

# PROTOCOLO

## ACTUACION ANTE LA ALERGIA A LA PROTEÍNA DE LA LECHE DE VACA



### REUNIÓN CONJUNTA CON ATENCIÓN PRIMARIA Y PEDIATRÍA HOSPITALARIA NOVIEMBRE 2024

Fecha de elaboración: Noviembre 2024

Fecha de actualización:

Fecha prevista de revisión: 2 años (o actualización previa relevante)

Nivel de aplicación: Primaria

Autores: Dr. Clemente/Dra. Murillo. Colaboración Dr. Moral

Versión web:



infantil **H G U A**



## DESCRIPCION

La alergia a las proteínas de la leche de vaca, APLV, es una reacción adversa (no deseada) de origen inmunológico frente a las proteínas de la leche.

Es la alergia alimentaria más frecuente en menores de 1 año.

## ETIOPATOLOGÍA

Los alérgenos son las proteínas. El primer grupo incluye las tres principales: la caseína, la alfa-lactoalbúmina, y la beta-lactoglobulina. Están en la leche líquida y en todos sus derivados, pero no en la carne de vacuno.

El segundo grupo incluye: la seroalbúmina o albúmina sérica bovina, la lactoferrina, diversas inmunoglobulinas, y otras. Estas proteínas están tanto en la leche líquida como en la carne de vacuno.

Se puede tener alergia a una sola proteína o a varias.

En base a la reacción inmune implicada, se distinguen **tres tipos de APLV**:

- **Mediado por inmunoglobulina E (IgE)**. (Hipersensibilidad tipo I) Tras la exposición al alérgeno, el individuo se sensibiliza y produce anticuerpos específicos (las IgE específicas), expresadas contra algunas fracciones proteicas de la leche. Tras una segunda exposición, el antígeno se fija a las IgE y se desencadena una respuesta, de diversa magnitud clínica, denominada reacción alérgica. La sensibilización se suele producir por paso de proteína a través de la secreción de leche materna
- **No mediada por IgE**. Reguladas por un mecanismo inmune todavía no aclarado.
- **Trastorno mixto**: Incluye ambos mecanismos

## DIAGNÓSTICO APLV

El diagnóstico se establece mediante una **historia clínica detallada y una prueba de exclusión-provocación**. La primera sirve de base para sospechar su existencia mientras que la segunda es obligatoria para establecer un diagnóstico de certeza.

La historia clínica debe incluir: antecedentes familiares de atopia, síntomas, la edad al comienzo de los síntomas, el tiempo transcurrido entre la ingesta de leche y la aparición de los síntomas, la clínica, si han existido cofactores (fiebre, infecciones...) tratamientos farmacológicos previos y una historia dietética completa.

## HISTORIA CLÍNICA: SÍNTOMAS DE SOSPECHA

### Mediada por IgE:

- Suelen ser de **carácter inmediato (en menos de 1 hora)** desde la ingesta).
- Las manifestaciones suelen ser predominantemente **cutáneas o respiratorias**
- Cutáneo-mucosas (las más comunes):
  - Urticaria
  - Angioedema
- Respiratorias:
  - Rinitis
  - Broncoespasmo

Se incluye aquí también la forma más grave de presentación: **anafilaxia**

### No mediada por IgE:

- Suelen ser de **carácter larvado (horas o días de evolución)** y pueden hacerse crónicos.
- Cuadros clínicos digestivos relacionados con la APLV no mediada por IgE:
  - **Proctocolitis Alérgica:** Más común en lactantes menores de seis meses. El síntoma principal y diagnóstico **es sangre y moco en las heces**, sin afectación del estado general ni fallo de medro
  - **Enteropatía Sensible a PLV:** Presenta síntomas como **diarrea crónica** y vómitos, a veces difíciles de distinguir de un síndrome postenteritis. Presentan también rechazo de tomas, afectación del estado nutricional y **fallo de medro**. El síntoma principal es la alteración del ritmo intestinal
  - **FPIES (Síndrome de Enterocolitis Inducido por Proteínas):** Puede ser agudo o crónico.
    - Agudo: **vómitos abundantes y repetidos entre 1 a 4 horas después de la ingesta** con afectación sistémica y alteraciones hidroelectrolíticas (situación **shock-like** en las formas más graves). Síntomas se resuelven 24 horas después de la ingesta. Asocian fallo de medro y alteración nutricional
    - Crónico: principalmente en niños menores de 4 meses con ingestión repetida de fórmulas con PLV. Los síntomas son vómitos intermitentes, diarrea crónica y afectación nutricional. Típicamente **tras un periodo de exclusión, si se reintroduce se produce un FPIES agudo**.

- Además, debe considerarse este diagnóstico en lactantes con **síntomas gastrointestinales persistentes de carácter leve que no responden a medidas terapéuticas** habituales. La existencia concomitante de manifestaciones cutáneas o respiratorias sugestivas de atopia aumentará la sospecha clínica. Recientemente se ha propuesto un sistema de puntuación, denominado **CoMISS**, que cuantifica la intensidad y frecuencia de los síntomas, proponiendo que en los casos que alcanzan una determinada puntuación se considere la posibilidad de una APLV.

## PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

**Si se sospecha de alergia mediada por IgE** o se tienen dudas del mecanismo inmune, las pruebas de **determinación de IgE específica en sangre** y sus fracciones proteicas y las **pruebas cutáneas (prick test)** son de utilidad para el diagnóstico.

**Si se sospecha alergia no mediada por IgE no sería necesario** realizar pruebas complementarias, pues no han demostrado su utilidad.

En lactantes con FPIES se describen con frecuencia alteraciones bioquímicas (elevación de la proteína C reactiva y en la forma crónica hipoalbuminemia) y hematológicas (leucocitosis con neutrofilia y trombocitosis y en la forma crónica además grado variable de anemia y eosinofilia). También se ha observado acidosis metabólica y metahemoglobinemia tanto en el FPIES agudo como en el crónico.

## PRUEBA DE EXCLUSIÓN-PROVOCACIÓN

Consiste en

1. **Excluir la PLV** de la dieta durante un periodo menor de 6 semanas, idealmente **4 semanas** (prueba de exclusión)
2. **Comprobar la resolución de los síntomas**
3. **Volver a introducir la PLV** de forma controlada (prueba de provocación)

En cuanto a la exclusión:

- Si mientras recibía LM exclusiva estaba asintomático, pero desarrolla síntomas de alergia una vez que inicia la alimentación con fórmula **NO** sería necesario la instauración de dieta de **exclusión en la madre**
- Si el desarrollo de la APLV fue mientras estaba con LM exclusiva **SÍ** se recomienda la **exclusión** en la madre.

**La mejoría tras la prueba de exclusión se presenta tras un periodo variable** de tiempo, habiendo de tener en cuenta:

- En las formas agudas de **FPIES y en caso de vómitos: 1 a 5 días**

- Si los síntomas son **eccema o sangrado digestivo: 1-2 semanas**
- Si los síntomas son **estreñimiento, diarrea y/o afectación del estado nutricional: 2-4 semanas**
- En **lactantes alimentados exclusivamente con lactancia materna** la proteína puede continuar eliminándose hasta 7-10 días después de la eliminación, la **resolución de la clínica puede no ser inmediata, aunque sí se evidenciará una disminución gradual** de la intensidad de los síntomas.

La **prueba de provocación** dependerá del tipo de alimentación que realice el lactante y de la sintomatología inicial.

#### Sintomatología inicial:

- **Proctocolitis, RGE, cólico, estreñimiento y otros trastornos digestivos leves:** la prueba de provocación puede efectuarse en **domicilio** bajo supervisión del pediatra de atención primaria
- **Sintomatología inmediata, dermatitis atópica grave, FPIES, enteropatías moderadas/graves** o cuando se sospeche un **mecanismo mediado por IgE** (bien por la clínica o porque el periodo de latencia entre la ingesta y la aparición de la clínica sea menor a 2 horas): la prueba de provocación se realizará siempre en un centro **hospitalario**.

#### Tipo de alimentación:

- Lactancia materna exclusiva: incorporar **primero** progresivamente los lácteos en a **dieta de la madre** y **posteriormente** en la dieta del +-.
- Fórmula adaptada: administrar directamente pequeñas cantidades de PLV siendo la forma más fácil de realizarlo mediante la sustitución gradual de las medidas de la fórmula para preparar el biberón. Es recomendable usar **fórmulas sin lactosa** para evitar que ésta sea un factor de confusión.

#### Recomendaciones para realizar la prueba en domicilio

- En niños **alimentados con lactancia artificial:** sustituir cada día una medida de fórmula especial por una de fórmula de lactantes en al menos dos de las tomas. Si no hay síntomas, una vez completado el cambio en esas dos tomas, se podrá sustituir cada día un biberón de fórmula especial por uno de fórmula de lactantes hasta completar totalmente la reintroducción.
- En niños **alimentados con LM:** reintroducir leche de vaca y derivados en la dieta materna (comenzar con 1 toma de leche o derivado lácteo al día la primera semana y, en caso de no presentar síntomas, aumentar progresivamente la cantidad de lácteos en la dieta).

En caso de **reaparecer la sintomatología** sospechosa de APLV durante la prueba, **se deberá suspender la administración de PLV y se tendrá el diagnóstico de APLV.**

**No debe introducirse otro alimento nuevo en la dieta mientras se está**

## efectuando la prueba de provocación

**No debe realizarse si presenta un cuadro infeccioso.**

### Metodología en centro hospitalario

Es una metodología similar a la empleada en domicilio, salvo por observación hospitalaria. En caso de tolerancia, continuar en domicilio con una toma al día de 150-200 ml de fórmula o leche de vaca durante 2 semanas. Posteriormente, si no aparece sintomatología adversa relacionada, liberar progresivamente la dieta.

En caso de FPIES es prioritario el mantenimiento de la volemia.

- En casos leves: hidratación oral con LM o con solución de rehidratación oral
- En casos moderados/graves: sueroterapia (suero fisiológico 0,9%: 20 ml/kg)

Medicación que puede ser necesaria si nuevo episodio con la provocación:

- Metilprednisolona\* 1 mg/kg (máximo: 60-80 mg/dosis)
- Ondansetron\*\* (en mayores de 6 meses) 0,15 mg/kg/dosis (máximo 8 mg/dosis)

### TRATAMIENTO

Una vez realizado el diagnóstico de certeza de APLV, debe instaurarse una **dieta exenta de proteínas de leche de vaca**. Las leches de otros mamíferos no son exactamente iguales, pero algunas son muy parecidas a las de la vaca, y por tanto se deben evitar.

(No es necesario eliminar de la dieta la carne de vacuno cocinada. Tampoco es necesaria la evitación de los productos etiquetados como “pueden contener trazas” si el niño los tolera).

Como novedad, según la Instrucción 4/2024/GAS de la Comunitat Valenciana en la indicación para la intolerancia o alergia a la proteína de la leche de vaca en lactantes (hasta 2 años, si existe compromiso nutricional), la **prescripción podrá realizarla el pediatra de atención primaria para el periodo de seis meses**, pudiendo prolongarlo si es necesario.

La recomendación para los lactantes afectados de APLV es seguir con lactancia materna el tiempo que sea posible.

- **En casos graves (hipoproteinemia, anemia, eccema grave y/o fallo de medro grave) con LM exclusiva**, se podría recomendar un periodo de alimentación con **fórmula elemental** mientras la madre inicia la dieta exenta de lácteos y se extrae la leche, para permitir que el lactante se estabilice, reiniciando posteriormente la LM

En el caso de lactancia artificial:

- **Primera opción: Fórmulas de leche de vaca extensamente hidrolizadas.** En general son bien toleradas. En situaciones de enteropatía que afecten el estado nutricional del lactante, se considerará la necesidad de utilizar fórmulas enriquecidas con triglicéridos de cadena media.
- **Otras alternativas:** Hidrolizados de soja, arroz y fórmulas elementales.
  - La **soja** no presenta reactividad cruzada con las proteínas de la leche de vaca. Sin embargo, existen preocupaciones sobre su contenido en fitatos, la baja biodisponibilidad de los minerales que aporta y la presencia de fitoestrógenos como las isoflavonas. Además, se ha reportado una alta tasa de reacción cruzada a la soja en lactantes con APLV, especialmente en aquellos menores de 6 meses, por lo que la ESPGHAN **desaconseja** su uso en esa franja de edad. También desaconseja su **uso en prematuros y en lactantes con insuficiencia renal.**
  - **Hidrolizados parciales de arroz:** Tienen un menor valor biológico y son suplementados con lisina, treonina, triptófano y arginina. Pueden ser una opción para lactantes **menores de 6 meses y también para familias veganas.**
  - **Fórmulas elementales:** Se consideran como segunda opción para los casos de APLV mediada por IgE que no toleran las fórmulas hidrolizadas, debido a su alto costo, menor palatabilidad y mayor osmolaridad. Las fórmulas basadas en aminoácidos libres son la primera opción terapéutica en las formas más graves o con afectación nutricional. Se ha sugerido su uso como **primera opción** en casos de **alergias alimentarias múltiples, eccema severo** en lactantes alimentados exclusivamente con leche materna o en casos de **sangrado rectal significativo** que comprometa la estabilidad hemodinámica.

En el mercado hay una amplia variedad de **bebidas de origen vegetal**, elaboradas a partir de soja, arroz, avena, quinoa, chufa y frutos secos como almendras y avellanas. A diferencia de las fórmulas vegetales diseñadas específicamente para lactantes, estos productos suelen tener un bajo valor nutricional, así como un contenido proteico y energético reducido. **No deben considerarse como un reemplazo de la leche de vaca**, aunque pueden incluirse en una dieta variada para niños mayores de dos años.

El enfoque terapéutico para la APLV no debe limitarse únicamente a la eliminación de la proteína de la leche de vaca (PLV), sino que también debe garantizar la prescripción de una dieta equilibrada que no presente deficiencias nutricionales. En los casos más complicados, como malnutrición, alergias alimentarias múltiples, síntomas graves o problemas asociados, es recomendable que la dieta sea supervisada por un dietista o nutricionista con experiencia en alergias alimentarias. Para las madres lactantes que restringen la leche, esto puede afectar la ingesta de varios nutrientes, especialmente la vitamina D y el calcio. Según las guías de NICE, se sugiere la **suplementación de 1 g/día de calcio y 10 µg de vitamina D (equivalente a 400 UI/día)**, aunque una dosis de 600 UI/día podría ser más apropiada en nuestro contexto.

## SEGUIMIENTO

### Propuesta de derivación:

**Si la sospecha es de alergia** (mediada por IgE o no mediada por IgE) la derivación debería realizarse **preferentemente hacia la Unidad de Alergología Pediátrica.**

Por el contrario, cuando la sospecha es de un **problema gastrointestinal**, sin relación directa con la toma de algún alimento (excepto el gluten) la derivación debería realizarse hacia **la Unidad de Gastroenterología Pediátrica.** En estos casos destaca la presencia de signos de **malabsorción intestinal** (desmedro, desnutrición, diarrea crónica...) **o de inflamación del tubo digestivo** (vómitos intermitentes, diarrea mucosa o sanguinolenta...) **que no se relacionan claramente con la toma de algún alimento concreto.**

### Cuando plantearse la tolerancia a PLV:

Las **formas leves de RGE, cólico, estreñimiento y proctocolitis** pueden desarrollar tolerancia precozmente, en torno a **3-6 meses**, se podría plantear entonces.

El **FPIES** es el que la desarrolla más y en el que se debe **demorar más** su indicación.

En los pacientes en los que a lo largo del seguimiento se evidencie el desarrollo de un mecanismo IgE puede utilizarse adicionalmente la magnitud y la evolución del prick test o la IgE específica en sangre para decidir el momento en el que se lleve a cabo la prueba de adquisición de tolerancia.

La Inmunoterapia oral o inducción de tolerancia oral (ITO) consiste en administrar dosis diarias que se aumentan progresivamente hasta una dosis de mantenimiento que se mantendrá un tiempo prolongado, a la vez que se va introduciendo una dieta libre de lácteos (guiada). Debe realizarse en centros de referencia y tiene muy buenos resultados.

**En casos de respuesta desfavorable a la reintroducción de las PLV, la adquisición de tolerancia debe reevaluarse periódicamente cada 6-12 meses** bajo supervisión médica

En los casos de APLV-no IgE con sintomatología leve o moderada se considera que existe poco riesgo de desarrollar complicaciones importantes con la prueba de adquisición de tolerancia por lo que esta puede llevarse a cabo bajo control pediátrico en domicilio. No obstante, algunas situaciones como la existencia de manifestaciones de atopia o antecedentes de presentar síntomas en las primeras dos horas tras el contacto con PLV pueden suponer un mayor riesgo de desarrollo con el tiempo de un mecanismo IgE por lo que es recomendable el control en medio hospitalario durante las primeras horas de contacto con PLV.

En los casos graves, FPIES y en aquellos en los que se constata sensibilización mediante IgE específica/prick test frente a PLV, siempre debe hacerse la prueba de adquisición de tolerancia en medio hospitalario.

Otros factores para tener en cuenta durante el seguimiento:

NO se recomienda la prescripción de autoinyectables de adrenalina en niños con FPIES; se suelen reservar para niños con alergia IgE mediada graves. Tampoco se deben modificar las recomendaciones vacunales en niños con APLV

**No se recomienda retrasar la introducción en la dieta de otros alimentos** potencialmente alergizantes como trigo, pescado y huevo. Por el contrario, estudios recientes señalan que la introducción tardía de estos alimentos podría asociarse a un incremento de la alergia a los mismos y que la introducción a partir de los 4 meses de edad de alérgenos alimentarios en la dieta infantil podría prevenir el desarrollo de alergia a los mismos. Tampoco hay suficiente evidencia para sugerir si se debería hacer, y a qué alimentos, un estudio alergológico previo a su introducción.

Respecto al FPIES, aunque está descrito un aumento de reacciones frente a alimentos sólidos, sobre todo soja, arroz, avena y en nuestro medio el pescado, la mayoría de pacientes (65-80%) presentan el síndrome solo frente a un alimento. Las recomendaciones actuales no aconsejan retrasar en ellos la introducción de nuevos alimentos más allá de los 6 meses

## RESUMEN POR CASOS

Si sospecha de APLV mediada por IgE (síntomas inmediatos, respiratorios y cutáneos)→ Realizar pruebas cutáneas y determinación IgE. Derivar a Alergología Pediátrica

- Si pruebas positivas: Diagnóstico de APLV.
- Si pruebas negativas: Plantear prueba de provocación en medio hospitalario vs. Replantear diagnóstico

Si sospecha de APLV por proctocolitis (sangre y moco en las heces con buen estado general y sin fallo de medro)→ Realizar prueba de exclusión-provocación en domicilio

- Mejoría puede tardar 1-2 semanas
- Si prueba positiva: Diagnóstico de APLV
- Si prueba negativa: Descartar diagnóstico

Si sospecha de APLV por enteropatía (diarrea crónica con fallo de medro)→ Si sospecha afectación digestiva no clara relación con APLV, derivación a Digestivo infantil. Realizar prueba de provocación en medio hospitalario

- Mejoría puede tardar 2-4 semanas
- Si prueba positiva: Diagnóstico de APLV
- Si prueba negativa: Descartar diagnóstico

Si sospecha de APLV por FPIES (vómitos 1-4 horas después de ingesta y situación shock-like) → Prueba de exclusión-provocación en medio hospitalario. Derivar a Alergología Pediátrica

- Mejoría puede tardar 1-5 días
- Si prueba positiva: Diagnóstico de APLV
- Si prueba negativa: Descartar diagnóstico

Si sospecha de APLV por síntomas gastrointestinales leves persistentes → Prueba de provocación en domicilio

- Estreñimiento/diarrea: puede tardar hasta 2-4 semanas. Vómitos 1 a 5 días
- Si prueba positiva: Diagnóstico de APLV
- Si prueba negativa: Descartar diagnóstico

Una vez diagnóstico de APLV:

- Tratamiento

- Si lactancia materna exclusiva: exclusión lácteos en la madre y suplementación con 1 g/día de calcio y 10 F (equivalente a 400 UI/día) de vitamina D
- Si lactancia artificial:
  - Fórmula extensamente hidrolizada (1º opción)
  - Si >6 meses, no prematuro, no insuficiencia renal: plantear fórmulas de soja
  - Si forma graves con afectación nutricional, alergia alimentaria múltiple, eccema severo o sangrado rectal que compromete estabilidad hemodinámica: fórmula elemental
  - Si <6 meses familia vegana: plantear hidrolizado parcial de arroz

- Tolerancia

- APLV mediada por IgE: Inmunoterapia oral en centro de referencia
- Proctocolitis/síntomas gastrointestinales leves: probar a los 3-6 meses tras diagnóstico. Si no tolerancia, reevaluar cada 6-12 meses
- FPIES/Enteropatía: probar una vez pasados más de 6 meses tras diagnóstico. Si no tolerancia, reevaluar cada 6-12 meses