

Recomendaciones y algoritmos de práctica clínica de la

Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica

Alergia a los alimentos

Comité de Reacciones Adversas a Alimentos

Coordinadora: Montserrat Fernández Rivas

Secretario: Ernesto Enrique Miranda

Miembros: Joan Bartra Tomàs

Carlos Blanco Guerra

Belén de la Hoz Caballer

Ángel Ferrer Torres

Blanca E. García Figueroa

Eloína González Mancebo

M.^a Dolores Ibáñez Sandín

Marta Reche Frutos

Mónica Rodríguez Álvarez



seaic

Recomendaciones y algoritmos de práctica clínica de la

Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica

Alergia a los alimentos

Editores

Tomás Chivato Pérez

Presidente de la Sociedad Española
de Alergología e Inmunología Clínica

Ignacio Antepara Ercoreca

Vicepresidente de la Sociedad Española
de Alergología e Inmunología Clínica

Título original: Recomendaciones y algoritmos de práctica clínica de la Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica. Guía Alergia a alimentos

© 2010, SEAIC

© 2010, Equalmás 5, S. L.

ISBN Guía Alergia alimentos: 978-84-96989-50-4

ISBN obra completa: 978-84-96989-28-3

Depósito legal:

Realizado por:

Equalmás 5, S. L.

Pasaje de la Virgen de la Alegría, 14

28027 Madrid

<http://www.luzan5.es>



Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida ni transmitida en ninguna forma o medio alguno, electrónico o mecánico, incluyendo las fotocopias o las grabaciones en cualquier sistema de recuperación de almacenamiento de información, sin el permiso escrito de los titulares del *copyright*.

Índice

Alergia a los alimentos mediada por IgE 5

Joan Bartra Tomàs, Ernesto Enrique Miranda,
M.^a Dolores Ibáñez Sandín, Belén de la Hoz Caballer,
Montserrat Fernández Rivas

Alergia a los alimentos no mediada por IgE 11

Belén de la Hoz Caballer,
Carlos Hernando de Larramendi Martínez,
Ángel Ferrer Torres, Montserrat Fernández Rivas

Alergia a proteínas de la leche de vaca 17

Mónica Rodríguez Álvarez, Blanca E. García Figueroa,
Eloína González Mancebo, Marta Reche Frutos,
Belén de la Hoz Caballer, M.^a Dolores Ibáñez Sandín,
Montserrat Fernández Rivas

Prólogo

La población general percibe la alergia a los alimentos como un problema de salud importante y creciente, y, de hecho, la alergia a los alimentos es el quinto motivo de consulta en orden de frecuencia en nuestras consultas de Alergología, en las que, además, hemos duplicado la frecuencia de diagnóstico en poco más de una década según los resultados de *Alergológica*. Sin embargo, no disponemos en la actualidad de estudios epidemiológicos nacionales ni internacionales en los que se haya realizado un diagnóstico objetivo de la alergia a los alimentos y que nos permitan establecer fehacientemente la magnitud del problema. De los resultados de estudios previos se estima que la alergia a los alimentos puede afectar a un 2-4% de la población general y que es más frecuente en los niños, especialmente en los tres primeros años de vida, donde pudiera llegar al 8%. Si extrapolamos estos datos a la población española, el número de pacientes alérgicos en nuestro país estaría en torno a un millón. Además, la alergia a los alimentos reduce la calidad de vida del paciente afecto y de todo su entorno familiar, y tiene un notable impacto en su vida social, laboral y escolar, aspectos a tener en cuenta para apreciar la auténtica dimensión del problema.

Dentro de la alergia los alimentos se engloban todas las reacciones adversas de base inmunológica. Dentro de ellas, el grupo más amplio, mejor conocido y para el que hoy disponemos de mejores herramientas diagnósticas es el de las reacciones mediadas por anticuerpos IgE, al que se refiere el primer capítulo de este trabajo. En el segundo capítulo trataremos la alergia a los alimentos no mediada por IgE, y más específicamente las enfermedades gastrointestinales en ella englobadas. Son patologías de difícil diagnóstico y manejo, y en las que es frecuentemente necesario un abordaje multidisciplinar con la participación de alergólogos, gastroenterólogos y pediatras. Dentro de estas patologías se engloba la enfermedad celíaca, la única para la que tenemos marcadores diagnósticos, y patologías emergentes como la esofagitis eosinofílica. Por último, en el tercer capítulo trataremos la alergia a las proteínas de la leche de vaca, una de las alergias alimentarias más prevalentes y un modelo muy interesante en el que podemos identificar diferentes fenotipos clínicos asociados a distintos mecanismos inmunológicos subyacentes.

Esperamos que estos tres algoritmos elaborados por el Comité de Reacciones Adversas a los Alimentos de la SEAIC sean de ayuda para el diagnóstico y manejo de los pacientes con alergia a los alimentos.

Montserrat Fernández Rivas

Coordinadora del Comité de Reacciones Adversas a Alimentos

Alergia a los alimentos mediada por IgE

Joan Bartra Tomàs

Hospital Clínic. Barcelona

Ernesto Enrique Miranda

Hospital de Castellón. Castellón

M^a Dolores Ibáñez Sandín

Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid

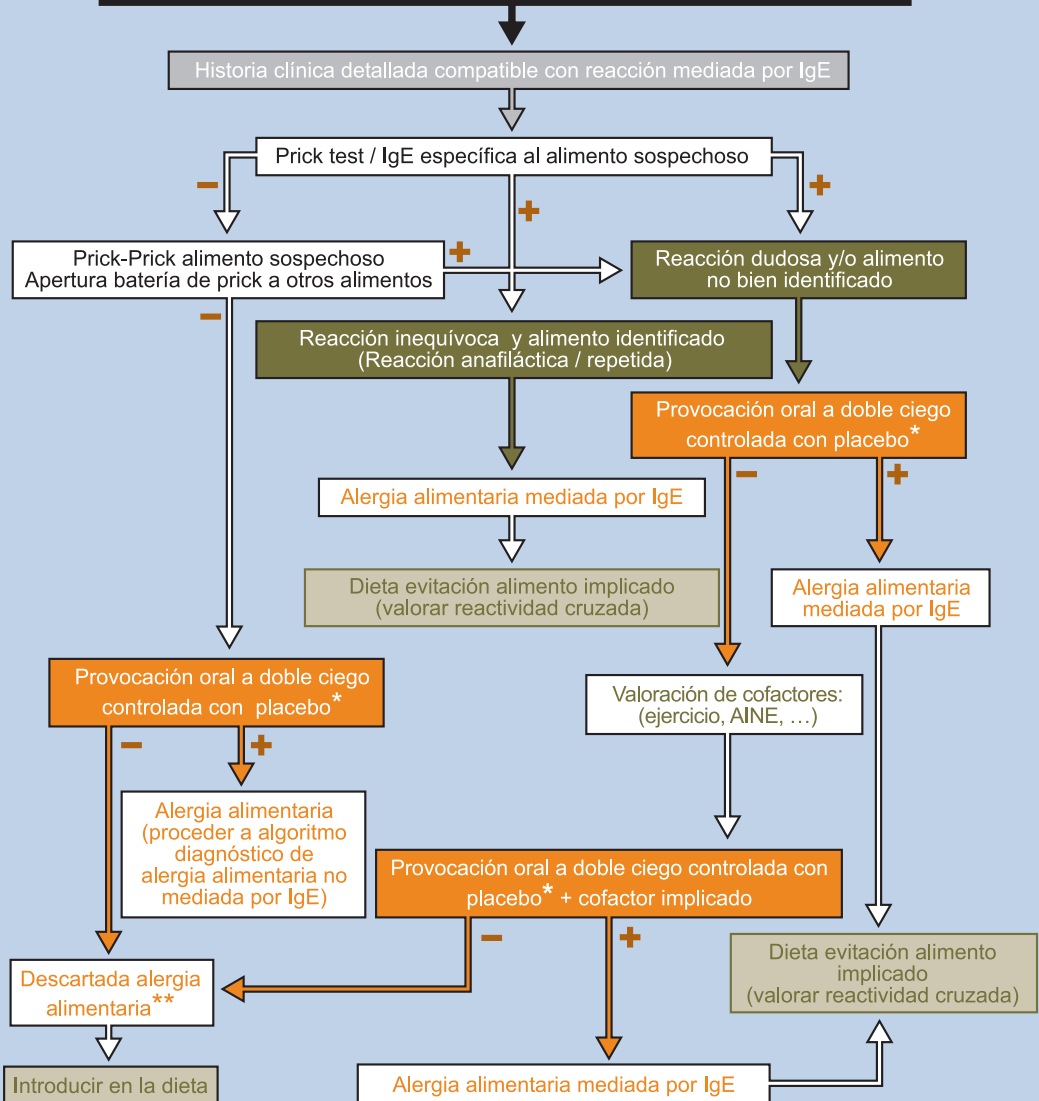
Belén de la Hoz Caballer

Hospital Universitario Ramón y Cajal. IRYCIS. Madrid

Montserrat Fernández Rivas

Hospital Clínic San Carlos. Madrid

Reacción adversa tras la ingestión de alimento en las 2 horas siguientes



*Provocación oral a doble ciego controlada con placebo (PODCCP):

- > Realizar provocación oral abierta (POA) en práctica clínica habitual. Si es dudosa o con síntomas sólo subjetivos, pasar a PODCCP.
- > Si la clínica referida es subjetiva o crónica, proceder a PODCCP.
- > En niños menores de 2 años proceder a POA, salvo que sea necesario ocultar el alimento a los padres.

**Descartada alergia alimentaria: posibilidad de falsos negativos por la dificultad de reproducir la situación.

Definición

La alergia alimentaria mediada por IgE comprende aquellas reacciones de hipersensibilidad por alimentos que se producen por un mecanismo inmunológico mediado por anticuerpos IgE específicos.

La prevalencia real de alergia a alimentos no está bien establecida, estimándose una cifra en nuestro medio en torno al 3-4% de la población general¹⁻³.

Cualquier alimento puede inducir reacciones alérgicas. Los alimentos que con más frecuencia producen alergia en niños son el huevo y la leche, y en los adultos las frutas, cacahuete y frutos secos^{1,4}.

Los alérgenos de los alimentos son aquellos antígenos (casi siempre proteínas) capaces de inducir una respuesta IgE. El subcomité de Nomenclatura de Alérgenos de la OMS/IUIS actualiza periódicamente un listado de alérgenos que se puede consultar en: www.allergen.org.

Fisiopatología

El desarrollo de la alergia alimentaria mediada por IgE tiene tres fases:

1. *Fase de sensibilización:* tras la absorción y procesamiento del alimento por las células presentadoras de antígeno y bajo la influencia de determinadas citocinas (IL-4, IL-13...) se produce una transformación del linfocito Th0 a Th2 para que el linfocito B pase a sintetizar IgE frente al antígeno. Esta fase de sensibilización puede ocurrir en la mucosa del tracto gastrointestinal, en la respiratoria y en la piel, bien por el propio alimento, bien por alérgenos inhalantes homólogos (por ejemplo, profilinas, homólogos de Bet v 1).
2. *Fase efectora:* con la exposición al alérgeno se produce su unión a la IgE específica fijada en la superficie de basófilos y mastocitos, con su consiguiente activación y liberación de mediadores que inducen los síntomas clínicos en diferentes órganos diana. Esta fase aguda puede ir seguida de una fase tardía caracterizada por una respuesta inflamatoria celular.
3. *Fase crónica:* resultado de la repetición de múltiples fases efectoras con el componente agudo y crónico donde se produce un estado de "hiperreactividad" intestinal al existir un aumento de la permeabilidad intestinal, estimulación de las terminaciones sensitivas intestinales, etc.

Manifestaciones clínicas

La información sobre las distintas formas de expresión clínica de la alergia a alimentos se obtiene a partir de los datos referidos por los pacientes o sus familiares y de la observación de los síntomas presentados en el curso de provocaciones orales. La gran mayoría de las reacciones aparecen dentro de las 2 horas postingestión.

Las manifestaciones clínicas se agrupan en:

- > *Síntomas cutáneos*: la piel es un órgano diana muy frecuentemente afectado en la alergia alimentaria mediada por IgE. La urticaria aguda con o sin angioedema es la forma clínica más frecuente. También se puede producir urticaria de contacto.
- > *Síndrome de alergia oral*: es la aparición de prurito orofaríngeo inmediato a la ingestión de un alimento, con o sin lesiones peribucales y/o ligero edema de labio.
- > *Síntomas digestivos*: los síntomas digestivos incluyen náuseas, vómitos, diarrea y dolor abdominal. La intensidad es variable y pueden aparecer síntomas digestivos más inespecíficos como meteorismo, dispepsia, alteración del ritmo intestinal.
- > *Síntomas respiratorios*: es raro observar rinitis o broncoespasmo de forma aislada como manifestación de alergia a alimentos, pero se observan con frecuencia en el contexto de reacciones sistémicas.
- > *Anafilaxia*: las reacciones alérgicas graves de instauración rápida y potencialmente mortales se observan con cierta frecuencia en la alergia alimentaria mediada por IgE, la cual es una de las principales causantes de reacciones anafilácticas^{5,6} (nivel de evidencia C).

Procedimientos diagnósticos

Al abordar el diagnóstico de la alergia alimentaria mediada por IgE es necesario tener en cuenta que:

- > El diagnóstico es fundamentalmente clínico y se basa en la historia clínica⁷.
- > No existe una sintomatología patognomónica.
- > El elemento diagnóstico principal es la secuencia temporal entre la ingestión de un alimento y la aparición de una clínica compatible, sin existir otros elementos de confusión (por ejemplo, fármacos)⁷.
- > La tolerancia posterior al alimento descarta la alergia al mismo, aunque en algunas ocasiones el paciente precisa de un cofactor asociado (ejercicio, antiinflamatorios no esteroideos, alcohol, etc.) para expresar la alergia ali-

mentaria^{6,8}, por lo que en estas situaciones la tolerancia posterior del alimento en ausencia del cofactor no descarta su alergia.

Las pruebas cutáneas en prick y las determinaciones de IgE específica en suero permiten detectar la presencia de IgE específica frente al alimento, pero no indican la relevancia clínica del mismo. El prick test es actualmente el método de elección. Si se obtiene una prueba cutánea negativa y la historia es sugestiva, se tiene que realizar un prick test con el alimento fresco (prick-prick)¹.

La determinación de IgE específica frente a alérgenos individuales (diagnóstico molecular o diagnóstico por componentes) permite identificar alérgenos marcadores de sensibilización primaria y evaluar patrones de reactividad cruzada^{9,10}.

La prueba de provocación oral a doble ciego controlada por placebo (PODCCP) es el *gold standard* en el diagnóstico de la alergia a alimentos (nivel de evidencia A)^{1,11}. Es el método de elección para protocolos científicos, para síntomas subjetivos y para reacciones tardías o síntomas crónicos.

La prueba de provocación oral abierta (POA) se debe realizar tras una PODCCP negativa para obtener un diagnóstico definitivo. Puede ser la primera aproximación cuando existe una probabilidad alta de que la provocación sea negativa y es la primera aproximación en la práctica clínica habitual, sobre todo en niños pequeños.

Tratamiento del paciente

La completa evitación de los alérgenos responsables constituye el primer paso en el tratamiento de una alergia alimentaria ya confirmada, y es el único tratamiento etiológico hoy disponible. Se debe evitar el alimento(s) implicado(s) en reacciones y puede ser necesario retirar de la dieta otros alimentos que tengan reactividad cruzada (nivel de evidencia D).

La dieta de exclusión del alimento o los alimentos al que el paciente es alérgico supone, especialmente para alimentos muy habituales o muy ubicuos (potenciales alérgenos ocultos) en nuestra dieta, un importante trastorno psicosocial para el paciente y su entorno (nivel de evidencia C), así como un posible déficit nutricional cuando están implicados varios grupos de alimentos.

En los últimos años se han desarrollado protocolos de inducción oral de tolerancia o inmunoterapia para tratar alergias persistentes y graves en niños alérgicos a leche y huevo. Estos protocolos han demostrado ser eficaces aunque no están exentos de riesgo (nivel de evidencia B).

Para el tratamiento de las reacciones agudas se aplicará el protocolo de tratamiento sintomático adecuado a la gravedad y tipo de clínica, independientemente del alimento implicado en la reacción.

Bibliografía

1. Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2010; 125: S116-25.
2. Rona RJ, Keil T, Summers C, Gislason D, Zuidmeer L, Sodergren E, et al. The prevalence of food allergy: a meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol*. 2007; 120: 638-46.
3. Zuidmeer L, Goldhahn K, Rona RJ, Gislason D, Madsen C, Summers C, et al. The prevalence of plant food allergies: a systematic review. *J Allergy Clin Immunol*. 2008; 121: 1210-8.
4. Fernández Rivas M. Food allergy in *Alergológica-2005*. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2009; 19 Suppl 2: 37-44.
5. Lieberman P. Epidemiology of anaphylaxis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2008; 8: 316-20.
6. Moneret-Vautrin DA, Latache C. Drugs as risk factors of food anaphylaxis in adults: a case-control study. *Bull Acad Natl Med*. 2009; 193: 351-62.
7. American College of Allergy, Asthma, & Immunology. Food allergy. A practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2006; 96: S1-68.
8. Beaudouin E, Renaudin JM, Morisset M, Codreanu F, Kanny G, Moneret-Vautrin DA. Food-dependent exercise-induced anaphylaxis -update and current data. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2006; 38: 45-51.
9. Steckelbroeck S, Ballmer-Weber BK, Vieths S. Potential, pitfalls, and prospects of food allergy diagnostics with recombinant allergens or synthetic sequential epitopes. *J Allergy Clin Immunol*. 2008; 121: 1323-30.
10. Lidholm J, Ballmer-Weber BK, Mari A, Vieths S. Component-resolved diagnostics in food allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2006; 6: 234-40.
11. Bindslev-Jensen C, Ballmer-Weber BK, Bengtsson U, Blanco C, Ebner C, Hourihane J, et al. Standardization of food challenges in patients with immediate reactions to foods - position paper from the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *Allergy* 2004; 59: 690-7.

Alergia a los alimentos no mediada por IgE

Belén de la Hoz Caballer

Hospital Clínico Universitario Ramón y Cajal. IRYCIS. Madrid

Carlos Hernando de Larramendi Martínez

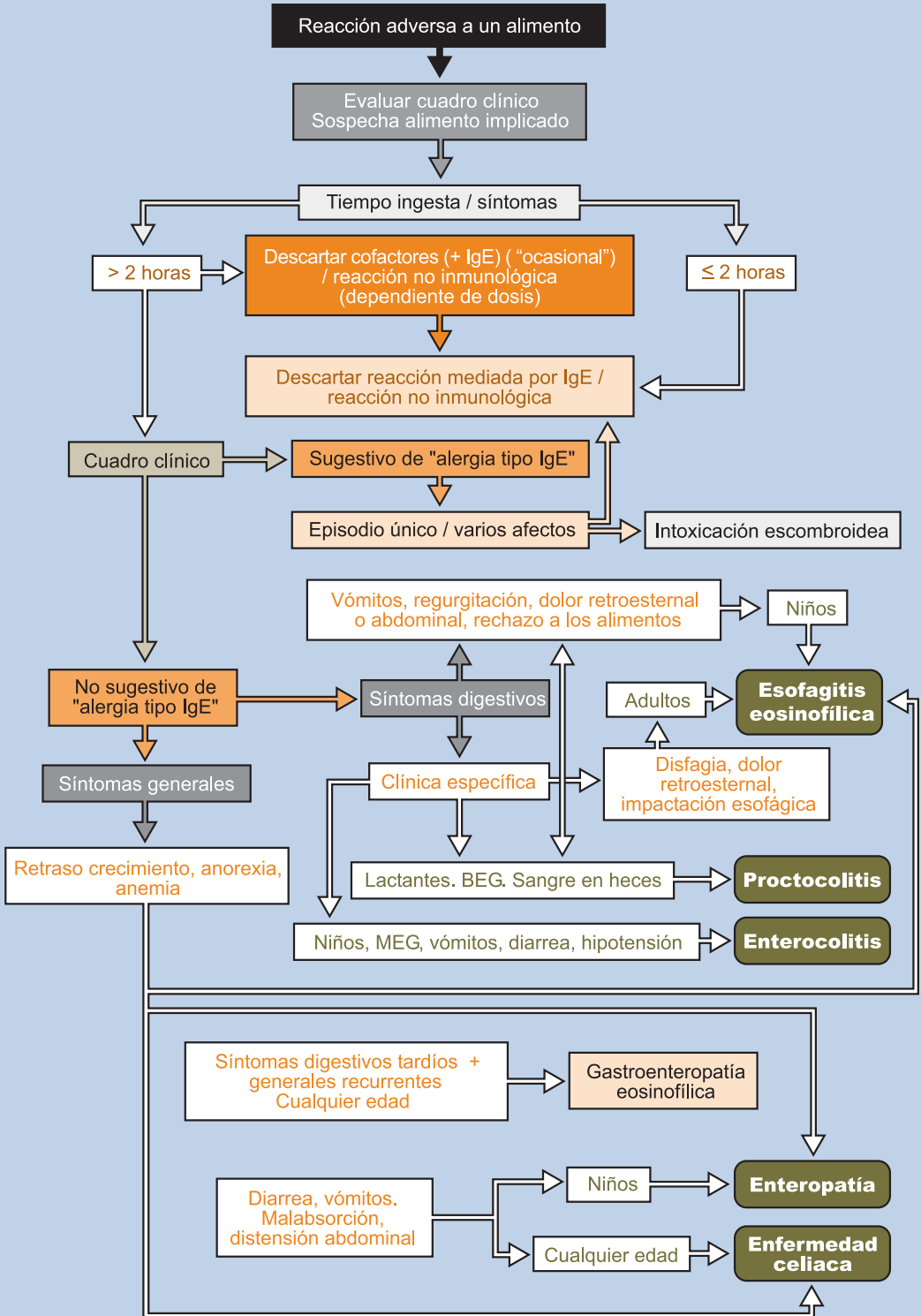
Hospital Marina Baixa. La Vila Joiosa

Ángel Ferrer Torres

Hospital Vega Baja. Orihuela

Montserrat Fernández Rivas

Hospital Clínico San Carlos. Madrid



Definiciones y clasificación

Se ha propuesto una clasificación de la alergia a alimentos, según los mecanismos implicados, en alergia mediada por IgE y no mediada por IgE^{1,2} (tabla I). En la alergia no mediada por IgE se agrupan las reacciones derivadas de la ingestión de un alimento, que se caracterizan por ser reproducibles y en cuyos mecanismos patogénicos existe o se sospecha una reacción inmunológica no inmediata. En el algoritmo que presentamos se desarrollarán las manifestaciones gastrointestinales de la alergia a los alimentos no mediada por IgE.

Entidades clínicas

Enfermedades gastrointestinales alérgicas eosinofílicas

Son un grupo muy heterogéneo de entidades clínicas caracterizadas por la presencia de un infiltrado rico en eosinófilos, que afecta a una o varias partes del tracto digestivo, sin que pueda demostrarse una causa conocida de eosinofilia tisular³. La presentación clínica depende del segmento del tubo digestivo afecto^{3,4}. Se consideran de mecanismo inmunológico mixto (tabla I).

Alergia a proteínas de la dieta no mediada por IgE

Grupo de entidades clínicas en las que los mecanismos inmunológicos implicados son reacciones tipo IV mediadas por linfocitos T. En la tabla II se recogen las entidades clínicas y las herramientas de diagnóstico^{5,6} (nivel de evidencia C, salvo para la celiaca, donde la evidencia es A).

Algoritmo de diagnóstico

La historia clínica supone una herramienta fundamental para el diagnóstico de estas entidades. Aunque presentan síntomas y signos comunes, los patrones clínicos y el curso evolutivo pueden permitir su distinción en la clínica. Los criterios fundamentales para considerar una reacción a un alimento como no mediada por IgE son el intervalo (mayor de 2 horas, aunque pueda haber solapamientos) y los síntomas. En las tablas I y II se muestran las principales pruebas de diagnóstico según la entidad clínica.

Las pruebas cutáneas, en punción cutánea (prick) y epicutáneas (parche), así como las pruebas *in vitro* y, por último, la exclusión del alimento de la dieta y posterior provocación oral controlada son las herramientas para llevar a cabo el diagnósti-

Tabla I. Diagnóstico de las enfermedades alérgicas por alimentos no mediadas por IgE y comparación con las mediadas por IgE¹⁻⁷

AFECTACIÓN	ENTIDAD	HC*	PC**	AC. ESPECÍFICOS	DE	PO***	BIOPSIA
Mediadas por IgE							
	SAO, urticaria, anafilaxia	X	Prick	IgE específica	X	X	
Mecanismo mixto: IgE y celular							
Cutánea	Dermatitis atópica	X	Prick ¿Parches?	IgE específica	X	X	
Digestiva	Esofagitis/gastroenteritis eosinofílica	X	Prick Parches	IgE específica	X	X	Endoscopia + biopsia
Respiratoria	Asma	X	X	X	X	X	
Mecanismo celular							
Cutánea	Dermatitis de contacto	X	Parches				
	Dermatitis herpetiforme	X		IgA/IgA anti gliadina y antitransglutaminasa			Biopsia cutánea ± endoscopia ± biopsia
Digestiva	Proctocolitis/Enterocolitis inducida por proteínas	X	X (negativos)	IgE específica (negativa)	X	X (observación > 72 h)	Endoscopia ± biopsia
	Enteropatía inducida por proteínas	X			X		Endoscopia + biopsia
	Enfermedad celiaca	X		IgA/IgA anti gliadina y antitransglutaminasa	X		Endoscopia + biopsia

HC: historia clínica; PC: prueba cutánea: por punción (prick)/epicutánea (parche); DE: dieta de eliminación; PO: provocación oral. *La historia clínica es de máxima utilidad en todas las patologías. Serán necesarios estudios adicionales para excluir otras entidades que suponen un diagnóstico diferencial. Estudio de absorción. Análisis de heces (hematíes, leucocitos, eosinófilos). ** Pruebas epicutáneas no estandarizadas para las entidades digestivas. *** La necesidad de conocer con exactitud el alimento implicado se establece según el momento de evolución, necesidades nutricionales, diagnóstico diferencial, etc.

co. La metodología es la misma para individuos de cualquier edad y su rentabilidad diagnóstica similar en todas las edades, pero hay que tener en cuenta el momento evolutivo de la enfermedad.

Hasta la fecha no hay evidencia de la utilidad de la medición de anticuerpos específicos de clase IgG o IgG₄, de la determinación de inmunocomplejos o de pruebas de activación de linfocitos.

La dieta de eliminación debe prolongarse 1 o 2 semanas en caso de enterocolitis y colitis y hasta 12 semanas en otras entidades, pero no hay un acuerdo de cuánto es el tiempo razonable de retirada del alimento.

Tabla II. Aspectos clínicos de la alergia a alimentos no mediada por IgE³⁻⁶

ENTIDAD	EDAD	SÍNTOMAS Digestivos/generales	DIAGNÓSTICO	ALIMENTO*	SEGUIMIENTO	CURSO
Esofagitis eosinofílica	Cualquiera Muy rara en lactantes	Niños: vómitos, regurgitación, rechazo del alimento, pérdida de peso Adolescentes y adultos: disfagia, atragantamiento, impactación. 50% alergia respiratoria	Endoscopia y biopsia seriada de esófago DE y reintroducción	Leche de vaca, huevo Cualquiera	Evaluación de tratamiento	Desconocido
Enteropatía	Variable 0-2 a	Diarrea, vómitos, distensión abdominal, esteatorrea, anorexia, pérdida de peso, malabsorción	Endoscopia y biopsia intestinal DE: respuesta clínica	Leche de vaca, soja, cereales, huevo, pescado	PO	Resolución 2 a
Enterocolitis	1 d-1a Niños mayores	Diarrea, vómitos tardíos, pérdida de peso, anemia	DE: resolución de síntomas en 24-72 h	Leche de vaca, soja, arroz, trigo, pollo, pescado, frutos secos	PO: positiva vómitos (1-4 h), diarrea (5-8 h), hipotensión (15%)	Resolución 2 a leche Pescado y soja más tarde
Proctocolitis	1 d-6m	Heces con sangre (escasa), moco. Buen estado general	DE: respuesta Endoscopia y biopsia si persiste la clínica	Leche de vaca, soja (60% lactancia materna exclusiva)	PO	Resolución primer año
Enfermedad celíaca	Cualquier edad al ingerir gluten en la dieta	Heces con sangre (escasa), moco, anemia, falta de medro Puede ser silente	Anticuerpos antiendomiso y antitransglutaminasa Endoscopia y biopsia intestinal, HLA-DQ2/DQ8	Gluten (trigo, cebada, centeno)	Revisiones habituales	Toda la vida

* Alimentos más frecuentemente implicados en las publicaciones.

HC: historia clínica; DE: dieta de eliminación; PO: provocación oral; d: día; m: mes; a: año; h: hora.

La endoscopia digestiva y biopsia va a ser necesaria en la mayoría de los casos. En la esofagitis eosinofílica (EE) el criterio diagnóstico más aceptado es histológico, definido por la infiltración eosinofílica de la pared del esófago (más de 20 eosinófilos/campo en microscopia de alta resolución, en ausencia de reflujo gastroesofágico) (nivel de evidencia A)⁷. La implicación del alimento requiere una eliminación del mismo durante 8 a 12 semanas, la desaparición del infiltrado y posterior reintroducción del alimento con reaparición de la clínica y de la infiltración eosinofílica en la biopsia (nivel de evidencia C). Estas dietas de eliminación pueden ser muy extensas y mal toleradas cuando ni la clínica ni las pruebas cutáneas son concluyentes.

Para el diagnóstico diferencial con enfermedades anatómicas, metabólicas, infecciosas o inflamatorias puede ser necesario realizar una serie de pruebas complementarias.

Tratamiento

Consiste en la identificación del antígeno y su retirada de la dieta. La retirada indiscriminada de alimentos se considera una mala práctica. El momento de reintroducción de la proteína no es fácil de determinar ya que no existen marcadores específicos que indiquen la tolerancia del alimento implicado.

La realización de una prueba de provocación oral con tolerancia del alimento será la que determine la resolución de la enteropatía. En la enfermedad celiaca el tratamiento y manejo terapéutico está bien establecido⁶ (nivel de evidencia A). En la EE la eliminación de los alimentos identificados tras un riguroso estudio ha demostrado ser eficaz en niños (evidencia B) y existe alguna experiencia positiva en adultos⁷. Además, el tratamiento con fluticasona deglutida es eficaz en el control de síntomas y remisión histológica, si bien reaparecen los síntomas tras la retirada del fármaco (nivel de evidencia A en niños y B en adultos)^{7,8}.

Bibliografía

1. Johansson SGO, Hourihane JO'B, Bousquet J, Brujijnzeel-Koomen C, Dreborg S, Haahtela T, et al. A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy*. 2001; 56: 813-24.
2. Sampson HA. Update on food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2004; 113: 805-19.
3. Rothenberg ME. Eosinophilic gastroenteropathies. En: Middleton's Allergy. Principles and Practice. Philadelphia: Elsevier Inc.; 2009: 879-93.
4. Bischoff SC. Food allergy and eosinophilic gastroenteritis and colitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2010, 10: 238-45.
5. De la Hoz B, Ibáñez MD, Camarero C, Martínez MJ, Diéguez MC. Reacciones no mediadas por IgE frente a alimentos. En: Peláez A, Dávila I, editores. *Tratado de Alergología*. Madrid: Ergon; 2007. p. 991-1006.
6. Hill ID, Dirks MH, Liptak GS, Colletti RB, Fasano A, Guandalini S, et al. Guideline for the diagnosis and treatment of celiac disease in children: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2005; 40: 1-19.
7. Furuta GT, Liacouras CA, Collins MH, Gupta SK, Justinich C, Putnam PE, et al. Eosinophilic esophagitis in children and adults: A systematic review and consensus recommendations for diagnosis and treatment. *Gastroenterology*. 2007; 133: 1342-63.
8. Helou EF, Simonson J, Arora AS. 3-yr-follow-up of topical corticosteroid treatment for eosinophilic esophagitis in adults. *Am J Gastroenterol*. 2008; 103: 2194-9.

Alergia a proteínas de la leche de vaca

Mónica Rodríguez Álvarez

Hospital Clínico San Carlos. Madrid

Blanca E. García Figueroa

Hospital Virgen del Camino. Pamplona

Eloína González Mancebo

Hospital de Fuenlabrada. Fuenlabrada

Marta Reche Frutos

Hospital Infanta Sofía. San Sebastián de los Reyes

Belén de la Hoz Caballer

Hospital Universitario Ramón y Cajal. IRYCIS. Madrid

M^a Dolores Ibáñez Sandín

Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid

Montserrat Fernández Rivas

Hospital Clínico San Carlos. Madrid

Reacción adversa en posible relación con ingesta de leche de vaca

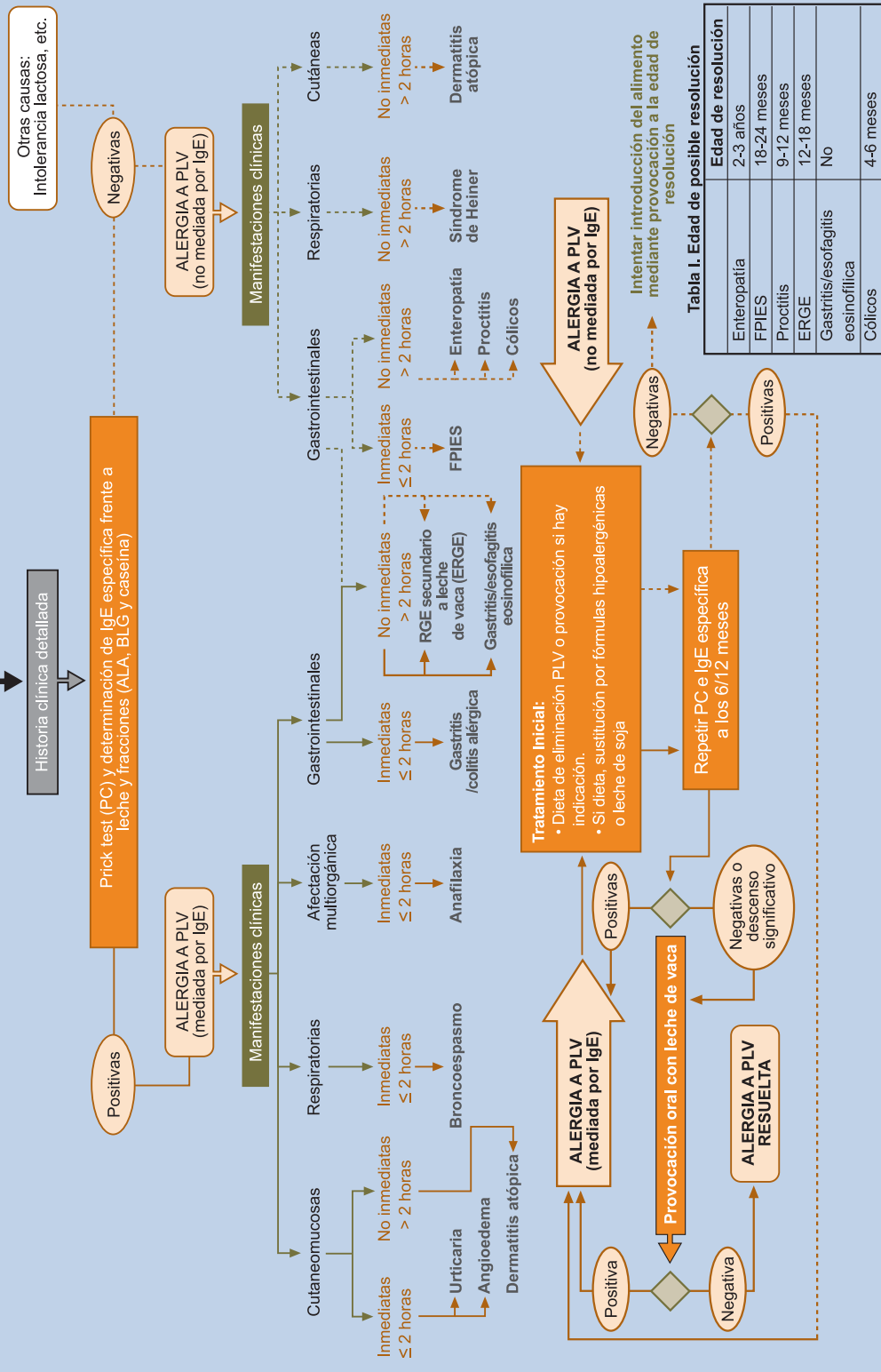


Tabla I. Edad de posible resolución

Entropatía	Edad de resolución
Enteropatía	2-3 años
FPIES	18-24 meses
Proctitis	9-12 meses
ERGE	12-18 meses
Gastritis/esofagitis eosinofílica	No
Cólicos	4-6 meses

La prevalencia de la alergia a las proteínas de leche de vaca (APLV) varía en los diferentes estudios entre el 1,2% al 17% de la población¹. Dentro de esta patología existen tres grandes entidades: la alergia mediada por IgE, la alergia no mediada por IgE y patologías que pueden estar mediadas o no por IgE. El diagnóstico de sospecha se basa en la relación cronológica entre la aparición de las manifestaciones clínicas y la ingesta de la leche²⁻⁴. Ante la sospecha de APLV el primer paso consiste en investigar la presencia de IgE específica frente a leche de vaca y/o sus fracciones (alfa-lactoalbúmina [ALA], beta-lactoglobulina [BLG] y caseína) mediante la realización de pruebas cutáneas en prick (PC) y determinaciones de IgE específica sérica.

Características clínicas de las reacciones producidas por leche de vaca

Reacciones mediadas por IgE (detección de IgE en prueba cutánea y/o suero)

	EDAD DE APARICIÓN	PERIODO DE LATENCIA	MANIFESTACIONES CLÍNICAS
Reacciones mediadas por IgE	1 ^{er} -2 ^o trimestre (de forma coincidente con la introducción de lactancia artificial)	< 2 horas	Prurito, urticaria, angioedema Rinoconjuntivitis, edema laríngeo, broncoespasmo Náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea Hipotensión, síncope, disminución del nivel de conciencia, estado confusional Anafilaxia

Reacciones no mediadas por IgE (no se detecta IgE específica)

	EDAD	PERIODO DE LATENCIA	MANIFESTACIONES CLÍNICAS
Enteropatía	Primeros meses de vida	Curso insidioso Horas o días	Diarrea crónica, vómitos, dolor abdominal, edema, signos de malnutrición, retraso ganancia ponderoestatural
Enterocolitis (FPIES)	Primeros meses	Agudo 2-4 horas Lactancia artificial	Vómitos, afectación del estado general, hipotensión, con/sin diarrea Posibilidad de shock
Proctitis	2-8 semanas o primer año	Curso insidioso Lactancia materna	Sangre en heces Buena ganancia ponderoestatural
Síndrome de Heiner	2-20 meses	Inicio de lactancia artificial	Tos crónica persistente, diarrea, alteración del crecimiento
Cólico del lactante	1 ^{er} trimestre	Horas o días	Paroxismo, llanto inconsolable tras la toma

Reacciones que pueden estar o no mediadas por IgE (mecanismo mixto)

	EDAD	PERIODO DE LATENCIA	MANIFESTACIONES CLÍNICAS
Dermatitis atópica	Primeros 6 meses / cualquiera	Horas o días	Piel: eccema
Reflujo gastroesofágico (ERGE)	Primeros meses	Horas o días	Regurgitación intensa Poca cantidad en las tomas. Rechazo
Esofagitis y gastritis eosinofílica	Cualquiera	Insidioso	Vómitos posprandiales, RGE, dolor, disfagia, impactación esofágica, diarrea, anorexia

Diagnóstico

Reacciones mediadas por IgE

Una historia clínica compatible, con aparición de las manifestaciones clínicas inmediatas (≤ 2 horas) tras la ingestión de leche y detección de IgE específica en PC y/o sérica será suficiente para establecer el diagnóstico de sospecha.

Reacciones no mediadas por IgE y reacciones que pueden ser mediadas o no por IgE

El diagnóstico se basa en la historia clínica compatible, exclusión de otras posibles causas como responsables de los síntomas que presenta el paciente, hallazgos de laboratorio compatibles con cada una de las entidades clínicas y mejoría de la clínica con la dieta de eliminación.

Los hallazgos en los exámenes complementarios que diferencian cada entidad son:

- > Enteropatía: puede observarse anemia y/o hipoproteinemia. La anatomía patológica (AP) muestra linfocitosis con predominio de eosinófilos. El diagnóstico diferencial (DD) se hará con intolerancia a la lactosa, enfermedad celíaca, giardiasis y enteropatía de otro origen.
- > Enterocolitis (FPIES, *food protein induced enterocolitis syndrome*): puede observarse hipoalbuminemia, metahemoglobinemia y acidosis. La AP es inespecífica. El DD se hará con sepsis, gastroenteritis aguda, alteraciones del metabolismo, malrotación e invaginación intestinal.
- > Proctitis: puede observarse anemia. DD con fisuras, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedades granulomatosas y pólipos. La biopsia sólo está indicada en ausencia de mejoría con la dieta.

- > ERGE: en la pHmetría se observa disminución progresiva y mantenida del pH tras la toma. DD con esofagitis eosinofílica y reflujo gastroesofágico (RGE) no inducido por leche.
- > Gastritis y esofagitis eosinofílica: puede observarse eosinofilia. En la AP aparece característicamente infiltración de la pared del tracto digestivo por eosinófilos y el DD con RGE y candidiasis.
- > Síndrome de Heiner: anemia, hipoproteïnemia, hemosiderosis e infiltrados pulmonares cambiantes.

Tratamiento

Fase aguda

Tratamiento sintomático de cada una de las manifestaciones clínicas presentes en el momento de la reacción:

- > Anafilaxia⁵: adrenalina 1:1.000 (recomendación A) por vía intramuscular (recomendación B), en dosis de 0,01 mg/kg sin pasar de 0,5 mg. En caso de necesidad la dosis se puede repetir a los 15-20 minutos. Se prescribirá dispositivo de autoinyección de adrenalina al alta (recomendación C).
- > Broncoespasmo: salbutamol inhalado (4 *puffs* con cámara) o nebulizado (0,03 ml/kg de peso; máx 1 ml) diluido en 2-3 cc de suero salino fisiológico (SSF). Oxigenoterapia: FiO₂ 50-100% 10-15 l/min.
- > Clínica mucocutánea: dexclorfeniramina (recomendación D) intravenosa lenta o intramuscular (6 m-6 años: 2,5 mg; 6-12 años: 5 mg; > 12 años: 10 mg). Hidrocortisona o metilprednisolona (recomendación D) intravenosa o intramuscular en dosis de 1-2 mg/kg
- > Hipotensión: SSF (20 ml/kg) en bolo, repitiendo cada 5-10 minutos hasta normalizar la TA.

Tratamiento tras el diagnóstico

Se establecerá dieta de eliminación de PLV (recomendación A), para lo cual se enseñará a comprobar e interpretar el etiquetado de alimentos compuestos.

Como sustitutivo se utilizará lactancia materna o fórmulas con alto grado de hidrólisis, y en aquellos pacientes en los que persista la clínica a pesar de éstas se utilizarán fórmulas elementales a base de aminoácidos. Las fórmulas de soja pueden ser una opción válida en mayores de 6 meses salvo en la enteropatía.

Para las situaciones especiales como:

- > FPIES: generalmente precisan dieta elemental.
- > Proctocolitis: durante la lactancia materna, dieta de eliminación de leche a la madre.
- > Dermatitis atópica (DA): dieta de eliminación durante 2-4 semanas del lactante y/o la madre en caso de lactancia materna. Si mejora la clínica cutánea se debe reintroducir el alimento mediante provocación oral (PO), para comprobar exacerbación de las lesiones de DA.

Manejo de la APLV

En el momento actual el manejo de la APLV se basa en identificar el momento idóneo para la reintroducción del alimento mediante PO, puesto que la APLV es superada de forma espontánea por un alto porcentaje de los pacientes en un tiempo variable durante la infancia (hasta el 80% antes de los 4 años) pasando posteriormente a considerarse alergia persistente a PLV^{6,7}.

Se realizarán revisiones a los 6 meses tras el diagnóstico y posteriormente de forma anual. En las revisiones se preguntará si ha habido transgresiones o ingesta accidental del alimento y la clínica asociada, se repetirán PC e IgE específica sérica y se valorará la indicación de PO.

La PO abierta tiene una tasa de falsos positivos de entre un 27% y un 70%. La provocación doble ciego controlada con placebo es el *gold standard* (nivel de evidencia A)⁸⁻¹⁰ aunque la mayoría de los autores recomiendan realizarla en simple ciego.

Indicaciones de la PO en pacientes con sospecha o diagnóstico de APLV mediada por IgE (recomendación D):

- > Al diagnóstico en pacientes menores de 2 años que presenten cifras de IgE inferiores a 2,5 kU/l¹¹.
- > Cuando haya dudas o contradicciones entre el estudio alérgico de PC e IgE sérica y/o la historia clínica tanto en el momento del diagnóstico como a lo largo del seguimiento, para confirmar tolerancia en sensibilizaciones asintomáticas.
- > Cuando en el seguimiento se objetive una disminución de la IgE específica del 50% respecto a la previa (una tendencia a disminuir es suficiente para algunos autores)¹².
- > Previo al inicio del tratamiento de desensibilización.

Indicaciones de la PO en pacientes diagnosticados de APLV no mediada por IgE (recomendación D): se intentará reintroducir el alimento según las recomendaciones de la tabla I del algoritmo.

Contraindicaciones absolutas de la PO:

- > Reacción tras la ingesta del alimento, moderada o grave en el mes anterior.
- > Contraindicaciones para el uso de adrenalina.

Inducción de tolerancia oral en APLV: Varios trabajos publicados en los últimos años han demostrado que la inducción de tolerancia resulta un tratamiento útil y prometedor en pacientes con APLV, especialmente en aquellos con un fenotipo de alergia persistente (recomendación C). No obstante, dado que es un proceso no exento de riesgos, la inducción de tolerancia debe contemplarse en el momento actual no como parte de la práctica clínica habitual sino como una posibilidad de tratamiento alternativo que debe realizarse siempre en centros con experiencia y la dotación necesaria para su adecuado manejo (recomendación D)¹³⁻¹⁵.

Bibliografía

1. Rona RJ, Keil T, Summers C, Gislason D, Zuidmeer L, Sodergren E, et al. The prevalence of food allergy: a meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol.* 2007; 120: 638-46.
2. Kneepkens CMF, Meijer Y. Clinical practise. Diagnosis and treatment of cow's milk allergy. *Eur J Pediatr.* 2009; 168: 891-6.
3. Sporik R, Henderson J, Hourihane JOB. Clinical Immunology Review series: An approach to the patient with allergy in childhood. *Clin Exp Immunol.* 2009; 155: 378-86.
4. Allen KJ, Davidson GP, Day AS, Hill DJ, Kemp AS, Peake JE, et al. Management of cow's milk protein allergy in infants and young children: an expert panel perspective. *J Paediatr Child Health.* 2009; 45: 481-6.
5. Cardona Dahl V, Cabañes Higuero N, Chivato Pérez T, Guardia Martínez P, Fernández Rivas M, De la Hoz Caballer B, et al. Guía de Actuación en AnafilAXIA: Galaxia. SEAIC, Octubre 2009.
6. Skripak JM, Matsui EC, Mudd K, Word RA. The natural history of IgE-mediated cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2007; 120: 1172-7.
7. Saarinen KM, Pelkonen AS, Mäkelä MJ, Savilahti E. Clinical course and prognosis of cow's milk allergy are dependent on milk-specific IgE status. *J Allergy Clin Immunol.* 2005; 116: 869-75.
8. Bindslev-Jensen C, Ballmer-Weber BK, Bengtsson U, Blanco C, Ebner C, Hourihane J, et al. Standardization of food challenges in patients with immediate reactions to foods.

Position paper from the EAACI. *Allergology and Clinical Immunology Allergy*. 2004; 59: 690-7. Review

9. Nowak-Węgrzyn A, Assa'ad AH, Bahna SL, Bock SA, Sicherer SH, Teuber SS. Work Group report: Oral food challenge testing. *J Allergy Clin Immunol*. 2009; 123 Suppl 6: 365-83.
10. Niggemann B, Beyer K. Pitfalls in double-blind, placebo-controlled oral food challenges. *Allergy*. 2007; 62: 729-32.
11. García-Ara MC, Boyano-Martínez MT, Díaz-Pena JM, Martín-Muñoz MF, Martín-Esteban M. Cow's milk-specific immunoglobulin E levels as predictors of clinical reactivity in the follow-up of the cow's milk allergy infants. *Clin Exp Allergy*. 2004; 34: 866-70.
12. Shek LP. Determination of food specific IgE levels over time can predict the development of tolerance in cow's milk and hen's egg allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2004; 114: 387-91.
13. Beyer K, Wahn U. Oral immunotherapy for food allergy in children. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2008; 8: 553-6.
14. Skripak JM, Wood RA. Mammalian milk allergy: avoidance strategies and oral desensitization. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2009; 9: 259-64.
15. Skripak JM, Nash SD, Rowley H, Brereton NH, Oh S, Hamilton RG, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of milk oral immunotherapy for cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2008; 122: 1154-60.

