



FACULTADE DE MEDICINA
E ODONTOLOXÍA

Traballo de
fin de grao

**SÍNDROME DE ENTEROCOLITIS
INDUCIDO POR PROTEÍNAS DE
ALIMENTOS DE LA DIETA:
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE
PACIENTES ADULTOS DEL ÁREA
SANITARIA DE FERROL**

Autor: Iván Carballeira Anca

Titora: Carmen Vidal Pan

Cotitora: Vanesa García Paz

Departamento de Psiquiatría, Radioloxía, Saúde Pública,
Enfermaría e Medicina

Xuño 2021

Dña. Carmen Vidal Pan, Doctora en Medicina y Cirugía, Jefa del Servicio de Alergología de la EOXI de Santiago de Compostela y Profesora Titular en el Departamento de Psiquiatría, Radiología, Salud Pública, Enfermería y Medicina. Área de conocimiento de Medicina. Facultad de Medicina de la Universidad de Santiago de Compostela.

Doña Vanesa García Paz, Facultativo Especialista de Área de Alergología de la EOXI de Santiago de Compostela y Colaboradora Docente del Departamento de Psiquiatría, Radiología, Salud Pública, Enfermería y Medicina. Área de conocimiento de Medicina. Facultad de Medicina de la Universidad de Santiago de Compostela.

HACEN CONSTAR que la memoria del trabajo Fin de Grado-Máster, titulado “Síndrome de Enterocolitis inducido por proteínas de los alimentos de la dieta: Características clínicas de pacientes adultos del área sanitaria de Ferrol”, presentado por Don Iván Carballeira Anca, ha sido realizado en el área de conocimiento de Medicina, Servicio de Alergología del Departamento de Psiquiatría, Radiología, Salud Pública, Enfermería y Medicina bajo su dirección y cumple los requisitos legales para su presentación y defensa ante el tribunal correspondiente para aspirar a la titulación de Grado-Máster en Medicina.

Lo que firmamos a efectos oportunos en Santiago de Compostela a 25 de mayo de 2021

Vanesa García Paz

Carmen Vidal Pan

AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer a mis directoras de Trabajo de Fin de Grado, Dra. Carmen Vidal Pan y Dra. Vanesa García Paz, toda su dedicación, orientación, paciencia y apoyo a lo largo de estos meses; a mi familia y amigos, porque sin su apoyo no hubiera sido posible; a la Facultad de Medicina de la Universidad de Santiago de Compostela y al Complejo Hospitalario Universitario de Ferrol, que han permitido mi formación como futuro médico.

ÍNDICE

ÍNDICE	4
1. LISTADO DE ABREVIATURAS	5
2. RESUMEN	6
2. RESUMO.....	7
2. ABSTRACT	8
3. INTRODUCCIÓN	9
3.1 EPIDEMIOLOGÍA.....	9
3.2 ETIOPATOGENIA	10
3.3 FISIOPATOLOGÍA	10
3.4 ALIMENTOS MÁS FRECUENTEMENTE IMPLICADOS.....	12
3.5 SINTOMATOLOGÍA.....	13
3.6 PRONÓSTICO.....	14
3.7 DIAGNÓSTICO.....	15
3.8 PRUEBA EXPOSICIÓN ORAL CONTROLADA.....	18
3.9 MANEJO AGUDO Y MANEJO A LARGO PLAZO	20
3.10 FPIES EN SITUACIONES ESPECIALES.....	23
4. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.....	26
5. OBJETIVOS	26
6. MATERIAL Y MÉTODOS	27
6.1 ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA	27
6.2 ÁMBITO, PERÍODO Y TIPO DE ESTUDIO	27
6.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	27
6.4 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	27
6.5 MECANISMO DE SELECCIÓN.....	27
6.6 MEDICIONES	28
6.7 JUSTIFICACIÓN DEL TAMAÑO MUESTRAL	28
6.8 ANÁLISIS ESTADÍSTICO	30
6.9 LIMITACIONES DEL ESTUDIO	30
7. ASPECTOS ÉTICO-LEGALES	32
8. CRONOGRAMA Y PLAN DE TRABAJO.....	32
9. RESULTADOS	33
10. DISCUSIÓN.....	36
11. CONCLUSIONES	44
12. BIBLIOGRAFÍA	45
13. ANEXOS.....	53

1. LISTADO DE ABREVIATURAS

FPIES (Food protein-Induced Enterocolitis Syndrome)

CHUF (Complejo Hospitalario Universitario de Ferrol)

Ig (Inmunoglobulina)

CIE (Clasificación Internacional de Enfermedades)

Células NK (Células Natural Killer)

TNF- α (Factor de Necrosis Tumoral Alfa)

IFN- γ (Interferón gamma)

PEOC (Prueba de Exposición Oral Controlada)

IL (Interleucina)

HLA (Antígeno Leucocitario Humano)

PCR (Proteína C Reactiva)

TGF- β (Factor de Crecimiento Transformante β)

DA (Dermatitis Atópica)

EE. UU. (Estados Unidos de América)

VMNI (Ventilación Mecánica No Invasiva)

LDH (Lactato Deshidrogenasa)

GOT (Transaminasa Glutámico-Oxalacética)

HTA (Hipertensión Arterial)

CHUAC (Complejo Hospitalario Universitario A Coruña)

AA (Alergia Alimentaria)

PC (Prick Test)

RC (Rinoconjuntivitis)

LV (Leche de Vaca)

2. RESUMEN

Introducción: El síndrome de enterocolitis inducido por proteínas de alimentos de la dieta (Food Protein Induced Enterocolitis Syndrome: FPIES, por sus siglas en inglés) es una hipersensibilidad a alimentos no mediada por IgE con sintomatología digestiva. Clásicamente pediátrica, en los últimos años se han publicado muchos trabajos acerca de esta patología en niños y muy pocos relacionados con adultos, en los cuales es menos conocida. La prevalencia de la enfermedad aún no está establecida y cualquier alimento puede estar implicado.

El diagnóstico es de exclusión y necesita un alto índice de sospecha. En el 2017 se publicó un consenso con unos criterios diagnósticos claros para llegar a un diagnóstico de certeza, aunque el patrón oro para el diagnóstico definitivo es la prueba de exposición oral controlada con el alimento implicado. No estaría indicada si la sintomatología es grave o si la historia es compatible y cumple los criterios establecidos en el consenso.

Objetivos: El objetivo de este trabajo es analizar las características clínicas de una serie de pacientes adultos del área sanitaria de Ferrol.

Material y métodos: pacientes con FPIES diagnosticados en la consulta monográfica de alergia alimentaria del servicio de Alergología del Complejo Hospitalario Universitario de Ferrol (CHUF) desde 2018 hasta la actualidad.

Resultados: El 75% de los pacientes de nuestra serie son mujeres. La edad media de presentación de síntomas fue de 32 años. Los desencadenantes más frecuentes fueron los mariscos bivalvos, seguidos de pescados, crustáceos y huevos. Solo dos de ellos presentaron prick test positivo al alimento causal y solo uno presentó elevación de Inmunoglobulina E (IgE) específica al mismo. La tolerancia fue probada solamente en algunos pacientes, en los que el alimento no fue tolerado a pesar de que habían pasado ya varios años desde la última reacción.

Conclusiones: La FPIES es una alergia alimentaria no mediada por IgE que sí puede ocurrir en adultos, con características similares a los niños, aunque con algunas diferencias con respecto a ellos. En nuestra área el alimento más frecuentemente implicado son los mariscos y de ellos los bivalvos en primer orden y después los crustáceos. Esto puede deberse al elevado consumo de mariscos y quizás podría extrapolarse al resto de la comunidad gallega.

Palabras clave: Síndrome de enterocolitis inducido por proteínas de los alimentos de la dieta, adultos, alergia alimentaria, IgE, vómitos, diarrea.

2. RESUMO

Introdución: A síndrome de enterocolite inducida por proteínas dos alimentos da dieta (Food protein-induced Enterocolitis Syndrome: FPIES, polas súas siglas en inglés) é una hipersensibilidade a alimentos non mediada por IgE con sintomatoloxía dixestiva. Clásicamente pediátrica, nos últimos anos téñense publicados moitos traballos tratando de coñecer esta patoloxía en nenos e moi poucos traballos en relación cos adultos, nos cales é menos coñecida. A prevalencia aínda non está establecida e calquera alimento pode estar implicado.

O diagnóstico é de exclusión e precisa un alto índice de sospeita. No ano 2017 publicouse un consenso cuns criterios diagnósticos claros para chegar a un diagnóstico de certeza, aínda que o patrón ouro para o diagnóstico definitivo é a proba de exposición oral controlada co alimento implicado. Non estaría indicada se a sintomatoloxía é grave ou se a historia é compatible e cumpre os criterios establecidos polo consenso.

Obxectivos: O obxectivo deste traballo é analizar as características clínicas dunha serie de doentes adultos da área sanitaria de Ferrol.

Material e métodos: doentes con FPIES diagnosticados na consulta monográfica de alerxia alimentaria do servizo de Alergoloxía do CHUF entre os anos 2018 e a actualidade.

Resultados: O 75% dos doentes da nosa serie son mulleres e a idade media de aparición dos síntomas foi de 32 anos. Os alimentos desencadenantes máis habituais foron os mariscos bivalvos seguidos de peixes, crustáceos e ovos. Só dous deles presentaban prick test positivo ó alimento causal e só un presentou elevación de IgE específica ao mesmo. A tolerancia foi probada posteriormente só nalgúns dos doentes, nos que o alimento non foi tolerado malia que xa pasaran varios anos dende a última reacción.

Conclusións: A FPIES é una alerxia alimentaria non mediada por IgE que sí pode ocorrer en adultos, con características similares aos nenos aínda que con algunhas diferencias con respecto a eles. Na nosa área sanitaria o alimento máis frecuentemente implicado son os mariscos e dentro deste grupo os bivalvos en primeira orde e despois os crustáceos. Isto é debido probablemente a ser una zona de elevado consumo de mariscos e é posible que estes datos poidan ser extrapolados ós do resto da comunidade.

Palabras chave: Síndrome de enterocolite inducida por proteínas dos alimentos da dieta, adultos, alerxia alimentaria, IgE, vómitos, diarrea.

2. ABSTRACT

Introduction: Food protein induced enterocolitis Syndrome (FPIES) is a non-IgE mediated food hypersensitivity which presents digestive symptoms. It is classically pediatric. In recent years, many works have been published trying to understand this entity in children and very few works related to adults, where it is a less-known pathology. Prevalence is not established yet and any food could be the trigger.

It is an exclusion diagnosis and a high index of suspicion is needed. In 2017, a consensus with clear diagnosis criteria was published; even though the certainty diagnosis is achieved by oral food challenged with trigger food, which is the gold estándar. This test is not indicated if symptoms were severe or medical record is compatible with the international consensus criteria.

Objetives: The objective of this work is to analyze the clinical features of an adult patient series from the health care area of Ferrol.

Material and methods: patients with FPIES diagnosed in the food allergy monographic consultation of the CHUF Allergy Service since 2018 to the present.

Results: 75% of our patients were women and the mean age of symptoms initiation was 32 years. The most common trigger foods were bivalve shellfish, followed by fish, crustaceans and eggs. Only two of them have presented positive prick test to the causal food and only one have had elevation of specific IgE to the same. Tolerance acquisition was tested only in some of patients and the food was not tolerated despite the fact that several years had passed since the last reaction.

Conclusions: FPIES is a non-IgE mediated food allergy which can also occurs in adults, with similar clinical features to children, but with some differences in relation to them. In our health area, the food most frequently involved is shellfish (bivalves are in first place followed by crustaceans). This could be due to the fact that it is an area with high seafood consumption and maybe these data could be extrapolated to the rest of the community.

Key words: FPIES, Food protein-induced enterocolitis syndrome, adults, food allergy, IgE, vomits, diarrhea.

3. INTRODUCCIÓN

La alergia alimentaria es un problema de importancia creciente en nuestra sociedad que afecta aproximadamente a un 2.5% de la población general, siendo la prevalencia global estimada de 6-8% en niños y de un 2% en adultos. En España se calcula que la alergia alimentaria afecta a un 11.4% de la población. Estas cifras parecen ir en aumento¹⁻⁶.

La alergia alimentaria se divide clásicamente en tres tipos diferentes: mediada por IgE, no mediada por IgE y mixta. En este contexto, la enterocolitis inducida por proteínas de alimentos de la dieta, en inglés Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome (FPIES) se encuadra dentro de las alergias no mediadas por Inmunoglobulina E (IgE)¹.

Fue descrita por primera vez en 1967 por JD Gryboski y años después por G. Powell (1976), que presentaron sendas series de casos con síntomas compatibles con enterocolitis tras consumir leche de vaca o fórmula de soja. En octubre de 2015, fue codificada por primera vez en la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10) como K52.2⁷⁻¹⁰.

3.1 EPIDEMIOLOGÍA:

Los estudios epidemiológicos a gran escala sobre FPIES son limitados y la prevalencia varía mucho de unos estudios a otros, por lo que no está establecida todavía¹⁰. Es un síndrome infrecuente, aunque probablemente infradiagnosticado y que ha aumentado en los últimos años. Katz et al.¹¹ llevaron a cabo un estudio prospectivo con más de 13 000 niños israelíes y encontraron una incidencia de FPIES a leche de vaca de un 0.34% en la población estudiada, frente al 0.5% de alergia mediada por IgE a leche de vaca en esa misma serie. En Reino Unido, Ludman et al.¹² estimaron una prevalencia de 0.36% en un estudio retrospectivo y en Italia, Sopo et al.¹³ establecieron una prevalencia de alrededor del 1%, basándose en un estudio realizado en pacientes de una clínica pediátrica italiana. En España, el estudio PREVALE ha mostrado una prevalencia de 0.7% en una cohorte de 1 000 pacientes pediátricos¹⁴. Otro estudio publicado recientemente en Australia reveló una incidencia en menores de 2 años de 15.4 casos por 100 000 habitantes y año¹⁵.

Existen diferencias geográficas importantes y no está claro si esto se debe a hábitos dietéticos, factores genéticos, el propio microbioma intestinal u otros factores ambientales¹⁶.

Esta hipersensibilidad alimentaria ha sido estudiada clásicamente en la edad pediátrica, pero también hay casos descritos en adultos, en los cuales será centrado este trabajo^{17,18}.

3.2 ETIOPATOGENIA

Se han encontrado distintos factores de riesgo asociados: sexo masculino, atopia e historia familiar de atopia y nacimiento por cesárea. Además, se ha relacionado FPIES con otras enfermedades como asma, rinitis alérgica, dermatitis atópica (DA) y alergia mediada por IgE a otros alimentos. No se ha establecido una clara asociación familiar y generalmente, tener antecedentes familiares no predispone a su desarrollo, aunque se han publicado algunos casos de FPIES en hermanos gemelos. En el estudio realizado en la población australiana, no se ha encontrado una asociación significativa entre hermanos^{15,19-21}.

La historia familiar de atopia es muy variable. En los estudios realizados en Europa está entre 20 % (Italia) y 42.7%-55.6% (España), según las diferentes series^{13,22,23}. Sin embargo, Vila et al.²⁴ no encontraron historia familiar de atopia en ninguno de los pacientes estudiados. En una serie en Estados Unidos (EE.UU.) fue de un 71% y en Australia de un 57%^{15,25}. En cuanto a los antecedentes personales, el 9-65% de los pacientes padecían eccema, el 6-28% asma y el 11-34% alergia alimentaria mediada por IgE^{15,26}.

Ruffner et al.²⁷ han encontrado en su estudio que los pacientes con FPIES tienen altas tasas de comorbilidad atópica, pero no han podido demostrar causalidad directa entre ambos factores. Concluyen que podría deberse, por lo tanto, a una predisposición común o a un sesgo de asociación.

3.3 FISIOPATOLOGÍA

FPIES es típicamente clasificada como una hipersensibilidad alérgica alimentaria no mediada por IgE, que induce una inflamación y en consecuencia un aumento de la permeabilidad intestinal. Los mecanismos fisiopatológicos exactos no han sido establecidos hasta el momento.

Estudios in vitro han demostrado la activación de células de la inmunidad innata (neutrófilos, monocitos, células Natural Killer (NK) y eosinófilos), así como una elevación de Factor de Necrosis Tumoral alfa (TNF- α) e Interferón gamma (IFN- γ) tras la prueba de

exposición oral controlada (PEOC). Esto no se observó en aquellos individuos que habían superado la enfermedad^{18,28}.

Inicialmente, Mc Donald et al.²⁹ habían propuesto una elevación de los niveles de IgA e IgG específicos para leche, huevo y soja tras la prueba de provocación. Sin embargo, Konstantinou et al.³⁰ encontraron una disminución significativa de los niveles de anticuerpos específicos para la caseína (IgA, IgG e IgG4) en pacientes con FPIES activa a leche de vaca, en relación con aquellos que ya la habían superado. Existe controversia, por lo tanto, en cuanto a los niveles de IgA específica. Esta debilidad del sistema inmune humoral fue confirmada posteriormente por Caubet et al.³¹, que además observaron un aumento de los niveles de interleucina 10 (IL-10) en aquellos pacientes que comenzaron a tolerar el alimento.

Otros estudios^{31,32} han encontrado elevación sérica de IL-8, IL-9 y triptasa en la fase activa de la enfermedad, que confirman la ausencia de respuesta humoral y sugieren la implicación de neutrófilos y mastocitos; así como un aumento de la expresión de Antígeno Leucocitario Humano-DR (HLA-DR) en las células dendríticas. La elevación de los niveles de IL-8 e IL-2 podría ser la causa la elevación tardía de proteína C reactiva (PCR) en suero observada por Kimura et al.³³. Shimomura et al.³⁴ encontraron además una elevación de cortisol plasmático tras la ingesta del alimento.

La biopsia intestinal muestra elevación de linfocitos intraepiteliales, células T CD4+ y células plasmáticas productoras de IgA e IgM, así como eosinófilos, células inflamatorias en lámina propia y atrofia vellositaria^{35,36}. También se ha observado una disminución de Factor de Crecimiento Transformante β (TGF- β) a nivel intestinal^{32,37}. Este último funciona como inhibidor de la respuesta inmune celular, por lo que su ausencia provocaría una mayor respuesta. Se ha sugerido la posibilidad de medir la calprotectina fecal para realizar el diagnóstico, aunque no se han hecho estudios de confirmación³⁸.

La mejoría clínica demostrada en diferentes estudios tras la administración de ondansetron, sugiere la implicación del sistema neuroinmune (sobre todo del neurotransmisor serotonina, aunque no está claro si su activación ocurre a nivel periférico o únicamente interviene en la producción del vómito)³⁹. Muy recientemente, Mennini et al.⁴⁰ han sugerido la importancia de las alteraciones del microbioma intestinal (disbiosis) en la alergia no mediada por IgE.

3.4 ALIMENTOS MÁS FRECUENTEMENTE IMPLICADOS

ARROZ: USA y Australia (19-45%)



LECHE DE VACA: USA 44-67%, Reino Unido 46%, Italia 65%



PESCADO: España e Italia (31-80%)



LECHE DE SOJA:
USA 54%, Australia 5-34%

Imagen 1. FPIES: alimentos más frecuentemente implicados. Fuente propia.

Cualquier alimento puede estar implicado y los desencadenantes más frecuentes en niños varían según la localización geográfica en que se haya realizado el estudio, como podemos ver en la **imagen 1**.

En Australia, destacan el arroz, la leche de vaca y el huevo¹⁵. En EE. UU. el más frecuente es la leche de vaca en la mayoría de los estudios, pero destaca la gran importancia de la fórmula de soja en relación con otros países. El arroz y la avena son los alimentos sólidos más habituales⁴¹⁻⁴³. En Reino Unido, la leche de vaca es con diferencia el más frecuente (46%) y le siguen a gran distancia el pescado (15%) y el huevo (13%)¹². En España e Italia, destaca el pescado como el alimento sólido más frecuentemente implicado y la leche de vaca es también muy habitual^{13,22-24,44}. Otros desencadenantes descritos ocasionalmente han sido carne de pollo,

vegetales, legumbres, frutas o champiñones²⁶. En adultos, son más frecuentes el pescado, marisco (camarón, vieira) y huevos^{17,45}.

La mayoría (60%) de niños con FPIES reaccionan a un único alimento, aproximadamente un 30% reacciona a 2 o 3 alimentos y sobre un 10% reacciona a 4 o más; aunque en relación a esto también existen diferencias geográficas²¹. Por ejemplo, Ruffner et al.⁴² han encontrado que un 43.5% de los pacientes de su serie reaccionaban tanto a leche de vaca como a fórmula de soja. Este porcentaje ha sido de un 23% en el caso de los estudios llevados a cabo por Caubet et al.⁴¹ y mucho menor en otros realizados en Israel, España, Italia y Australia (sobre todo en los estudios más recientes), donde la mayoría de pacientes toleran la soja^{13,15,23}.

Sin embargo, no se ha encontrado ninguna asociación clara entre los alimentos desencadenantes a los que suelen reaccionar conjuntamente, por lo que no parece existir reactividad cruzada.

3.5 SINTOMATOLOGÍA:

En cuanto a las manifestaciones clínicas, se han descrito varios fenotipos diferentes:

✓ **Forma aguda:** cuando la ingesta se produce de forma intermitente o tras un período de abstinencia. Caracterizada por vómitos de repetición y/o diarrea (a veces mucosa/sanguinolenta) 1-4 horas (h) después de la ingesta. Los vómitos son proyectivos, severos y en ocasiones causan deshidratación, letargo/postración, palidez, sudoración, hipotensión, metahemoglobinemia y acidosis metabólica^{18,20,21,26,46}.

✓ **Forma crónica:** descrita en lactantes menores de 4 meses (inicio más precoz) tras la ingesta de leche de vaca o fórmula de soja. Aparece tras la ingesta repetida del alimento desencadenante. Provoca vómitos crónicos/intermitentes, diarrea acuosa y fallo de medro. Puede ocasionar hipoalbuminemia, deshidratación y shock. Recientemente Infante et al. han descrito dos casos de FPIES en su forma crónica en niños de 12 y 16 meses tras la introducción de pescado en su dieta (rape y lenguado)^{20,21,47,48}.

✓ **Forma atípica:** se caracteriza por la detección de IgE específica al alimento desencadenante (presente en más del 24% de los casos en algunos estudios). Esta sensibilización puede estar presente al diagnóstico o desarrollarse más tarde. La presentación clínica es similar a la forma aguda, pero presentan un peor pronóstico y un curso más

prolongado. Hasta en el 41% de estos casos podrían producirse reacciones inmediatas IgE mediadas^{20,41}.

Recientemente Barni et al.⁴⁹ sugieren la existencia de otros fenotipos además de los clásicamente descritos, como pueden ser el fenotipo de inicio temprano/tardío, el fenotipo adulto, a múltiples alimentos o alimentos no sólidos/sólidos. Es decir, defienden la existencia de múltiples fenotipos diferentes de la misma patología.

En los niños, las primeras manifestaciones clínicas se desarrollan normalmente después de la primera (60%) o segunda ingesta del alimento (generalmente a los 2-7 meses de edad), aunque el diagnóstico se suele hacer tras una media de 2 episodios. La severidad de la clínica depende de la frecuencia y cantidad de exposición (dosis de alérgeno), además del propio fenotipo del paciente. El inicio de los síntomas es variable y podría depender de la edad de introducción del alimento. La diarrea es más frecuente en los pacientes menores de 2 meses. Existe un umbral de dosis a partir del cual el paciente desarrollará los síntomas (a diferencia de la alergia mediada por IgE). Suelen tener un inicio más precoz los causados por leche de vaca y soja (<6 meses) en relación con aquellos provocados por alimentos sólidos (6-12 meses). Dentro de los alimentos sólidos, los provocados por arroz también suelen iniciarse antes que aquellos provocados por pescado o huevo^{10,18,26}.

3.6 PRONÓSTICO

Es un síndrome con buen pronóstico, ya que la historia natural es el desarrollo de tolerancia de forma espontánea. Este suele ocurrir antes en aquellos producidos por leche de vaca (la mayoría de ellos toleran a los 3 años) y soja en relación con aquellos por alimentos sólidos, pero las edades de tolerancia son muy variables de unos estudios a otros como se puede apreciar en la **tabla 1**. La presencia de IgE específica al alimento elevada y/o prick test positivo parece relacionarse con una evolución más tórpida y resolución más tardía. La adquisición de tolerancia suele ser más tardía cuando los desencadenantes son pescado y huevo. El 50-90% de los pacientes toleran a los 6 años^{21,22,26}.

Recientemente se ha publicado un estudio retrospectivo en el que han evaluado la resolución de FPIES a pescado en una serie de 70 niños, en la que se ha confirmado la resolución más tardía. La edad media de tolerancia ha sido los 5 años. Además, afirman que 1 de cada 5

pacientes no superarán la enfermedad durante la infancia, es decir, la alergia persistirá de cara a la edad adulta⁵⁰.

En la **tabla 1** se muestra un resumen de la edad de tolerancia para distintos alimentos según diferentes estudios.

AUTORES	PESCADO	ARROZ	LECHE DE VACA	SOJA
González-Delgado et al. ³²	>6 años			
Sopo et al. ¹³	9 años		2 años	
Vila et al. ²⁴	>5 años			
Ruffner et al. ⁴²		3.5 años		
Nowak et al. ²⁵		2 años	2 años	>3 años
Caubet et al. ⁴¹		4.7 años	5 años	6.7 años
Katz et al. ¹¹			3 años	
Mehr et al. ¹⁵		3 años		
Hwang et al. ⁵¹			1 año	7.8 meses

Tabla 1. Edad de tolerancia según los diferentes estudios. Fuente propia.

3.7 DIAGNÓSTICO

El diagnóstico es de exclusión y requiere un alto índice de sospecha, por lo que suele ser tardío y los pacientes suelen tardar una media de 12 meses y experimentar 2-3 reacciones antes de ser diagnosticados^{12,26}.

Las primeras guías de consenso internacional para el manejo de esta enfermedad fueron publicadas recientemente, en el año 2017 y los criterios diagnósticos allí presentes se pueden visualizar en la **tabla 2**. Se estableció que para llevar a cabo el diagnóstico es imprescindible un criterio mayor: vómitos repetitivos de 1-4h tras la ingesta del alimento sospechoso en ausencia de síntomas respiratorios y cutáneos; y este debe ir acompañado de al menos 3 de los siguientes criterios menores: un segundo o sucesivos episodios de vómitos tras la ingesta del

mismo alimento, un episodio de vómitos 1-4h tras la ingesta de otro alimento diferente, letargo extremo, palidez marcada, necesidad de asistencia en el servicio de urgencias, requerimiento de sueroterapia intravenosa, diarrea en las 24h siguientes (normalmente en las 5-10h siguientes), hipotensión o hipotermia¹⁰.

CRITERIO MAYOR (NECESARIO)	CRITERIOS MENORES (≥3)
<p>✓ Vómitos de 1-4h tras la ingesta del alimento sospechoso en ausencia de síntomas respiratorios y cutáneos (característicos de alergia mediada por IgE).</p>	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Un 2º (o más) episodio de vómitos repetitivos tras la ingesta del mismo alimento sospechoso. ✓ Episodios de vómitos repetitivos 1-4h tras la ingesta de un alimento diferente. ✓ Letargo extremo. ✓ Palidez marcada. ✓ Necesidad de asistencia en urgencias. ✓ Necesidad de fluidoterapia de soporte intravenoso. ✓ Diarrea en las 24h siguientes a la ingesta (normalmente entre 5-10h). ✓ Hipotensión. ✓ Hipotermia.

Tabla 2. Criterios diagnósticos FPIES agudo (Nowak et al.)¹⁰.

Previamente se habían desarrollado múltiples criterios diagnósticos, que han ido variando a lo largo del tiempo. Vázquez Ortiz et al.⁵² han comparado la sensibilidad de los mismos en una serie de 51 pacientes con sospecha clínica de FPIES de varios hospitales de España y han concluido que los criterios publicados por Lee et al.⁵³ han mostrado una sensibilidad de 92.2% (47/51), frente a un 76.5% (39/51) de los publicados por Nowak-Węgrzyn et al.¹⁰, siendo los otros analizados menos sensibles todavía^{8,43,54,55}.

Sopo et al.⁵⁶ también han cuestionado la validez de los criterios del consenso y consideran que estos deben ser perfeccionados en el futuro. Además, han publicado unos criterios de

sospecha, que podrían permitir distinguir qué pacientes habría que seguir investigando a pesar de que no cumplan los criterios en ese momento. Estos criterios de sospecha serían:

- Un único episodio de vómitos proyectivos y repetidos que ocurriesen 2-4h tras la ingesta, acompañados de al menos palidez y letargo.
- Al menos dos episodios consecutivos de un vómito (no repetitivo), sin palidez y letargo entre 2-4h tras la ingesta del mismo alimento.

En ambos casos no debe haber tolerancia posterior a la ingesta del mismo alimento tras el episodio previo de vómito.

Por otro lado, en el caso del fenotipo crónico, este puede presentarse de dos maneras: de forma severa, con vómitos y diarrea (a veces sanguinolenta) intermitentes pero progresivos, a veces con deshidratación y acidosis metabólica; o de forma moderada, con la ingesta de pequeñas cantidades del alimento, que lleva habitualmente a un retraso de crecimiento. En ambos casos, es importante comprobar que los síntomas se resuelven días después de retirar el alimento desencadenante^{10,28}.

Se ha demostrado también que los pacientes con FPIES presentan grados variables de anemia, hipoalbuminemia, trombocitosis, metahemoglobinemia, eosinofilia y leucocitosis con desviación izquierda^{10,33,57-60}.

Algunos estudios recientes demostraron una ligera hipotermia previa al inicio de los síntomas (<36°C) y el incremento de los niveles séricos de neutrófilos (pico a las 6h de la ingesta), PCR (discreta elevación, correlacionando sus niveles con la severidad de la clínica), Lactato Deshidrogenasa (LDH) y Transaminasa Glutámico-Oxalacética (GOT) tras la prueba de exposición oral controlada (PEOC). Otros estudios mostraron la presencia de >10 leucocitos por campo en el análisis de jugo gástrico tras la prueba. En la endoscopia se pudo apreciar edema gástrico, eritema y friabilidad de la mucosa con erosiones en antro. Las alteraciones en la colonoscopia fueron observadas en pacientes con diarrea sanguinolenta (linfocitosis y eosinofilia local, ulceración y abscesos en criptas, atrofia vellositaria...). En heces, fueron observados eosinófilos, neutrófilos, cristales de Charcot Leyden y sustancias reductoras que derivan del estrés oxidativo. Estas pruebas podrían ayudar a confirmar el diagnóstico, pero no están indicadas de rutina^{26,60}.

Con todo, la ausencia de un biomarcador diagnóstico definitivo y la baja especificidad de las pruebas hace que el diagnóstico continúe siendo un reto, basado en una buena anamnesis e historia clínica. Se debe hacer un amplio diagnóstico diferencial con otras patologías que presentan clínica similar: en caso del fenotipo agudo se deben tener en cuenta gastroenteritis aguda⁶¹, sepsis^{61,62}, errores congénitos del metabolismo, intususcepción intestinal, enterocolitis necrotizante, enfermedad de Hirschsprung, estenosis hipertrófica del píloro e incluso reacción alérgica mediada por IgE. Destacan la gastroenteritis aguda y la sepsis bacteriana por su elevada frecuencia y su gran similitud, en las que suele haber mayor elevación de PCR en suero y fiebre, en comparación con la trombocitosis y el aumento del cociente albúmina/globulinas; aunque estas características requieren confirmación en futuros estudios⁶¹.

En cuanto al fenotipo crónico, debemos contemplar enfermedad celíaca, proctocolitis eosinofílica⁶³, enteropatía inducida por proteínas, enfermedad inflamatoria intestinal, gastroenteropatía eosinofílica⁶⁴, intolerancia a la lactosa /fructosa⁶⁵ o algunas metabolopatías^{10,20,26}. Además, cuando el desencadenante es el pescado (muy frecuente en nuestro medio), se debe de distinguir de reacciones adversas no inmunológicamente mediadas como podrían ser la escombroidosis, la enteropatía por anisakis o las intoxicaciones marinas (biotoxinas, toxina ciguatera).

Las pruebas en prick y los test del parche no son rentables de forma sistemática, ya que suelen ser negativos. Se podría valorar la medición de IgE específica al alimento desencadenante en el seguimiento y antes de realizar la PEOC, sobre todo en pacientes con comorbilidad alérgica (dermatitis atópica relacionada con alérgeno alimentario o alergia mediada por IgE conocida a otro alimento)²⁶.

3.8 PRUEBA EXPOSICIÓN ORAL CONTROLADA.

El patrón oro en el diagnóstico definitivo es la prueba de exposición oral controlada con el alimento implicado, que no estaría indicada si la sintomatología es grave o si la historia es compatible y cumple los criterios diagnósticos establecidos.

La prueba siempre debe realizarse bajo supervisión médica y se recomienda coger un acceso para hidratación intravenosa, aunque la mayoría de reacciones se consiguen controlar

con hidratación oral. Es importante tener en cuenta la gravedad de la reacción previa para planificar la prueba (individualizando según ello la dosis inicial y el tiempo de observación).

Se han publicado múltiples protocolos para la realización de la PEOC. En el caso de la leche de vaca, Katz et al.¹¹ utilizaron la secuencia de 5ml-20ml-30ml-60ml-120ml-150ml (si el niño tolera tal volumen) cada 45 minutos. Sopo et al.¹³ describieron varios protocolos diferentes. Vila et al.²⁶ establecieron la administración de la ración entera para edad y tamaño dividida en 5 dosis cada 20 minutos. Wang et al.⁶⁶ instruyeron a la familia para realizar la introducción en el domicilio, aunque esto generalmente no está recomendado.

El Consenso Internacional¹⁰ establece la administración de 0.3 g/kg de peso (entre 0.06 y 0.6 g por kg de peso) del alimento desencadenante en una sola dosis o dividido en 3 dosis iguales separadas entre 30-60 minutos. El paciente debe ser monitorizado hasta 4-6h desde la ingesta. La dosis total administrada inicialmente debe ser inferior a 3g de proteína, 10g de alimento o 100ml de líquido. Si se ha administrado una dosis baja y el paciente permanece asintomático tras 2-3h, se administra una segunda dosis y se vigila otras 4h. Además, se recomienda hacer un hemograma antes de la ingesta y otro a las 4-6h.

En pacientes con historia de reacciones severas (que requiriesen tratamientos intravenosos u hospitalización) se recomienda una dosis muy baja de inicio (0.06 g/kg de peso), además de coger una vía intravenosa^{10,20,67}.

Sin embargo, recientemente Infante et al.⁶⁸ realizaron la prueba de un modo diferente y novedoso, en varios días no consecutivos (**Figura 1**). Se administra el primer día el 25% de la porción recomendada para la edad y se mantiene en observación en el hospital durante 4h. Si el paciente sigue asintomático, a las 48h se le administra la segunda dosis (el 50% de la porción) y se observa otras 4h. Si continua sin síntomas, a las 48h se administra la porción completa. Este método demostró ser más seguro, ya que la severidad de las reacciones en los casos positivos fue significativamente menor.

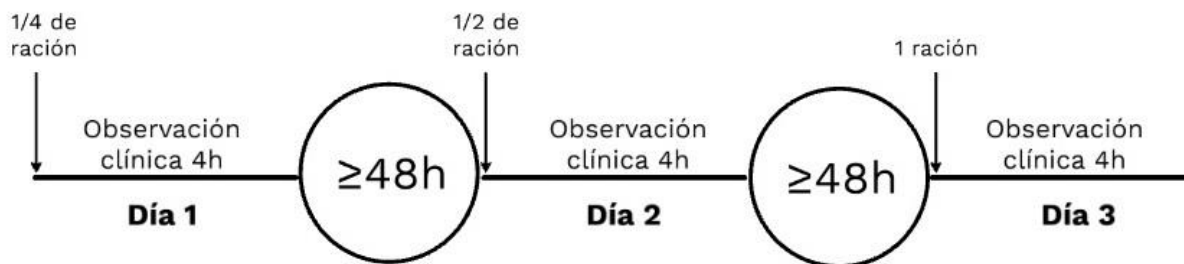


Figura 1 (elaboración propia). Nuevo protocolo PEOC⁶⁸.

De todos modos, siempre es responsabilidad del médico supervisor revisar la historia clínica y decidir cómo administrar el alimento, ajustando las pautas según considere oportuno^{10,20,21,26,69}.

La positividad de la prueba se determina según los mismos criterios establecidos para el diagnóstico. Se requiere la presencia del criterio mayor y al menos 2 criterios menores, aunque el criterio mayor aislado podría ser suficiente para el diagnóstico si la prueba se realiza en un entorno controlado y se trata la reacción de forma precoz^{26,70}.

3.9 MANEJO AGUDO Y MANEJO A LARGO PLAZO

El manejo agudo consiste en un tratamiento de soporte mediante la reposición agresiva de volumen, si es posible por vía oral y si no mediante rehidratación intravenosa (10-20 ml/kg de suero salino isotónico en bolo inicial y si es necesario dextrosa salino intravenoso como infusión de mantenimiento), con el objetivo de lograr la estabilidad hemodinámica. En reacciones muy severas pueden ser necesarias aminas vasoactivas, oxígeno suplementario, ventilación mecánica, bicarbonato o azul de metileno. Puede valorarse la administración de corticoides intravenosos (metilprednisolona 1g/kg), que actúa sobre la inflamación local, aunque su utilidad no está claramente demostrada. En caso de elevación concomitante de IgE específica, podría utilizarse adrenalina, aunque en general no se recomienda. En la mayoría de ocasiones, se resuelven en 2-4h¹⁸.

Sí está recomendado el empleo de ondansetron por vía intravenosa o intramuscular (en dosis de 0.1 a 0.15 mg/kg con un máximo de 16mg), ya que fue demostrada su utilidad en varias series de casos. Consigue la mejoría de síntomas (sobre todo náuseas y vómitos) en la mayoría

de los pacientes en los que se utiliza. Algunos autores afirman incluso su utilidad por vía oral (administración lingual). Se ha demostrado la utilidad de esta vía a dosis altas (4-8 mg) en el contexto hospitalario tras la PEOC y con reacciones leves-moderadas y se ha sugerido la posibilidad de la administración precoz domiciliaria (tan pronto como se inicien los síntomas), aunque son necesarios más estudios que confirmen su efectividad en esta situación. Su uso no está aprobado en <6 meses por falta de experiencia. Como efecto secundario destaca la prolongación del intervalo QT, por lo que debería emplearse con precaución en pacientes cardiopatas⁷¹⁻⁷⁵. Se ha sugerido recientemente la posible utilidad de otros antieméticos con mecanismos de acción diferentes como el aprepitant (antagonista de NK-1), aunque esta debe ser probada en futuros estudios⁷⁶.

En cuanto al tratamiento a largo plazo, lo más importante sería la interrupción inmediata de la ingesta del alimento desencadenante. Tras la eliminación, las formas agudas se resuelven normalmente en 4-12h y las formas crónicas en 3-10 días. En casos severos podría ser necesaria dieta absoluta durante varios días para conseguir reposo intestinal. También se debe educar a los padres o cuidadores de cómo actuar en caso de exposición. Debe considerarse el consejo nutricional para garantizar una adecuada alimentación. Es importante establecer la tolerancia a otros alimentos del mismo grupo^{10,20,21,69}. Se puede observar un resumen del manejo en la **tabla 3**.

MANEJO AGUDO	<ol style="list-style-type: none"> 1. Reposición agresiva de volumen (si es posible vía oral, si no intravenosa) ± aminos vasoactivos, bicarbonato o azul de metileno. 2. Retirada del alimento desencadenante. 3. ± suplementos O₂/ Ventilación Mecánica No invasiva (VMNI). 4. Ondansetron intravenoso/intramuscular o vía oral (lingual). 5. *Adrenalina intramuscular solo si síntomas compatibles con alergia IgE mediada (respiratorios/cutáneos).
MANEJO A LARGO PLAZO	<ol style="list-style-type: none"> 1. Retirada del alimento desencadenante. 2. Educación parental (en niños) y consejo nutricional. 3. Probar tolerancia a otros alimentos del mismo grupo. 4. Comprobar desarrollo de tolerancia al alimento desencadenante cada 12-18 meses. 5. Monitorización estrecha de peso y crecimiento (en niños).

Tabla 3. Manejo agudo y a largo plazo. Fuente propia.

En los pacientes con alergia a leche de vaca o fórmula de soja, se aconseja evitar cualquier forma de esos alimentos, incluidos horneados y procesados, excepto que ya los tolerasen previamente. Sopo et al.⁷⁷ sugieren la tolerancia de horneados en algunos casos de alergia a huevo, aunque esto debe ser confirmado en futuros estudios. Sin embargo, no suele ser necesario eliminar de la dieta los alimentos que contienen trazas. Se recomienda la lactancia materna y cuando no es posible, el uso de fórmulas hipoalergénicas (caseína hidrolizada) o fórmulas basadas en aminoácidos (necesarias en el 10-20% de casos). La leche de cabra y oveja tampoco están recomendadas en estos pacientes debido a su parecido estructural^{10,21,24,26,78,79}.

En niños con FPIES a leche de vaca que reciben lactancia materna, generalmente no se recomienda la eliminación de los desencadenantes de la dieta de la madre en niños asintomáticos (ya que la mayoría no reaccionan a los alérgenos presentes en la misma)⁸⁰.

En cuanto al pescado (como ejemplo de alimento sólido), es importante aclarar que no se deben eliminar de la dieta todos los tipos de pescado ante la aparición de alergia a un tipo determinado, ya que la intolerancia es a una proteína específica y en principio no existe reactividad cruzada. La prueba de exposición controlada ayudaría a evitar prohibiciones innecesarias y conseguir una dieta lo más variada posible^{25,41,53,69,79}. Esto ha sido confirmado recientemente en la serie de Infante et al.⁵⁰ en la que una gran parte de los pacientes intolerantes (17/22) toleraron otros tipos de pescado, lo cual permitió reintroducir el pescado en la dieta. Así, recomiendan probar tolerancia a otros tipos de pescado incluso antes de los 4-5 años.

Aunque los niños con FPIES a leche de vaca o soja podrían tener un riesgo aumentado de alergia a otros alimentos, no se recomienda retrasar la introducción de alimentos complementarios más allá de los 6 meses. Los niños con FPIES tienen riesgo de deficiencias alimentarias a causa de las restricciones y retraso en la introducción de nuevos alimentos. Al igual que en la población general, se recomienda la introducción de ingredientes de uno en uno y con un período de separación entre ellos, sobre todo en caso de comidas de alto riesgo, para observar el desarrollo de alguna reacción. Además, es importante monitorizar el crecimiento (peso y talla) regularmente^{15,21,80}.

La reintroducción del alimento desencadenante debe realizarse siempre bajo supervisión médica (es decir, en una prueba de exposición controlada). El tiempo ideal para comprobar la tolerancia del alimento no ha sido establecido, pero generalmente se acepta hacerlo tras 12-18

meses desde la última reacción. Algunos autores sugieren retrasar esta comprobación a los 5-6 años en el caso de alimentos sólidos, sobre todo huevo y pescado^{10,53}.

3.10 FPIES EN SITUACIONES ESPECIALES

Los casos de FPIES relacionados con proteínas alimentarias presentes en la leche materna son muy raros en lactancia materna exclusiva (aproximadamente un 5%), lo cual sugiere un posible papel protector de la misma. Se han descrito algunos casos en Australia y Japón, en los cuales la madre debe eliminar de la dieta los alimentos sospechosos y si los síntomas no se resuelven, se debe interrumpir la lactancia materna e iniciar la alimentación con una fórmula hipoalérgica.

Por último, aunque es un síndrome clásicamente pediátrico, se han descrito algunos casos en adultos, tanto persistentes tras el inicio en la infancia (Caubet et al.⁴¹ reportaron 5 casos con persistencia de la intolerancia a los 16 años y Ruffner et al.⁴² otros 3 casos); así como desarrollados en la edad adulta tras una tolerancia previa. Los estudios realizados exclusivamente en adultos son muy limitados y con series de pacientes cortas, por lo que en este grupo de pacientes está pobremente caracterizado y es una entidad poco conocida.

Fernandes et al.¹⁷ fueron los primeros en describir un caso de FPIES en adultos. En su experiencia, un varón de 53 años había tenido dos episodios de diarrea y vómitos unas horas después de la ingesta de mariscos bivalvos (en varias ocasiones vieiras y en otra ocasión almejas). La IgE específica y los prick test con extracto de vieira fueron negativos. Este caso fue confirmado mediante una prueba de exposición oral controlada, tras la que comenzó con síntomas severos (vómitos, diarrea sanguinolenta, palidez mucocutánea e hipotensión). Se administró suero salino hipertónico (1700ml) y adrenalina (por la sospecha de alergia mediada por IgE) y se recuperó tras 90 minutos.

En 2014, Tan et al.⁸¹ publicaron en Australia la primera serie de casos en adultos, en la que se incluyeron 31 pacientes de forma retrospectiva. En ella, detectaron un predominio del género femenino (77%), una media de edad de inicio de síntomas de 29 años y un retraso diagnóstico de unos 3 años, tras una media de 2 episodios. El diagnóstico fue basado en la clínica y el síntoma más común ha sido dolor abdominal, seguido de vómitos y diarrea, que se iniciaron tras una media de 120 minutos. Los prick test fueron negativos y solo uno de ellos se sometió

a la prueba de exposición controlada, tras la cual se reprodujeron los síntomas. Más de la mitad de los pacientes tenían antecedentes de atopia y todos ellos se presentaron de forma aguda. Los desencadenantes más frecuentemente implicados han sido el marisco (sobre todo crustáceos y moluscos) y el huevo. La alergia se adquirió tras años de tolerancia y parece persistir muchos años.

Zubrinich et al.⁴⁵, en 2016, reportaron un caso de una mujer adulta (43 años) con síntomas compatibles con FPIES tras la ingesta de huevo en los últimos 2 años, presentando IgE específica y prick test negativos. Tras evitar el huevo durante 18 meses, una ingesta accidental reprodujo los síntomas. La paciente no aceptó realizar la prueba de exposición controlada y toleró la vacuna de la gripe (ovoalbúmina <<0.05 mcg/0.5 mL por dosis).

En España, González-Delgado et al.⁸² publicaron un estudio prospectivo de una serie de 25 pacientes mayores de 14 años, seguidos durante 10 años (de 2007 a 2016) en una consulta de alergología. Todos ellos presentaron IgE específica, prick test y prick prick test negativos. El 88% eran mujeres, la media de edad fue de 28 años, todos ellos toleraban previamente los alimentos y presentaron una media de 8 reacciones (rango de 3 a 13) previas al diagnóstico. La duración media de los síntomas fue de 8 horas y en esta serie, solo el 76% de los pacientes presentaron vómitos. Los alimentos desencadenantes más frecuentes fueron crustáceos (60%), pescado (48%), cefalópodos (20%) y bivalvos (20%). El 40% de los pacientes reaccionaban a múltiples alimentos (el 50% de los FPIES a pescado reaccionaban a marisco, el 40% de crustáceos reaccionaban a moluscos y el 55% de moluscos reaccionaban también a crustáceos/pescado) y un 72% presentaban antecedentes de atopia (rinoconjuntivitis, asma o eccema). Se observó un incremento de neutrófilos en suero, de media 1050 células/mm³.

Por su parte, Du et al.⁸³ presentaron un estudio retrospectivo de una serie de 20 pacientes adultos con síntomas gastrointestinales compatibles con FPIES en los que se descartaron otras posibles patologías. El 90% eran mujeres, la edad media fue de 38.5 años y el retraso diagnóstico fue de 1 año de mediana y 3.59 de media, desde el inicio de síntomas. El 35% de los pacientes tenían antecedentes personales de atopia. Se hicieron prick test y se midieron las IgE específicas, que fueron negativas en todos los casos. Los síntomas más frecuentes fueron dolor abdominal (90%), vómitos (55%) y diarrea (50%). El 30% de los pacientes presentaban síntomas con más de un alimento. Los desencadenantes más habituales fueron marisco (65%), lácteos (20%), trigo (20%) y huevo (15%) y otros menos frecuentes fueron pescado, carne de

ternera, pollo, champiñones, tomate, pepino o pimienta. Todos ellos cumplían criterios clínicos para el diagnóstico, pero no se sometió a los pacientes a la prueba de exposición controlada, ya que refirieron haberse probado ellos mismos previamente y no querían volver a experimentar los síntomas.

Recientemente, Li et al.⁸⁴ han publicado un estudio de carácter retrospectivo en el que han estudiado a los pacientes de su consulta con síntomas compatibles con FPIES en el período de 2005-2020. Han reclutado una serie de 19 pacientes, en la que el 68.4% eran mujeres, con una media de edad de 34 años. El tiempo de inicio de los síntomas desde la ingesta fue de 2.8h y desde la primera reacción hasta el diagnóstico habían sufrido una media de 5 reacciones. Los alimentos implicados en todos los pacientes de la serie fueron los crustáceos (sobre todo camarón, langosta y cangrejo).

4. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

La FPIES es una alergia alimentaria no mediada por IgE clásicamente pediátrica y a día de hoy bien descrita en niños. Existen casos aislados de adultos publicados con características similares a los niños, pero apenas hay series de casos descritas. Parece tratarse de la misma entidad clínica, quizás con un fenotipo diferente, por lo que este trabajo trata de revisar el estado actual del tema y describir las características clínicas de una serie de pacientes adultos del área sanitaria de Ferrol diagnosticados de FPIES en la consulta de Alergia Alimentaria (AA) del Servicio de Alergología del CHUF.

5. OBJETIVOS

5.1 OBJETIVO PRIMARIO

- Comprobar que la FPIES existe como entidad clínica propia en adultos.

5.2 OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Describir las características clínicas de los pacientes de la serie.
- Comparar los datos de nuestra serie de pacientes con la escasa bibliografía que existe sobre esta entidad en edad adulta.
- Comparar las características clínicas de los pacientes adultos en relación con la población pediátrica.

6. MATERIAL Y MÉTODOS

6.1 ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA:

- **Palabras clave:** alergia alimentaria, FPIES, adultos, niños, leche, huevo, mariscos, pescados.
- Estrategia de búsqueda en bases de datos Medline, IBECs (que incluye referencias bibliográficas a artículos de revistas científico-sanitarias editadas en España) y se consultará la Cochrane Library.

6.2 ÁMBITO, PERÍODO Y TIPO DE ESTUDIO:

Se seleccionarán pacientes diagnosticados de FPIES en la consulta de Alergia Alimentaria del servicio de Alergología del Complejo Hospitalario Universitario de Ferrol desde 2018 hasta la actualidad con un diseño observacional retrospectivo para los pacientes ya diagnosticados que acudan a sus revisiones y prospectivo para los que sean diagnosticados de nuevo en el servicio.

6.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- ✓ Pacientes >18 años.
- ✓ Pacientes que cumplen criterios diagnósticos de FPIES.
- ✓ Consentimiento informado para los pacientes prospectivos en la primera consulta y para los retrospectivos cuando acudan a revisión.

6.4 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- ✓ Enfermedad maligna.
- ✓ Patologías crónicas digestivas como enfermedad inflamatoria intestinal, celiaquía o intolerancia a azúcares (lactosa, fructosa, carbohidratos fermentables).
- ✓ Pacientes que rechacen la participación o no firmen el consentimiento informado.

6.5 MECANISMO DE SELECCIÓN:

Seleccionamos a todos los pacientes adultos con diagnóstico de FPIES de la consulta de Alergia Alimentaria del servicio de Alergología del Complejo Hospitalario Universitario de

Ferrol (CHUF) que cumplan los criterios diagnósticos del consenso de 2017. Debemos tener en cuenta que se trata de una patología con una prevalencia muy baja en la población general.

6.6 MEDICIONES

- a) Variables de identificación:
 - Código alfanumérico.
 - Edad.
- b) Variables sociodemográficas:
 - Sexo.
- c) Variables de comorbilidad independientes e la alergia alimentaria:
 - Otras patologías alérgicas: rinitis, asma, dermatitis atópica, alergia a fármacos, etc.
 - Otras patologías no alérgicas: Diabetes Mellitus, Dislipemia, Hipertensión Arterial (HTA), enfermedades reumáticas, enfermedades respiratorias, enfermedades dermatológicas, enfermedades renales.
- d) Antecedentes familiares de patología alérgica tanto por vía materna o paterna: rinitis, asma bronquial, dermatitis, alergia a alimentos o a medicamentos.
- e) Edad de la primera reacción y edad al diagnóstico.
- f) Tiempo de latencia entre ingesta y reacción y número de reacciones presentadas antes del diagnóstico.
- g) Sintomatología presentada por el paciente: vómitos, diarrea, palidez, postración, dolor abdominal.

6.7 JUSTIFICACIÓN DEL TAMAÑO MUESTRAL

Tomando el área sanitaria de Ferrol como población de referencia (180.000 habitantes), se ha calculado el tamaño muestral necesario para obtener resultados estadísticamente significativos: con una confianza del 95%, una precisión de +/- 10 unidades porcentuales y un porcentaje poblacional que será previsiblemente alrededor del 5% (1% en Calculadora Complejo Hospitalario Universitario A Coruña (CHUAC), se ha estimado un tamaño muestral de 21 pacientes necesarios. Dado que la prevalencia poblacional no está establecida, hemos hecho varios cálculos. Si reducimos el porcentaje poblacional a un 1% y

aumentamos la precisión a ± 5 unidades porcentuales y además se estima una proporción de pérdidas del 15%, la muestra ajustada debería ser de 18-25 pacientes, según la calculadora empleada. Por lo tanto, la muestra necesaria se encuentra rondando estos valores, lo que sugiere que nuestra serie será suficiente para obtener resultados significativos.

Para realizar estos cálculos utilizamos la calculadora de acceso libre GRANMO-IMIN (**figura 2**) y la calculadora creada por la Unidad de Epidemiología Clínica y Bioestadística del Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña (**figura 3**).

Calculadora de Tamaño muestral GRANMO
Versión 7.12 Abril 2012

Proporciones : Estimación poblacional

Nivel de confianza: 0.95 0.90 Otro

Población de referencia (Intro => Se asume una población infinita):

Estimación de la proporción en la población:

Precisión de la estimación para el nivel de confianza seleccionado:

Proporción estimada de reposiciones necesarias:

calcula

17/02/2021 19:13:00 Estimación poblacional (Proporciones)
Una muestra aleatoria de 18 individuos es suficiente para estimar, con una confianza del 95% y una precisión de ± 5 unidades porcentuales, un porcentaje poblacional que previsiblemente será de alrededor del 1%. En porcentaje de reposiciones necesaria se ha previsto que será del 15%.

17/02/2021 19:12:41 Estimación poblacional (Proporciones)
Una muestra aleatoria de 22 individuos es suficiente para estimar, con una confianza del 95% y una precisión de ± 10 unidades porcentuales, un porcentaje poblacional que previsiblemente será de alrededor del 5%. En porcentaje de reposiciones necesaria se ha previsto que será del 15%.

17/02/2021 19:12:37 Estimación poblacional (Proporciones)
Una muestra aleatoria de 21 individuos es suficiente para estimar, con una confianza del 95% y una precisión de ± 10 unidades porcentuales, un porcentaje poblacional que previsiblemente será de alrededor del 5%. En porcentaje de reposiciones necesaria se ha previsto que será del 10%.

Desarrollado por: [Jaume Marrugat](#)
Mantenido por: [Joan Vila](#)
Adaptación web: [Antaviana](#)

Los autores no se hacen responsables de las consecuencias de su uso.

Program of Research in Inflammatory and Cardiovascular Disorders

Institut Municipal d'Investigació Mèdica, Barcelona, Spain



Figura 2. Calculadora de tamaño muestral GRANMO-IMIM.

ESTIMAR UNA PROPORCIÓN

Total de la población (N) <small>(Si la población es infinita, dejar la casilla en blanco)</small>	180000
Nivel de confianza o seguridad (1-α)	95%
Precisión (d)	3%
Proporción (valor aproximado del parámetro que queremos medir) <small>(Si no tenemos dicha información p=0.5 que maximiza el tamaño muestral)</small>	1%
TAMAÑO MUESTRAL (n)	21

EL TAMAÑO MUESTRAL AJUSTADO A PÉRDIDAS

Proporción esperada de pérdidas (R)	15%
MUESTRA AJUSTADA A LAS PÉRDIDAS	25

*Beatriz López Calviño
Salvador Pita Fernández
Sonia Pértega Díaz
Teresa Seoane Pillado
Unidad de epidemiología clínica y bioestadística
Complejo Hospitalario Universitario A Coruña*

Figura 3. Calculadora Servicio Epidemiología y Bioestadística CHUAC.

6.8 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizará un estudio descriptivo de las variables incluidas en el estudio. Las variables cuantitativas se expresarán como media \pm desviación típica. Las variables cualitativas se expresarán como valor absoluto y %, con una estimación de su 95% de intervalo de confianza.

6.9 LIMITACIONES DEL ESTUDIO

- Sesgos de selección. Los sesgos de selección se derivan de los criterios de inclusión y exclusión. Para minimizar estos sesgos se incluyen todos los casos consecutivos diagnosticados en el CHUF durante el período de estudio. La revisión de la literatura nos permitirá comprobar la consistencia de los resultados para valorar la validez externa del estudio.
- Sesgos de información. Se deriva de cómo se obtuvieron los datos. Para minimizar este sesgo se utilizará el consenso diagnóstico de 2017¹⁰.

- Sesgo de memoria. Derivado de la naturaleza retrospectiva del estudio. Para minimizar este sesgo se obtendrá información de los informes médicos escritos en las reacciones previas.
- Sesgos de confusión. Se derivan de la presencia de terceras variables asociadas con los eventos de interés. Para controlar dicho sesgo, se recogerá información asociada a las variables eventos de interés y a su vez se realizará análisis de regresión.

7 ASPECTOS ÉTICO-LEGALES:

El proyecto fue aprobado por el Comité Territorial de Ética de la Investigación de A Coruña – Ferro (**Anexo I**). A todos los pacientes se le explicó en qué consistiría su participación en el estudio, se les entregó la hoja de información al participante y dieron su consentimiento por escrito tanto en el estudio retrospectivo como en el prospectivo.

8 CRONOGRAMA Y PLAN DE TRABAJO

ACTIVIDAD	Nov20-Feb 21	Feb 21	Abr 21	May 21	Jun 21	>Jul 21
Diseño	X	X				
Solicitud CEIMG		X				
Prueba piloto		X				
Información retrospectiva			X	X		
Información prospectiva			X	X	X	
Análisis datos					X	
Publicación						X

Tabla 4. Cronograma y plan de trabajo.

9 RESULTADOS

Hemos estudiado una serie de 28 pacientes de la consulta de Alergia Alimentaria del CHUF, de los cuales 21 eran mujeres (75%) y 7 hombres. La edad media de los pacientes cuando presentaron la primera reacción era de 32 años, con un rango entre 15 y 60 años. La edad media al diagnóstico fue de 39.8 años, oscilando desde los 17 a los 65.

Los pacientes de nuestra serie cumplían los criterios diagnósticos descritos en las guías de consenso Internacional publicados en 2017¹⁰ que, a pesar de no haber sido validados hasta el momento, han sido ampliamente aceptados. En el artículo de Vázquez-Ortiz et al.⁵² cuestionan la validez de los criterios del consenso (ya que 1 de cada 4 de los pacientes de su serie con sospecha de FPIES no lo serían teniéndolos en cuenta). Con todo, en nuestra serie hemos empleado los criterios del consenso para hacer el diagnóstico de nuestros pacientes. Ciertamente, si no se siguen dichos criterios, el número de diagnosticados aumentaría.

Por lo tanto, todos ellos presentaron vómitos (criterio mayor y necesario) entre 1-4h tras la ingesta del alimento. Además, 16 (57.1%) presentaron palidez, diarrea y letargo; 9 (32.1%) palidez y diarrea y los otros 3 (10.7%) palidez mucocutánea.

El número de reacciones previas al diagnóstico varió desde un mínimo de 3 a un máximo de 10, siendo la media de 6 reacciones.

El tiempo medio desde la ingesta hasta el inicio de síntomas fue de 137 minutos, con un rango entre 60 y 240 min.

Los alimentos desencadenantes (**figuras 4 y 5**) más frecuentes en nuestra serie de casos han sido los mariscos bivalvos (11 casos) y dentro de este grupo los mejillones; en segundo lugar, los pescados (4 pacientes: 1 con salmón y 3 con pescado blanco), seguidos de crustáceos y huevo (3 pacientes). Otros alimentos implicados fueron cacahuete (el paciente toleraba otras legumbres), carne de ternera (en este caso fue descartada la alergia a alfa-gal y la paciente toleraba carnes de otros mamíferos como cerdo, conejo y cordero), leche de vaca (se descartó intolerancia a la lactosa y tampoco toleraba la leche horneada, esto es, alimentos que llevan leche que van al horno que sí toleran aproximadamente el 40-50% de pacientes con alergia mediada por IgE a proteínas de leche de vaca) o plátano (también toleró otras frutas).

La mayoría de los pacientes de nuestra serie 21 (75%) presentaron reacciones con un solo alimento. 5 (17.9%) presentaron síntomas tras la ingesta de dos alimentos del mismo grupo (bivalvos) y 2 (7.1%) desarrollaron FPIES a alimentos de distinto grupo (uno a merluza, lenguado y mejillones; y otro a salmón, berberechos y almejas).

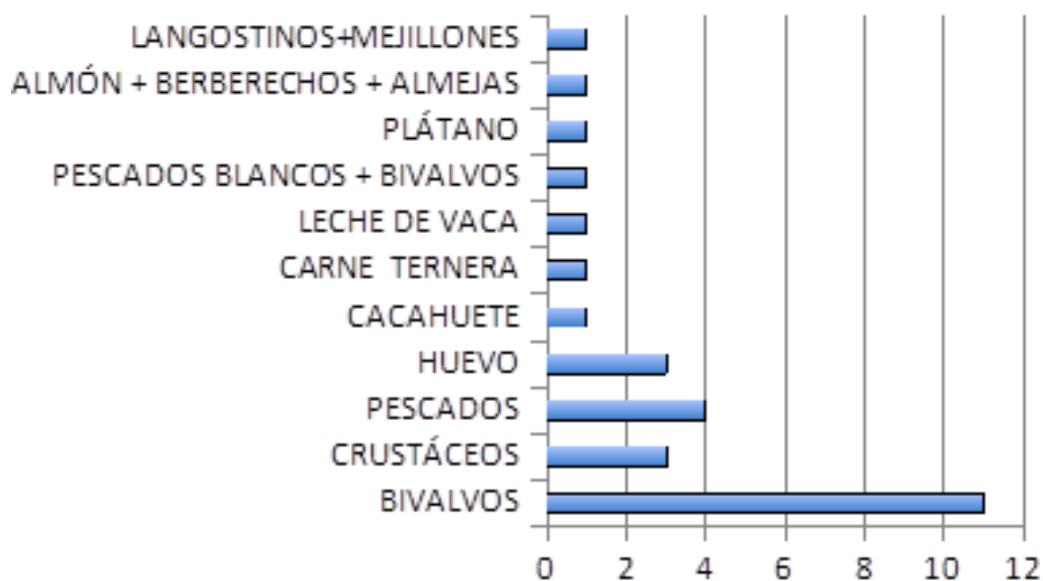


Figura 4. Alimentos implicados. Elaboración propia.

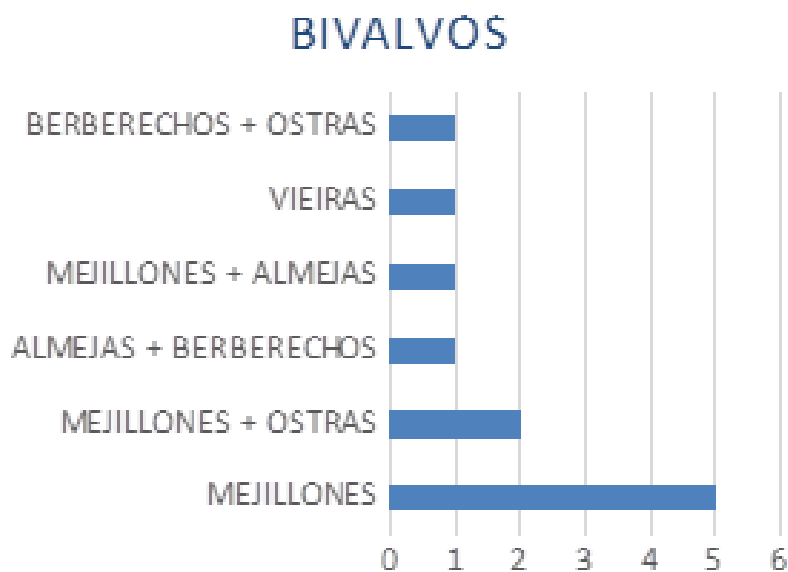


Figura 5. Bivalvos implicados. Elaboración propia.

Por otro lado, se les realizó a todos los pacientes de la serie pruebas cutáneas en prick y medición de IgE específica al alimento desencadenante. Solo 2/28 (7.1%) presentaron prick test (PC) positivo: uno de ellos, que había sufrido FPIES con la ingesta de salmón, berberechos y

almejas, fue positivo en el prick tanto a salmón como a almejas. El otro paciente presentó prick test positivo con extracto de leche de vaca y lactoglobulina. En este último, además, se objetivó una elevación sérica de IgE específica a leche de vaca (1.09 KU/L) y a lactoglobulina (0.98 KU/L). En todos los demás pacientes (96.4%), las IgE específicas fueron negativas.

Con respecto a la historia personal de atopia, 14 (50%) de los pacientes no presentaban otras enfermedades alérgicas, 13 estaban diagnosticados de rinoconjuntivitis (8 estaban sensibilizados a ácaros del polvo, 2 por alergia al polen y 3 a ambos alérgenos) y 1 había tenido alergia a proteínas de leche de vaca y huevo en la infancia, pero esta ya había sido resuelta.

Por último, en relación a la adquisición de tolerancia, se realizó prueba de exposición oral controlada en los pacientes que así lo consintieron. Uno de ellos, que había sufrido reacción con gambas y mejillones 30 años antes, fue expuesto a una prueba de exposición oral controlada (PEOC) con gambas, a los 120min tras la ingesta comenzó con vómitos incoercibles, sudoración, palidez, postración, hipotensión y dolor abdominal, requirió fluidoterapia intravenosa, corticoides y ondansetron, por lo que se confirmó la persistencia de la alergia; el paciente rechazó la prueba de tolerancia con mejillones.

El paciente con FPIES a carne de ternera tampoco toleró el alimento en PEOC tras haber pasado 7 años desde la última reacción. Otro de los pacientes, que había reaccionado a pescado blanco (merluza, bacalao y lenguado), fue sometido a la prueba 5 años después de su última reacción, tolerándolos correctamente. De los 3 casos con FPIES a huevo, solo uno toleró el huevo horneado en forma de flan al horno y magdalenas. En otro paciente se comprobó persistencia del cuadro clínico y la 3ª paciente se negó a realizarlo por miedo a la reacción, prefería en ese momento, evitación del alimento.

Pacientes	Edad 1ª reacción (años)	Edad al diagnóstico (años)	Número reacciones	Sintomatología	Período de latencia (minutos)	PC/IgE sérica	Otras enfermedades alérgicas
21M/7H	32.07 (15-60)	39.82 (17-65)	5.79 (3->10)	16 V,D,P,L 9 V,D,P 3 V,P	137.14 (60-240)	26 Negativas 1 PC leche y lactoglobulina con IgE 1.09 y 0.98 UI/mL, respectivamente 1 PC salmón y almeja con IgE negativa	14; No 8, RC ácaros 2, RC polen 3, RC ácaros y polen 1, Alergia a LV y huevo resueltas

Tabla 5. Resultados. Elaboración propia. V: vómitos, D: diarrea, P: palidez, L: letargo, LV: leche de vaca, RC: rinoconjuntivitis, PC: prick test.

10 DISCUSIÓN

FPIES es una patología bien conocida en niños, pero no ha sido claramente establecida en la edad adulta. La prevalencia es hasta el momento desconocida en ambos grupos. Algunos artículos afirman que se encuentra entre un 0.34 y 1% de la población¹¹⁻¹³ en la edad pediátrica, pero son necesarios futuros estudios que confirmen estos datos. En adultos, no se han publicado todavía estudios de prevalencia. Con todo, es altamente probable que en ambos grupos de edad se encuentre infradiagnosticada, debido sobre todo al gran desconocimiento de la patología, tanto en la población general como entre los facultativos.

Los criterios diagnósticos establecidos para la edad pediátrica en las guías de consenso fueron empleados en nuestra serie ante la ausencia de unos específicos para adultos. Esto podría suponer una limitación de nuestro trabajo, pero al mismo tiempo nos confirma la hipótesis inicial que afirma la existencia de este síndrome en la edad adulta.

Se ha observado un importante retraso diagnóstico en los pacientes de nuestra serie (una media de 6 reacciones). Este hecho concuerda con los resultados observados en otras series de adultos (8 reacciones según González- Delgado et al.⁸², 5 reacciones según Li et al.⁸⁴ o 3 según Du et al.⁸³). Esto podría estar también relacionado con el poco conocimiento de la patología entre los profesionales de la salud y la población general, junto con la baja especificidad de los síntomas y la ausencia de biomarcadores específicos. Los adultos intentan buscar otras causas para los síntomas y consultan una vez que ya tienen la sospecha debido al número de ocasiones en las que han tenido reacciones con un mismo alimento.

Además, a diferencia de la edad pediátrica, donde las reacciones se producen con la primera o segunda ingesta del alimento (tras su introducción en la dieta del niño y con los padres alerta); en los adultos suelen comenzar los síntomas tras años de tolerancia, lo que también podría contribuir al retraso diagnóstico. Del mismo modo, parece que el fenotipo adulto podría ser menos agresivo, con síntomas más leves que en el niño, lo que hace que muchos de los pacientes no requieran asistencia médica ya que ellos mismos reconocen el desencadenante de sus síntomas y lo evitan desde entonces. Esto también apoya la hipótesis de que esta entidad podría ser más frecuente de lo que parece entre la población general y estar claramente infradiagnosticada. Puede dar lugar además a un posible sesgo de selección, ya que solo los casos más graves consultarán.

En cuanto al sexo, en la mayoría de series en la edad pediátrica se ha objetivado un predominio masculino (53-66% son varones según las diferentes series)^{13,22,41,42,44,59}; sin embargo, en todos los trabajos publicados hasta la fecha en la edad adulta destaca un predominio femenino. En nuestra serie 21 pacientes de un total de 28, son mujeres (75%), lo cual concuerda con los principales estudios en adultos: Tann et al. (77%), González-Delgado et al. (88%), Li et al. (68.4%) y Du et al. (90%)⁸¹⁻⁸⁴.

Con respecto a la clínica, no se habían publicado hasta la fecha casos de fenotipo crónico en la edad adulta, ya que estos pacientes suelen reconocer el alimento culpable y eliminarlo de la dieta. Sin embargo, recientemente se ha publicado un caso de un paciente varón de 20 años que comenzó con un cuadro clínico de varios meses de evolución de debilidad, mareos y movimiento de objetos, dolor abdominal, visión borrosa, diarrea, vómitos intermitentes y pérdida de peso (7kg). Después de hacer un amplio diagnóstico diferencial y descartar muchas otras patologías, se llegó a la conclusión de que podría ser un caso de fenotipo crónico de FPIES en adultos, a pesar de no haber sido descrito hasta entonces. El paciente dejó de tomar por su cuenta salmón, huevo y carne de ternera, presentando una mejoría sustancial de los síntomas. Posteriormente se realizó una PEOC a huevo (previa tolerancia y consumo de 3-4 veces a la semana) y salmón y ambas fueron positivas, comenzando tras ellas con síntomas compatibles con FPIES agudo. Además, los síntomas se reprodujeron también tras una ingesta accidental de carne de ternera, por lo que se confirmó el diagnóstico⁸⁵. Este caso recientemente descrito nos hace pensar en la posibilidad de existencia de fenotipo crónico también en adultos, aunque serán necesarios futuros estudios que lo confirmen.

En nuestra serie todos los casos cumplían criterios de fenotipo agudo y solo 2 de los pacientes (7.1%) presentaban positividad de prick test y/o IgE específica al alimento desencadenante, es decir, serían compatibles con el fenotipo atípico descrito en la edad pediátrica. Este porcentaje estaría lejos de los observados en otros estudios que afirman que podría suceder hasta en el 24-40% de los casos⁴¹, con el consecuente riesgo de desarrollar reacciones mediadas por IgE. La formación de anticuerpos IgE específicos puede estar presente ya desde el inicio o aparecer un tiempo después, a causa de la retirada del alimento de la dieta.

La presencia de diarrea es variable. En nuestra serie se ha encontrado este síntoma en una proporción muy importante de los pacientes (25/28, es decir, un 89%), más elevada que en las series pediátricas y también que en las otras series de adultos (43-64%)⁸¹⁻⁸⁴.

Los vómitos repetitivos son un criterio mayor y necesario según las guías de consenso pediátricas y por lo tanto, todos los pacientes de nuestra serie los presentaban, lo cual sucede también en la serie publicada por Li et al.⁸⁴. Sin embargo, en otros trabajos (solo el 55% en la serie de Du et al.⁸³ y el 76% en la de González-Delgado et al.⁸²) presentaban vómitos, lo cual podría suponer una limitación de los citados estudios; aunque sus autores afirman que no emplean estos criterios porque consideran que aun asumiendo que sea la misma entidad, los criterios diagnósticos publicados no son extrapolables a la población adulta. Recientemente se ha propuesto una actualización de los criterios diagnósticos⁸⁶ en los que se habla de una posible ausencia de vómitos en adultos y se plantea la posibilidad de que este criterio podría ser reemplazado por el dolor abdominal. Si fuese retirado el criterio “vómitos” como criterio mayor en los pacientes adultos, con seguridad tendríamos más pacientes diagnosticados de los que actualmente se diagnostican. Debería ser éste un tema a revisar en el futuro próximo.

Algunos estudios posteriores a la publicación de las guías de consenso, incluso en la edad pediátrica, tampoco han empleado los criterios del consenso¹⁰, ya que consideran que no son adecuados o que necesitan ser perfeccionados^{52,56}. Esto supone un problema, ya que la escasa homogeneidad en el diagnóstico limita la validez interna de los estudios, así como una posterior comparación entre ellos, por lo que sería interesante que en el futuro se empleasen los mismos criterios. Además, el hecho de no utilizar los criterios podría provocar un sobrediagnóstico de algunos pacientes, que se incluirán en los estudios sin estar seguros de que realmente padecen FPIES. Hasta el momento, parece razonable emplear los criterios de las guías de Consenso Internacional y, de cara al futuro, es lógico pensar en abordar el tema de posibles cambios para poder abarcar los diferentes fenotipos que existen.

Con todo, seguramente lo ideal sería encontrar un biomarcador diagnóstico común a todos los fenotipos, pero esto parece estar todavía lejos y requiere de investigaciones futuras que abarquen este tema de forma específica. Algunos autores proponen la medición de calprotectina fecal como un posible método diagnóstico³⁸, que podría ser una herramienta interesante que ayudaría en el proceso, aunque su utilidad estaría limitada por su baja especificidad, ya que este parámetro se eleva en la mayoría de enfermedades que cursen con inflamación y aumento de permeabilidad intestinal (como lo son la mayoría de entidades con las que se hace el diagnóstico diferencial de FPIES).

Los desencadenantes más frecuentes en nuestra serie (pescado y marisco) son similares a los de otras series de adultos (en todas ellas está presente el marisco), pero diferentes a la mayoría de las series de niños. Esto parece indicar que los agentes causales varían según la edad del paciente y los distintos hábitos dietéticos en las diferentes edades y localización geográfica. Es una de las diferencias importantes entre el fenotipo infantil y el adulto.



Imagen 2. El marisco es el principal desencadenante en todas las series de adultos.
Fuente propia.

Sin embargo, el pescado es también uno de los desencadenantes más importantes en la serie pediátrica publicada por Vila et al.²⁴, en la que los pacientes provienen del noroeste de la península ibérica. Esto sugiere que la variabilidad entre los alimentos causales podría estar en relación con la exposición a unos determinados alimentos u otros además de con la propia edad de los pacientes y esto podría explicar las notables diferencias geográficas observadas. Otros factores que podrían suponer variaciones al respecto serían factores genéticos o incluso el microbioma intestinal¹⁶.

Los alimentos más habituales (leche de vaca, soja, pescados, mariscos), a excepción del arroz, tienen un alto contenido en proteínas. Esto es concordante con el hecho de ser una

intolerancia a las proteínas de los alimentos, por lo que sería una explicación posible a este hecho.

En general, el inicio de FPIES, al igual que la resolución, es más temprano cuando los desencadenantes son la leche de vaca o la fórmula de soja, en relación con el resto de alimentos. Esto podría deberse a que la introducción de estos alimentos en la dieta es generalmente más precoz. Lo observado en las series pediátricas llevan a concluir que los alimentos sólidos tardan más en conseguir tolerancia.

Las reacciones a múltiples alimentos ocurren en un porcentaje variable en las series pediátricas. Alcanza el 43.5% de casos en la serie de Ruffner et al.⁴², siendo mucho menor en las series restantes, sobre todo en las españolas e italianas^{13,24,59,87}. Se debe destacar la gran variación entre la intolerancia a soja en los primeros estudios publicados en Australia (34%)⁵⁹ en relación con los estudios publicados en el mismo lugar años después¹⁵, en donde solo el 5% de los pacientes presentaban la soja como desencadenante. Esto conllevó también una disminución en el porcentaje de pacientes de esas series que reaccionaban a múltiples alimentos, ya que muchos de los pacientes del primer estudio reaccionaban tanto a leche de vaca como de soja. Estos descensos podrían ser debidos a un menor consumo de soja en la población australiana. En adultos, este porcentaje varía desde el 16.1% al 63%, como se puede observar en la **tabla 6**, siendo en nuestra serie del 17.9%.

Algunos autores^{37,61} han observado un incremento de eosinófilos a nivel de la mucosa intestinal y cristales de Charcot-Leyden (productos de degradación de los eosinófilos) en las heces; por lo que se podría plantear que las gastroenteritis eosinofílicas y la FPIES pudiesen estar relacionadas, presentando mecanismos etiopatogénicos similares.

En cuanto a la historia familiar de atopia, en las primeras series publicadas en EE. UU. y Australia la prevalencia fue de 71-80% y 57% respectivamente^{15,25}, sin embargo, en los estudios publicados en Italia y España^{13,22}, estas cifras fueron muy inferiores; incluso en la serie publicada por Vila et al.²⁴ ningún paciente presentaba historia de atopia, lo cual es un dato sorprendente y discordante en relación con todos los estudios restantes publicados. En nuestra serie, se ha encontrado que el 50% de los pacientes presentaban comorbilidad atópica.

Por lo tanto, la historia personal y familiar de atopia es muy variable entre las distintas publicaciones, tanto en la edad infantil como en la edad adulta. Estas variaciones pueden deberse a múltiples factores y sesgos, por lo que no son muy valorables, aunque en la mayoría

de trabajos publicados hasta la fecha parece existir una mayor prevalencia de atopia que en la población general, lo cual podría deberse a una alteración en la regulación inmune (activación de inmunidad innata y células T). Sin embargo, Ruffner et al.²⁷ han diseñado un estudio específico para intentar establecer la relación entre ambos factores y sí ha encontrado una mayor prevalencia, aunque no ha conseguido demostrar causalidad. Además, cabe destacar que, debido al gran desconocimiento de la patología entre los profesionales de otras especialidades médicas, esta entidad se diagnostica mayoritariamente en las consultas de Alergología, donde lógicamente la prevalencia de atopia entre los pacientes es mucho mayor a la población general. Esto podría suponer un sesgo de selección y por lo tanto quizás no se pueda concluir a día de hoy que la historia personal de atopia sea un factor de riesgo relevante.

Recientemente, Mennini et al.⁴⁰ han sugerido la importancia de alteraciones del microbioma intestinal (disbiosis) en la alergia no mediada por IgE, lo cual podría explicar el hallazgo de la cesárea como factor de riesgo, por lo que sería interesante realizar investigaciones futuras entorno a este tema.

En cuanto a la edad de tolerancia, en niños varía de unos estudios a otros (**tabla 1**) y parece ser más tardía cuando es producida por alimentos sólidos y cuando la IgE/prick test son positivos al alimento desencadenante; pero suele llegar a resolverse espontáneamente con el tiempo. En adultos, los datos son limitados porque muchos de los pacientes se niegan a realizar la PEOC, ya que prefieren evitar el alimento por miedo a una posible reacción grave. En los artículos publicados hasta la fecha no se presentan datos específicos acerca de la adquisición de tolerancia, pero en todos ellos hacen referencia a una persistencia de los síntomas durante un tiempo mucho más largo en relación con la población pediátrica. González-Delgado et al.⁸² afirman que al menos 1/3 de los pacientes de su serie presentaban síntomas tras 6 años desde el diagnóstico. En nuestra serie, varios pacientes se negaron a la realización de la prueba de tolerancia, prefiriendo una dieta restrictiva y en los que se hizo la prueba, la mayoría no toleraron el alimento. Sólo toleró los pescados un paciente 5-6 años después de la última reacción y uno de los pacientes de huevo toleró huevo horneado, pero no otras formas de huevo (reaccionó con huevo cocido). Uno de nuestros pacientes volvió a reaccionar en la prueba de exposición controlada tras 30 años sin tomar langostinos. En los adultos parece un fenotipo mucho más persistente y a día de hoy no hay datos sobre el tiempo que ha de pasar para conseguir tolerancia.

Son necesarios futuros estudios independientes que valoren esta cuestión, pero todos los datos que existen sugieren que la adquisición de tolerancia en adultos es mucho más tardía, existiendo incluso la posibilidad de que en algunos casos no lleguen a tolerar el alimento en el futuro. Por ello, sería interesante conocer más acerca de esto e investigar en la dirección de obtener algún tratamiento que acelere la adquisición de tolerancia, incluso valorando la utilidad por ejemplo de pautas de desensibilización como las utilizadas en la alergia IgE mediada.

En la **tabla 6** se puede observar una comparación de las principales características de los estudios publicados en adultos, tal y como se ha comentado previamente.

ESTUDIO	TAN ET AL. ⁸¹	GONZÁLEZ-DELGADO ET AL. ⁸²	DU ET AL. ⁸³	LI ET AL. ⁸⁴	NUESTRA SERIE
TIPO DE ESTUDIO	Retrospectivo (2006-2013)	Prospectivo (2007-2016)	Retrospectivo (2008-2015)	Retrospectivo (2005-2020)	Retrospectivo (2017- 2021)
NÚMERO DE PACIENTES (N)	31	25	20	19	28
PAÍS	Australia	España (Alicante)	Canadá (Toronto)	Canadá	España (Galicia)
EDAD AL DIAGNÓSTICO Mediana años (rango intercuartílico)	Inicio: 29 (22-45.8) Diagnóstico: 47 (30.5-57.5)	28 (18.5-30)	38.5 (16-67)	28 (14-68)	Inicio(media): 32.07 (15-60) Diagnóstico (media): 39.9 (17-65)
PROPORCIÓN SEXO FEMENINO (%)	77	88	90	68.4	75
SÍNTOMAS MÁS FRECUENTES	Dolor abdominal (77%), vómitos (71%), diarrea (58%)	Dolor abdominal (100%), vómitos (76%), diarrea (64%)	Dolor abdominal (77%), vómitos (71%), diarrea (58%)	Vómitos (100%) Dolor abdominal (36.8%) Diarrea (42.1%)	Vómitos (100%), Diarrea, Dolor abdominal Palidez y letargo
TIEMPO INGESTA- INICIO SÍNTOMAS	60 min (52-120 min)	120 min (60-120 min)	3h (1-11h)	3 min- 6.5h Media:2.8h Mediana: 2h	Media: 137 min (60-240 min)
DURACIÓN EPISODIOS	120 min (60-225 min)	8h (5.7-10.5h)	3h (47 min - 27h)	Media: 9.4h Mediana: 4h	
ALIMENTOS DESENCADENANTES	Mariscos (crustáceos y moluscos) y huevo	Crustáceos (60%), pescado (48%) Cefalópodos y bivalvos (20%)	Marisco (65%) Lácteos (20%) Trigo (20%) Huevo (11%)	Crustáceos (100%) Camarón, langosta, cangrejos	Mariscos bivalvos Pescados Crustáceos Huevos Otros
MÚLTIPLES DESENCADENANTES (%)	16.1	40	30	63	17.9 (=grupo) 7.1% (≠ grupo)
EPISODIOS PREVIOS AL DIAGNÓSTICO	2	8 (5-10)	3 (2-7)	Media: 5 mediana: 3 (2-12.5)	6 (3-10)
TIEMPO PRIMER EPISODIO-DIAGNÓSTICO	3 años	8 años	Media: 3.59 años Mediana: 1 año	Mediana: 10 años	Media: 7 años
ANTECEDENTES DE ATOPIA (%)	52	72	35	15.8	50

Tabla 6. Comparación series de casos de FPIES en adultos. Fuente propia.

11 CONCLUSIONES

La FPIES existe en la edad adulta y podría considerarse un fenotipo diferente de la misma patología descrita en la edad pediátrica.

Los criterios diagnósticos deben ser validados en adultos comparándolos con el “gold estándar” diagnóstico (PEOC), para que puedan ser utilizados de forma homogénea.

El fenotipo adulto parece cursar con reacciones menos severas incluso tras muchos años de tolerancia del alimento, pero la posterior adquisición de tolerancia es más tardía.

Las principales diferencias entre la edad infantil y adulta parecen ser el sexo predominante, los alimentos más frecuentemente implicados y el tiempo de tolerancia.

Son necesarios futuros estudios que nos amplíen el conocimiento en esta patología y sus distintos fenotipos, como estudios de prevalencia, mayor conocimiento sobre factores de riesgo y sobre todo la posibilidad de mejorar el diagnóstico con el uso de algún biomarcador, así como posibles estrategias para facilitar la adquisición de tolerancia sobre todo en alimentos básicos de la dieta de nuestra zona.

12 BIBLIOGRAFÍA

1. Food Allergy. World Allergy Organization [Internet]. [citado 29 de Diciembre de 2020]. Disponible en: <https://www.worldallergy.org/education-and-programs/education/allergic-disease-resource-center/professionals/food-allergy>.
2. Rona RJ, Keil T, Summers C, Gislason D, Zuidmeer L, Sodergren E, et al. The prevalence of food allergy: A meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120(3):638–46.
3. Sabra A, Bellanti JA, Rais JM, Castro HJ, Sabra S. IgE and non-IgE food allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2003;90:71-76.
4. Cianferoni A, Spergel JM. Food allergy: review, classification and diagnosis. *Allergol Int*. 2009;58:457-66.
5. Ojeda PM, Sastre J, Olaguibel JM, Chivato T. Alergológica 2015: A national survey on allergic diseases in the adult Spanish population. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2018;28(3):151–164.
6. Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy: A review and update on epidemiology, pathogenesis, diagnosis, prevention, and management. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141(1):41–58.
7. Gryboski JD. Gastrointestinal milk allergy in infants. *Pediatrics*. 1967;40(3):354-62.
8. Powell GK. Enterocolitis in low-birth-weight infants associated with milk and soy protein intolerance. *J Pediatr*. 1976;88(5):840–4.
9. OMS, España. eCIE-Maps-CIE-10-ES Diagnósticos [Internet]. Instituto de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. 2018 [citado 4 Enero 2021]. Disponible en: https://eciemaps.mscbs.gob.es/ecieMaps/browser/index_10_mc.html.
10. 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;139:1111-1126.

11. 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):647-653.
12. Ludman S, Harmon M, Whiting D, du Toit G. Clinical presentation and referral characteristics of food protein-induced enterocolitis syndrome in the United Kingdom. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2014;113(3):290-4.
13. Sopo SM, Giorgio V, Dello Iacono I, Novembre E, Mori F, Onesimo R. A multicentre retrospective study of 66 Italian children with food protein-induced enterocolitis syndrome: different management for different phenotypes. *Clin Exp Allergy.* 2012;42(8):1257-65.
14. Alonso SB, Ezquiaga JG, Berzal PT, Tardón SD, San José M, 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;143:430-3.
15. Mehr S, Frith K, Barnes E, Campbell D, Allen K. Food protein-induced enterocolitis syndrome in Australia: A population-based study, 2012-2014. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;140(5):1323-30.
16. Cianferoni A. Food Protein Induced Enterocolitis (FPIES) Epidemiology. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2021;126(5):469-477.
17. Fernandes BN, Boyle RJ, Gore C, Simpson A, Custovic A. Food protein-induced enterocolitis syndrome can occur in adults. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;130:1199-200.
18. Leonard SA, Pecora V, Fiocchi AG, Nowak-Węgrzyn A. Food protein-induced enterocolitis syndrome: A review of the new guidelines. *World Allergy Organ J.* 2018;11(1):4.
19. Prematta TR. Food Protein Induced Enterocolitis Syndrome: Is there a genetic predisposition? *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2009;103:A122.
20. Agyemang A, Nowak-Węgrzyn A. Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome: a Comprehensive Review. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2019;57(2):261-271.
21. Nowak-Węgrzyn A, Jarocka-Cyrta E, Moschione Castro A. Food protein-induced Enterocolitis Syndrome. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2017; 27(1):1-18.

22. 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):512-515.
23. Pérez Ajami RI, Carrión Sari SK, Aliaga Mazas Y, Calvo JB, Guallar Abadía MI. Nuestra experiencia en enterocolitis inducida por proteínas de la dieta en la consulta de alergología pediátrica. *An Pediatr.* 2020;92(6):345–50.
24. Vila L, García V, Rial MJ, Novoa E, Cacharron T. Fish is a major trigger of solid food protein-induced enterocolitis syndrome in Spanish children. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2015;3(4):621-3.
25. Nowak-Węgrzyn A, Sampson HA, Wood RA, Sicherer SH. Food protein-induced enterocolitis syndrome caused by solid food proteins. *Pediatrics.* 2003;111:829-35.
26. Vila Sexto L. Latest insights on food protein–induced enterocolitis syndrome: An emerging medical condition. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2018;28(1):13-23.
27. Ruffner MA, Wang KY, Dudley JW, Cianferoni A, Grundmeier RW, Spergel JM, et al. Elevated Atopic Comorbidity in Patients with Food Protein–Induced Enterocolitis. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020 Mar;8(3):1039-1046.
28. Goswami R, Blazquez AB, Kosoy R, Rahman A, Nowak-Węgrzyn A, Berin MC. Systemic innate immune activation in food protein–induced enterocolitis syndrome. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;139(6):1885-96.
29. McDonald PJ, Goldblum RM, Van Sickle GJ, Powell GK. Food protein–induced enterocolitis: Altered antibody response to ingested antigen. *Pediatric Research.* 1984;18:751-755.
30. Konstantinou G, Bencharitiwong R, Grishin A, Caubet JC, Bardina L, Sicherer SH, et al. The role of casein-specific IgA and TGF- β in children with food protein-induced enterocolitis syndrome to milk. *Pediatr Allergy Immunol.* 2015;25:651-6.
31. Caubet JC, Bencharitiwong R, Ross A, Sampson HA, Berin MC, Nowak-Węgrzyn A. Humoral and cellular responses to casein in patients with food protein–induced enterocolitis to cow’s milk. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;139(2):572-83.

32. González-Delgado P, Caparrós E, Moreno MV, Clemente F, Flores E, Velásquez L, et al. Clinical and immunological characteristics of a pediatric population with food protein-induced enterocolitis syndrome (FPIES) to fish. *Pediatric Allergy and Immunology*. 2016; 27 :269-75.
33. Kimura M, Shimomura M, Morishita H, Meguro T, Seto S. Serum C-reactive protein in food protein-induced enterocolitis syndrome versus food protein-induced proctocolitis in Japan. *Pediatr Int*. 2016;58(9):836-41.
34. Shimomura M, Ito Y, Tanaka H, Meguro T, Kimura M. Increased serum cortisol on oral food challenge in infants with food protein-induced enterocolitis syndrome. *Pediatr Int*. 2018 Jan;60(1):13-18.
35. Fontaine JL, Navarro J. Small intestinal biopsy in cow's milk protein allergy in infancy. *Arch Dis Child*. 1975;50(5):357-62.
36. Nagata S, Yamashiro Y, Ohtsuka Y, Shioya T, Oguchi S, Shimizu T, et al. Quantitative Analysis and Immunohistochemical Studies on Small Intestinal Mucosa of Food-Sensitive Enteropathy. *J. Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1995;20(1):44-8.
37. Caubet JC, Nowak-Węgrzyn A. Current understanding of the immune mechanisms of food protein-induced enterocolitis syndrome. *Expert Rev Clin Immunol*. 2011;7(3):317-27.
38. Khan S. Testing for fecal calprotectin in food protein-induced enterocolitis syndrome. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2018;28(4):287-288.
39. Berin MC. Immunopathophysiology of food protein-induced enterocolitis syndrome. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135(5):1108-13.
40. Mennini M, Fierro V, di Nardo G, Pecora V, Fiocchi A. Microbiota in non-IgE-mediated food allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2020;20(3):323-328.
41. 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;134:382-9.
42. Ruffner MA, Ruymann K, Barni S, Cianferoni A, Brown-Whitehorn T, Spergel JM. Food protein-induced enterocolitis syndrome: Insights from review of a large referral population. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2013;1:343-9.

43. Sicherer SH, Eigenmann PA, Sampson HA. Clinical features of food protein-induced enterocolitis syndrome. *J Pediatr*. 1998;133:214-219.
44. Díaz JJ, Espín B, Segarra O, Domínguez-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(2):232-236.
45. Zubrinich C, Hew M, O’Hehir R. Egg provoked food protein-induced enterocolitis-like syndrome in an adult. *Clin Case Rep*. 2016;4(9):899-901.
46. Malin SW, Lutfi R, Friedman ML, Teagarden AM. Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome Causing Hypovolemic Shock and Methemoglobinemi. *Case Rep Crit Care*. 2018;1-4.
47. Mane SK, Bahna SL. Clinical manifestations of food protein-induced enterocolitis syndrome. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2014;14(3):217-21.
48. Infante S, Albéndiz-Gutiérrez VJ, Alvarez-Perea A, Cabrera-Freitag P, Morales-Cabeza C, Fuentes-Aparicio V, et al. Chronic food protein–induced enterocolitis syndrome due to solid food. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8(6):2077–8.
49. Barni S, Vazquez-Ortiz M, Giovannini M, Liccioli G, Sarti L, Cianferoni A, et al. Diagnosing food protein-induced enterocolitis syndrome. *Clin Exp Allergy*. 2021;51(1):14–28.
50. Infante S, Pérez-Pallisé E, Skrabski F, Cabrera-Freitag P, Morales-Cabeza C, Fuentes-Aparicio V, et al. Poor prognosis of food protein–induced enterocolitis syndrome to fish. *Pediatr Allergy Immunol*. 2021;32(3):560-565.
51. Hwang JB, Sohn SM, Kim AS. Prospective follow-up oral food challenge in food protein-induced enterocolitis syndrome. *Arch Dis Child*. 2009;94(6):425-8.
52. Vazquez-Ortiz M, Argiz L, Machinena A, Echeverria L, Blasco C, Prieto A, et al. Diagnostic criteria for acute FPIES: What are we missing?. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8(5):1717-20.
53. Lee E, Campbell DE, Barnes EH, Mehr SS. Resolution of acute food protein-induced enterocolitis syndrome in children. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017;5(2):486-488.

54. Sopo SM, Bersani G, Fantacci C, Romano A, Monaco S. Diagnostic criteria for acute food protein-induced enterocolitis syndrome. Is the work in progress? *Allergol Immunopathol.* 2018;46(6):607–11.
55. Leonard SA, Nowak-Węgrzyn A. Clinical diagnosis and management of food protein-induced enterocolitis syndrome. *Curr Opin Pediatr.* 2012;24(6):739-45.
56. Sopo SM, Gelsomino M, Rivetti S, Del Vescovo E. Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome: Proposals for New Definitions. *Medicina (Kaunas).* 2019;55(6):216.
57. Leonard SA, Nowak-Węgrzyn A. Food protein-induced enterocolitis syndrome: an update on natural history and review of management. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2011;107(2):95–101.
58. Pecora V, Prencipe G, Valluzzi R, Dahdah L, Insalaco A, Cianferoni A, et al. Inflammatory events during food protein-induced enterocolitis syndrome reactions. *Pediatr Allergy Immunol.* 2017;28(5):464-470.
59. Mehr S, Kakakios AM, Frith K, Kemp AS. Food protein-induced enterocolitis syndrome: 16-year experience. *Pediatrics.* 2009;123(3):459–464.
60. Hwang JB, Song JY, Yu NK, Sang PK, Suh S il, Kam S, et al. The significance of gastric juice analysis for a positive challenge by a standard oral challenge test in typical cow's milk protein-induced enterocolitis. *J Korean Med.* 2008;23(2):251–5.
61. Lee E, Barnes EH, Mehr S, Campbell DE. Differentiating Acute Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome From Its Mimics: A Comparison of Clinical Features and Routine Laboratory Biomarkers. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019;7(2):471-478.
62. Ribeiro A, Moreira D, Costa C, Pinto Pais I. Food protein-induced enterocolitis syndrome: A challenging diagnosis. *BMJ Case Rep.* 2018.
63. Dupont C. Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome and Proctocolitis. *Ann Nutr Metab.* 2018;73(4):8-16.
64. Wolfe JL, Aceves SS. Gastrointestinal Manifestations of Food Allergies. *Pediatr Clin North Am.* 201;58(2):389-405.
65. Fiocchi A, Dionisi-Vici C, Cotugno G, Koch P, Dahdah L. Fruit-induced FPIES masquerading as hereditary fructose intolerance. *Pediatrics.* 2014;134(2):602-5.

66. Wang KY, Lee J, Cianferoni A, Ruffner MA, Dean A, Molleston JM, et al. Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome Food Challenges: Experience from a Large Referral Center. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019;7(2):444-450.
67. Nowak-Węgrzyn A, Assa'ad AH, Bahna SL, Bock SA, Sicherer SH, Teuber SS. Work Group report: Oral food challenge testing. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;123:365-83.
68. Infante S, Marco-Martín G, Zubeldia JM, Fuentes-Aparicio V, Alvarez-Perea A, Cabrera-Freitag P, et al. Oral food challenge in food protein-induced enterocolitis syndrome by fish: Is there any room for improvement? *Int Arch Allergy Immunol.* 2019;179(3):215-220.
69. 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.
70. Leonard SA, Nowak-Węgrzyn A. Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome. *Pediatr Clin North Am.* 2015;62(6):1463-77.
71. Miceli Sopo S, Battista A, Greco M, Monaco S. Ondansetron for food protein-induced enterocolitis syndrome. *Int Arch Allergy Immunol.* 2014;164(2):137-9.
72. Holbrook T, Keet CA, Frischmeyer-Guerrero PA, Wood RA. Use of ondansetron for food protein-induced enterocolitis syndrome. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;132(5):1219-20.
73. Miceli Sopo S, Bersani G, Monaco S, Cerchiara G, Lee E, Campbell D, Mehr S. Ondansetron in acute food protein-induced enterocolitis syndrome, a retrospective case-control study. *Allergy.* 2017;72(4):545-551.
74. Le S, de Boissieu D, Garcelon N, Lageix F, Bodilis H, Branellec A, et al. Efficacy of oral ondansetron in acute FPIES: A case series of 6 patients. *Allergy.* 2020;75(11):2949-51.
75. Nowak-Węgrzyn A, Berin MC, Mehr S. Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020;8(1):24-35.
76. Leonard SA, Sopo SM, Baker MG, Fiocchi A, Wood RA, Nowak-Węgrzyn A. Management of acute food protein-induced enterocolitis syndrome emergencies at home and in a medical facility. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2021;126(5):482-488.

77. Miceli Sopo S, Romano A, Bersani G, Fantacci C, Badina L, Longo G, et al. Cooking influence in tolerance acquisition in egg-induced Acute Food Protein enterocolitis syndrome. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2019;47(3):221-226.
78. Miceli Sopo S, Dello Iacono I, Greco M, Monti G. Clinical management of food protein-induced enterocolitis syndrome. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2014;14(3):240-245.
79. Infante S, Marco-Martín G, Sánchez-Domínguez M, Rodríguez-Fernández A, Fuentes-Aparicio V, Alvarez-Perea A, et al. Food protein-induced enterocolitis syndrome by fish: Not necessarily a restricted diet. *Allergy*. 2018;73(3):728-732.
80. Ntoumpara M, Sotiriadou F, Fotoulaki M. Acute-on-chronic food protein-induced enterocolitis syndrome in an exclusively breast-fed infant. *Clin Case Rep*. 2018;7(1):71-73.
81. Tan JA, Smith WB. Non-IgE-mediated gastrointestinal food hypersensitivity syndrome in adults. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2014;2(3):355-357.
82. Gonzalez-Delgado P, Caparrós E, Moreno MV, Cueva B, Fernández J. Food protein-induced enterocolitis-like syndrome in a population of adolescents and adults caused by seafood. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7(2):670-2.
83. Du Y, Nowak-Węgrzyn A, Vadas P. FPIES in adults. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2018;121(6):736-8.
84. Li DH, Wong-Pack A, Macikunas AL, Kim H. Adults with possible food protein-induced enterocolitis syndrome with crustacean ingestion. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2020;16(1):1-5.
85. Gonzalez-Delgado P, Ruano-Zaragoza M, Gutierrez A, Lopez F, Fernandez J. Chronic adult food protein-induced enterocolitis syndrome. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2020;125(6):716-7.
86. Vazquez-Ortiz M, Infante S. Diagnostic criteria for food protein-induced enterocolitis syndrome: Can we do better? *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2021;9-10.
87. Garcia MR, Jimenez-Diaz F. Food protein-induced enterocolitis syndrome (FPIES): our experience. *J Allergy Clin Immunol*. 2012; 129(2):AB34.

13. ANEXOS

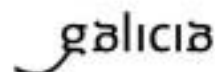
Anexo 1: Aprobación Comité Territorial de Ética de la Investigación de A Coruña – Ferrol.



XUNTA DE GALICIA
CONSELLERÍA DE SANIDADE



SERVIZO
GALEGO
de SAÚDE



DICTAMEN DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN DE A CORUÑA - FERROL

Natalia Cal Purniños, Secretaria del Comité de Ética de la Investigación de A Coruña-Ferrol

CERTIFICA:

Que este Comité evaluó en su reunión del día 24/05/2021 el estudio:

Título: Síndrome de Enterocolitis inducido por proteínas de alimentos la dieta: características clínicas de una serie de pacientes adultos del Área Sanitaria de Ferrol

Versión: v 04 de mayo de 2021

Promotor/a: Vanesa García Paz

Investigador/a: Vanesa García Paz

Código de Registro: 2021/115

Y que este Comité, tomando en consideración la pertinencia del estudio, el conocimiento disponible, los requisitos éticos, metodológicos y legales exigibles a los estudios de investigación con seres humanos, sus muestras o registro y los Procedimientos Normalizados de Trabajo del Comité, emite un dictamen **FAVORABLE** para la realización del citado estudio.

Documento accesible digitalmente por:
Natalia Cal Purniños 5067052021115141
<https://sede.xunta.gal/ver/validacion/8400-8404-82481-0140-11033-20400-0000-0112-0001-00>



Anexo 2:

INDICE TABLAS

Tabla 1	Edad de tolerancia según los diferentes estudios	15
Tabla 2	Criterios diagnósticos FPIES agudo (Nowak et al.)	16
Tabla 3	Manejo agudo y a largo plazo	21
Tabla 4	Cronograma y plan de trabajo	32
Tabla 5	Resultados	35
Tabla 6	Comparación series de casos de FPIES en adultos	43

INDICE FIGURAS

Figura 1	Nuevo protocolo PEOC	20
Figura 2	Calculadora de tamaño muestral GRANMO-IMIM	29
Figura 3	Calculadora Servicio Epidemiología y Bioestadística CHUAC	30
Figura 4	Alimentos implicados (resultados)	34
Figura 5	Bivalvos implicados (resultados)	34

INDICE IMÁGENES

Imagen 1	FPIES: alimentos más frecuentemente implicados	12
Imagen 2	El marisco es el principal desencadenante las series de adultos	39