



FACULTADE DE MEDICINA
E ODONTOLOXÍA

TRABAJO FIN DE GRADO. GRADO EN MEDICINA.

ENTEROCOLITIS AGUDA INDUCIDA POR PROTEÍNAS DE ALIMENTOS: REVISIÓN A PROPÓSITO DE UN CASO CLÍNICO.

Autor: Francisco López Vilar

Tutora: Dra. M^a Rosaura Leis Trabazo

Cotutora: Dra. Leticia Vila Sexto

**Departamento: Ciencias Forenses , Anatomía Patológica , Ginecología y
Obstetricia y Pediatría**

Curso Académico 2020-2021

Convocatoria: Junio

RESUMEN

La enterocolitis aguda inducida por proteínas de alimentos es una reacción de hipersensibilidad no mediada por Ig-E. Clínicamente se caracteriza por la presentación de vómitos intensos y recurrentes entre 1-6 horas postingesta asociados en ocasiones a palidez y/o letargia. En este trabajo se realiza una revisión sistemática de las principales características clínicas, las formas de presentación típicas de la enfermedad y su historia natural. Para ello, se ha revisado la evidencia científica actual, y las recomendaciones dadas por las principales sociedades científicas.

Así mismo, se presenta un caso clínico de enterocolitis aguda inducida por proteínas de alimentos.

Palabras Clave: Enterocolitis aguda inducida por proteínas de alimentos, FPIES, Alergia alimentaria.

ABSTRACT

Food protein-induced enterocolitis syndrome (FPIES) is a non mediated Ig-E hypersensitivity reaction to foods. It is clinically characterized by severe and recurrent vomiting 1-6 hours after ingestion, paleness and/or lethargy. A systematic review of the main clinical characteristics, the common signs of the disease and its natural history has been performed. Current scientific evidence, clinical practice guidelines and main scientific societies recommendations have been reviewed for this matter. A case report of an acute FPIES has been included as well.

Key Words: Food protein-induced enterocolitis syndrome, FPIES, Food Allergy.

RESUMO

A enterocolitis aguda inducida por proteínas de alimentos é unha reacción de hipersensibilidade non mediada por Ig-E. Clínicamente caracterízase pola presentación de vómitos intensos e recorrentes 1-6 horas postingesta asociados en ocasións a palidez e/ou letarxia. Neste traballo realízase unha revisión sistemática das características clínicas, as formas de presentación típicas da enfermidade e da súa historia natural; Para elo, basámonos na evidencia científica actual, as guías de práctica clínica e nas recomendacións dadas polas principais sociedades científicas. Así mesmo, presentamos un caso clínico de enterocolitis aguda inducida por proteínas de alimentos.

Palabras Chave: Enterocolitis aguda inducida por proteínas de alimentos, FPIES, Alerxia alimentaria.

ÍNDICE

- 1. OBJETIVOS**
- 2. MATERIALES Y MÉTODOS**
 - 2.1 ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA
 - 2.2 CRITERIOS DE INCLUSIÓN
 - 2.3 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN
 - 2.4 SELECCIÓN DE ESTUDIOS
- 3. INTRODUCCIÓN**
 - 3.1 ENTEROCOLITIS INDUCIDA POR PROTEÍNAS DE ALIMENTOS:
DEFINICIÓN DEL CUADRO
 - 3.2 EPIDEMIOLOGÍA DEL FPIES
 - 3.3 FISIOPATOLOGÍA
 - 3.4 MANIFESTACIONES CLÍNICAS
 - 3.5 DIAGNÓSTICO
 - 3.6 TRATAMIENTO
- 4. CASO CLÍNICO**
- 5. DISCUSIÓN**
- 6. RESULTADOS**
- 7. CONCLUSIÓN**
- 8. BIBLIOGRAFÍA**

1. OBJETIVOS.

El objetivo principal de este trabajo es realizar una revisión de las principales manifestaciones clínicas y formas de presentación típicas de la Enterocolitis aguda inducida por proteínas de alimentos (FPIES).

La importancia de conocer las características clínicas de esta patología radica en que su diagnóstico es eminentemente clínico y puede no ser tenido en cuenta debido a la presencia de síntomas inespecíficos y a la falta de biomarcadores para llegar al mismo.

Es imprescindible por tanto los principales signos y síntomas de la FPIES para establecer un diagnóstico y tratamiento precoz.

Los objetivos secundarios son conocer los principales alimentos implicados en la aparición de este síndrome y las diferencias en la presentación entre la forma aguda y crónica de la enfermedad.

2. MATERIALES Y MÉTODOS.

2.1 ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Los artículos incluidos en este estudio han sido extraídos de las bases de datos PubMed , MEDLINE .

Se han incluidos artículos publicados entre el 1/01/2010 y el 31/12/2020 , publicados únicamente en inglés , con abstract disponible y realizados en seres humanos.

El caso clínico presentado en este trabajo ha sido cedido por el departamento de Alergología Pediátrica del Servicio de Pediatría del CHUAC.

Las palabras clave utilizadas para identificar los artículos objeto de revisión han sido las siguientes : “*FPIES* [all fields] , *Food protein-induced enterocolitis syndrome* [all fields] , *Food Allergy* , *Gastrointestinal Allergy* , *Cow´s Milk*”.

2.2 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

En este trabajo se han incluido estudios que cumplan los siguientes criterios de inclusión:

- Artículos publicados en Inglés
- Artículos publicados en los últimos 10 años
- Artículos que incluyan a pacientes en edad pediátrica

2.3 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Por otra parte , como criterios de exclusión hemos propuesto los siguientes:

- Artículos que incluyen a pacientes en edad adulta
- Artículos que no presentan Abstract disponible

2.4 SELECCIÓN DE ESTUDIOS

Los búsqueda de artículos en PubMed , utilizando las palabras clave “FPIES[all fields] OR Food protein-induced enterocolitis syndrome[all fields]” arrojó los siguientes resultados:

- 326 artículos, de los cuales 8 se encuentran duplicados. De los 318 restantes se descartan 274 por no tratar sobre el FPIES.
- De los 44 artículos restantes que sí tratan sobre el FPIES, se descartan los siguientes:
 - 3 Realizados en adultos
 - 1 Escrito en Chino
 - 2 Por no disponer de Abstract disponible
 - 2 Por tratar sobre la utilización del ácido láctico como biomarcador en el FPIES
 - 1 Por tratar sobre el FPIES desde una perspectiva parental
 - 3 Por tratar exclusivamente sobre el papel del Sistema Inmune en el FPIES
 - 1 Por tratar sobre diferencias clínicas entre FPIES , Alergia mediada por Ig-E e intolerancia
 - 3 Por tratar sobre las recomendaciones de los expertos para manejar el FPIES en el contexto de pandemia provocada por la COVID-19
 - 3 Por tratar sobre el FPIES pero de manera restringida a un solo alimento como desencadenante del cuadro (leche de burra , leche materna y arroz)
 - 1 Por tratar sobre la asociación entre FPIES y trimetilaminuria

- 2 Por tratar sobre el FPIES como causa de Shock Hipovolémico y Hematoquecia
- 1 Por tratar sobre la pobre utilidad de la prueba de diagnóstico de Atopia cómo predictora de evolución del FPIES
- 1 Por estar restringido a la provincia de Tirol del Sur (Italia)
- 1 Por tratar sobre FPIES causado por hongos
- 1 Por tratar únicamente sobre los tipos clínicos de FPIES
- 1 Por tratar exclusivamente sobre el manejo endocrinológico del FPIES
- 2 Por tratar exclusivamente acerca del protocolo de manejo del FPIES

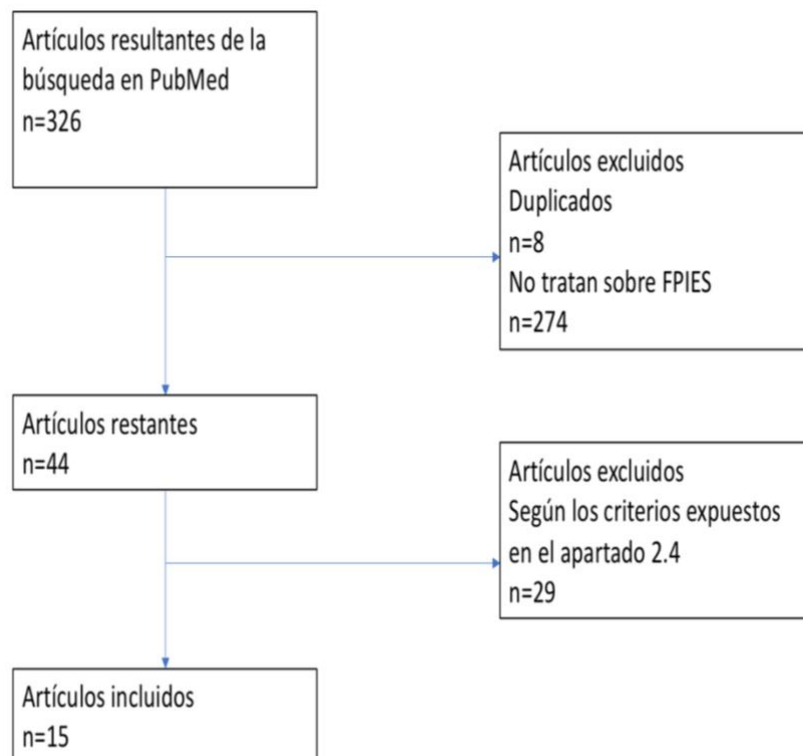


Figura 1 : Selección de estudios

3. INTRODUCCIÓN.

3.1 ¿QUÉ ES EL FPIES?

La enterocolitis aguda inducida por proteínas de alimentos (FPIES) es una enfermedad que se incluye dentro del ámbito de las alergias alimentarias. Las alergias alimentarias son un grupo de enfermedades que tienen en común el desarrollo de una reacción inmunológica contra determinados antígenos (alérgenos) contenidos en los alimentos. Las manifestaciones clínicas derivadas de dicha reacción remiten tras la retirada del alimento, apareciendo de nuevo tras su reintroducción.

Es importante diferenciar las alergias alimentarias, en las que subyace una reacción inmunológica frente a determinados antígenos, de la intolerancia alimentaria, debida fundamentalmente a un déficit cuantitativo y/o cualitativo de alguna enzima implicada en el proceso de digestión de algún alimento.

Las alergias alimentarias se dividen en función de su mecanismo fisiopatológico en: (ver figura 2).

- Mediadas por Ig-E: Anafilaxia, Síndrome de alergia oral, Anafilaxia inducida por ejercicio dependiente de alimentos.
- Mixta (Mediadas por Ig-E/No mediadas por Ig-E): Esofagitis eosinofílica, Gastritis eosinofílica, Colitis eosinofílica.
- No mediadas por Ig-E: Enterocolitis aguda inducida por proteínas de alimentos (FPIES), Enteropatía inducida por proteínas de alimentos (FPE), Proctocolitis alérgica inducida por proteínas de alimentos (FPIAP).

Las reacciones Ig-E mediadas se caracterizan por presentar un inicio rápido tras la ingestión del alimento desencadenante del cuadro. Se pueden manifestar afectando a un sólo órgano o aparato (digestivo en forma de vómitos; piel y mucosas en forma de urticaria y/o angioedema; respiratorio en forma de tos sibilancias o cardiovascular), o a varios aparatos. En este último caso hablamos de anafilaxia que puede llegar a ser tan severa como para comprometer la vida del paciente(13).

Las reacciones mixtas no sólo están mediadas por IgE. En ellas participan también mecanismos inmunológicos mediados por células, con implicación predominantemente del eosinófilo. Las manifestaciones clínicas de estas dependen evidentemente de los órganos afectados y de la extensión de la infiltración eosinofílica.

Las reacciones no mediadas por IgE, entre las que se incluyen el FPIES , el FPE y el FPIAP presentan al contrario que las mediadas por IgE un inicio de los síntomas más larvado, pudiendo incluso tener formas de presentación crónicas.

Las manifestaciones clínicas de estas entidades dependen fundamentalmente de la parte del aparato gastrointestinal que se afecte (ver figura 3):

- **FPIAP:** Afecta fundamentalmente al intestino grueso. La hematoquecia en niños, que por otra parte mantienen buen estado general, es su forma más frecuente de presentación.
- **FPE:** Afecta al intestino delgado. Los síntomas son resultado de la malabsorción de nutrientes secundaria a la inflamación, que incluso puede acarrear retraso en el crecimiento.
- **FPIES:** Puede afectar a la totalidad del tracto gastrointestinal, presentándose como vómitos intensos y profusos, que pueden provocar alteraciones metabólicas e incluso shock hipovolémico. Se clasifica en agudo o crónico en función de la aparición de la clínica. Si bien es cierto que esta forma de presentación es la menos frecuente de las tres, es la que reviste mayor gravedad de ellas. Es importante destacar que, a pesar de encuadrar el FPIES dentro de las alergias alimentarias no mediadas por Ig-E, hasta un 25% de los pacientes desarrollarán a lo largo de la enfermedad un aumento de Ig-E contra los alimentos desencadenantes, siendo conocida esta forma de FPIES como FPIES atípico, que se comentará con más detalle en el apartado de Epidemiología.

Tabla 2 : Tipos de alergia alimentarias en función de su base inmunológica.

Mediadas por IgE	Mixtas	No mediadas por IgE
Anafilaxia	Esofagitis Eosinofílica	FPIAP
Síndrome de alergia oral	Gastritis Eosinofílica	FPE
Urticaria/Angioedema	Colitis Eosinofílica	FPIES
Manifestaciones gastrointestinales		
Síntomas respiratorios		
Anafilaxia inducida por ejercicio dependiente de alimentos		

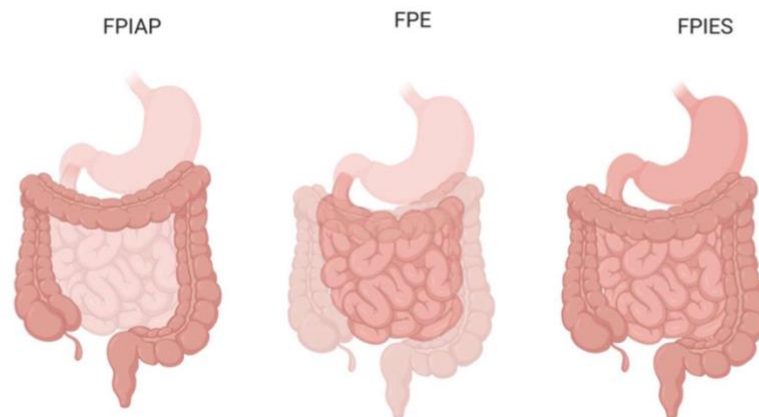


Figura 3: Lugar de afectación de la Alergia Alimentaria No Ig-E mediada. (13)

3.2 EPIDEMIOLOGÍA DEL FPIES.

Conocer la epidemiología real del FPIES presenta cierta complejidad, debido fundamentalmente a la falta de una definición aceptada internacionalmente, la existencia de estudios que incluyen indistintamente los fenotipos agudo y crónico del FPIES, y las limitaciones geográficas de muchos de estos estudios, estando circunscritos a zonas concretas y con un reducido número de participantes. Por otra parte muchos de los estudios que encontramos en las bases de datos son casos clínicos de características más severas, estudiados en consultas especializadas de Alergología Infantil, quedando los casos más leves muchas veces sin un diagnóstico alergológico (5). Esto, sumado a la presentación clínica inespecífica y a la falta de biomarcadores biológicos útiles para su diagnóstico, convierten al FPIES en una patología claramente infradiagnosticada.

Clásicamente, el FPIES ha sido catalogado como una enfermedad rara (con una prevalencia inferior a 5 casos por cada 10.000 personas), sin embargo, estudios relativamente recientes, apuntan a que el FPIES puede llegar presentar una incidencia acumulada del orden del 0,3%-0,7% en la infancia. (13). Dos estudios completamente independientes, realizados en Israel y en España, arrojan unos resultados bastante semejantes en lo que respecta a la incidencia acumulada del FPIES, presentando una incidencia acumulada del 0.34% y 0.35% respectivamente en niños con edades comprendidas entre los 2 y los 3 años, con la única objeción de que se trata de estudios que únicamente incluyen casos de FPIES producidos por leche de vaca (17,18).

La relación entre el FPIES y la dermatitis atópica ha sido ampliamente discutida. Aún así, entre un 40%-60% de los pacientes diagnosticados de FPIES presentan también dermatitis atópica y alrededor de un 80% presentan historia familiar de atopia (5,13).

En cuanto a los alimentos implicados en el FPIES, se han observado diferencias en función de la zona geográfica que consideremos (ver figura 4). En líneas generales, la leche de vaca es el alimento más frecuentemente implicado a nivel

global, siendo especialmente frecuente en EEUU, Turquía y Australia, aunque en este último país, el alimento más frecuente identificado como causante de FPIES es el arroz(13, 5, 7)(Tabla4). La leche de soja también puede desencadenar un cuadro de FPIES en países que tienen un uso extendido de la misma, como puede ser EEUU y Australia; de estos, el 40%-60% de los casos presentan alergia conjunta a la leche de vaca y de soja. En España el pescado es el alimento implicado con mayor frecuencia en casos de FPIES agudo, superando a la leche de vaca.

Tabla 4: Principales alimentos implicados en el FPIES (13).

Alimentos implicados en el FPIES						
PAÍS	EEUU	España	Reino Unido	Italia	Australia	Turquía
N(total)	N=1340	N=336	N=54	N=66	N=265	N=27
	%	%	%	%	%	%
Leche de vaca	19-67	26-38	46	67	20-33	74
Soja	8-41	0-1	11	4	5-34	-
Arroz	19-53	1-10	4	4	40-45	4
Avena	16-37	0-1	6	-	6-9	-
Trigo	1-16	0-1	11	2	0-3	4
Maíz	2-8	0-3	2	2	0-1	-
Huevos	0-23	10-21	13	6	0-12	-
Pescado	1-15	34-54	15	12	3-5	15
Ave de corral	5-10	1-4	7	3	3-8	-
Carne	3-18	1	4	-	3-4	-
Batata	4-22	-	-	-	3-6	-
Patata	2-8	0-1	2	-	0-2	4
Calabaza	0-12	-	-	-	-	-
Zanahoria	0-7	0	4	-	0-1	-
Plátano	4-24	0-1	6	3	3-4	4

Aguacate	0-16	-	-	-	0-2	-
Manzana	0-11	0-1	2	-	0-2	-
Pera	0-9	0-1	-	-	0-3	-

En cuanto a la historia natural del FPIES, este tiende a remitir entre los 3-5 años de edad, aunque depende del tipo de alimento que lo ha desencadenado y de la zona geográfica que estudiemos (13, 7).

En general, los alimentos sólidos tienden a provocar FPIES a edades más avanzadas que la leche de vaca, desapareciendo en estos casos también de manera más tardía (7).

Entre los factores de mal pronóstico y que por tanto determinan una resolución del cuadro más tardía encontramos: edad avanzada al diagnóstico, el fenotipo de FPIES atípico y episodios de FPIES recurrentes y con un difícil control clínico. Por otra parte los pacientes con FPIES atípico presenta un mayor riesgo de convertirse en una alergia alimentaria mediada por Ig-E durante su evolución (13).

3.3 FISIOPATOLOGÍA

La fisiopatología de las alergias alimentarias no mediadas por IgE no es totalmente conocida, aunque se acepta que la inmunidad celular tiene un papel predominante en su desarrollo.

Clásicamente, se ha creído que en pacientes con FPIES, había una respuesta de células T ante determinados alérgenos presentes en los alimentos, produciéndose un desbalance entre una secreción exagerada de TNF-alfa e IFN-gamma por parte de estas células T, y una respuesta TGF-beta deficiente, debida a una disminución de los receptores de TGF-beta, llevando todo ello a una inflamación local y a un aumento de la permeabilidad intestinal(11) .

Recientemente se ha descrito una respuesta Th2 en pacientes con FPIES, propia de las reacciones alérgicas mediadas por Ig-E, con un aumento de IL-4, IL-5, IL-9, IL-13; este hecho nos ayudaría a explicar la relación tan marcada entre la dermatitis atópica y el FPIES (recordemos que entre un 40-60% de los pacientes diagnosticados de FPIES desarrollaran dermatitis atópica y en un 80% presentan historia familiar de atopia), y también nos podría ayudar a entender porque hay ciertos pacientes con FPIES que presentan elevación de IgE en sangre (FPIES atípico).

Estudios recientes que revelan la activación de la inmunidad innata. Se ha observado un incremento de monocitos, neutrófilos, eosinófilos, células “natural

killer” tras la realización de pruebas de exposición controlada con alimentos (13).

El papel que juegan los neutrófilos en esta patología ha sido ampliamente discutido y sigue sin estar claro, analíticamente se puede observar un incremento de los mismo a las 6 horas post-ingesta del alimento desencadenante. Así mismo, se han encontrado neutrófilos en el aspirado gástrico y en las heces de pacientes con FPIES agudo. Otro hecho que parece apoyar la tesis de la implicación de estas células en el desarrollo del FPIES, es el incremento de los valores de IL-8 en suero después de una prueba de provocación alimentaria en pacientes con FPIES, siendo esta un potente factor quimiotáctico de los neutrófilos. Existen estudios que demuestran in vitro un aumento de IL-9, una citoquina relacionada con el reclutamiento de los mastocitos en pacientes con FPIES, en esta línea van investigaciones que afirman que el nivel basal de triptasa se encuentra elevado en pacientes con FPIES después de realizar una prueba de provocación alimentaria(13). Todo ello parece apoyar la hipótesis de que los mastocitos juegan un papel cuanto menos interesante en el desarrollo de esta enfermedad, pero como ocurre con el papel de los neutrófilos, hoy en día sigue sin estar claro.

Aunque no se cree que la inmunidad humoral juegue un papel relevante en el desarrollo del cuadro de FPIES, algunos pacientes muestran niveles elevados de Ig-G4 específica y de Ig-A frente al alimento cuyo alimento está todavía por determinar.

Finalmente, los pacientes que durante su evolución han desarrollado tolerancia al alimento, presentan un aumento de Células T reguladoras CD25+ CD4+ junto con un aumento de producción de TGF-beta, y de IL-10 (11).

3.4 MANIFESTACIONES CLÍNICAS.

Las manifestaciones clínicas del FPIES pueden deducirse tras leer el apartado de diagnóstico; para exponer las manifestaciones clínicas del FPIES resulta especialmente útil diferenciar entre la forma de presentación aguda y crónica (ver tabla 9):

- FPIES agudo: Los síntomas de FPIES agudo ocurren entre 1-6 horas post-ingesta del alimento desencadenante, siendo relativamente sencillo identificar el alimento causante del mismo tras el primer episodio de FPIES.

La forma de presentación típica del fenotipo agudo sería la presencia de vómitos intensos, seguidos de palidez mucocutánea, letargia, diarrea acuosa que provoca junto con los vómitos deshidratación y en casos graves acidosis metabólica y metahemoglobinemia; normalmente el cuadro remite en las 24-48 horas siguientes, estando el paciente en un estado óptimo entre

crisis, volviendo a recurrir si reintroducimos el alimento desencadenante en la dieta del paciente .

El síntoma más frecuentemente descrito en el FPIES es sin duda alguna los vómitos, que aparecen 1-6 horas post-ingesta, llegando a estar presentes en el 95% de los pacientes (6). Debido a que prácticamente la totalidad de los pacientes presentan vómitos es sencillo entender que este sea el criterio mayor para el diagnóstico de FPIES agudo.

Analíticamente es común encontrar leucocitosis con desviación izquierda, trombocitosis y en casos graves acidosis metabólica.

La letargia y la palidez mucocutánea han sido descritos en el 40-90% de los pacientes que presentan un FPIES agudo (6).

La diarrea puede llegar a estar presente en el 20-50% de los pacientes, soliendo aparecer tras 6 horas post-ingesta, sin embargo también es posible que aparezca de forma más tardía incluso a las 16 horas de la ingesta; la diarrea suele ser acuosa, pero se han descrito casos de diarrea sanguinolenta entre un 4-11% (6).

La mayoría de las veces, estos síntomas son leves remitiendo entre las 24-48 horas siguientes, sin embargo, entre un 5-24% de los casos corresponden a FPIES grave, presentando síntomas como vómitos y diarrea incoercibles, hipotensión severa, hipotermia y acidosis metabólica.

- FPIES crónico: Al contrario de lo que ocurría en el fenotipo agudo, el crónico presenta un inicio de los síntomas más larvado e insidioso, siendo prácticamente imposible reconocer el alimento desencadenante en la mayoría de los casos, de ahí que en los criterios diagnósticos de FPIES crónico se exija la realización de una prueba de provocación alimentaria, al contrario de lo que ocurría en el FPIES agudo, en el que dicha prueba no era obligatoria y estaba indicada en caso de duda.

Los síntomas de FPIES crónico incluyen los vómitos intermitentes, la diarrea acuosa (en ocasiones puede ser sanguinolenta), distensión abdominal, y fallo de medro (6). Analíticamente estos pacientes presentan linfocitosis, hipoalbuminemia y anemia.

La mayoría de las veces se trata de un cuadro leve, sin embargo en algunos pacientes los vómitos y diarrea progresan y pueden provocar acidosis metabólica y deshidratación.

Tabla 9: Formas de presentación del FPIES.

Formas de Presentación de FPIES		
	FPIES agudo	FPIES crónico
Vómitos	Agudos, repetitivos	Intermitentes
Diarrea	Aguda, puede ser sanguinolenta	Crónica, puede ser sanguinolenta
Otros síntomas	Letargia Palidez Hipotermia Hipotensión	Fallo de medro Pérdida de peso Distensión abdominal
Estudios de laboratorio	Leucocitosis con neutrofilia Trombocitosis Acidosis metabólica	Linfocitosis Anemia Hipoalbuminemia

3.5 DIAGNÓSTICO DEL FPIES.

En cuanto al diagnóstico del FPIES, como se ha comentado previamente, se trata de un diagnóstico fundamentalmente clínico, y no disponemos por tanto de ninguna prueba con la suficiente Sensibilidad o Especificidad que pueda darnos el diagnóstico definitivo por sí sola. No obstante, en función de la duración y de la intensidad de los síntomas podemos encontrar alteraciones analíticas que comentaremos a continuación, que pueden ayudarnos a realizar el diagnóstico correcto, teniendo siempre en cuenta el contexto clínico del paciente ya que por sí solas son bastante inespecíficas.

En los últimos años, se ha intentado establecer unos criterios diagnósticos estandarizados y aceptados internacionalmente para el FPIES, siendo modificados por última vez en 2017 (12); para establecer el diagnóstico es importante diferenciar entre la presentación aguda y la presentación crónica. Los criterios diagnósticos de FPIES son los siguientes:(ver tablas 5 y 6):

Tabla 5: Criterios diagnósticos del FPIES agudo (4,12,13)

Criterios Diagnósticos de FPIES agudo	
Criterio Mayor	Criterios Menores
1-Vómitos entre 1-4h post-ingesta del posible alimento causante y ausencia de los síntomas clásicos de alergia mediada por Ig-E (respiratorios y mucocutaneos)	1-Un segundo (o más) episodios de vómitos después de la ingesta del mismo alimento

	2-Un episodio de vómitos después de la ingesta de un alimento diferente
	3-Letargia
	4-Palidez
	5-Necesidad de asistencia médica urgente
	6-Necesidad de fluidoterapia IV
	7-Diarrea en las siguientes 24 horas
	8-Hipotensión
	9-Hipotermia

Tabla 6: Criterios diagnósticos del FPIES crónico (13,4)

Criterios Diagnósticos de FPIES crónico	
Síntomas y severidad	Criterios
Moderado: 1-Vómitos y/o diarrea intermitente	1-Resolución de los síntomas con la eliminación del alimento implicado
2-Fallo de medro	2-Recurrencia de los síntomas (vómitos y diarrea) con la reintroducción del alimento
3-No deshidratación ni acidosis metabólica	3-Diagnóstico definitivo mediante la prueba de provocación alimentaria; en caso contrario el diagnóstico es de presunción
Grave: 1-Vómitos y diarrea intermitentes y progresivos (a veces acompañados de sangre)	
2-Posible deshidratación y/o acidosis metabólica	

Para el diagnóstico de FPIES agudos es necesaria la presencia del criterio mayor y como mínimo la presencia de 3 criterios menores, no siendo necesaria la realización de una prueba de provocación alimentaria para obtener el diagnóstico.

Por el contrario, la forma de FPIES crónico presenta un inicio más larvado por lo que es más complicado establecer unos criterios diagnósticos claros, siendo necesario el cumplimiento de los tres criterios expuestos en la tabla 6. Por lo tanto, en este caso sí es obligatorio realizar una prueba de provocación alimentaria para confirmar el diagnóstico, de lo contrario hablaremos de un diagnóstico de FPIES presuntivo pero en ningún caso definitivo. Esta obligatoriedad de la prueba de provocación alimentaria exigida por las guías de

práctica clínica internacionales tiene como objetivo disminuir el infradiagnóstico que existe en esta enfermedad y especialmente en su forma de presentación crónica (13).

Por otra parte, la prueba de provocación alimentaria también se puede usar en casos de FPIES agudo en los que no logramos identificar el alimento causante, en los casos que tienen una presentación clínica atípica y que nos hace dudar del diagnóstico o en los casos en los que los síntomas persisten a pesar de la retirada del alimento en cuestión (4).

Para la realización de la prueba de exposición controlada con alimentos se ha propuesto un protocolo que consiste en administrar 0.3g/kg (0.06-0.6g/kg) de proteína alimentaria (máximo: 3 g de proteínas, 10g totales de alimento, 100ml de líquido) repartidos en 3 tomas separadas por 30 minutos, observando al paciente durante 4-6 horas (11).

Aunque estos protocolos pueden variar ligeramente en función del centro en el que se desarrollen, sobre lo que sí hay un gran consenso es en la necesidad de ser realizadas estas pruebas por personal entrenado en resucitación cardiopulmonar y en un centro en el que se disponga de un equipamiento adecuado para poder tratar al paciente en caso de una reacción grave en estas pruebas.

Por otra parte, y como se ha comentado previamente, existen ciertas alteraciones en las pruebas complementarias que pueden ayudarnos a orientar el diagnóstico hacia FPIES, pero se tratan de alteraciones bastante inespecíficas que por sí mismas no son suficientes para llegar a un diagnóstico certero:

- **Análítica sanguínea:** En el FPIES agudo es común encontrar leucocitosis con desviación izquierda, con un incremento comprendido entre 5.500-16.800 cels/ml, trombocitosis con plaquetas comprendidas entre 375.000 -637.000/mcL; acidosis metabólica y metahemoglobinemia en casos graves. El incremento de metahemoglobina en sangre tiene su origen en la inflamación de la mucosa intestinal que provoca una disminución de la actividad de la enzima catalasa, que a su vez provoca un aumento en la concentración de nitritos que finalmente provoca metahemoglobinemia.
En caso de estar ante un FPIES crónico, es frecuente que encontremos linfocitosis, anemia e hipoalbuminemia, estas dos últimas parecen estar en relación con cierto grado de desnutrición que desarrollan estos pacientes.
- **Pruebas de alergia:** En este epígrafe se incluye las pruebas intraepidérmicas con alimento y la determinación en suero de IgE específica para dicho alimento. Ambas suelen ser negativas a excepción de los casos de FPIES atípico.
- **Análisis de heces:** En los casos de FPIES el análisis de las heces del paciente suele arrojar unos hallazgos inespecíficos, como pueden ser un aumento de los neutrófilos, eosinófilos, cristales de Charcot-Leyden y sustancias reductoras. En casos graves, podemos encontrar sangre oculta en heces e incluso la elevación

de la calprotectina fecal como marcador inespecífico de inflamación (6).

- Evaluación radiológica: Aunque las pruebas radiológicas no forman parte de las pruebas realizadas habitualmente en pacientes con sospecha de FPIES, una radiografía de abdomen realizada en un paciente con FPIES puede mostrar alteraciones inespecíficas como pueden ser: niveles hidroaéreos, estrechamientos colónicos y el signo de “huellas dactilares”, consistente en un festoneamiento de la pared intestinal visible tanto en radiografía de abdomen simple como en el estudio baritado, producido por edema intramural debido a la inflamación intestinal que sufren estos pacientes; también podemos encontrar un engrosamiento de los de los pliegues circulares del duodeno(13).
- Evaluación endoscópica: A nivel endoscópico podemos encontrar una mucosa colónica friable y sangrante, con ulceraciones; abscesos crípticos y cierto grado de atrofia vellositaria. A nivel histológico se observa un incremento en mucosa de linfocitos, de células plasmáticas y de eosinófilos (6).
- Biomarcadores: La proteína C reactiva (PCR), que es un reactante de fase aguda puede estar ligeramente elevada en algunos casos de FPIES, sin embargo, grandes elevaciones (>20mg/dL) nos debe hacer pensar en otros diagnósticos, como puede ser la sepsis. (13)

En cuanto a los diagnósticos diferenciales que tenemos que tener en cuenta a la hora de abordar un caso de FPIES (ver tabla 7), se incluyen patologías que tengan una forma de presentación clínica similar. En los casos de FPIES agudo el principal diagnóstico diferencial es la sepsis, siendo esta la principal enfermedad con la que son diagnosticados erróneamente los pacientes con FPIES agudo que acuden a urgencias. Ambas patologías comparten ciertos signos y síntomas como pueden ser la taquicardia, hipotensión, letargia, vómitos. Uno de los signos diferenciales de ambas enfermedades es la fiebre, que está presente de forma constante en la sepsis y no en el FPIES. Las pruebas de laboratorio también puede presentar características comunes en ambas enfermedades, como pueden ser, leucocitosis con desviación izquierda trombocitosis, acidosis metabólica y metahemoglobinemia. Sin embargo, como se ha comentado en el apartado anterior, los reactantes de fase aguda suelen estar normales o ligeramente elevados en el FPIES, mientras que elevaciones muy marcadas de los mismos, nos deben orientar hacia sepsis (8).

El segundo gran diagnóstico diferencial que debemos realizar en un paciente con FPIES agudo es con la gastroenteritis aguda. La fiebre, si está presente, nos puede ayudar a establecer el diagnóstico de gastroenteritis aguda. Así mismo, con un coprocultivo podemos obtener el agente etiológico implicado.

Cuando el FPIES agudo ocurre en neonatos, otro diagnóstico diferencial que debemos considerar es la enterocolitis necrotizante, para realizar correctamente

este diagnóstico diferencial debemos tener en cuenta ciertos aspectos epidemiológicos de la enterocolitis necrotizante: esta patología es más frecuente en prematuros, en neonatos con antecedentes de bajo peso para la edad gestacional, en situaciones de hipoxia perinatal y en neonatos que reciben alimentación precoz con fórmula adaptada. Para diferenciar ambas entidades es clave el estudio radiológico de abdomen, estando presente en la enterocolitis necrotizante la neumatosis intestinal, neumatosis portal e incluso perforación con neumoperitoneo (8) .

El principal diagnóstico diferencial del FPIES crónico es con otras formas de alergia alimentaria no mediada por IgE como pueden ser el FPE y el FPIAP pudiendo unicamente ser distinguidos por la presentación clínica y el estudio histológico (ver tabla 8). Otra enfermedad bastante importante por su frecuencia que debemos tener presente a la hora de enfrentarnos a un caso de FPIES crónico es la enfermedad celíaca, que puede incluir ciertos síntomas comunes como pueden ser diarrea, distensión abdominal, dolor abdominal, y signos de malnutrición. Afortunadamente para el diagnóstico de la celiacía contamos con bastantes herramientas como pueden ser los Anticuerpos Antitransglutaminasa tisular Ig-A, los Anticuerpos Antiendomiso, los Anticuerpos Antigliadina y por último la biopsia de duodeno.

Tabla 7: Diagnóstico diferencial del FPIES (13,8).

Diagnóstico diferencial del FPIES		
	FPIES agudo	FPIES crónico
Alergias	Gastroenteropatías eosinofílicas Anafilaxia	Gastroenteropatías eosinofílicas FPIAP FPE Celiacía
Infecciones	Sepsis Gastroenteritis vírica/bacteriana	Gastroenteritis vírica/bacteriana
Gastrointestinales	Hirschsprung Estenosis pilórica Invaginación intestinal Vólvulo Enterocolitis necrotizante	Hirschsprung Estenosis pilórica Enfermedad por reflujo gastroesofágico Fibrosis quística
Metabólicas	Errores del metabolismo congénitos Diabetes Mellitus tipo 1	Errores del metabolismo congénitos Diabetes Mellitus tipo 1
Hematológicas	Metahemoglobinemia congénita	Metahemoglobinemia congénita
Neurológicas	Masa intracraneal	Masa intracraneal
Cardiovasculares	Cardiopatía congénita Arritmia	Cardiopatía congénita

Endocrinológicas	Hipoplasia adrenal congénita	Hipoplasia adrenal congénita
Inmunológicas	-	Inmunodeficiencia primaria Enteropatía autoinmune
Psicológicas	Aversión alimentaria	Aversión alimentaria

Tabla 8: Diagnóstico diferencial de alergias no mediadas por IgE (13).

Diagnóstico diferencial entre alergias no mediadas por Ig-E			
	FPIES	FPE	FPIAP
Pruebas de alergia	Negativas(Ig-E + en suero en un 25%)	Negativas	Negativas
Presentación clínica	Vómitos 1-4 horas postingesta Letargia Hipotensión Hipotermia Palidez Diarrea Acidosis metabólica	Síndromes malabstortivos Fallo de medro	Hematoquecia con buen estado general
Zona anatómica afectada	Todo el tracto gastrointestinal	Intestino delgado	Intestino grueso
Diagnóstico	Clínico+/- Provocación alimentaria	Clínico e histológico	Clínico +/- Provocación alimentaria
Tratamiento	Retirada del alimento desencadenante	Retirada del alimento desencadenante	Retirada del alimento desencadenante
Tiempo de aparición de los síntomas tras exposición al alimento	Agudo:4-12 horas Crónico: 3-10 días	1-2 semanas	72 horas (hasta 2 semanas)
Historia natural	Resolución a los 3-5 años; más tarde si FPIES atípico y/o desencadenado por alimentos sólidos .	Resolución a los 1-2 años	Resolución a los 1-2 años

3.6 TRATAMIENTO.

Para entender el tratamiento del FPIES es necesario diferenciar entre el manejo del brote de FPIES agudo y el tratamiento definitivo, que no es otro que la retirada del alimento causante de la dieta del paciente.

El manejo del episodio agua es fundamentalmente de soporte::

- **Rehidratación:** Los vómitos profusos y recurrentes y la diarrea urden llegar a causar deshidratación que en ocasiones es severa. Es preferible utilizar la vía oral para rehidratar a estos pacientes, cuando esto no sea posible se empleará la vía intravenosa.
- **Corticoides:** Aunque el uso de los corticoides en el tratamiento del FPIES no está estandarizado, se sabe que en esta patología existe una inflamación local en el aparato gastrointestinal de los pacientes, por tanto hay estudios que proponen el uso de una dosis única de Metilprednisona en caso de presentar un FPIES grave (11).
- **Ondansetrón:** Se trata de una molécula antagonista del receptor 5-HT₃, con actividad antiserotoninérgica que se utiliza habitualmente como antiémético, y que no solo disminuye los vómitos y las náuseas, también parece prevenir del desarrollo de diarrea en estos pacientes (11). Clásicamente, este fármaco se ha administrado por vía intravenosa o intramuscular, esto suponía que solo se podía administrar en el ámbito hospitalario y por tanto los pacientes con FPIES agudo leve que no cumplían criterios de gravedad para el ingreso no se trataban con este fármaco, en los últimos años cada vez más se ha estado utilizando el ondansetrón oral, pudiendo ser administrado este de manera ambulatoria sin necesidad de hospitalización. En relación con esto, recientemente (Abril de 2020) se ha publicado “una serie de casos” de 6 pacientes que fueron tratados con Ondansetrón oral después de presentar síntomas tras una prueba de provocación alimentaria (16). En este estudio 4 pacientes mostraban una resolución completa de los síntomas tras recibir dicho fármaco por vía oral, dejando la puerta abierta a utilizar este fármaco por vía oral en el futuro para tratar esta enfermedad también en sus formas más leves.

El tratamiento a largo plazo del FPIES se basa en lo siguiente:

- Eliminar el alimento desencadenante de la dieta: Es el pilar fundamental en el manejo del FPIES a largo plazo. En función de la intensidad de los síntomas y de los alimentos implicados podemos seguir dos estrategias diferentes para eliminar el alimento de la dieta:

-Una estrategia “ascendente”: Consiste en eliminar únicamente los alimentos desencadenantes del FPIES sin someter a nuestro paciente a amplias restricciones de otros alimentos que no desencadenan el cuadro. Es la estrategia más usada.

-Una estrategia “descendente”: Se emplea fundamentalmente en los casos de FPIES crónico. Consiste en eliminar de la dieta del paciente una amplia variedad de alimentos que podrían ser causa potencial de la sintomatología para ir reintroduciéndolos de forma paulatina, monitorizando de forma estrecha la aparición de síntomas.

No se recomienda la eliminación del alimento de la dieta materna en pacientes que reciben lactancia materna, salvo que se haya objetivado que la ingesta de dicho alimento por parte de la madre es causa de sintomatología en el lactante (13) .

Puesto que el alimento mayormente implicado son las proteínas de leche de vaca, en pacientes que presente un FPIES causado por este alimento debemos sustituir la fórmula adaptada convencional por fórmulas extensamente hidrolizadas, la mayoría de pacientes toleran este fórmula, en un 10-20% es necesario utilizar una fórmula no láctea basada en aminoácidos libres.

- Reintroducción del alimento desencadenante: Dado que la evolución natural de FPIES es hacia la tolerancia del alimento implicado, se aconseja realizar pruebas de exposición controlada de forma periódica, en ámbito hospitalario, cada 12-18 meses para establecer si se ha adquirido o no dicha tolerancia, en caso de que se adquiriera, se recomendará al paciente reintroducir el alimento en la dieta.

4. CASO CLÍNICO.

Lactante de 14 meses de edad, sin antecedentes personales ni familiares de atopia. El embarazo y el parto transcurrieron sin incidencias y el despistaje de enfermedades congénitas del metabolismo al nacimiento fue negativo. Recibió lactancia materna exclusiva hasta los 6 meses de edad, con dieta libre materna. A partir de entonces, la introducción de la alimentación

complementaria se fue realizando según las recomendaciones de su pediatra de Atención Primaria.

A los 11 meses de vida precisó atención en urgencias por presentar vómitos de repetición. Como único antecedente, los padres refieren que el paciente había comido merluza por primera vez. A la exploración física destacaba palidez, hipotonía, y letargia.

Ante la sospecha de sepsis es ingresado en la Unidad de Lactantes donde se realizó despistaje infeccioso, que resultó negativo:

Hemograma: Leucocitos 18.030/mm³ (Neutrófilos 83%); Hemoglobina 12g/dl; Hematocrito 35%; Plaquetas 561.000/mm³; Proteína C Reactiva 0.31 mg/dl; Procalcitonina 0.07 ng/ml.

Gasometría capilar: pH 7,3; pCO₂ 40 mmHg; pO₂ 65mmHg; Bicarbonato 22mEq/l.

Hemocultivo: Negativo.

El tratamiento se basó en rehidratación por vía intravenosa inicialmente y posteriormente por vía oral, objetivándose mejoría progresiva a lo largo de 20 horas de evolución. Fue dado de alta con el diagnóstico de gastroenteritis de etiología vírica y cuadro vasovagal asociado.

Tres semanas después, el paciente desarrolla un cuadro similar, aunque más leve, tras ingerir una pequeña cantidad de papilla de pescado, que contenía merluza, patata y zanahoria. Tras esta segunda reacción los padres deciden evitar los pescados. Desde entonces se encuentra asintomático.

Exploración física

En el momento de la consulta se presenta buen estado general. Esta bien nutrido y no presenta exantemas. La auscultación cardiopulmonar es normal y el abdomen es blando y depresible.

Ante la sospecha de alergia a pescado, es remitido a la consulta de alergología infantil, donde se realizan las siguientes exploraciones complementarias:

-Pruebas intraepidérmicas con extractos de merluza, bacalao, lubina, rape, lenguado, atún, salmón, anisakis : Negativas.

-IgE total: 67kU/L.

-IgE específica (InmunoCAP. Thermofisher Scientific. Madrid):
Merluza <0,35 kU/L: Parvalbúmina <0, 35kU/L.

Diagnóstico

Enterocolitis aguda inducida por proteínas de pescado (merluza).

Tratamiento

Se recomienda continuar con la dieta exenta de pescado. Con el ánimo de valorar tolerancia a otros pescados, se programan pruebas de exposición oral controlada (PEOC) con lubina y lenguado, respectivamente, que el paciente tolera e introduce en su dieta sin incidencias.

A los 3 años se repite el estudio alergológico. Las pruebas intraepidérmicas frente a pescados continúan siendo negativas. Se realiza prueba de exposición oral controlada (PEOC) con merluza. Una hora y media después de la administración de merluza de manera escalonada llegando a una cantidad total de 50 gramos, el paciente presenta dos episodios de vómitos, palidez y postración. Se administra ondansetrón oral (película bucodispersable, 2mg) con resolución de la sintomatología y se inicia rehidratación oral, con recuperación total del cuadro en unas horas.

A los 5 años, las pruebas intraepidérmicas continúan siendo negativas y se realiza de nuevo una prueba de exposición oral controlada (PEOC) con merluza. El paciente tolera hasta 70 gramos, por lo que se considera que el paciente ha desarrollado tolerancia a las proteínas del pescado, se le recomienda que reintroduzca en la dieta todo tipo de pescado..

5. DISCUSIÓN.

El caso clínico presentado se corresponde con un cuadro típico de enterocolitis aguda inducida por proteínas de alimentos.

El paciente presenta vómitos, hipotonía y palidez 2 horas después de la ingesta de una papilla que contenía merluza.

El primer episodio requirió atención sanitaria urgente, en medio hospitalario. La clínica que presentaba, obligaba a descartar un proceso infeccioso como primera opción diagnóstica que se descartó a la vista de la analítica, en la que únicamente destacaba una leucocitosis con neutrofilia, permaneciendo el resto de parámetros bioquímicos dentro de la normalidad y siendo el hemocultivo negativo; y ante la evolución clínica favorable que presentó el paciente, tan solo con tratamiento de rehidratación. El diagnóstico al alta fue de gastroenteritis de etiología vírica.

No es hasta la segunda reacción que presenta el paciente cuando se considera la posibilidad de que se trate de una reacción de hipersensibilidad alimentaria, siendo esta segunda reacción de características similares a la primera, aunque más leve sin precisar atención sanitaria urgente.

Como se ha comentado previamente, debido a la presencia de síntomas inespecíficos y a la falta de parámetros analíticos que nos ayude a confirmar el

diagnóstico, no es infrecuente que los pacientes presenten varias reacciones antes de que se sospeche la enfermedad, quedando muchos de estos casos sin diagnosticar.

En los últimos años se han intentado establecer unos criterios diagnósticos que nos ayuden a confirmar o descartar que estamos ante una enterocolitis aguda inducida por proteínas de alimentos (Tabla 5).

En el caso que presentamos, el paciente cumple el criterio diagnóstico mayor (vómitos de repetición 1-4 horas postingesta del alimento, sin otra sintomatología cutánea o respiratoria sugestiva de reacción mediada por IgE) y 4 criterios menores (2 episodios de vómitos de repetición tras ingerir el mismo alimento, palidez, letargia, y necesidad de atención en urgencias), como se ha explicado previamente, para el diagnóstico de FPIES agudo es necesaria la presencia del Criterio Mayor y al menos 3 Criterios Menores, quedando por tanto diagnosticado el paciente de FPIES agudo.

En cuanto al diagnóstico diferencial del FPIES la principal entidad con la que debe realizarse es con la sepsis de origen bacteriano, tal y como sucedió en el caso que presentamos. Ambas patologías pueden compartir no solo datos clínicos, sino también analíticos como leucocitosis con neutrofilia, trombocitosis y acidosis metabólica. El hallazgo de PCR y procalcitonina en límites normales y la presencia de metahemoglobinemia, pueden haber inclinar la balanza hacia el diagnóstico de FPIES.

Una vez descartadas otras patologías y una vez establecida la sospecha de FPIES agudo, debe realizarse un estudio alergológico que consiste en un momento inicial, en la realización de pruebas cutáneas y la determinación de IgE sérica específica frente al alimento implicado. Aunque lo habitual es que el estudio alergológico resulte negativo, en algunas zonas geográficas como Estados Unidos, hasta un 25% de los pacientes muestran sensibilización mediada por IgE frente al alimento responsable, en este caso hablamos de FPIES atípico. Estos pacientes presentan un curso más prolongado, tardando más años en desarrollar tolerancia al alimento y tienen más riesgo de desarrollar reacciones anafilácticas frente al alimento implicado, a lo largo de la evolución clínica.

El paciente que presentamos desarrolló un FPIES agudo por proteínas de pescado, que es el alimento implicado con mayor frecuencia en España. Aunque la leche de vaca es el principal alimento responsable de forma global en los cuadros de FPIES, se han observado variaciones geográficas en cuanto a los alimentos implicados. Estas diferencias se atribuyen a los hábitos dietéticos de cada zona así como a la pauta de introducción de la alimentación complementaria en la dieta de los lactantes.

En cuanto al manejo de la enfermedad en el episodio agudo, este está sustentado en la rehidratación del paciente, si es posible por vía oral. En el caso del paciente expuesto, fue rehidratado por vía intravenosa dada la importante afectación del estado general y la imposibilidad de tolerar líquidos por vía oral.

En la actualidad, contamos con el Ondansetrón que se puede administrar tanto por vía oral como por vía intravenosa, para tratar los vómitos del paciente..

El manejo a largo plazo de la enfermedad pasa por la retirada del alimento de la dieta del paciente, así como de alimentos relacionados con él.

Habitualmente en la práctica clínica, al diagnóstico se suele plantear a los padres realizar una PEOC con alimentos relacionados con aquel que provocó la reacción, para evitar realizar dietas excesivamente restrictivas para los pacientes, teniendo en cuenta que generalmente son pacientes que se encuentran en un momento crítico de su desarrollo y es especialmente importante seguir una dieta variada y equilibrada.

En el caso de los FPIES provocados por proteínas de pescado sabemos que hasta el 60% de los pacientes toleran otros pescados distintos al que desencadenó la reacción (19)

En el caso del paciente expuesto, se realizó una PEOC con lubina y lenguado que toleró siendo reintroducidos en la dieta del paciente sin incidencias.

En general, la historia natural de la enfermedad presenta una evolución favorable, desarrollando tolerancia al alimento entre los 3-5 años, si bien es cierto que los alimentos sólidos y los casos de FPIES típico la adquisición de esa tolerancia puede llevar algo más de tiempo.

Se recomienda la realización de de PEOC cada 12-18 meses para comprobar si se ha desarrollado tolerancia al alimento. En el caso del paciente expuesto en el caso clínico, la PEOC que se le realizó a la edad de 5 años demostró el desarrollo del paciente a la merluza, indicándole que la introdujera en su dieta habitual y siendo dado de alta.

6. RESULTADOS

En este apartado se realizara una comparación diferencial entre los distintos casos clínicos incluidos en esta revisión y se pondrán en relación con el caso clínico expuesto en este trabajo.

Tabla 9. Casos clínicos incluidos en la revisión.

Nombre del artículo	Tipo de estudio	Participantes	Síntomas	Alimento implicado
Vasilopoulo et al. (2)	Serie de casos	16: 11 varones 5 mujeres	Vómitos 100% Diarrea 9%	Pescado
Bansal et al. (1)	Serie de casos	4: 4 varones	Vómitos 100% Letargia 85% Palidez 33% Diarrea 25%	Caso 1:Arroz Caso2:Trigo Caso3:Pescado Caso4:Pollo
Baldo et al. (3)	Serie de casos	2: 1 varón 1 mujer	Vómitos. 100% Diarrea 100% Metahemoglobinemia	Leche materna
Khanna et al. (9)	Caso clínico	1 varón	Vómitos Letargia	Leche de vaca
Salloum et al. (14)	Caso clínico	1 mujer	Vómitos Letargia Palidez	Leche de vaca
Costes et al. (15)	Caso clínico	1 varón	Vómitos Letargia Palidez Hipotensión arterial	Patata Calabaza Banana
Total		N=25		Pescado 17(68%) Leche de vaca 2(8%) Arroz 1(4%) Trigo 1(4%) Pollo 1(4%) Leche materna 1(4%) Patata 1(4%) Calabaza 1(4%) Banana 1(4%)

Como se puede observar en la tabla 9, el alimento más frecuentemente implicado en dicha serie de casos, es el pescado (68% de los pacientes). Aunque el alimento más frecuentemente implicado de forma global es la leche de vaca, existen diferencias geográficas en función de la zona que estudiemos, en función en las variaciones en los hábitos nutricionales de cada zona geográfica en concreto. Así, en España, el alimento más frecuentemente implicado son las proteínas de pescado seguido muy de cerca por la leche de vaca.

Aunque no es habitual que los lactantes que reciben lactancia materna exclusiva desarrollen FPIES por proteínas de alimentos de la dieta materna, existen casos descritos en la literatura (3). El alimento implicado con mayor frecuencia es la leche de vaca, que el lactante recibe a través de la leche materna. Para confirmar dicha sensibilización, se debería realizar una PEOC tras un periodo de exclusión en el que la madre retirase de la dieta los alimentos que podrían estar implicado, con la consiguiente desaparición de la clínica del paciente. En los casos descritos por Baldo et al. (3), los padres rechazaron la realización de una prueba de exposición oral controlada (PEOC) por miedo a los síntomas que podía desarrollar el paciente. En ambos casos se optó por llevar a cabo una dieta de exclusión materna, en la que la madre evitaba comer los alimentos más frecuentemente implicados en el desarrollo de la enfermedad. A pesar de estos casos, en la mayoría de los casos de lactantes que desarrollan FPIES con algún alimento presente en la lactancia materna, no es necesario retirar el alimento implicado de la dieta de la madre salvo si éste desencadena un cuadro de FPIES.

En cuanto a los síntomas descritos, la presencia de vómitos es constante, estando presente en la totalidad de los pacientes, este hecho nos ayuda a entender por qué la presencia de vómitos es un criterio diagnóstico mayor y por tanto necesario para llegar al diagnóstico de FPIES agudo. Otros síntomas frecuentemente identificados son la diarrea, la letargia y la palidez mucocutánea siendo todos ellos criterios diagnósticos menores del FPIES agudo.

7. CONCLUSIONES

La enterocolitis aguda inducida por proteínas de alimentos (FPIES) es una alergia alimentaria de tipo digestivo, no mediada por IgE. A pesar de esto, hasta

en un 25% de pacientes se ha descrito un aumento de IgE específica frente al alimento implicado. En estos casos hablamos de FPIES atípico. El FPIES atípico se caracteriza por presentar un riesgo mayor de desarrollar reacciones anafilácticas durante la evolución de la enfermedad y presentando también un mayor tiempo en la adquisición de la tolerancia al alimento implicado.

La fisiopatología de la enfermedad no es aún del todo conocida, sin embargo se sabe que juega un papel clave la inmunidad celular, concretamente las células T, produciéndose un desbalance entre una secreción exagerada de TNF-alfa e IFN-gamma por parte de estas células T, y una respuesta TGF-beta deficiente, debida a una disminución de los receptores de TGF-beta. El resultado es el desarrollo de una inflamación local y a un aumento de la permeabilidad intestinal. Se ha observado relación entre el FPIES y la dermatitis atópica, de manera que el 80% de los pacientes presentan antecedentes familiares de atopia.

Los alimentos implicados en el FPIES están sujetos a variaciones geográficas, en función de los hábitos dietéticos de cada zona y en función de la pauta de introducción de alimentación complementaria en los lactantes. De forma general, el alimento más frecuentemente implicado es la leche de vaca, si bien en nuestro medio, el alimento más frecuentemente implicado son las proteínas de pescado, como es el caso del paciente expuesto en este trabajo.

Entre los síntomas definitorios de esta enfermedad se encuentran los vómitos, la letargia, la palidez, la diarrea y la hipotensión en el caso de FPIES agudo. Por el contrario los casos de FPIES crónico suelen presentar un curso evolutivo más larvado con presencia de vómitos y diarrea de manera intermitente en ocasiones asociados a fallo de medro.

En cuanto al diagnóstico de la enfermedad, se trata de un diagnóstico clínico para el que no existe ninguna prueba complementaria con la suficiente especificidad como para confirmar el diagnóstico por sí sola. Es por esto por lo que clásicamente el FPIES ha sido una patología claramente infradiagnosticada o diagnosticada erróneamente como sepsis o gastroenteritis aguda en los servicios de urgencias. Se trata por tanto de una enfermedad que requiere un alto grado de sospecha y en la que el clínico debe pensar ante un cuadro clínico compatible para poder llegar a un diagnóstico y tratamiento adecuado.

El manejo de la enfermedad difiere en función del momento en el que nos encontremos: en el momento agudo, el manejo del cuadro pasa por la rehidratación vigorosa del paciente, el uso de ondansetrón para controlar los vómitos y el manejo de las posibles complicaciones que pudieran aparecer. A largo plazo, el único tratamiento eficaz de la enfermedad pasa por la retirada de la dieta del alimento causante del cuadro hasta que el paciente desarrolle tolerancia. Para poder determinar si se ha adquirido dicha tolerancia, se recomienda la realización de pruebas de exposición oral controlada (PEOC) cada 18-24 meses.

La historia natural de la enfermedad muestra la adquisición de tolerancia al alimento a los 3-5 años. Sin embargo esto puede mostrar variaciones en función del tipo de alimento que desencadena el cuadro, tendiendo a tardar más en desarrollar tolerancia los casos de FPIES provocados por alimentos sólidos; también tienden a tardar más en desarrollar tolerancia los casos de FPIES atípico, los FPIES recurrentes, y los casos de difícil control sintomático.

8.BIBLIOGRAFÍA.

1. Bansal AS, Bhaskaran S, Bansal RA. Four infants presenting with severe vomiting in solid food protein-induced enterocolitis syndrome: a case series. *J Med Case Rep.* 2012 Jun 26;6:160.
2. Vasilopoulou et al: Food protein-induced enterocolitis syndrome to fish: a report of 20 cases. *Clinical and Translational Allergy.* 2015;5(Suppl 3)
3. Baldo F, Bevacqua M, Corrado C, Nisticò D, Cesca L, Declich V, Dall'Amico R, Barbi E. FPIES in exclusively breastfed infants: two case reports and review of the literature. *Ital J Pediatr.* 2020 Oct 6;46(1):144.
4. Leonard SA, Pecora V, Fiocchi AG, Nowak-Wegrzyn A. Food protein-induced enterocolitis syndrome: a review of the new guidelines. *World Allergy Organ J.* 2018 Feb 7;11(1):4.
5. Mehr S, Frith K, Campbell DE. Epidemiology of food protein-induced enterocolitis syndrome. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2014 Jun;14(3):208-16.
6. Mane SK, Bahna SL. Clinical manifestations of food protein-induced enterocolitis syndrome. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2014 Jun;14(3):217-21.
7. Katz Y, Goldberg MR. Natural history of food protein-induced enterocolitis syndrome. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2014 Jun;14(3):229-39.
8. Fiocchi A, Claps A, Dahdah L, Brindisi G, Dionisi-Vici C, Martelli A. Differential diagnosis of food protein-induced enterocolitis syndrome. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2014 Jun;14(3):246-54.
9. Khanna N, Patel K. FPIES: Reviewing the Management of Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome. *Case Rep Pediatr.* 2016;2016:1621827.
10. Afaa TJ, Afrane AK, Etwire V. Gastrointestinal food allergy in Ghanaian children: a case series. *Ghana Med J.* 2017 Sep;51(3):138-142.
11. 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 Jun 27;10:197-207.
12. Miceli Sopo S, Gelsomino M, Rivetti S, Del Vescovo E. Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome: Proposals for New Definitions. *Medicina (Kaunas).* 2019 May 28;55(6):216.

13. Labrosse R, Graham F, Caubet JC. Non-IgE-Mediated Gastrointestinal Food Allergies in Children: An Update. *Nutrients*. 2020 Jul 14;12(7):2086.
14. Salloum S. A 4-month-old girl with hematemesis, pallor, and lethargy. *Paediatr Child Health*. 2019 Feb;24(1):5-6.
15. Coates RW, Weaver KR, Lloyd R, Ceccacci N, Greenberg MR. Food protein-induced enterocolitis syndrome as a cause for infant hypotension. *West J Emerg Med*. 2011 Nov;12(4):512-4.
16. Le S, de Boissieu D, Garcelon N, Lageix F, Bodilis H, Branellec A, Karila C, Faour H, Delacourt C, Lezmi G. Efficacy of oral ondansetron in acute FPIES: A case series of 6 patients. *Allergy*. 2020 Nov;75(11):2949-2951.
17. 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 Mar;127(3):647-53.e1-3.
18. Alonso SB, Ezquiaga JG, Berzal PT, Tardón SD, San José MM, López PA, Bermejo TB, Teruel SQ, Echeverría Zudaire LÁ. Food protein-induced enterocolitis syndrome: Increased prevalence of this great unknown-results of the PREVALE study. *J Allergy Clin Immunol*. 2019 Jan;143(1):430-433.
19. Leticia Vila, Vanesa García, Manuel Jorge Rial, Esther Novoa, Teresa Cacharrón. Fish is a major trigger of solid food protein-induced enterocolitis syndrome un Spanish children. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2015;3(4):621-3)