo de reacciones mediadas por IgE tras un periodo de exclusión prolongado⁶. Antes de efectuar la prueba de adquisición de tolerancia en estos casos es aconsejable realizar un *prick test* o una determinación de IgE específica frente a PLV.

Recomendación N°22: *En casos de antecedentes personales de atopia, síntomas inmediatos (aparición en las 2 primeras horas tras la ingesta), FPIES y en todas las formas graves, previamente a la prueba de adquisición de tolerancia se realizará la determinación de IgE específica a PLV y/o prick test.*

Votación: A 11; Abs 0; D 0. Consenso 100%.

P31. ¿Dónde debe efectuarse la prueba de adquisición de tolerancia y cómo?

Declaración. En los casos de enteropatía grave, FPIES y/o positividad de *prick test* o IgE específica a PLV existe un riesgo elevado de presentar complicaciones graves con la reintroducción de las PLV por lo que la prueba de adquisición de tolerancia se debe realizar en medio hospitalario. En los casos susceptibles de efectuar la misma en domicilio se puede considerar el empleo progresivo de alimentos que contengan PLV en las que se haya disminuido su poder alérgico mediante altas temperaturas.

Fundamentos. En los casos de APLV-no IgE con sintomatología leve o moderada se considera que existe poco riesgo de desarrollar complicaciones importantes con la prueba de adquisición de tolerancia por lo que esta puede llevarse a cabo bajo control pediátrico en domicilio. No obstante, algunas situaciones como la existencia de manifestaciones de atopia o antecedentes de presentar síntomas en las primeras dos horas tras el contacto con PLV pueden suponer un mayor riesgo de desarrollo con el tiempo de un mecanismo IgE por lo que es recomendable el control en medio hospitalario durante las primeras horas de contacto con PLV.

Todos los casos de FPIES (independientemente de la intensidad de los síntomas), los casos graves de enteropatía y aquellos en los que en la evolución hayan positivizado la IgE específica y/o el *prick test* conllevan un riesgo de sintomatología grave o que precise tratamiento intramuscular o intravenoso durante la prueba de adquisición de tolerancia por lo que obligatoriamente debe efectuarse la misma en medio hospitalario. La forma de llevarla a cabo en estos casos no se diferencia en nada de la prueba de provocación explicada en la **pregunta 14** y referida en la **tabla 5**.

En aquellos casos en los que se efectúe en domicilio, la reintroducción de las PLV debe realizarse gradualmente empezando con alimentos que contengan pequeñas cantidades y hayan sido sometidas a temperaturas elevadas con el objetivo de disminuir su alergenidad. Las recomendaciones actuales de las guías británicas abogan por la denominada escalera de la leche (*Milk ladder*), estructurada en escalones, cada uno de ellos indicando la introducción de PLV en diferentes formas y cantidades^{6,7,15}. El paso al siguiente escalón siempre precisa de la constatación de la tolerancia al anterior durante al menos 1 semana y conlleva bien un aumento en la cantidad de PLV o una reducción en el procesamiento de las PLV hasta alcanzar el último con el consumo de la leche entera. Si el paciente presenta sintomatología, la recomendación es mantener los alimentos del escalón previo. Si bien dicha escalera puede servir de guía, su diseño está pensado para la población británica dificultando su aplicación en nuestro medio. El grupo de expertos propone una forma de efectuar la prueba de adquisición de tolerancia en domicilio adaptada a nuestro medio (**Figura 4**).

Recomendación N°23: *En los casos graves, FPIES y en aquellos en los que se constate sensibilización mediante IgE específica/prick test frente a PLV, siempre debe hacerse la prueba de adquisición de tolerancia en medio hospitalario. En los casos leves podrá realizarse en domicilio bajo control facultativo.*

Votación: A 11; Abs 0; D 0. Consenso 100%

En la **figura 5** se resumen en forma de algoritmo las recomendaciones sobre el seguimiento.

VI. PREVENCIÓN

P32. ¿Se puede prevenir la APLV-no IgE?

Declaración. No se conoce en el momento actual ninguna medida de prevención eficaz de la alergia alimentaria. Ni las intervenciones dietéticas en la madre durante la gestación o la lactancia, ni el uso de fórmulas hidrolizadas en lactantes de riesgo ni el uso de probióticos o prebióticos han demostrado con suficiente evidencia que puedan prevenir el desarrollo de APLV.

Fundamentos. No existen evidencias lo suficientemente robustas como para recomendar cambios en la dieta de la gestante ni tampoco el uso de suplementos nutricionales tales como vitamina D o ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga para prevenir el desarrollo de alergia alimentaria⁹². La LM exclusiva durante los primeros 6 meses de vida aporta múltiples beneficios a la madre y al hijo. Es el mejor alimento posible para el lactante y aunque no hay evidencia consistente de su efecto preventivo sobre el desarrollo de enfermedades alérgicas, la LM exclusiva durante los primeros meses de vida debe siempre recomendarse por la gran cantidad de beneficios que aporta⁹³. Si bien existen niños que desarrollan APLV mientras reciben alimentación exclusiva con LM y se ha podido aislar PLV, fundamentalmente betalactoglobulina, en la leche humana, tampoco hay evidencias de que ninguna dieta de exclusión durante la lactancia sea una medida preventiva eficaz.

Existe una notable controversia en relación al posible uso de las fórmulas hidrolizadas para la prevención de alergia en general y el desarrollo de APLV en particular. Estudios de baja calidad sugieren que el uso a corto plazo de una FEH y en menor medida una FPH comparado con una fórmula con PLV sin hidrolizar, previene el desarrollo de APLV en niños con antecedentes familiares de atopia. No obstante las revisiones sistemáticas y metaanálisis no encuentran evidencias que apoyen el uso de dichas fórmulas para la prevención de alergias^{94,95}.

Existen diversos trabajos que estudian el posible papel de los probióticos⁶⁸ en el desarrollo de enfermedades alérgicas, aunque la mayoría de ellos están centrados en analizar el efecto de distintas cepas en la prevención de dermatitis atópica en lactantes de riesgo alérgico⁷¹ y muy pocos analizan su posible papel preventivo en APLV-no IgE, encontrando resultados dispares^{96,97}.

En relación a los prebióticos, si bien la intervención dietética temprana con oligosacáridos pudiera tener un papel preventivo frente a infecciones, no hay suficiente evidencia que avale su eficacia frente al desarrollo de alergias en la población general⁶⁶.

P33. ¿Qué factores de riesgo favorecen el desarrollo de APLV-no IgE?

Declaración. No se ha demostrado evidencia de que existan factores prenatales o postnatales relacionados con una mayor incidencia de APLV-no IgE. Actualmente no hay evidencia de factores modificables asociados a un mayor riesgo de presentar APLV-no IgE.

Fundamento. Aunque son muchos los estudios publicados sobre los factores de riesgo implicados en el desarrollo de la alergia alimentaria, la mayoría de ellos hace referencia a alergias mediadas por IgE o no diferencia expresamente entre esta entidad y los casos en los que hay otros mecanismos inmunológicos implicados. Por tanto, los datos referentes a los posibles factores de riesgo en APLV-no IgE son escasos. La mayoría de series publicadas coinciden en que entre el 50 y 80% de los casos presentan antecedente de atopia en familiares de primer grado y hasta el 60% de los pacientes presentan otra enfermedad atópica diagnosticada^{31,63,98}.

En 2011 Katz y colaboradores publicaron los resultados de un estudio prospectivo sobre los casos de FPIES por PLV, encontrando una mayor frecuencia en niños de etnia judía y en los nacimientos por cesárea⁹⁹. Otros factores como la edad gestacional, la edad materna, el número de hermanos, el consumo de lácteos por parte de la madre o la edad del niño en el momento de introducir la PLV en su dieta, no mostraron asociación significativa. Los datos obtenidos por Grimshaw y colaboradores a partir de la cohorte británica del proyecto Europrevall, diferencian entre factores de riesgo en alergia alimentaria mediada por IgE y no mediada por IgE. En los casos de esta última, la presencia de perros en el domicilio y la introducción de alimentos sólidos antes del 4º mes se asocian de forma independiente y significativa con un mayor riesgo, mientras que los hábitos alimentarios adecuados y la toma de probióticos durante la lactancia parecen tener un efecto protector¹⁰⁰. Sin embargo, todos estos posibles factores, precisan el soporte de estudios poblacionales más amplios para poder establecerse como factores de riesgo para la población general.

Recomendación N°24: *No se recomiendan restricciones en la dieta materna durante el embarazo y la lactancia ya que no modifican el riesgo de desarrollo de APLV-no IgE.*

Votación: A 11; Abs 0; D 0. Consenso 100%

TABLA 1. Manifestaciones clínicas de los tres síndromes principales de APLV no mediada por IgE (modificado de Nowak-Węgrzyn et al²²).

	Proctocolitis	FPIES	Enteropatía
Edad de aparición más frecuente	< 6 meses	Dependiendo de la edad de introducción del alimento	Dependiendo de la edad de introducción del alimento
Otros alimentos que lo pueden ocasionar además de la LV	Soja, huevo, trigo	Pescado, arroz, huevo, soja, avena, pollo.	Soja, huevo, trigo
≥ 2 alimentos implicados	≤ 20% (lo más frecuente LV + soja)	≤ 35-40% (lo más frecuente LV +soja)	Raro
Antecedentes de atopia			
Familiars	≤ 25%	40-70%	Desconocido
Personales	≤ 20%	≤ 30%	≤ 22%
Transición a mecanismo IgE	Raro	25%	Raro
Clínica con LM 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 ≤ 25%	Ausente
Lesión histológica*	Afectación de colon parcheada con HNL e infiltrado de eosinófilos (>60 eos/cga) 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 HNL y atrofia vellositaria)
Desarrollo de tolerancia a PLV	La mayoría antes de los 12 meses	La mayoría entre los 3-5 años	La mayoría entre los 12 y 36 meses

FPIESc: FPIES crónico, LM: lactancia materna, LV: leche de vaca, eos/cga: eosinófilos/campo de gran aumento, HNL: hiperplasia nodular linfoide.

**No se recomienda la realización sistemática de una endoscopia digestiva. Su indicación queda a criterio del gastroenterólogo en casos de dudas en el diagnóstico o mala respuesta a la dieta de exclusión.*

TABLA 2. Criterios diagnósticos de FPIES a proteínas de leche de vaca (PLV) (modificado de Nowak-Wegrzyn et al⁹).

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 período 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 $\leq 35^{\circ}\text{C}$)

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 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 proteínas de leche de vaca (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 LM (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 de la dieta (en la madre en casos de LM)
- Reparición 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
- Inicialmente la afectación puede expresarse con vómitos intermitentes y estreñimiento
- Diarrea de más de 15 días de duración con o sin fallo de medro asociado 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 proteínas de leche de vaca en la dieta

LM: lactancia materna; PLV: proteínas de leche de vaca.

TABLA 4. Prueba de provocación en domicilio.

Requisitos

- Resolución completa de las manifestaciones clínicas tras la dieta de exclusión de PLV
- En caso de presentar un proceso intercurrente, especialmente respiratorio o infeccioso, deberá posponerse hasta la resolución de los síntomas y hasta una semana después de la finalización del tratamiento indicado para controlar el mismo

No debe realizarse prueba de provocación en domicilio en: formas clínicas graves, FPIES, sospecha clínica de un mecanismo mediado por IgE, pruebas IgE específica/*prick test* positivas a las PLV.

Metodología

- 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, se podrá sustituir cada día un biberón de fórmula especial por uno de fórmula de lactantes* hasta completar totalmente la reintroducción.

**En casos de sospecha de intolerancia a la lactosa asociada se deberá emplear una fórmula sin lactosa*

- 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).

Observar la posible aparición de síntomas hasta 4 semanas tras la reintroducción.

En caso de reaparecer la sintomatología sospechosa de APLV durante la prueba, se deberá suspender la administración de PLV.

No debe introducirse otro alimento nuevo en la dieta mientras se está efectuando la prueba de provocación

APLV: alergia a proteínas de leche de vaca; LM: lactancia materna; PLV: proteínas de leche de vaca.

TABLA 5. Prueba de provocación en medio hospitalario (modificado de Nowak-Wegrzyn et al⁹).

Metodología

1. Obtener el peso actual del paciente.
2. Asegurarse de que hay una determinación reciente de IgE específica y/o *Prick test* a PLV negativa*
3. Asegurar acceso venoso**
4. Calcular la cantidad de fórmula en gramos de proteína y administrarla vía oral, repartida en 3 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.
5. Observar al paciente durante 4 horas después de la última dosis
6. En caso de tolerancia, continuar en domicilio con una toma al día de 150-200 ml de fórmula o leche de vaca durante 2 semanas. Posteriormente, si no aparece sintomatología adversa relacionada, liberar progresivamente la dieta.

** En caso de IgE específica positiva frente a PLV, se aplicará el protocolo de alergia mediada por IgE*

*** En casos de enteropatías y FPIES graves*

**** Ejemplo: Peso = 10 kg.*

Dosis total de proteína a administrar: 0,3 g x 10 kg = 3 g de PLV

Cada 100 ml de leche aportan 3,3 g de proteína

Para 3 g de PLV: 3 g x 100 / 3,3 = 90 ml de leche

Administrar tres dosis de 30 ml con intervalos de 30-45 minutos entre ellas.

PLV: proteínas de leche de vaca.

TABLA 6. Interpretación de la prueba de provocación en casos de FPIES (modificado de Nowak-Węgrzyn et al⁹).

Criterios diagnósticos para la interpretación de la prueba de provocación con PLV.

Se requiere la presencia del criterio mayor y al menos 2 criterios menores para considerar la prueba positiva

Criterio mayor:

Vómitos en el período de 1 a 4 horas después de la ingestión de proteínas de leche de vaca y ausencia de síntomas clásicos cutáneos o respiratorios mediados por IgE

Criterios menores:

- Letargia
- Palidez
- Diarrea a las 5-10 horas (< 24 h) después de la ingestión de leche de vaca
- Hipotensión
- Hipotermia (temperatura $\leq 35^{\circ}$)
- Incremento ≥ 1.500 neutrófilos por encima del nivel basal

Fármacos a administrar en casos de prueba de provocación positiva

Es prioritario el mantenimiento de la volemia.

- En casos leves: hidratación oral con LM o con solución de rehidratación oral
- En casos moderados/graves: sueroterapia (suero fisiológico 0,9%: 20 ml/kg)

Metilprednisolona* 1 mg/kg (máximo: 60-80 mg/dosis)

Ondansetron** (en mayores de 6 meses) 0,15 mg/kg/dosis (máximo 8 mg/dosis)

**En casos moderados-graves.*

***Eficacia limitada a series pequeñas.*

LM: lactancia materna; PLV: proteínas de leche de vaca.

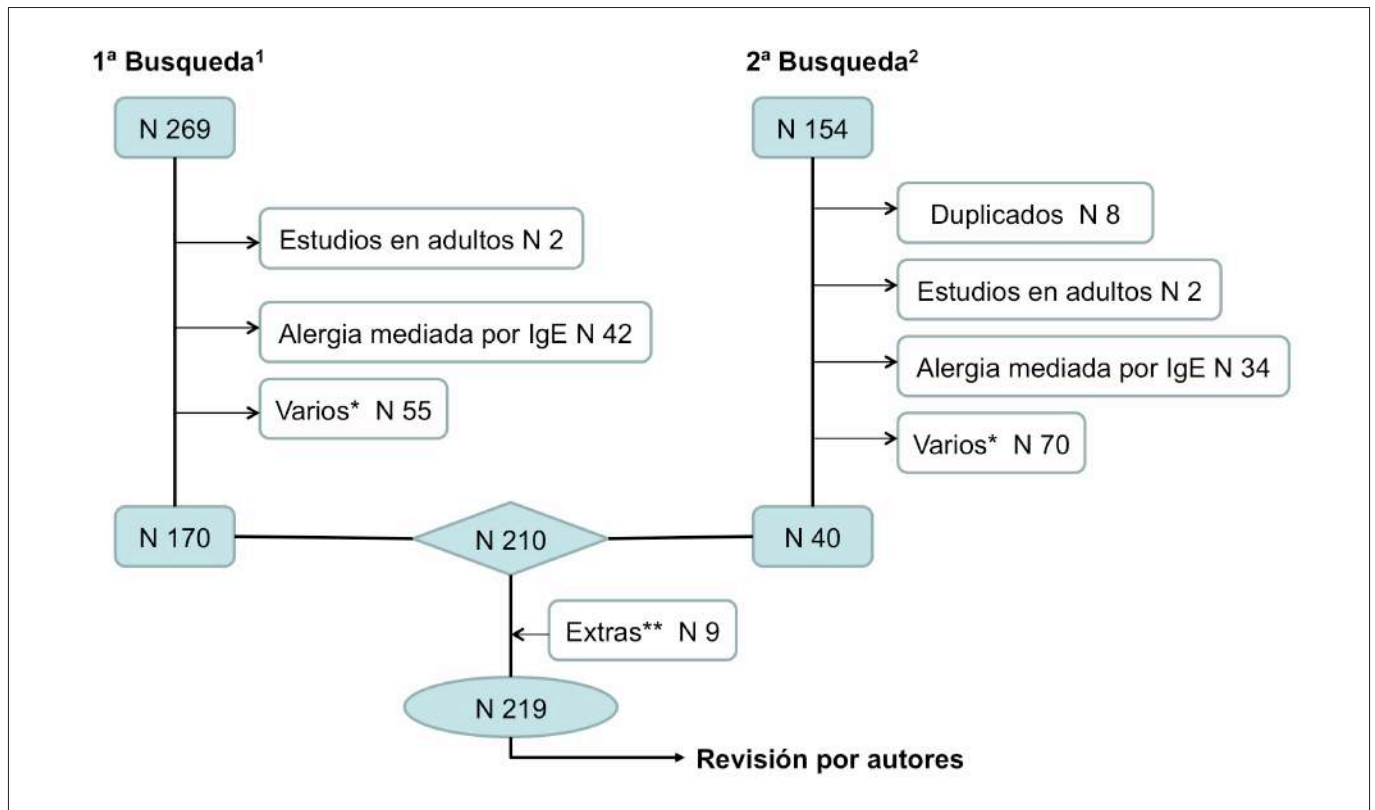


FIGURA 1. Búsqueda bibliográfica.

- ¹ Búsqueda en Pubmed/Medline de artículos en inglés o castellano, utilizando como palabras claves: Cow´s milk protein allergy, Cow´s milk protein intolerance, Cow´s milk allergy, Cow´s milk intolerance. Límite de edad de 0-18 años, desde 1 enero 2011 hasta 31 octubre 2017.
 - ² Búsqueda en Pubmed/Medline de artículos en inglés o castellano, utilizando las mismas palabras claves, sin límite de edad, desde 1 de octubre 2016 hasta 31 de octubre 2017.
- * Casos clínicos, otros temas sin interés para nuestro objetivo y estudios en modelos animales.
 ** Identificados fuera de búsquedas bibliográficas, de relevancia al tema.

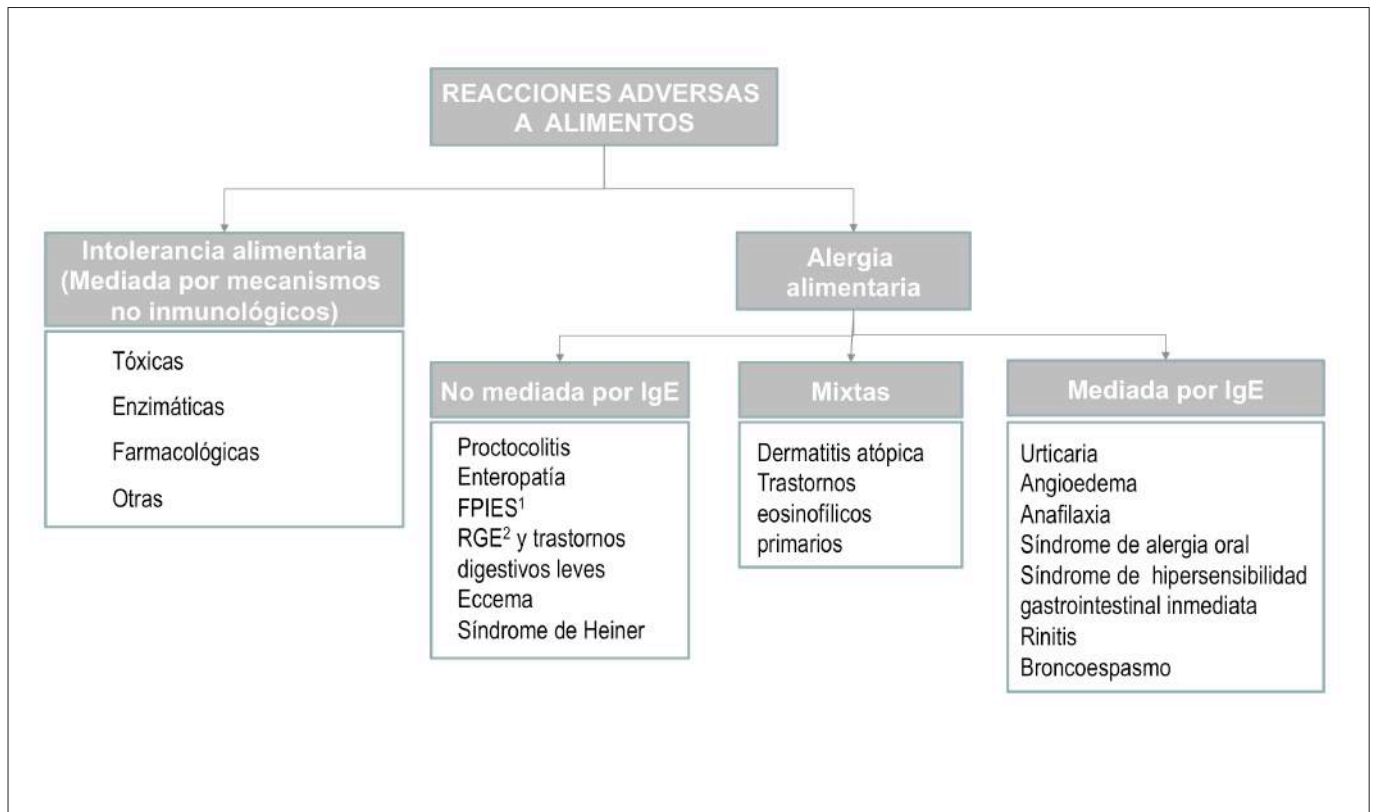


FIGURA 2. Tipos de reacciones adversas a alimentos (Modificada de Boyle et al³).

¹ FPIES: síndrome de enterocolitis por proteínas alimentarias.

² RGE: reflujo gastroesofágico.

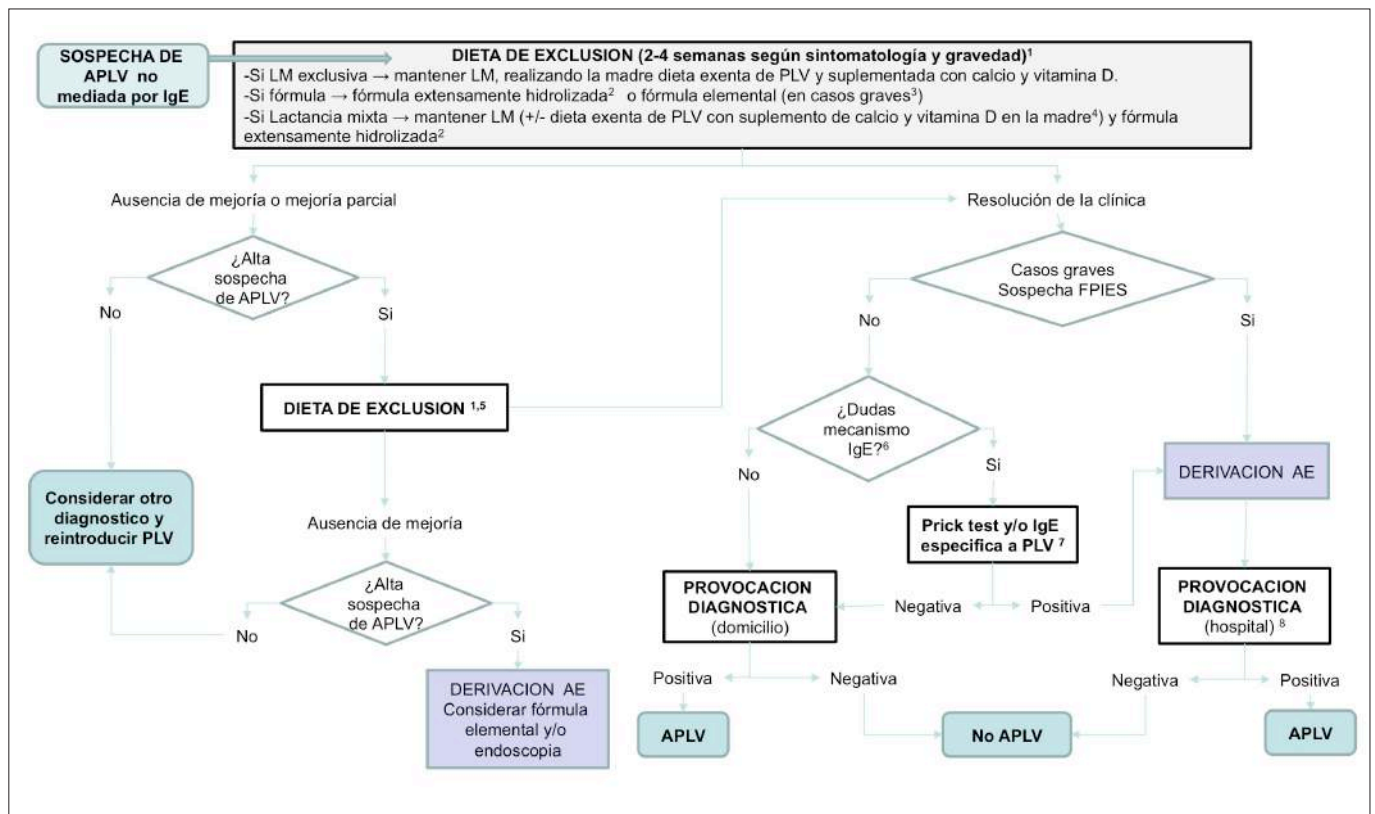


FIGURA 3. Algoritmo diagnóstico.

LM: lactancia materna; APLV: alergia a proteínas de leche de vaca; PLV: proteínas de leche de vaca; FPIES: síndrome de enterocolitis por proteínas de la dieta; AE: Atención Especializada.

- 1 La mejoría a la dieta de exclusión debe esperarse en un tiempo variable según la entidad clínica: entre 1-5 días en las formas agudas (FPIES agudo, vómitos); 1-2 semanas en eccema y sangrado digestivo; 2-4 semanas en estreñimiento, diarrea y afectación nutricional.
- 2 Excluir también la lactosa en casos de sospecha de intolerancia a la lactosa asociada.
- 3 Casos con afectación nutricional importante (desnutrición, hipoalbuminemia), sangrado rectal que condicione inestabilidad hemodinámica o FPIES grave.
- 4 Cuando los síntomas aparecen en las primeras tomas de fórmula, en niños hasta entonces alimentados al pecho y previamente asintomáticos, se debe recomendar LM sin ser necesaria la exclusión de PLV en la madre.
- 5 Cambio a otra fórmula extensamente hidrolizada con diferentes características o a una fórmula de arroz hidrolizada. Exclusión de soja y huevo (en el lactante y/o en la madre) en caso de sospecha de alergia concomitante.
- 6 Debe sospecharse la existencia de un mecanismo IgE mediado cuando existan síntomas inmediatos (menos de 2 horas tras la ingesta) y/o manifestaciones cutáneas y respiratorias ligadas a mecanismos IgE (urticaria, eritema, edema, broncoespasmo).
- 7 En caso de no tener disponibilidad en Atención Primaria, deberá realizarse derivación a Atención Especializada.
- 8 Puede evitarse la prueba de provocación en casos graves y en casos de FPIES que cumplan criterios diagnósticos. En dermatitis atópica grave y/o FPIES es recomendable Prick test/IgE específica antes de la provocación diagnóstica. En casos de IgE específica/prick test positivo se realizará la prueba de provocación según pauta IgE.

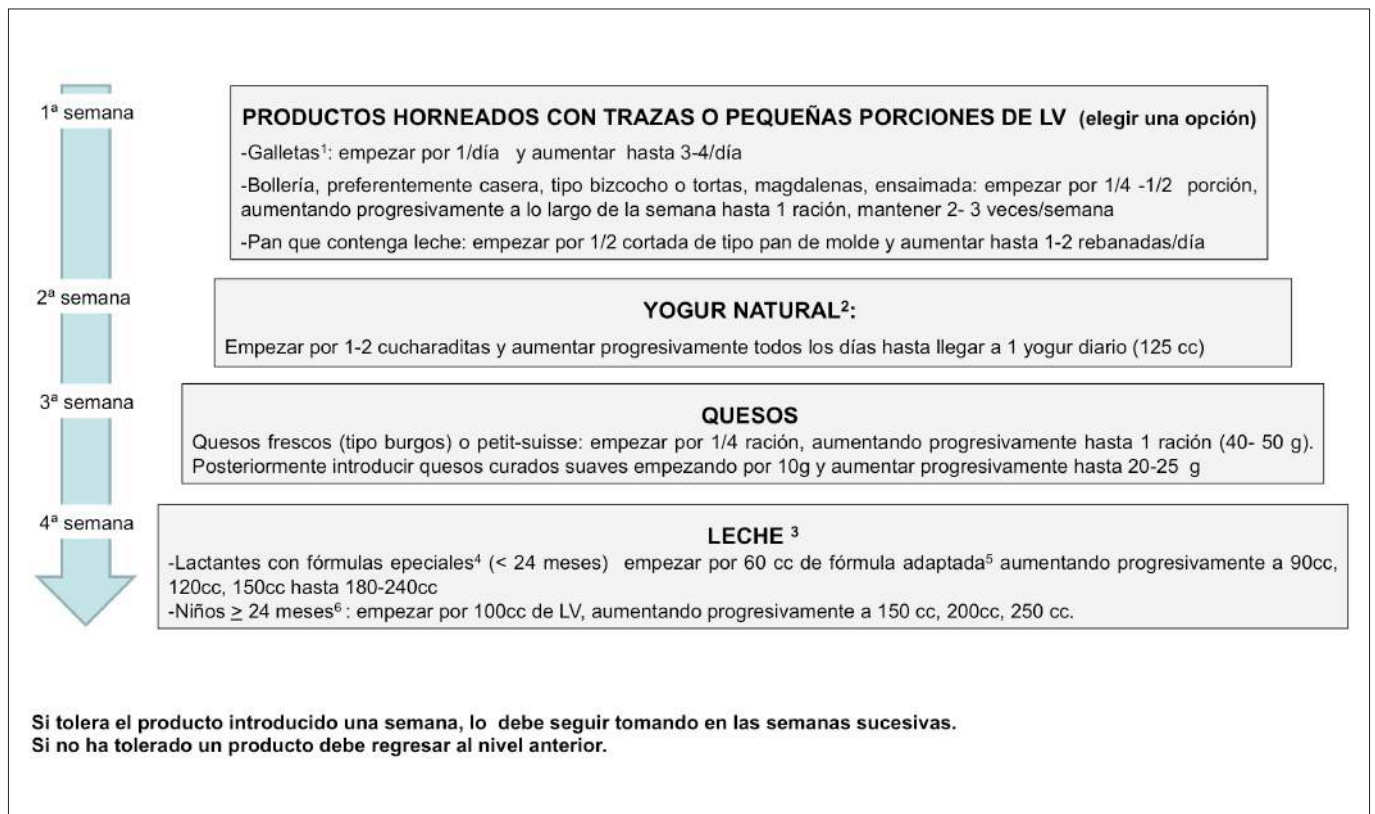


FIGURA 4. Prueba de tolerancia oral escalonada en domicilio. Adecuar los productos a la edad.

LV: leche de vaca; LM: leche materna.

- 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 necesario su suplementación.
- ⁴ Fórmula extensamente hidrolizada, fórmula de arroz hidrolizada o fórmula de soja.
- ⁵ Eventualmente introducir inicialmente una fórmula sin lactosa, pasando posteriormente a una fórmula adaptada.
- ⁶ En niños que no tomen fórmulas especiales (por ejemplo, alimentados con bebidas vegetales) se puede iniciar la introducción con leche semidesnatada (para facilitar aceptación) pasando a las 2 semanas a leche entera.

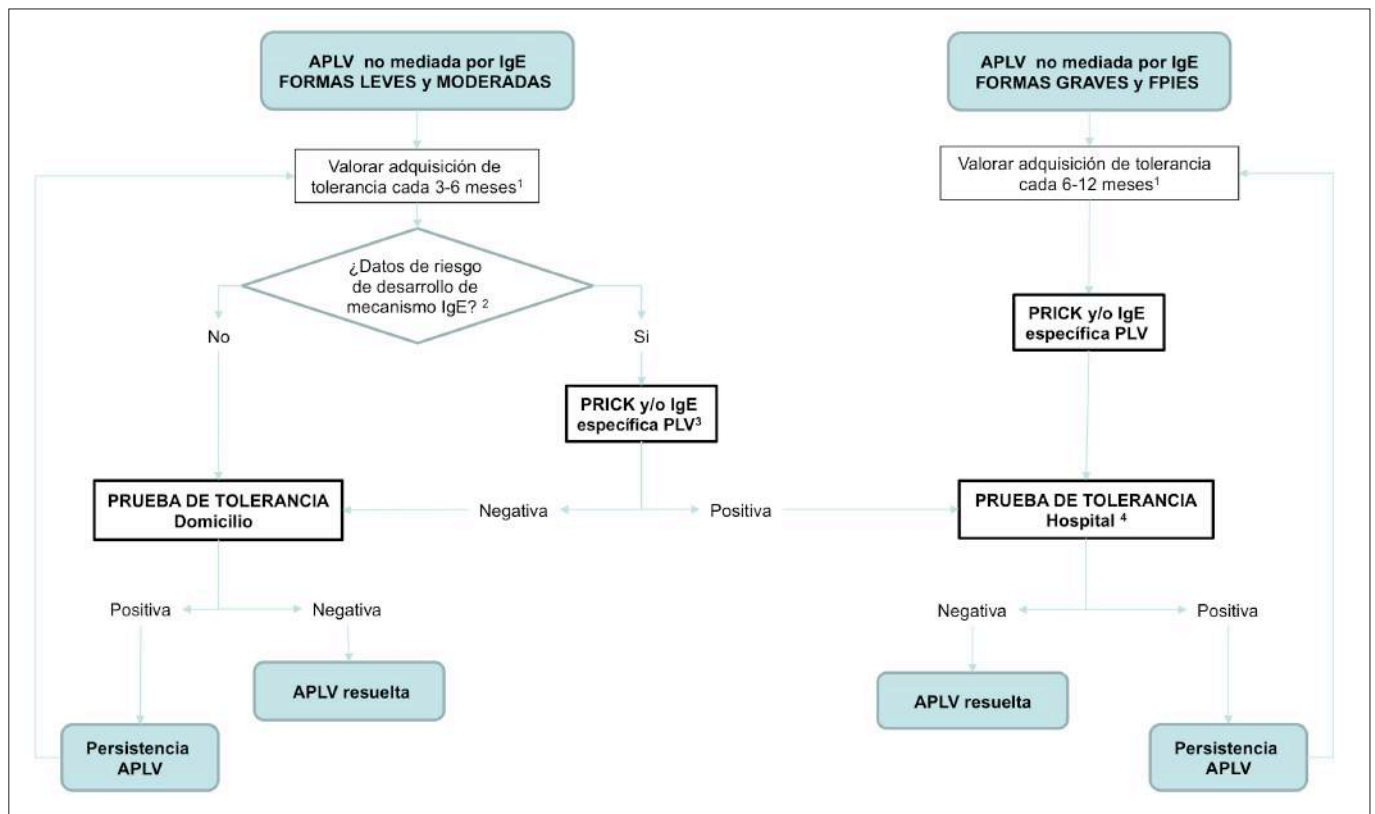


FIGURA 5. Algoritmo seguimiento.

APLV: alergia a proteínas de leche de vaca; FPIES: síndrome de enterocolitis inducida por proteínas alimentarias; PLV: proteínas de la leche de vaca.

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

1. Koletzko S, Heine RG. Non-IgE mediated cow's milk allergy in EuroPrevall. *Allergy*. 2015; 70(12): 1679-80.
2. Koletzko S, Niggemann B, Arato A, Dias JA, Heuschkel R, Husby S, et al. European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. Diagnostic approach and management of cow's-milk protein allergy in infants and children: ESPGHAN GI Committee practical guidelines. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012; 55(2): 221-9
3. Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW, Jones SM, Sampson HA, Wood RA, et al. 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 suppl): S1-S58.
4. 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(1): 35
5. Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K, Roberts G, Beyer K, Bindslev-Jensen C, et al. EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines: diagnosis and management of food allergy. *Allergy*. 2014; 69(8): 1008-25.
6. Luyt D, Ball H, Makwana N, Green MR, Bravin K, Nasser SM, Clark AT; Standards of Care Committee (SOCC) of the British Society for Allergy and Clinical Immunology (BSACI). BSACI guideline for the diagnosis and management of cow's milk allergy. *Clin Exp Allergy*. 2014; 44(5): 642-72.
7. Venter C, Brown T, Meyer R, Walsh J, Shah N, Nowak-Węgrzyn A, et al. Better recognition, diagnosis and management of non-IgE-mediated cow's milk allergy in infancy: iMAP-an international interpretation of the MAP (Milk Allergy in Primary Care) guideline. *Clin Transl Allergy*. 2017; 7: 26.
8. Food allergy in under 19s: Assessment and diagnosis. National Institute for Health and Clinical Experience. Guideline N° 116. 2011 (Fecha de acceso: 12 ene 2018). Disponible en: www.nice.org.uk/guidance/cg116
9. 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.
10. Martorell-Aragones, 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.
11. Montijo-Barríos 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 Invest Clin*. 2014; 66 Suppl 2: S9-72.
12. Pascual Pérez AI, Méndez Sánchez A, Segarra Cantón O, Espin Jaime B, Jiménez Treviño S, Bousoño García C, et al. Attitudes towards cow's milk protein allergy management by spanish gastroenterologist. *An Pediatr (Barc)*. 2018; 89(4): 222-9.
13. Johansson SG, Bieber T, Dahl R, Friedmann PS, Lanier BQ, Lockey RF, et al: Revised nomenclature for allergy for global use: report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization. *J Allergy Clin Immunol*. 2004; 113: 832-6.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. Atanaskovic-Markovic M. Refractory proctocolitis in the exclusively breast-fed infants. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2014; 14(1): 63-6.
18. Dupont C. Diagnosis of cow's milk allergy in children: determining the gold standard? *Expert Rev Clin Immunol*. 2014; 10(2): 257-67.

19. Kattan JD, Cocco RR, Järvinen KM. Milk and soy allergy. *Pediatr Clin North Am.* 2011; 58(2): 407-26.
20. Leonard SA, Nowak-Węgrzyn A. Clinical diagnosis and management of food protein-induced enterocolitis syndrome. *Curr Opin Pediatr.* 2012; 24(6): 739-45.
21. Mousan G, Kamat D. Cow's Milk Protein Allergy. *Clin Pediatr (Phila).* 2016; 55(11): 1054-63.
22. Nowak-Węgrzyn A, Katz Y, Mehr SS, Koletzko S. Non-IgE-mediated gastrointestinal food allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2015; 135(5): 1114-24.
23. 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.
24. 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.
25. Miceli Sopo S, Arena R, Greco M, Bergamini M, Monaco S. Constipation and cow's milk allergy: a review of the literature. *Int Arch Allergy Immunol.* 2014; 164(1): 40-5
26. Iacono G, Cavataio F, Montalto G, Florena A, Tumminello M, Soresi M, et al. Intolerance of cow's milk and chronic constipation in children *N Engl J Med.* 1998; 339(16): 1100-4
27. Vandenplas Y, Gottrand F, Veereman-Wauters G, De Greef E, Devreker T, Hauser B, Benninga M, Heymans HS. Gastrointestinal manifestations of cow's milk protein allergy and gastrointestinal motility. *Acta Paediatr.* 2012; 101(11): 1105-9.
28. van Thuijl A, Schoemaker AF, Menting S, van Dulmen J, Boeting J, van Aalderen W, ter Riet G, Sprickelman A. Towards better triage of infants suspected of cow's milk allergy: development of a preliminary multivariable diagnostic index. *Eur J Pediatr.* 2013; 172(3): 385-91.
29. Arik Yilmaz E, Soyer O, Cavkaytar O, Karaatmaca B, Buyuktiryaki B, Sahiner UM, Sekerel BE, Sackesen C. Characteristics of children with food protein-induced enterocolitis and allergic proctocolitis. *Allergy Asthma Proc.* 2017; 38(1): 54-62.
30. Kimura M, Shimomura M, Morishita H, Meguro T, Seto S. Eosinophilia in infants with food protein-induced enterocolitis syndrome in Japan. *Allergol Int.* 2017; 66(2): 310-6.
31. Mehr S, Frith K, Barnes EH, Campbell DE; FPIES Study Group. Food protein-induced enterocolitis syndrome in Australia: A population-based study, 2012-2014. *J Allergy Clin Immunol.* 2017; 140(5): 1323-30.
32. 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.
33. Yang M, Geng L, Xu Z, Chen P, Friesen CA, Gong S, Li DY. Severe food protein-induced enterocolitis syndrome to cow's milk in infants. *Nutrients.* 2015; 8(1): E1.
34. 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(1): 22-6.
35. 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): 382-9.
36. 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.
37. Jarvinen KM, Chatchatee P, Bardina L, Beyer K, Sampson HA. IgE and IgG binding epitopes on alpha-lactalbumin and beta-lactoglobulin in cow's milk allergy. *Int Arch Allergy Immunol.* 2001; 126(2): 111-8.
38. Jarvinen KM, Geller L, Bencharitiwong R, Sampson HA. Presence of functional, autoreactive human milk-specific IgE in infants with cow's milk allergy. *Clin Exp Allergy.* 2012; 42(2): 238-47.
39. Trillo Belizón C, Ortega Páez E, Medina Claros AF, Rodríguez Sánchez I, Reina González A, Vera Medialdea R, Ramón Salguero JM. Faecal calprotectin as an aid to the diagnosis of non-IgE mediated cow's milk protein allergy. *An Pediatr (Barc).* 2016; 84(6): 318-23.
40. Kalach N, Kapel N, Waligora-Dupriet AJ, Castelain MC, Cousin MO, Sauvage C, Ba F, Nicolis I, Campeotto F, Butel MJ, Dupont C. 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.* 2013; 51(2): 351-61.
41. 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. *Allergy.* 2008; 63(7): 793-6.

42. 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. *Allergy*. 2011; 66(9): 1201-7.
43. Hoffmann HJ, Santos AF, Mayorga C, Nopp A, Eberlein B, Ferrer M, et al. The clinical utility of basophil activation testing in diagnosis and monitoring of allergic disease. *Allergy*. 2015; 70(11): 1393-405.
44. Rubio A, Vivinus-Nebot M, Bourrier T, Saggio B, Albertini M, Bernard A. Benefit of the basophil activation test in deciding when to reintroduce cow's milk in allergic children. *Allergy*. 2011; 66(1): 92-100.
45. Sampson HA, Gerth van Wijk R, Bindsvlev-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.
46. 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 T(H)2. *J Allergy Clin Immunol*. 2013; 131(2): 590-2.e1-6.
47. 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.
48. Leonard SA, Nowak-Węgrzyn A. Clinical diagnosis and management of food protein-induced enterocolitis syndrome. *Curr Opin Pediatr*. 2012; 24(6): 739-45.
49. Mehl A, Rolinck-Werninghaus 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.
50. 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.
51. 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.
52. 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.
53. 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 Mex*. 2015; 80(2): 130-4.
54. Juliá Benito JC, Sanchez Salguero CA, Alvarado Izquierdo MI, Alvarez Caro F, Arroabarren Aleman E, Capataz Ledesma M, et al. Grupo de trabajo de anafilaxia de la SEICAP. Manual de anafilaxia pediátrica. MAP. Disponible en: http://www.seicap.es/manual-de-anafilaxia-pediátrica_44775.pdf
55. Holbrook T, Keet CA, Frischmeyer-Guerrero PA, Wood RA. Use of ondansetron for food protein induced enterocolitis syndrome. *J Allergy Clin Immunol*. 2013; 132(6): 1219-20.
56. Miceli Sopo S, Battista A, Greco M, Monaco S. Ondansetron for food protein induced enterocolitis syndrome. *Int Arch Allergy Immunol*. 2014; 164(2): 137-9.
57. Miceli Sopo S, Bersani G, Monaco S, Cerchiara G, Lee E, Campbell D, Mehr S. Ondansetron in acute food protein-induced enterocolitis syndrome, a retrospective case-control study. *Allergy*. 2017; 72(4): 545-51.
58. Kansu A, Yüce A, Dalgıç B, Şekerel BE, Çullu-Çokuğraş F, Çokuğraş H. Consensus statement on diagnosis, treatment and follow-up of cow's milk protein allergy among infants and children in Turkey. *Turk J Pediatr*. 2016; 58(1): 1-11.
59. De Greef E, Hauser B, Devreker T, Veereman-Wauters G, Vandenplas Y. Diagnosis and management of cow's milk protein allergy in infants. *World J Pediatr*. 2012; 8(1): 19-24.
60. Vandenplas Y, De Greef E, Hauser B; Paradise Study Group; Paradise Study Group. 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.
61. Canani RB, Nocerino R, Frediani T, Lucarelli S, Di Scala C, Varin E, Leone L, Muraro A, Agostoni C. 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.
62. 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): 771-7.
63. Lifschitz C, Szajewska H. Cow's milk allergy: evidence-based diagnosis and management for the practitioner. *Eur J Pediatr*. 2015; 174(2): 141-50.

64. Aitoro R, Paparo L, Amoroso A, Di Costanzo M, Cosenza L, Granata V, et al. Gut microbiota as a target for preventive and therapeutic intervention against food allergy. *Nutrients*. 2017; 9(7): E672.
65. Bunyavanich S, Shen N, Grishin A, Wood R, Burks W, Dawson P, et al. Early-life gut microbiome composition and milk allergy resolution. *J Allergy Clin Immunol*. 2016; 138(4): 1122-30.
66. Vandenplas Y. Prevention and management of cow's milk allergy in non-exclusively breastfed infants. *Nutrients*. 2017; 10; 9(7): E731.
67. Bellini F, Ricci G, Remondini D, Pession A. Cow's milk allergy (CMA) in children: identification of allergologic tests predictive of food allergy. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2014; 46(3): 100-5.
68. Berni Canani R, Di Costanzo M, Bedogni G, Amoroso A, Cosenza L, Di Scala C, et al. Extensively hydrolyzed casein formula containing *Lactobacillus rhamnosus* GG reduces the occurrence of other allergic manifestations in children with cow's milk allergy: 3-year randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2017; 139(6): 1906-1913.e4.
69. Berni Canani R, Nocerino R, Terrin G, Coruzzo A, Cosenza L, Leone L, Troncone R. Effect of *Lactobacillus* GG on tolerance acquisition in infants with cow's milk allergy: a randomized trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2012; 129(2): 580-2, 582.e1-5.
70. Berni Canani R, Sangwan N, Stefka AT, Nocerino R, Paparo L, Aitoro R, Calignano A, Khan AA, Gilbert JA, Nagler CR. *Lactobacillus rhamnosus* GG-supplemented formula expands butyrate-producing bacterial strains in food allergic infants. *ISME J*. 2016; 10(3): 742-50.
71. Cosenza L, Nocerino R, Di Scala C, di Costanzo M, Amoroso A, Leone L, et al. Bugs for atopy: the *Lactobacillus rhamnosus* GG strategy for food allergy prevention and treatment in children. *Benef Microbes*. 2015; 6(2): 225-32.
72. Ehlal MS, Hazeima KA, Al-Mesaifri F, Bener A. Camel milk: an alternative for cow's milk allergy in children. *Allergy Asthma Proc*. 2011; 32(3): 255-8.
73. Directiva 2011/99/UE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 13 de diciembre de 2011, sobre la orden europea de protección. Disponible en: <https://www.boe.es/buscar/doc.php?id=DOUE-L-2011-82311>
74. Doulgeraki AE, Manousakis EM, Papadopoulos NG. Bone health assessment of food allergic children on restrictive diets: a practical guide. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2017; 30(2): 133-9.
75. Mailhot G, Perrone V, Alos N, Dubois J, Delvin E, Paradis L, et al. Cow's milk allergy and bone mineral density in prepubertal children. *Pediatrics*. 2016; 137(5): e20151742.
76. Fiocchi A, Brozek J, Schünemann H, Bahna SL, von Berg A, Beyer K, et al. World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guidelines. *World Allergy Organ J*. 2010; 3(4): 57-161.
77. Isolauri E, Sütas Y, Salo M, 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.
78. Maslin K, Oliver E, Scally K, Atkinson J, Foote K, Venter C, et al. Nutritional adequacy of a cow's milk exclusion diet in infancy. *Clin Transl Allergy*. 2016; 6: 20.
79. Infante D, Tormo R. Risk of inadequate bone mineralization in diseases involving long-term suppression of dairy products. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2000; 30(3): 310-3.
80. Devlin J, Stanton RH, David TJ. Calcium intake and cows' milk free diets. *Arch Dis Child*. 1989; 64(8): 1183-4.
81. Rigo J, Salle BL, Picaud JC, Putet G, Senterre J. Nutritional evaluation of protein hydrolysate formulas. *Eur J Clin Nutr*. 1995; 49 Suppl 1: S26-38.
82. Neerven RJJV, Savelkoul H. Nutrition and allergic diseases. *Nutrients*. 2017; 9(7): E762.
83. Venter C, Arshad SH. Guideline fever: an overview of DRACMA, US NIAID and UK NICE guidelines. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2012; 12(3): 302-15.
84. Nocerino R, Granata V, Di Costanzo M, Pezzella V, Leone L, Passariello A, et al. Atopy patch tests are useful to predict oral tolerance in children with gastrointestinal symptoms related to non-IgE-mediated cow's milk allergy. *Allergy*. 2013; 68(2): 246-8.
85. Yavuz ST. Anaphylactic reactions to measles-mumps-rubella vaccine in three children with allergies to hen's egg and cow's milk. *Acta Paediatr*. 2011; 100(8): e94-6.
86. Kattan JD, Konstantinou GN, Cox AL, Nowak-Wegrzyn A, Gimenez S, Sampson HA, et al. Anaphylaxis to diphtheria, tetanus and pertussis vaccines among children with cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2011; 128(1): 215-8.
87. Parisi C, Smaldini PL, Gervasoni ME, Maspero JF, Docena GH. Hypersensitivity reactions to the Sabin vaccine in children with cow's milk allergy. *Clin Exp Allergy*. 2013; 43(2): 249-54.

88. 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(7): 628-40.
89. Echeverría Zudaire L, Ortigosa Del Castillo L, Alonso Lebrero E, Álvarez García FJ, Cortés Álvarez N, García Sánchez N, Martorell Aragonés A; en representación de la Sociedad Española de Inmunología Clínica, Alergología y Asma Pediátrica (SEICAP) y el Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría (CAV-AEP). Consensus position document on the child with an allergic reaction after vaccination or an allergy to vaccine components. *An Pediatr (Barc)*. 2015; 83(1): 63.e1-10.
90. Sicherer SH. Food protein-induced enterocolitis syndrome: case presentations and management lessons. *J Allergy Clin Immunol*. 2005; 115(1): 149.
91. Hwang JB, Sohn SM, Kim AS. Prospective follow-up oral food challenge in food protein-induced enterocolitis syndrome. *Arch Dis Child*. 2009; 94(6): 425.
92. Sánchez-García S, Cipriani F, Ricci G. Food Allergy in childhood: phenotypes, prevention and treatment. *Pediatr Allergy Immunol*. 2015; 26(8): 711-20.
93. Netting MJ, Campbell DE, Koplin JJ, Beck KM, McWilliam V, Dharmage SC, et al; Centre for Food and Allergy Research, the Australasian Society of Clinical Immunology and Allergy, the National Allergy Strategy, and the Australian Infant Feeding Summit Consensus Group. An Australian Consensus on Infant Feeding Guidelines to Prevent Food Allergy: Outcomes From the Australian Infant Feeding Summit. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017; 5(6): 1617-24.
94. Boyle RJ, Tang ML-K, Chiang WC, Chua MC, Ismail I, Nauta A, et al; on behalf of the PATCH study investigators. Prebiotic-supplemented partially hydrolysed cow's milk formula for the prevention of eczema in high-risk infants: a randomized controlled trial. *Allergy*. 2016; 71(5): 701-10
95. Osborn DA, Sinn JK, Jones LJ. Infant formulas containing hydrolysed protein for prevention of allergic disease and food allergy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017; (3): CD003664.
96. Morisset M, Aubert-Jacquín C, Soulaínés P, Moneret-Vautrin DA, Dupont C. A non-hydrolyzed, fermented milk formula reduces digestive and respiratory events in infants at high risk of allergy. *Eur J Clin Nutr*. 2011; 65(2): 175-83.
97. Ezaki S, Itoh K, Kunikata T, Suzuki K, Sobajima H, Tamura M. Prophylactic probiotics reduce cow's milk protein intolerance in neonates after small intestine surgery and antibiotic treatment presenting symptoms that mimics postoperative infection. *Allergol Int*. 2012; 61(1): 107-13.
98. Errázuriz G, Lucero Y, Ceresa S, Gonzalez M, Rossel M, Vives A. Clinical characteristics and management of infants less than 1-year-old suspected with allergy to cow's milk protein. *Rev Chil Pediatr*. 2016; 87(6): 449-54
99. 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): 647-53.e1-3.
100. Grimshaw K, Bryant T, Oliver E.M, 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*. 2016; 6: 1.