

Alergia no IgE mediada: síndrome de enterocolitis inducida por proteínas alimentarias

IgE ez den bideratutako alergia: elikadura-proteinek eragindako enterokolitisaren sindromea

N. Ruiz Castellano

Centro de Salud Lodosa. Navarra

RESUMEN

Las alergias gastrointestinales no medidas por IgE son reacciones adversas frente a proteínas alimentarias que cursan con clínica digestiva generalmente de aparición tardía. Dentro de estas, la enterocolitis inducida por proteínas alimentarias (FPIES, siglas en inglés) es el cuadro de mayor gravedad, pudiendo presentar sintomatología muy variada. El FPIES agudo es el fenotipo más frecuente y según la gravedad clínica puede tratarse de una urgencia vital. La realización de una historia clínica detallada y el reconocimiento de los síntomas, son fundamentales para el diagnóstico y un manejo terapéutico adecuado.

INTRODUCCIÓN

La alergia alimentaria es un motivo de consulta creciente en las consultas de Pediatría. Se produce como resultado de una respuesta inmunitaria inapropiada del sistema inmune frente a las proteínas alimentarias y se clasifica en: alergias mediadas por IgE, no mediadas por IgE o mixtas.

La alergia IgE mediada es fácilmente reconocible y su mecanismo inmunológico es bien conocido. Se caracteriza por la aparición inmediata (menos de 2 horas desde la ingesta) de sintomatología predominantemente cutánea y/o respiratoria, y en menor medida digestiva y/o cardiovascular y la posibilidad de determinar anticuerpos IgE específicos en sangre frente a el alimento sospechado o mediante pruebas cutáneas como el prick test.

Sin embargo, la alergia no IgE mediada cursa con síntomas predominantemente digestivos, de aparición generalmente tardía y en los cuales no es posible confirmar la implicación de un mecanismo inmunológico mediante pruebas complementarias. Los alimentos más frecuentes implicados son la leche de vaca, soja, huevo, cereales, pescados, mariscos y frutos secos.

Las formas clínicas de alergia no IgE mediada incluyen: la proctocolitis alérgica, la enteropatía alérgica, y el síndrome de enterocolitis inducida por proteínas alimentarias (FPIES)⁽¹⁾. Existe controversia en cuanto a la

inclusión de los cuadros de dismotilidad alérgica (enfermedad por reflujo gastroesofágico, cólicos, estreñimiento y síndrome de intestino irritable), pero el hecho de la mejoría sintomática tras la retirada del alimento implicado y su recurrencia tras la reintroducción, apoya su inclusión dentro de este grupo de patologías⁽¹⁾. En la revisión de hoy nos centraremos en el síndrome de enterocolitis inducida por proteínas alimentarias.

SÍNDROME DE ENTEROCOLITIS INDUCIDA POR PROTEÍNAS ALIMENTARIAS (FPIES)

Epidemiología

El síndrome de enterocolitis inducida por proteínas alimentarias es la forma clínica potencialmente más grave de la alergia no IgE mediada. Es considerada una entidad rara, aunque en los últimos años está aumentando su prevalencia. Existen pocos datos sobre su incidencia real, describiéndose en el caso del FPIES por leche de vaca incidencias de hasta 15,4/100.000 niños menores de 24 meses⁽¹⁾.

Descrita por primera vez en 1967 por Gribosky. En 1978 Powell propuso los primeros criterios diagnósticos que se han ido modificando. En el año 2017 se publica el primer Consenso Internacional de Guía de Práctica Clínica⁽¹⁾.

Diversos estudios en diferentes áreas geográficas muestran que la leche de vaca es el alimento implicado con mayor frecuencia a nivel mundial (excepto en Australia donde lo es el arroz). En España se estima que es la causante del 40% de los casos de FPIES. Aunque existen casos en niños alimentados con lactancia materna exclusiva, suponen menos de un 5%. A nivel mundial el segundo alimento más implicado es el arroz^(2,3). Sin embargo, en España el segundo en frecuencia es el pescado (32%), seguido del huevo (11%) y arroz (10%)^(3,4). Otros alimentos involucrados son: soja, avena, pollo, frutas y verduras. En la mayoría de casos (65-80%) solo hay un alimento implicado y hasta en un 5-10% coexisten 3 o más alimentos causales⁽⁴⁾.

Cuando el desencadenante es la leche de vaca, el debut es más precoz (antes de los 6

meses de edad). Con respecto a los alimentos sólidos, el inicio es más tardío (5-9 meses).

Fisiopatología

La fisiopatología no es bien conocida y se postula una posible activación de los linfocitos T intestinales por proteínas alimentarias, con secreción de citoquinas proinflamatorias que alteran la permeabilidad intestinal^(2,3). Así como la posible implicación de neutrófilos y mastocitos por la presencia de IL-8 y triptasa.

Existe una asociación entre FPIES y la comorbilidad atópica, encontrando IgE positiva a alimentos en el 4-30% de los niños, bien al inicio o a lo largo del seguimiento, constituyendo el denominado FPIES atípico.

Fenotipos clínicos

La forma aguda es la más frecuente y mejor descrita. Se caracteriza por vómitos repetidos 1-4 horas tras la ingesta, asociando en menor o mayor medida afectación sistémica (palidez, letargia e hipotonía). En las siguientes 24 horas puede aparecer diarrea acuosa, en ocasiones con sangre y/o mucosidad. En las formas graves podemos encontrar deshidratación, acidosis metabólica e hipotensión, simulando una situación de shock⁽¹⁻⁴⁾. Ocurre con ingestas intermitentes o tras un periodo de evitación del alimento, y los síntomas se resolverán tras 24 horas de la eliminación. Habitualmente asintomáticos entre los episodios.

El FPIES crónico es una entidad más larvada y peor caracterizada. Se ha descrito en menores de 4 meses tras la exposición mantenida a fórmula adaptada de leche de vaca o soja. Los síntomas consisten en vómitos intermitentes, diarrea crónica y fallo de medro. Tras la exclusión del alimento en la dieta suelen recuperar su estado previo en 3 a 10 días, y se caracteriza porque al exponerse de nuevo tras un periodo de evitación, presenta reacción tipo FPIES agudo, lo cual confirma el diagnóstico⁽²⁻⁴⁾.

El FPIES atípico es aquel que asocia sensibilización (IgE específica en sangre o prick test positivo).

El fenotipo clínico y la severidad dependerán de la edad de inicio, la frecuencia y

cantidad de la ingesta, y la presencia de sensibilizaciones alérgicas⁽²⁾.

Diagnóstico

El diagnóstico es fundamentalmente clínico, basado en una historia clínica detallada en la que se registren: síntomas, edad al inicio, alimentos sospechosos, el tiempo de aparición de síntomas tras la ingesta y si se reproducen con las ingestas repetidas del alimento.

Se investigarán los antecedentes familiares y personales de atopia, y se realizará una historia nutricional y dietética completa, así como una exploración física y valoración antropométrica detalladas.

No existen biomarcadores específicos para esta entidad, por lo que las pruebas complementarias solo serán necesarias cuando existan dudas en el diagnóstico o para excluir otras causas. Se recomienda la realización de IgE específica en sangre y/o prick test ante la sospecha de implicación de mecanismo IgE mediado⁽²⁾.

Tras la retirada del alimento sospechoso, se realizará provocación en aquellos casos en los que existan dudas diagnósticas, persistan síntomas tras la evitación o si el alimento causal no está identificado. Nunca se realizará en FPIES con reacción previa grave.

Para el diagnóstico del FPIES agudo se requiere la presencia del criterio mayor y al menos tres criterios menores⁽¹⁻³⁾:

- Criterio mayor: vómitos en el periodo de 1 a 4 horas tras después de la ingestión de la proteína alimentaria y ausencia de síntomas clásicos cutáneos o respiratorios mediados por IgE.
- Criterios menores:
 1. ≥ 2 episodios de vómitos repetidos tras ingerir el mismo alimento sospechoso.
 2. Vómitos repetidos 1-4 horas después de la ingesta de otro alimento.
 3. Letargia.
 4. Palidez marcada.
 5. Necesidad de acudir al Servicio de Urgencias para controlar la reacción adversa.
 6. Necesidad de soporte de líquidos intravenosos para controlar la reacción adversa.

7. Diarrea en las 24 horas (normalmente 5-10 horas) siguientes a la ingesta del alimento.

8. Hipotensión.

9. Hipotermia ($T^a < 35^{\circ}\text{C}$).

En el diagnóstico del FPIES crónico se requiere una prueba de provocación en la que se cumplan los criterios diagnósticos de la forma aguda⁽¹⁻³⁾:

- Presentación grave (ingesta regular): vómitos intermitentes pero progresivos y diarrea (ocasionalmente con sangre), a veces con deshidratación y acidosis metabólica.
- Presentación leve (ingesta pequeñas cantidades): vómitos intermitentes y/o diarrea, generalmente con baja ganancia ponderal/estancamiento pondero-estatural pero sin deshidratación ni acidosis metabólica.

El diagnóstico diferencial del FPIES se realizará con otras patologías graves como la sepsis o la anafilaxia, así como con la gastroenteritis infecciosa, enfermedades metabólicas o la patología quirúrgica abdominal, entre otras⁽³⁾.

Manejo terapéutico del FPIES agudo

El manejo terapéutico del FPIES agudo variará en función de la gravedad del cuadro. Ante un cuadro de FPIES agudo leve (1 o 2 vómitos sin otros síntomas) se pautará rehidratación oral y se podrá considerar el uso de ondansetron en mayores de 6 meses. En el FPIES moderado (> 3 vómitos y letargia leve) se recomienda la administración de ondansetron oral o intramuscular en mayores de 6 meses y considerar acceso intravenoso y sueroterapia. Si clínica de FPIES grave (> 3 vómitos con letargia grave, hipotonía y mal estado general), canalizar acceso intravenoso y sueroterapia con solución salina isotónica en bolus (10-20 ml/kg) pudiendo repetir si es necesario, ondansetron intravenoso en mayores de 6 meses, considerar metilprednisolona 1 mg/kg/día (máx. 80 mg) y/o adrenalina 0,01 mg/kg intramuscular si shock o hipotensión que no responde a fluidoterapia. Se recomienda observación mínima de 4-6 horas desde el inicio del episodio⁽²⁻⁴⁾.

Hay diversos estudios con series de casos que sugieren que el ondansetron es un tratamiento efectivo en el FPIES, mostrando menor

persistencia de los vómitos frente a fluidoterapia y corticosteroides y menor tasa de ingreso en hospitalización⁽⁵⁾.

Tratamiento

El tratamiento se basa en la dieta de la exclusión del alimento causal. Aunque poco frecuente (< 5%), en pacientes alimentados con lactancia materna exclusiva se recomendará a la madre dieta de evitación del alimento sospechoso. Si están alimentados con fórmula adaptada se recomienda el uso de fórmulas extensamente hidrolizadas (péptidos < 3.000 dalton) a base de caseína y/o seroproteína⁽³⁾. Las fórmulas elementales a base de aminoácidos libres se consideran tratamiento de segunda línea por su elevado coste, menor palatabilidad y osmolaridad. Serán tratamiento de primera línea en aquellos pacientes que presentes formas clínicas graves^(1,2).

Pronóstico

El pronóstico en general es favorable, tendiendo a resolverse la mayoría de casos entre los 3 y los 5 años de edad^(2,6), existiendo variabilidad en el tiempo de resolución según el alimento causante. Leche de vaca, soja y arroz tienden a una resolución más precoz (18-24 meses), siendo más tardía para huevo y pescado (75% a los 5 años)⁽⁶⁾.

El FPIES atípico (mecanismo IgE mediado implicado) confiere peor pronóstico, con menor probabilidad de tolerancia a los 3 años de edad y más riesgo de progresión a reacciones IgE mediadas⁽²⁾.

Provocación

Para valorar si se ha conseguido la tolerancia se emplea la prueba de provocación controlada (en ámbito hospitalario). Se realizará al menos 12-18 meses después de la última

reacción, o 24 meses en casos graves. Si hay datos de atopía o posibilidad de implicación de mecanismo IgE mediado, considerar solicitar IgE específica o prick cutáneo previo a la prueba. La provocación consiste en la administración de la proteína 0,03-0,6 g/kg (en 3 dosis cada 30-45 min, no exceder 3 g proteína ni 10 g de alimento total). Se considerará provocación positiva si cumple 1 criterio mayor y al menos 2 criterios menores de FPIES agudo. Se recomienda observación posterior durante 4-6 horas^(1,2).

Conclusiones

El FPIES es una forma clínica de alergia no IgE mediada potencialmente grave y cada vez más frecuente en la práctica clínica del pediatra. La leche de vaca y el arroz son los alimentos principalmente implicados a nivel mundial, sin embargo, en nuestro medio el pescado es el segundo alimento causal de esta entidad.

El diagnóstico es fundamentalmente clínico, basado en una exhaustiva historia clínica y exploración física. No existen biomarcadores específicos y las pruebas complementarias se realizarán en aquellos casos en los que se planteen dudas diagnósticas o se sospeche implicación de mecanismo IgE mediado.

Ante un niño con hipotonía, letargia y afectación del estado general, hay que considerar que pueda tratarse de un FPIES agudo grave como diagnóstico diferencial con otras patologías tan importantes como la sepsis o la anafilaxia. El manejo agudo se realizará según la gravedad del cuadro considerando administrar fluidoterapia, ondansetrón, corticoides y/o adrenalina intramuscular.

El tratamiento se basa en la retirada del alimento implicado al menos 12-18 meses tras la última reacción. Se realizará provocación

controlada posterior para comprobar la resolución del proceso. El FPIES es una patología en general con buen pronóstico con resolución en la mayoría de casos entre los 3-5 años de edad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Espín B, Díaz JJ, Blesa LC, Claver A, Hernández A, García 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 (SEGHPN) y la Sociedad Española de Inmunología Clínica, Alergología y Asma Pediátrica (SEICAP). *An Pediatr (Barc)*. 2019; 90: 193.e1-11.
2. Nowak-Węgrzyn A, Chehade M, Groetch ME, Spergel JM, Wood RA, Allen K, et al. International consensus guidelines for the diagnosis and management of food protein-induced enterocolitis syndrome: Executive summary-Workgroup Report of the Adverse Reactions to Foods Committee, American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. *J Allergy Clin Immunol*. 2017; 139(4): 1111-26.e4.
3. Nowak-Węgrzyn A, Jarocka-Cyryl E, Moschione Castro A. Food protein-induced enterocolitis syndrome. *J Invest Allergol Clin Immunol*. 2017; 27(1): 1-18.
4. Díaz JJ, Espín B, Sergarra O, Domínguez-Ortega G, Blasco-Alonso J, Cano B, et al. Food protein-induced enterocolitis syndrome: data from multicenter retrospective study in Spain. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2019; 68: 232-6.
5. Miceli Sopo S, Bersani G, Monaco S, Cerchiara G, Lee E, Campbell D, et al. Ondansetron in acute food protein-induced enterocolitis syndrome, a retrospective case-control study. *Allergy*. 2017; 72(4): 545-51.
6. Vazquez-Ortiz M, Machinena A, Dominguez O, Alvaro M, Calvo-Campoverde K, Giner MT, et al. Food protein-induced enterocolitis syndrome to fish and egg usually resolves by age 5 years in Spanish children. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017; 5(2): 512-5.e1.