

Concurso

Internacional de Casos Clínicos sobre el uso de fórmulas infantiles en situaciones fisiológicas y patológicas

**ALERGIA A LAS PROTEÍNAS DE LA LECHE DE VACA:
FÓRMULAS ELEMENTALES**

Comité científico:

Dr. Luis Carlos Blesa Baviera
Centro de Salud Serrera II (Valencia, España)

Dr. Francisco Javier Martín Carpi
Hospital Sant Joan de Déu (Barcelona, España)

Dra. Nancy Muñoz Rosales
Hospital del Niño, Dr. Francisco de Icaza Bustamante (Guayaquil, Ecuador)

Dr. Ali El Sanousi
Hospital Príncipe Salman (Riad, Arabia Saudí)





© Saned 2024

Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación podrá ser reproducida, almacenada o transmitida en cualquier forma ni por cualquier procedimiento electrónico, mecánico, de fotocopia, de registro o de otro tipo sin el permiso de los Editores.

Sanidad y Ediciones, S.L.

gruposaned@gruposaned.com

Bravo Murillo, 101, 9ª. 28020 Madrid.

Tel.: 91 749 95 00 - Fax: 91 749 95 01

Carrer Frederic Mompou, 4A, 2º, 2ª. 08960 Sant Just Desvern. Barcelona.

Tel.: 93 320 93 30 - Fax: 93 473 75 41

ISBN: 978-84-19336-88-0

Coordinadora científica:

Dra. Alicia Santamaría Orleans

Área de Comunicación Científica. Laboratorios Ordesa S.L.



Casos Clínicos

ALERGIA A LAS PROTEÍNAS DE LA LECHE DE VACA: FÓRMULAS ELEMENTALES

Colitis alérgica, más allá de la alimentación elemental 3
Laura Moreno Puerto, Antonio García Jiménez, Eva Martínez-Ojinaga Nodal, Manuel Molina Arias

CASO
PREMIADO



**Diarrea con acidosis y metahemoglobinemia: la importancia
de la sospecha diagnóstica 7**
Rafael Martín Masot, Encarnación Torcuato Rubio, María Jiménez Muñoz y Víctor Manuel Navas López

CASO
PREMIADO

Lactante con edemas y gastroenteritis, ¿en qué debemos pensar? 10
Clara Comalrena de Sobregreu, Beatriz Mínguez, Anna Sangorin, Johanna Martínez

**Trastorno de la conducta alimentaria y alergia a proteínas de leche de vaca
no IgE mediada en el lactante pequeño. ¿Cómo se maneja?. 15**
Vasilica Doina Oniceag

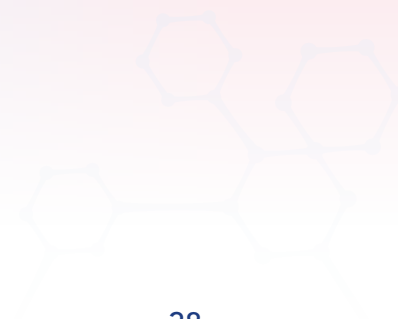
Alergia a proteínas de leche de vaca y de arroz en un lactante 19
Iván García Pérez, Dámaso Infante Pina

**SARS-Cov-2 y FPIES (Síndrome de enterocolitis inducida
por proteína de leche de vaca), cuando el incremento
de la permeabilidad de la barrera intestinal hace estragos 25**
Martín Ferrando Mora

FPIES y síndrome de Down: una combinación peligrosa 29
Joaquín Reyes Andrade

A veces, la fórmula elemental es elemental 33
Roberto López Iracheta, María Reyes López de Mesa

Alergia alimentaria de presentación grave en periodo neonatal 35
Paula Acosta Sánchez, Giuliana María Gómez Torres, Miriam Blanco Rodríguez,
Álvaro Ramón Romera Marín



Alergia a las proteínas de leche de vaca: la ardua llegada a su diagnóstico 38
Carlos Romero García, Miguel Gallardo Padilla, Clara Ramos Carrillo, Enrique la Orden Izquierdo

Acidosis, hiperamonemia y metahemoglobinemia en FPIES. Sospechar para diagnosticar 43
Ana Reyes Domínguez, Luis Peña Quintana

Fórmula elemental, el último cartucho en APLV 46
Clara Isabel Alegría Medina

FPIES, un diagnóstico que no siempre es fácil 48
Giuliana María Gómez Torres, Paula Acosta Sánchez, Iría Durán Lorenzo, Álvaro Ramón Romera Marín, Miriam Blanco Rodríguez

Acidosis metabólica grave, forma de presentación de FPIES en lactante 51
Elena Rivera Sánchez, Cristina Cabrera Corral, Elena Villatoro Leiva, Ana Arévalo Garrido





ALERGIA A LAS PROTEÍNAS DE LA LECHE DE VACA: FÓRMULAS ELEMENTALES

CASO PREMIADO

Colitis alérgica, más allá de la alimentación elemental

Laura Moreno Puerto, Antonio García Jiménez, Eva Martínez-Ojinaga Nodal,
Manuel Molina Arias

Hospital Universitario La Paz, Madrid (España)

PALABRAS CLAVE

Colitis alérgica; fórmula elemental; enterocolitis necrotizante.

INTRODUCCIÓN

La alergia a proteínas de leche de vaca (APLV) constituye la alergia alimentaria más frecuente en menores de 1 año¹. Una de sus presentaciones más frecuentes es la aparición de sangre en heces, la denominada proctocolitis alérgica. El diagnóstico diferencial de este trastorno incluye las infecciones gastrointestinales, las fisuras anales y la sangre deglutida secundaria a fisuras en el pecho materno, entre otros. En el caso de los neonatos, especialmente si son prematuros, hay que descartar causas más graves como la enterocolitis necrotizante, la enfermedad de Hirschsprung, una malrotación intestinal con vólvulo y alteraciones de la coagulación². Se presenta un caso con persistencia de rectorragia a pesar de alimentación con fórmula elemental exclusiva, con un diagnóstico diferencial extenso condicionado por los antecedentes del paciente y que obligó a realizar un estudio amplio y tratamiento sin diagnóstico concluyente.

CASO CLÍNICO

Un lactante de 4 meses es derivado a consultas de gastroenterología infantil por presentar deposiciones con hebras de sangre tras el alta de neonatología.

Como antecedentes relevantes, se trata de un recién nacido de gestación gemelar, prematuro de 28 semanas y 5 días, con síndrome de intestino corto secundario a una enterocolitis necrotizante a los 10 días de vida. Fue intervenido ante sospecha de perforación con realización de ileostomía de descarga a 50 cm de la válvula ileocecal, con afectación de íleon terminal y colon ascendente y afectación parcheada de necrosis del resto del intestino. Se procedió al cierre del estoma a los 3 meses de vida, con resección de la válvula ileocecal y parte del íleon terminal, con anastomosis ileocólica (intestino remanente de 50 cm).

Respecto a su alimentación previa, se inició nutrición parenteral en las primeras 24 horas de vida, además de nutrición enteral trófica con lactancia materna donada que se suspendió durante el proceso agudo y se reinició a los 8 días de la primera intervención. Durante la progresión posterior presenta aumento de pérdidas, por lo que se cambia a fórmula hidrolizada a los 30 días de vida y se añade al tratamiento loperamida. Se estabilizan las pérdidas, pero con escasa ganancia ponderal. Por ese motivo se pasa a fórmula elemental suplementada con triglicéridos de cadena media (MCT) en torno a los 2 meses de vida. Se consolida la autonomía nutricional enteral y la evolución en la curva ponderal es satisfactoria tras la puesta en continuidad del intestino.

Los padres refieren, tras el alta de neonatología, aparición de hebras de sangre fresca en las heces. Realiza unas siete u ocho deposiciones al día, con sangre en más de la mitad de ellas. Está afebril en todo momento y con buen estado general. Man-

Colitis alérgica, más allá de la alimentación elemental

tiene ganancia ponderal adecuada y es alimentado exclusivamente con fórmula elemental sin transgresiones. La exploración física es normal y no se observan fisuras anales. Se realizan ecografía y radiografía abdominal. No se observan datos de enterocolitis y se solicita coprocultivo para descartar causas infecciosas, que resulta negativo.

Se decide completar el estudio con realización de una rectoscopia que evidencia una colitis moderada, con mucosa pálida, edematosa y lesiones eritematosas extensas, con toma de biopsias. Ante la sospecha endoscópica de que pueda tratarse de una infección por *Clostridioides difficile*, se recoge nueva muestra de heces para microbiología y se inicia tratamiento empírico con metronidazol oral y se mantiene 7 días. La muestra resulta positiva para *Salmonella* (en reacción en cadena de la polimerasa [PCR]) con cultivo negativo, por lo que se opta por no tratar. Los resultados de anatomía patológica muestran una arquitectura normal con presencia de numerosos agregados de eosinófilos, compatibles con una colitis alérgica. Se contacta con los padres y se decide, ante persistencia del sangrado y descartadas otras etiologías, iniciar tratamiento nuevamente empírico con corticoides orales a 1 mg/kg/día. Se mantiene el tratamiento con esta dosis du-

rante 2 semanas con descenso progresivo posterior y desaparición del sangrado de manera lenta.

En el último control, a los 7 meses de vida, presenta deposiciones de consistencia normal para la edad, sin sangre, en cantidad de seis al día y con buena ganancia ponderal (figuras 1 y 2). Se han suspendido la loperamida y los suplementos de MCT y han iniciado alimentación complementaria sin incidencias hasta el momento.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

En este caso se ven diferentes etiologías de sangrado digestivo en un lactante. Durante su estancia en la unidad de cuidados intensivos neonatales presentó alteración del estado general con datos que apuntaban a una enterocolitis necrotizante, confirmada durante la intervención quirúrgica y que requirió una resección posterior. Quedó con un intestino corto, pero consiguió autonomía digestiva tras la puesta en continuidad. A los 2 meses presentó nuevamente sangrado digestivo, esta vez con buen estado general y se descartó que pudiera tratarse de una enterocolitis de nuevo. En la literatura científica hay varios casos descritos²⁻⁵ que

PESO para la edad (Niños)

Nacimiento - 2 años (z-scores)

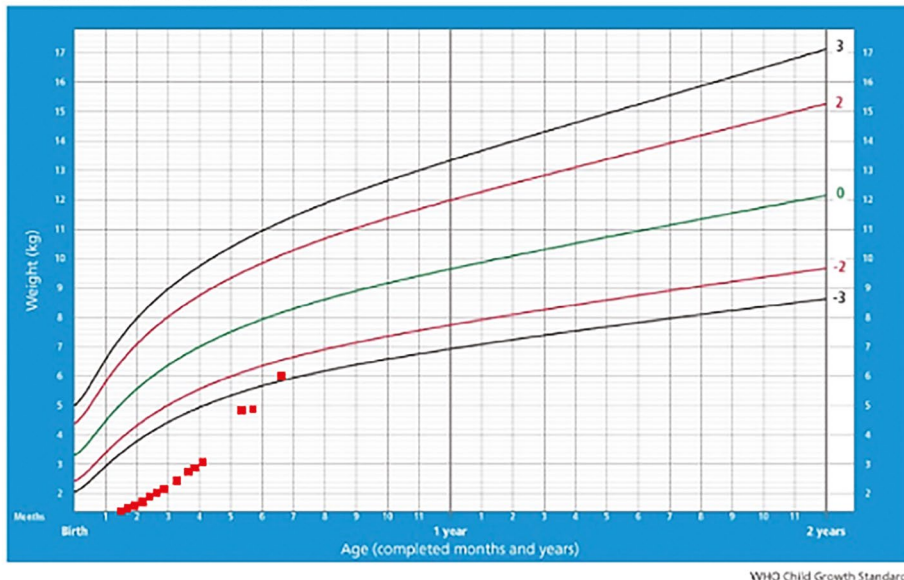


Figura 1. Peso para la edad.

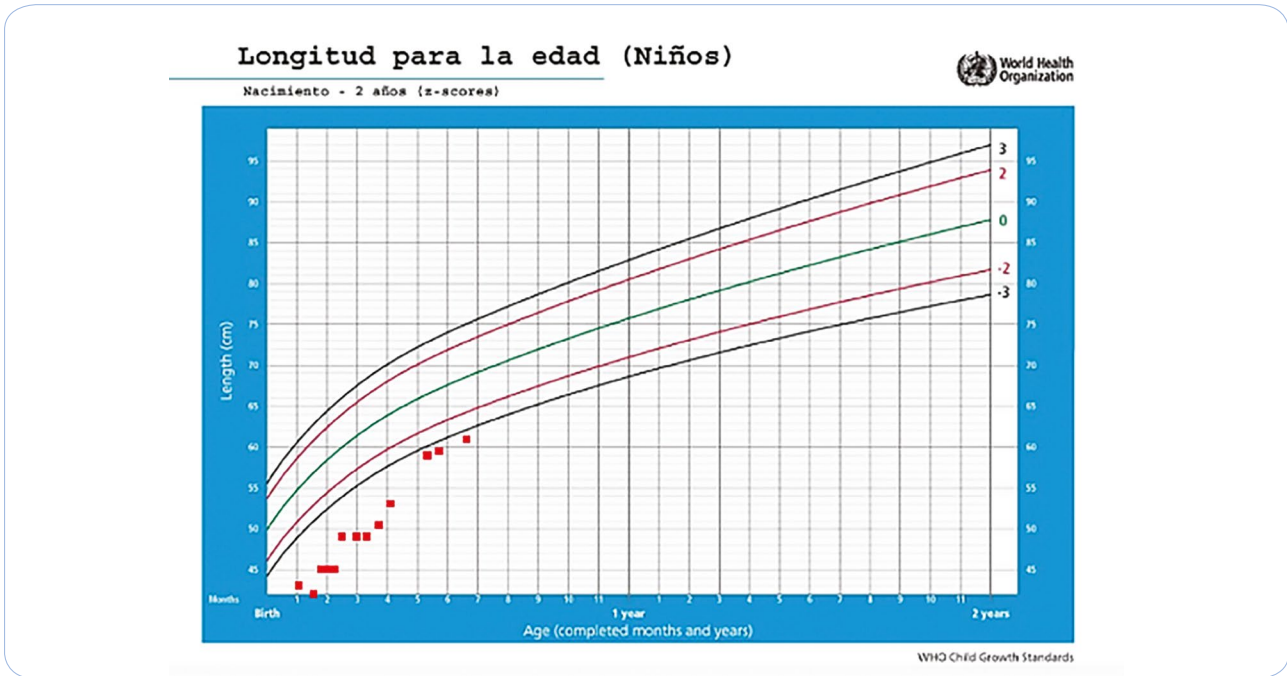


Figura 2. Talla para la edad.

muestran la dificultad para realizar el diagnóstico diferencial entre estas dos entidades en neonatos y, especialmente, en prematuros, dado el elevado riesgo de complicaciones.

Además, parece que las enfermedades alérgicas tienen una elevada prevalencia en pacientes con síndrome de intestino corto⁶. En este caso, se inició fórmula hidrolizada por aumento de pérdidas y, de hecho, se recomienda su uso para acelerar la adaptación intestinal⁷. Dada la escasa ganancia ponderal se decidió el cambio a una fórmula elemental, una de las causas descritas en la literatura científica para su uso^{8,9}.

A pesar de estar alimentado con una fórmula elemental, presentó de nuevo sangre en heces. Se descartaron complicaciones quirúrgicas, un nuevo episodio de enterocolitis e infecciones. En estos casos está indicada la realización de una rectoscopia o colonoscopia¹⁻³ para descartar otras causas. Esta confirmó que se trataba de una colitis eosinofílica, de probable causa alérgica. Si la rectoscopia hubiese resultado normal, se habría planteado realizar una colonoscopia para visualizar el estado de la anastomosis ileocólica.

Tras confirmar de nuevo con la familia que está recibiendo una alimentación exclusiva con fórmula

elemental y, por tanto, ya está cumpliendo con una dieta de eliminación extensa, se decide realizar tratamiento con esteroides como antiinflamatorio.

No hay, por el momento, un consenso respecto al tratamiento de la colitis eosinofílica¹⁰. Como primera línea de tratamiento estaría la dieta de eliminación y, en caso de que esta no funcione, se han descrito diferentes estrategias de tratamiento. En la revisión de Licari et al., se recomienda el uso de prednisona a 0,5-1 mg/kg/día durante 2 semanas con la disminución progresiva posterior, pauta similar a la que se realiza en este caso. Se puede plantear mantener una dosis de mantenimiento, pero dada la edad del paciente no se realizó. De igual manera, no se ha planteado una provocación dietética diagnóstica al considerarse el riesgo de recidiva del sangrado demasiado elevado (en una mucosa intestinal que se asume alterada por los episodios previos).

En resumen, se trata de un caso complejo de rectorragia en un lactante en que el tratamiento con fórmula elemental no fue suficiente y hubo que realizar pruebas invasivas para ayudar al diagnóstico y administrar un tratamiento. Son necesarios más estudios que ayuden a entender los trastornos eosinofílicos de manera que se puedan establecer unas pautas claras de tratamiento.

Colitis alérgica, más allá de la alimentación elemental

Actualmente, se encuentra asintomático y con buena ganancia ponderal, pero habrá que plantear en el futuro cuál sería el momento idóneo para realizar una prueba de tolerancia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Espín Jaime B, Díaz Martín JJ, Blesa Baviera LC, Claver Monzón Á, Hernández Hernández A, García Burriel JI, et al. Alergia a las proteínas de leche de vaca no mediada por IgE: documento de consenso de la Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (SEGHNP), la Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria (AEPAP), la Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria y Atención Primaria (SEPEAP) y la Sociedad Española de Inmunología Clínica, Alergología y Asma Pediátrica (SEICAP). *An Pediatr (Barc)*. 2019;90(3): 193.e1-193.e11.
2. Lin M, Zhu H, Zhang R, Wang H. Causes of bloody stools in neonates: a case series report. *Transl Pediatr*. 2022;11(9):1438-44.
3. Coviello C, Rodríguez DC, Cecchi S, Tataranno ML, Farneschi L, Mori A, Buonocore G. Different clinical manifestation of cow's milk allergy in two preterm twins newborns. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2012 Apr;25 Suppl 1:132-3.
4. Srinivasan P, Brandler M, D'Souza A, Millman P, Moreau H. Allergic enterocolitis presenting as recurrent necrotizing enterocolitis in preterm neonates. *J Perinatol*. 2010 Jun;30(6):431-3.
5. Aktaş S, Ergenekon E, Ünal S, Türkyılmaz C, Hirfanoğlu İM, Atalay Y. Different presentations of cow's milk protein allergy during neonatal period. *Turk J Pediatr*. 2017;59(3):322-8.
6. Morfín-Maciél BM, García-de la Puente S, Huante-Anaya A, Bojórquez-Ochoa A. Prevalencia de enfermedades alérgicas en niños con síndrome de intestino corto [The prevalence of allergic diseases in children with short bowel syndrome]. *Rev Alerg Mex*. 2020 Oct-Dec;67(4):329-37.
7. Diamanti A, Fiocchi AG, Capriati T, Panetta F, Pucci N, Bellucci F, Torre G. Cow's milk allergy and neonatal short bowel syndrome: comorbidity or true association? *Eur J Clin Nutr*. 2015 Jan;69(1):102-6.
8. Meyer R, Groetch M, Venter C. When Should Infants with Cow's Milk Protein Allergy Use an Amino Acid Formula? A Practical Guide. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018 Mar-Apr;6(2):383-99.
9. Ribes-Koninckx C, Amil-Dias J, Espin B, Molina M, Segarra O, Diaz-Martin JJ. The use of amino acid formulas in pediatric patients with allergy to cow's milk proteins: Recommendations from a group of experts. *Front. Pediatr*. 2023;11:1110380.
10. Licari A, Votto M, D'Auria E, Castagnoli R, Caimmi SME, Marseglia GL. Eosinophilic Gastrointestinal Diseases in Children: A Practical Review. *Curr Pediatr Rev*. 2020;16(2):106-14.



ALERGIA A LAS PROTEÍNAS DE LA LECHE DE VACA: FÓRMULAS ELEMENTALES

CASO PREMIADO

Diarrea con acidosis y metahemoglobinemia: la importancia de la sospecha diagnóstica

Rafael Martín Masot, Encarnación Torcuato Rubio, María Jiménez Muñoz y Víctor Manuel Navas López

Hospital Regional Universitario de Málaga, Málaga (España)

PALABRAS CLAVE

FPIES; acidosis; metahemoglobinemia; leche de vaca; fórmula elemental.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de enterocolitis inducida por proteínas alimentarias (FPIES, por sus siglas en inglés *food protein induced enterocolitis syndrome*) es una de las formas más graves de presentación de la alergia a proteínas de leche de vaca (APLV). Se manifiesta como un cuadro agudo que incluye vómitos profusos, lo que conduce a la deshidratación e hipotensión, o de forma crónica, en la que los síntomas suelen ser más larvados y menos evidentes. Una nueva exposición al alérgeno en un FPIES crónico puede desencadenar un FPIES agudo.

Desde la publicación de la primera guía internacional sobre el tratamiento de esta patología en 2017¹, ha habido un incremento en la comunicación de casos en la comunidad científica y se estima que la incidencia de la enfermedad está en aumento. De hecho, en algunos países se han reportado cifras de hasta el doble de casos en los últimos años².

Los factores que pueden desencadenar el FPIES pueden variar, y el alérgeno más implicado puede ser diferente en función de la distribución geográfica. Las proteínas de la leche de vaca son el desencadenante más frecuente, seguido del pescado³. A pesar de que ha mejorado el conocimiento de la enfermedad

y se han difundido diversas guías de práctica clínica, todavía es necesario realizar muchas visitas médicas para poder diagnosticar estos cuadros, y hay una importante diferencia temporal entre la aparición de los síntomas y su diagnóstico, lo que pone en valor la necesidad de un mejor conocimiento de los aspectos característicos de la enfermedad, tanto en su forma crónica como en el cuadro agudo.

Se presenta el caso de un lactante que ingresa en la unidad de cuidados intensivos pediátricos (UCIP) con diagnóstico de deshidratación con acidosis y *shock*.

CASO CLÍNICO

Se trata de una lactante de 1 mes, recién nacida a término, producto de embarazo controlado y alimentada con fórmula de inicio a partir de la primera semana de vida que acude a urgencias trasladada por el 061 por episodio de dificultad respiratoria de 1 hora de evolución de aparición súbita, sin otra clínica acompañante. Como antecedente destaca pérdida ponderal en las últimas 2 semanas (peso actual 3,3 kg (<p1, -3,15 desviación estándar [DE], OMS 2006/2007)), sin advertir sintomatología respiratoria previa.

A su llegada se constata mal estado general, taquicardia, desaturación del 85 %, dificultad respiratoria con tiraje moderado y signos de deshidratación grave y de desnutrición subaguda con escaso pániculo adiposo. Se procede a la estabilización inicial y se realiza analítica sanguínea en la que se objetiva

Diarrea con acidosis y metahemoglobinemia: la importancia de la sospecha diagnóstica

anemia (8 g/dl, valores normales [VN]: 12-16,5 g/dl), trombocitosis (1.168.000/mm³, VN: 140.000-450.000/mm³), leucocitosis (42.710/mm³, VN: 4.000-11.500/mm³) con neutrofilia (263.000/mm³, VN: 1.800-8.000/mm³), hipoalbuminemia (2,5 g/dl, VN: 3,80-5,40 g/dl), hipernatremia (149 mEq/L, VN: 138-145 mEq/l), acidosis metabólica (pH 6,8 y HCO₃⁻ 4 mmol/l, VN: 22-26 mmol/l), hiperlactacidemia (4,4 mmol/l, VN 0,5-2 mmol/l), metahemoglobinemia (10 %, VN: < 1,5 %) e hiperamonemia (109 mmol/l, VN: 11-32 mmol/l) con reactantes de fase aguda (RFA) negativos. Se decide ingreso en la unidad de cuidados intensivos pediátricos (UCIP) para rehidratación, corrección de trastornos hidroelectrolíticos y estudio ampliado en el que se realiza urocultivo, hemocultivo, coprocultivo y antígenos virales en heces con resultado negativo.

A las 12 horas de ingreso en UCIP se objetiva aumento de RFA (procalcitonina: 2,13 ng/ml, VN: <0,50 ng/ml y proteína C reactiva: 26,5 mg/L, VN: < 5 mg/l), pero mejoría del resto de parámetros alterados, por lo que ante la sospecha de FPIES crónico (leucocitosis con neutrofilia, trombocitosis, hipoalbuminemia, acidosis metabólica y metahemoglobinemia en contexto clínico compatible), se decide actitud expectante sin inicio de antibioticoterapia. Se objetiva en siguientes horas normalización de RFA. A las 48 horas del ingreso se inicia alimentación con fórmula elemental con buena tolerancia oral. Presenta normalización analítica y ganancia ponderal y puede ser dada de alta a los 5 días con peso de 3,58 kg (< p1, -2,58 DE), talla 56 cm (p30, -0,49 DE) e índice de masa corporal (IMC) de 11,42 kg/m² (< p1, -3,65 DE) (OMS 2006/2007). Durante el seguimiento en consultas externas de gastroenterología infantil se inicia alimentación complementaria con exclusión de PLV y se objetiva ganancia pondoestatural adecuada. Llega a peso en p43 (-0,17 DE), talla en p86 (1,07 DE) con IMC en p14 (-1,09 DE) (OMS 2006/2007). Tras 15 meses de exclusión de PLV se realiza prueba de radioalergoadsorción (RAST) a PLV con resultado negativo y se decide introducción de PLV en medio hospitalario. Resulta satisfactoria y se continúa con introducción progresiva en el domicilio. Llega a la tolerancia total y puede ser dada de alta.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

Se ha expuesto un caso de FPIES crónico con presentación grave en el que la ingesta de forma regular

de proteína de leche de vaca propició un cuadro de deshidratación grave con metahemoglobinemia.

La paciente presentó datos compatibles con FPIES crónico, como la presencia de hipoalbuminemia, ferropenia o estancamiento ponderal¹. La metahemoglobinemia ha sido descrita tanto en el FPIES agudo como en el crónico, y es uno de los signos más graves que puede presentar el FPIES, ya que puede llevar a una reducción en la capacidad de la sangre para transportar oxígeno y, en casos graves, incluso puede ser potencialmente mortal. La metahemoglobinemia es una condición en la cual la hemoglobina de la sangre se oxida y se convierte en metahemoglobina, lo que disminuye la capacidad de la sangre para transportar oxígeno. En el caso del FPIES, se cree que la metahemoglobinemia se produce debido a la liberación de óxido nítrico en el intestino como resultado de la inflamación provocada por la reacción alérgica. La inflamación intestinal desencadenada por la alergia alimentaria parece activar la liberación de óxido nítrico de forma subsecuente a la activación de la cascada inmunológica, y es un compuesto que se sabe que puede convertir la hemoglobina en metahemoglobina. La metahemoglobinemia en el FPIES es una complicación poco común pero potencialmente grave⁴⁻⁷.

Por otra parte, tras su ingreso en UCIP, se decidió instaurar fórmula elemental. Aunque no hay consenso sobre el uso de estas fórmulas en pacientes con cuadros graves de FPIES, la evolución fue muy favorable, lo que permitió la reintroducción posterior de PLV. Diversos estudios han evaluado la prescripción de fórmula elemental en casos graves, y se han reportado porcentajes de hasta el 40 %⁸ de uso de este tipo de fórmulas en el periodo agudo. Esta es, además, la recomendación realizada por recientes grupos de expertos⁹.

La identificación temprana y la eliminación del alérgeno de la dieta son fundamentales para el manejo de la enfermedad y la prevención de complicaciones graves. En este caso, la retirada del alérgeno alimentario supuso la recuperación completa de la paciente. Su evolución posterior fue muy satisfactoria, con recuperación nutricional completa y adecuado *catch-up* tras el diagnóstico. Es importante destacar que es necesario realizar un seguimiento estrecho tras el cuadro agudo. La paciente no presentó nuevas alergias alimentarias durante el seguimiento, aunque se cifran en hasta el 20 % del total de pa-



cientes con FPIES aquellos que presentan reacción a otros alérgenos en los meses siguientes¹⁰. Dado que, por la reactividad cruzada, el FPIES puede ser el primer paso de una alergia múltiple alimentaria, los pediatras deben estar alerta y monitorizar estrechamente la evolución del cuadro.

La inclusión del FPIES en el diagnóstico diferencial de pacientes con diarrea aguda y acidosis metabólica se vuelve crucial debido a que la diarrea con acidosis metabólica y metahemoglobinemia puede ser un signo más en la forma de presentación de esta patología. Es importante recordar que el FPIES puede ser confundido con otras afecciones que también pueden presentar síntomas similares, como el *shock* y la sepsis, pues, en algunos casos, los pacientes con FPIES pueden presentar signos de *shock*, como palidez, sudoración, hipotensión o taquicardia. Es clave el diagnóstico de sospecha ante otros marcadores clínicos o analíticos, como la presencia de metahemoglobinemia. Una sospecha diagnóstica temprana puede ayudar a prevenir reacciones graves y potencialmente mortales en estos pacientes. La metahemoglobinemia es una complicación potencialmente fatal del FPIES que debe ser diagnosticada y tratada con rapidez. La educación y la concienciación sobre alergia alimentaria no mediada por IgE, especialmente en atención primaria y en los servicios de urgencias, son fundamentales para un diagnóstico y tratamiento adecuados del FPIES. Un correcto diagnóstico evita pruebas innecesarias, y la resolución del cuadro es muy favorable tras retirada del alérgeno. Probablemente, el mayor conocimiento de la fisiopatología de la enfermedad ayude a comprender mejor los factores etiológicos, diagnósticos y pronósticos, entre los que se encuentran los mecanismos de producción de la metahemoglobina.

BIBLIOGRAFÍA

1. 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.
2. Mehr S, Kakakios A, Frith K, Kemp AS. Food protein-induced enterocolitis syndrome: 6-year experience. *Pediatrics.* 2009;123:459-e464.
3. Díaz JJ, Espín B, Segarra O, Domínguez-Ortega G, Blasco-Alonso J, Cano B, et al; Gastrointestinal Allergy Working Group of the Spanish Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (SEGHNP). Food Protein-induced Enterocolitis Syndrome: Data From a Multicenter Retrospective Study in Spain. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2019 Feb;68(2):232-236.
4. Murray KF, Christie DL. Dietary protein intolerance in infants with transient methemoglobinemia and diarrhea. *J Pediatr.* 1993;122:90-2.
5. Sampson HA, Aceves S, Bock SA, James J, Jones S, Lang D, et al. Food allergy: a practice parameter update-2014. *J Allergy Clin Immunol.* 2014 Nov;134(5):1016-25.e43.
6. Matsubara T, Sato S, Sato Y, et al. A case of food protein-induced enterocolitis syndrome (FPIES) accompanied by methemoglobinemia. *Clin J Gastroenterol.* 2021;14(5):1347-52.
7. Pinto MJ, Vinagreiro C, Trindade E, et al. Diarrhea with acidosis and methemoglobinemia: the importance of diagnostic suspicion. *European Journal of Case Reports in Internal Medicine.* 2017;4(11):000759.
8. Caubet JC, Ford LS, Sickles L, Järvinen KM, Sicherer SH, Sampson HA, Nowak-Węgrzyn A. Clinical features and resolution of food protein-induced enterocolitis syndrome: 10-year experience. *J Allergy Clin Immunol.* 2014 Aug;134(2):382-9.
9. Ribes-Koninckx C, Amil-Dias J, Espin B, Molina M, Segarra O, Diaz-Martin JJ. The use of amino acid formulas in pediatric patients with allergy to cow's milk proteins: Recommendations from a group of experts. *Front Pediatr.* 2023;11:110380.
10. Nowak-Węgrzyn A. Food protein-induced enterocolitis syndrome and allergic proctocolitis. *Allergy Asthma Proc.* 2015 May-Jun;36(3):172-84.



ALERGIA A LAS PROTEÍNAS DE LA LECHE DE VACA: FÓRMULAS ELEMENTALES

Lactante con edemas y gastroenteritis, ¿en qué debemos pensar?

Clara Comalrena de Sobregrau¹, Beatriz Mínguez¹, Anna Sangorrin², Johanna Martínez¹

¹Hospital Sant Joan de Déu, Esplugues de Llobregat, Barcelona (España)

²Hospital HM Nens, Barcelona (España)

PALABRAS CLAVE

Vómitos del lactante; diarrea lactante; edemas; problemas de alimentación lactante; intolerancia alimentaria; enteropatía pierde-proteínas; citomegalovirus.

INTRODUCCIÓN

Los vómitos y las deposiciones diarreicas son síntomas gastrointestinales frecuentes en la edad pediátrica que aparecen, en la mayoría de los casos, como parte de un proceso infeccioso y suelen autolimitarse a los pocos días. Otra posible causa son las intolerancias alimentarias, un tipo de reacción adversa a alimentos que no implica ningún mecanismo inmunológico o tóxico y que depende de la susceptibilidad de cada individuo. En los últimos años, su frecuencia ha aumentado entre la población pediátrica y, en ocasiones, acaban comportando dietas muy restrictivas para los niños, lo que puede implicar trastornos de la alimentación y déficits nutricionales, entre otros. La sintomatología suele ser inespecífica, incluyendo muchas veces vómitos, deposiciones diarreicas y molestias abdominales. Su diagnóstico no siempre es fácil. En el momento en el que los vómitos y las diarreas se mantienen en el tiempo o bien acarrear alteraciones importantes del medio interno o afectación del estado global del paciente, hay que profundizar en su estudio para descartar otras etiologías menos comunes, pero que pueden ser graves.

El caso que se presenta a continuación combina varias entidades con una clínica superpuesta. Aunque son escenarios relativamente frecuentes, llegar a un diagnóstico en estas situaciones resulta complicado. Por todo ello, la exposición de este caso puede ser de interés para otros profesionales.

CASO CLÍNICO

Un lactante de 13 meses es derivado de un hospital de segundo nivel por clínica de vómitos y edemas. El embarazo estuvo controlado sin incidencias. Nació a término. Mantuvo lactancia materna exclusiva hasta los 6 meses con inicio de alimentación complementaria con método Baby Led Weaning, con buena aceptación de los distintos alimentos, pero cubriendo la mayor parte de sus requerimientos con lactancia materna. Mostraba adecuada ganancia ponderal hasta los 11 meses. No asistió a la guardería y su calendario vacunal estaba al día.

Como antecedentes familiares, el padre tiene intolerancia a la lactosa y rasgo talasémico y la madre tiene alergia a la soja y al marisco.

A los 11 meses, después de tratamiento antibiótico con amoxicilina oral por otitis media aguda y cuadro de bronquiolitis por virus respiratorio sincitial, consulta en urgencias por vómitos y deposiciones diarreicas y requiere ingreso para fluidoterapia intravenosa. Presenta buena evolución clínica y el estudio microbiológico de heces es negativo. Reingresa a las 6 horas del alta por reaparición de vómitos con analítica normal y es hospitalizado durante 6 días para control clínico y fluidoterapia intravenosa. En este contexto, se inician restricciones dietéticas: ternera, calabaza, calabacín y cordero. A las 72 horas del alta, presenta nuevo empeoramiento clínico con deposiciones diarreicas profusas, afectación del estado general y pérdida de peso, por lo que requiere reingreso. Se cursa analítica de sangre y destaca anemia microcítica (hemoglobina [Hb] 11 g/dl, volumen corpuscular medio [VCM] 63 fl), hipoalbuminemia (albúmina 29 g/l), antitransglutaminasa negativos e inmunoglobulina E (IgE) específica a proteína

Lactante con edemas y gastroenteritis, ¿en qué debemos pensar?

de leche de vaca (PLV), ternera y gluten negativos. Ecografía abdominal normal y radiografía de tórax normal. Estudio microbiológico en heces (coprocultivo, parásitos y toxina de *Clostridium difficile*) negativos. Se orienta inicialmente como posible síndrome de enterocolitis inducido por proteínas (FPIES) a PLV, por lo que se indica dieta exenta de PLV con fórmula extensamente hidrolizada junto con lactancia materna (dieta materna exenta de PLV).

El paciente presenta empeoramiento clínico rápido con aparición de edemas en extremidades, aumento de 1 kg de peso junto con disminución sérica de proteínas y albúmina (albúmina 24 g/l). Se descarta proteinuria con estudio de orina y se solicita serología (IgM e IgG) para citomegalovirus (CMV) positiva, así como reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para CMV en orina (2.199.074 copias/ml, log 10: 7,3 copias/ml). Tras estos resultados, la principal sospecha diagnóstica es una enteropatía pierde-proteínas secundaria a infección por CMV. Se completa estudio con α -1-antitripsina en heces y se indica tratamiento con seroalbúmina intravenosa y furosemida. Por imposibilidad de canalizar una vía periférica así como para valoración multidisciplinar en un hospital de tercer nivel, se contacta con nuestro servicio de gastroenterología-nutrición y se decide traslado a nuestro centro.

A su llegada se encuentra hemodinámicamente estable con peso 8,99 kg (-0,95 desviación estándar [DE], OMS 2006/2007), talla 78 cm (0,22 desviación estándar [DE], OMS 2006/2007) e índice de masa corporal (IMC) de 14,78 kg/m² (-1,51 DE, OMS 2006/2007).

El índice nutricional de Shukla es del 89,46 % (malnutrición leve). En la exploración física destaca mar-

cada palidez cutánea y edemas de predominio en extremidades inferiores y superiores, así como a nivel palpebral.

A nivel clínico, persiste con algunas deposiciones diarreicas y algún vómito escaso. Se inicia fluidoterapia para la corrección de la deshidratación y nutrición enteral por sonda nasogástrica (SNG) a débito continuo con fórmula elemental hipercalórica junto con tratamiento antiácido con omeprazol. Por persistencia de hipoalbuminemia (albúmina 25 g/l), se administra nueva infusión de seroalbúmina. En los controles analíticos destaca neutropenia grave (mínimo 100/mm³), con estudio nutricional con anemia ferropénica, déficit de vitamina B₁₂, ácido fólico, vitamina D, vitamina A, vitamina E, oligoelementos (zinc y selenio) e inmunoglobulinas. Estudio en heces con α -1-antitripsina elevada y elastasa fecal disminuida.

Ante la sospecha de enteropatía pierde-proteínas, se realiza endoscopia digestiva alta y se objetiva una gastroduodenitis inespecífica, con resultado histológico posterior de gastritis crónica leve sin signos de actividad y duodenitis crónica leve inactiva. No se identifica *Helicobacter pylori*. La PCR a CMV en las biopsias gástricas y duodenales es positiva y la tinción específica para CMV es negativa.

Por todo ello, finalmente se orienta como una enteropatía pierde-proteínas secundaria a infección por CMV y agravada por los déficits nutricionales secundarios a múltiples procesos infecciosos previos sin un completo establecimiento de la alimentación complementaria por sospecha de intolerancias alimentarias.

Durante el ingreso, se continúa con soporte nutricional con fórmula elemental hipercalórica, inicialmente a débito continuo y, posteriormente, fraccionado.



Figura 1. Fibroesofagogastroduodenoscopia con duodenitis inespecífica.

Lactante con edemas y gastroenteritis, ¿en qué debemos pensar?

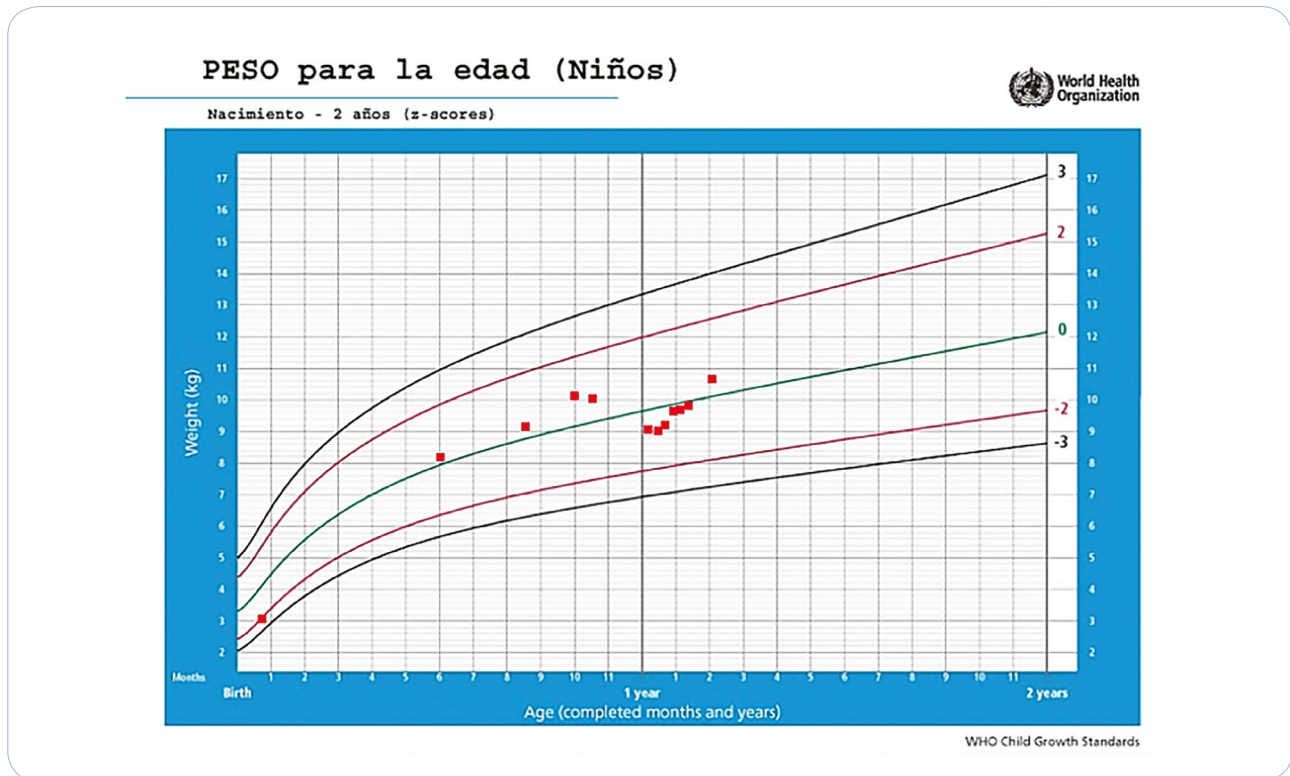


Figura 2. Talla para la edad.

Recibe también suplementación vitamínica y de oligoelementos. Presenta mejoría franca de las deposiciones con desaparición de los vómitos y los edemas, con normalización de la elastasa y la α -1-antitripsina en heces. A nivel analítico, persiste únicamente la neutropenia, sugestiva de parainfecciosa agravada por déficits nutricionales. Previo al alta, inicia alimentación vía oral triturada con suplementos de fórmula hipercalórica elemental y progresa a alimentación sólida con mayor aceptación. Ante la mejoría global, se decide realizar prueba de provocación con los distintos alimentos excluidos de la dieta previamente con buena tolerancia y se descarta FPIES.

Es dado de alta con dieta variada restringida en lactosa y suplementos con la fórmula descrita. El peso al alta es de 9,970 kg (-0,01 DE, OMS 2006/2007).

Durante el seguimiento, al mes del alta, se constata la correcta recuperación ponderal, con peso de 10,460 kg (0,31 DE, OMS 2006/2007). Actualmente, sigue una dieta diversificada con buena tolerancia y sin déficits nutricionales. En el aspecto analítico, presenta seroconversión de las serologías de CMV y mejoría de la neutropenia ($700/\text{mm}^3$, al mes del alta).

Respecto a las pruebas complementarias y estudios de laboratorio destacan:

- **Análítica de sangre (ingreso):** hemoglobina 9,1g/dl; hematocrito 28,2 %; VCM 64 fl; plaquetas 362.000; leucocitos $5.900/\text{mm}^3$ (neutrófilos [N] $400/\text{mm}^3$, leucocitos [L] $4.300/\text{mm}^3$); velocidad de sedimentación globular (VSG) 2 mm/h; proteína C reactiva 16,5 mg/l; glucosa 76 mg/dl; urea 14 mg/dl; creatinina 0,24 mg/dl; Na 140 mmol/l; K 3,5 mmol/l; Cl 106 mmol/l; Ca iónico 1,21 mmol/l; P 1,21 mmol/l; Mg 0,76 mmol/l; Zinc 606 $\mu\text{g/l}$; selenio 27 $\mu\text{g/l}$; equilibrio ácido-básico normal; proteínas 41 g/l; albúmina 25 g/l; triglicéridos 93 mg/dl; colesterol 81 mg/dl; alanina transaminasa (ALT) 7 UI/l; aspartato transaminasa (AST) 19 UI/l; γ -glutamyl transferasa (GGT) 8 UI/l; fosfatasa alcalina (FA) 116 UI/l; amilasa 6 UI/l; bilirrubina total 0,3 mg/dl; hierro 21 $\mu\text{g/dl}$; ferritina 25,5 $\mu\text{g/l}$; transferrina 134 mg/dl; índice de saturación de la transferrina (IST) 11 %; IgG 3.053 mg/l; IgA 551 mg/l; IgM 256 mg/l; anticuerpos antitransglutaminasa negativo; vitamina A 0,59 $\mu\text{mol/l}$; folato 611 nmol/l; vitamina B₁₂ 157 pmol/l; 25-hidroxi vitamina D 18,6 ng/ml; vitamina E 7,3 $\mu\text{mol/L}$.



- **Estudios en heces (ingreso):** α -1-antitripsina 2,43 mg/g heces (valor normal [VN] < 0,3); elastasa fecal 95 μ g/g heces (muestra líquida) (VN > 200).
- **Analítica de sangre (prealta):** hemoglobina 9,7 g/dl; hematocrito 30,1 %; VCM 71 fl; plaquetas 190.000; leucocitos 5.600/mm³ (N 100/mm³, L 3.800/mm³); proteína C reactiva 9,4 mg/l; glucosa 83 mg/dl; urea 37 mg/dl; creatinina 0,31 mg/dl; Na 138 mmol/l; K 4,8 mmol/l; Cl 108 mmol/l; P 1,53 mmol/l; Mg 1,36 mmol/l; zinc 581 μ g/l; selenio 70 μ g/l; equilibrio ácido-básico normal; proteínas 63 g/l; albúmina 40 g/l; triglicéridos 49 mg/dl; colesterol 103 mg/dl; ALT 13 UI/l; AST 28 UI/l; GGT 14 UI/l; hierro 33 μ g/dl; ferritina 175,9 μ g/l; transferrina 304 mg/dl; IST 8 %; IgG 9.438 mg/l; IgA 1.393 mg/l; IgM 763 mg/l; vitamina A 2,1 μ mol/l; folato > 45,3 nmol/l; vitamina B₁₂ > 1.476 pmol/l; 25-OH vitamina D 42,2 ng/ml; vitamina E 24,3 μ mol/l. Serologías: CMV anticuerpos IgG, positiva y anticuerpos IgM, negativa.
- **Estudios en heces (prealta):** α -1-antitripsina 0,3 mg/g heces (normal); elastasa fecal 386 μ g/g heces (normal).
- **Microbiología:**
 - PCR para CMV (sangre): < 293 copias/ml.
 - Adenovirus, rotavirus (heces): negativo.
 - Coprocultivo: negativo.
 - Hemocultivo: negativo.
- **Ecografía abdominal:** normal.

Otras pruebas:

- **Fibroesofagogastroduodenoscopia:** esófago normal. Cardias continente. Cuerpo gástrico, fondo y antro con áreas de mucosa eritematosa, sin otros hallazgos destacables. Pliegues gástricos no engrosados. Píloro normal. Bulbo y segunda porción duodenal con mucosa edematosa, eritematosa y con áreas de color blanquecino.
- **PCR para CMV en biopsia gástrica y biopsia duodenal:** positivo.
- **Cultivo de *Helicobacter pylori*:** negativo.
- **Informe histológico:** duodenitis crónica leve activa. Gastritis crónica leve sin signos de actividad. No se identifica *Helicobacter pylori*. Tinción para CMV negativa.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

La enteropatía pierde-proteínas es una entidad poco frecuente en pediatría que se caracteriza por la pérdida excesiva de proteínas en el tracto gastrointestinal con la consecuente reducción de proteínas plasmáticas, en concreto de albúmina e inmunoglobulinas^{1,2}. El pico de incidencia suele estar en los 2-5 años³.

En niños suele ser secundario a afecciones benignas y limitadas en el tiempo. Las causas pueden ser múltiples (infecciosas, farmacológicas, alergias, inmunológicas) con dos posibles mecanismos fisiopatológicos: daños en la integridad de la mucosa intestinal y, menos frecuente, anomalías en el sistema linfático. En los casos secundarios a una infección por CMV, como en este caso, la patogenia no es del todo conocida, pero se cree que la respuesta del huésped al virus provocaría la producción de un factor de crecimiento que conduciría a la proliferación de células epiteliales y al ensanchamiento de las uniones estrechas²⁻⁶.

Las manifestaciones clínicas son variadas y, en ocasiones, pueden ser potencialmente graves, incluyendo: edema, dolor abdominal, vómitos, diarreas, anorexia y, en casos graves, puede evolucionar incluso a ascitis y derrame pleural/pericárdico^{1,2}.

Como presentó nuestro paciente, las principales alteraciones analíticas suelen ser hipoalbuminemia, hipogammaglobulinemia y déficit de vitaminas liposolubles. Este último ocurre en caso de asociar malabsorción grasa^{1,7}. La α -1-antitripsina en heces suele estar elevada, aunque en ocasiones puede ser normal^{2,7}. En estos niños es importante también descartar proteinuria y alteraciones de la función hepática, normales en el paciente, pero que pueden ser secundarias a infección por CMV.

En la mayoría de los casos, el diagnóstico de la enteropatía pierde-proteínas deriva de una buena historia clínica y la exploración física¹. No obstante, al ser una patología poco frecuente en pediatría y con una clínica solapada con otras entidades mucho más prevalentes, a veces no se incluye en el diagnóstico diferencial inicial, lo que puede demorar el diagnóstico e implicar consecuencias graves. De forma objetiva, se puede realizar también la determinación de α -1-antitripsina fecal (concentración aumentada)

Lactante con edemas y gastroenteritis, ¿en qué debemos pensar?

y pruebas de imagen y endoscopia¹. Los hallazgos endoscópicos dependen de la etiología (pliegues gástricos agrandados en gastropatías hiperplásicas, úlceras pépticas en Zollinger-Ellison, imagen en copo de nieve en pacientes con linfangiectasia, edema o eritema en causas inflamatorias e infecciosas)⁷.

Una vez establecido el diagnóstico de enteropatía pierde-proteínas, es importante buscar la presencia de una causa subyacente. Para ello, puede ser necesario realizar pruebas complementarias adicionales: serologías o cultivos de sangre/heces, así como estudio de virus y parásitos en heces para descartar causas infecciosas; electrocardiograma o ecocardiograma para descartar origen cardíaco, y ecografía abdominal o endoscopia para detectar alteraciones características.

En el caso presentado, el paciente debutó con vómitos y diarreas, con posterior aparición de edemas que hicieron sospechar de una enteropatía pierde-proteínas. El estudio se inició con una analítica de sangre con perfil nutricional completo y un estudio de orina y heces, entre los que se incluyó la determinación de α -1-antitripsina fecal. Antes de disponer de este resultado y por evolución tórpida del paciente, se amplió el estudio diagnóstico con una endoscopia digestiva alta con los hallazgos descritos anteriormente. En la histología no se objetivaron inclusiones por CMV pero estas pueden ser difíciles de visualizar, sobre todo si no se realizan múltiples biopsias². No obstante, la PCR para CMV en las biopsias fue positiva, y esto, asociado al resultado positivo de las serologías y una PCR para CMV en sangre total también positiva, hicieron compatible el diagnóstico. En ocasiones, la interpretación de las serologías puede ser complicada, sobre todo cuando los pacientes asocian hipogammaglobulinemia. Sin embargo, en el caso descrito, las inmunoglobulinas IgM e IgG para CMV fueron positivas con posterior seroconversión.

El objetivo principal del tratamiento de la enteropatía pierde-proteínas es el mantenimiento del estado nutricional, ya que los casos pediátricos suelen ser autolimitados en el tiempo. En general, los pacientes requieren una dieta hiperproteica, infusiones de albúmina y gastroprotección farmacológica^{1,2,4}. Algunos casos precisan también suplementación con vitaminas liposolubles, por presentar déficit secundario a malabsorción debida al daño gastrointesti-

nal¹. En el caso específico de infección por CMV, los niños inmunocompetentes no suelen requerir tratamiento antiviral^{2,8}. El paciente recibió inicialmente alimentación oral con una fórmula elemental, así como suplementación de vitaminas liposolubles e hidrosolubles y otros oligoelementos de los que se había evidenciado un déficit sérico. De acuerdo con el servicio de enfermedades infecciosas, se decidió no administrar ganciclovir. La evolución global fue muy favorable con el tratamiento descrito.

En conclusión, la enteropatía pierde-proteínas es una patología de difícil sospecha que puede llevar a diagnóstico de otras entidades como alergias o intolerancias alimentarias con restricción de alimentos. En este paciente el diagnóstico facilitó su tratamiento con una fórmula elemental para favorecer la absorción intestinal de macronutrientes, vitaminas y oligoelementos, y probablemente, una mejoría más temprana del cuadro clínico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Braamskamp MJ, Dolman KM, Tabbers MM. Clinical practice. Protein-losing enteropathy in children. *Eur J Pediatr*. 2010;169:1179-85.
2. Russo T, Costa C, Crujo C, Lopes AI. Protein-losing gastropathy associated with cytomegalovirus infection in a child. *BMJ Case Rep*. 2012 Jun 25;2012:bcr0120125679.
3. Megged O, Schlesinger Y. Cytomegalovirus-associated protein-losing gastropathy in childhood. *Eur J Pediatr*. 2008;167:1217-20.
4. Oderda G, Cinti S, Cangiotti AM, Forni M, Ansaldo N. Increased tight junction width in two children with Ménétrier's disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1990;11:123-7.
5. Takayuki H, Koichi K, Mitsumasa S, Takuya H, Shuji M, Takashi Y, et al. Cytomegalovirus-associated protein-losing enteropathy resulting from lymphangiectasia in an immunocompetent child. *Jpn J Infect Dis*. 2009; 62(3):236-8.
6. Pederiva C, Ruscitto A, Brunetti I, Salvini S, Sala M. Cytomegalovirus-induced protein-losing gastropathy: a case report. *Pediatr Med Chir*. 2006; 28(1-3):42-7.
7. Brownell JN, Thomas J, Grover S. Protein-losing gastroenteropathy. In: UpToDate. 2021. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/protein-losing-gastroenteropathy>
8. Iwanaga M, Zaitzu M, Ishii E, Nishimura Y, Inada S, Yoshiki H, et al. Protein-losing gastroenteropathy and retinitis associated with cytomegalovirus infection in an immunocompetent infant: a case report. *Eur J Pediatr*. 2004;163:81-84.



ALERGIA A LAS PROTEÍNAS DE LA LECHE DE VACA: FÓRMULAS ELEMENTALES

Trastorno de la conducta alimentaria y alergia a proteínas de leche de vaca no IgE mediada en el lactante pequeño. ¿Cómo se maneja?

Vasilica Doina Oniceag

Centro de Salud Valle de la Oliva, Majadahonda, Madrid (España)

PALABRAS CLAVE

Anorexia lactante; trastorno de la conducta alimentaria; alergia a las proteínas de la leche de vaca; reflujo gastroesofágico.

INTRODUCCIÓN

Se presenta el caso de una lactante de 3 meses previamente diagnosticado de alergia a proteínas de leche de vaca no mediada por inmunoglobulina E (IgE) y enfermedad por reflujo gastroesofágico (RGE) que acude a la consulta por rechazo de tomas (solo toma dormida).

“Mi niño no come nada” es una frase que oímos mucho en la consulta de atención primaria y, aunque se tenga la tentación de no dar importancia a estas palabras de los padres, se deben tomar en serio estas preocupaciones y ofrecer una orientación adecuada.

La alergia a proteínas de leche de vaca (APLV) es una causa relativamente frecuente de síntomas digestivos en el lactante, en muchos de los casos inespecíficos. La APLV no mediada por IgE suele deberse a reacciones de inmunidad celular (hipersensibilidad tipo IV); aunque, en la mayoría de los casos, no pueda demostrarse la implicación de un mecanismo inmunológico.

El inicio de los síntomas suele ser retardado, tras 2 horas o incluso días después de la ingesta del alérgeno. Los cuadros más habituales son digestivos y, aunque hay entidades bien definidas como la enterocolitis inducida por proteínas alimentarias (FPIES), la proctocolitis alérgica y las enteropatías, en muchos casos se presentan como cuadros más inespecíficos que afectan a lactantes en las primeras semanas de vida (RGE,

cólico y estreñimiento característicamente no respondedores a medidas o tratamientos habituales)^{1,2}.

El caso supone la asociación del trastorno de la conducta alimentaria y APLV no mediada por IgE y RGE que, debido a su compleja evolución, ha precisado una intervención pluridisciplinar. El papel del pediatra de atención primaria ha sido fundamental en el diagnóstico y seguimiento de su evolución, en el planteamiento de la dieta y en el conocimiento de las fórmulas especiales que se han utilizado.

CASO CLÍNICO

Una lactante de 3 meses acude a la consulta por dificultad en alimentación. Presenta regurgitaciones y en las últimas 3-4 semanas han notado rechazo del biberón, la alimentan dormida. Las deposiciones son normales y está afebril. Los padres se muestran muy preocupados e intentan administrar el biberón, pero lo rechaza sistemáticamente. Hay mucha angustia familiar. Toma fórmula elemental.

Como antecedentes familiares, la madre tiene 32 años. Está sana, sin alergias, pero tuvo dermatitis atópica en la infancia. El padre tiene 33 años. Está sano, sin ningún antecedente de enfermedad alérgica ni digestiva de interés.

Como antecedentes personales, el embarazo estuvo controlado y su curso fue normal.

Parto eutócico, edad gestacional (EG) 40 + 5 semanas y presentación cefálica. La biometría al nacer fue la siguiente: peso 3.140 gramos (p32), talla 49 cm (p27), perímetro del cráneo (PC) 33,5 cm (p19), test de Apgar 9/10; no precisa reanimación.

Trastorno de la conducta alimentaria y alergia a proteínas de leche de vaca no IgE mediada en el lactante pequeño. ¿Cómo se maneja?

Cribado auditivo: pasa bilateral, pruebas metabólicas con resultado normal.

Se encuentra en seguimiento en consultas externas de gastroenterología pediátrica por ERGE. Hay sospecha alergia a las proteínas de la leche de vaca no mediada por IgE tras ingreso por episodio de somnolencia e hiporreactividad de varios minutos de duración, a los 21 días de vida. Antes del ingreso tomaba fórmula de inicio (desde el nacimiento por decisión materna) y por notar regurgitaciones frecuentes, arqueamiento (sin vómitos), molestias tras las tomas. Le cambian a la fórmula de leche de cabra, con mejoría relativa.

Durante el ingreso se realizan exploraciones complementarias analítica con hemograma y fórmula leucocitaria normal, bioquímica normal, gasometría venosa normal, analítica de orina sistemática y urocultivo negativo, virus respiratorios (virus respiratorio sincitial [VRS], *Influenzae A y B*, reacción en cadena de la polimerasa [PCR] para covid-19, negativo); ecografía transfontanelar normal, ecografía abdominal normal; se objetiva RGE; estudio cardiológico y electroencefalograma normales).

Se pautan medidas antirreflujo y por la clínica (reflujo sintomático), se indica fórmula hidrolizada, con buena tolerancia, sin regurgitaciones y mejoría clínica y se da de alta. En casa, los padres, tras la mejoría, le vuelven a cambiar a fórmula de leche de cabra, con buena tolerancia durante las primeras 24-48 horas. Luego se produce empeoramiento franco (con regurgitaciones y tiene que estar semiincorporada porque si no empeoran los síntomas, rumiación), con lo cual le vuelven a dar la fórmula hidrolizada. Con 37 días de vida presenta nuevo episodio de somnolencia con ojos cerrados e hiporreactividad, sin fiebre, sin vómitos, sin diarrea, diuresis normal y deposiciones normales. Al intentar despertarla se vuelve a dormir, durante el día ha realizado las tomas dormida. Reingresa para estudio: exploración neurológica normal, con buen desarrollo pondoestatural (peso 4.160 gramos, p29, 0,55 desviación estándar [DE], talla 54 cm p36, 0,36 DE, PC 36 cm p18, 0,92 DE), índice de masa corporal (IMC) 14,27 kg/m² (p30, 0,53 DE OMS 2006/2007), pruebas complementarias normales (incluido estudio metabólico y cariotipo *array*). Se da de alta con diagnóstico de ERGE. Hay sospecha de APLV no mediada por IgE. Para la ERGE se le indica tratamiento con esomeprazol durante 4 semanas, fórmula elemental y control.

En este momento llegan a la consulta de pediatría de atención primaria. Hasta ahora solo fue vista por la enfermera entre los dos ingresos, con buena ganancia de peso y talla. En la consulta, los padres refieren que, después del ingreso, con la fórmula elemental han mejorado los síntomas de reflujo, pero rechaza las tomas, llora antes de la toma, tiene náuseas y solo come dormida. Todos los biberones se los dan dormida. Las deposiciones son normales, una al día. Ya no toma esomeprazol. En la exploración física destaca: peso 6.210 kg (p58, 0,19 DE), talla 63,5 cm (p91, 1,34 DE), (OMS 2006/2007), IMC 15,4 kg/m² (p23, 0,74 DE), OMS 2006/2007, índice nutricional de Shukla del 97,84 %.

El desarrollo psicomotor es acorde con la edad y la exploración física es normal.

Se enfoca el caso como anorexia del lactante. Hay sospecha de APLV no mediada por IgE y RGE. Se inicia un amplio seguimiento por pediatría, gastroenterología y logopedia. Se cambia a fórmula de hidrolizado de arroz, que parece que la acepta mejor. Con el apoyo logopédico mejora algo la actitud y la ingesta. En la consulta mantiene buena ganancia ponderal, pese a que la mayoría de las tomas las realiza dormida. Llega a tomar hasta 800 ml de leche dormida. En la consulta de logopedia se trabaja la coordinación global, la estimulación oral y coordinación con sonda y catéter, pero se ha objetivado una succión ineficaz e incoordinada.

Con 5 meses y 10 días ingresa en el hospital de referencia por imposibilidad de la ingesta, vómitos, rechazo total del biberón, incluso dormida. Se encuentra en seguimiento multidisciplinar en la unidad de trastorno de conducta alimentaria (TCA) con el diagnóstico de trastorno de la conducta alimentaria tipo restrictivo, anoréxico y fóbico evitativo y APLV no mediada por IgE.

Actualmente (con 6 meses 29 días), está con nutrición enteral a través de sonda nasogástrica (fórmula elemental al 18 %, cuatro tomas de 150 ml) y alimentación por vía oral con purés de verdura y carne en comida y cena, hidrolizado de arroz con cereales en el desayuno y merienda a base de puré de fruta.

Evoluciona lentamente de forma favorable. Va comiendo cada vez más cantidad (hasta entre seis y ocho cucharas en alguna toma) y muestra interés por



el sólido (todo lo que sea más sólido se lo lleva a la boca). Ha probado y ha tolerado bien toda clase de verdura, carne (pollo, pavo, ternera, conejo), fruta (manzana, pera, plátano, naranja, mandarina, fresa) y le gusta con la cuchara papilla espesa con cereales preparados con fórmula hidrolizada de arroz. El desarrollo psicomotor es acorde a su edad. La somatometría muestra los siguientes parámetros: peso 7.680 kg (0 DE según la OMS), talla 68,1 cm (0,4 DE según la OMS), IMC 16,56 kg/m² (-0,2 DE según la OMS) y superficie corporal 0,38 m².

La exploración física no muestra hallazgos significativos.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

El trastorno de la conducta alimentaria del niño pequeño engloba cualquier rechazo lo suficientemente grave para ocasionar un problema nutricional o socioemocional tanto en el niño, como en los cuidadores, y que va a precisar de tratamiento (ARFID, acrónimo del inglés: *avoidant/restrictive food intake disorder*), incluido en el DSM-V desde 2013³. Recientemente, Goday ha definido el trastorno de alimentación en la edad pediátrica como la existencia de una ingesta oral alterada, no apropiada para la edad, asociada a problemas médicos, nutricionales, de habilidades de alimentación o disfunción psicosocial⁴. Intervienen factores genéticos, ambientales, conductuales, emocionales y orgánicos. Todos ellos influyen en la regulación de la sensación de hambre y saciedad del niño y son susceptibles de cambios a lo largo de la vida. Asimismo, ciertos estilos parentales favorecen la falta de autocontrol y se asocia a una respuesta inadecuada ante las señales de hambre y saciedad (y, por tanto, a una dificultad para regular la ingesta energética)⁵.

Los TCA del niño pequeño aparecen habitualmente entre los 0 y 6 años, pero son mucho más frecuentes por debajo de los 3 años. Especialmente importantes y delicadas son las etapas de transición, de la lactancia materna o biberón a la cuchara y de la comida triturada a la sólida. Los factores de riesgo que pueden predisponer a presentar un TCA en el niño pequeño se detallan en la [tabla 1](#)⁶. El diagnóstico se basa en una anamnesis detallada y en la exploración física y antropometría, para descartar posibles patologías orgánicas. Asimismo, hay

Tabla 1. Factores de riesgo que pueden predisponer a un trastorno de la conducta alimentaria en el niño pequeño⁶

	Nivel de evidencia científica
Predisposición genética	C
Dificultad en la alimentación a edad temprana (cólicos frecuentes, vómitos, alimentación lenta, o dificultades en la succión)	C
Orden de nacimiento (más común en primogénitos)	B
Bajo peso para edad de gestación	B
Ausencia de lactancia materna exclusiva en los primeros meses	B
Retraso en la introducción de sólidos más allá de los 9 meses	B
Prácticas inadecuadas de destete	B
Prácticas inadecuadas de alimentación temprana (poca variedad en la dieta, horarios y prácticas de comidas mal estructuradas)	B
Historia previa de enfermedad significativa	C
Conflictos entre cuidadores y niño a la hora de comer	C
Historia parental de ansiedad, trastornos de alimentación y preocupación por imagen corporal	B

que identificar el tipo de TCA. Como pediatras, hay que estar alertas ante la posible existencia de signos de alarma ("banderas rojas"), tanto orgánicos como conductuales ([tabla 2](#)), que indiquen que puede haber una patología orgánica subyacente o un TCA que requiera una atención preferente^{7,8}.

Tabla 2. Signos de alarma de los trastornos de la conducta alimentaria en el niño pequeño⁵

Banderas rojas orgánicas	Banderas rojas conductuales
Disfagia, dolor aparente con la alimentación	Fijación por los alimentos (selectiva, limitaciones extremas en la dieta)
Deglución incoordinada: tos, aspiración, neumonías recurrentes	Cese brusco de la alimentación tras un suceso desencadenante
Vómitos, diarrea, sangre en heces	Alimentación forzada, nociva
Retraso en el desarrollo	Náuseas anticipatorias al meter alimento en la boca
Síntomas crónicos cardiorrespiratorios	
Fallo de medro	

Trastorno de la conducta alimentaria y alergia a proteínas de leche de vaca no IgE mediada en el lactante pequeño. ¿Cómo se maneja?

Las pruebas complementarias se reservan para los casos en los que haya sospecha de patología orgánica, datos de alarma conductuales o valoración antropométrica y nutricional alteradas. Se pueden solicitar de manera individualizada: hemograma, bioquímica (metabolismo hierro, función hepática y renal, concentraciones de proteínas, electrolitos), hormonas tiroideas, sedimento urinario, anticuerpos de enfermedad celíaca, parásitos en heces y una radiografía de muñeca (en función de la edad y el crecimiento del paciente).

La clasificación de Kerzner es muy práctica para el pediatra de atención primaria. Establece tres categorías teniendo en cuenta el comportamiento del niño y el estilo de alimentación de los cuidadores:

- Niños con poco apetito.
- Niños con ingesta selectiva.
- Niños con miedo a comer.
- Cada una de ellas comprende varias subcategorías y cada paciente puede albergar más de una a la vez. Se dispone de herramientas y cuestionarios que pueden orientar hacia el tipo de trastorno ante el que se está (*Identification and management of feeding difficulties* [IMFeD]) y que han demostrado utilidad en la práctica clínica⁹.

El tratamiento puede ser específico (de la enfermedad orgánica subyacente si la hay) o nutricional. Tras la valoración del estado nutricional y de la ingesta dietética, se realiza un consejo nutricional y se establecen unas pautas básicas de alimentación, marcando unos horarios de comidas, utilizando fórmulas específicas, etcétera.

El tratamiento conductual es parte fundamental del tratamiento de los trastornos de la alimentación, y sus objetivos son aumentar la ingesta oral o la variedad de alimentos, disminuir los problemas de comportamiento en las comidas, aumentar las interacciones placenteras en las comidas entre padres e hijos, disminuir el estrés de los padres en las comidas y avanzar en la ingesta adecuada para la edad y desarrollo del niño. Los casos complejos requerirán ayuda especializada¹⁰.

En el caso de esta paciente, el manejo dietético de las fórmulas especiales (hidrolizado de arroz, fórmula elemental), la introducción de la alimentación

complementaria y el apoyo logopédico han conseguido una buena evolución.

BIBLIOGRAFÍA

1. Claver Monzón A, Pinto Fernández C. Alergia alimentaria no mediada por IgE. *Protoc Diagn Ter Pediatr*. 2019;2:195-206.
2. Espín-Jaime B, Díaz-Martín JJ, Blesa-Baviers LC, Claver Monzón A, Hernández Hernández A, García Burrielf JI, et al. Alergia a las proteínas de leche de vaca no mediada por IgE: documento de consenso de la Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (SEGHN), la Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria (AEPAP), la Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria y Atención Primaria (SEPEAP) y la Sociedad Española de Inmunología Clínica, Alergología y Asma Pediátrica (SEICAP). *An Pediatr (Engl Ed)*. 2019;90:193.e1-11.
3. Castejón Ponce E, De la Mano Hernández A, Martínez Zazo AB. Alteraciones del comportamiento alimentario en el lactante y niño pequeño. *Protoc Diagn Ter Pediatr*. 2023;1:505-18.
4. Goday PS, Huh SY, Silverman A, Lukens CT, Dodrill P. Pediatric Feeding Disorder. Consensus Definition and Conceptual Framework. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2019;68:124-9.
5. Rybak A. Organic and nonorganic feeding disorders. *Ann Nutr Metab*. 2015;66:16-22.
6. Green RJ, Samy G, Miqdady MS, Salah M, Sleiman R, Abdelrahman HM, et al. How to improve eating behaviour during early childhood. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*. 2015;18:1-9.
7. Madruga Acerete D, Martínez Zazo A, De la Mano Hernández B. Trastornos de la conducta alimentaria en el niño pequeño. En: Ribes Koninckx C (coord.). *Tratamiento en Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica*. 4.ª edición. Madrid: Ergón; 2016.
8. Salmerón MA, Román Hernández C, Casa Rivero J. Trastornos del comportamiento alimentario. *Pediatr Integral*. 2017;21(2):82-9.
9. Lin CC, Ni YH, Lin LH, Lau BH, Chao HC, Lee HC. Effectiveness of the IMFeD tool for the Identification and Management of Feeding Difficulties in Taiwanese children. *Pediatr Neonatol*. 2018;59:507-14.
10. Campuzano Martín SH. Trastorno de la conducta alimentaria en el niño pequeño. *Pediatr Integral*. 2020;24:108-14.
11. Kerzner B, Milano K, MacLean WC Jr, Berall G, Stuart S, Chatoor I. A practical approach to classifying and managing feeding difficulties. *Pediatrics*. 2015;135:344-53.



ALERGIA A LAS PROTEÍNAS DE LA LECHE DE VACA: FÓRMULAS ELEMENTALES

Alergia a proteínas de leche de vaca y de arroz en un lactante

Iván García Pérez, Dámaso Infante Pina

Hospital Universitari General de Catalunya, Sant Cugat del Vallès, Barcelona (España)

PALABRAS CLAVE

Alergia a las proteínas de la leche de vaca; alergia a la proteína del arroz; proctocolitis alérgica del recién nacido; fórmulas a base de proteínas de la leche de vaca extensamente hidrolizadas; fórmula a base de proteína de arroz parcialmente hidrolizada.

INTRODUCCIÓN

Este es el caso clínico de una lactante con lactancia materna exclusiva (LM) que presentó al mes de vida una proctocolitis alérgica asociada a un cuadro de rechazo de las tomas, llanto e irritabilidad. Se catalogaron dichos síntomas como “cólico” por alergia a las proteínas de la leche de vaca (otras proteínas). La retirada de lácteos, huevo y soja de la dieta materna significó la remisión de la colitis alérgica, pero no de su “cólico”. La supresión de la LM y el inicio de una fórmula a base de proteína vacuna extensamente hidrolizada (FPVEH) no implicó ninguna mejoría. Un posterior cambio a otra fórmula FPVEH, de características muy similares a la que ingería, motivó reacción de reaparición de colitis hemorrágica que cesó tras la supresión de dicha fórmula. La indicación de una fórmula a base de proteína de arroz parcialmente hidrolizada (FPAH) desencadenó un cuadro adverso de intolerancia con vómitos en todas las tomas. Con la indicación de una fórmula elemental cesaron todos los síntomas y la paciente evolucionó perfectamente. Las pruebas específicas para el estudio de inmunidad alérgica mediada por inmunoglobulina E (IgE) en sangre y piel fueron todas negativas para los diferentes alérgenos alimentarios estudiados.

Se revisan las normativas de las guías internacionales sobre la composición y empleo de las FPVEH/FPAH. Se analizan los posibles mecanismos fisi-

patológicos que han dado origen a las reacciones inmunológicas adversas a las diferentes fórmulas empleadas. Acorde con la exhaustiva revisión de los autores de este caso y la de otros autores consultados, se trata del primer caso comunicado de reacción inmunológica adversa a una FPAH.

CASO CLÍNICO

Este caso corresponde a una primera gestación, adecuadamente controlada con ecografías prenatales normales, serologías infecciosas negativas y cultivo rectovaginal *Streptococcus* del grupo B (SGB) negativo. En el control de las 38 + 5 semanas se detecta preeclampsia grave y se indica cesárea urgente, que se realiza sin incidencias. El peso al nacer es de 3.320 gramos. El seguimiento pediátrico se realiza en una clínica privada en Lleida. Las vacunaciones son las correctas según el calendario. No hay antecedentes alérgicos familiares.

Inicia lactancia materna exclusiva bien tolerada y con adecuada ganancia ponderal. A los 30 días de vida aparece clínica de deposiciones con sangre y moco, malestar con las tomas, irritabilidad y llanto que la familia define como “cólico” intestinal (se empleará dicho término con respecto sintomatología descrita). Consultan de urgencias en la clínica de referencia de nacimiento, donde recomiendan, por sospecha clínica de proctocolitis hemorrágica alérgica del recién nacido, debida a las proteínas de la leche de vaca (APLV) u otras proteínas (no efectúan analítica), retirar de la dieta materna lácteos (de cualquier mamífera) soja y huevo. La mucosidad y la sangre desaparecen de las deposiciones a lo largo de 3 semanas, pero continúa el cortejo sintomático de “cólico”. Ante dicha clínica su pediatra suprime la lactancia materna e inicia alimentación artificial

Alergia a proteínas de leche de vaca y de arroz en un lactante

Tabla 1. Grado de hidrólisis de las FPVEH y fórmula elemental empleadas. Pesos moleculares (Da) porcentaje de sus componentes sobre total proteínas. (Datos facilitados por los fabricantes)

Fórmula	Origen	Proteínas g/100 ml	AA libres	<1.200	1.200-1.500	>1.200	Peso molecular máximo
Fórmula 1	Caseína	1,6 g	25%		81%	19%	< 2.500 (100%)
Fórmula 2	Caseína	2,1 g	15%	94%	5%	1%	< 2.000 (100%)
Fórmula 3	Aminoácidos libres	1,8 g	100%	-	-	-	-

con una fórmula a base de hidrolizado extenso de proteína vacuna: Fórmula 1 (tabla 1).

La clínica de “cólico” no desaparece con dieta exclusiva con dicha fórmula y su pediatra decide cambio a otra fórmula con también proteínas extensamente hidrolizadas: Fórmula 2 (tabla 1). A las 24 horas de tomarla evidencian deposiciones con sangre y moco, por lo que retoman rápidamente la fórmula anterior; las heces se normalizan en 48 horas. En este estado solicitan consulta a la unidad de digestivo pediátrico de nuestro centro.

El día 4 de enero de 2023, con 2 meses y medio de vida, acuden a visita y se recomienda una fórmula a base de proteína hidrolizada de arroz (tabla 2). A las 24 horas de tomar dicha fórmula, la paciente inicia clínica de vómitos en prácticamente todas las tomas, de mediana intensidad, sin regurgitaciones y sin alteración características deposiciones. Al cabo de 5 días acuden de urgencias, dado que con uno de los vómitos sufre un cuadro de atragantamiento. El cuadro no revistió gravedad y no había afectación de las vías respiratorias. Se inicia inmediatamente fórmula elemental “Fórmula 3” (tabla 1) y se practica analítica de sangre de parámetros habituales,

prueba de radioalergoadsorción (RAST) de anticuerpos IgE específicos a diferentes proteínas alimentarias y *prick test* a diferentes proteínas alimentarias, así como a las diferentes fórmulas utilizadas. Los resultados de la analítica general, hemograma, inmunoglobulinas, perfil hepático y renal, glicemia y del proteinograma se encuentran en rangos de normalidad para la edad. El examen de heces muestra calprotectina en rangos de normalidad y la investigación de sangre en heces es negativa. La IgE total es de 5 kU/l (normal para su edad < 15 kU/l) y el porcentaje de eosinófilos en sangre total es de 1,6 % (0,0-8,3 %). Los test específicos para el estudio de inmunidad alérgica mediada por IgE en sangre y piel son todos negativos para los diferentes alérgenos alimentarios estudiados (tabla 3).

La introducción de la dieta elemental con el preparado “Fórmula 3” supone una resolución completa de la sintomatología. Desde ese día y a fecha de hoy (revisión del 15 de febrero de 2023, pasado 1 mes), la paciente está asintomática con deposiciones normales en consistencia y ritmo, sin productos patológicos y sin clínica de “cólicos”. La ganancia ponderal es excelente (7.300 g + 800 g en 1 mes).

Tabla 2. Grado de hidrólisis de la FPAH (parcialmente hidrolizada) empleada. Pesos moleculares (Da) y porcentaje de sus componentes sobre total proteínas. (Datos facilitados por fabricante)

Fórmula	Origen	Proteínas g/100 ml	AA libres	>5.000	<5.000	1.000-5.000	300-1.000	<300
Fórmula a base de proteína de arroz	Proteína de arroz	1,7 g	10%	3,4%	96,6%	35,2%	29,9%	26,8%



Tabla 3. Resultado estudio alergenidad, en sangre y piel, mediada por IgE de diferentes alimentos y fórmulas empleadas en la dieta

Alérgeno	Prick Test	Ac IgE específicos
Leche entera vaca	Negativo	Negativo
Caseína	Negativo	Negativo
α -lactoalbúmina	Negativo	Negativo
β -Lactoglobulina	Negativo	Negativo
Huevo entero	Negativo	Negativo
Yema	Negativo	Negativo
Clara	Negativo	Negativo
Soja	Negativo	Negativo
Avena	Negativo	Negativo
Arroz	Negativo	Negativo
Trigo	Negativo	Negativo
Maíz	Negativo	Negativo
Fórmula 1	Negativo	-
Fórmula 2	Negativo	-
Fórmula 3	Negativo	-
Histamina (testigo)	5x5	-

Sobre los diagnósticos etiológicos destacan:

- Alergia no mediada por IgE a proteínas de leche de vaca.
- Alergia no mediada por IgE a fórmula a base de caseína extensamente hidrolizada.
- Alergia no mediada por IgE a proteína de arroz.
- Alergia no mediada por IgE a una fórmula vegetal a base de proteína de arroz parcialmente hidrolizada.

Las manifestaciones clínicas son:

- Proctocolitis hemorrágica alérgica del recién nacido.
- Síndrome de "cólico" del lactante por alergia a las proteínas de la leche de vaca.

- Vómitos por intolerancia a fórmula vegetal a base de proteína de arroz parcialmente hidrolizada. Pauta de alimentación prevista (modificable en función de la aceptación y posibles reacciones adversas).

Hasta los 5 meses ha de mantener dieta elemental exclusivamente.

Entre los 5 y los 7 meses, introducción con intervalos semanales de:

- Papilla de frutas.
- Papilla de verduras.
- Pollo/pavo.
- Cereales: maíz, tapioca, trigo (prohibido cualquier preparado de multicereales que pueda contener arroz).

Entre los 7 y los 9 meses, introducción con intervalos semanales de:

- Pescado blanco.
- Huevo (yema/clara).
- Carne de caballo.
- Legumbres.

Al año de vida, ofrecer los alimentos tolerados en forma más entera/sólida. Pauta prevista de pruebas provocación para valorar la tolerancia.

A los 18 meses y con intervalo de 15 días progresivamente y en este orden:

- Test de tolerancia a fórmula extensamente hidrolizada de caseína.
- Test de tolerancia a la proteína de la leche de vaca entera.
- Test de tolerancia a fórmula de arroz parcialmente hidrolizada.
- Test de tolerancia a la proteína de arroz (grano entero).
- Test de tolerancia a otros alimentos si en el periodo de introducción de estos manifestara reacciones adversas.

Alergia a proteínas de leche de vaca y de arroz en un lactante

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

Debut clínico con proctocolitis alérgica y “cólico” intestinal inducido por proteínas vacunas.

La proctocolitis alérgica del recién nacido inducida por proteína vacuna es un cuadro clínico bien estudiado en lactantes alimentados con biberón o lactancia materna exclusiva^{1,2}. Además de la leche de vaca, otras proteínas alimentarias han sido implicadas. Suele presentarse en el primer trimestre de vida y se admite que prácticamente todos los casos son provocados por una alergia no mediada por IgE (APLV no IgE)². Las deposiciones mucosanguinolentas son consecuencia de una reacción inmunológica por eosinófilos en el recto y el colon.

El diagnóstico se basa en la clínica y en la respuesta favorable tras la supresión de la proteína vacuna, en caso de lactancia artificial o en la eliminación de los lácteos de la dieta materna. La prueba de exclusión/provocación podría indicarse en caso de duda diagnóstica. Se ha publicado que el 77 % de los casos no responden tras la eliminación de las proteínas vacunas de la dieta¹. Unos clínicos optan por la exclusión de más proteínas de la dieta materna y, si persiste la sintomatología, retirar la LM. Otros la retiran inmediatamente, si hay fracaso tras la supresión de lácteos. La rectoendoscopia y las biopsias rectales deben reservarse para aquellos casos con dudas diagnósticas.

El denominado “cólico” del lactante motivado por proteínas vacunas ha sido englobado en el grupo de trastornos funcionales gastrointestinales según los criterios de Roma IV³. Otros autores se han referido a este cuadro como “síndrome de irritación intestinal por proteína de leche de vaca”⁴. Malestar con las tomas, irritabilidad, llanto, náuseas, regurgitaciones, vómitos y diarrea son los síntomas que han sido habitualmente asociados^{3,4}. El mecanismo fisiopatológico permanece en la oscuridad, a pesar de sofisticados estudios y la controversia sobre la implicación real de la proteína de la leche de vaca (otras proteínas) en su génesis continua abierta. El estudio inmunoalérgico (IgE total, test cutáneos, RAST específicos para IgE, IgG4) es de escasa utilidad diagnóstica, al igual que en la proctocolitis, debido a que el mecanismo mediado por IgE es excepcional. En este tipo de clínica sí que algunos autores justifican una prueba de exclusión/provocación.

Las directrices diagnósticas y de tratamiento dietético de la APLV mediadas o no por IgE han sido sólidamente establecidas por el comité de la European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition (ESPGHAN)⁵ y por la World Allergy Organization (DRACMA)⁶. En lactantes con fórmula recomiendan una FPVEH y, recientemente, FPAH.

En lactantes con LM exclusiva y buena respuesta, la supresión de lácteos de la dieta debe mantenerse mientras dure la lactancia. En caso de mala respuesta, se recomienda una FPVEH. La tolerancia se obtiene en el 80-95 % de los casos a entre el año y los 2 años, momento en el que se efectuarían las pruebas de tolerancia⁴⁻⁶.

La paciente debutó con un cuadro de colitis alérgica por APLV no IgE al mes de vida tomando LM exclusiva, junto con clínica de irritabilidad, llanto y rechazo de las tomas, definido como “cólico” por la familia. La supresión de los lácteos, huevo y soja de la dieta materna supuso el cese de la clínica de colitis, pero no los síntomas de “cólico”, lo cual sugeriría la implicación de alguna otra proteína^{1,2}. Su pediatra decidió, con criterio, retirar LM e indicar una FPVEH. A pesar de esta decisión terapéutica, la clínica de “cólico” persistió.

Alergia a fórmula a base de proteína vacuna extensamente hidrolizada.

Las FPVEH son propuestas como primera elección por parte de las guías clínicas oficiales^{5,6} y por los expertos³ en caso de APLV. Se exige que deben contener el 100% de los oligopéptidos con un peso molecular <3.000 Da y una pequeña proporción de aminoácidos libres, tanto si la fuente proteica es caseína, suero o una mezcla de ambas. Por debajo de los 1.200 Da (6-12 aminoácidos) no quedan epítopos lineales alergénicos por lo que pueden considerarse muy cercanas a una fórmula elemental. No obstante, se ha descrito casos de reacciones adversas a pesar de que los péptidos sean < 3.000 Da⁴⁻⁶. La explicación es que con este peso molecular pueden contener 2/3 epítopos lineales que podrían seguir causando reacción en sujetos muy sensibilizados. Con pesos moleculares > 5.000 Da el riesgo es muy elevado considerándose contraindicadas. En caso de fracaso de las FPVEH y continuidad de la sintomatología, todas las guías y autores ya referidos, recomiendan el paso a una fórmula elemental con aminoácidos libres (FE).



La paciente siguió un protocolo correcto con indicación de una FPVEH y supresión de la LM. Al continuar síntomas de "cólico", procedieron a un cambio de FPVEH. No hay una explicación terapéutica clara a este cambio, dado que ambas fórmulas proceden de caseína y con un grado de hidrólisis y composición pareja (v. composición en la [tabla 1](#)). No obstante, lo más llamativo y para lo cual no hay posibilidad de certeza etiológica, solo hipótesis, es la brusca aparición de proctocolitis. La fuente de proteína de caseína hidrolizada para la elaboración de estas fórmulas suele ser común para las diferentes marcas, y es adquirida a compañías especializadas. Sería extraño un fallo de hidrólisis en el suministro específico para una sola marca. Se sugiere que la fórmula causante de la reacción de colitis alérgica podría contener epítomos con péptidos > 2.000 Da capaces de producir dicha reacción inmunológica provenientes de una posible contaminación en las turbinas en el proceso de mezcla de nutrientes. (Dicha eventualidad ha sido referida como posible por casas comerciales, dado que dichas turbinas se emplean globalmente también para la fabricación de fórmulas estándar/ otras.) La vuelta a "Fórmula 1" Hidrolizada 1 supuso el cese de heces mucosanguinolentas, pero persistencia del "cólico".

Respecto a la alergia a fórmula de proteína de arroz parcialmente hidrolizada, el arroz es uno de los alimentos básicos menos alérgicos (< 1 % de los niños con alergia alimentaria). Desde hace 2 décadas están comercializadas en algunos países (España, Italia y Francia) FPAH⁷. No se ha establecido todavía reglamentación/guías, como en el caso de las FPVEH, acerca de su grado de hidrólisis, por lo cual, dada la longitud de sus epítomos, se consideran "parcialmente hidrolizadas", si bien en general el grado de hidrólisis es alto. Algunas sociedades ya admiten su indicación para tratar la APLV mediada/no mediada por IgE como primera alternativa frente a FPVEH, en los países donde estén comercializadas⁶. Otras guías todavía no las consideran alternativa de primera elección y las reservan para casos de intolerancia/rechazo organoléptico a las FPVEH⁵. Son de mejor palatabilidad y precio y diversos estudios han demostrado su seguridad en el crecimiento y desarrollo^{3,7-10}.

Las publicaciones de ensayos clínicos efectuados con estas fórmulas (11 estudios) salieron a la luz a

partir de 2018 y demuestran su seguridad y eficacia en el tratamiento de la APLV mediada/no mediada por IgE^{3,7-10}. No hay estudios sistemáticos a doble ciego sobre su utilización de segunda elección exclusivamente en pacientes que han presentado efectos adversos a FPVEH^{7,8}. Según nuestra revisión (PubMed y Embase Databases) y concordando con la efectuada hasta 2019 por Bocquet et al.⁷ no ha sido publicado ningún caso de reacción adversa alérgica en lactantes que hayan tomado FPAH^{7,10}.

Se podría hipotetizar la implicación alérgica de la proteína de arroz en la persistencia de "cólico" cuando tomaba LM exclusiva, una vez suprimidos los lácteos de la dieta materna, sin poder descartar otras proteínas^{1,2}. La sensibilidad cruzada de la proteína de arroz con la leche de vaca ha sido estudiada en animales y en lactantes afectados de APLV, lo que demuestra una mínima proporción de sensibilización cruzada, pero con perfecta tolerancia clínica^{3,7-10}. La reacción alérgica no mediada por IgE presentada con la fórmula a base de proteína de arroz podría deberse a epítomos de > 3.000 Da (v. [tabla 2](#)), si se hace una extrapolación a los riesgos publicados con respecto a las FPVEH en caso de dichos pesos moleculares. En numerosas ocasiones se han empleado las FPAH en el tratamiento de APLV sin haber tenido nunca ninguna reacción adversa. Otros clínicos también las han utilizado sin complicaciones. Es el primer caso comunicado (tras la revisión ya referida) de reacción adversa a una FPAH, lo cual no implica el desaconsejar su uso, sino advertir de su eventual poder alérgico en pacientes multisensibilizados a otras proteínas.

Respecto a las fórmulas elementales (FE), son dietas sintéticas en las que el nitrógeno es aportado como L-aminoácidos libres, por lo que no hay riesgo de reacción adversa. Están indicadas en los casos de fallo de las FPVEH y en lactantes muy sensibles con alergia alimentaria múltiple. La evolución de la paciente con la fórmula elemental fue excelente desde su introducción. Desapareció toda la sintomatología clínica, con un desarrollo ponderal óptimo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ortigosa L, Alonso JRA, Guajardo C. Colitis alérgica eosinofílica. Puesta al día. *An Pediatr Contin.* 2012;10,264-72.

Alergia a proteínas de leche de vaca y de arroz en un lactante

- Mehr S, Campbell DE. Food protein-induced enterocolitis syndrome: Guidelines summary and practice recommendations. *Med J Aust.* 2019;210:94-9.
- D'Auria E, Salvatore S, Acunzo M, Peroni D, Pendezza E, Di Profio E, et al. Hydrolysed Formulas in the Management of Cow's Milk Allergy: New Insights, Pitfalls and Tips. *Nutrients.* 2021 Aug 12;13(8):2762.
- Vandenplas Y, Brough HA, Fiocchi A, Miqdady M, Munasir Z, Salvatore S, et al. Current Guidelines and Future Strategies for the Management of Cow's Milk Allergy. *J Asthma Allergy.* 2021 Oct 21;14:1243-56.
- Koletzko S, Niggemann B, Arato A, Días JA, Heuschkel R, Husby S, et al. Diagnostic approach and management of cow's-milk protein allergy in infants and children: ESP-GHAN GI Committee Practical Guidelines. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012;55:221-9.
- Fiocchi A, Bognanni A, Brožek J, Ebisawa M, Schünemann H; WAODRACMA guideline group. World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guidelines update - I - Plan and definitions. *World Allergy Organ J.* 2022 Feb 1;15(1):100609.
- Bocquet A, Dupont C, Chouraqui JP, Darmaun D, Feillet F, Frelut ML, et al; Committee on Nutrition of the French Society of Pediatrics (CNSFP). Efficacy and safety of hydrolyzed rice-protein formulas for the treatment of cow's milk protein allergy. *Arch Pediatr.* 2019 May;26(4):238-46.
- Dupont C, Bocquet A, Tomé D, Bernard M, Campeotto F, Dumond P, et al. Hydrolyzed Rice Protein-Based Formulas, a Vegetal Alternative in Cow's Milk Allergy. *Nutrients.* 2020 Aug 31;12(9):2654.
- NZ, Sancho AI, Hansen EB, Bøgh KL. Alternatives to Cow's Milk-Based Infant Formulas in the Prevention and Management of Cow's Milk Allergy. *Foods.* 2022 Mar 23;11(7):926.
- Anania C, Martinelli I, Brindisi G, De Canditiis D, De Castro G, Zicari AM, Olivero F. Hydrolyzed Rice Formula: An Appropriate Choice for the Treatment of Cow's Milk Allergy. *J Clin Med.* 2022 Aug 17;11(16):4823.



ALERGIA A LAS PROTEÍNAS DE LA LECHE DE VACA: FÓRMULAS ELEMENTALES

SARS-Cov-2 y FPIES (Síndrome de enterocolitis inducida por proteína de leche de vaca), cuando el incremento de la permeabilidad de la barrera intestinal hace estragos

Martín Ferrando Mora

Hospital Universitario San Juan, Alicante (España)

PALABRAS CLAVE

Alergia a la proteína de la leche de vaca; proctocolitis alérgica; covid-19; SARS-CoV-2; FPIES; diarrea grave.

INTRODUCCIÓN

La reciente aparición del SARS-CoV-2 ha supuesto la aparición de complicaciones y situaciones nuevas a las que los pediatras se enfrentan cada día. Se presenta el caso de un lactante diagnosticado de proctocolitis alérgica y tratado como tal con exclusión de las proteínas de la leche de vaca de la dieta, que se contagió de SARS-CoV-2 y derivó en una enterocolitis inducida por proteínas alimentarias (FPIES).

CASO CLÍNICO

Este es el caso de un lactante de 2 meses que ingresa desde urgencias en nuestro hospital por diarrea y empeoramiento del estado general. Había estado desde hacía 20 días con deposiciones sanguinolentas, por lo que fue diagnosticado de proctocolitis alérgica con mejoría casi completa de las deposiciones, pero no total, con lactancia materna y exención de derivados lácteos de la dieta de la madre.

El día previo a consultar en urgencias, reinicia deposiciones diarreicas grisáceas, con moco y de peor aspecto a los días previos. Además, asocia tos, vómitos y fiebre.

En la exploración física, presenta regular estado general, palidez mucocutánea con acrocianosis y frialdad

distal. La mucosa oral está seca, está hipoactivo pero reactivo a estímulos y somnoliento. El resto es normal.

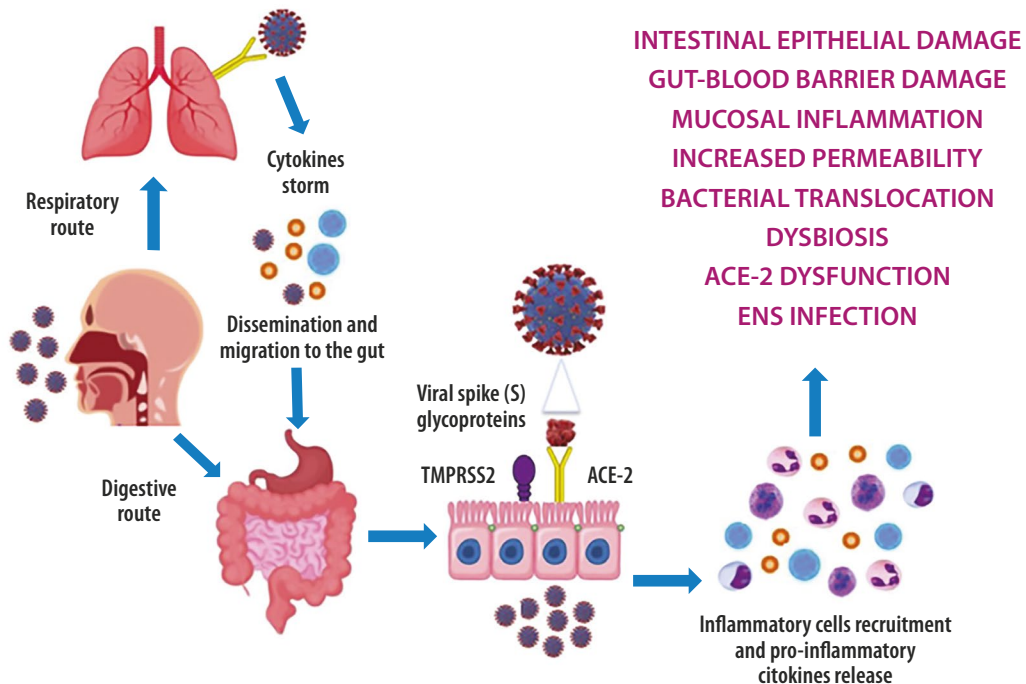
En el momento del ingreso, el hemograma muestra anemia (hemoglobina 0,8 g/dl, hematocrito 29 % y volumen corpuscular medio 89 fl) sin más alteraciones, gasometría inicialmente normal, coagulación normal, proteína C reactiva (PCR) 8,5 mg/dl y procalcitonina 0,92 ng/ml con iones y función renal y hepática inicialmente normales y coprocultivo negativo. El test de covid-19 resulta positivo y la madre también da positivo de covid-19.

Se procede a expansión con suero salino fisiológico (SSF), antibiotioterapia empírica con ceftriaxona, dado el aspecto séptico del paciente (que se suspende con la llegada de hemocultivos, coprocultivos y urocultivos negativos). Se mantiene inicialmente la lactancia materna con exclusión de lácteos de la dieta materna y fluidoterapia para corregir las pérdidas de líquidos.

Durante el ingreso, sigue con diarrea profusa de hasta 30 deposiciones acuosas/día y pérdida de peso de 110 g/día, que se correlaciona con hiponatremia (Na^+ 112,0 mmol/l) e hipoalbuminemia (albúmina 2,9 g/dl) e hipertransaminasemia (glutamato-oxalacetato transaminasa [GOT]/ glutamato-piruvato transaminasa [GPT] 62/61 U/l) con iones en orina normales e iones en heces incuantificables por dificultad para recogida de muestra de heces, dada la consistencia acuosa de las mismas.

Debido a las alteraciones electrolíticas y a la diarrea grave, se deja a dieta absoluta y se trata como diarrea intratable del lactante con nutrición parenteral

SARS-Cov-2 y FPIES (Síndrome de enterocolitis inducida por proteína de leche de vaca), cuando el incremento de la permeabilidad de la barrera intestinal hace estragos



Proposed pathophysiologic mechanisms of gastrointestinal symptoms associated with COVID-19 infection. ENS, enteric nervous system; ACE-2, angiotensin-converting enzyme-2.

Fuente: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7937901/pdf/fped-09-617980.pdf>

Figura 1. Mecanismo patogénico de infección por SARS-CoV-2.

total (NPT). Ante la necesidad de vía central para NPT, se traslada a hospital de referencia, donde se mantiene con NPT y dieta absoluta y se corrige hiponatremia con aportes i.v. de sodio. El quinto día de ingreso se inicia alimentación oral con fórmula extensamente hidrolizada y lactancia materna con exclusión de lácteos de la dieta materna y se procede al alta 13 días después con dieta exenta de proteínas de leche de vaca.

Actualmente, es seguido en consultas externas de digestivo con buena ganancia de peso y, por deseo materno, se mantiene exclusivamente con fórmula elemental y exclusión de proteínas de leche de vaca de la dieta, con buena ganancia ponderal y deposiciones normales.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

Este es un momento de incertidumbre y desconocimiento de las consecuencias que esta nueva en-

fermedad derivada de la infección por SARS-CoV-2 puede provocar. El SARS-CoV-2 en niños puede cursar desde e asintomático a fiebre sin foco o asociada o no a síntomas respiratorios de vías altas, cuadros respiratorios con sibilancias y dificultad respiratoria o el recientemente descrito síndrome inflamatorio multisistémico (SIM-Ped), similar a la enfermedad de Kawasaki.

Hasta en el 30 % de los casos pediátricos, La infección por SARS-CoV-2 en pediatría cursa con clínica digestiva y en hasta el 10 % de los casos, exclusivamente con diarrea¹.

Como se sabe, el SARS-CoV-2 entra en la célula sirviéndose de la afinidad de la proteína S (*spike*) al receptor de angiotensina 2 (ACE-2) y, una vez que entra en la célula, el SARS-CoV-2 provoca un efecto citopático directo sobre la célula que infecta y una activación del sistema inmunitario en el huésped, responsables de la clínica acompañante. La presencia de receptores ACE-2 condiciona la sintomatolo-



Tabla 1. Criterios diagnósticos de FPIES

Criterios diagnósticos y formas de presentación de FPIES agudo y crónico¹⁻³

FPIES agudo	FPIES crónico
<p>Criterios diagnósticos: criterio mayor y al menos 3 menores</p> <p>Criterio mayor: vómitos 1-4 horas tras ingesta de alimento sospechoso en ausencia de síntomas clásicos de alergia cutánea e IgE mediada o síntomas respiratorios</p> <p>Criterios menores:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ≤2 episodios de vómitos repetitivos tras ingerir el mismo alimento sospechoso • Un episodio de vómitos repetitivos 1-4 horas después de ingerir un alimento diferente • Letargia extrema con alguna de las reacciones sospechosas • Palidez marcada con alguna de las reacciones sospechosas • Necesidad de acudir a urgencias con alguna de las reacciones sospechosas • Necesidad de soporte con líquidos intravenosos con alguna de las reacciones sospechosas • Diarrea en las 24 horas siguientes (generalmente entre 5-10 horas) • Hipotensión • Hipotermia 	<p>Criterios diagnósticos: el criterio más importante es la resolución de los síntomas en días tras la eliminación del alimento sospechoso y la recurrencia aguda de los síntomas cuando el alimento es introducido</p> <p>Formas de presentación:</p> <p>Presentación leve: vómitos intermitentes y/o diarrea crónica, tras la ingesta de pequeña cantidad del alimento; estancamiento ponderoestatural sin deshidratación ni acidosis metabólica</p> <p>Presentación grave: cuando se ingiere el alimento sospechoso de forma regular se producirán vómitos intermitentes y progresivos, diarrea crónica (puede acompañarse de sangre) y a veces asocia deshidratación y acidosis metabólica</p>

Alteraciones analíticas^{1,3}:

- En FPIES agudo y crónico: leucocitosis (con desviación izquierda), eosinofilia, trombocitosis, acidosis metabólica, metahemoglobinemia
- En FPIES crónico: las anteriores + anemia, hipoproteinemia e hipoalbuminemia

<https://pap.es/articulo/13663/sindrome-de-enterocolitis-inducida-por-proteinas-alimentarias-que-debuta-con-hiperamonemia>

gía asociada a SARS-CoV-2, y en población pediátrica, la mayor expresión de receptores ACE-2 en la mucosa intestinal en niños que en adultos sería la responsable de la mayor frecuencia de clínica digestiva en niños infectados de SARS-CoV-2.

La inflamación previa de la mucosa intestinal la hace más susceptible de infectarse por SARS-CoV-2. En el caso de este paciente, la mucosa intestinal ya partía de un estado inflamatorio derivado de la proctocolitis alérgica previa que padecía. Se ha descrito que hay más receptores ACE-2 (diana de SARS-CoV-2, como ya se ha dicho) en la mucosa intestinal que ya estaba previamente inflamada².

La infección del enterocito por SARS-CoV-2 favorece, además, un estado inflamatorio de la mucosa e incremento de la permeabilidad de la barrera intestinal³ que favorece mayor rotura de la barrera intestinal. De la rotura de la barrera intestinal

inducida por el SARS-CoV-2 de este paciente derivaría mayor contacto del alérgeno (proteína de leche de vaca ingerida en la dieta materna) con el sistema inmunitario y, con ello, como ocurre en el FPIES, se incrementaría aún más la activación de linfocitos T, la secreción de citocinas proinflamatorias, y todo ello, aumentaría la permeabilidad intestinal y provocaría el paso de líquidos y electrolitos a la luz intestinal, que se traduciría en este paciente en la diarrea profusa, hiponatremia e hipoalbuminemia y afectación del estado general descrita en este paciente.

Dada la clínica de vómitos, decaimiento, letargia y deshidratación que requiere reposición intravenosa de fluidos y electrolitos, se puede encuadrar el caso como FPIES. Además, en este caso, la infección intestinal por SARS-CoV-2 y FPIES comparten su mecanismo patogénico, que es un incremento de la permeabilidad intestinal por un mecanismo inmunológico, responsable de la diarrea grave, las altera-

SARS-Cov-2 y FPIES (Síndrome de enterocolitis inducida por proteína de leche de vaca), cuando el incremento de la permeabilidad de la barrera intestinal hace estragos

ciones electrolíticas, pérdida de albúmina y la clínica de sepsis. Todas ellas mejoran, una vez repuestas las pérdidas con nutrición parenteral, con la eliminación del alérgeno, en este caso la leche de vaca, inicialmente con lactancia materna con exclusión estricta de proteínas de leche de vaca de la dieta materna y, posteriormente, con fórmula elemental⁵.

BIBLIOGRAFÍA

1. COVID 19 en Pediatría: valoración crítica de la evidencia [Internet]. Aeped.es. Disponible en: <https://www.aeped.es/comite-pediatria-basada-en-evidencia/documentos/covid-19-en-pediatria-valoracion-critica-evidencia>
2. Garg M, Royce SG, Tikellis C, Shallue C, Batu D, Velkoska E, et al. Imbalance of the renin-angiotensin system may contribute to inflammation and brosis in IBD: a novel therapeutic target? *Gut*. 2020;69:841-51.
3. Manta B, Sarkisian Armen G, García-Fontana B, Pereira-Prado V. Fisiopatología de la enfermedad COVID-19. *Odontoestomatología* [Internet]. 2022 Jun; 24(39): e312. Disponible en: http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-93392022000101312&lng=es. Epub 01-Jun-2022. <https://doi.org/10.22592/ode-2022n39e312>
4. Koletzko S, Niggemann B, Arato A, Días JA, Heuschkel R, Husby S, et al. Diagnostic Approach and Management of Cow's-Milk Protein Allergy in Infants and Children: ESPGHAN GI Committee Practical Guidelines *JPGN*. 2012;55:221-9.
5. Nowak-Węgrzyn A, Chehade M, Groetch ME, Spergel JM, Wood RA, Allen K, et al. International consensus guidelines for the diagnosis and management of food protein-induced enterocolitis syndrome: Executive summary-Workgroup Report of the Adverse Reactions to Foods Committee, American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. *J Allergy Clin Immunol*. 2017 Apr;139(4):1111-1126.e4.



ALERGIA A LAS PROTEÍNAS DE LA LECHE DE VACA: FÓRMULAS ELEMENTALES

FPIES y síndrome de Down: una combinación peligrosa

Joaquín Reyes Andrade

Instituto Hispalense de Pediatría, Sevilla (España)

PALABRAS CLAVE

Alergia a la proteína de la leche de vaca; síndrome de Down; FPIES.

INTRODUCCIÓN

La presencia de manifestaciones digestivas en los pacientes con síndrome de Down (SD) son frecuentes, principalmente alteraciones anatómicas del tracto gastrointestinal y la enfermedad celiaca. Sin embargo, solo en los últimos años se ha descrito un aumento de la incidencia de síndrome de enterocolitis inducido por proteínas alimentarias (FPIES) en pacientes con SD. Además, no solo se describe este posible aumento de su incidencia, sino que se caracteriza al paciente con SD por mayor gravedad de los síntomas de FPIES y más necesidad de tiempo para adquirir la tolerancia al alérgeno en comparación con pacientes sin SD.

A continuación, se describe un paciente con SD con cuadro de FPIES grave a las proteínas de la leche de vaca (PLV). La importancia de la notificación de este caso clínico radica en la necesidad de incluir el FPIES dentro del diagnóstico diferencial de los procesos gastrointestinales del paciente con SD. Conocer esta asociación es muy importante para el diagnóstico y tratamiento posterior, ya que, como ocurre en este caso, muchas veces presentan comorbilidades que amplían el diagnóstico diferencial e, incluso, pueden agravar la sintomatología.

CASO CLÍNICO

Una paciente de 1 mes y 13 días de vida acude a primera consulta de gastroenterología pediátri-

ca por vómitos y estancamiento ponderal. Como antecedentes familiares, su madre presenta una tiroiditis autoinmune. No hay patología alérgica en familiares de primer grado. Es una recién nacida a término, de 37 semanas, con un peso al nacer de 2.738 gramos (p10-p50, según INTERGROWTH-21st 2014/2016).

Desde su nacimiento, permanece ingresada por sospecha de cardiopatía detectada prenatalmente, y es dada de alta hace 1 semana. Durante el ingreso se constata la presencia de cardiopatía, dentro un contexto clínico de paciente con SD (confirmado mediante cariotipo). La cardiopatía detectada (hipoplasia del istmo aórtico, comunicaciones interventriculares musculares múltiples pequeñas y foramen oval permeable) no parece tener repercusión hemodinámica al alta hospitalaria, y no precisa medicación. No presenta antecedentes quirúrgicos ni otras incidencias neonatales de interés.

En relación con su alimentación, la paciente realiza lactancia mixta durante las primeras 3 semanas de vida y, posteriormente, continúa con lactancia artificial exclusiva. Al mes de vida comienza con vómitos y regurgitaciones frecuentes que, al cambiar de tipo de fórmula de inicio, mejoran temporalmente durante 1 semana, pero se produce agravamiento posterior de los síntomas. Ante este empeoramiento, cambia hace 3 o 4 días con fórmula antirreflujo, con la que aprecian un discreto descenso de los vómitos, pero aumento del número de deposiciones.

Actualmente realiza unas 8-10 deposiciones al día, líquidas, sin sangre ni mucosidad evidente, asociadas a dolor abdominal de tipo cólico. Presenta un estancamiento ponderal desde el inicio de la sintomatología, con un peso de 2,95 kg ($p < 1, -3,24$

FPIES y síndrome de Down: una combinación peligrosa

desviación estándar [DE], según la OMS 2006/2007). En las últimas 24 horas la encuentran más tendente al sueño y con rechazo de las tomas.

En la exploración física destaca el aspecto de desnutrición, con abdomen distendido. En la auscultación cardiorrespiratoria destaca soplo sistólico II/VI e hipotonía axial marcada.

Ante este contexto clínico, se decide ingreso hospitalario para observación clínica y profundizar el estudio etiológico. Se decide comenzar con fórmula elemental por sospecha de FPIES crónico a PLV con afectación clínica y nutricional grave. Durante el ingreso presenta una buena evolución clínica. Realiza tomas de fórmula elemental de 120-150 ml cada 3 horas con buena tolerancia, sin presentar vómitos ni regurgitaciones significativas. Se aprecia un claro descenso del número de deposiciones (3-5 al día), y estas son más formadas y sin productos patológicos. Además, se realiza ecografía abdominal, que se considera normal, sedimento de orina, urocultivo y coprocultivo (negativos) y una nueva valoración cardiológica, que descarta origen cardiológico de los síntomas.

En revisiones posteriores en consultas de gastroenterología se muestra asintomática con dieta sin PLV, con franca mejoría ponderal. A los 9 meses se decide realizar provocación a PLV. Presenta varios vómitos, aproximadamente, a las 3 horas de comenzar la ingesta, con afectación del estado general (palidez, decaimiento y tendencia al sueño) que precisa canalización de acceso venoso periférico y administración de sueroterapia y ondansetrón intravenoso. Se ha intentado realizar introducción de PLV en medio hospitalario en dos ocasiones más (con 3 y 5 años de edad), pero presenta de nuevo la misma reacción compatible con FPIES agudo grave. Durante el seguimiento se han realizado determinaciones de inmunoglobulinas E (IgE) y pruebas cutáneas (*prick test*) a PLV y fracciones en tres ocasiones y siempre ha presentado resultados negativos.

En el momento actual (5,5 años de vida) se muestra asintomática con dieta sin PLV.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

El SD es una cromosomopatía producida por la trisomía del cromosoma 21 y supone la causa ge-

nética más frecuente de discapacidad intelectual en todo el mundo. Afecta, aproximadamente, a 1 de cada 800 nacimientos¹. Presenta un riesgo aumentado de incidencia de distintas enfermedades, como patologías hematológicas malignas, cardíacas y enfermedades autoinmunes y digestivas, entre otras. Dentro de las enfermedades digestivas, estos pacientes presentan con mayor frecuencia alteraciones anatómicas del tubo digestivo, enfermedad celiaca y disfagia¹. Sin embargo, la presencia de alergia alimentaria no es una patología que clásicamente haya sido asociada al paciente con SD.

La alergia a PLV constituye la alergia alimentaria más frecuente en menores de 1 año², y se diferencian dos grandes grupos: alergia mediada por IgE y no mediada por IgE. Dentro del grupo de las alergias no mediadas por IgE, el FPIES es una de las entidades que más afectación clínica produce. Se pueden diferenciar dos tipos de FPIES: agudo y crónico. El FPIES agudo, que es más frecuente, se caracteriza por la presencia de vómitos repetitivos de 1 a 4 horas posteriores a la ingesta, junto con síntomas de afectación sistémica, como letargia o palidez². La afectación puede ser leve o grave. En este último caso se requiere la canalización de acceso venoso, sueroterapia intravenosa, soporte ionotrópico o ingreso en una unidad de cuidados intensivos (UCI), entre otras medidas³. No obstante, el paciente suele recuperarse en las siguientes 24 horas después de la ingesta del alérgeno y se mantiene asintomático con dieta de restricción. Sin embargo, el FPIES crónico presenta una sintomatología no tan definida, con un curso más insidioso y progresivo, caracterizado por la afectación nutricional secundaria a deposiciones diarreicas y vómitos intermitentes. La característica más específica del FPIES crónico es la manifestación de un episodio de FPIES agudo cuando estos pacientes, tras un periodo sin haber tomado el alérgeno, vuelven a reintroducirlo en su dieta². En este caso, la paciente presentó un cuadro de FPIES crónico inicialmente, con episodios posteriores de FPIES agudo grave con las provocaciones a PLV. Es importante destacar que la cardiopatía de la paciente suscitó inicialmente muchas dudas en cuanto a su implicación en el cuadro, ya que podía justificar el estancamiento ponderal, el rechazo de tomas y los vómitos. Por ello, en pacientes con SD, que presentan mayor posibilidad de presentar comorbilidades, es clave conocer esta posible asociación con FPIES.



La relación entre ambas entidades, SD y FPIES a PLV, ha sido descrita solamente en los últimos años, con escasa literatura científica publicada⁴⁻⁷. El primer artículo se publicó en 2015. En él se describía a dos pacientes con SD que presentaban manifestaciones compatibles con FPIES crónico a PLV, con resolución de los síntomas tras su retirada⁴. En este primer artículo ya se menciona la posibilidad de una mayor necesidad de tiempo para adquirir tolerancia al alérgeno⁴. Esta circunstancia se aprecia de nuevo en un segundo artículo que analiza retrospectivamente a 43 pacientes con SD⁵. De estos 43, cinco de ellos (11,6 %) fueron diagnosticados de FPIES (cuatro a PLV y otro a trigo). Todos reunían criterios de FPIES grave y precisaron una mediana de tiempo para conseguir la tolerancia elevada (37,5 meses). Otro dato importante es la elevada incidencia de FPIES que encontraron entre los pacientes con SD⁵. La incidencia real de FPIES en la población general es desconocida, aunque ha sido estudiada en algunas poblaciones concretas. En España, se realizó un estudio de incidencia acumulada de FPIES en una región (Leganés) y esta se situó en torno al 0,7 %⁸. Por tanto, parece que podría haber un aumento significativo de la incidencia de FPIES en pacientes con SD, en comparación con la población general. Los autores también describen el antecedente de colostomía como un factor estadísticamente significativo en el grupo de pacientes con SD que desarrollaba FPIES⁵. Otros autores describieron tres pacientes con SD y *shock* hipovolémico secundario a un cuadro de FPIES, lo que confirma el fenotipo grave de FPIES⁶. En el último artículo publicado hasta la fecha se reafirman los aspectos anteriormente indicados, y destaca de nuevo la elevada incidencia de FPIES en pacientes con SD, especialmente a PLV⁷. Se analizaron retrospectivamente los pacientes con FPIES (85 niños) desde enero de 2013 hasta enero de 2020. Dentro del subgrupo de pacientes con FPIES a PLV (40 pacientes), el 22,5 % tenían SD⁷. También se han descrito FPIES a otros alérgenos, pero con menor asociación^{5,7}.

La fisiopatología del FPIES es desconocida, pero hay evidencia sobre un papel destacado de las células T reguladoras y determinadas citocinas³. Los pacientes con SD presentan una sobreexpresión de células T reguladoras a nivel periférico con una actividad inhibitoria defectuosa, que explican, entre otras causas, el aumento de enfermedades au-

toinmunes⁵. Dentro de las citocinas, una producción alterada de IL-10 y del factor de crecimiento tumoral β (TGF- β) en pacientes con SD podría apoyar la gravedad del FPIES en estos pacientes, así como una mayor necesidad de tiempo para adquirir la tolerancia⁵. Estos son los mecanismos principales que se postulan, pero son necesarios más estudios que aclaren los mecanismos fisiopatológicos de la posible asociación especial de ambas entidades⁷. Curiosamente, se ha demostrado que la sensibilización de tipo IgE es más baja en pacientes con SD respecto a la población general⁹ y este podría ser otro hecho que favoreciera los cuadros de tipo no mediado por IgE⁵. En este caso tampoco se apreció elevación de la IgE total ni específica a PLV, como en la mayoría de los casos descritos^{4,5,7}.

Para concluir, es importante considerar la posibilidad de que se trate de un cuadro de FPIES ante trastornos gastrointestinales en pacientes pediátricos con SD. Aunque la literatura científica es escasa, parece apreciarse una frecuencia aumentada de FPIES en pacientes con SD, así como mayor prevalencia de un fenotipo grave y mayor necesidad de tiempo para la adquisición de tolerancia. Este caso pone de manifiesto todas estas características, y es necesario aclarar los mecanismos inmunológicos que justifican esta asociación.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bull MJ. Down Syndrome. *N Engl J Med*. 2020;382(24):2344-52.
2. Espín Jaime B, Díaz Martín JJ, Blesa Baviera LC, Claver Monzón Á, Hernández Hernández A, García Burriel JI, et al. Alergia a las proteínas de leche de vaca no mediada por IgE: documento de consenso de la Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (SEGHNP), la Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria (AEPAP), la Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria y Atención Primaria (SEPEAP) y la Sociedad Española de Inmunología Clínica, Alergología y Asma Pediátrica (SEICAP). *An Pediatr (Barc)*. 2019 Mar;90(3):193.e1-193.e11.
3. 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,

FPIES y síndrome de Down: una combinación peligrosa

- American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. *J Allergy Clin Immunol*. 2017 Apr;139(4):1111-1126.e4.
4. Wakiguchi H, Hasegawa S, Kaneyasu H, Kajimoto M, Fujimoto Y, Hirano R, et al. Long-lasting non-IgE-mediated gastrointestinal cow's milk allergy in infants with Down syndrome. *Pediatr Allergy Immunol*. 2015;26(8):821-3.
 5. Okazaki F, Wakiguchi H, Korenaga Y, Takahashi K, Yasudo H, Fukuda K, et al. Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome in Children with Down Syndrome: A Pilot Case-Control Study. *Nutrients*. 2022;14(2):388.
 6. Iguchi A, Aoki Y, Kitazawa K. Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome Causing Hypovolemic Shock in Infants With Down Syndrome. *Cureus*. 2021;13(9):e18366.
 7. Pecora V, Mennini M, Valluzzi R, Fierro V, Villani A, Valentini D, et al. Down Syndrome in FPIES: An Overwhelming and Unexpected Prevalence. *J Clin. Med*. 2022;11(14):4047.
 8. Bellón Alonso S, García Ezquiaga J, Torija Berzal P, Díaz Tardón S, Muñoz San José M, Alonso López P, et al. Food protein-induced enterocolitis syndrome: Increased prevalence of this great unknown—results of the PREVALE study. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;143(1):430-3.
 9. Eijvoogel NB, Hollegien MI, Bok LA, Derksen-Lubsen G, Dikken FPJ, Leenders ACAP, et al. Lower percentage of allergic sensitization in children with Down syndrome. *Pediatr Allergy Immunol*. 2017;28(8):852-7.





ALERGIA A LAS PROTEÍNAS DE LA LECHE DE VACA: FÓRMULAS ELEMENTALES

A veces, la fórmula elemental es elemental

Roberto López Iracheta, María Reyes López de Mesa

Clínica Universidad de Navarra (CUN), Pamplona (España)

PALABRAS CLAVE

Alergia a las proteínas de la leche de vaca (APLV); intolerancia a fructooligosacáridos; fórmula elemental.

INTRODUCCIÓN

La alimentación del niño desde el momento del nacimiento, en ocasiones por condicionantes fisiológicos de inmadurez o por patología que afecta al aparato digestivo, de origen infecciosa, alérgica o disregulación inmunoalérgica, puede ser alterada por una serie de situaciones en las que el niño debe ser alimentado con fórmulas especiales¹. Es bien conocido que la mejor forma de alimentar a un recién nacido o lactante es administrando la leche de su propia madre, pero, a veces, ello no es posible por diversos motivos, y el bebé debe ser alimentado con una fórmula procedente de la leche de vaca, convenientemente modificada.

Por lo general, estas fórmulas son bien aceptadas, pero en el primer año de vida un porcentaje del 3-5 %^{2,3} sufre una alergia a la proteína de la leche de vaca (APLV) que obliga a utilizar fórmulas especiales.

Si la alergia a la proteína de leche de vaca se asocia a otros estigmas de inmadurez, como puede ser la intolerancia a los fructooligosacáridos, la elección de la fórmula adecuada es aún más difícil.

Por tanto, dar con la fórmula adecuada para los lactantes con alergias o intolerancias puede suponer un reto y una preocupación para los padres que requiere de estudio y control estrecho. Se presenta el caso de un lactante que acabó necesitando fórmula elemental para su correcto desarrollo.

CASO CLÍNICO

Un lactante de 20 días de vida, sin factores de riesgo perinatales y nacido con 37 semanas de edad gestacional, es derivado por su pediatra de Atención Primaria a nuestra consulta de gastroenterología infantil por sospecha de APLV. Como antecedentes familiares destacan dos hermanos con intolerancia a la lactosa y abuelo materno con esófago de Barret.

Refieren que desde la primera semana de vida comenzó con deposiciones líquidas explosivas con gran cantidad de mucosidad, meteorismo marcado, irritabilidad, síntomas de reflujo gastroesofágico con arqueamiento y tos y vómitos en algunas tomas.

En la exploración física, llama la atención irritabilidad del paciente, marcada irritación perianal y abdomen distendido. La ganancia ponderal es escasa desde el nacimiento. Presentó un percentil 15 de peso al nacimiento, pero ha ido bajando hasta el percentil 3 a los 20 días de vida. Es alimentado con lactancia materna a demanda los primeros días de vida. A los 15 días de vida, ante la sospecha de APLV no mediada por inmunoglobulina E (IgE), se retiran los lácteos a la madre.

Se produce una ligera mejoría de la sintomatología, pues se reduce el reflujo y disminuyen los vómitos, pero persiste la irritabilidad, los cólicos intensos y las deposiciones explosivas con gran cantidad de mucosidad. Se realiza determinación de calprotectina fecal con resultado de 355 µg/g, elevada, lo que parece indicar inflamación intestinal. Ante la respuesta insuficiente a la retirada de lácteos de la madre y la escasa ganancia ponderal, además de la ansiedad materna, se consensua cambio a ser alimentado con fórmula hidrolizada. A las dos semanas, realizamos seguimiento evolutivo, pero

A veces, la fórmula elemental es elemental

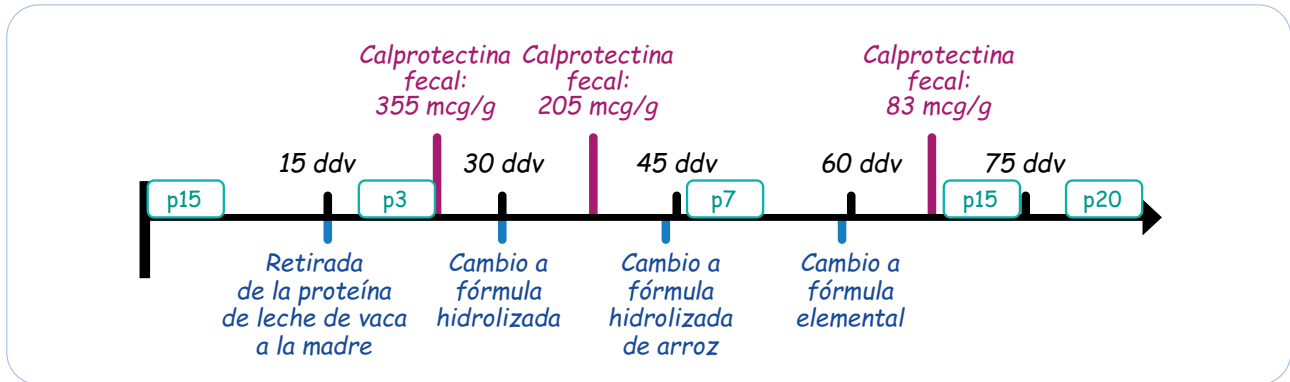


Figura 1. Resumen del curso clínico del paciente (ddv: días de vida; p: percentil de peso).

el lactante, aunque ha mejorado algo, pues han desaparecido los vómitos, persiste con una irritabilidad llamativa, especialmente a última hora del día, con deposiciones líquidas explosivas y marcada irritación perianal. Realizamos también control de calprotectina, que ha descendido a 205 $\mu\text{g/g}$, y persiste elevada. Ante la sospecha de una intolerancia a los fructooligosacáridos asociada, se realiza prueba terapéutica con una fórmula hidrolizada de arroz. A las dos semanas de inicio de dicha fórmula, se realiza seguimiento clínico. Presenta mejoría de la sintomatología, con menor meteorismo, heces más pastosas y menos explosivas, pero persisten los vómitos, la mucosidad en las heces y episodios de irritabilidad. Por ello, ante la respuesta insuficiente, se decide cambio a fórmula elemental.

Desde los primeros días del inicio de la fórmula elemental, notan gran mejoría clínica, con desaparición de los vómitos y únicamente persiste regurgitación ocasional. Hay una importante disminución de la irritabilidad, las deposiciones tienen consistencia y frecuencia normales para la edad, desaparece progresivamente la irritación perianal y cesa la sintomatología de reflujo.

Desde el cambio a fórmula hidrolizada de arroz, el lactante presenta curva ponderal ascendente, que mejoró significativamente tras introducción de fórmula elemental, pues pasó de un percentil 7 de peso tras el cambio a fórmula a fórmula hidrolizada de arroz a un percentil 15 a los 15 días del cambio a fórmula elemental. Se mantiene la tendencia ascendente a lo largo del tiempo. Posteriormente, indicamos a la madre que, si desea, puede hacer prueba con leche materna (siguiendo una dieta exenta de leche de vaca y de azúcares fermentables).

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

Se trata de un caso complejo en el que parecen asociarse una APLV no mediada por IgE y una intolerancia a los fructooligosacáridos sobre una posible base de inmadurez intestinal, que precisó de cambio a alimentación con una fórmula elemental tras haber obtenido respuesta insuficiente con eliminación de lácteos de la madre, fórmula hidrolizada convencional y fórmula hidrolizada de arroz.

Además, en este caso se observa un elevado valor de calprotectina fecal, indicador de leve inflamación intestinal que se resuelve con el cambio de fórmula. En ocasiones, cuesta dar el paso a la fórmula elemental, pero en este caso, se evidencia la resolución clínica y la recuperación ponderal del paciente al indicar dicha fórmula.

BIBLIOGRAFÍA

1. Claver Monzón A, Pinto Fernández C. Alergia alimentaria no mediada por IgE. *Protoc Diagn Ter Pediatr*. 2019;2:195-206.
2. Espín Jaime B, Díaz Martín JJ, Blesa Baviera LC, Claver Monzón Á, Hernández Hernández A, García Burriel JI. Alergia a las proteínas de leche de vaca no mediada por IgE: documento de consenso de la Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (SEGHNP), la Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria (AEPAP), la Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria y Atención Primaria (SEPEAP) y la Sociedad Española de Inmunología Clínica, Alergología y Asma Pediátrica (SEICAP). *An Pediatr (Engl Ed)*. 2019 Mar;90(3):193.e1-193.e11.3.
3. Hoffmann-Sommergruber K, Hilger Ch, Santos A, De las Vercillas L, Dramburg S. *Molecular Allergy User's Guide 2.0*. Cow's milk allergy. *EAACI*, 2022; p. 285-94.



ALERGIA A LAS PROTEÍNAS DE LA LECHE DE VACA: FÓRMULAS ELEMENTALES

Alergia alimentaria de presentación grave en periodo neonatal

Paula Acosta Sánchez, Giuliana María Gómez Torres, Miriam Blanco Rodríguez,
 Álvaro Ramón Romera Marín

Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Madrid (España)

PALABRAS CLAVE

Alergia a las proteínas de la leche de vaca no mediada por IgE; síndrome de enterocolitis inducido por proteínas; *sepsis-like*; dieta de exclusión; fórmula extensamente hidrolizada; fórmula elemental.

INTRODUCCIÓN

Las alergias alimentarias son un importante problema durante los primeros años de vida y destaca por su especial relevancia la alergia a las proteínas de la leche de vaca (APLV), aunque su incidencia y prevalencia es desconocida e inusual en el periodo neonatal. Los síntomas de la alergia no mediada por inmunoglobulinas E (IgE) en periodo neonatal son inespecíficos y pueden solaparse con los de otras entidades como infecciones o cuadros metabólicos, cuya sospecha clínica, diagnóstico y tratamiento oportuno se antepone al desarrollo de complicaciones graves que incluso pueden llevar a la muerte. Por ello, es importante tenerlas en cuenta dentro del diagnóstico diferencial para poder establecer una dieta de exclusión precoz y, así, evitar pruebas complementarias y tratamientos innecesarios.

El objetivo es alertar sobre una patología poco habitual que requiere un elevado índice de sospecha para un diagnóstico y abordaje adecuados.

CASO CLÍNICO

Se presenta el caso de un neonato varón de 6 días de vida de peso adecuado para la edad gestacional, nacido a término y sin antecedentes obstétricos ni perinatales de interés. Recibe el alta hospitalaria a

las 48 horas de vida alimentado con lactancia materna exclusiva.

Acude a urgencias a los 4 días de vida por vómitos y rechazo de la ingesta. Refieren rechazo de la mayoría de las tomas de lactancia materna con tendencia al sueño durante las mismas y regurgitaciones tras casi todas las tomas. El resto del tiempo le encuentran poco reactivo. Se realiza gasometría capilar que resulta normal y, ante el buen estado general, diuresis conservada y realización de una toma de forma satisfactoria, se decide alta. Acude de nuevo a urgencias a los 6 días de vida por el mismo cuadro y asociando febrícula. A su llegada, la temperatura es de 37,4 °C, la frecuencia cardíaca es de 150 lpm y la presión arterial, de 70/41 mmHg. En la exploración destaca hiporreactividad, mala perfusión periférica con relleno capilar enlentecido y frialdad acra. Durante la exploración presenta dos vómitos abundantes sin productos patológicos. Se realiza radiografía de abdomen con importante dilatación de asas, sin niveles hidroaéreos ni neumosis intestinal. Se realiza cribado de infección bacteriana grave con analítica sanguínea sin leucocitosis ni neutrofilia, reactantes de fase aguda negativos, sistemático de orina sin alteraciones significativas y sedimento con bacteriuria intensa, citobioquímica de líquido cefalorraquídeo (LCR) normal, reacción en cadena de la polimerasa (PCR) múltiple de virus respiratorios negativos, cultivos de sangre, orina y LCR posteriormente negativos. Dado el contexto clínico, ante sospecha de sepsis clínica frente a metabolopatía/alteración neurológica, se decide ingreso en la unidad de cuidados intensivos pediátricos (UCIP) para monitorización y tratamiento antibiótico empírico con ampicilina y cefotaxima y dieta absoluta con sueroterapia intravenosa. Desde el ingreso presenta importante distensión abdominal con vómitos frecuentes casi



Alergia alimentaria de presentación grave en periodo neonatal

diarios y deposiciones con abundante gas, líquidas y grumosas que no realiza espontáneamente, sino tras estimulación. Se realizan analíticas de control sin elevación de reactantes de fase aguda ni alteración del hemograma salvo leve eosinofilia (1.500/ μ l). Se realiza enema opaco que resulta sin alteraciones y coprocultivo, PCR múltiple de patógenos intestinales, así como determinación de adenovirus, rotavirus y norovirus en heces en los que no se aísla ningún patógeno y calprotectina en heces normal. Se reinicia alimentación con lactancia materna exclusiva, impresionando de buena realización de tomas tras los primeros 3 días del ingreso, pero sin resolución de la clínica junto con escasa ganancia ponderal y sin haber recuperado el peso al nacer a los 15 días de vida. En consecuencia, se realiza prueba terapéutica con exclusión de proteína de la leche de vaca de la alimentación materna, sin cambios significativos. No se consiguen aportes suficientes por los vómitos, por lo que precisa sondaje nasogástrico para conseguir ingesta suficiente. A los 17 días de vida se decide modificar alimentación artificial exclusiva con fórmula elemental, tras lo que presenta mejoría progresiva. Realiza deposición después de cada toma, de consistencia normal y sin esfuerzo y desaparecen los vómitos y la distensión abdominal. Se consigue tolerancia por boca exclusiva en aportes completos a los 5 días del cambio de alimentación, así como curva ponderal ascendente y recuperación del peso al nacer a los 20 días de vida.

Dentro del cribado de pruebas complementarias, se realiza estudio de síndrome malabsortivo neonatal y estudio metabólico; el resultado es normal. Además, durante el ingreso se objetivan desaturaciones intermitentes hasta del 85 %, en su mayoría durante el sueño o con relación a regurgitaciones o vómitos. Precisa intermitentemente oxigenoterapia mediante cánulas nasales. No asocia otros datos de dificultad respiratoria, controles gasométricos repetidos sin retención de carbónico y no se objetiva durante toda la monitorización apneas-bradicardias significativas. Se realiza PCR múltiple en lavado nasofaríngeo en dos ocasiones durante el ingreso con resultado negativo.

Tras el inicio del tratamiento con leche elemental presenta desaparición de vómitos y de distensión abdominal y no vuelve a presentar desaturaciones ni otros episodios paroxísticos tras varios días de monitorización hasta el alta.

Ante la buena evolución y el buen estado general, se decide alta tras 17 días de ingreso con alimentación con fórmula elemental y seguimiento en consultas externas de gastroenterología pediátrica con adecuada ganancia ponderoestatural y diversificación alimentaria sin incidencias. A los 11 meses de vida se cambia alimentación a fórmula extensamente hidrolizada con buena tolerancia. A los 14 meses de vida, tras comprobar negatividad de concentraciones séricas de anticuerpos IgE específicos frente a proteína de leche de vaca en sangre, se realiza reintroducción de proteínas de leche de vaca en la dieta con buena tolerancia con diagnóstico final de alergia a proteínas de leche de vaca no mediada por IgE con evolución favorable y se mantiene asintomático hasta el momento actual.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

La APLV no mediada por IgE puede manifestarse como un cuadro clínico digestivo definido como síndrome de enterocolitis inducido por proteínas o *food protein-induced enterocolitis syndrome* (FPIES). El tratamiento de este tipo de pacientes puede suponer un reto. El conocimiento de este síndrome y de la gravedad de su clínica permiten la exclusión temprana del alimento involucrado y la prevención de realizar pruebas y tratamientos farmacológicos innecesarios.

Los síntomas pueden aparecer durante el periodo de lactancia materna exclusiva, aunque lo más frecuente es que empiecen al iniciar la lactancia artificial.

El diagnóstico se basa en la respuesta clínica a la retirada del alimento y la posterior prueba de provocación oral. La determinación de IgE específica suele ser negativa, aunque un pequeño porcentaje de pacientes puede desarrollar alergia mediada por IgE.

El FPIES se puede comportar de diferentes maneras, con formas de carácter leve, moderado o grave, de evolución crónica o aguda, con manifestaciones *sepsis-like*, de forma atípica o en forma de alergia múltiple. En el caso clínico mencionado, esta manera de expresión del FPIES se denomina *sepsis-like* porque se asemeja a un cuadro infeccioso. Algunos autores relacionan la elevación de la proteína C reactiva y la eosinofilia periférica con el pronóstico. Pacientes con valores de proteína C reactiva elevados desarrollarían más tardíamente la tolerancia a la proteína de



leche de vaca, mientras que pacientes con un mayor concentración de eosinofilia al inicio del cuadro desarrollarían tolerancia de forma más precoz.

Para controlar o mitigar la intensidad de los síntomas que aparecen en este tipo de reacción alérgica, no resulta eficaz la administración de adrenalina ni de antihistamínicos. En su lugar, el tratamiento se basa en la eliminación del alimento desencadenante y en casos graves suele ser necesario el reposo intestinal y el mantenimiento y la restauración del estado de hidratación. Como aporte lácteo, la lactancia materna es el alimento de elección. Si es necesario también están indicadas las fórmulas extensamente hidrolizadas e, incluso, las fórmulas elementales, y son fundamentales para el control de la sintomatología en algunos casos.

Por último, cabe destacar el buen pronóstico de esta patología diagnosticada y tratada de forma adecuada, con resolución completa antes de los 3-5 años de edad en la mayoría de los casos, puesto que la reintroducción progresiva del alimento permite su tolerancia sin riesgos para el paciente, y se puede llevar una alimentación como la de cualquier otro niño de su edad.

BIBLIOGRAFÍA

- Baker MG, Cecilia Berin M, Sicherer S. Update on Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome (FPIES). *Curr Allergy Asthma Rep.* 2022;22(10):113-22.
- 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.
- Espín Jaime B, Díaz Martín JJ, Blesa Baviera LC, Claver Monzón Á, Hernández Hernández A, García Burriel JI, et al. Alergia a las proteínas de leche de vaca no mediada por IgE: documento de consenso de la Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (SEGHNP), la Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria (AEPAP), la Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria y Atención Primaria (SEPEAP) y la Sociedad Española de Inmunología Clínica, Alergología y Asma Pediátrica (SEICAP). *An Pediatr (Barc).* 2019 Mar;90(3):193.e1-193.e11.
- 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.
- Kimura M, Shimomura M, Morishita H, Meguro T. Increased C-reactive protein and fever in Japanese infants with food protein-induced enterocolitis syndrome. *Pediatr Int.* 2017;59(8):855-60.
- 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 Apr;139(4):1111-1126.e4.
- Nowak-Węgrzyn MD, Berin M, Mehr S. Food protein-induced Enterocolitis Syndrome. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2020;8(1):24-35.





ALERGIA A LAS PROTEÍNAS DE LA LECHE DE VACA: FÓRMULAS ELEMENTALES

Alergia a las proteínas de leche de vaca: la ardua llegada a su diagnóstico

Carlos Romero García, Miguel Gallardo Padilla, Clara Ramos Carrillo,
Enrique la Orden Izquierdo

Hospital Universitario Infanta Elena, Valdemoro, Madrid (España)

PALABRAS CLAVE

Citomegalovirus; diarrea; alergia a las proteínas de la leche de vaca; fórmula hidrolizada.

INTRODUCCIÓN

La diarrea crónica en lactantes pequeños es un motivo de consulta relativamente frecuente tanto en atención primaria como en atención hospitalaria. Consiste en un aumento del número o disminución de la consistencia de las deposiciones en relación con el patrón habitual del paciente con una duración de más de 2 semanas. El mecanismo puede ser osmolar (el más frecuente), secretor, motor o inflamatorio. Así mismo, se puede clasificar en orgánica o funcional (la más frecuente en la población pediátrica, cumpliendo los criterios de Roma IV).

Se presenta un caso de diarrea crónica en un lactante pequeño en el cual, debido a su compleja evolución, hubo que realizar un adecuado diagnóstico diferencial.

CASO CLÍNICO

Un lactante varón de 2 meses ingresa procedente de urgencias. Acude por numerosas deposiciones e hipoactividad. Había sido dado de alta por la mañana en nuestro centro tras 8 días de ingreso por gastroenteritis aguda y deshidratación hiponatrémica moderada, con reacción en cadena de la polimerasa (PCR) múltiple en exudado nasofaríngeo positiva para rinovirus/enterovirus y ecografía ab-

dominal normal. Tras el alta, la familia refiere paso a lactancia artificial con fórmula de inicio de forma exclusiva al notarse la madre disminución de la producción láctea como consecuencia del ingreso. Entre los antecedentes personales destaca parto inducido en la semana 37 por diabetes y macrosomía y cesárea por no progresión; reanimación (REA) III; ingreso en la unidad de cuidados intensivos pediátricos (UCIN) a las 30 horas de vida y durante 3 días (hipertensión pulmonar transitoria e ictericia no isoimmune). Se realiza seguimiento en cardiología por cribado cardiológico positivo a foramen oval permeable (FOP), última revisión al mes de vida. Otoemisiones superadas en ambos oídos y dermatitis atópica. Presenta buena evolución ponderoestatural durante el primer mes de vida, con lactancia materna exclusiva.

Sobre sus antecedentes familiares, la madre tiene diabetes mellitus de tipo 1; el padre y la hermana están sanos. No hay otros antecedentes familiares de interés.

En urgencias destaca una exploración física con buen estado general. Está alerta y activo. Presenta buen estado de hidratación y perfusión periférica. No hay signos de dificultad respiratoria ni taquipnea. La auscultación pulmonar muestra buena ventilación, sin ruidos sobreañadidos. La auscultación cardíaca es rítmica, sin soplos. La fontanela anterior está normotensa. En las pruebas complementarias destaca: sodio (mmol/l): 137; potasio (mmol/l): 4,2; cloro (mmol/l): 106; gasometría venosa: pH 7,21; presión parcial de dióxido de carbono (PCO₂): 50 mmHg; bicarbonato (HCO₃): 16,8 mEq/l; exceso de bases (EB) -8, y ácido láctico: 3,4. Por ello,

Alergia a las proteínas de leche de vaca: la ardua llegada a su diagnóstico

se decide ingreso hospitalario para ampliar estudio por acidosis metabólica persistente.

Durante el ingreso, ante la sospecha inicial de posible alergia a las proteínas de la leche de vaca (APLV) no mediada por la inmunoglobulina E (IgE), se decide iniciar fórmula hidrolizada rica en triglicéridos de cadena media (MCT) el primer día de ingreso. Presenta mejoría clínica inicial durante las primeras 48 horas, lo que permite el descenso progresivo de la sueroterapia intravenosa hasta su suspensión. Sin embargo, a partir del tercer día de ingreso vuelve a objetivarse empeoramiento clínico, con descenso progresivo del peso diario y aumento del ritmo deposicional, con hasta 10 deposiciones líquidas diarias. Inicia clínica de llanto intenso con las tomas, a pesar de parecer presentar apetito. Estas no llegan a más de 50-60 ml/2-3 horas.

Ante dicho empeoramiento, se extrae control analítico en el que persisten acidosis metabólica moderada con iones normales, hipoalbuminemia (2,7 g/dl) e hipocolesterolemia y, debido a la ausencia de mejoría con la fórmula hidrolizada, se realiza cambio a fórmula elemental con persistencia de alto débito de deposiciones.

Como estudio de extensión, se solicita estudio de heces, con elevación de la calprotectina fecal hasta 782 mg/kg (la del anterior ingreso era de 384) y disminución de elastasa fecal (99 µg/g) sugerente de hipofunción pancreática y parásitos en heces, que resultan negativos.

Por sospecha de diarrea osmótica asociada a la mezcla de fibras de la fórmula y efecto motor de la nutrición oral en bolo y repercusión ponderal mantenida, se decide iniciar administración de nutrición enteral a débito continuo (NEDC) mediante sonda nasogástrica 8 Fr con control radiológico con nueva fórmula elemental sin fibras.

Se fija un ritmo inicial de 5-10 ml/hora (nutrición trófica) combinado con aporte intravenoso hasta cubrir necesidades basales hídricas. La respuesta inicial es buena, con descenso en el débito de las deposiciones, por lo que se inicia aumento progresivo de un ritmo de NEDC a 35 ml/hora y retirada del aporte intravenoso. Las deposiciones disminuyen en número y mejoran en consistencia; también disminuye la pérdida hídrica. Se realiza control

analítico con mejoría de la acidosis metabólica. Se propone, entonces, la transición a nutrición en bolo de 120 ml de forma progresiva. El paciente muestra rechazo a la toma oral de la fórmula elemental, por lo que precisa complementar todas las tomas por sonda.

Por la evolución del cuadro y exclusión de diagnóstico diferencial, se plantea cambio empírico a fórmula polimérica rica en triglicéridos de cadena media a base de proteínas de suero lácteo para excluir la posibilidad de linfangiectasia intestinal primaria como causa de malabsorción (antes de este ingreso, el paciente había sido valorado en cardiología pediátrica y se había excluido cardiopatía). Tras la administración de una toma parcial de dicha fórmula por vía oral, el paciente presenta cuadro de palidez, urticaria generalizada y deposición acuosa con decaimiento con constantes hemodinámicas normales. Ante la sospecha de anafilaxia y enteropatía grave por proteínas de leche de vaca se administran 0,05 mg de adrenalina intramuscular y ante la imposibilidad de canalizar vía periférica y estabilidad hemodinámica, se administra dosis de dexclorfeniramina y prednisolona a 1 mg/kg por vía oral y se mantiene durante 3-5 días.

El cuadro se resuelve a las pocas horas y se reinicia la NEDC de forma habitual a ritmo máximo; la tolera bien. Tras esta provocación oral abierta, el diagnóstico definitivo sugiere una enteropatía grave por proteínas de leche de vaca en el contexto postinfeccioso con probable sensibilización secundaria y probable alergia mediada por IgE compatible con la evolución longitudinal de las calprotectinas recogidas.

Se expone a los padres la necesidad de continuar con la fórmula elemental y cambio progresivo a alimentación oral complementando las tomas de forma enteral. La nutrición diurna se realiza con bolos de 120 ml (oral y mediante sonda nasogástrica) y por la noche con NEDC cíclica a 35 ml/h. La evolución es favorable, con ganancia ponderal progresiva de peso.

Se realiza control analítico durante su recuperación nutricional con normalidad hidroelectrolítica, pendiente de repetir nuevo control al alta de forma ambulatoria. Las pruebas cutáneas de leche de vaca son negativas.

Alergia a las proteínas de leche de vaca: la ardua llegada a su diagnóstico

Durante su ingreso, debido a los valores disminuidos de elastasa fecal, se realiza ionotest (es normal) y se solicita estudio de mutaciones para fibrosis quística (negativo). En el momento del alta completa las tomas por vía oral con recuperación nutricional, por lo que se consensua con los padres la retirada de la sonda enteral y la alimentación exclusiva oral.

Durante el ingreso permanece afebril, sin elevación analítica de reactantes de fase aguda (RFA). El estudio de virus y el coprocultivo en el ingreso previo son negativos, igual que el estudio de parásitos en heces. Se objetiva infección aguda en curso por citomegalovirus (CMV) (IgM e IgG positivas), por lo que se solicita CMV en orina para descartar infección congénita; el resultado es positivo (272.134 UI/ml). La PCR para CMV en pruebas del talón es negativa. Es diagnosticado de infección por CMV, pero debido a la buena evolución final, se decide no iniciar tratamiento antiviral.

En cuanto al aspecto neurológico, inicialmente presenta hipoactividad e hipotonía axial progresivas con reflejos osteotendinosos presentes y simétricos, sin otros hallazgos patológicos que sugieren relación con el cuadro digestivo, así como hipotrofia muscular secundaria a pérdida ponderal y catabolismo proteico. La ecografía transfontanelar es normal.

En el momento del ingreso, el peso inicial es de 5,480 kg con máxima pérdida ponderal hasta 5,100 kg.

La somatometría al alta revela:

- **Peso:** 5,560 kg (p7, -1,48 desviación estándar [DE]) (OMS 2006/2007).
- **Talla:** 62 cm (p43, -0,17 DE) (OMS 2006/2007).
- **Perímetro de cabeza (PC):** 39 cm (p5, -1,63 DE) (OMS 2006/2007).
- **Índice de masa corporal (IMC):** 14,46 kg/m² (p3, -1,92 DE) (OMS 2006/2007).
- **Índice de Waterlow (peso):** 85,19 %.
- **Índice de Waterlow (talla):** 99,44 %.
- **Índice nutricional (Shukla):** 84,56 %.
- **Schofield (PyT):** sueroterapia intravenosa (gasto energético basal [GEB]) 324,14 kcal/24 h.

Diagnóstico final:

- **Diarrea rebelde del lactante:** calprotectina 99 α -1-AT: < 0,6 elastasa, elastasa en heces > 500. Antecedente de elastasa baja en heces pendiente de control. Se realiza consejo genético para estudio de fibrosis quística (FQ) o insuficiencia pancreática exocrina no derivada de FQ.
- **Deshidratación aguda** con acidosis metabólica aguda secundaria.
- **Probable enteropatía grave inducida por proteínas de la leche de vaca:** elevación de calprotectina fecal y descenso y mejoría tras exclusión de PLV. CAP a PLV negativo.
- **Anafilaxia y enteropatía inducida por proteínas de leche de vaca:** pendiente de estudio alergológico.
- **Infección aguda por citomegalovirus:** ecografía cerebral normal. Citomegalovirus ADN (PCR) positivo en orina (272.134 UI/ml). IgG e IgM positivas para CMV. CMV en sangre de prueba de talón, negativo.
- Estudio de inmunidad en rango, normal. Estudio de fondo de ojo, normal. Estudio otorrinolaringológico, suspendido.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

En este caso, finalmente diagnosticado de enteropatía grave inducida por proteínas de la leche de vaca, hubo dudas iniciales con el diagnóstico, debido a que no acababa de mejorar con fórmula hidrolizada y, posteriormente, con fórmula elemental.

Por todo ello, se realizó un diagnóstico diferencial de diarrea crónica en el lactante menor de 6 meses de vida. La diarrea crónica se define como un aumento en el número de deposiciones o disminución de su consistencia durante más de 14 días y se produce por varios mecanismos (osmolar, secretor, motor o inflamación).

Dentro del diagnóstico diferencial en este grupo de edad, se encuentra el síndrome postenteritis, la fibrosis quística (ionotest normal y mutaciones para FQ negativas), la inmunodeficiencia (descartada por inmunoglobulinas normales para su edad), la alergia no mediada por IgE a antígeno alimentario (finalmente diagnosticada en este paciente), la enferme-



dad de Hirschsprung (muy baja sospecha clínica), la enteropatía autoinmune (causa infrecuente asociada a síndrome desinmune, cuyo tratamiento son los corticoides, descartada por autoanticuerpos negativos) o las infecciones de repetición (descartadas por PCR de virus respiratorios, virus en heces, coprocultivo, hemocultivo y urocultivo negativos).

Así mismo, presentó de forma concomitante una infección adquirida por CMV (PCR en orina positiva, PCR en sangre negativa, con IgM e IgG positivos, y con PCR en pruebas metabólicas negativa), cuyos síntomas también engloban la diarrea. El CMV se transmite especialmente por el tracto genital femenino durante el parto, la leche materna y las transfusiones sanguíneas o contacto con líquidos biológicos infectados. La clínica es muy variable, pues puede ser respiratoria (neumonitis, pausas de apnea), digestiva (hepatitis, enteritis con diarrea grave), neurológica (meningitis aséptica), hematológica (neutropenia, linfocitosis, etc.), de apariencia séptica, especialmente en prematuros (lo que obliga a diagnóstico diferencial con infección bacteriana). Estos hallazgos suelen desaparecer progresivamente en las siguientes semanas.

El diagnóstico de CMV es, por un lado, microbiológico (PCR de muestras biológicas) y, por otro, serológico (anticuerpos IgM e IgG). El diagnóstico de infección por CMV adquirida de seguridad lo da el cultivo y PCR negativos en orina las primeras 2 semanas, con determinación positiva posterior, sangre seca de pruebas metabólicas negativa y curso clínico o sintomatología positiva. Se complementa el diagnóstico con un estudio endoscópico en el que macroscópicamente se objetivarían úlceras profundas o en sacabocados y en la histología típica lo más frecuente es distorsión de criptas, infiltración inflamatoria y cuerpos de inclusión. En nuestro hospital, finalmente, no se realizó endoscopia diagnóstica debido a la mejoría clínica posterior y a la escasa experiencia por parte de anestesia en endoscopias en pacientes de este grupo de edad.

En cuanto al tratamiento, se tratarían pacientes sintomáticos e inmunodeprimidos; en los pacientes asintomáticos no está recomendado. El fármaco más utilizado es el ganciclovir 12 mg/kg/día en dos dosis durante, al menos, 2 semanas. Se debe contraindicar o suspender si los neutrófilos están por debajo de 500/mm³. No suele haber secuelas a corto ni a medio

plazo. En este caso, finalmente, no se trató debido a la mejoría clínica posterior del paciente. El diagnóstico final de APLV se certificó tras la reacción anafiláctica tras nueva exposición a proteínas de la leche de vaca tras estar 2 semanas sin dicha exposición.

El diagnóstico final de enteropatía a proteínas de leche de vaca se dio debido a la reintroducción de la misma tras exclusión durante 2 semanas con aparición de sintomatología mediada por IgE (palidez, urticaria y despeño diarreico).

La APLV es la alergia más frecuente en niños menores de 1 año. Ocupa un porcentaje importante de la consulta habitual de gastroenterología pediátrica. Principalmente, se produce por los alérgenos α -lactoalbúmina y β -lactoglobulina. Se divide según el mecanismo, ya sea mediado por IgE (síntomas más inmediatos con predominio de clínica cutánea y respiratoria, así como reacción gastrointestinal inmediata), no mediado por IgE (síndromes gastrointestinales inducidos por proteínas, como enterocolitis o proctocolitis), así como mixto o no clasificado.

El diagnóstico es clínico y es fundamental una adecuada historia clínica exhaustiva.

El papel de las pruebas complementarias es limitado limitado, y es especialmente útil en la APLV mediada por IgE, en la que se pueden realizar pruebas cutáneas, así como IgE específica.

Al diagnóstico definitivo se llega con una prueba de provocación controlada a doble ciego positiva que, al ser muy laboriosa, no se suele realizar en la práctica habitual. En su lugar, se suelen hacer pruebas de provocación abierta.

El tratamiento consiste en la dieta de exclusión de PLV mínimo 6 meses (más tiempo si los síntomas han sido graves). Se debe sustituir la leche con fórmula hidrolizada o fuentes proteicas alternativas (soja o arroz).

Tras este periodo, se debe realizar una inducción de tolerancia de forma progresiva domiciliaria u hospitalaria.

Alergia a las proteínas de leche de vaca: la ardua llegada a su diagnóstico

BIBLIOGRAFÍA

- Alarcón Allen A, Baquero-Artigao F; Grupo de estudio de la infección por citomegalovirus de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica. Revisión y recomendaciones sobre la prevención, diagnóstico y tratamiento de la infección posnatal por citomegalovirus. *An Pediatr (Barc)*. 2011 Jan;74(1):52.e1-52.e13.
- Lázaro de Lucas C, Tesouro Rodríguez L, Magallares García LN, Martínez-Ojinaga Nodal E, Ramos Boluda E. Diarrea grave por enteropatía autoinmune: tratamiento y evolución. *An Pediatr (Engl Ed)*. 2018 Jun;88(6):350-1.
- Martín Peinador, Y. Grupo de Patología Infecciosa AEPap. Aproximación diagnóstica a la infección por citomegalovirus. Abril 2022. Disponible en: <https://aepap.org/grupos/grupo-de-patologia-infecciosa/contenido/documentos-del-gpi>
- Ramos Boluda E, González Sacristán R. Diarrea crónica. *Pediatr Integral* 2019; 23(8):386-91.
- Ramos Boluda E, Molina Arias M, Sarría Osses J, Larrauri Martínez J, Prieto Bozano G. Infección por citomegalovirus como causa de diarrea grave rebelde en un lactante inmunocompetente. *An Pediatr (Barc)*. 2009 Jun;70(6):582-5.





ALERGIA A LAS PROTEÍNAS DE LA LECHE DE VACA: FÓRMULAS ELEMENTALES

Acidosis, hiperamoniemia y metahemoglobinemia en FPIES. Sospechar para diagnosticar

Ana Reyes Domínguez, Luis Peña Quintana

Hospital Universitario Insular Materno Infantil, Las Palmas de Gran Canarias (España)

PALABRAS CLAVE

Alergia a las proteínas de la leche de vaca; FPIES; metahemoglobinemia; hiperamoniemia; fórmula extensamente hidrolizada.

INTRODUCCIÓN

La enterocolitis inducida por proteínas alimentarias (FPIES) es una de las formas más graves de presentación de la alergia a las proteínas de la leche de vaca. La alergia alimentaria es un motivo muy frecuente de consulta en pediatría (el 4-8 %). Los alimentos que la causan con más frecuencia son el huevo, la leche, los frutos secos, el pescado, el marisco, las legumbres y las frutas. En España, el pescado adquiere una prevalencia relevante si se compara con otros países¹.

La clínica es generalmente aguda, ya que se presenta 1-4 horas tras la ingesta del alimento. Se caracteriza por la aparición de vómitos, palidez, letargia, hipotonía, distensión abdominal, deshidratación y *shock* hipovolémico hasta en el 15 % de los casos. En ocasiones, se asocia la aparición de diarrea acuosa o sanguinolenta horas posteriores a la ingesta del alimento^{2,3}. Hay una forma crónica en la cual los síntomas pueden no correlacionarse con la ingesta. Se caracteriza por vómitos intermitentes, diarreas acuosas y estancamiento ponderal con progresión hacia la deshidratación y *shock* hipovolémico⁴. En ocasiones, la ingesta del factor desencadenante tras su retirada puede provocar un FPIES agudo. A continuación, se presenta el caso de una neonata de 27 días que ingresa en la unidad de cuidados intensivos pediátricos (UCIP) con diagnóstico de deshidratación grave con acidosis y *shock*.

CASO CLÍNICO

Una neonata de 27 días acude al servicio de urgencias de un hospital de tercer nivel por cuadro de pérdida ponderal en la última semana de 400 gramos y disminución de la ingesta, decaimiento y succión más débil. Está afebril en todo momento, con disminución de la micción. No presenta clínica respiratoria y no hay ambiente familiar epidémico.

La madre refiere que al cuarto día de vida inicia cuadro de deposiciones diarreicas (8-10 diarias, sin productos patológicos) que coincide tras la administración del primer biberón de lactancia artificial (90 ml cada 3 horas). A la semana del inicio de las deposiciones diarreicas asocia vómitos diarios tras las tomas.

Se trata de una niña, tercera hija de una pareja joven y sin antecedentes familiares de interés, con embarazo controlado sin incidencias y cesárea electiva a las 38 + 5 semanas de edad gestacional. Mantiene lactancia materna exclusiva al alta tras el parto.

En la antropometría neonatal destacan peso: 3,035 kg (p36, -0,35 desviación estándar [DE]) (OMS 2006/2007); talla: 50 cm (p64, 0,37 DE) (OMS 2006/2007); perímetro craneal (PC): 34 cm (p51, 0,02 DE) (OMS 2006/2007); índice de masa corporal (IMC): 12,14 kg/m² (p16, -0,99 DE) (OMS 2006/2007).

A su llegada a urgencias presenta aceptable estado general, palidez mucocutánea y distrofia. Está activa y reactiva, tiene la fontanela hundida y reflejos primitivos presentes y simétricos. Está eupneica sin malestar. La auscultación cardiopulmonar es normal. El abdomen está blando, depresible no doloroso a la palpación, sin masas ni organomegalias.

Acidosis, hiperamoniemia y metahemoglobinemia en FPIES. Sospechar para diagnosticar

Las constantes muestran frecuencia respiratoria (FR): 44 rpm; frecuencia cardiaca (FC) 161 lpm, presión arterial (PA): 84/54 mmHg; temperatura: 37,7 °C. Peso: 2,835 kg (< p1, -2,51 DE) (OMS 2006/2007); talla: 52 cm (p26, -0,64 DE) (OMS 2006/2007); IMC: 10,48 kg/m² (< P1, -3,10 DE) (OMS 2006/2007).

Se le realiza análisis sistemático de orina, mediante sondaje vesical, con resultado normal. En el hemograma destaca hemoglobina 10,8 g/dl, leucocitos 30.600 u/l (42 % de neutrófilos y 39,9 % de linfocitos) y plaquetas 656.000 u/l. La bioquímica es normal (urea 39,4 mg/dl, creatinina 0,44 mg/dl, sodio 140 mmol/l, cloro 130 mmol/l) a excepción del potasio (3,4 mmol/l), reactantes de fase aguda negativos (proteína C reactiva [PCR] 0,81 y PCR 0,47). La coagulación, la radiografía de tórax y el estudio de líquido cefalorraquídeo mediante punción lumbar son normales.

Durante su estancia en observación en el servicio de urgencias pediátricas, a la espera de las pruebas complementarias, se decide iniciar tolerancia. Tras una toma de 30-40 ml de fórmula de inicio, se objetiva un empeoramiento clínico (marcada palidez mucocutánea generalizada con cutis marmorata, relleno capilar alargado de 4 segundos, hipotonía, polipnea, taquicardia y quejido), por lo que se administra bolo de suero fisiológico a 10 ml/kg, así como primera dosis de ampicilina a 100 mg/kg/día y cefotaxima a 200 mg/kg/día. Se extrae gasometría arterial (pH 6,95, presión parcial de oxígeno [pO₂] 32,6, presión parcial de dióxido de carbono [pCO₂] 15, bicarbonato (HCO₃) 3,4, [exceso de bases] EB -27), ácido láctico 1 mmol/l, metahemoglobinemia 15 %, amonio 221 µg/dl. Por sospecha de sepsis, se traslada a la UCIP.

En la UCIP destaca la reactividad y buen estado neurológico, con llanto vigoroso. Tras la administración de expansión con suero fisiológico, se objetiva descenso de los valores de amonio (131 µg/dl), con mejoría de la acidosis y de la metahemoglobinemia. Se inicia tratamiento de hiperamoniemia según protocolo (arginina, biotina, vitamina B₁₂, N-carbamilglutamato y carnitina) ante la posibilidad de enfermedad metabólica. Los resultados de los cultivos preliminares son negativos.

A las 48 horas, ante la mejoría del estado general y la normalización de los parámetros analíticos

(amonio, gasometría, metahemoglobina), se inicia nutrición oral con fórmula exenta de proteínas y se aumenta progresivamente el aporte proteico de la nutrición parenteral con buena tolerancia. Tras la exclusión de la proteína de leche de vaca de la dieta, permanece sin deposiciones diarreicas ni vómitos. Ante el excelente estado general y como principal sospecha diagnóstica de FPIES, se decide retirar los cofactores y disminuir la dosis de ácido carglúmico hasta su retirada. Se instaura fórmula elemental con evolución favorable, normalización de las deposiciones y recuperación progresiva del peso (peso al alta: 3,9 kg [p15, -1,02 DE] [OMS 2006/2007]); talla: 53 cm (p19, -0,87 DE) (OMS 2006/2007); IMC: 13,88 kg/m² (p21, -0,81 DE) (OMS 2006/2007).

Evolutivamente, se instaura fórmula extensamente hidrolizada con buena tolerancia y sin manifestaciones clínicas.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

Las manifestaciones clínicas de un FPIES son muy variadas e inespecíficas. Este caso se trata de un FPIES crónico que se presentó con una clínica de vómitos, deposiciones diarreicas y deshidratación grave con repercusión nutricional que condujo a un *shock* hipovolémico. La paciente tuvo inicialmente un cuadro de FPIES crónico con episodio de FPIES agudo grave tras provocación con proteínas de leche de vaca⁵. Además, destacaba la metahemoglobinemia, descrita en el FPIES agudo y crónico. Su presencia se trata de una complicación poco común, pero potencialmente grave. Se debe a la liberación de óxido nítrico en el intestino debido a la cascada inmunológica, lo que provoca inflamación intestinal⁶. Potenciales mecanismos de la hiperamoniemia son la disminución del aporte de arginina necesaria para activar la N-acetilglutamato sintetasa (NAGS), fundamental en el ciclo de la urea, aumento de movilización proteica y disminución de conversión de amonio a urea por alteración hepática^{7,8}.

En la mayoría de las ocasiones, el diagnóstico es de exclusión, ya que no hay pruebas complementarias específicas para esta entidad. Se debe realizar el diagnóstico diferencial de pacientes con vómitos y diarreas con deshidratación grave y acidosis metabólica con otras entidades como sepsis o errores congénitos del metabolismo.



Su tratamiento consiste en evitar el alérgeno causal del cuadro, por lo que identificar precozmente el factor desencadenante es fundamental para mejorar el pronóstico y prevenir posibles complicaciones. Esta paciente presentó una buena evolución, con recuperación del peso tras el inicio de la fórmula extensamente hidrolizada.

Al tratarse de una patología de diagnóstico clínico, es importante sospecharla en aquellos pacientes con manifestaciones clínicas compatibles e iniciar el tratamiento adecuado precozmente para evitar pruebas diagnósticas innecesarias y prevenir posibles complicaciones.

BIBLIOGRAFÍA

1. Tan JA, Smith WB. Non-IgE-mediated gastrointestinal food hypersensitivity syndrome in adults. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2014;2:355-7.
2. Diaz JJ, Espin B, Segarra O, Dominguez-Ortega G, Blasco-Alonso J, Cano B, et al. Food Protein-induced enterocolitis syndrome: Data from a multicenter retrospective study in Spain. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2019;68:232-6.
3. Michelet M, Schluckebier D, Petit LM, Caubet JC. Food protein-induced enterocolitis syndrome-a review of the literature with focus on clinical management. *J Asthma Allergy.* 2017;10:197-207.
4. Leonard SA, Nowak-Wegrzyn A. Food protein-induced enterocolitis syndrome. *Pediatr Clin North Am.* 2015;62:1463-77.
5. Espín Jaime B, Díaz Martín JJ, Blesa Baviera LC, Claver Monzón Á, Hernández Hernández A, García Burriel JL, et al. Alergia a las proteínas de leche de vaca no mediada por IgE: documento de consenso de la Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (SEGHN), la Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria (AEPAP), la Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria y Atención Primaria (SEPEAP) y la Sociedad Española de Inmunología Clínica, Alergología y Asma Pediátrica (SEICAP). *An Pediatr (Barc).* 2019 Mar;90(3):193.e1-193.e11.
6. Genere L, Pecciarini N, Peretti N, Villard F, Lachaux. Food protein-induced enterocolitis syndrome: A case report of diarrhea with hypovolemic shock and methemoglobinemia. *Arch Pediatr.* 2017 Jan;24(1):28-32.
7. López López E, Walis Gómez V, Peña Quintana L. Síndrome de enterocolitis inducida por proteínas alimentarias que debuta con hiperamoniemia. *Rev Pediatr Aten Primaria.* 2022;24:e229-e233.
8. Morsy MR, Madina H, Sharaf SA, Soliman AT, Elzalabany MM, Ramadan MA. Hyperammonemia in Marasmic children. *J Trop Pediatr.* 1994;40:97-9.





ALERGIA A LAS PROTEÍNAS DE LA LECHE DE VACA: FÓRMULAS ELEMENTALES

Fórmula elemental, el último cartucho en APLV

Clara Isabel Alegría Medina

Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria, Santa Cruz de Tenerife (España)

PALABRAS CLAVE

APLV; proctocolitis; anemia; lactancia; fórmula.

INTRODUCCIÓN

Este es el caso de un lactante con alergia a las proteínas de la leche de vaca (APLV) no mediada por inmunoglobulinas E (IgE) rebelde a tratamiento de primera y segunda línea.

CASO CLÍNICO

Se presenta el caso de un lactante varón de 5 meses de edad, alimentado con lactancia materna exclusiva desde el nacimiento, con antecedentes familiares de hermano de 3 años con dermatitis atópica.

A los 2 meses comienza con cuadro consistente en deposiciones con hilos de sangre, con buen estado general y buena ganancia ponderal, sin fiebre ni otra clínica infecciosa asociada, por lo que, ante sospecha de APLV no mediada por IgE, se decide dieta materna exenta de PLV. La dieta se cumple de forma estricta, pero la clínica persiste tras 6 semanas, por lo que, ante sospecha de otras posibles intolerancias alimentarias, se recomienda dieta exenta de soja y huevo.

El paciente presenta persistencia de la clínica gastrointestinal con aumento del sangrado rectal en todas las deposiciones, además de aparición de lesiones eczematosas exudativas en las mejillas y en el cuero cabelludo, sugestivas de dermatitis atópica. Se realiza analítica sanguínea. Presenta IgE en valores normales y prueba de radioalergoadsorción (RAST) a alimentos negativa, con presencia de ane-

mia ferropénica (9 g/dl). Ante esta situación y la dificultad de la madre para realizar la dieta, se decide optimización de la nutrición, y se cambia a fórmula hidrolizada de caseína, que el paciente no tolera. Finalmente, se inicia fórmula elemental y presenta disminución de los síntomas hasta su desaparición al mes desde la intervención nutricional. Durante el seguimiento, presenta un adecuado desarrollo ponderoestatural, sin otra clínica asociada.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

La proctocolitis alérgica es la forma clínica más frecuente de APLV no mediada por IgE. Además, estos pacientes pueden presentar síntomas extradigestivos asociados, y son frecuentes la clínica dermatológica y la anemia ferropénica¹. En la mayoría de los casos, una historia clínica detallada y una exploración física sistemática, acompañadas de una prueba de exclusión-provocación, son suficientes para el diagnóstico²⁻⁴. Los lactantes amamantados suelen responder de forma adecuada a la dieta materna exenta de proteínas de leche de vaca, pero, en casos rebeldes, puede deberse a otra intolerancia alimentaria como la soja o el huevo^{5,6}.

En estos casos de múltiples alergias alimentarias que no respondan a la dieta de exclusión, puede plantearse como alternativa el uso de una fórmula a base de aminoácidos (elemental) para eliminar cualquier tipo de alergenidad residual^{7,8}, como fue el caso de este paciente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mousan G, Kamat D. Cow's Milk Protein Allergy. *Clin Pediatr (Phila)*. 2016 Oct;55(11):1054-63.
2. Soares-Weiser K, Takwoingi Y, Panesar SS, Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K, et al; EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. The diagnosis of food allergy: a systematic review and meta-analysis. *Allergy*. 2014 Jan;69(1):76-86.
3. 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 Aug 23;7:26.
4. Skypala LJ, Venter C, Meyer R, deJong NW, Fox AT, Groetch M, et al; Allergy-focussed Diet History Task Force of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. The development of a standardised diet history tool to support the diagnosis of food allergy. *Clin Transl Allergy*. 2015 Feb 19;5:7.
5. Atanaskovic-Markovic M. Refractory proctocolitis in the exclusively breast-fed infants. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2014;14(1):63-6.
6. Nowak-Węgrzyn A, Katz Y, Mehr SS, Koletzko S. Non-IgE-mediated gastrointestinal food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2015 May;135(5):1114-24.
7. 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 Aug;55(2):221-9.
8. Montijo-Barrios E, López-Ugalde MV, Ramírez-Mayans J, Anaya-Flórez MS, Arredondo-García JL, Azevedo-Tenorio I, et al. Guía latinoamericana para el diagnóstico y tratamiento de alergia a las proteínas de la leche de vaca (GL-APLV). *Rev Invest Clin*. 2014;66 Suppl 2:S9-72.





ALERGIA A LAS PROTEÍNAS DE LA LECHE DE VACA: FÓRMULAS ELEMENTALES

FPIES, un diagnóstico que no siempre es fácil

Giuliana María Gómez Torres, Paula Acosta Sánchez, Iría Durán Lorenzo,
Álvaro Ramón Romera Marín, Míriam Blanco Rodríguez

Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Madrid (España)

PALABRAS CLAVE

Alergia a la proteína de leche de vaca; síndrome de enterocolitis inducida por proteínas; sepsis; neonato; prueba de provocación.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de enterocolitis inducida por proteínas (FPIES) es una alergia alimentaria no mediada por IgE que suele presentarse durante el primer año de vida y es generado por cualquier alimento¹. El FPIES agudo se caracteriza por síntomas gastrointestinales de aparición tardía (1-4 horas tras la ingesta oral) como vómitos profusos y repetitivos en proyectil que suele acompañarse de palidez, letargo e hipotensión y que puede asociar o no diarrea^{1,2}. Por otro lado, el FPIES crónico se ha observado en lactantes que toman leche de vaca o fórmulas a base de soja y se caracteriza por vómitos crónicos o intermitentes, diarrea con o sin sangre y retraso del crecimiento que puede evolucionar a acidemia y shock². Su diagnóstico es clínico, dado que no se cuenta con biomarcadores específicos para su detección. A diferencia del FPIES crónico, el FPIES agudo puede ocurrir cumpliendo un criterio mayor y tres criterios menores propuestos por el Consenso Internacional sobre FPIES: vómitos 1-4 horas tras la ingestión del alimento, sin clínica cutánea ni respiratoria (criterio mayor), un segundo episodio de vómitos repetitivos tras comer el mismo alimento sospechoso, vómito 1-4 horas tras la ingesta de otro alimento diferente al sospechoso, letargo extremo, palidez marcada, necesidad de rehidratación intravenosa, diarrea en 24 horas (5-10 horas siguientes), hipotensión y necesidad de acudir a urgencias (criterios menores)^{1,2}. Sin embargo, siempre será necesaria una prueba

de provocación oral para confirmar el diagnóstico, especialmente si solo ha ocurrido un episodio de FPIES. El manejo implica evitar los factores desencadenantes y el tratamiento de soporte¹.

CASO CLÍNICO

Este es el caso de un neonato de 24 días de vida que como antecedente de interés presentaba riesgo infeccioso por *Streptococcus* del grupo B (SGB) desconocido y bolsa rota de 5 días, por lo que precisó antibioticoterapia. Su peso al nacer es de 2.300 gramos, adoptado al nacimiento en el hospital del Henares con diagnóstico al nacer de estenosis fisiológica de rama pulmonar izquierda. Acude a urgencias por presentar 20 deposiciones líquidas al día sin productos patológicos con irritación peritoneal de 5 días de evolución. Asocia vómito proyectivo con posterior adecuada tolerancia oral y febrícula aislada de 37,4 °C. Se alimenta adecuadamente con fórmula artificial de inicio (70-80 ml/3 horas) y presenta alguna regurgitación aislada. La diuresis es adecuada (moja 8 pañales al día) y tiene buen descanso nocturno. No hay ambiente epidémico familiar.

En la exploración presenta regular estado general, quejoso con febrícula y cutis reticular al desvestirlo, pero bien hidratado, sin exantemas ni petequias. El abdomen es blando y depresible, sin masas ni megalias y no impresiona doloroso. Queda en observación, en la analítica sanguínea solicitada presenta leucocitos de 6.380 y neutrófilos de 4.400, Na 134 mEq/ml, K 4,8 mEq/dl, glucemia de 108 mg/dl, proteína C reactiva (PCR) elevada en 3,4 mg/dl y procalcitonina (PCT) negativa, en la gasometría alcalosis metabólica: pH 7,46, presión parcial de dióxido de carbono (PCO₂) 27, bicarbonato (HCO₃) 19,2.

FPIES, un diagnóstico que no siempre es fácil

En la reexploración a las 2 horas, presenta cutis reticular generalizado, relleno capilar de 2-3 segundos, frialdad acra y decaimiento asociado a varias deposiciones líquidas, verdosas y abundantes, por lo que se recoge virus y coprocultivo. Se verifican constantes. Tiene presión arterial (PA) en el límite inferior de normalidad, por lo que se le administra suero fisiológico a 10 ml/kg a pasar en 5 minutos y se inicia sueroterapia i.v.. Tras ello, presenta mejoría de la coloración y perfusión. Dada la sospecha de cuadro compatible con deshidratación por gastroenteritis aguda (GEA), se decide ingreso para sueroterapia intravenosa y vigilar evolución.

A las 12 horas de ingreso se repite analítica sanguínea con elevación de PCR a 6,3 mg/dl y PCT a 1,78 ng/ml. Se asocia aspecto séptico, con color grisáceo y cutis reticular, por lo que se inicia antibioticoterapia con ampicilina y cefotaxima (que no se cambia posteriormente a gentamicina por sospecha de foco abdominal), previa punción lumbar con citobioquímica normal, PCR múltiple y cultivos negativos. Queda afebril después de las 24 horas. Se completa tratamiento antibiótico durante 10 días antes sospecha de sepsis clínica en neonato.

El sexto día de ingreso presenta anemización progresiva hasta un mínimo de 7,9 g/dl en contexto de acidosis metabólica persistente, por lo que se realiza transfusión de hematíes.

Se cuantifican pañales con pérdida de 10 ml/kg/hora. En una ocasión se objetivan hebras de sangre, presenta coprocultivo, PCR múltiple de patógenos intestinales, así como determinación de adenovirus, rotavirus y norovirus negativos. Se decide, por tanto, cambiar fórmula artificial a fórmula elemental (100-120 ml/3 horas) con mejoría progresiva de las deposiciones en las 48-72 horas siguientes y ganancia ponderal de 200 gramos desde el ingreso. Dada buena evolución tras 11 días de ingreso, es dado de alta con diagnóstico final de síndrome de enterocolitis inducida por la proteína de la leche de vaca (FPIES).

Tras el alta, recibe seguimiento por gastroenterología pediátrica. Presenta buena tolerancia a la fórmula elemental, sin volver a presentar diarrea y realiza entre una y dos deposiciones al día. A los 4 meses del alta se inicia la transición de fórmula elemental a hidrolizada, que es bien tolerada y sin aparición de diarreas. Posteriormente, 1 mes después, a los 6 me-

ses de vida, realiza la introducción alimentaria y, a los 10 meses del alta, se inicia la transición de fórmula de continuación sin incidencias. Se le puede dar de alta de dicha especialidad 1 mes después con buena tolerancia a la proteína de leche de vaca.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

Este es un caso en el que puede ser difícil determinar si se trata de una sepsis o de un FPIES. Desde un inicio se realizó un tratamiento enfocado en el estado clínico del paciente y las patologías de riesgo más frecuentes. Al estar frente a un neonato con febrícula, vómito y aspecto séptico con datos de hipotensión, se administró sueroterapia intravenosa y se inició tratamiento antibiótico cubriendo los gérmenes más comunes previa punción lumbar por el riesgo de infección del sistema nervioso central.

Sin embargo, cabe mencionar que el paciente nunca presentó picos febriles, solo febrícula que también pudo presentarse en el contexto de la deshidratación. Así mismo, si bien se observó elevación de la PCR a 6,3 mg/dl, en algunos casos de FPIES se ha visto cierta elevación de los reactantes de fase aguda aunque no frecuentemente por encima de 2 mg/dl^{3,4}. Por otro lado, cabe resaltar que se realizó un estudio etiológico completo que incluía coprocultivo, PCR múltiple de patógenos intestinales, así como determinación de adenovirus, rotavirus y norovirus en el cual no se aisló ningún patógeno, incluyendo el cultivo, PCR y citobioquímica del líquido cefalorraquídeo, que fueron normales. De haberse tratado de alguna causa infecciosa que justificara el cuadro del paciente, lo más probable es que se hubiera podido aislar. Además, hay que tener en cuenta también que, pese al tratamiento antibiótico que recibió, el cuadro clínico (entre ellos la diarrea) no cesó y es cuando se hizo el cambio de leche a una fórmula elemental y se vio una mejoría evidente de forma progresiva que solo se había visto de forma parcial con la antibioticoterapia. Todo lo anterior, junto con el cumplimiento del criterio mayor y más de tres criterios menores, hace muy elevada la sospecha que de estar frente a un FPIES de difícil diagnóstico^{2,3}.

Como conclusión, se puede afirmar que, pese que el FPIES es una entidad poco frecuente, y su prevalencia en España fue del 0,7 % en 2019, no se puede descartar del diagnóstico diferencial, especialmente en pacientes menores de 1 año en los que no haya

FPIES, un diagnóstico que no siempre es fácil

una evolución favorable de las medidas de soporte y antibioticoterapia habituales en caso de presentar una probable sepsis^{1,4}. Por otro lado, se debe recordar que además de cumplir con los criterios sugeridos por el Consenso Internacional sobre FPIES, todo diagnóstico debe confirmarse con una prueba de provocación oral en un ambiente con las medidas necesarias para auxiliar al paciente (ambiente sanitario) por los riesgos que hay al exponer al paciente nuevamente al alimento sospechoso^{4,5}. Por último, hay que tener en cuenta que, pese a que un paciente presente FPIES a un alimento, no va a significar la imposibilidad de su ingesta en el futuro, ya que como se ha visto en el presente caso, la reintroducción progresiva con intervalos prolongados de, aproximadamente, 12 meses va a permitir que se pueda volver a introducir el alimento sin riesgos en el paciente y que pueda llevar una alimentación y vida normales como las de cualquier otro niño^{1,2,5}.

BIBLIOGRAFÍA

1. Calvani M, Anania C, Bianchi A, D'Auria E, Cardinale F, Votto M, et al. Update on Food protein-induced enterocolitis syndrome (FPIES). *Acta Biomed.* 2021 Nov 29;92(S7):e2021518.
2. Baker MG, Cecilia Berin M, Sicherer S. Update on Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome (FPIES). *Curr Allergy Asthma Rep.* 2022;22(10):113-22.
3. Nowak-Węgrzyn MD, Berin M, Mehr S. Food protein-induced Enterocolitis Syndrome. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2020;8(1):24-35.
4. Alonso SB, Ezquiaga JG, Berzal PT, Tardón SD, San José MM, López PA, et al. Food protein-induced enterocolitis syndrome: Increased prevalence of this great unknown-results of the PREVALE study. *J Allergy Clin Immunol.* 2019 Jan;143(1):430-3.
5. Labrosse R, Graham F, Caubet JC. Non-IgE-Mediated Gastrointestinal Food Allergies in Children: An Update. *Nutrients.* 2020;12(7):2086.



ALERGIA A LAS PROTEÍNAS DE LA LECHE DE VACA: FÓRMULAS ELEMENTALES

Acidosis metabólica grave, forma de presentación de FPIES en lactante

Elena Rivera Sánchez, Cristina Cabrera Corral, Elena Villatoro Leiva, Ana Arévalo Garrido
Complejo Hospitalario de Jaén, Jaén (España)

PALABRAS CLAVE

Diarrea; síndrome de enterocolitis inducida por proteínas alimentarias (FPIES); alergia; leche de vaca; acidosis metabólica; metahemoglobinemia; fórmula hidrolizada; fórmula elemental; hiperoxaluria.

en todas sus variantes. La malabsorción de sales biliares y ácidos grasos en el íleon incrementa la absorción de oxalato en la mucosa colónica, a la vez que se favorece la unión del calcio a los ácidos grasos, dejando el oxalato libre y soluble, fácilmente absorbible⁶.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de enterocolitis inducido por proteínas alimentarias (FPIES) es una forma de alergia a determinados alimentos, no mediada por inmunoglobulina E (IgE), que se caracteriza por vómitos y, en ocasiones, diarrea, letargia y palidez, que ocurren de manera retardada tras la ingesta¹⁻⁵. Las formas graves pueden debutar con deshidratación grave, acidosis metabólica, hipotensión y *shock* e, incluso, con metahemoglobinemia (debida a la liberación de óxido nítrico en el intestino con relación a la reacción alérgica que se produce) y pueden requerir el ingreso en la unidad de cuidados intensivos (UCI), como se presenta en nuestro caso clínico^{1,3-5}. Se trata, además, de un FPIES atípico, ya que solo el 8-25 % desarrollan una IgE específica frente al alimento. En el caso de nuestro paciente, presentaba sarpullido levemente positivo a proteínas de la leche de vaca.

La importancia de este caso, además de por su gravedad, radica en la detección precoz, haciendo hincapié en una correcta anamnesis y exploración clínica, así como la introducción temprana de fórmulas hidrolizadas o elementales como tratamiento nutricional¹⁻⁵. Asimismo, resaltamos la asociación de esta enfermedad con la hiperoxaluria, ya que los casos secundarios de esta, se deben, principalmente, a hiperoxaluria entérica, y destaca entre otras patologías, la alergia a proteínas de leche de vaca

CASO CLÍNICO

Un lactante de 2 meses acude al servicio de urgencias por vómitos repetidos y diarreas de 24 horas de evolución, en número de ocho deposiciones diarias, que empeoran a las pocas horas de la ingesta. Está afebril. Sigue una dieta con fórmula maternizada exclusiva desde hace 2 días; previamente, lactancia mixta. Está en tratamiento con vitamina D.

En la exploración presenta mal estado general, con cutis marmorata y relleno capilar superior a tres segundos. Destacan hipotonía axial, mucosas secas y fontanela normotensa. Tiene, además, taquipnea junto con tiraje intercostal y subcostal. En la auscultación cardíaca, presenta soplo sistólico II/VI polifocal. Como antecedentes personales, se trata de un síndrome de Down diagnosticado posnatalmente. Está en seguimiento por cardiología infantil por comunicación interventricular restrictiva y canal auriculoventricular incompleto. Precisó ingreso en UCI neonatal por bronquiolitis por el virus respiratorio sincitial (VRS) al mes de vida.

Se decide ingreso en UCI pediátrica, donde presenta oliguria en las primeras horas. Remonta tras expansión de volumen y dosis de furosemida. Está normotenso, sin necesidad de soporte vasoactivo. Al inicio destaca pH de 7,12, normocapnia, exceso de bases de -19,5, brecha aniónica de 19 mmol/l,

Acidosis metabólica grave, forma de presentación de FPIES en lactante

ácido láctico normal y metahemoglobinemia hasta el 11 %. En el control analítico inicial, se constata anemia grave y precisa transfusión de hemoderivados con bioquímica normal y proteína C reactiva negativas, además de la presencia de hematuria, proteinuria y oxaluria hasta 80 mg/g en el análisis de orina. Tras la rehidratación intravenosa y la administración de bicarbonato intravenoso, se corrigen parcialmente los parámetros analíticos y gasométricos.

Permanece a dieta absoluta las primeras 24 horas, tras lo cual se reintroduce alimentación enteral. Se produce entonces empeoramiento clínico, con un aumento en el número de deposiciones amarillentas, así como agravamiento de la acidosis metabólica. Se llegan a cuantificarse pérdidas de hasta 100 ml/kg/h. Los cultivos microbiológicos tanto de orina como de sangre, son negativos, por lo que se descarta el origen infeccioso. Ante la sospecha de alergia a proteínas de leche de vaca, se realiza *prick test* con resultado levemente positivo para leche de vaca, α -lactoalbúmina y β -lactoglobulina, por lo que inicia alimentación con hidrolizado de proteínas. Tras 24 horas de introducción de la misma, se observa una mejoría clara de la sintomatología con normalización de las deposiciones a los días, así como la corrección de la acidosis metabólica. La hiperoxaluria secundaria se corrige sin necesidad de tratamiento adicional y no se ve afectada la función renal.

Posteriormente, durante el seguimiento persiste aerocolia y, en ocasiones, deposiciones de consistencia blanda, así como estancamiento ponderal. Se decide cambio a fórmula elemental, con adecuada tolerancia de la misma y mejoría del fallo de medro.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

La acidosis metabólica grave y la metahemoglobinemia inicial son formas de presentación de FPIES poco frecuente, pero que, por el alto riesgo vital, deben tenerse en cuenta ante lactantes con sinto-

matología compatible, según la historia clínica y la anamnesis¹⁻⁵.

Es importante realizar el diagnóstico diferencial con patologías que pueden cursar con la misma forma de presentación como la sepsis y el *shock*^{3,4}.

La presencia de IgE específica a proteínas de la leche de vaca en los casos de FPIES atípicos hace más probable el curso prolongado de la enfermedad³.

El tratamiento de la APLV en todas sus variantes, incluido el FPIES, es fundamentalmente nutricional. Se basa en fórmulas de leche hidrolizada, aunque se recomienda la lactancia materna en todos aquellos casos que sea posible. En algunos pacientes, es preciso utilizar fórmulas elementales a base de aminoácidos¹⁻⁵.

BIBLIOGRAFÍA

1. Claver Monzón A, Pinto Fernández C. Alergia alimentaria no mediada por IgE. *Protoc Diagn Ter Pediatr*. 2019;2:195-206.
2. Jijón Andrade MC, Carabaño Aguado I, Núñez Ramos R, Salcedo Lobato E, Medina Benítez E. ¿La patata es culpable? *Rev Pediatr Aten Primaria*. 2019;21:411-4.
3. Trujillo EA, Torres JB, Aguado C, Ángel M, Rodríguez C, Checa Rodríguez R, et al. Alergia a la proteína de leche de vaca no mediada por IgE. Síndrome de enterocolitis inducida por proteínas alimentarias (FPIES) [Internet]. *Ampap.es*. [consulta el 28 de noviembre de 2023]. Disponible en: <http://www.ampap.es/wp-content/uploads/2019/04/Alergia-a-la-prote%C3%ADna-de-leche-de-vaca-no-mediada-por-IgE.-Sindrome-de-enterocolitis-inducida-lpor-proteinas-alimentarias-FPIES.pdf>
4. Domínguez Ortega G, Rodríguez Manchón S. Alergia gastrointestinal no mediada por IgE en Pediatría. *Pediatr Integral*. 2020;24(3):139-50.
5. Valdesoiro Navarrete L, Boné Calvo J, Plaza Martín AM. Alergia IgE mediada a proteínas de leche de vaca. *Protoc Diagn Ter Pediatr*. 2019;2:207-15.
6. Cochat P, Rumsby G. Primary Hyperoxaluria. *N Engl J Med*. 2013;369(7):649-58.

Desde el



En Blemil® nos parece **ELEMENTAL** estar al lado de quienes más lo necesitan

Blemil® plus elemental es nuestra fórmula especialmente creada para afrontar la alergia severa a la proteína de la leche de vaca y la alergia alimentaria múltiple.

Todo gracias a:

- ✔ Su eficacia y seguridad demostradas clínicamente¹.
- ✔ Al 100% de aminoácidos libres.
- ✔ Estar suplementada con calcio, fósforo y vitamina D, para favorecer una correcta mineralización ósea.
- ✔ A su óptima digestibilidad y tolerancia digestiva.

Un ejemplo más de que seguimos dando siempre más en el manejo dietético de la APLV.



Blemil®

SIEMPRE MÁS
www.blemil.com

Bibliografía: 1. Fierro V, Valluzzi RL, Banzato C, Plaza MA, Bosque M, Ibero M, Echeverría LAZ, Mennini M, Dahdah L, de Castellar R, Tort G, Jiménez J. A well-tolerated new amino acid-based formula for cow's milk allergy. Immun Inflamm Dis. 2020;8(2):140-9.

AVISO IMPORTANTE: La leche materna es el mejor alimento para el lactante. Información destinada al profesional de la salud.



Blemil[®]



ORDESA
Academy of Pediatrics