

Programa de Formación Continuada en Pediatría Extrahospitalaria

Sumario

Editorial

Pediatría Integral. Informe anual 2022 068
M.I. Hidalgo Vicario

Temas de Formación Continuada (*)


Alérgenos ambientales y prevención de las enfermedades alérgicas 071
K. Panarito Pernalette, E. Mejía Cruz

Alergia e intolerancia a la proteína de leche de vaca 081
E. Dorado Ceballos, M. Susanna Calero

Alergias alimentarias mediadas y no mediadas por IgE 091
M. Ridao Redondo

Rinoconjuntivitis alérgica 101
E.M. Macías Iglesias, S. de Arriba Méndez

Enfermedad eosinofílica del tracto esófago-gastro-intestinal 106
G. Domínguez-Ortega, N. Puente Ubierna

Disponible on-line también en inglés 

Otros temas relacionados publicados en Pediatría Integral 114

© El Rincón del Residente

Imágenes en Pediatría Clínica. Haz tu diagnóstico
10 Cosas que deberías saber sobre...
La donación de leche materna
Con el fonendo en la mochila 115

The Corner 116

© Historia de la Medicina y la Pediatría

Enfermedades pediátricas que han pasado a la historia (16): "enfermedad de la leche" en EE.UU. en el siglo XIX, denominada "temblores" en el ganado 117
M. Zafra Anta, V.M. García Nieto

© Representación del niño
en la pintura española

Bernardino Montañés y su pintura religiosa 118
J. Fleita Zaragoza

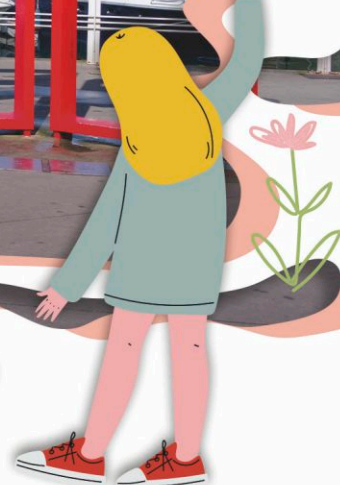
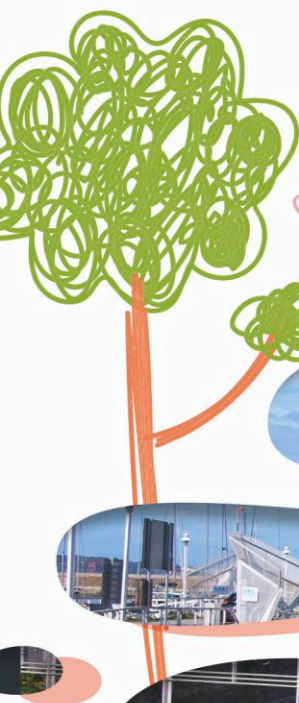
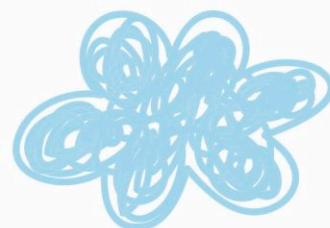
Noticias 119

37 CONGRESO NACIONAL
Sociedad Española de Pediatría
Extrahospitalaria y Atención Primaria

sepeap

19-21 OCTUBRE
Palacio de Congresos de Gijón

2023



sepeap
Sociedad Española de Pediatría
Extrahospitalaria y Atención Primaria



SOCIEDAD DE PEDIATRÍA
ASTURIAS, CANTABRIA Y CASTILLA Y LEÓN



FUNDACIÓN PRANDI
DE PEDIATRÍA EXTRAHOSPITALARIA

GRUPO PACIFICO
The power of meeting

C/ Marià Cubí 4 · Pral. 08006 Barcelona
C/ Castelló 128, 7ª planta · 28006 Madrid
congreso-sepeap@pacifico-meetings.com
www.sepeap.org



Directora Ejecutiva Executive director

M.I. Hidalgo Vicario, MD, PhD
Madrid

Subdirectores Ejecutivos Deputy Executive Directors

J. de la Flor i Brú, MD
Barcelona

T. de la Calle Cabrera, MD, PhD
Salamanca

Jefe de Redacción Managing Editor

J. Pozo Román, MD, PhD
Madrid

Consejo Editorial Editorial Board

S. Ammerman, MD
San Francisco (EE. UU.)

J. Brea del Castillo, MD, PhD
República Dominicana

J. Campistol Plana, MD, PhD
Barcelona

A. Cartón Sánchez, MD, PhD
Madrid

A. Clement Corral, MD, PhD
París (Francia)

C. Coronel Rodríguez, MD, PhD
Sevilla

M. Esquerda Areste, MD, PhD
Lérida

V. Fumadó Pérez, MD, PhD
Barcelona

M. García Boyano, MD
Madrid

V. García Nieto, MD, PhD
Canarias

F. García-Sala Viquer, MD
Valencia

A. Girard, MD, PhD
Argentina

D. Gómez de Andrés, MD, PhD
Barcelona

M. Güemes Hidalgo, MD, PhD
Madrid

J. López Ávila, MD, PhD
Salamanca

J.C. López Robledillo, MD, PhD
Madrid

F. López Sánchez, PhD
Salamanca

R. de Lucas Laguna, MD, PhD
Madrid

N. Manrique Martínez, MD, PhD
Valencia

V. Martínez Suárez, MD, PhD
Asturias

J.M. Marugán de Miguelsanz, MD, PhD
Valladolid

J.J. Menéndez Suso, MD, PhD
Madrid

P. Moleiro, MD
Portugal

F. Moraga Llop, MD, PhD
Barcelona

M.T. Muñoz Calvo, MD, PhD
Madrid

J. Naranjo, MD, PhD
Ecuador

I. Noriega Echevarría, MD, PhD
Madrid

J.A. Ortega García, MD, PhD
Murcia

J. Pellegrini Belinchón, MD, PhD
Salamanca

D. Rodríguez Álvarez, MD
Madrid

J. Rodríguez Contreras, MD, PhD
Madrid

P. Rodríguez Hernández, MD, PhD
Canarias

P. Sánchez Masqueraque, MD, PhD
Madrid

L. Sánchez Santos, MD, PhD
Santiago de Compostela

F. Santos Simarro, MD, PhD
Mallorca

T. Silber, MD, PhD
Washington (EE. UU.)

S. Walton Betancourth, MD
Londres (Inglaterra)

Traducciones al inglés English translations

M. Güemes Hidalgo, MD, PhD
Madrid

Junta Directiva de la SEPEAP

Presidente de Honor
† F. Prandi Farras

Presidente de Honor
J. del Pozo Machuca

Presidente
C. Coronel Rodríguez

Vicepresidente
F.J. Pellegrini Belinchón

Secretaría General
B. Aguirrezabalaga González

Tesorero
A. Hernández Hernández

Presidente de la Fundación Prandi
F. García-Sala Viquer

Vocales
G. García Ron
M.Á. Learte Álvarez
R. Mazas Raba
B. Pelegrín López
M.C. Sánchez Jiménez

Director Fundador

J. del Pozo Machuca

Director de la WEB

J. López Ávila

Vocales Regionales

Andalucía occidental y Extremadura
L. Ortiz González

Andalucía oriental
J.M. González Pérez

Aragón, La Rioja y Soria
J. Sánchez Gimeno

Asturias-Cantabria-Castilla y León
M.M. Matilla Barba

Baleares
E. Verges Aguiló

Canarias. Las Palmas
G. Cabrera Roca

Canarias. Tenerife
G. Perera de León

Castilla-La Mancha
J.A. González Mateos

Cataluña
J. de la Flor i Brú

Comunidad Valenciana
R. Mínguez Verdejo

Galicia
M. Sampetro Campos

Madrid
M. Villa Arranz

Murcia
M.L. García Mancebo

Navarra
R. Pèlach Pániker

Grupos de Trabajo (Coordinadores)

Actualizaciones Bibliográficas
J. López Ávila

Asma y Alergia
F.J. Pellegrini Belinchón

Dermatología
B. Pelegrín López

Docencia y MIR
O. González Calderón

Dolor
I. Manrique Martínez

Educación para la Salud y Hábitos de Vida Saludables
R. Mazas Raba, E. Pérez Martínez

Gastroenterología y Nutrición
A. Hernández Hernández

Investigación y Calidad
V. Martínez Suárez

Neonatología y Lactancia Materna
F. García-Sala Viquer

Neurodesarrollo
A. García Ron

Pediatría Social
J. García Pérez

Simulación
L. Sánchez Santos

Sueño
R. Mínguez Verdejo, T. de la Calle Cabrera

Técnicas Diagnósticas en A.P.
J. de la Flor i Brú

Temas Profesionales
A. Hernández Hernández

Vacunas
B. Aguirrezabalaga González



En portada

La prevalencia de la alergia alimentaria ha aumentado significativamente en las dos últimas décadas en los países occidentales y se está convirtiendo en un problema de salud pública. En nuestro medio y durante la edad pediátrica, los alimentos implicados en la alergia alimentaria, en orden de frecuencia son: las proteínas de huevo (39,1 %) y leche (32,3 %), seguidas del pescado (11,3 %), los frutos secos (18,8 %) y las frutas (12 %).

Pediatría Integral on-line y normas de publicación:
www.pediatriaintegral.es

Periodicidad:
8 números / año

Suscripción:
Gratuita para los socios de SEPEAP (excepto gastos de envío). Los no socios deberán contactar con la Secretaría Técnica por correo electrónico.

Secretaría Técnica:
secretaria@pediatriaintegral.es

Publicidad:
publicidad@pediatriaintegral.es

PEDIATRÍA INTEGRAL (Programa de Formación Continuada en Pediatría Extrahospitalaria) es el órgano de Expresión de la Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria y Atención Primaria (SEPEAP).

PEDIATRÍA INTEGRAL publica artículos en castellano que cubren revisiones clínicas y experimentales en el campo de la Pediatría, incluyendo aspectos bioquímicos, fisiológicos y preventivos. Desde el año 2020 se realiza la corrección por pares de todos los artículos de formación continuada. En 2021 se inicia la traducción de un artículo de cada número al inglés. Acepta contribuciones de todo el mundo bajo la condición de haber sido solicitadas por el Comité Ejecutivo de la revista y de no haber sido publicadas previamente ni enviadas a otra revista para consideración.

PEDIATRÍA INTEGRAL acepta artículos de revisión (bajo la forma de estado del arte o tópicos de importancia clínica que repasan la bibliografía internacional más relevante) y cartas al editor (como fórum para comentarios y discusiones acerca de la línea editorial de la publicación).

PEDIATRÍA INTEGRAL publica, desde 2016, ocho números al año y un número extraordinario con las actividades científicas del Congreso Anual de la SEPEAP.

PEDIATRÍA INTEGRAL se puede consultar y/o descargar gratuitamente en formato PDF desde www.pediatriaintegral.es.

© Reservados todos los derechos. Absolutamente todo el contenido de PEDIATRÍA INTEGRAL (incluyendo título, cabecera, mancha, maquetación, idea, creación) está protegido por las leyes vigentes referidas a los derechos de propiedad intelectual.

Todos los artículos publicados en PEDIATRÍA INTEGRAL están protegidos por el Copyright, que cubre los derechos exclusivos de reproducción y distribución de los mismos. Los derechos de autor y copia (Copyright) pertenecen a PEDIATRÍA INTEGRAL conforme lo establecido en la Convención de Berna y la Convención Internacional del Copyright. Todos los derechos reservados.

Además de lo establecido específicamente por las leyes nacionales de derechos de autor y copia, ninguna parte de esta publicación puede ser

reproducida, almacenada o transmitida de forma alguna sin el permiso escrito y previo de los editores titulares del Copyright. Este permiso no es requerido para copias de resúmenes o abstracts, siempre que se cite la referencia completa. El fotocopiado múltiple de los contenidos siempre es ilegal y es perseguido por ley.

De conformidad con lo dispuesto en el artículo 534 bis del Código Penal vigente en España, podrán ser castigados con penas de multa y privación de libertad quienes reprodujeran o plagiaran, en todo o en parte, una obra literaria, artística o científica fijada en cualquier tipo de soporte sin la preceptiva autorización.

La autorización para fotocopiar artículos para uso interno o personal será obtenida de la Dirección de PEDIATRÍA INTEGRAL. Para librerías y otros usuarios el permiso de fotocopiado será obtenido de Copyright Clearance Center (CCC) Transactional Reporting Service o sus Agentes (en España, CEDRO, número de asociado: E00464), mediante el pago por artículo. El consentimiento para fotocopiado será otorgado con la condición de quien copia pague directamente al centro la cantidad estimada por copia. Este consentimiento no será válido para otras formas de fotocopiado o reproducción como distribución general, reventa, propósitos promocionales y publicitarios o para creación de nuevos trabajos colectivos, en cuyos casos deberá ser gestionado el permiso directamente con los propietarios de PEDIATRÍA INTEGRAL (SEPEAP). ISI Tear Sheet Service está autorizada por la revista para facilitar copias de artículos sólo para uso privado.

Los contenidos de PEDIATRÍA INTEGRAL pueden ser obtenidos electrónicamente a través del Website de la SEPEAP (www.sepeap.org).

Los editores no podrán ser tenidos por responsables de los posibles errores aparecidos en la publicación ni tampoco de las consecuencias que pudieran aparecer por el uso de la información contenida en esta revista. Los autores y editores realizan un importante esfuerzo para asegurar que la selección de fármacos y sus dosis en los textos están en concordancia con la práctica y recomendaciones actuales en el tiempo de publicación.

No obstante, dadas ciertas circunstancias, como los continuos avances en la investigación,

cambios en las leyes y regulaciones nacionales y el constante flujo de información relativa a la terapéutica farmacológica y reacciones de fármacos, los lectores deben comprobar por sí mismos, en la información contenida en cada fármaco, que no se hayan producido cambios en las indicaciones y dosis, o añadido precauciones y avisos importantes. Algo que es particularmente importante cuando el agente recomendado es un fármaco nuevo o de uso infrecuente.

La inclusión de anuncios en PEDIATRÍA INTEGRAL no supone de ninguna forma un respaldo o aprobación de los productos promocionales por parte de los editores de la revista o sociedades miembros, del cuerpo editorial y la demostración de la calidad o ventajas de los productos anunciados son de la exclusiva responsabilidad de los anunciantes.

El uso de nombres de descripción general, nombres comerciales, nombres registrados... en PEDIATRÍA INTEGRAL, incluso si no están específicamente identificados, no implica que esos nombres no estén protegidos por leyes o regulaciones. El uso de nombres comerciales en la revista tiene propósitos exclusivos de identificación y no implican ningún tipo de reconocimiento por parte de la publicación o sus editores.

Las recomendaciones, opiniones o conclusiones expresadas en los artículos de PEDIATRÍA INTEGRAL son realizadas exclusivamente por los autores, de forma que los editores declinan cualquier responsabilidad legal o profesional en esta materia.

Los autores de los artículos publicados en PEDIATRÍA INTEGRAL se comprometen, por escrito, al enviar los manuscritos, a que son originales y no han sido publicados con anterioridad. Por esta razón, los editores no se hacen responsables del incumplimiento de las leyes de propiedad intelectual por cualesquiera de los autores.

PEDIATRÍA INTEGRAL se imprime solo bajo demanda y el papel que utiliza en su impresión cumple con certificaciones de calidad y sostenibilidad como PEFC, Ecolabel, ISO 9001, ISO 9706, ISO 50001, ISO 14001, ECF, OSHAS 18001 y EMAS, entre otras.

Solicitada acreditación a la Comisión de Formación Continuada de las Profesiones Sanitarias de la Comunidad de Madrid-Sistema Nacional de Salud.

Los créditos de formación continuada no son aplicables a los profesionales que estén formándose como especialistas en Ciencias de la Salud. Puede consultarse información sobre la acreditación de formación continuada sanitaria en: www.madrid.org

Visite la web oficial de la Sociedad: www.sepeap.org, allí encontrará:

- Información actualizada
- Boletín de inscripción a la SEPEAP (gratuito para los MIR de pediatría: los años de residencia)
- Normas de publicación
- Cuestionario on-line para la obtención de créditos
- Encuesta de satisfacción

También puede consultar la revista en su edición electrónica: www.pediatriaintegral.es



Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria y Atención Primaria



FUNDACIÓN PRANDI DE PEDIATRÍA EXTRAHOSPITALARIA

Edita

Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria y Atención Primaria (SEPEAP)

ISSN versión impresa: 1135-4542

ISSN versión en línea: 2695-6640

SVP: 188-R-CM

Depósito Legal M-13628-1995

Secretaría de redacción

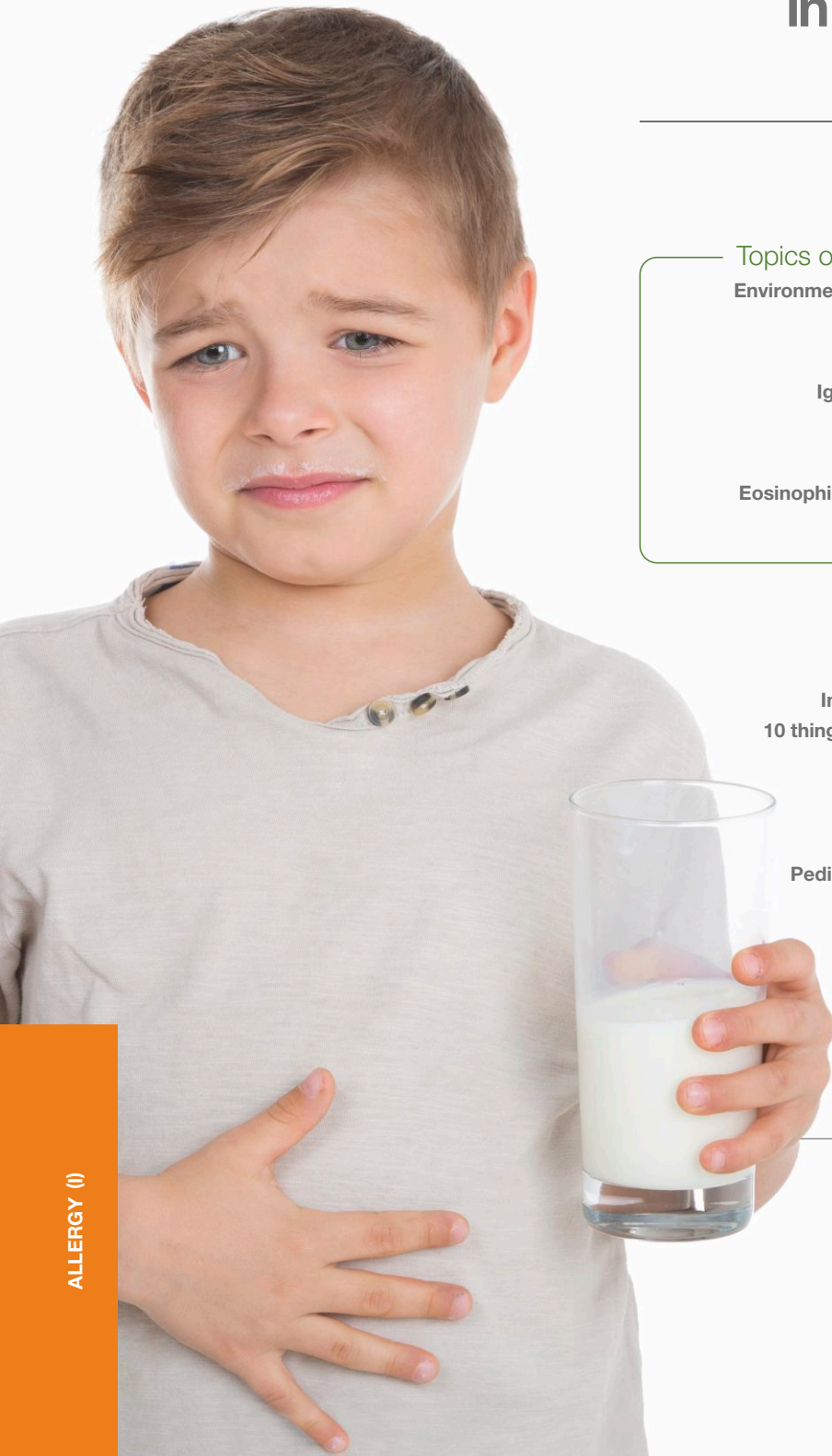
secretaria@pediatriaintegral.es

Publicidad

publicidad@pediatriaintegral.es

Continuing Education Program in Community Pediatrics

Summary



Editorial

Pediatría Integral. Annual report 2022 068
M.I. Hidalgo Vicario

Topics on Continuous Training in Paediatrics (*)


Environmental allergens and prevention of allergic diseases 071
K. Panarito Pernaletе, E. Mejía Cruz

Cow's milk protein allergy and intolerance 081
E. Dorado Ceballos, M. Susanna Calero

IgE-mediated and non-IgE-mediated food allergies 091
M. Ridaо Redondo

Allergic Rhinoconjunctivitis 101
E.M. Macías Iglesias, S. de Arriba Méndez

Eosinophilic disease of the esophago-gastrointestinal tract 106
G. Domínguez-Ortega, N. Puente Ubierna

On-line version also available in English 

Other related topics published
in *Pediatría Integral* 114

© The Resident's Corner

Images in Clinical Pediatrics. Make your diagnosis
10 things you should know about... Breast milk donation
With the phonendoscope in the backpack 115

The Corner 116

© History of Medicine and Pediatrics

Pediatric diseases that have gone down in history (16):
"Milk sickness" in the U.S. in the 19th century,
called "trembles" in cattle 117
M. Zafra Anta, V.M. García Nieto

© Representation of children
in Spanish painting

Bernardino Montañés and his religious paintings 118
J. Fleta Zaragozano

News 119



M.I. Hidalgo Vicario

Pediatra. Doctora en Medicina.
Directora Ejecutiva de Pediatría Integral

“ Seguimos progresando.
Inauguración de la nueva web
de Pediatría Integral. Continúa
el incremento de las visitas a
<https://www.pediatriaintegral.es/> ”

Editorial

PEDIATRÍA INTEGRAL. INFORME ANUAL 2022

A continuación, se exponen los aspectos más destacados en la evolución de la revista en el último año 2022, entre los que destacan: la gestión de los artículos de Formación Continuada, y el incremento en la realización de los cuestionarios de acreditación, la inauguración de la nueva plataforma de Pediatría Integral y el importante aumento de la visibilidad de la revista, manteniendo la tendencia ascendente observada en los últimos años.

Estructuración de Pediatría Integral

Pediatría Integral (PI), órgano de expresión de la SEPEAP, mantiene su objetivo fundacional, colaborar en la **Formación Continuada del pediatra Extrahospitalario y de Atención Primaria**, revisando y actualizando las diferentes materias de la Pediatría cada cinco años. Actualmente, estamos en el VII Curso, periodo 2020-2024. Desde 2016, se editan ocho números al año, además del número del Congreso anual (este solo *online*). Los diferentes números pueden consultarse en la revista digital www.pediatriaintegral.es y a través de la página web de la Sociedad www.sepeap.org. Se envía por correo postal a todos los socios que así lo solicitan.

La Revista cuenta con la **Acreditación de Formación Continuada (FC)** de los profesionales sanitarios, de carácter único para todo el Sistema Nacional de Salud (SNS). Cada número se acredita con un número de créditos dependiente del criterio de la Comisión de Formación Continuada, con una media de 5 créditos/número. Se puede obtener tras rellenar los cuestionarios de acreditación de cada número y respondiendo correctamente al 85 % de las preguntas. Para obtener los créditos, es preciso realizar el cuestionario a través de la web SEPEAP: www.sepeap.org, con la contraseña personal.

Este año 2022 se ha producido un aumento importante en la realización de los cuestionarios de acreditación respecto al año previo (34,8 %), se han realizado una media de 379 cuestionarios/número y han aprobado el 75 % de los alumnos.

Además del Programa de FC, se incluyen en la revista otras secciones:

- **Regreso a las Bases.** Se revisan, de forma sintética, aspectos básicos de la anatomía, fisiopatología y semiología, necesarios para la práctica clínica.
- **El Rincón del Residente.** Apuesta de la revista para fomentar la participación y la elaboración de textos científicos por parte de los residentes. Se compone de varias actividades: *Casos e Imágenes clínicas*; *10 Cosas que deberías saber sobre...;* y *Con el fonendo en la mochila*. En esta última sección, se comentan experiencias de los residentes de Pediatría que han visitado otros centros fuera de España para ampliar sus conocimientos, y así ayudar y animar a los compañeros que se plantean realizar una experiencia similar. Esta sección está coordinada por residentes y supervisada por el comité editorial de PI. Se otorgan anualmente 3 becas/premios con dotación económica, a los dos mejores casos clínicos y a la mejor imagen clínica publicadas durante todo el año, y se entregan en el Congreso anual de la Sociedad. La SEPEAP ofrece a todos los residentes de Pediatría, la posibilidad de hacerse socio gratuitamente los 4 años de residencia más uno adicional, además de solicitar becas para acudir al Congreso, realizar cursos y participar en otras actividades realizadas por la Sociedad.
- **The Corner.** Se realizan entrevistas en inglés, del profesional médico con los padres y pacientes, que están disponibles de forma escrita y se pueden descargar en “audio” para mejorar el inglés médico.
- **De interés especial.** Ocasionalmente, se publican artículos originales de contenido relevante para el pediatra de Atención Primaria, enviados por los profesionales sanitarios que son evaluados y, en su caso, aceptados por el Comité Editorial de la Revista. Igualmente, se incluyen en esta sección, documentos de consenso elaborados por las diferentes sociedades científicas.
- **Otras secciones.** Otros temas relacionados y publicados en PI: Historia de la Medicina y la Pediatría (enfermedades pediátricas que han pasado a la historia), Representación del niño en la pintura española (colaboración humanística sobre el niño en el arte español), crítica de libros, cartas al editor y noticias.

Gestión de manuscritos. Selección de artículos y autores

Pediatría Integral es fundamentalmente una revista de revisiones para favorecer el conocimiento científico de los profesionales. Se elabora una rigurosa selección de los temas a tratar, proponiendo la colaboración de autores de reconocido prestigio, especialistas en su campo. Posteriormente, se realiza una corrección por pares de los manuscritos recibidos.

El comité ejecutivo de PI se mantiene en comunicación constante, además de la reunión periódica anual y en el Congreso nacional de la SEPEAP, para el seguimiento de la revista, la selección de nuevos temas y el cambio de los autores. Se favorecen los cambios, incluso cuando los anteriores autores hubieran realizado un tema excelente en el curso anterior, con el objetivo de ofrecer una visión/perspectiva y orientación diferente de los temas.

Se ha continuado con la FC ya proyectada previamente para el VII curso 2020-2024, con el tercer volumen XXVI del año 2022 y sus ocho números dedicados a: Psicopatología y Psiquiatría (2), Reumatología, Medicina de la adolescencia (2), Patología ORL (2), Nefrología y el número *online* del 36 Congreso Nacional de la SEPEAP en Alicante.

Desde el año 2021, se realiza la traducción al inglés de un tema de cada número de Pediatría Integral con el fin de aumentar la difusión de Pediatría Integral entre el público angloparlante.

Nueva web de Pediatría Integral

En noviembre de 2022, se inauguró la nueva WEB de Pediatría Integral con un nuevo diseño *responsive* para mejorar la experiencia de navegación en todo tipo de dispositivos, una nueva organización de los contenidos, un nuevo buscador más completo, nuevas páginas de imágenes y casos clínicos, y nueva estructuración de los cuestionarios de acreditación, entre otras. Creemos que todo ello va a ayudar en el incremento del número de usuarios y facilitar la difusión de la revista.

Indexar Pediatría Integral. Revisores

Desde el Comité Editorial de Pediatría Integral, se continúa trabajando con el objetivo de **indexar Pediatría Integral en Medline/PubMed**. Ello ha requerido una serie de actividades, como establecer un Consejo Editorial, una nueva guía para los autores, organizar la revisión por pares, etc.

En la tabla I, se pueden ver los revisores que han colaborado con Pediatría Integral durante el año 2022. Su colaboración ha sido de gran importancia, ya que con sus sugerencias

Tabla I. Profesionales que han colaborado como revisores en Pediatría Integral (2022)

Aguilera Albesa, Sergio	López Ávila, Javier
Alcobendas Rueda, Rosa	López Robledillo, Juan Carlos
Andrés Domingo, Almudena Paloma	Manrique Martínez, Ignacio
Antón López, Jordi	Martínez Suárez, Venancio
Artigas-Pallarès, Josep	Martínez-Guisasola Campa, Javier
Artiles Hernández, Ceferino	Millán Longo, Claudia
Ballesteros Moya, Estefanía	Mínguez Verdejo, Ramona
Bartolomé Benito, Margarita	Miranda Casas, Ana
Benito González, Fernando	Moraleta Mesa, Teresa
Boteanu, Alina	Moreno Madrid, Paqui
Buendía de Guezala, Ainoa	Murias Loza, Sara
Calvo Boizas, Enrique	Nieto González, Juan Carlos
Canga Espina, Covadonga	Noriega Echevarría, Íñigo
Carriquí Arenas, Sonia	Ochando Perales, Gemma
Ceñal González-Fierro, María Jesús	Ordóñez Álvarez, Flor Ángel
Clemente Garulo, Daniel	Ortiz Villalobos, Aránzazu
Comunión Artieda, Alicia	Pérez Pascual, María
Curell Aguilà, Nuria	Pérez Pérez, Alicia
De Inocencio Arocena, Jaime	Pumarola Segura, Félix
Del Río Pastoriza, Inés	Quintana Pantaleón, Rosario
Díaz Anadón, Lucas Ramón	Remesal Camba, Agustín
Díez Suárez, Azucena	Riaño Galán, Isolina
Eddy Ives, Lefa S.	Ridao Redondo, Marisa
Fernández Fernández, Manuel Antonio	Rodríguez Contreras, Javier
Fernández Liarte, Lorena	Rodríguez Hernández, Pedro Javier
Franco Horta, Marta	Rodríguez Jiménez, María José
García Boyano, Miguel	Rodríguez Molinero, Luis
García Nieto, Víctor Manuel	Royo Moya, Javier
García-Sala Viquer, Fernando	Ruiz Lázaro, Pedro Manuel
Gatell Carbó, Anna	Salmerón Ruiz, María
González-Lamuño Leguina, Domingo	Sánchez Mascaraque, Petra
Guerrero Ibáñez, María	Sánchez Santos, Luis
Hernández Hernández, Anselmo	Santos Pérez, Jaime
Hervás Zúñiga, Amaia	Serrano Pérez, Pedro Guillermo
Imaz Roncero, Carlos	Soriano Ferrer, Manuel
Javaloyes Sanchís, M ^a Auxiliadora	Tejera Carreño, Patricia
	Urbaneja Rodríguez, Elena
	Ventura Mallofré, Ester

En **negrita**, aquellos autores que han revisado más de un artículo.

e indicaciones contribuyen a mejorar el nivel de los artículos. Desde estas líneas aprovecho para expresarles, de nuevo, mi más sincero agradecimiento.

Visibilidad y difusión de la revista

Se debe señalar el **aumento espectacular de las visitas experimentado en los últimos años** a <https://www.pediatriaintegral.es/>. Desde: 741.478 sesiones en 2014, a 5.764.094 (480.341 sesiones/mes, record en un mes 720.512) en 2020. Los datos han seguido aumentando, aunque actualmente no es posible conocer con exactitud las visitas a la plataforma desde que se impuso la nueva Ley de Cookies, ya que no todo el mundo acepta las cookies estadísticas.

	País	% Usuarios
1.	España	26,85 %
2.	México	23,16 %
3.	Perú	8,68 %
4.	Colombia	8,08 %
5.	Ecuador	6,92 %
6.	Argentina	6,13 %
7.	Chile	4,13 %
8.	Venezuela	3,10 %
9.	Bolivia	2,31 %
10.	República Dominicana	1,64 %

Figura 1. Procedencia de las visitas a Pediatría Integral en el año 2022.

Excelente resultado también es la posición que ocupamos en Google. Nos mantenemos en el Top 10 con más de 15.000 palabras clave. Esto significa que hay más de 15.000 palabras clave, que al ser buscadas en Google derivan a Pediatría Integral entre los 10 primeros resultados.

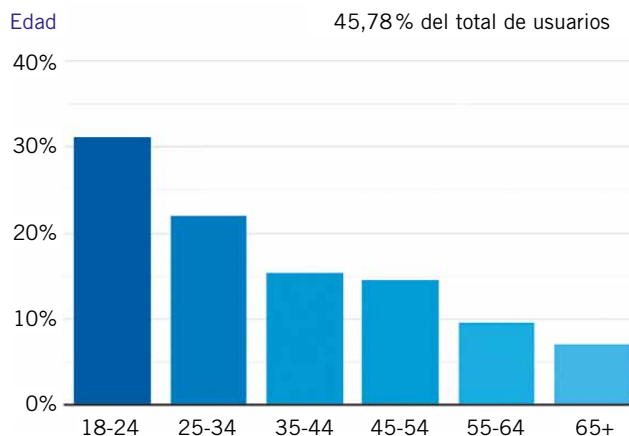
Procedencia de las visitas. Como se puede apreciar en la figura 1, durante este año 2022, el 73 % de los que visitan la web, proceden de Sudamérica.

Edad/sexo de quienes nos visitan. Se puede observar en la figura 2. Respecto al sexo: las mujeres representan el 70,7 % y los varones el 29,3 %. Ambos datos se pueden ver en la figura 2.

En cuanto a la categoría de dispositivo usado, la mayoría, el 66,13 % utilizan ordenador y el 32 % utiliza el teléfono móvil. El uso en *tablet* es el más bajo, siendo del 1,63 %.

La difusión de la revista. Tras la publicación de cada número de forma *online*, se difunde a todos los socios por diferentes vías. Se envía por mail a todos los socios de SEPEAP el sumario con los títulos de los temas y un enlace para acceder directamente a Pediatría Integral. También se envía en papel a todos los socios que lo solicitan.

Los canales principales por los que se accede a Pediatría Integral son: 1) la mayor tasa de visitas, el 93,2 % es gracias al posicionamiento orgánico, se realizan búsquedas utilizando las palabras clave de los temas publicados; 2) un 5,3 % de visitas se deben al tráfico directo, es decir, porque ya conocen y se teclea directamente la URL: www.pediatriaintegral.es en el navegador; 3) el 1,3 % proviene de tráfico referido (*Referral*), enlaces externos al buscador de Google (por ejemplo, *links* en otros sitios web como la SEPEAP, el boletín informativo de



Sexo 47,40% del total de usuarios

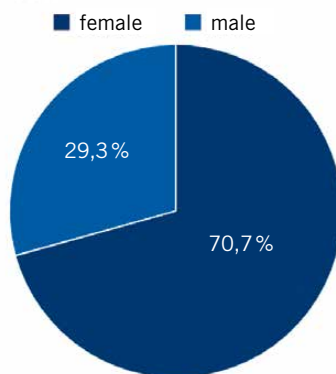


Figura 2. Edad y sexo de los visitantes a Pediatría Integral.

la SEPEAP, la AEP, etc.); y 4) por último, las redes sociales han supuesto el 0,2 %.

El artículo más leído en el año 2022 ha sido: Orientación de los trastornos mentales en la edad infantojuvenil.

Reconocimientos

Dar las gracias a todo el equipo que hace posible Pediatría Integral. Mis compañeros del Comité Editorial: Josep de la Flor i Bru, Teresa de la Calle Cabrera y Jesús Pozo Román, por su excelente trabajo. Igualmente, a los autores, residentes, revisores, a la secretaria técnica, *webmaster* y resto de colaboradores que contribuyen de una forma u otra. Confío que los autores que colaboran en PI valoren gratuitamente que sus artículos, una vez publicados en la revista, tengan tan importante difusión a nivel internacional.

Mi agradecimiento a la Junta Directiva de la SEPEAP por su apoyo continuo. Debo resaltar el esfuerzo que se realiza para mantener la revista con acceso libre *online*, así como para su acreditación del SNS, todo lo cual influye en el gran aumento de la visibilidad de la revista.

Finalmente, animar a todos los compañeros, así como a los grupos de trabajo de la Sociedad a colaborar en la buena marcha y el futuro de la revista.

Alérgenos ambientales y prevención de las enfermedades alérgicas

K. Panarito Pernalet, E. Mejía Cruz

Unidad de Alergia, Inmunología y Neumología pediátrica.
Hospital Universitari Parc Taulí, Sabadell. Barcelona



Resumen

La alergia es una reacción adversa inmunológica de hipersensibilidad, habitualmente mediada por IgE frente a determinados alérgenos a los que el paciente se ha sensibilizado. Los alérgenos son proteínas o glicoproteínas que pueden inducir la síntesis de IgE específica. Los alérgenos ambientales son aquellos que están en el “aire” y, habitualmente, el contacto se produce por vía respiratoria. Los podemos clasificar en alérgenos de exterior: pólenes o esporas de hongos, y los alérgenos de interior: ácaros, esporas de hongos, cucarachas y animales domésticos. Los avances en biología molecular permiten identificar los alérgenos y no solo la fuente de la que provienen. Esto facilita un diagnóstico más específico, así como diferenciar sensibilización primaria de reactividad cruzada. Las enfermedades alérgicas han aumentado en las últimas décadas y tienen impacto en la calidad de vida del paciente y su familia, también un elevado coste sanitario. La prevención, a todos los niveles, es un pilar básico para: lograr el control de los síntomas (terciaria); evitar el desarrollo de clínica en pacientes sensibilizados asintomáticos (secundaria); e, idealmente, evitar la aparición de las enfermedades alérgicas (primaria). La Pediatría de Atención Primaria es fundamental para la prevención de las enfermedades alérgicas.

Abstract

Allergy is an adverse immunological hypersensitivity reaction, usually IgE-mediated, against certain allergens to which the patient has become sensitized. Allergens are proteins or glycoproteins that can induce the synthesis of specific IgE. Environmental allergens are those that are in the “air” and contact usually occurs through the respiratory route. Environmental allergens can be classified as outdoor allergens, such as pollen and fungal spores, and indoor allergens, including mites, fungi, cockroaches and domestic animals. Advances in molecular biology make it possible to identify allergens and not just the source from which they come. This facilitates a more specific diagnosis, as well as differentiating primary sensitization from cross-reactivity. Allergic diseases have increased in recent decades and have an impact on the quality of life of the patient and their family, as well as a high health cost. Prevention, at all levels, is a basic pillar to achieve symptom control (tertiary); avoid the development of symptoms in asymptomatic sensitized patients (secondary) and ideally avoid the appearance of allergic diseases (primary). Primary care pediatrics is essential for the prevention of allergic diseases.

Palabras clave: Prevención; Alérgenos; Aeroalérgenos; Rinoconjuntivitis; Dermatitis atópica; Asma.

Key words: Prevention; Allergens; Aeroallergens; Rhinoconjunctivitis; Atopic Dermatitis; Asthma.

OBJETIVOS

- Conocer los alérgenos ambientales más frecuentes, causales de las enfermedades alérgicas.
- Diferenciar alergia de sensibilización.
- Diferenciar sensibilización primaria de reactividad cruzada.
- Saber cómo aplicar medidas de prevención de las enfermedades alérgicas: prevención primaria, secundaria y terciaria.

Introducción

La alergia es una reacción adversa inmunológica de hipersensibilidad, habitualmente mediada por IgE, frente a determinados alérgenos a los que el paciente se ha sensibilizado previamente. La sensibilización es la capacidad de sintetizar IgE específica frente a un alérgeno. Es necesario estar sensibilizado para poder desarrollar alergia⁽¹⁾.

Los alérgenos son moléculas capaces de inducir la producción de anticuerpos

IgE específicos en individuos predispuestos.

Existen factores que influyen en la capacidad de un antígeno para actuar como un alérgeno: estabilidad estructural, conformación molecular, características bioquímicas, concentración, solubilidad y facilidad para contactar con el sistema inmune⁽²⁾.

La mayor parte de los alérgenos son proteínas solubles y glicoproteínas con una determinada conformación espacial⁽³⁾.

El sistema inmune reconoce las partes expuestas, que suelen ser grupos polares hidrofílicos.

Los avances en biología molecular de la última década permiten hacer diagnósticos más precisos. Actualmente, podemos identificar el alérgeno al que está sensibilizado el niño y no solo la fuente alérgica o extracto completo del que proviene⁽⁴⁾. Se denomina alérgeno mayor aquel que reconocen más del 50 % de los alérgicos a una determinada fuente alérgica.

Un alérgeno especie-específico es aquel exclusivo de una fuente alérgica e indica sensibilización primaria y no reactividad cruzada⁽³⁾. Aquel alérgeno presente en distintas fuentes alérgicas, relacionadas o no taxonómicamente, se denomina panalérgeno. Estos no son alérgenos idénticos, sino que el individuo los reconocerá según el grado de homología y son los responsables de la reactividad cruzada⁽⁵⁾. Existen bases de datos donde consultar información de los diferentes alérgenos, con actualizaciones periódicas. Una de las más utilizadas es www.allergome.org.

Los alérgenos ambientales son aquellos que se transmiten por el aire en partículas inhaladas y cuyo tamaño y solubilidad permiten su liberación al llegar a las vías respiratorias. Son los responsables de la alergia respiratoria. Las enfermedades alérgicas son una patología frecuente en la edad pediátrica, en las últimas décadas su prevalencia ha aumentado exponencialmente, afectando a un 20 % de la población mundial. Se estima que, en menos de 15 años, más de la mitad de la población europea sufrirá algún tipo de alergia⁽¹⁾. El aumento de la prevalencia se ha relacionado con: la contaminación ambiental, las modificaciones en los hábitos alimentarios, el estilo de vida, el nivel socioeconómico, el microbioma y la teoría higienista, entre otros. También se ha avanzado en las técnicas diagnósticas y existe una mayor concienciación de la población^(2,3,6).

La teoría de la marcha atópica explica la tendencia de las enfermedades alérgicas a iniciarse precozmente en una secuencia cronológica, pero no todos los pacientes atópicos van a desarrollar todas las enfermedades alérgicas⁽²⁾.

Los estímulos inmunológicos del niño durante sus primeros años de vida son un factor importante. La prevención es una herramienta fundamental para disminuir

la prevalencia de las enfermedades alérgicas y evitar la progresión de la marcha atópica⁽⁶⁾.

Se requiere un adecuado seguimiento longitudinal desde la infancia, que permita promover la prevención y detección precoz, así como establecer intervenciones para detener la progresión atópica^(3,11).

Aunque se han producido importantes avances, queda todavía mucho camino por recorrer para que sea posible predecir quién desarrollará alergia y a quién podemos modificar su epigenética, para evitar que se manifieste la enfermedad^(6,7).

Alérgenos ambientales

Los alérgenos ambientales son: pólenes, ácaros, epitelio de animales y esporas de hongos. Existe una estrecha relación entre la sensibilización a estos alérgenos y el desarrollo de asma y rinoconjuntivitis alérgica. Dependiendo de las características del alérgeno y su localización geográfica causarán clínica perenne o estacional.

Son proteínas de pequeño tamaño, transportadas por el aire y capaces de inducir la producción de anticuerpos IgE específicos en individuos predispuestos.

Los alérgenos ambientales, aeroalérgenos o también denominados inhalantes, son proteínas de pequeño tamaño (10-60 kDa), transportadas por el aire, solubles en medio acuoso, capaces de liberarse en la vía respiratoria e inducir una respuesta inmunológica. También pueden contactar con el sistema inmune a través de la piel, las mucosas o la vía digestiva⁽³⁾.

Podemos clasificar los aeroalérgenos según la estacionalidad de la clínica (perennes o estacionales), la localización de la fuente alérgica (interior o exterior) o donde contacta con el sistema inmunológico. En general, la presencia de un alérgeno dependerá de la localización geográfica^(3,9).

En función de donde se encuentra la fuente alérgica, los clasificaremos en alérgenos de interior o de exterior, a pesar de que podemos encontrar alérgenos de interior en un medio exterior y a la inversa⁽⁵⁾.

Los alérgenos ambientales de interior son aquellos que se encuentran en espacios cerrados y en el interior de edificios. Tienen una distribución mundial y en su

mayoría son de origen animal. Proviene de las heces, epitelios y orina de estos animales⁽⁵⁾. Son alérgenos que provienen de ácaros, animales domésticos (perros, gatos y aves), cucarachas, roedores y mohos de hongos⁽⁶⁾.

Los alérgenos ambientales del exterior los hallamos en espacios abiertos y suelen ser de origen vegetal. En su mayoría son pólenes, aunque pueden ser también hongos y alérgenos de origen animal. Conocer la sensibilización alérgica es de crucial importancia para el tratamiento de las enfermedades alérgicas respiratorias⁽⁶⁾. Hasta un 50 % de los pacientes con alergia respiratoria están polisensibilizados a distintos alérgenos, incluso un 10 % de la población general. A continuación, describiremos las características de los alérgenos ambientales más frecuentes^(3,5).

Alérgenos ambientales de interior

Ácaros

Los ácaros son artrópodos de la clase *Arachnida*, por este motivo presentan reactividad cruzada con el marisco. Su hábitat ideal son temperaturas cálidas con humedad alta 80 %. Son más abundantes en las zonas de costa. La distribución de las distintas especies varía según el área geográfica^(3,5).

Los ácaros implicados con mayor frecuencia en la alergia respiratoria en España, son de almacenamiento: *Dermatophagoides pteronyssinus* (41 % de los pacientes sensibilizados) y *Dermatophagoides farinae* (32,9 %). En menor proporción encontramos *Glycyphagus domesticus* (1,9 %), *Lepidoglyphus destructor* (7,7 %), *Acarus siro* (1,3 %) y *Tyrophagus putrescentiae*⁽³⁾. Otras especies de ácaros domésticos son *Euroglyphus maynei* y *Blomia tropicalis*⁽⁸⁾.

La sensibilización primaria es precoz. Parece ser que ocurre por un contacto estrecho con los detritus de los ácaros en la cama, alfombras o mobiliario tapizado. Estas partículas permanecen sobre las superficies.

Los antígenos mayores son los grupos 1 (Der p 1, Der f 1 y Eur m 1) y grupo 2 (Der p 2, Der f 2 y Eur m 2) con una prevalencia en suero mayor del 80 % (Tabla I).

Estudios recientes muestran que determinados patrones de sensibilización a ácaros se relacionan con la gravedad de la clínica. Se ha observado que los pacientes pediátricos con asma grave, alérgicos a ácaros, reconocen más com-

Tabla I. Alérgenos de ácaros mayores y menores relevantes

Especie	Molécula alérgénica	Nombre bioquímico	Prevalencia entre pacientes %
<i>D. Pteronyssinus</i>	Der p 1, Der f 1, Blot t1	Cisteína proteinasa	70-100
<i>D. Farinae</i>	Der p 2, Der f 2, Blot t 2	Familia de proteína NPC2 (proteínas secretoras epidermal)	80-100
<i>B. Tropicalis</i>	Der p 3, Der f 3, Blot t 3	Proteína similar a la tripsina	16-100
	Der p 4, Blot t 4	Alfa amilasa	25-46
	Der p 5, Blot t 5	Desconocido	50-70
	Der p 7, Der f 7	Proteína unida a lípidos	50
	Der p 8, Der f 8, Blot t 8	Glucation S transferasa	40
	Der p 10, Der f 10, Blot t 10	Tropomiosina	5-18, 50-95
	Der p 11	Paramiosina	80
	Blot t 12	Proteína de unión chintina	50
	Derp 21, Blot t 21	Desconocido	Desconocido
Der p 23	Proteína similar a la peritropina	74	

Tomado de: Matricardi PM, Kleine-Tebbe J, Hoffmann HJ, Valenta R, Hilger C, Hofmaier S, et al. EAACI Molecular Allergy User's Guide. 2016; 27: 1-250.

ponentes moleculares y están sensibilizados con más frecuencia a Der p 23⁽³⁾.

Existe alta homología entre la tropomiosina del ácaro (Der p 10) y la gamba (Pen a 1), por este motivo se produce reactividad cruzada⁽⁸⁾. Un alérgico al marisco podría tener una prueba positiva a ácaros si reconoce Derp 10, pero no ser alérgico al ácaro como alérgeno ambiental si no reconoce los componentes que sí dan clínica respiratoria (Fig. 1). Los extractos alérgénicos para realizar inmunoterapia contienen los antígenos mayores del grupo 1 y 2; si los pacientes no reconocen estos antígenos la inmunoterapia no debe prescribirse, porque no será eficaz^(3,8).

Blomia tropicalis, es predominante en zonas próximas a los trópicos (Tsai JJ y cols., 2003). Presenta una reactividad cruzada parcial con *D. pteronyssinus* y su presencia podría indicar una polisensibilización a varias especies de ácaros. Su alérgeno mayor es Blo t 5⁽³⁾.

Animales domésticos

Los animales domésticos son una importante fuente de sensibilización y constituyen una causa común de enfermedades alérgicas. En más del 50 % de los hogares, hay un perro o un gato. Se

ha observado que entre el 3 % y el 10 % de la población general y entre el 15 % y el 40 % de los individuos atópicos son alérgicos al gato o al perro. La alergia al gato es dos veces más común que la de perro^(9,11).

El diagnóstico por componentes o molecular a animales domésticos muestra que los mamíferos tienen una elevada reactividad cruzada entre ellos (Fig. 2).

Perro y gato

El alérgeno mayoritario del gato es el Fel d 1 y es un marcador específico de alergia a gato. Los alérgenos específicos de perro son: Can f 1, Can f 2 y Can f 5, indican sensibilización primaria y serían candidatos a inmunoterapia⁽¹⁰⁾. Can f 1 es su antígeno mayor^(3,10), el 35 % de los alérgicos a perro están sensibilizados a Can f 5, es un alérgeno de producción prostática. Si la sensibilización a perro es solo a expensas de Can f 5, el niño podría tolerar un perro hembra o un perro castrado.

Otros alérgenos tienen reactividad cruzada con el resto de mamíferos: Fel d 4 (lipocalina) tiene gran homología con Equ c 1 (alérgeno mayor del caballo) y Can f 6 (perro). Fel d 7 tiene reactividad cruzada con Can f 1 (alérgeno mayor del perro)⁽¹⁰⁾. El alérgeno Fel d 2 (albúmina) presenta reactividad cruzada⁽⁷⁾ con la gran mayoría de albúminas de otros mamíferos: perro (Can f 3), caballo (Equ c 3), cerdo (Sus s) y vaca (Bos d 6). Excepcionalmente, estar sensibilizada a Fel d 2 (albúmina del gato) podría causar reacciones alérgicas por la ingesta de carne de cerdo, conocido como el síndrome gato-cerdo (Tabla II)^(5,9).

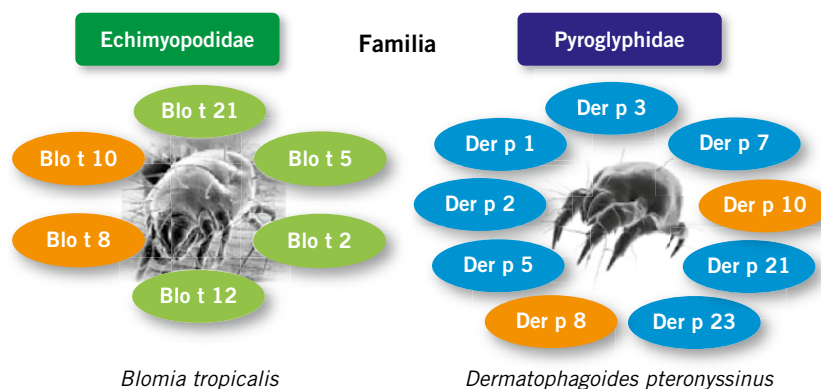


Figura 1. Alérgenos de ácaros del polvo doméstico clínicamente relevantes. Aquellos con reactividad cruzada se muestran en naranja. Tomado de: Matricardi PM, Kleine-Tebbe J, Hoffmann HJ, Valenta R, Hilger C, Hofmaier S, et al. EAACI Molecular Allergy User's Guide. 2016; 27: 1-250.

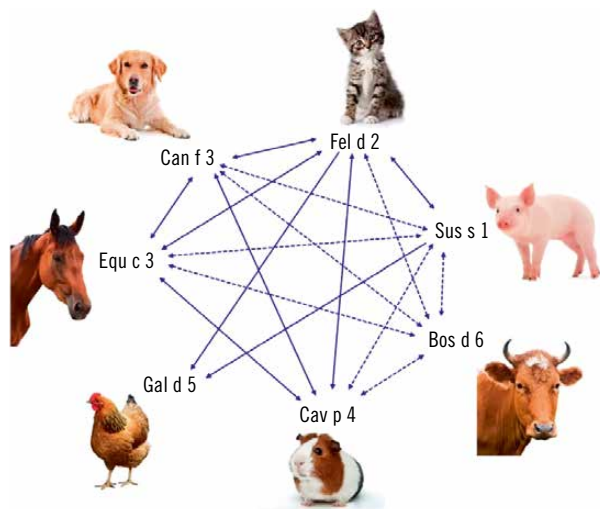


Figura 2. Reactividades cruzadas entre albúminas séricas alérgicas. Todas las albúminas séricas de mamíferos son potencialmente reactivas con IgE. Tomado de: Matricardi PM, Kleine-Tebbe J, Hoffmann HJ, Valenta R, Hilger C, Hofmaier S, et al. EAACI Molecular Allergy User's Guide. 2016; 27: 1-250.

Tabla II. Moléculas alérgicas importantes y secundarias de perro, caballo y gato

Alérgeno	Grado de reactividad cruzada	Tasa de sensibilización
Can f 1	Riesgo alto de reactividad cruzada con Fel d 7	50-76
Can f 2		22-35
Can f 3	Alto riesgo de reactividad cruzada con otras seroalbúminas	25-59
Can f 4		35-59
Can f 5		71
Can f 6	Riesgo moderado de reactividad cruzada con Fel d 4 con Equ c 1	23-61
Equ c 1	Riesgo moderado de reactividad cruzada con Fel d 4 con Can f 6	27-100
Equ c 2		50
Equ c 3	Riesgo alto de reactividad cruzada con otras seroalbúminas	36
Equ c 4		77
Fel d 1	Mayor respuesta de Fel d 1 en paciente con asma	60-100
Fel d 1		
Fel d 2	Riesgo alto de reactividad cruzada con otras seroalbúminas	14-54
Fel d 3		10
Fel d 4	Riesgo moderado de reactividad cruzada con Equ c 1 con Can f 6	63
Fel d 5		38
Fel d 6		-
Fel d 7	Riesgo alto de reactividad cruzada con Can f 1	38
Fel d 8		19

Tomado de: Matricardi PM, Kleine-Tebbe J, Hoffmann HJ, Valenta R, Hilger C, Hofmaier S, et al. EAACI Molecular Allergy User's Guide. 2016; 27: 1-250.

Esporas de hongos

Los hongos son ubicuos. Son alérgenos especialmente problemáticos en sitios con elevada humedad, presentes en sótanos y almacenes^(5,6). También pueden ser alérgenos de exterior en lugares de alta humedad y sombríos. Aunque tienen cierta estacionalidad, se consideran perennes en muchas áreas geográficas. Las esporas pueden contabilizarse en las estaciones de muestreo aerobiológico, puede consultarse esta información en la red española de aerobiología (<https://www.uco.es/investiga/grupos/rea>). La *Alternaria alternata* es el hongo relacionado con mayor frecuencia con alergia respiratoria. Su alérgeno mayor es Alt a 1, marcador de sensibilización primaria o genuina *Alternaria*⁽⁶⁾. Otros hongos relevantes son *Aspergillus fumigatus*, *Penicillium* y *Cladosporium*, de predominio en el exterior. El nivel de humedad, el viento, la pluviosidad y el sustrato orgánico existente, son algunas de las variables que influyen en la concentración de esporas fúngicas en el ambiente⁽⁹⁾. En interiores, la humedad y la temperatura, y otras características del hábitat, se consideran los factores determinantes más importantes.

Los estudios epidemiológicos de sensibilización a hongos por pruebas cutáneas muestran que entre el 3% y el 10% de la población general están sensibilizados a estos alérgenos. La prevalencia exacta no está bien establecida y tiene variaciones geográficas⁽⁹⁾.

Alérgenos de exterior

Pólenes

Los pólenes junto a los ácaros y animales domésticos son los principales implicados en la alergia respiratoria. Los pólenes tienen variabilidad estacional y geográfica (<https://www.uco.es/investiga/grupos/rea>). Los pólenes más relevantes son anemófilos, polinizan por el aire. Destacan: gramíneas, árboles y malezas⁽⁹⁾.

Determinados alérgenos de los pólenes tienen reactividad cruzada entre ellos y con alimentos vegetales. La sensibilidad a proteínas homólogas, con frecuencia panalérgenos, puede confundir en el diagnóstico y puede también ser causa de reacciones alérgicas con la ingesta de alimentos vegetales, como sucede con el síndrome de alergia oral con la ingesta de frutas^(6,9).

Gramíneas

Pertenecen a la familia de las gramíneas o poáceas. Hay especies silvestres y cultivadas, como los cereales para la alimentación. Las gramíneas están extendidas por todo el mundo. El polen de gramíneas está presente desde inicios de primavera hasta finales de verano-inicio de otoño, con variaciones en función de la zona geográfica⁽⁹⁾. Tienen elevada reactividad cruzada entre ellas. Los alérgenos mayoritarios y de sensibilización primaria son el Phl p 1 y 5⁽³⁾.

Las gramíneas más frecuentes en nuestro medio son: *Agropyrum repens*, *Alopecurus pratense*, *Anthoxanthum odoratum*, *Bromus mollis*, *Cynodon dactylon*, *Dactylis glomerata*, *Festuca pratensis*, *Lolium perenne*, *Phalaris canariensis*, *Phleum pratense*, *Phragmites communis*, *Poa pratensis* y *Trisetum paniceum*⁽⁹⁾.

Las gramíneas también estarían implicadas en la clínica de alergia alimentaria por reacción cruzada con la profilina de gramínea (Phl p 12) y las de alimentos vegetales.

Malezas

Las malezas constituyen un grupo muy heterogéneo. Las familias más implicadas en la alergia respiratoria, en la península ibérica, son: asteráceas, urticáceas, plantagináceas, euphorbiáceas y amarantáceas⁽⁸⁾.

La parietaria y la urtica son las urticáceas más relevantes. La polinización se inicia en primavera y sigue hasta finales de verano, con pocas variaciones geográficas⁽¹⁰⁾. La especie más frecuente es *Parietaria judaica*. Los alérgenos mayores de la *Parietaria judaica* son panalérgenos y tienen reactividad cruzada con alimentos vegetales: Par j 1 y Par j 2, ambas *lipid transfer protein* (LTPs,) Par j 3 (profilina) y Par j 4 (polcalcina)^(3,9).

Los géneros más importantes de asteráceas o compuestas son ambrosía y artemisia. En Europa el polen de artemisia es el más relevante. Su polinización se produce al final del verano y otoño⁽⁹⁾. El alérgeno mayor es Art v1⁽⁹⁾.

Las amarantáceas son comunes en toda la península. Las más frecuentes son *Salsola Kali* (alérgeno mayor Sal k 1) y *Chenopodium album* o ceñigo (alérgeno mayor Che a 1). El polen de ceñigo está presente en el aire durante casi todo el año, pero las concentraciones más elevadas se observan de mayo a septiembre⁽⁹⁾.

Las plantagináceas predominan en las zonas templadas. El más habitual es el *Plantago* (alérgeno principal Pla a 1) y tiene reactividad cruzada con gramíneas y olivo. La polinización abarca desde febrero hasta octubre, siendo más intensa en los meses de abril a junio (coincidente con la de las gramíneas)^(8,9). Habitualmente, se halla en polisensibilización y su relevancia clínica es controvertida.

Árboles

Los árboles implicados en la alergia respiratoria en España son: oleáceas, cupresáceas y platanáceas. En algunas zonas también betuláceas (avellano, aliso y abedul), la familia de las oleáceas, la especie *Olea europaea* es el principal polen de árbol en nuestro país (segundo en importancia, tras el de gramíneas), especialmente en las zonas con importantes cultivos de olivo en el sur de la península. Su polinización es de mayo a junio, aunque en zonas más cálidas puede empezar en abril y la presencia del polen se puede extender hasta julio⁽⁹⁾.

El polen de olivo presenta reactividad cruzada con otras oleáceas con distinto periodo de polinización, como el fresno, que poliniza entre diciembre y abril.

Las cupresáceas están ampliamente distribuidas por toda la zona mediterránea. Están muy presentes como plantas ornamentales. Constituye la tercera causa de polinosis en nuestro país, tras gramíneas y olivo. Las especies más representativas de ciprés son: *Cupressus sempervirens*, *C. arizonica*, *Juniperus oxycedrus*, *J. communis*, *J. phoenicea* y *Thuja sp.* Polinizan durante el invierno y a inicios de la primavera. El alérgeno mayor es Cup a 1⁽⁹⁾.

El plátano de sombra o *Platanus acerifolia* de la familia de las platanáceas es muy habitual en zonas urbanas. Es un alérgeno relevante que da mucha clínica, tiene polinización primaveral, corta y muy intensa durante unas 3-5 semanas y en otoño durante la caída de la hoja hay reflote de este polen. Sus alérgenos mayores son Pla a 1 y Pla a 2^(8,9).

Fisiopatología

La alergia respiratoria es la clínica más frecuente causada por los alérgenos ambientales. La sensibilización a alérgenos ambientales en el niño, es un factor de riesgo de persistencia de asma en la edad adulta.

La exposición mantenida a aeroalérgenos en un paciente alérgico produce inflamación persistente de su vía aérea y puede desarrollar remodelado.

Los aeroalérgenos contactan con la mucosa respiratoria, aunque también pueden acceder al sistema inmune a través de la piel con la piel e, incluso, deglutidos⁽³⁾.

La sensibilización a alérgenos ambientales es precoz y se produce mayoritariamente por vía inhalada, pero puede producirse también por otras vías. Es importante destacar la sensibilización a través de la piel, especialmente en los pacientes con dermatitis atópica, en los que la barrera cutánea está lesionada, facilitando el acceso del alérgeno y favoreciendo un contacto anómalo con las células dendríticas que favorecen la respuesta T2 y la síntesis de IgE específica⁽⁸⁾.

Tras una nueva exposición, la IgE específica se unirá a los receptores de alta afinidad de los mastocitos (FcεRI) y se producirá la liberación de mediadores preformados de mastocitos (histamina, proteasas, factores quimiotácticos para eosinófilos y neutrófilos), que dará las manifestaciones clínicas inmediatas; la posterior producción y liberación de mediadores de la inflamación de nueva síntesis (LTC4, D4, E4, PGE2, PGF2α, PGD2, TXA2, PAF), produce en 4-6 h intensificación del proceso inflamatorio y agrava los síntomas⁽⁹⁾.

Las partículas que contienen los alérgenos llegarán más distales en el sistema respiratorio en función de su tamaño, especialmente las menores de 1 micra. Determinadas circunstancias climatológicas favorecen la liberación de los alérgenos y su contacto con el sistema inmune del individuo: los altos niveles de contaminación de las ciudades, el viento o las tormentas favorecen la rotura de los pólenes y la posterior liberación de partículas que contienen alérgenos. El cambio climático y la formación de fenómenos meteorológicos extremos facilitan la aparición de epidemias de asma alérgica^(5,9). El aumento de las temperaturas y de los niveles de CO2 trae como resultado un adelanto en la floración de los pólenes, alargando el periodo de polinización, lo que ocasiona un incremento de la exposición a los pólenes⁽⁹⁾.

Diagnóstico

El diagnóstico se basa en observar la causalidad y demostrar sensibilización IgE específica.

El diagnóstico de los alérgenos implicados en una alergia precisa una anamnesis detallada y sistemática, y una adecuada exploración física. Debe existir una historia compatible con alergia respiratoria, rinoconjuntivitis y/o asma, y hallar causalidad con los alérgenos ambientales. Es importante hacer un correcto diagnóstico diferencial^(5,6). La positividad de las pruebas *in vitro* o *in vivo* muestra solo sensibilización IgE mediada a un extracto alérgico. Para diagnosticar una alergia debe haber sensibilización y presentar clínica^(4,5).

Las pruebas cutáneas (epicutáneas o *prick test*) tienen una elevada especificidad y valor predictivo negativo (VPN) y se realizan con extractos completos estandarizados de la proteína^(3,15).

Si las pruebas cutáneas son negativas, indican que no tiene sensibilización alérgica en ese momento. Si son positivas, será necesario confirmar el diagnóstico con estudios de IgE específica sérica a extracto completo y componentes moleculares, así como las ratio IgE específica/IgE total, para diferenciar sensibilización primaria de reactividad cruzada y para poder indicar tratamientos de evitación y de inmunoterapia específica adecuados, si es necesario^(8,15). Se pueden realizar pruebas de provocación nasales y conjuntivales a alérgenos ambientales específicos, si tenemos dudas o necesitamos un diagnóstico más preciso. Están contraindicadas las provocaciones bronquiales con alérgenos por el riesgo que ello implica^(3,8).

La determinación de IgE específica se realiza mediante CAP System. Para el diagnóstico por componentes moleculares (CRD), se usan distintas plataformas. Una de las más usadas son immunoCAP-ISAC, ALEX, Euroimmune⁽¹⁴⁾. Estos estudios están especialmente indicados en aquellos casos cuyo diagnóstico sea complejo, por la gravedad de las reacciones y la dificultad para identificar el alérgeno implicado^(5,15).

El diagnóstico molecular permite distinguir entre polisensibilización y reactividad cruzada. Los patrones de sensibilización pueden orientar: la gravedad,

la persistencia de los síntomas clínicos, la prevención y la indicación terapéutica de una enfermedad alérgica⁽¹⁴⁾.

Prevención de las enfermedades alérgicas

Las enfermedades alérgicas se inician precozmente, como ilustra el concepto de marcha atópica⁽²⁾. Para poder establecer medidas de prevención, sería necesario detectar a quién aplicarlas⁽¹³⁾, pero el abordaje es complejo, porque su etiología es multifactorial. Existe una base genética que predispone a la condición atópica y la epigenética, que influirá en que se inicie y progrese o no.

A pesar de los avances en conocimientos, es difícil establecer quiénes desarrollarán enfermedades alérgicas y qué podemos modificar en el ambiente para evitarlas⁽⁷⁾. Podríamos decir que los niños con alto riesgo de desarrollar alergia serían los que tienen antecedentes familiares de atopia en primer grado, una historia personal de atopia, como dermatitis atópica y/o alergia a alimentos, y/o que presentan una sensibilización precoz a alérgenos ambientales.

Es preciso conocer las distintas hipótesis existentes sobre el desarrollo de la alergia y su aumento de prevalencia, para poder establecer estrategias de prevención.

La hipótesis de la higiene defiende que las enfermedades alérgicas son más frecuentes en las zonas urbanas, relacionadas con un menor número de infecciones, más medidas higiénicas, más contaminación ambiental y factores sociodemográficos y económicos⁽²³⁾. El microbioma y el entorno interactuaron hasta lograr la desregulación inmunitaria, facilitando el desarrollo de las enfermedades alérgicas y su aumento de prevalencia^(19,22).

Las estrategias de prevención deberán ir encaminadas a evitar o minimizar el desarrollo y la clínica de las enfermedades alérgicas⁽²²⁾. Retrasar la sensibilización, inducir la remisión de los síntomas o reducir su gravedad, son el objetivo a alcanzar en cada paciente.

La prevención puede realizarse en tres niveles: primaria, secundaria y terciaria (Algoritmo).

Prevención primaria

Está destinada a la población sana con riesgo de alergia. Van dirigidas a la

gestante, el periodo neonatal y los primeros meses de vida⁽⁷⁾. El objetivo de estas medidas es disminuir la incidencia de sensibilización antes de la aparición de manifestaciones alérgicas.

Evitación de alérgenos

La sensibilización a alérgenos ambientales es precoz y frecuente. El 35 % de la población expuesta con frecuencia a ácaros se sensibilizan⁽⁶⁾. La evitación de los alérgenos de interior se plantea para disminuir la sensibilización^(3,5); sin embargo, existe controversia en relación a la teoría higienista. Las medidas de evitación de ácaros en prevención primaria no han mostrado eficacia, se observó un aumento de la sensibilización a pesar de aplicar intervenciones de evitación, posiblemente por la dificultad de abarcar a toda la población de riesgo y mantener estas medidas a lo largo del tiempo⁽⁶⁾. También está en discusión si la **exposición a alérgenos de perro y gato**, si sucede en los primeros años de vida, podría prevenir el desarrollo de asma^(5,11).

Evitar contaminación y factores ambientales

Los factores ambientales como exposición a: alérgenos, tabaco, contaminación ambiental, bacterias, microorganismos, dieta, obesidad y estrés, han mostrado una influencia epigenética desde el periodo intrauterino, en el desarrollo de enfermedades alérgicas⁽²⁵⁾. La exposición a ambientes contaminados y al humo del tabaco durante el embarazo y en los primeros años de vida, constituye un factor de riesgo para el desarrollo de asma y otras enfermedades alérgicas^(7,13). La exposición posnatal inmediata se asocia con sensibilizaciones en lactantes y aumento de la prevalencia de asma⁽¹⁷⁾. Las modificaciones epigenéticas desempeñan un importante papel en la regulación de diversas funciones celulares, como son: respuestas inflamatorias/alérgicas, reparación de ADN y sustitución/diferenciación celular⁽²⁵⁾.

Cuidado de la piel

La dermatitis atópica suele ser la primera manifestación alérgica, el 50 % de los casos se diagnostica durante el primer año de vida. Implica una alteración de la barrera cutánea que facilitará la sensibilización alérgica y un microbioma distinto⁽¹⁹⁾. El cuidado de la der-

matitis atópica actuará como medida de prevención primaria disminuyendo el riesgo de sensibilización por esta vía (Tabla III).

La dermatitis atópica no tiene tratamiento curativo, pero su tratamiento mejorará la calidad de vida del paciente y disminuirá la probabilidad de sensibilización alérgica.

Tipo de parto

El microbioma parece tener un gran impacto en la maduración inmune y el desarrollo de trastornos alérgicos en la primera infancia^(16,22).

La composición de la microbiota intestinal en vida temprana influye en la maduración del sistema inmune. La disbiosis se ha relacionado con mayor riesgo de alergias y otros trastornos inflamatorios crónicos. Se observó que el microbioma neonatal es diferente si el parto es vía vaginal o por cesárea. La colonización del colon, del neonato nacido vía vaginal, por *Lactobacilos* y *Bifidobacterias*, bacterias que podrían favorecer la adaptación a la alimentación^(16,18). El parto por cesárea está relacionado con mayor predisposición al asma⁽¹⁷⁾.

Nutrición: lactancia materna, probióticos, prebióticos y suplementos alimentarios

La lactancia materna se ha asociado en algunas publicaciones a un efecto protector del desarrollo de alergia a las proteínas de la leche de vaca, dermatitis atópica y a una menor incidencia de sibilancias en los primeros años de la vida, pero otros estudios no han hallado este efecto protector a largo plazo^(6,7). Se recomienda la lactancia exclusiva hasta los 6 meses, por su efecto favorable sobre el microbioma intestinal y el desarrollo inmunológico del lactante, independientemente de su influencia en el desarrollo de alergia^(4,17,20).

El aumento en la prevalencia de la alergia alimentaria se ha relacionado con las modificaciones en los hábitos alimenticios, la microbiota intestinal y la contaminación ambiental⁽⁷⁾.

No se ha observado reducción en la prevalencia de alergia en la descendencia de gestantes o mujeres lactantes que siguieron dietas preventivas de evitación⁽⁴⁾. Por este motivo, no se recomienda restringir la ingesta de nutrientes en las mujeres gestantes, ni durante la lactancia⁽¹⁾.

Tabla III. Recomendaciones para el control de la dermatitis atópica

- Baños cortos
- Agua a temperatura ambiente
- Aplicar cremas hidratantes después del baño
- Evitar ambientes con poca humedad
- No utilizar tejidos sintéticos como la lana
- Evitar el estrés, sudoración abundante, uso de suavizantes y detergentes
- Antihistamínicos orales
- Corticoides tópicos y sistémicos
- Inmunomoduladores tópicos (tacrolimus y pimecrolimus, recomendados a partir de los 2 años)
- Antiinfecciosos (antibióticos, antivirales y fungicidas) en caso de sobreinfección
- Inmunomoduladores sistémicos
- Fototerapia

El uso de probióticos, prebióticos y simbióticos para mujeres embarazadas, lactantes y/o bebés no ha mostrado utilidad en la prevención de la alergia alimentaria⁽¹⁶⁾. Tampoco hay evidencia de eficacia en el uso de suplementos dietéticos ni aceite de pescado. Existe debate sobre la suplementación con vitaminas y suplementos. El déficit de vitaminas A, C y D durante el embarazo y el primer año de vida, se relaciona con un aumento de alergias, por lo que podría ser adecuado el aporte de vitamina D3⁽⁷⁾. Se ha ensayado la suplementación en gestantes con vitaminas E y D, zinc, selenio e hierro como factores protectores; sin embargo, se necesitan ensayos clínicos con poder estadístico suficiente para determinar si se debe hacer estas recomendaciones^(19,21).

En el lactante

La introducción de alimentos alérgicos no debe retrasarse.

El inicio de la alimentación complementaria debe ser precoz, a partir de los 4-6 meses, manteniendo la lactancia materna un mínimo de 6 meses⁽¹⁾. No debe retrasarse la introducción de los alimentos, igual que en los pacientes

sin riesgo atópico. Se ha mostrado que reduce la prevalencia de alergia a este alimento⁽²⁴⁾. Se recomienda introducir huevo bien cocido. La evidencia sugiere que introducir pequeñas cantidades de huevo cocido, pero no crudo, durante la alimentación complementaria, parece reducir el riesgo de alergia al huevo en la infancia^(1,4).

No hay evidencia de prevención de alergia con el uso preventivo de fórmulas de proteína de soja, ni fórmulas hidrolizadas en lactantes de riesgo atópico, en los primeros 6 meses de vida. La EAACI (*European Academy of Allergy & Clinical Immunology*) recomienda evitar la suplementación con fórmula de leche de vaca en la primera semana de vida a los lactantes para prevenir la alergia a la leche de vaca^(1,17,20). Se han estudiado otras medidas de prevención primaria, como inmunoterapia oral o la vacunación con el bacilo de Calmette-Guérin (BCG), sin mostrar eficacia en la prevención de alergia^(12,20,21).

Prevención secundaria

Son las estrategias implementadas con la finalidad de evitar el desarrollo de la enfermedad alérgica en un paciente previamente sensibilizado. El objetivo es evitar que aparezcan los síntomas⁽⁷⁾. Debe realizarse en los primeros años de vida del niño. Incluye medidas de control ambiental, de evitación a los alérgenos (ácaros, pólenes, hongos, epitelios de animales), así como la educación, de su condición, tanto del paciente como de sus familiares⁽³⁾ (Tablas IV, V y VI).

Medidas de prevención medioambientales

Contaminación ambiental y humo del tabaco

Evitar la polución ambiental proveniente del polvo, humo o aerosoles líquidos producidos por vehículos y fábricas⁽⁵⁾, así como la exposición al humo del tabaco, es vital por ser factores predisponentes al asma^(7,13).

Control ambiental de ácaros del polvo

Las medidas de evitación de los ácaros del polvo doméstico se asocia con disminución significativa de los síntomas y de la hiperreactividad bronquial⁽⁵⁾. Se han elaborado recomendaciones para evitar los alérgenos de interior y exterior (Tabla IV).

Tabla IV. Medidas de evitación para ácaros del polvo	
<i>Recomendaciones para disminuir la exposición a ácaros</i>	<i>Recomendaciones para disminuir la exposición a hongos</i>
<p>En el dormitorio</p> <ul style="list-style-type: none"> - Evitar peluches y estanterías - Evitar moquetas y cortinas - Utilizar fundas anti-ácaros para colchón y almohadas - Lavado de la ropa de cama a temperatura de 60° cada semana - Aspirar el colchón 1 vez al mes 	<p>En la casa</p> <ul style="list-style-type: none"> - Evitar formación de humedad, manteniendo humedad relativa en < 60 % - Reparar defectos de tuberías - No usar humidificadores - Aumentar la ventilación de la vivienda - No usar esponjas de baño - Limpieza frecuente de nevera, deshacerse de desechos y basura - Evitar plantas del interior - Usar pinturas antifúngicas, especialmente en zonas con tendencia a humedades
<p>En la casa</p> <ul style="list-style-type: none"> - Limpieza frecuente con paños húmedos - Ventilar todos los días - Disminuir la humedad por debajo del 50 %: calefacción o aire acondicionado - No se aconsejan animales con pelos o plumas (acumulo de polvo) - No se recomienda el uso de humidificadores 	<p>En el exterior</p> <ul style="list-style-type: none"> - Evitar zonas de descomposición de vegetales - No entrar a lugares donde almacenen alimento - No caminar por zonas rurales o con vegetación en días con tiempo seco y ventoso
<p>Otras recomendaciones</p> <ul style="list-style-type: none"> - Utilización de una aspiradora potente con filtro HEPA o de agua para la limpieza de las superficies - Coche: limpieza frecuente de las rejillas de ventilación - Segunda residencia: ventilar bien la casa el primer día, mejor si es antes de la llegada de la persona alérgica - Llevar sábanas desde casa, para evitar las almacenadas 	<p>Otras recomendaciones</p> <ul style="list-style-type: none"> - No manipular cualquier tipo de grano - No entrar a graneros, establos o molinos - No entrar a lugares donde se almacenan alimentos - Evitar zonas de vegetación densa cerca del domicilio

Prevención terciaria

Comprende las medidas que se toman después de la aparición de la enfermedad alérgica. Su finalidad es controlar los síntomas, disminuir la gravedad e interrumpir la marcha atópica⁽⁷⁾.

La educación es fundamental, mejora su calidad de vida, el control de la enfermedad, y disminuye las exacerbaciones o ingestas alimentarias accidentales, permitiéndole lograr un autocuidado responsable⁽²²⁾. El paciente y su familia deben conocer y estar capacitados en

la evitación del alérgeno responsable, y en el tratamiento de los síntomas de la enfermedad alérgica.

Los tratamientos farmacológicos específicos para cada una de las enfermedades alérgicas son básicos para su tratamiento, pero no son curativos: broncodilatadores beta-adrenérgicos de corta y larga duración, corticosteroides (tópicos, inhalados, intranasales o sistémicos), antihistamínicos tópicos u orales de segunda generación, cromonas tópicas y montelukast⁽¹³⁾. En las últimas décadas se han mejorado las características y dispositivos de administración de estos y se han añadido tratamientos biológicos con dianas específicas, como: omalizumab, dupilumab y mepolizumab, entre otros. El tratamiento de elección dependerá del control de la enfermedad^(12,22).

En el tratamiento del asma se ha investigado si los tratamientos actuales previenen el remodelado y la evolución de la enfermedad a largo término, pero los resultados no son concluyentes⁽¹³⁾.

En la última década, la inmunoterapia a alimentos (leche y huevo) ha mejorado la calidad de vida de niños y sus familias, permitiendo una dieta sin evitación del alimento⁽²⁶⁾. La inmunoterapia alérgeno-específica a aeroalérgenos, subcutánea (ITSC) y sublingual (ITSL), mejora los síntomas y disminuye la necesidad de medicación. Esta mejora persiste en el tiempo tras finalizar el tratamiento. También se ha observado un papel en la prevención de nuevas sensibilizaciones y en la progresión de la enfermedad⁽¹⁴⁾. El tratamiento de la rinoconjuntivitis con inmunoterapia específica previene el desarrollo de asma en niños. Es posible que la inmunoterapia específica sea capaz de modificar la evolución natural de las enfermedades alérgicas en la infancia.

Tabla V. Medidas para disminuir la exposición a pólenes		
<i>Información previa</i>	<i>Fuera de casa / exterior</i>	<i>Dentro de casa</i>
<ul style="list-style-type: none"> - Identificar las plantas implicadas y la época de su polinización - Asesorarse de páginas web para ver los niveles de polen 	<ul style="list-style-type: none"> - Evite acercarse a las plantas involucradas - Evitar salidas al exterior, sobre todo al campo en días secos y de viento, con tormentas, días con recuentos altos de polen y en horas vespertinas - Evitar viajes en moto o bicicleta. En coche llevar ventanillas cerradas y filtro antipolen - Utilizar gafas de sol o mascarilla para boca y nariz en los días más complicados 	<ul style="list-style-type: none"> - Mantener cerradas puertas y ventanas - Usar aire acondicionado y filtros HEPA - Ventilar a primera hora y en breve espacio de tiempo - Evite secar ropa en el exterior - Tras salidas al exterior, ducha y cambio de ropa
<p><i>Tomado de: Santana Rodríguez C, Rivas Jueas C, García Fernández ME. Aeroalérgenos: pólenes, ácaros, hongos, animales y otros. Medidas de evitación. Protoc diagn ter pediatr. 2019; 2: 65-85.</i></p>		

Tabla VI. Medidas de evitación de aeroalérgenos de mascotas

Retirada del animal	Control de los alérgenos dentro de la casa sin la retirada del animal
<ul style="list-style-type: none"> - Lo ideal es mantener al animal fuera de hogar - Una vez el animal se ha retirado, limpiar el área exhaustivamente 	<ul style="list-style-type: none"> - Los filtros de aire solo reducen la presencia de alérgenos en el aire, no en las superficies - Aspirar frecuentemente con aspiradoras potentes con filtros HEPA - Retirada de moquetas, alfombras y tapizados - Lavado del animal dos veces a la semana - Esterilización de gato. El lavado de los gatos no reduce de forma significativa la presencia de alérgenos

Conclusión

Los alérgenos ambientales son los implicados en la alergia respiratoria. Su prevalencia de sensibilización variará según el área geográfica y su estacionalidad. Es necesario hacer un diagnóstico adecuado. Muchos pacientes están polisensibilizados y es preciso conocer la importancia de cada sensibilización. Los avances en biología molecular permiten un diagnóstico más específico, diferenciando la sensibilización primaria de la reactividad cruzada.

La prevención es una herramienta fundamental en el abordaje de la alergia. Algunas son medidas poblacionales, pero se requiere un adecuado seguimiento longitudinal desde la infancia y la detección precoz de la población de riesgo, para establecer intervenciones adecuadas que modifiquen la progresión atópica.

Función del pediatra de Atención Primaria

El pediatra de Atención Primaria juega un papel importante en la prevención de las enfermedades alérgicas en Pediatría. Este debe realizar medidas preventivas en todos los niños, sobre todo en los altamente alérgicos, como son aquellos niños con antecedentes familiares de alergia. En los lactantes se debe incidir en apoyar la lactancia materna y aconsejar iniciar la alimentación complementaria no antes de los 4 meses de edad, pero tampoco después de los 6 meses (ventana inmunológica), pero siempre aconsejando mantener la lactancia materna.

También el pediatra debe realizar medidas preventivas para minimizar las sensibilizaciones recurrentes, incidiendo en el tabaquismo en los padres, lavado de manos, vacunas al día, sobre todo aconsejar la vacuna antigripal a partir de los

6 meses de edad y, si el entorno familiar lo permite, aconsejar retrasar el inicio de entrada a la guardería a partir del primer año a los 18 meses.

En los niños mayores se debe continuar la prevención, realizando, sobre todo, educación sanitaria al paciente y familiares. Explicando la importancia de las enfermedades alérgicas y de la adhesión al tratamiento, así como comprobar en cada visita la técnica de inhalación con aerocámara. Es importante explicarles la identificación y control de los alérgenos ambientales y/o alimentarios, con el objetivo de reducir su exposición, control de los síntomas e implementación de los tratamientos apropiados.

Conflicto de intereses

No hay conflicto de interés en la elaboración del manuscrito. Declaración de intereses: ninguno.

Bibliografía

Los asteriscos reflejan el interés del artículo a juicio de las autoras.

- 1.*** EAACI guideline: Preventing the development of food allergy in infants and young children (2020 update). *Pediatr Allergy Immunol.* 2021; 32: 843-58. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/pai.13496>.
- 2.*** Yang L, Fu J, Zhou Y. Research Progress in Atopic March. *Front Immunol.* 2020; 11:1907.
- 3.** Villalba Díaz, Barber D, Pomés A. Alérgenos. En: Dávila González IJ, Jáuregui Presa I, ed. *Tratado de alergología*. Madrid. Ergon. 2016; II: 131-50.
- 4.** Valdesoiro Navarrete L, Vila Sexto L. Alergia a alimentos mediada por IgE. *Protoc diagn ter pediatr.* SEICAP. 2019; 2: 185-94.
- 5.** Santana Rodríguez C, Rivas Juecas C, García Fernández ME. Aeroalérgenos: pólenes, ácaros, hongos, animales y otros. Medidas de evitación. *Protoc diagn ter pediatr.* 2019; 2: 65-85.

- 6.*** Nevot Falcó S, Gómez Galán C, Prevención de las enfermedades alérgicas. *Pediatr Integral.* 2018; XXII: 68-75.
- 7.** Prevention of allergic diseases in childhood: from theory to reality. *Arch Argent Pediatr.* 2016; 114: 277-87.
- 8.* Subiza FJ, Bartra Tomas J, Moral de Gregorio AJ, Feo Brito F, Pola Pola J, Mur Gimeno P. *Aerobiología en Alergología*. En: Peláez Hernández A, Dávila González IJ, ed. *Tratado de Alergología*. Madrid: Ergon. 2016; I: 237-324.
- 9.** Xarxa Aerobiológica de Catalunya, XAC. Disponible en: <https://aerobiologia.cat/pia/es/fitxes>.
- 10.* Mattsson L, Lundgren T, Everberg H, Larsson H, Lidholm J. Prostatic kallikrein: a new major dog allergen. *J Allergy Clin Immunol.* 2009; 123: 362-8.
- 11.** Bollinger M, Peyton D, Eggleston P, Wood RA. Cat antigen in homes with and without cats may induce allergic symptoms. *J Allergy Clin Immunol.* 1996; 97: 907-14. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/s0091-6749\(96\)80064-9](https://doi.org/10.1016/s0091-6749(96)80064-9).
- 12.*** Guía Española para el Manejo del Asma (GEMA 5.2). Madrid. 2022. Disponible en: <https://www.gemasma.com/>.
- 13.** Brough HA, Lanser BJ, Sindher SB, Teng JMC, Leung DYM, Venter C, et al. Early intervention and prevention of allergic diseases. *Allergy.* 2022; 77: 416-41. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/all.15006>.
- 14.** Jaume ME, Juliá-Benito JC, Quevedo-Teruel S, Prieto del Prado A, Sandoval-Ruballos M, Quesada-Sequeira F, et al. Changes in epidemiology and clinical practice in IgE-mediated Allergy in children. *Anales de Pediatría.* 2021; 95: 56.e1-56.e8.
- 15.*** Canonica GW, Ansotegui IJ, Pawankar R, et al. A WAOARIA-GA²LEN consensus document on molecular-based allergy diagnostics. *World Allergy Organ J.* 2013; 6: 17.
- 16.*** Montecchiani V, Fanos V. Human microbiome and allergy. *Pediatr Allergy Immunol.* 2020; 31: 5-7.
- 17.** Mesa MD, Loureiro B, Iglesia I, Fernández González S, Llurba Olivé E, García Algar O, et al. La evolución del microbioma desde el embarazo hasta la primera infancia: una revisión exhaustiva *Nutrientes.* 2020; 12: 13354. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/nu12010133>.
- 18.** De Martinis M, Sirufo MM, Suppa M, Ginaldi L. New Perspectives in Food Allergy. *Int J Mol Sci.* 2020; 21: 1474.
- 19.** Contevelle LC, Oliveira-Ferreira J, Vicente ACP. Gut Microbiome Biomarkers and Functional Diversity Within an Amazonian Semi-Nomadic Hunter-Gatherer Group. *Front Microbiol.* 2019; 10: 1743. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.01743>.
- 20.*** Fabbri A, Amedei A, Lavorini F, Renda T, Fontana G. The lung microbiome:

clinical and therapeutic implications. Intern Emerg Med. 2019; 14: 1241-50. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s11739-019-02208-y>.

21.** Echeverría Zudaire LA. Novedades en diagnóstico y prevención de la alergia alimentaria. En: AEPap (ed.). Curso de Actualización Pediatría 2018. Madrid: Lúa Ediciones 3.0; 2018. p. 145-57.

22.** Torres-Borrego J, Moreno-Solís G, Molina-Terán AB. Diet for the prevention of asthma and allergies in early childhood: much ado about something? Allergol Immunopathol. 2012; 40: 244-52.

23.* GAW Rook, 99.a Conferencia de Dahlem sobre infección, inflamación y trastornos inflamatorios crónicos: la medicina darwiniana y la hipótesis de la “higiene” o los “viejos amigos”. Inmunología clínica y experimental. 2010; 160: 70-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2010.04133.x>.

24.** Du Toit G, Roberts G, Sayre PH, Bahnsen HT, Radulovic S, Santos AF, et al; LEAP Study Team. Randomized trial of peanut consumption in infants at risk for peanut allergy. N Engl J Med. 2015; 372: 803-13. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/nejmoa1414850>.

25.** Castro-Rodríguez JA, Krause BJ, Uauy R, Casanello P. Epigenética en enfermedades alérgicas y asma. Revista Chilena de Pediatría. 2016; 87: 88-95.

26.** Pajno GB, Fernández-Rivas M, Arasi S, Roberts G, Akdis CA, Álvaro-Lozano M, et al; EAACI Allergen Immunotherapy Guidelines Group. EAACI Guidelines on allergen immunotherapy: IgE-mediated food allergy. Allergy. 2018; 73: 799-815. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/all.13319>.

Bibliografía recomendada

- Matricardi PM, Kleine-Tebbe J, Hoffmann HJ, Valenta R, Hilger C, Hofmaier S, et al. EAACI Molecular Allergy User’s Guide. 2016; 27: 1-250. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/pai.12563>.
- Guía de la Academia Europea de Alergia e Inmunología Clínica, con revisión de la alergología molecular desde la investigación básica hasta su integración en la práctica clínica, un salto cualitativo en el manejo de los pacientes alérgicos.
- García-Gomero D, López-Talledo MC, Galván-Calle C, Muñoz-León R, Matos-Benavides E, Toribio-Dionicio C, et al. Sensitization to aeroallergens in a peruvian pediatric population with allergic diseases.

Rev Peru Med Exp Salud Pública. 2020; 37: 57-62. Disponible en: <https://doi.org/10.17843/rpmesp.2020.371.4460>.

Buena revisión en cuanto a determinar el perfil de sensibilización a aeroalérgenos en pacientes pediátricos con asma y/o rinitis alérgica.

- Escarrer Jaume M, Guerra Pérez MT. Dermatitis atópica. SEICAP. Protoc diagn ter pediatr. 2019; 2: 161-75.

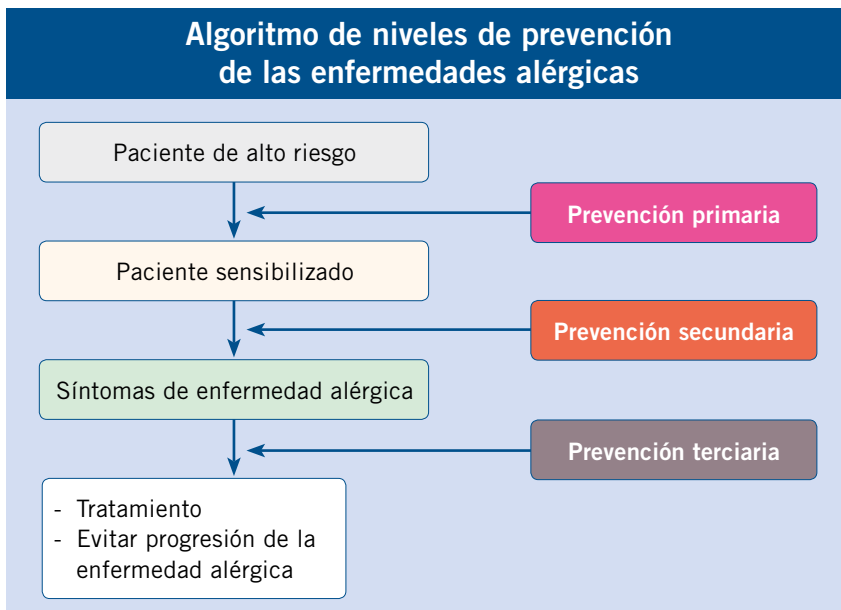
Este artículo proporciona información sobre el diagnóstico, tratamiento y control de la dermatitis atópica en pacientes pediátricos. Se considera importante, ya que podríamos decir que los niños con alto riesgo de desarrollar alergia serían los que tienen antecedentes familiares de atopía en primer grado o una historia personal de atopía como dermatitis atópica.

- Pfefferle PI, Keber CU, Cohen RM, Garn H. The Hygiene Hypothesis - Learning From but Not Living in the Past. Front Immunol. 2021; 12: 635935. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.635935>.

Esta revisión se remonta a los inicios de la “hipótesis de la higiene” y describe los hitos más importantes en su desarrollo, considerando los muchos aspectos que han refinado y generalizado la hipótesis de la higiene a lo largo del tiempo.

Caso clínico

Luis tiene 6 años de edad y presenta rinorrea acuosa, estornudos, obstrucción y prurito nasal, lagrimeo y prurito ocular, desde hace 2 años. Los síntomas están presentes de 2 a 4 días a la semana todo el año, pero empeora en primavera y otoño, también cuando van a una segunda residencia en la playa. Ocasionalmente bronquitis. Dermatitis atópica. Embarazo controlado. Parto vaginal. Inmunizaciones completas. Lactancia materna exclusiva hasta los 6 meses. Alimentación complementaria a partir de los 6 meses, presentando dos anafilaxias con la ingesta de leche.





Cuestionario de Acreditación

A continuación, se expone el cuestionario de acreditación con las preguntas de este tema de *Pediatría Integral*, que deberá contestar "on line" a través de la web: www.sepeap.org.

Para conseguir la acreditación de formación continuada del sistema de acreditación de los profesionales sanitarios de carácter único para todo el sistema nacional de salud, deberá contestar correctamente al 85% de las preguntas. Se podrán realizar los cuestionarios de acreditación de los diferentes números de la revista durante el periodo señalado en el cuestionario "on-line".

Alérgenos ambientales y prevención de las enfermedades alérgicas

1. ¿Un alérgeno es?, señale la respuesta CORRECTA:

- Una molécula capaz de inducir la producción de anticuerpos IgE específicos en individuos predispuestos.
 - Respuesta inmunitaria frente a un antígeno que tiene como resultado la lesión de los tejidos propios.
 - Molécula capaz de brindar protección contra enfermedades alérgicas.
 - Sensibilización confirmada frente a dos o más proteínas.
 - Concentración de carga alérgica en un paciente.
2. ¿La PRIMERA manifestación alérgica que aparece en el curso de la marcha atópica suele ser?
- Alergia alimentaria.
 - Rinitis alérgica.
 - Asma.
 - Dermatitis atópica.
 - Rinosinusitis.

3. Existen diferentes hipótesis sobre el desarrollo de la alergia, entre ellas está la "hipótesis de la higiene", ¿qué POSTULA dicha hipótesis?

- El incremento de las enfermedades alérgicas está estrechamente relacionado con el estilo de vida moderno, excesiva limpieza y poca exposición antigénica.
- La limpieza excesiva tiene efecto protector contra las enfermedades alérgicas.
- El consumo de vegetales previamente lavados y hervidos durante 30 minutos es una medida recomendada al iniciar la alimentación complementaria.
- La vida en el campo, contacto con animales aumenta las probabilidades de enfermedades alérgicas.

- La exposición tardía a determinados antígenos microbianos, es importante para adiestrar al sistema inmunitario en cómo actuar frente a los diferentes estímulos que recibe.

4. La PREVENCIÓN PRIMARIA hace referencia a:

- Conjunto de medidas preventivas destinadas a la población aún sana, pero con riesgo de enfermedad.
- Son las estrategias implementadas con la finalidad de evitar el desarrollo de una enfermedad alérgica en un paciente previamente sensibilizado.
- Se refiere al tratamiento instaurado tras el diagnóstico de la enfermedad alérgica.
- Comprende medidas que se toman después de la aparición de los primeros signos de la enfermedad alérgica, con la finalidad de controlar los síntomas y de interrumpir la marcha atópica.
- Conjunto de medidas de evitación en el hogar para evitar el desarrollo de enfermedades alérgicas.

5. ¿Dentro de las medidas de prevención terciaria se encuentran?, señale la respuesta CORRECTA:

- Evitar alimentos altamente alérgicos durante el embarazo y la lactancia.
- Introducir huevo de gallina bien cocido, a partir del año de edad.
- Lavado de manos frecuente.
- Comer frutas y verduras.
- Uso de corticoides intranasales, es el tratamiento de primera elección en la rinitis alérgica.

Caso clínico

6. ¿Qué pruebas complementarias serían de PRIMERA elección?

- Pruebas cutáneas a aeroalérgenos.
- IgE total y IgE específicas a aeroalérgenos.

- IgE total y pruebas cutáneas solo a la humedad, porque empeora cerca del mar.
- Radiografía de senos y de *cavum* para descartar sinusitis e hipertrofia adenoidea.
- No es necesario hacer ningún estudio, solo tratamiento sintomático.

7. Se realizan pruebas cutáneas a aeroalérgenos al paciente con estos datos: histamina: 5; *Dermatophagoides farinae*: 7; *Dermatophagoides pteronyssinus*: 10; epitelio de perro: 5; gramíneas: 5; resto de aeroalérgenos negativo, ¿cuál es el DIAGNÓSTICO de sospecha?

- Rinitis no alérgica.
- Rinitis alérgica y sensibilización a gramíneas.
- Rinitis alérgica y alergia a gramíneas, típico de la primavera.
- Rinitis alérgica y sensibilización a ácaros, gramíneas y perros.
- Rinitis alérgica y alergia a ácaros, gramíneas y perros.

8. Luis ha hecho 2 anafilaxias con la ingesta de leche. La madre de Luis está embarazada y nos pregunta cómo prevenir que su próximo bebé no tenga alergia, señale la respuesta CORRECTA:

- Debería iniciar, durante la gestación, dieta estricta de evitación de leche y derivados lácteos.
- Cuando nazca el bebé deberá alimentarlo con una leche adaptada, hidrolizada para evitar que desarrolle alergia a la leche y retrasar en lo posible la introducción de nuevos alimentos.
- No están indicadas las dietas restrictivas a las gestantes ni a las madres lactantes como prevención de alergia a alimentos.
- Lo más importante es administrar suplementos vitamínicos y de omega 3 a la gestante y al bebé en cuanto nazca.
- Ninguna de las anteriores es correcta.

Alergia e intolerancia a la proteína de leche de vaca

E. Dorado Ceballos, M. Susanna Calero

Unidad de Alergia, Inmunología y Neumología Pediátrica.
Parc Taulí Hospital Universitari de Sabadell. Barcelona



Resumen

La alergia a proteína de leche de vaca (APLV) es la alergia alimentaria más frecuente en el menor de 2 años. Está mediada por mecanismos inmunológicos (mediados y no mediados por IgE).

La clínica más frecuente en la APLV IgE mediada es la cutáneo-mucosa, aunque también pueden estar implicados el aparato digestivo y respiratorio; la forma más grave es la anafilaxia. En la APLV no IgE mediada, la clínica más habitual es la digestiva (proctocolitis, enterocolitis y enteropatía).

El diagnóstico de la APLV IgE mediada se basa en una anamnesis y exploración física detalladas. El estudio incluye la realización del *prick test* y/o IgE específica sérica. Es preciso mostrar causalidad. El patrón oro es la prueba de provocación oral. Para el diagnóstico de la APLV no IgE mediada, las únicas herramientas necesarias son la anamnesis detallada y la respuesta a la prueba de exclusión-provocación.

El tratamiento consiste en la dieta de evitación de las proteínas de leche de vaca. Para ello, se emplea: la lactancia materna, las fórmulas extensamente hidrolizadas, las fórmulas elementales o fórmulas adaptadas de arroz o soja. Una opción de tratamiento más proactiva es la inmunoterapia oral, indicada en aquellos pacientes que no consiguen la tolerancia espontánea.

Abstract

Cow's milk allergy (CMA) is the most common food allergy up to 2 years of age. It is mediated by immunological mechanisms (mediated or not mediated by IgE).

Skin is the most frequent organ involved in IgE-mediated CMA, although patients may show digestive and/or respiratory manifestations. Anaphylaxis is the most severe manifestation. In non-IgE-mediated CMA, digestive symptoms are the most common (proctocolitis, enterocolitis, enteropathy).

The diagnosis of IgE-mediated CMA is based on a careful history and physical examination. It also includes the performance of prick test and/or serum specific IgE. It is necessary to demonstrate causality. The oral challenge test is the gold standard. An allergy-focused clinical history and elimination-food challenge tests are the only tools available to diagnose non-IgE-mediated CMA.

The treatment consists of dietary avoidance of cow's milk proteins. For this, breastfeeding and alternative formulas as extensively hydrolyzed formulas, elemental formulas, or formulas adapted from rice or soy are recommended. A more proactive treatment option is oral immunotherapy, indicated in those patients who do not achieve spontaneous tolerance.

Palabras clave: Alergia alimentaria; Alergia a proteína de leche de vaca IgE mediada; Alergia a proteína de leche de vaca no IgE mediada; Inmunoterapia oral.

Key words: Food allergy; IgE-mediated cow's milk allergy; Non-IgE-mediated cow's milk allergy; Oral immunotherapy.

OBJETIVOS

- Diferenciar la alergia a proteína de leche de vaca de otras reacciones adversas a la leche.
- Saber identificar las manifestaciones clínicas de la alergia a proteína de leche de vaca.
- Comprender la patogenia de la alergia a proteína de leche de vaca.
- Saber cómo se realiza el diagnóstico de la alergia a proteína de leche de vaca.
- Entender el tratamiento actual de la alergia a proteína de leche de vaca.

Introducción

La alergia alimentaria es una reacción de hipersensibilidad a un alimento, mediada por mecanismos inmunológicos. La prevalencia ha aumentado en los países occidentales, afectando hasta un 10 % de la población.

En 2001, la Academia Europea de Alergología e Inmunología Clínica (EAACI) publica una

nueva clasificación y denomina “reacción de hipersensibilidad” a la presencia de signos o síntomas objetivos y reproducibles, iniciados con la exposición a un estímulo debido a una dosis tolerada habitualmente por los individuos. En concordancia, la EAACI propone que la reacción adversa a alimentos se denomine “hipersensibilidad a alimentos”⁽¹⁾.

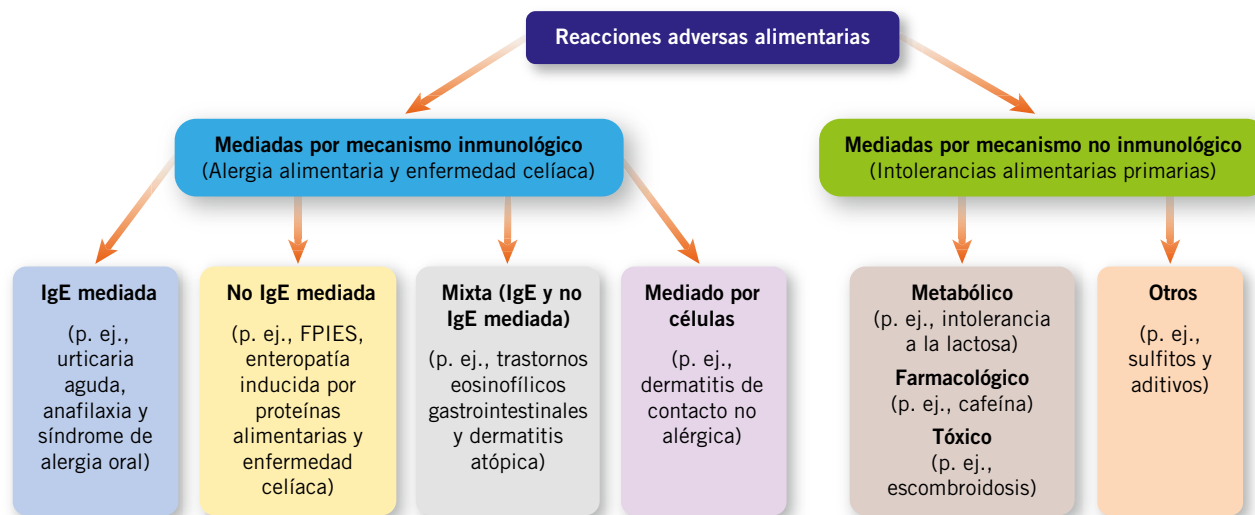


Figura 1. Clasificación de las reacciones adversas alimentarias. Abreviaturas: FPIES (Síndrome de enterocolitis inducida por proteínas alimentarias), IgE (Inmunoglobulina E). Adaptada de: Anvari et al., 2019 con modificaciones⁽⁸⁾.

Las reacciones adversas alimentarias se clasifican en mediadas por mecanismo inmunológico y no inmunológico (Fig. 1).

La **alergia a alimentos** es una reacción de hipersensibilidad a un antígeno alimentario específico, habitualmente inofensivo para la población sana, que está mediada por mecanismos inmunológicos y surge en un individuo susceptible. La **hipersensibilidad a alimentos no alérgica** (intolerancia alimentaria) es una reacción adversa mediada por mecanismos no inmunológicos (tóxico, farmacológico, metabólico o idiopático)^(2,3).

En el pasado, las alergias e intolerancias se confundían entre sí, debido a su similitud clínica. Además, el mismo alimento suele ser el responsable de estos dos tipos de reacciones, lo que dificulta el diagnóstico.

La alergia alimentaria es muy común en todo el mundo y se está convirtiendo en un importante problema de salud pública. La prevalencia ha aumentado significativamente en las últimas dos décadas en los países occidentales, afectando hasta un 10 % de la población⁽⁴⁾. Es más común en niños (8 %) que en adultos (10 %)⁽³⁾.

En nuestro medio y durante la edad pediátrica, los alimentos implicados en la alergia alimentaria, en orden de frecuencia son: las proteínas de huevo (39,1 %) y leche (32,3 %), seguidas del pescado (11,3 %), los frutos secos (18,8 %) y las frutas (12 %)⁽⁵⁾.

La **tolerancia** es la respuesta inmunitaria normal a la ingesta de alimentos; sin embargo, no se conoce por qué, en algunas personas, se produce un cambio

en esta respuesta, apareciendo la reacción de hipersensibilidad. Se conocen una serie de factores que pueden estar implicados en la aparición de alergia alimentaria, con interacción entre factores genéticos y ambientales: sexo varón, raza (asiática o negra), predisposición hereditaria (asociación familiar, HLA, genes específicos), dermatitis atópica, déficit de vitamina D, bajo consumo de ácidos grasos omega-3 poliinsaturados, consumo reducido de antioxidantes, obesidad y aumento de higiene⁽⁶⁾.

Hay una serie de factores relacionados con el individuo y con el antígeno que pueden facilitar la tolerancia o la sensibilización⁽⁷⁻⁸⁾:

- **Dosis de antígeno.** Bajas dosis inducen la producción de células T reguladoras que promueven la tolerancia vía mecanismo de supresión; este mecanismo también interviene ante alta dosis de antígeno.
- **Forma de antígeno.** El alimento sólido sensibiliza más que el soluble; la comida procesada o sometida a unas determinadas condiciones de temperatura también puede incrementar una respuesta de tipo Th2.
- **Edad de exposición.** La introducción precoz en cantidades adecuadas de un alimento suele inducir tolerancia.
- **Vía de entrada.** La exposición extraintestinal, como la vía cutánea, tiende a aumentar la sensibilización.
- **Edad.** La sensibilización a alimentos es más frecuente en la edad pediátrica, quizá por una maduración retrasada de los mecanismos protectores intestinales.

- **Factores genéticos.** Hay susceptibilidad genética que facilita el desarrollo de alergia alimentaria.
- **Microbiota.** El ambiente microbiano en el intestino puede facilitar la respuesta de tolerancia; *Lactococcus* y *Citrobacter* pueden encontrarse en menor cantidad en pacientes con alergia alimentaria⁽³⁾. Hay mayor riesgo de alergia alimentaria en el recién nacido si el parto es por cesárea.
- **Exposiciones que afectan el medio ambiente intestinal.** Lactancia materna (favorece la tolerancia), tratamiento con fármacos antiácidos (favorece la sensibilización) y uso de inhibidores de la Cox-2 (favorece la pérdida de tolerancia en estudios experimentales).

En ocasiones, para que suceda una reacción alérgica, es necesaria la presencia de cofactores, como pueden ser: ejercicio físico, infecciones víricas, fiebre, antiinflamatorios no esteroideos, estrés, privación de sueño, alcohol y menstruación. Para que suceda la reacción alérgica, es preciso que el individuo sea alérgico a un alimento y que lo ingiera junto con la presencia del cofactor⁽⁵⁾.

Alergia a proteína de leche de vaca

En los últimos 5 años, desde la última revisión publicada en esta revista⁽⁹⁾, se han publicado nuevos documentos acerca de alergia a proteínas de leche de vaca IgE y no IgE mediada, de consenso entre las diferentes sociedades científicas de

ámbito nacional (SEICAP, SEGHN, AEPap, SEPEAP)^(5,10-12) y europeo (EAACI)⁽¹³⁾.

La leche de vaca (*Bos domesticus*) es un alimento consumido en grandes cantidades en todos los grupos de edad, en forma líquida o procesada, cruda y cocinada. Las proteínas de leche de vaca son el primer antígeno no homólogo que el niño ingiere en cantidades importantes⁽¹⁰⁾. La leche de vaca y los productos lácteos son la principal fuente de proteínas, calorías y calcio en la dieta de los niños menores de 2 años. Con lo cual, su eliminación en la dieta plantea un riesgo de deficiencias nutricionales⁽¹³⁾.

La alergia a proteína de leche de vaca (APLV) está mediada por mecanismos inmunológicos, que pueden ser mediados y no mediados por IgE. Debe existir una relación directa entre la ingestión de las proteínas de leche de vaca y la aparición de los síntomas. Es importante diferenciar la alergia a proteína de leche de vaca de otras reacciones adversas a la leche, como la intolerancia a la lactosa⁽¹⁰⁾.

Epidemiología

La APLV aparece en los primeros meses de vida y es la alergia alimentaria más frecuente en el lactante y el niño pequeño.

La APLV suele iniciarse durante el primer año de vida. Afecta a un 2 % de los niños menores de 4 años y constituye la alergia alimentaria más frecuente en el lactante y el niño pequeño⁽¹⁰⁾.

Patogenia

La sensibilización más frecuente es a la caseína (proteína termoestable). La leche de vaca tiene reactividad cruzada con la leche de otros mamíferos.

La leche de vaca (LV) contiene aproximadamente 30 a 35 g de proteínas por litro, con más de 40 proteínas diferentes. Todas son alérgenos potenciales y la mayoría de los pacientes están sensibilizados a varias de ellas^(10,13).

Las proteínas se segregan en 2 fracciones: el coágulo que contiene aproximadamente el 80 % de las proteínas (caseínas) y el suero que contiene aproximadamente el 20 % de las proteínas (seroproteínas o proteínas lactoséricas). Las características de los alérgenos principales presentes en la LV se detallan en la tabla I. Las caseínas, la beta-lactoglobulina y la alfa-lactoalbúmina son

considerados alérgenos mayores (más del 50 % de las personas con APLV están sensibilizadas a estas proteínas)⁽¹³⁾.

Las seroproteínas, especialmente la beta-lactoglobulina, son termosensibles y la cocción modifica su alergenicidad. Esto explica la mejor tolerancia de la leche procesada a altas temperaturas, como los horneados⁽¹⁴⁾, o sometida a procesos de fermentación y acidificación que disminuyen la cantidad de seroproteína intacta⁽¹⁵⁾.

Es importante recordar que la LV tiene una elevada reactividad cruzada (>90 %) con la leche de cabra y oveja. Por el contrario, la reactividad cruzada es muy baja (<5 %) con la leche de burra, yegua, búfala o camella⁽¹³⁾.

Clínica

La clínica más frecuente en la APLV IgE mediada es la cutánea y la más grave es la anafilaxia; la más frecuente en la APLV no IgE mediada es la clínica digestiva.

APLV IgE mediada

En la APLV IgE mediada, el inicio de los síntomas suele ser durante el primer año de vida, coincidiendo con la introducción de fórmula adaptada en su alimentación, tras un periodo de lactancia materna. En el 60 % de las ocasiones, aparecen los síntomas tras la primera toma y, rara vez, se inician después de la semana de introducir la fórmula adaptada⁽⁷⁾.

La clínica se inicia tras la ingesta del alimento y, con menor frecuencia, tras el contacto cutáneo, directo o indirecto (caricias o besos de alguien que ha manipulado LV). Raramente, y solo si existe una ingesta elevada de LV en la dieta de la madre, el inicio de síntomas puede darse durante la lactancia materna exclusiva, debido a la presencia de proteínas de LV en la leche materna⁽⁷⁾.

La APLV IgE mediada se manifiesta con reacciones de hipersensibilidad tipo I: la clínica aparece de forma inmediata,

Tabla I. Principales proteínas de leche de vaca implicadas en la alergia a proteínas de leche de vaca (adaptada de: Valdesoiro et al., 2019)⁽¹⁰⁾

Proteínas	Componente molecular	Características
Lactoséricas		
Alfa-lactoalbúmina	Bos d 4	– Antígeno mayor del suero
Beta-lactoglobulina	Bos d 5	– La única proteína de leche de vaca que no está presente en la leche humana
Albúmina sérica bovina (BSA)	Bos d 6	– Está presente en leche, carne y caspa de bóvidos – Importante en la ingesta de carne y leche crudas – Puede actuar como alérgeno respiratorio
Inmunoglobulinas	Bos d 7	
Lactoferrina		
Coágulo-caseínas		
Caseína	Bos d 8	– Antígeno mayor de proteína de leche de vaca – Lo reconocen más del 53 % de pacientes alérgicos – Factor de mal pronóstico en la evolución – Predice reacción alérgica a la ingesta de leche cocinada – Esta fracción proteica tiene una elevada heterogeneidad
Alfas1-caseína	Bos d 9	– Es un antígeno mayor
Alfas2-caseína	Bos d 10	– Es un antígeno mayor
Beta-caseína	Bos d 11	– Es un antígeno mayor
Kappa-caseína	Bos d 12	– Es un antígeno mayor

desde el momento de la ingesta hasta dos horas tras la toma de LV. Las manifestaciones clínicas son: clínica cutánea (70-75 %), digestiva (13-34 %), respiratoria (1-8 %), afectación de más de un órgano (26 %) y anafilaxia grave (1-4 %)^(7,9).

- Clínica cutánea. Son las manifestaciones más frecuentes. Incluye eritema con o sin urticaria aguda o angioedema; estas manifestaciones leves pueden preceder a otras de mayor intensidad.
- Clínica digestiva. Se puede presentar como rechazo del biberón, junto con llanto e irritabilidad, sin otras manifestaciones de enfermedad. También, con síndrome de alergia oral (edema en labios, prurito oral, edema en lengua, molestias a la deglución). A nivel del estómago y del intestino delgado, se traduce en: náuseas, vómitos más o menos profusos y dolor abdominal de tipo cólico. En intestino grueso: dolor abdominal, diarrea y, ocasionalmente, heces con sangre. El 50 % de los niños con síndrome de intestino corto presentan APLV.
- Clínica respiratoria (rinoconjuntivitis aguda, broncoespasmo, edema de glotis). No suelen presentarse aislados, sino acompañando a otras manifestaciones sistémicas. La rinoconjuntivitis aguda es frecuente durante la prueba de provocación.
- Anafilaxia. Es la manifestación más grave de APLV. Asocia inicio rápido de síntomas cutáneos (urticaria local o generalizada, angioedema), digestivos (síndrome de alergia oral, dolor abdominal, vómitos o diarrea), respiratorios (en el 80 % de los casos: disnea, broncoespasmo, estridor, hipoxemia), cardiovasculares (en el 20 % de las reacciones: hipotensión, síncope, *shock*) y neurológicos (temblores, confusión, convulsiones y síncope); en un lactante puede pasar más desapercibida y presentar palidez e hipotonía.

APLV no IgE mediada

La APLV no IgE mediada es generalmente debida a reacciones de inmunidad celular (hipersensibilidad tipo IV); aunque, en la mayoría de los casos, no pueda demostrarse la implicación de un mecanismo inmunológico. Aproximadamente, hasta un 60 % de los casos de APLV estarían producidos por mecanismos no mediados por IgE^(11,12).

El inicio de los síntomas suele ser retardado, tras 2 horas o incluso días después de la ingesta del alérgeno. Los cuadros más habituales son digestivos y, aunque existen entidades bien definidas como la enterocolitis inducida por proteínas alimentarias (FPIES), la proctocolitis alérgica o las enteropatías, en muchos casos se presentan como cuadros más inespecíficos que afectan a lactantes en las primeras semanas de vida (reflujo gastroesofágico [RGE], cólico y estreñimiento característicamente no respondedores a medidas o tratamientos habituales)^(11,12).

- Proctocolitis alérgica: se presenta típicamente en neonatos y lactantes de 2-8 semanas de vida. La clínica habitual consiste en sangrado rectal que, con frecuencia, se asocia a deposiciones blandas con mucosidad acompañante. No existe afectación del estado general del niño, ni estancamiento o pérdida ponderal.
- Enterocolitis por proteínas de leche de vaca (FPIES): se desarrolla antes de los 9 meses. El cuadro clínico típico es la forma aguda, y consiste en vómitos profusos que suelen acompañarse de palidez y letargia, y que aparecen de forma retardada a la ingesta de fórmula artificial (habitualmente unas 2 horas después). En los casos más graves puede causar deshidratación o incluso *shock* hipovolémico. Algunos pacientes presentan diarrea acuosa de inicio en las 5-10 horas siguientes a la ingesta y que habitualmente se resuelve en un plazo de 24 horas. Los casos de FPIES en bebés alimentados con lactancia materna son anecdóticos (no llegan al 5 % del total), por lo que esta parece tener un papel protector.
- Enteropatía por proteínas de leche de vaca: afecta en su mayoría a lactantes menores de un año. Se presenta como un cuadro de diarrea crónica profusa que aparece semanas después de la introducción de la LV. Más de la mitad de los casos presentan estancamiento ponderal, distensión abdominal y malabsorción intestinal.

Otras manifestaciones clínicas:

- Dermatitis atópica: la APLV se asocia con frecuencia a la dermatitis atópica, un problema muy común en los primeros meses de vida que se manifiesta en brotes que pueden parecer que empeoran o coinciden con la

ingesta de las proteínas de la LV. Esto puede llegar a confundir sobre cuál es el origen del cuadro clínico. En estos casos, si la dermatitis atópica es la única manifestación clínica, se puede realizar una dieta de eliminación durante 2-3 semanas, seguida de una prueba de exposición controlada, para confirmar que la leche de vaca es la causa del problema, antes de excluir este alimento de la dieta⁽⁷⁾.

- Síndrome de Heiner: hemorragia alveolar difusa inducida por proteínas de LV. Es una enfermedad poco frecuente, con infiltrados pulmonares recurrentes asociados con tos crónica, fiebre recurrente, taquipnea, sibilancias y pérdida de peso. En la radiografía de tórax hay infiltrado parcheado, con atelectasias, condensación y adenopatías hiliares y, en la analítica, se encuentran precipitinas a proteínas de leche de vaca⁽⁹⁾.

Diagnóstico

Para el diagnóstico de APLV es esencial una anamnesis y una exploración física detalladas. Las pruebas complementarias (*prick test* y/o IgE específica) están orientadas a demostrar el mecanismo inmunológico IgE mediado. Se confirma mediante la prueba de provocación oral.

APLV IgE mediada

Anamnesis

Para el diagnóstico clínico es esencial elaborar una anamnesis detallada, en especial del episodio que ha sugerido APLV: la edad al comienzo de los síntomas, el tiempo transcurrido entre la ingesta de leche y la aparición de los síntomas, la clínica y si han existido cofactores (fiebre, infecciones en el caso de los lactantes)⁽¹⁰⁾.

Es importante recoger datos acerca de los antecedentes personales o familiares de atopia (asma, rinitis, conjuntivitis, alergia a alimentos o fármacos) y el tipo de alimentación recibida (lactancia materna o artificial, presencia de biberones esporádicos)⁽¹⁰⁾.

La anamnesis debe completarse con una exploración física detallada y, si existen síntomas digestivos, búsqueda de signos de malabsorción o malnutrición.

Pruebas complementarias

Orientadas a mostrar el mecanismo inmunológico IgE mediado. Una prueba

cutánea o sérica positiva a leche solo indica sensibilización, debe existir causalidad para poder indicar que el niño es alérgico. Los tipos de pruebas a realizar son:

- **Pruebas cutáneas intraepidérmicas o *prick test*** (prueba *in vivo*): pueden realizarse con extractos estandarizados de la proteína y sus fracciones proteicas o con el alimento en fresco o procesado. La sensibilidad de las pruebas cutáneas muestra una gran variabilidad (41-100 %), debido a la variabilidad en la edad y el tipo de clínica de los distintos estudios. Si se utiliza leche entera y sus principales proteínas para efectuar las pruebas cutáneas tienen un valor predictivo negativo (VPN) del 97 %⁽¹⁰⁾.

En pacientes con dermatofitosis o dermatitis atópica a los cuales no es posible efectuar pruebas cutáneas, es imprescindible realizar la determinación de IgE específica para su diagnóstico.

- **Determinación de IgE específica frente a proteínas de leche de vaca, completa y sus fracciones proteicas** (prueba *in vitro*): se realiza en el laboratorio, habitualmente mediante técnicas de CAP *system* o inmuno-CAP-ISAC.

Se han establecido puntos de corte de IgE específica a leche que orientan la probabilidad de tener una prueba de provocación positiva. Valores superiores a 2,5 KUI/l de IgE específica tienen un valor predictivo positivo de un 90 %, por lo que podría obviarse la prueba de provocación. También el valor de la IgE específica a leche y sus fracciones proteicas son de utilidad para el seguimiento de niños diagnosticados de APLV. El diagnóstico molecular o por componentes permite prever factores de persistencia o gravedad de la APLV, por lo que nos ayuda a orientar mejor el pronóstico y el tratamiento⁽¹⁰⁾.

La rentabilidad clínica de la determinación de IgE específica sérica en el diagnóstico de la alergia inmediata a proteínas de leche de vaca es similar a la de las pruebas cutáneas.

- **Prueba de provocación oral o prueba de exposición controlada:** el patrón oro, de referencia para confirmar la existencia de APLV, es la provocación doble ciego controlada con placebo; sin embargo, en Pediatría suelen

hacerse pruebas de provocación abiertas o con el alimento enmascarado. La prueba de provocación debe efectuarse siempre en medio hospitalario, preparado con recursos materiales y personal entrenado para tratar una anafilaxia grave y realizar una reanimación avanzada. Debe efectuarse un registro detallado de la cantidad administrada, la hora de administración y las incidencias que ocurran en el periodo de observación. La positividad de la prueba de provocación suele ser inmediata, pero se recomienda un control tras unos días de estar ingiriendo proteínas de leche de vaca, especialmente si ha estado un tiempo prolongado con dieta de exclusión⁽¹⁰⁾.

En el algoritmo 1 al final del artículo, se puede visualizar el diagnóstico de APLV IgE mediada.

APLV IgE no mediada

Las pruebas cutáneas con extractos y la determinación de IgE específica son característicamente negativas, por lo que no se recomienda su realización para el diagnóstico de estas entidades, siendo la historia clínica detallada y la respuesta a la prueba de exclusión-provocación de las proteínas sospechosas (retirada de estas y reintroducción posterior), las únicas herramientas necesarias para su diagnóstico. La primera sirve de base para sospechar estas patologías, mientras que la segunda es obligatoria para establecer el diagnóstico de certeza⁽¹²⁾.

Respecto a la endoscopia, no está indicada su realización para efectuar el diagnóstico de alergia alimentaria no mediada por IgE. Solo debe valorarse su indicación cuando existan dudas en el diagnóstico, para descartar la presencia de otra patología asociada en pacientes con sintomatología crónica que no responden a la dieta de exclusión y en casos en los que se sospeche la existencia de un trastorno eosinofílico primario, quedando la indicación a criterio del gastroenterólogo⁽¹²⁾.

En el algoritmo 2 al final del artículo, se puede visualizar el diagnóstico de APLV IgE no mediada.

Historia natural y pronóstico

La APLV suele tener buen pronóstico, con la adquisición de tolerancia espontánea hasta un 90 % de los casos a los 6 años.

La APLV tiene buen pronóstico. Alrededor de un 40 % de los niños adquieren tolerancia espontánea al año de vida, el 70 % a los 2 años y hasta el 90 % a los 6 años. Un pequeño grupo de pacientes no adquiere tolerancia espontánea, siendo además el grupo con mayor riesgo de sufrir reacciones más graves. Son factores de mal pronóstico: la persistencia de clínica a los 5 años de edad, inicio antes del mes de vida, presencia de síntomas con cantidades pequeñas de leche (<10 ml), tener una IgE específica a caseína elevada de forma persistente, no tolerar leche en formato horneado y presentar otras patologías alérgicas (otra alergia alimentaria, asma o rinoconjuntivitis alérgica)^(7,9,10,12,13).

Tratamiento

La dieta de exclusión de la PLV sigue siendo un pilar fundamental del tratamiento. Actualmente, los tratamientos de inducción de tolerancia oral con ITO (inmunoterapia oral con alimentos) son una realidad en la práctica clínica habitual de centros de referencia y representan una opción de tratamiento activo adecuada para pacientes seleccionados.

El único tratamiento hasta hace una década era la dieta de exclusión de la PLV y sigue siendo un pilar fundamental. Es de vital importancia explicar bien al paciente, las familias y cuidadores, que la dieta debe ser estricta. La PLV se encuentra frecuentemente como alérgeno oculto en otros alimentos y que, por tanto, se debe prestar especial atención al etiquetado de productos envasados y posibles contaminaciones⁽¹²⁾. La dieta estricta de evitación, en ocasiones, no es necesaria.

La PLV es habitualmente la primera proteína exógena introducida en la dieta en los lactantes que no toman lactancia materna exclusiva (LME). La PLV y sus derivados de consumo habitual (lácteos, quesos, etc.) representan la fuente principal de proteínas, calorías y calcio en la dieta de los menores de 2 años de edad. Por ello, hacer una dieta de eliminación es un riesgo de déficits nutricionales⁽¹⁸⁾. Se recomienda seguir la lactancia materna tanto tiempo como sea posible. No se recomienda dieta de exclusión de PLV a la madre lactante, solo en casos excepcionales. Si precisan de una fórmula adaptada, se recomendará con preferencia una fórmula extensamente hidrolizada (proteínas por debajo de los

5.000 KDa) de caseínas o de proteínas séricas. Otras opciones son las fórmulas de soja o hidrolizadas de arroz. Se reservarán las fórmulas muy altamente hidrolizadas (semi-elementales) o fórmulas de aminoácidos (elementales) en aquellos lactantes que no toleren las fórmulas previas.

- Fórmulas de PLV extensamente hidrolizada (FEH). Están compuestas a base de caseína, seroproteínas o ambas. La hidrólisis de las mismas se obtiene por calor, método enzimático o ambos. Son la opción más frecuentemente utilizada. Se recomienda en todas las edades, menores y mayores a 6 meses. En el mercado existen preparados con y sin lactosa. En lactantes con afectación del estado nutricional se valorará utilizar FEH enriquecidas en triglicéridos de cadena media^(10,12).
- Fórmulas de arroz (parcialmente hidrolizadas). Han demostrado ser eficaces y seguras. Las proteínas de arroz tienen menor valor biológico, pero son uno de los alimentos menos alergénicos. Se hidroliza por proteólisis enzimática. Estas fórmulas deben ser suplementadas con aminoácidos esenciales (lisina, treonina, triptófano y arginina), además de hierro y zinc. No contienen lactosa. Son una opción en todas las edades (también menores de 6 meses) y en familias veganas. Faltan estudios nutricionales a largo plazo⁽¹⁰⁾.
- Fórmulas de soja. Son una opción en lactantes mayores a 6 meses y familias veganas. No deben usarse si presentan clínica digestiva, en enteropatías, malabsorción o nefropatías^(10,12).
- Fórmulas elementales o de aminoácidos. Están indicadas en aquellos casos que no toleren ninguna de las opciones previas. En casos graves, con afectación nutricional importante o con sangrado rectal que condicione inestabilidad hemodinámica, son la primera opción terapéutica^(9,12). Estas fórmulas están compuestas a base de: aminoácidos sintéticos (L-aminoácidos), esenciales y no esenciales, grasas vegetales y polímeros de glucosa, sin lactosa y suplementadas con oligoelementos y vitaminas.

Las fórmulas parcialmente hidrolizadas no son una opción. Tampoco son una buena alternativa la leche de otros rumiantes como la cabra o la oveja, pues

las proteínas de estas tienen un alto grado de homología con la PLV, estimándose un riesgo de reactividad cruzada de >90 % entre estas especies^(12,13,16). Por el contrario, la reactividad cruzada con especies como el burro, yegua, camello o dromedario es muy baja (<5 %) y, aunque su consumo no es frecuente en nuestro medio, podrían ser toleradas y, una buena alternativa en algunos casos^(12,16). Las bebidas vegetales a partir de soja, arroz, almendra, quinoa, chufa o avena tienen un escaso valor nutricional con bajo contenido proteico y energético, a diferencia de las fórmulas vegetales diseñadas específicamente para lactantes, por ello nunca deben ser sustitutivas de las fórmulas descritas⁽¹²⁾. No es preciso retirar la carne de ternera cocinada de la dieta.

Se ha observado que cuando el alimento es procesado a altas temperaturas (alimentos horneados con leche), el potencial alergénico de algunas proteínas de la leche disminuye. Así, algunos pacientes con perfiles concretos de sensibilización (especialmente baja o negativa IgE específica a caseína) pueden tolerar alimentos horneados. En estos casos, se recomienda no retirar trazas de PLV ni estos alimentos de la dieta. De esta forma se puede seguir una dieta de evitación a la PLV no tan restrictiva. Aunque faltan más estudios, parece que la introducción de productos horneados en la dieta de pacientes con APLV puede acelerar la tolerancia a leche fresca. En el caso de los pacientes con APLV no IgE mediada, se ha propuesto la reintroducción de la PLV progresiva, utilizando productos horneados (*ver apartado seguimiento*).

Seguimiento

El seguimiento es distinto si la alergia es IgE o no IgE mediada. En la alergia IgE mediada se establecen controles periódicos bianuales. Debe valorarse cada caso y realizar prueba de exposición controlada (PEC), para valorar la persistencia o resolución de la APLV. Decidir realizar la PEC en un momento u otro dependerá: de la gravedad de la clínica, del valor de la IgE específica sérica, de las pruebas cutáneas y del patrón de sensibilización. El objetivo es evitar las dietas de exclusión prolongadas de forma innecesaria.

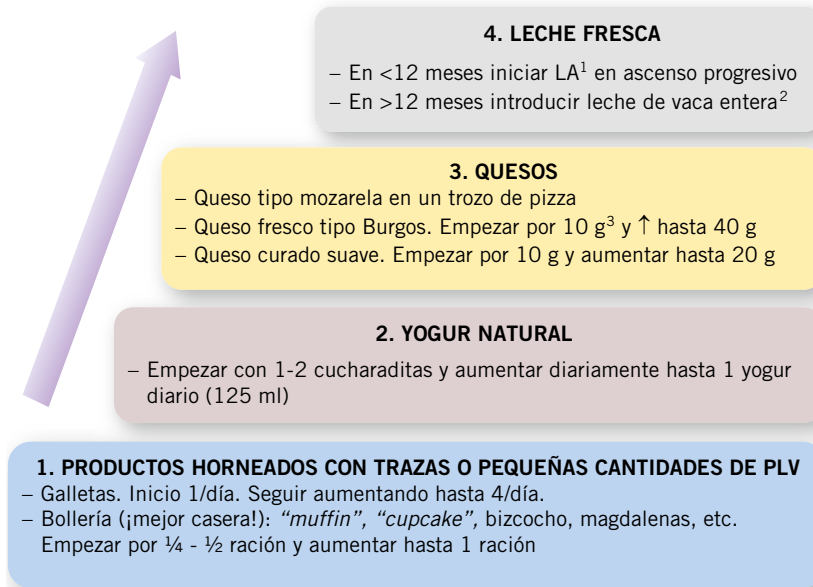
En el caso de la APLV no IgE mediada con síntomas leves (RGE, cólicos, estreñimiento, proctocolitis), pueden

desarrollar tolerancia a los 3-6 meses y se puede realizar la PEC en domicilio, siguiendo la “escalera de la leche” (Fig. 2). Este es un patrón de reintroducción gradual propuesto para realizar en domicilio, con pautas y seguimiento marcadas por el pediatra referente, ya sea desde atención especializada o primaria. En los casos de enteropatía grave o FPIES, es adecuado esperar a los 12, 18 o, incluso, 24 meses en los casos graves, realizando la PEC en el hospital^(10,12).

Inmunoterapia oral (ITO)

La dieta de exclusión de la PLV es una opción válida, aunque puede ser difícil. La ingesta accidental es frecuente, especialmente en alimentos procesados, con riesgo de anafilaxia en algunos pacientes. En la última década se han realizado múltiples avances en los protocolos de ITO, siguiendo regímenes diferentes que radican en el ascenso gradual de dosis de PLV. Este año 2022 se ha publicado una actualización de las guías DRACMA (*Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy*) de la *World Allergy Organization* (WAO) sobre estos avances en el manejo de la APLV, encontrándose los cambios más relevantes en la inmunoterapia oral a alimentos en la APLV IgE mediada⁽¹⁶⁾. Hasta el momento, la ITO era considerada en esta guía como una opción no recomendada en la práctica clínica habitual. Sí era una opción recomendada en la guía de SEICAP y SCAIC⁽¹⁷⁾.

La ITO es un tratamiento activo y consiste en la administración diaria de pequeñas cantidades de leche con incrementos progresivos. Consta de dos fases: una primera fase de ascenso y una segunda fase de mantenimiento. La cantidad de leche se aumenta gradualmente hasta una dosis máxima establecida (variable según el protocolo, habitualmente 200 o 250 ml) o bien, hasta la dosis máxima tolerada. La fase de ascenso suele durar entre 3-9 meses, dependiendo del protocolo y tolerancia del paciente. La duración óptima de la fase de mantenimiento no está bien definida. Es importante diferenciar entre desensibilización y adquisición de tolerancia. Decimos que un paciente está desensibilizado, cuando precisa de la ingesta de una dosis diaria del alimento para no desencadenar una reacción adversa, es decir, no puede discontinuar el tratamiento. La tolerancia se logra



Empezar por el primer escalón e ir subiendo progresivamente hasta alcanzar el punto 4. En cada paso se empieza por pequeñas cantidades y se va aumentando la dosis hasta una ración adecuada a la edad del paciente. Se mantendrá esa cantidad unas semanas antes de proseguir (4-12 semanas). Si el paciente no tolera, se vuelve al escalón anterior.

¹LA: lactancia artificial. ²Si mala aceptación del sabor, probar las primeras 2 semanas con leche semidesnatada.

³g: gramos.

Figura 2. Ejemplo de “escalera de la leche”. Prueba de exposición gradual a proteínas de leche de vaca (PLV) para realizar en alergia a PLV (APLV) IGE no mediada.

cuando puede ingerirse un alimento sin tener que administrarlo de forma repetida. Definimos que la tolerancia es espontánea, cuando esta se adquiere sin ITO, y es tolerancia inducida después de una ITO.

El objetivo de la ITO es reducir el riesgo de reacciones adversas, especialmente la anafilaxia, en casos de ingesta accidental de pequeñas cantidades de leche (<5 ml). El objetivo secundario es poder consumir PLV sin mirar etiquetas ni hacer dieta de evitación.

La adherencia a este tratamiento es compleja. El principal efecto adverso de la ITO es el riesgo incrementado de reacciones graves tipo anafilaxia, que es mayor que en las dietas de evitación de PLV. Requiere de la toma de leche diaria por un largo periodo de tiempo y acudir semanalmente al hospital para realizar los ascensos de dosis hasta llegar a la fase de mantenimiento. Existen cofactores que incrementan el riesgo de reacción, a menudo difíciles de controlar en la población pediátrica: fiebre, AINEs, emociones o actividad física, entre otros. Se deben explicar todas las opciones al paciente y a la familia y cuidadores, y tomar una decisión conjunta individualizada, basada en cada caso en particular. La elección de realizar una dieta exenta

de PLV o un ITO debe ser, en última instancia, del paciente y la familia.

Antes de iniciar una ITO a leche, el diagnóstico debe ser confirmado (clínica reciente compatible con APLV IgE mediada con pruebas de *prick* o IgE específicas positivas o demostración por pruebas de exposición controlada [PEC]). Se debe educar al paciente y familia sobre la correcta administración de dosis, prevención de reacciones y tratamiento de reacciones alérgicas (incluida técnica de administración e indicación de adrenalina).

Faltan estudios para: definir la duración mínima de la fase de mantenimiento, establecer el periodo necesario de seguimiento una vez finalizada la ITO, identificar marcadores inmunológicos de riesgo y respuesta, e implementar protocolos estandarizados y validados para pacientes con alto riesgo de reacciones sistémicas, entre otros⁽¹⁷⁾.

La mayoría de protocolos de ITO se realizan directamente con leche fresca. Se han publicado trabajos de ITO con horneados que contienen leche con harinas. Faltan estudios con protocolos estandarizados (temperatura, dosis inicio, escalada de dosis, etc.) para establecer eficacia y seguridad de esta modalidad de ITO y la comparación con la ITO con leche fresca^(16,17).

ITO con adyuvantes

En ocasiones, no es posible inducir tolerancia con ITO, porque aparecen reacciones graves. En estos casos podemos añadir un adyuvante al tratamiento para minimizar las reacciones adversas. Las principales indicaciones de uso son en aquellos pacientes con anafilaxia o en aquellos que no podemos aumentar la dosis de leche en la fase de ascenso por reacciones repetidas. Algunos grupos lo usan para hacer una pauta más rápida de ascenso. El adyuvante que se usa hasta la actualidad es el omalizumab.

El omalizumab es un anticuerpo monoclonal anti-IgE, que se une a IgE circulante. Provoca un descenso de IgE libre y receptores de alta afinidad para la IgE. Su uso para ITO es controvertido y se encuentra fuera de ficha técnica. La EAACI refiere que su uso puede ser considerado en aquellos pacientes con reacciones sistémicas, como parte de una ITO con un programa más largo con una fase de ascenso más lenta⁽¹³⁾. En las guías DRACMA recomiendan su uso al inicio de la ITO con leche fresca, aunque matizan que la evidencia es baja y que faltan estudios para definir efectos a largo plazo, duración del tratamiento, elección de pacientes candidatos y estudios de coste-beneficio⁽¹⁶⁾.

Prevención

Las medidas de prevención primaria de la APLV han sido muy controvertidas las últimas dos décadas. Inicialmente, se abogaba por la utilización de FEH como suplemento ocasional de la LM en niños con riesgo atópico. A partir del 2015 aparecieron varios estudios que indican que la introducción temprana de alimentos potencialmente alérgicos (leche, huevo y cacahuete) disminuyen el riesgo de alergia y, desde entonces, se recomienda la introducción precoz independientemente del riesgo atópico^(13,16). La evidencia es menos clara respecto a la prevención de la APLV. La EAACI publica en 2021, la recomendación de evitar la ingesta de leche de fórmula adaptada como suplementos a la LM en recién nacidos <7 días de vida⁽¹⁸⁾. Por el contrario, las sociedades americanas y canadiense: *American Academy of Allergy Asthma and Immunology* (AAAAI), *American College of Allergy Asthma and Immunology* (ACAAAI) y la *Canadian Society for Allergy and Clinical Immunology* (CSACI) concluyen la no recomendación

del uso rutinario de cualquier fórmula hipoalérgica para la prevención de alergia⁽¹⁹⁾. El grupo de trabajo español compuesto por: SEICAP, la Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (SEGHNP), la Sociedad Española de Neonatología (SENEO) y Asociación Española de Pediatría (AEP) redacta un documento de consenso en el año 2022⁽²⁰⁾, concluyendo que en caso de precisar algún tipo de suplementación de la LM durante la primera semana de vida, esta no debe realizarse de forma sistemática con fórmulas extensamente hidrolizadas o exentas de proteínas de leche de vaca para la prevención de la APLV.

Sí hay consenso claro en la recomendación de la lactancia materna por los beneficios claros para la madre y el lactante, hasta los 4-6 meses de edad de forma exclusiva, siguiendo las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS).

Evitar la ingesta de los alimentos más alérgicos, como huevo, leche o pescado, durante la gestación, no ha demostrado reducir el riesgo de alergia alimentaria; por consiguiente, la madre no debe realizar ninguna dieta especial durante la gestación ni la lactancia. Es importante advertir del uso inadecuado e injustificado de dietas durante la gestación y la lactancia que, junto a problemas nutricionales, pueden conducir a la pérdida de tolerancia en lactantes de riesgo alérgico^(12,18).

Función del pediatra de Atención Primaria

En Atención Primaria (AP) se establece la sospecha diagnóstica y el diagnóstico en la APLV no IgE mediada. También la orientación diagnóstica en el caso de la APLV IgE mediada, que quedará pendiente de confirmación por pruebas complementarias anteriormente explicadas. Igualmente, se inicia el tratamiento de la dieta de exclusión y la elección de la mejor leche sustitutiva en función de cada paciente y familia. Es absolutamente esencial la coordinación entre atención especializada y AP para un correcto manejo de la APLV de nuestros pacientes, especialmente en aquellos casos más complejos. Los pediatras de AP establecen un vínculo con las familias y el paciente que es definitorio, y es con ellos con los que mantienen un seguimiento más próximo y accesible.

Conflicto de intereses

No hay conflicto de interés en la elaboración del manuscrito. Declaración de intereses: ninguno.

Bibliografía

Los asteriscos reflejan el interés del artículo a juicio de las autoras.

- Johansson SG, Hourihane JO, Bousquet J, Brujnzeel-Koomen C, Dreborg S, Haahtela T, et al. Position paper. A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy*. 2001; 56: 813-24.
- De Martinis M, Sirufo MM, Suppa M, Ginaldi L. New Perspectives in Food Allergy. *Int J Mol Sci*. 2020; 21: 1474. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/ijms21041474>.
- Seth D, Poowutikul P, Pansare M, Kamat D. Food Allergy: A Review. *Pediatr Ann*. 2020; 49: e50-e58. Disponible en: <https://doi.org/10.3928/19382359-20191206-01>.
- Osborne NJ, Koplin JJ, Martin PE, Gurrin LC, Lowe AJ, Matheson MC, et al; HealthNuts Investigators. Prevalence of challenge-proven IgE-mediated food allergy using population-based sampling and predetermined challenge criteria in infants. *J Allergy Clin Immunol*. 2011; 127: 668-76.e1. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2011.01.039> PMID:21377036.
- Valdesoiro Navarrete L, Vila Sexto L. Alergia a alimentos mediada por IgE. *Protoc diagn ter pediatr*. 2019; 2: 185-94.
- Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy: Epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *J Allergy Clin Immunol*. 2014; 133: 291-307; Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.11.020>.
- Martorell-Aragón A, Echeverría-Zudaire L, Alonso-Lebrero E, Boné-Calvo J, Martín-Muñoz MF, Nevot-Falcó S, et al; Food allergy committee of SEICAP (Spanish Society of Pediatric Allergy, Asthma and Clinical Immunology). Position document: IgE-mediated cow's milk allergy. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2015; 43: 507-26. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.aller.2015.01.003>.
- Anvari S, Miller J, Yeh CY, Davis CM. IgE-Mediated Food Allergy. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2019; 57: 244-60. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s12016-018-8710-3>.
- Lapena López de Armentia S, Hierro Delgado E. Alergia a proteínas de leche de vaca. *Pediatr Integral*. 2018; XXII: 76-86.
- Valdesoiro Navarrete L, Boné Calvo J, Plaza Martín AM. Alergia IgE mediada a proteínas de leche de vaca. *Protoc diagn ter pediatr*. 2019; 2: 207-15.
- Claver Monzón A, Pinto Fernández C. Alergia alimentaria no mediada por IgE. *Protoc diagn ter pediatr*. 2019; 2: 195-206.
- *** Espín-Jaime B, Díaz-Martín JJ, Blesa-Baviers LC, Claver Monzón A, Hernández Hernández A, García Burriel JJ, et al. Alergia a las proteínas de leche de vaca no mediada por IgE: documento de consenso de la Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (SEGHNP), la Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria (AEPAP), la Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria y Atención Primaria (SEPEAP) y la Sociedad Española de Inmunología Clínica, Alergología y Asma Pediátrica (SEICAP). *An Pediatr (Engl Ed)*. 2019; 90: 193.e1-11. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.anpedi.2018.11.007>.
- Hoffmann-Sommergruber K, Hilger Ch, Santos A, de las Vecillas L, Dramburg S. *Molecular Allergology User's Guide 2.0. Cow's milk allergy*. EAACI; 2022. p. 285-294.
- Pascual CY, Crespo JF, Pérez PG, Esteban MM. Food allergy and intolerance in children and adolescents, an update. *Eur J Clin Nutr*. 2000; 54: S75-8.
- Ehn BM, Ekstrand B, Bengtsson U, Ahlstedt S. Modification of IgE binding during heat processing of the cow's milk allergen beta-lactoglobulin. *J Agric Food Chem*. 2004; 52: 1398-403.
- Brozek JL, Firmino RT, Bognanni A, Arasi S, Ansotegui I, Assa'ad AH, et al. World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guideline update – XIV – Recommendations on CMA immunotherapy. *World Allergy Organization Journal*. 2022; 15: 100646. Disponible en: <http://doi.org/10.1016/j.waojou.2022.100646>.
- Martorell A, Alonso E, Echeverría L, Escudero C, García-Rodríguez R, Blasco C, et al. Oral immunotherapy for food allergy: A Spanish guideline. Egg and milk immunotherapy Spanish guide (ITEMS GUIDE). *Allergologia et Immunopathologia*. 2017; 45: 508-18. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.aller.2017.05.002>.
- Halken S, Muraro A, de Silva D, Khaleva E, Angier E, Arasi S, et al. European Academy of Allergy and Clinical Immunology Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. EAACI guideline: Preventing the development of food allergy in infants and young children (2020 update). *Pediatr Allergy Immunol*. 2021; 32: 843-58. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/pai.13496>.
- Fleischer DM, Chan ES, Venter C, Spergel JM, Abrams EM, Stukus D, et al. A Consensus approach to the primary prevention of food allergy through nutrition: Guidance from the American Academy of Allergy, Asthma, and Immunology, American College of Allergy, Asthma, and Immunology and the Canadian Society for Allergy and Clinical Immunology. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021; 9: 22-43e4.

20. Díaz Martina JJ, Blesa Baviera L, Campoy Folgoso C, Espín Jaime B, Leis Trabazo MR, del Castillo MM, et al. Asociación española de Pediatría. Documento de consenso en la prevención primaria de alergia a proteínas de leche de vaca en lactantes menores de 7 días de vida. *Anales de Pediatría*. 2002; 97: 59.e1-59.e7. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2022.05.003>.

Bibliografía recomendada

- Johansson SG, Hourihane JO, Bousquet J, Brujnzeel-Koomen C, Dreborg S, Haahntela T, et al. Position paper. A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy*. 2001; 56: 813-24.

Documento de posición elaborado por la EAA-CI (*European Academy of Allergy and Clinical Immunology*). Revisa y actualiza los términos de las reacciones alérgicas y procesos relacionados.

- Martorell-Aragón A, Echeverría-Zudaire L, Alonso-Lebrero E, Boné-Calvo J, Martín-Muñoz MF, Nevot-Falcó S, et al; Food allergy committee of SEICAP (Spanish Society of Pediatric Allergy, Asthma and Clinical Immunology). Position document: IgE-mediated cow's milk allergy. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2015; 43: 507-26.

Documento de posición sobre alergia a proteínas de leche de vaca IgE mediada, elaborado por la SEICAP, con propuesta de un algoritmo diagnóstico.

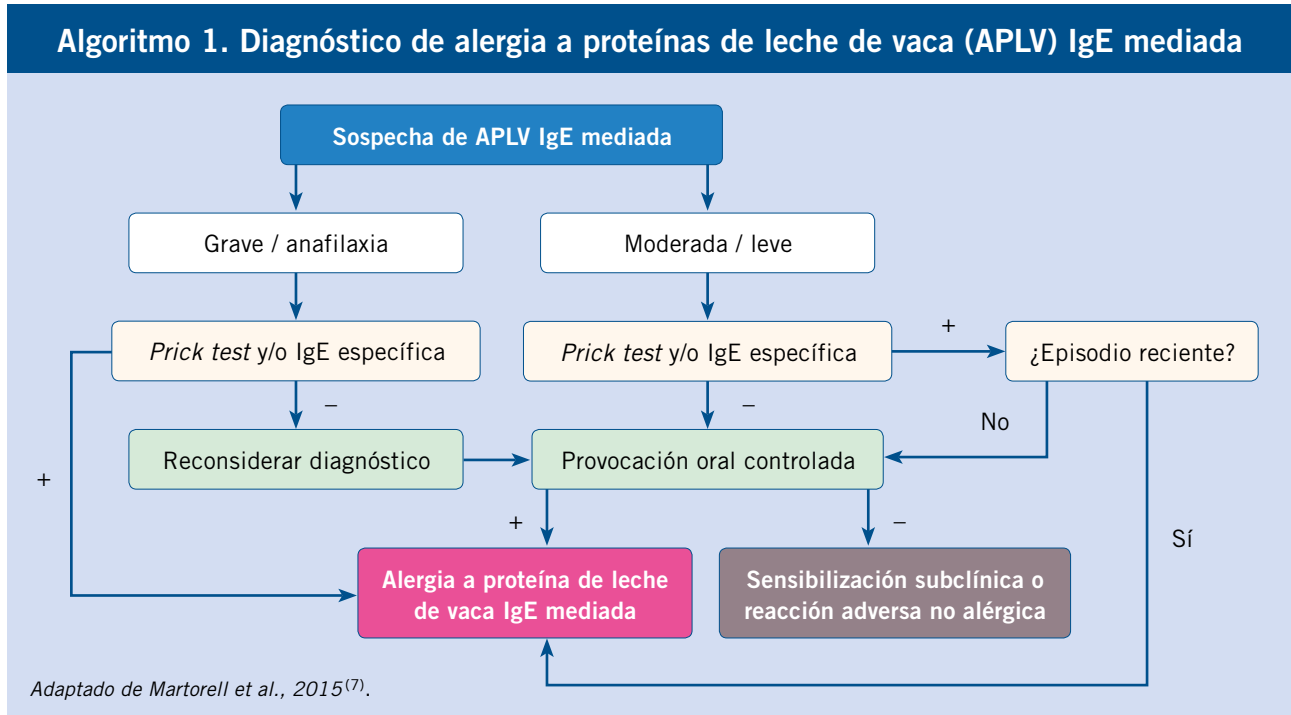
- Espín-Jaime B, Díaz-Martín JJ, Blesa-Baviers LC, Claver Monzón A, Hernán-

dez Hernández A, García Burrielf JJ, et al. Alergia a las proteínas de leche de vaca no mediada por IgE: documento de consenso de la Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (SEGHNP), la Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria (AEPAP), la Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria y Atención Primaria (SEPEAP) y la Sociedad Española de Inmunología Clínica, Alergología y Asma Pediátrica (SEICAP). *An Pediatr (Engl Ed)*. 2019; 90: 193.e1-11. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.anpedi.2018.11.007>.

Documento de consenso sobre la alergia a proteínas de leche de vaca no IgE mediada, elaborado por la SEGHNP, AEPAP, SEPEAP y SEICAP, con el objetivo de unificar las pautas de actuación del abordaje de niños con dicha patología.

Caso clínico

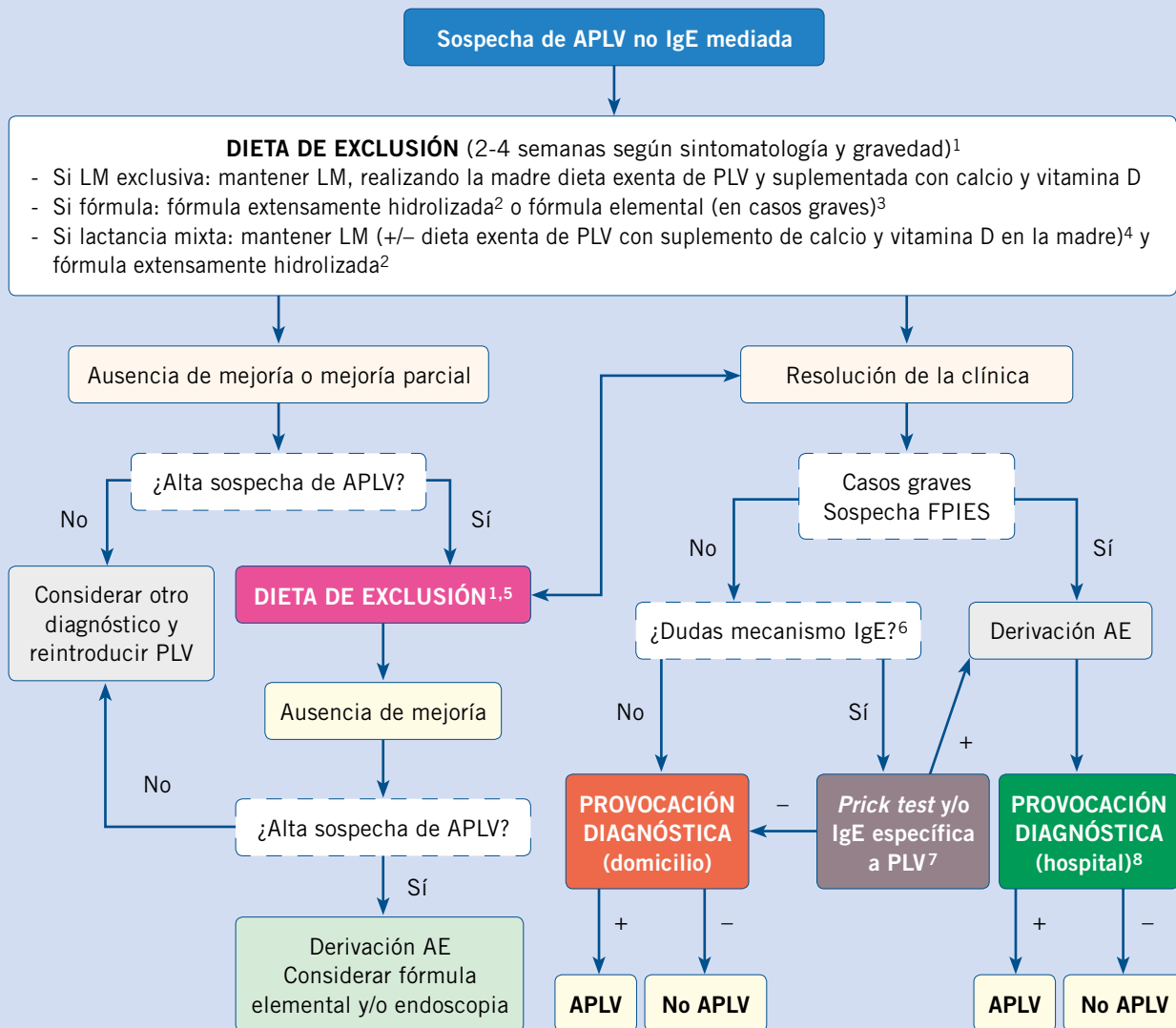
Niño de 8 años que acude a consulta por presentar urticaria generalizada y prurito cutáneo después de probar un yogur de leche de oveja. Está diagnosticado de APLV IgE mediada desde los 7 meses de vida. Hasta el momento, ha realizado dieta exenta de proteínas de leche de vaca en todos sus formatos (leche, yogur, horneados, trazas...) sin ninguna reacción accidental. No presenta otras alergias alimentarias conocidas ni otros antecedentes de interés.



Cuestionario de Acreditación

Las Cuestionarios de Acreditación de los temas de FC se pueden realizar en "on line" a través de la web: www.sepeap.org y www.pediatriaintegral.es. Para conseguir la acreditación de formación continuada del sistema de acreditación de los profesionales sanitarios de carácter único para todo el sistema nacional de salud, deberá contestar correctamente al 85% de las preguntas. Se podrán realizar los cuestionarios de acreditación de los diferentes números de la revista durante el periodo señalado en el cuestionario "on-line".

Algoritmo 2. Diagnóstico de alergia a proteínas de leche de vaca (APLV) no IgE mediada
(adaptado de Espín et al., 2019)⁽¹²⁾



AE: Atención Especializada; APLV: alergia a proteínas de leche de vaca; FPIES: síndrome de enterocolitis por proteínas de la dieta; LM: lactancia materna; PLV: proteínas de leche de vaca.

¹La mejoría a la dieta de exclusión debe esperarse en un tiempo variable según la entidad clínica: entre 1-5 días en las formas agudas (FPIES agudo, vómitos); 1-2 semanas en eccema y sangrado digestivo; 2-4 semanas en estreñimiento, diarrea y afectación nutricional.

²Excluir también la lactosa en casos de sospecha de intolerancia a la lactosa asociada, enteropatía y/o afectación nutricional.

³Casos con afectación nutricional importante (desnutrición, hipoalbuminemia), sangrado rectal que condicione inestabilidad hemodinámica o FPIES grave.

⁴Cuando los síntomas aparecen en las primeras tomas de fórmula, en niños hasta entonces alimentados al pecho y previamente asintomáticos, se debe recomendar LM sin ser necesaria la exclusión de PLV en la madre.

⁵Cambio a otra fórmula extensamente hidrolizada con diferentes características o a una fórmula de arroz hidrolizada. Exclusión de soja y huevo (en el lactante y/o en la madre) en caso de sospecha de alergia concomitante.

⁶Sospechar un mecanismo IgE mediado cuando existan síntomas inmediatos (menos de 2 h tras la ingesta) y/o manifestaciones cutáneas y respiratorias ligadas a mecanismos IgE (urticaria, eritema, edema, broncoespasmo).

⁷En caso de no tener disponibilidad en Atención Primaria, deberá derivarse a Atención Especializada.

⁸Puede evitarse la prueba de provocación en casos graves y en casos de FPIES que cumplan criterios diagnósticos.

En dermatitis atópica grave y/o FPIES es recomendable *prick test*/IgE específica antes de la provocación diagnóstica. En casos de IgE específica/*prick test* positivo se realizará la prueba de provocación según pauta IgE.



Cuestionario de Acreditación

A continuación, se expone el cuestionario de acreditación con las preguntas de este tema de *Pediatría Integral*, que deberá contestar "on line" a través de la web: www.sepeap.org.

Para conseguir la acreditación de formación continuada del sistema de acreditación de los profesionales sanitarios de carácter único para todo el sistema nacional de salud, deberá contestar correctamente al 85% de las preguntas. Se podrán realizar los cuestionarios de acreditación de los diferentes números de la revista durante el periodo señalado en el cuestionario "on-line".

Alergia e intolerancia a la proteína de leche de vaca

9. La alergia a proteína de leche de vaca está mediada por un mecanismo, señale la respuesta CORRECTA:
- Metabólico.
 - Tóxico.
 - Inmunológico.
 - Farmacológico.
 - Otros.
10. ¿A qué EDAD se presenta con más frecuencia la alergia a proteína de leche de vaca?
- Antes del año de vida.
 - Entre el primer y tercer año de vida.
 - Entre los 3-6 años.
 - Entre los 6-10 años.
 - Más de 10 años.
11. ¿En CUÁL de estos casos sospecharemos una alergia a proteína de la leche de vaca (APLV) IgE mediada?
- Sangrado rectal asociado a deposiciones blandas.
 - Vómitos profusos, palidez y letargia 2 horas después de haber ingerido leche de fórmula.
 - Urticaria generalizada de forma inmediata a la ingesta de leche de fórmula.
 - Diarrea crónica.
 - Estreñimiento.
12. En un lactante de 2 meses con APLV IgE mediada confirmada, ¿cuál de estas fórmulas NO sería una buena opción?
- Fórmula adaptada de proteínas de leche de vaca extensamente hidrolizada.
 - Lactancia materna exclusiva.
 - Fórmula parcialmente hidrolizada de arroz.
 - Fórmula parcialmente hidrolizada de proteína de leche de vaca.
 - Fórmula elemental.
13. Respecto a la inmunoterapia oral (ITO) a leche, ¿cuál es la afirmación FALSA?
- El adyuvante más utilizado es el omalizumab.
 - La ITO es un tratamiento activo y consiste en la administración diaria de pequeñas cantidades de leche con incrementos progresivos.
 - La dieta de evitación de PLV es una opción válida y adecuada para muchos pacientes y familias.
 - La ITO es un tratamiento utilizado solo en protocolos de estudio, no en la práctica clínica habitual.
 - El principal efecto adverso de la ITO es el riesgo incrementado de reacciones graves tipo anafilaxia, que es mayor que en las dietas de evitación de PLV.
14. Ante este cuadro clínico, el DIAGNÓSTICO es:
- Intolerancia a las proteínas de leche de oveja.
 - APLV no IgE mediada.
 - Una reacción accidental IgE mediada a las proteínas de leche de oveja debido a su APLV.
 - Una urticaria aguda vírica.
 - Una reacción alérgica IgE mediada a las proteínas de leche de vaca; probablemente el yogur estaba mal etiquetado.
15. De los siguientes factores, ¿cuál se asocia a un MAL PRONÓSTICO de la APLV de este paciente?
- La persistencia de la clínica teniendo 7 años de edad.
 - Haber presentado síntomas con una cucharadita de yogur.
 - Tener una IgE específica a caseína elevada en la analítica.
 - Que el debut fuese después de los 6 meses de vida.
 - Todas menos la opción d son correctas.
16. De las siguientes opciones, ¿cuál es la INCORRECTA para nuestro paciente?
- Seguir realizando dieta exenta de PLV.
 - Realizar una prueba de exposición controlada a las PLV, en el hospital, en formato horneado, por ejemplo una galleta.
 - Ofrecer la posibilidad de realizar una inmunoterapia oral a leche sin adyuvante.
 - Ofrecer la posibilidad de realizar una inmunoterapia oral a leche con dupilumab.
 - Recomendar mirar las etiquetas de los productos envasados para ver si tienen PLV.

Caso clínico

Alergias alimentarias mediadas y no mediadas por IgE

M. Ridao Redondo

Pediatra de Atención Primaria. EAP Sant Vicenç dels Horts-Torrelles de Llobregat. Barcelona



Resumen

La alergia alimentaria (AA) es un problema de salud pública importante y en evolución. En población pediátrica española, la prevalencia se sitúa entre un 6 % y un 8 % de los lactantes al año de vida y se estabiliza en torno al 4 % a los 4 años. Puede producir síntomas localizados leves o sistémicos como anafilaxia, que puede ser de riesgo vital. La AA es la causa del 50 % de las anafilaxias de la edad pediátrica.

Cualquier alimento es potencialmente sensibilizante, los alimentos implicados varían geográficamente en función de la frecuencia de consumo en cada país. Las sensibilizaciones suelen aparecer en relación con la introducción de alimentos en la dieta del niño.

En nuestro medio y durante la edad pediátrica, los implicados con mayor frecuencia en la AA IgE mediada son las proteínas de: huevo, leche, pescado, frutos secos y frutas. Se define como alergia a alimentos la reacción de hipersensibilidad mediada inmunológicamente y se clasifica en mediada por IgE o no mediada (mecanismo celular), en función del mecanismo que la produce.

El pediatra de Atención Primaria debe estar familiarizado con su diagnóstico preciso y tratamiento dietético adecuado, evitando dietas de eliminación injustificadas que pueden suponer un riesgo nutricional y garantizar que los niños alcancen un normal crecimiento y desarrollo.

Abstract

Food allergy (FA) is an important and evolving public health problem. In the Spanish pediatric population, the prevalence ranges between 6 and 8 % of infants aged one year of life, and stabilizes at around 4 % by 4 years of life. It can produce mild localized or systemic symptoms such as anaphylaxis, which can be life-threatening. FA is the cause of 50 % of anaphylaxis in children.

Any food is potentially sensitizing, the foods involved vary geographically depending on the frequency of consumption in each country. Sensitizations usually appear in relation to the introduction of food in the child's diet. In our environment, and during the pediatric age, those most frequently involved in IgE-mediated FA are proteins contained in: egg, milk, fish, nuts and fruit. Food allergy is defined as an immunologically mediated hypersensitivity reaction and is classified as IgE-mediated or non-mediated (cellular mechanism), depending on the mechanism that produces it.

The primary care pediatrician must be familiar with its precise diagnosis and adequate dietary treatment, avoiding unjustified elimination diets that can pose a nutritional risk, so as to ensure that children achieve normal growth and development.

Palabras clave: Alergia alimentaria, Alergia IgE mediada proctocolitis alérgica; Enterocolitis inducida por proteínas.

Key words: Food allergy; Food protein-induced allergic proctocolitis (FPIAP); Food-protein induced enterocolitis syndrome (FPIES).

OBJETIVOS

- Conocer la clínica, diagnóstico y pronóstico de la hipersensibilidad mediada por IgE y de la hipersensibilidad no medida por IgE.
- Diferenciar entre sensibilización y alergia.
- Aprender los múltiples factores sobre el aumento de la prevalencia de la alergia alimentaria.
- Conocer el manejo y derivación desde la Atención Primaria, siguiendo el Consenso Pediátrico Español.

Introducción

La alergia alimentaria (AA) es un problema de salud pública importante y en evolución. Durante los últimos quince años, se ha incrementado como una "segunda ola" de la epidemia de alergia que comenzamos a ver en las consultas en las últimas décadas del siglo XX. No está claro por qué este nuevo fenómeno se ha retrasado con respecto a la "primera ola" de asma, rinitis alérgica y sensibilización a inhalantes.

En países como Australia, que lideran la epidemia respiratoria, la alergia alimentaria mediada por IgE afecta hasta el 10 % de los bebés. Sus padres se encontraban entre la primera generación en experimentar el aumento a gran escala de las enfermedades alérgicas, aunque en ese momento, los trastornos de tolerancia oral eran poco comunes. Otro motivo de preocupación es que esta nueva generación

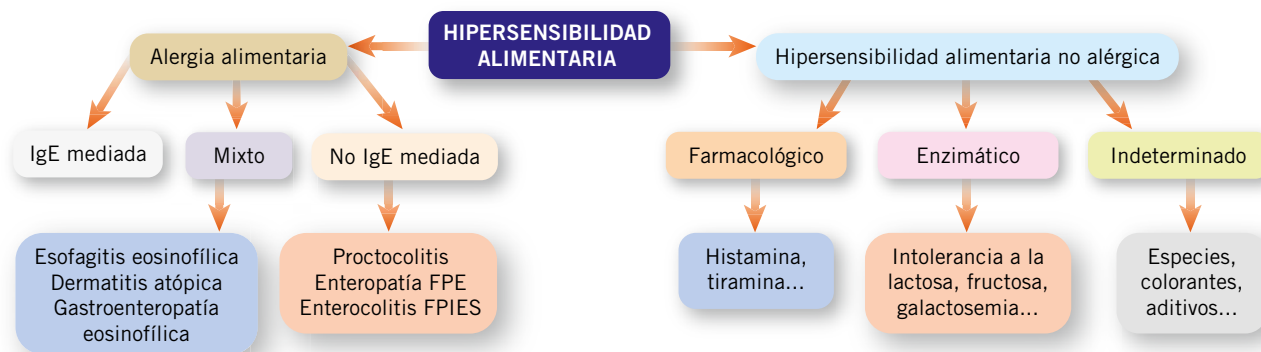


Figura 1. Clasificación de las reacciones adversas a alimentos (RAA) de la Academia Europea de Alergología e Inmunología Clínica (EAACI). Tomada de: clasificación de las RAA de la Comisión de Nomenclatura de la EAACI refrendada por la Organización Mundial de la Alergia (WAO). FPE: Enteropatía por proteínas. FPIES: Enterocolitis inducida por proteínas.

parece tener menos probabilidades de superar la alergia alimentaria que sus predecesores, lo que tiene implicaciones a largo plazo para la carga de la enfermedad. La enfermedad alérgica se ha relacionado con el estilo de vida moderna, incluido el cambio de los patrones dietéticos, el cambio de las bacterias comensales intestinales y la contaminación ambiental. Todavía no se sabe si el aumento de la alergia alimentaria es un presagio de efectos más tempranos y más graves de estos cambios ambientales progresivos o si están implicados factores de estilo de vida adicionales⁽¹⁾.

Actualmente, en la población pediátrica española, la prevalencia se sitúa entre un 6 % y un 8 % de los lactantes al año de vida y se estabiliza en torno al 4 % a los 4 años⁽²⁾.

La confirmación del diagnóstico puede ser problemática, puesto que un tercio de los niños presentan reacciones adversas con más de un alimento. Puede producir síntomas localizados leves o sistémicos como anafilaxia, que puede ser de riesgo vital. La AA es la causa del 50 % de las anafilaxias de la edad pediátrica⁽³⁾.

El pediatra de Atención Primaria debe estar familiarizado con su diagnóstico preciso y tratamiento dietético adecuado, evitando dietas de eliminación injustificadas, que pueden suponer un riesgo nutricional, y garantizar que los niños alcancen un normal crecimiento y desarrollo.

Cualquier alimento es potencialmente sensibilizante, los alimentos implicados varían geográficamente en función de la frecuencia de consumo en cada país. Las sensibilizaciones sue-

len aparecer en relación con la introducción de alimentos en la dieta del niño. En nuestro medio y durante la edad pediátrica, los implicados con mayor frecuencia en la AA IgE mediada son las proteínas de: huevo (39,1 %), leche (32,3 %), pescado (11,3 %), frutos secos (18,8 %) y frutas (12,4 %). Los patrones alimentarios justifican un mayor número de alergia a cacahuete en EE.UU. y en el Reino Unido, al sésamo en Israel o al trigo sarraceno en Japón o Corea. La aerobiología también puede condicionar las alergias alimentarias observadas en una determinada zona geográfica, por la aparición de síndromes de reacción cruzada; por ejemplo: los escolares y adolescentes alérgicos al polen de abedul, gramíneas o artemisia, presentan con frecuencia alergia a alimentos vegetales, asociada generalmente a frutas frescas y frutos secos^(4,5).

Los pacientes con síntomas graves o complejos de AA necesitan derivación a un pediatra alergólogo. Una consulta de alergia es obligatoria para aquellos pacientes que presentan anafilaxia, dado que a menudo no se reconoce lo suficiente, lo que lleva a una prescripción inadecuada de adrenalina y/o capacitación insuficiente del paciente sobre cuándo y cómo usarla. Los esfuerzos educativos pueden reducir esta brecha en el conocimiento y mejorar la seguridad de los pacientes.

Además de eso, el diagnóstico adecuado y la evaluación del pronóstico de resolución de la alergia son componentes clave para el manejo de la AA. Cuando no se prevé una resolución espontánea, la inmunoterapia específica con alérgenos aparece como el único tratamiento prometedor.

La vigilancia constante y el miedo a las reacciones graves o anafilácticas pueden aumentar la ansiedad en los pacientes con AA y provocar una tendencia a restringir demasiado su dieta. Esto puede dar lugar a hábitos alimentarios deficientes o erráticos y al deterioro del estado nutricional, pero también a la reducción de su vida social y a un aumento de la angustia psicológica de los pacientes y, a menudo, de sus cuidadores. Los nutricionistas y los psicólogos pediátricos pueden ser de gran ayuda en pacientes complejos.

Definición

Las definiciones de reacción adversa a alimentos, intolerancia alimentaria y reacciones alérgicas a alimentos, se prestan a confusión y se utilizan de forma incorrecta en diversos ámbitos. Por ello, la Academia Europea de Alergología e Inmunología Clínica (EAACI) y la Organización Mundial de Alergia (WAO) llegaron a un consenso sobre las mismas. Cualquier reacción adversa a alimentos no tóxica (p. ej., una intoxicación con setas, sería una reacción tóxica), se denomina hipersensibilidad a alimentos. Se define como alergia a alimentos: la reacción de hipersensibilidad mediada inmunológicamente y se clasifica en mediada por IgE o no mediada (mecanismo celular), en función del mecanismo que la produce⁽⁶⁾.

En este documento de posición, la EAACI define como “hipersensibilidad no alérgica a alimentos” al resto de reacciones adversas, referidas previamente como “intolerancias a alimentos”. Se distinguen tres tipos: *enzimáticas*, por ejemplo las producidas por déficit de lactasa, que se presentan con diarrea o flatulencia con la ingesta de leche; de tipo

farmacológico, como las cefaleas producidas en algunas personas por alimentos ricos en tiramina (quesos muy curados); y en tercer lugar reacciones *irritativas* o indeterminadas, como por ejemplo al comer alimentos muy especiados (Fig. 1).

En la alergia a alimentos, hay que tener en cuenta que algunos pacientes precisan de la existencia de cofactores para que suceda la reacción alérgica. Es preciso que el individuo alérgico a un determinado alimento lo ingiera junto con la presencia de un cofactor para presentar clínica. Estos cofactores pueden ser: ejercicio físico, fiebre, infecciones víricas, estrés o la ingesta de antiinflamatorios o alcohol.

Los alimentos contienen múltiples proteínas y cada una de ellas puede actuar como alérgeno. Algunas proteínas son específicas de ese alimento y otras son compartidas por otros alimentos de la misma especie o incluso de familias muy alejadas. En cada alimento pueden identificarse alérgenos mayores y otros menores. Un alérgeno mayor es aquel con más del 50 % de frecuencia de reconocimiento por anticuerpos IgE, entre los pacientes positivos a la fuente alérgica de la cual proviene. Se conocen cerca de 400 alérgenos alimentarios, pertenecientes a 70 familias de proteínas, aunque la mayoría de los alérgenos están englobados en solo 10 familias. Algunas de estas proteínas se denominan panalérgenos, ya que son moléculas ubicuas en la naturaleza con una función esencial y cuya estructura se ha mantenido, compartiendo una elevada homología entre diferentes especies. Esto es lo que justifica la reactividad cruzada. Las distintas proteínas se agrupan en familias según su estructura y características fisicoquímicas lo que, a su vez, va a condicionar un diferente riesgo para originar reacciones más o menos graves. Aquellas familias que tienen alta labilidad frente al calor o la digestión, como son las profilinas, producirán habitualmente cuadros más leves, sobre todo locales, como el síndrome de alergia oral. Las proteínas resistentes al calor o a la degradación enzimática, como son las proteínas de almacenamiento de los frutos secos y las proteínas transportadoras de lípidos (LTP), llegarán intactas al torrente circulatorio y por ello ocasionarán potencialmente clínica más grave (Fig. 2).

Es muy importante diferenciar entre sensibilización y alergia. La sensibilización es una respuesta inmunitaria que sigue al contacto con un alérgeno y que se traduce por la presencia de IgE tisular, que nos positivizará las pruebas cutáneas (*prick-test*) y la IgE plasmática específica para ese alimento (CAP/RAST). Tras un nuevo contacto con el alérgeno, el niño puede no presentar síntomas clínicos, reflejando una sensibilización al alimento. En cambio, si presenta clínica, nos encontraremos ante una verdadera alergia alimentaria. La sensibilización a alimentos es más frecuente que la alergia. De hecho, hasta un 50-70 % de los pacientes que presentan sensibilización a un alimento toleran su ingestión⁽⁷⁾.

Hipersensibilidad a alimentos mediada por IgE

Manifestaciones clínicas

Las reacciones alérgicas aparecen en las dos horas siguientes a la ingestión del alimento, normalmente en los primeros 30-60 minutos. Pueden afectar a uno o varios órganos que incluyen: la piel, el tracto digestivo, el respiratorio y el sistema cardiovascular⁽⁷⁾.

La clínica más frecuente en la edad pediátrica es la afectación cutánea, con urticaria-angioedema, seguida de las reacciones localizadas en la mucosa oral y faríngea, que se manifiestan con prurito local (síndrome de alergia oral), especialmente frecuentes en adolescentes con alergia a alimentos vegetales asociada o no a alergia al polen. En tercer lugar en frecuencia, aparece la clínica digestiva con: vómitos, dolor abdominal y diarrea. La afectación respiratoria es en forma de rinitis y broncoespasmo. El broncoespasmo aislado es poco frecuente. Su presencia debe alertarnos de que estamos ante un cuadro de anafilaxia.

La anafilaxia se define como la afectación de dos o más órganos simultáneamente. Es una reacción de hipersensibilidad grave que pone en riesgo la vida. Los síntomas respiratorios graves aislados (afonía, tos repetitiva, dificultad para hablar, sibilantes) en relación a la ingesta de un alimento sospechoso, deben tratarse también como una anafilaxia. Esta suele ser la causa de la muerte en reacciones por alimentos de desenlace fatal. Los factores de riesgo para una anafilaxia de riesgo vital son: la presencia previa de asma, la ingestión inadvertida (alérgenos ocultos), la incapacidad para reconocer los síntomas y, sobre todo, el retraso en la administración de adrenalina. También puede aparecer anafilaxia por alimentos que no son ingeridos, solo por exposición por vía cutánea (un beso de alguien que ha comido huevo a un niño alérgico) o inhalatoria (vapores de cocción de pescado).

Diagnóstico

El diagnóstico de precisión en alergia alimentaria es importante, no solo para prevenir reacciones adversas, sino también para evitar dietas innecesarias que puedan alterar el desarrollo nutricional y el crecimiento del niño. Nunca podemos hablar de alergia alimentaria por tener un *prick* o una IgE específica positiva, pues la ingestión del alimento puede no tener ninguna repercusión clínica y esa sensibilización reflejar únicamente la predisposición a la atopia⁽⁸⁾.

En primer lugar, mediante la anamnesis se debe conocer: qué alimentos están implicados, el tiempo de latencia entre la ingesta y el inicio de los síntomas, la cantidad de alimento ingerido, en qué forma estaba cocinado o si era crudo y si se ha tomado en ocasiones posteriores. Hay que investigar la presencia de cofactores, como la toma de fármacos o un proceso infeccioso

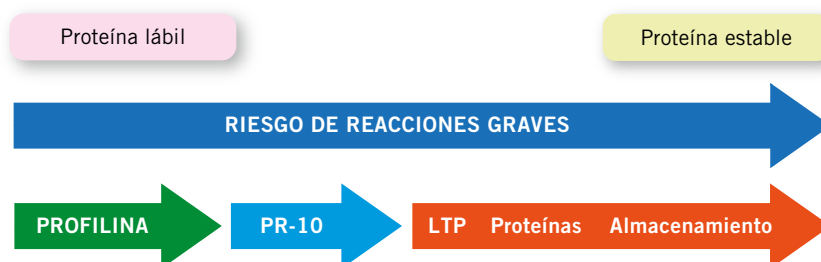


Figura 2. Gravedad de las reacciones en función de la proteína implicada. LTP: proteínas transportadoras de lípidos.

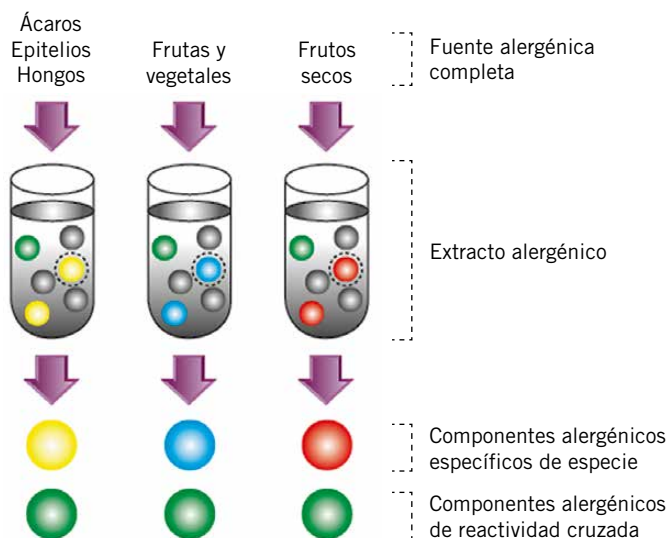


Figura 3. Diagnóstico por componentes.

las pruebas *in vivo* e *in vitro* aclaren la etiología de la reacción.

La provocación oral también se utiliza para valorar el riesgo de otros alimentos que puedan tener reactividad cruzada con el alimento identificado como responsable; por ejemplo, en el alérgico a las lentejas que presente IgE específicas a otras legumbres, se debe comprobar la tolerancia a garbanzo, soja, cacahuete, alubias o guisantes.

Pronóstico

Las alergias a la leche, el huevo, la soja y los cereales, que aparecen en los lactantes, suelen resolverse espontáneamente. A los 5 años de edad, cerca del 80 % de los niños alérgicos a la leche y más del 50 % de los alérgicos al huevo han superado su alergia. Las alergias a frutos secos, cacahuete, pescados y mariscos se consideran persistentes en la mayor parte de los pacientes.

Tratamiento

El tratamiento de la alergia a alimentos se ha basado hasta hace unos años en dos pilares: la dieta de evitación del alimento identificado y el tratamiento de las reacciones alérgicas en caso de ingesta accidental.

La dieta de evitación debe incluir la valoración, si es necesario por test de provocación de los alimentos del grupo alimentario implicado y conocer, en función de las proteínas implicadas, si el paciente es tolerante al alimento cocinado y horneado (Fig. 4).

La dieta de evitación es un reto para los alérgicos y sus familias, ya que supone la vigilancia continua, la revisión

intercurrente. Pueden ser útiles los diarios dietéticos. En la exploración física se buscarán marcadores de atopia, como presencia de rinoconjuntivitis, asma o dermatitis atópica. Se deben recoger informes de urgencias para valorar las reacciones acaecidas y tratamientos que el niño ha precisado. En muchos niños encontraremos antecedentes familiares de enfermedad atópica.

Estudio alergológico *in vivo*

Pruebas cutáneas (*prick-test*) con extractos estandarizados de la proteína y sus fracciones proteicas, con el alimento en fresco o cocinado (*prick by prick*). Actualmente, también pueden testarse componentes proteicos como LTP o profilinas.

Estudio alergológico *in vitro*

En el laboratorio se puede determinar IgE total e IgE específica al alimento y sus fracciones proteicas. El desarrollo de la biología molecular ha permitido la detección simultánea de IgE dirigidas a los diferentes componentes de más de 100 alérgenos procedentes de unas 50 fuentes alergénicas; por ejemplo, las proteínas del huevo son la suma de ovoalbúmina, ovomucoide, lisozima, etc. Algunos pacientes son alérgicos a unas proteínas y otros alérgicos a otras, pero en todos vamos a obtener el mismo resultado si se busca solo IgE a clara. Estos resultados tienen trascendencia en cuanto al pronóstico, la predicción de la gravedad de las reacciones en caso de una transgresión dietética y también nos explican los fenómenos de reactividad cruzada. El uso del diagnóstico

por componentes está especialmente indicado en aquellos pacientes cuyo diagnóstico sea complejo, ya sea por la gravedad de las reacciones, la dificultad para identificar el alérgeno implicado o la presencia de múltiples alimentos sospechosos (Fig. 3).

Prueba de provocación oral o de exposición controlada

Es el patrón oro para confirmar o descartar el diagnóstico de alergia a un alimento. Debe realizarse siempre en un centro hospitalario que disponga del personal entrenado y los recursos adecuados para poder realizar una reanimación cardiovascular. La provocación oral se puede realizar de forma abierta administrando el alimento, a ciego simple o a doble ciego controlado con placebo. La única contraindicación de la prueba de provocación oral es que la reacción con el alimento fuera de riesgo vital y todas

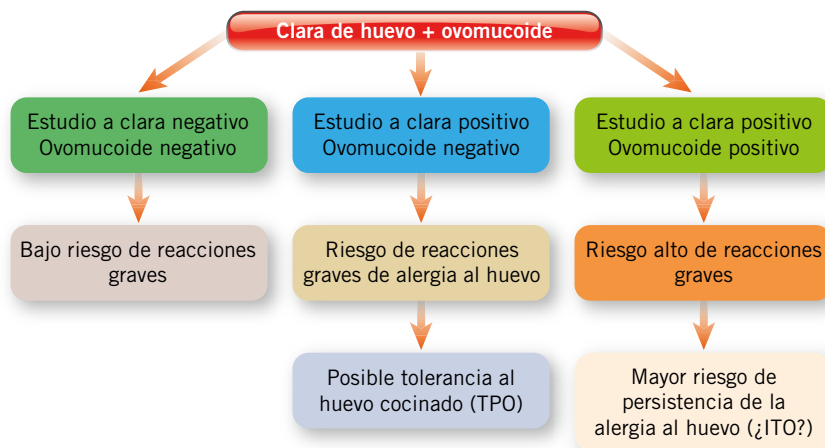


Figura 4. Manejo de la alergia al huevo utilizando el diagnóstico por componentes. TPO: test de provocación oral. ITO: inmunoterapia oral con huevo.

Tabla I. Tratamiento de la alergia a alimentos IgE mediada en función de la clínica

Clinica	Tratamiento
Cutáneo- mucosa	
- Urticaria-angioedema	- Antihistamínicos orales
Respiratoria	
- Prurito nasal y rinorrea	- 1º Beta-2 adrenérgicos de corta duración inhalados (solo si hay dificultad respiratoria)
- Dificultad respiratoria	- 2º Antihistamínicos orales
	- 3º Corticoides orales (según gravedad)
Digestiva	
- Vómitos, diarrea y dolor abdominal	- Antihistamínicos orales
Anafilaxia	
- Afectación de dos o más sistemas	- 1º Adrenalina Intramuscular
- Clínica respiratoria: afonía y estridor	- 2º Beta-2 adrenérgicos de corta duración inhalados
- Tos repetitiva, ahogo y sibilantes	- 3º Antihistamínicos orales
	- 4º Derivación a hospital

del etiquetado de cualquier alimento procesado y verificar la composición de las comidas que se realizan fuera de casa. La información sobre alérgenos presentes en los alimentos está regulada por la Unión Europea. Se exige, de forma obligatoria, que se identifiquen tanto en la industria como en la restauración 14 alérgenos que cubren una buena parte de los alérgenos alimentarios: cacahuete, moluscos, lácteos, mostaza, sésamo, altramuces, huevo, gluten,

pescado, crustáceos, frutos de cascara, apio, dióxido de azufre, sulfitos y soja. Además, la industria utiliza el *etiquetado precautorio de alimentos* (EPA) para comunicar la posible presencia involuntaria de un alérgeno: “puede contener” “fabricado en una planta en la que”. El EPA reduce las posibilidades de compra de muchos pacientes alérgicos y se ha generalizado como un etiquetado defensivo. A pesar de toda esta regulación, entre el 30 % y el 50 %

de los alérgicos a alimentos presentan reacciones accidentales^(9,10).

El tratamiento de las reacciones alérgicas es farmacológico. Las manifestaciones de urticaria-angioedema, digestivas o de rinoconjuntivitis se tratan con antihistamínicos orales. Si aparece broncoespasmo o están implicados dos o más órganos simultáneamente, hemos de pensar en una anafilaxia y la administración de adrenalina intramuscular es prioritaria, independientemente de que haya o no hipotensión arterial⁽¹¹⁾ (Tabla I).

Todo el personal sanitario debe estar entrenado en el reconocimiento de una reacción anafiláctica y en la administración de adrenalina. Todos los niños y sus cuidadores, incluidos maestros y monitores de comedor, deben recibir educación sanitaria y tener un **plan de acción** por escrito para saber cómo actuar (Fig. 5). Se pueden consultar en la web de la Sociedad Española de Inmunología Clínica, Alergia y Asma Pediátrica (www.seicap.es), tanto el Manual de Anafilaxia Pediátrica como el Protocolo de acción para la escuela⁽¹²⁾.

En caso de anafilaxia dependiente de los alimentos inducida por el ejercicio, se debe brindar asesoramiento dietético individualizado para evitar alérgenos alimentarios específicos 4 a 6 horas antes del ejercicio y 1 hora después.

PLAN DE ACTUACIÓN ANTE UNA ANAFILAXIA EN CENTROS EDUCATIVOS

Alumno/a: Padre/Madre/ Representante:

Edad: Peso: Teléfono de aviso:

Centro escolar: Profesor/a tutor/a:

Curso: Lugar de medicación:

FOTO

Alérgico/a a:

Asmático/a: NO SI (Riesgo alto a reacciones graves)

1º PASO: EVALUAR Y TRATAR El especialista debe rellenar esta hoja

VIGILAR

1. Ronchas o habones en la cara, enrojecimiento, picor en boca o labios.

2. Hinchazón de labios, párpados, manos u otra parte del cuerpo.

3. Dolor abdominal, náuseas, vómitos o diarreas.

4. Pior de ojos o de nariz, estornudos frecuentes, mucosidad abundante, ojos rojos o lagrimeo.

Atención a un solo órgano.

EMERGENCIA

5. Oposición en garganta, voz ronca o afónica, tos repetitiva.

ADMINISTRAR: ADRENALINA AUTOINYECTABLE: 0.15/150-0.30/300

6. Respiración dificultosa, voz entrecortada, tos seca repetitiva, ahogo, pitos, piel o labios azulados.

ADMINISTRAR: ADRENALINA AUTOINYECTABLE: 0.15/150-0.30/300

7. Palidez, pulso débil, pérdida de conocimiento, mareo, sensación de muerte inminente.

ADMINISTRAR: ADRENALINA AUTOINYECTABLE: 0.15/150-0.30/300

Atención a 2 o más órganos.

2º PASO: SI SOSPECHA DE ANAFILAXIA, AVISE AL 061 ó AL 112 Y SIGA INSTRUCCIONES

1. Coja la pluma autoinyectable de adrenalina con la mano dominante (la que usa para escribir), el dedo gordo debe quedar cerrado al resto, y nunca apoyado en los extremos.

2. Con la otra mano, quite el tapón de seguridad (amarillo o azul según la adrenalina).

3. Coloque el extremo negro o naranja del inyector en la parte externa del muslo y sujételo en ángulo recto.

4. Presione el extremo negro o naranja del inyector energícamente hasta que note el clic que confirma que ha empezado la inyección. Manténgalo presionado 10 segundos.

5. Masaje la zona de inyección durante 10 segundos.

6. Llame al 061 ó al 112, diga "anafilaxia", solicite atención médica inmediata.

PLAN DE ACTUACIÓN ANTE UNA ANAFILAXIA EN CENTROS EDUCATIVOS

El Dr.

colegiado nº por el Colegio de Médicos de

como pediatra/alérgico pediátrico/neumólogo pediátrico/médico he revisado el protocolo y prescrito la medicación específica de actuación.

Fecha y firma

Yo,

como padre/madre/tutor legal, autorizo la administración de los medicamentos que constan en esta ficha a mi hijo/a

en el seguimiento de este protocolo.

Fecha y firma

De acuerdo con el artículo 195 del Código penal, se establece como delito el incumplimiento de la obligación de todas las personas de socorrer a una persona que esté desamparada y en peligro manifiesto o grave, cuando pueda hacerlo sin riesgo propio ni de terceros. Así mismo, el artículo 20 del mismo Código indica que están exentos de responsabilidad criminal los que actúan en cumplimiento de un deber. Cabe señalar que no hay responsabilidad de ningún tipo si en el uso del deber de socorrer se produce alguna aplicación incorrecta del medicamento de rescate.

Figura 5. Plan de Acción para la escuela. Accesible e imprimible desde: <https://www.fliedner.es/media/modules/news/121/protocolo-anafilaxia-15-16.pdf>.

En los últimos años, la inmunoterapia oral a alimentos (ITO) ha demostrado gran eficacia. Es potencialmente un tratamiento curativo que puede incrementar la cantidad de alimento tolerado por el paciente, previniendo los síntomas alérgicos y reduciendo el riesgo de una reacción anafiláctica potencialmente grave con riesgo vital. La ITO es un tratamiento activo que consiste en la administración de dosis progresivamente crecientes del alimento que produce la reacción alérgica, para reducir los síntomas frente a su exposición natural, es decir, conseguir la desensibilización y, si es posible, la tolerancia permanente del alimento. Actualmente, se realiza ITO a huevo y leche en la práctica habitual, y se está en fases menos avanzadas para avellana, cacahuete y melocotón. En los estudios controlados analizados en los metaanálisis, se observa que se puede alcanzar la desensibilización en el 87 % de los pacientes tratados con ITO con leche de vaca (62 % desensibilización completa y 25 % desensibilización parcial) y en el 79 % de los pacientes con ITO con huevo (39 % desensibilización completa y 40 % desensibilización parcial). La desensibilización puede ser más eficaz en niños pequeños, lo que sugiere que la inmunomodulación se podría conseguir más fácilmente cuando se inicia en edades más tempranas, como se especula con la inmunoterapia subcutánea con neumoaérgenos. En pacientes altamente sensibilizados se puede asociar omalizumab al tratamiento como adyuvante. El omalizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que se une a la IgE disminuyendo el riesgo de reacciones alérgicas durante la ITO, sin reducir la capacidad antigénica⁽¹³⁾.

Actualmente, se están ensayando tratamientos con inmunoterapia a alimentos por vía subcutánea, sublingual y epicutánea.

Prevención

El aumento de la prevalencia de la AA se ha relacionado con múltiples factores como: el estilo de vida, el consumo de tabaco, los hábitos alimentarios actuales, la contaminación ambiental, el tipo de parto, el papel de la microbiota, etc. Estos factores, por mecanismos epigenéticos, pueden producir cambios en la expresión de determinados genes que pueden ser heredados y perpetuados en

las siguientes generaciones. Además de un aumento en la incidencia, los estudios muestran más pacientes con multi-alergias y con menores probabilidades de conseguir la tolerancia al alimento al que son alérgicos.

Se estima que sin tener antecedentes de enfermedad alérgica, el riesgo de padecerla es del 5-15 %. Si un hermano es alérgico, el riesgo es de un 25-35 %, si el padre o la madre son alérgicos, el riesgo es de entre 20-40 %, siendo del 40-60 % si ambos padres son alérgicos y del 50-80 % si el padre o la madre tienen la misma enfermedad alérgica. De momento, estos factores genéticos no son modificables, aunque son los únicos para identificar a un niño de riesgo.

En los últimos años, múltiples trabajos y guías han intentado poner luz en las estrategias preventivas, tanto de cara a la madre embarazada y al lactante como en lo referente al niño. La *Guía de la EAACI: Prevención del desarrollo de alergia alimentaria en lactantes y niños pequeños* publicada en 2021, desaconseja las recomendaciones clásicas sobre restricciones dietéticas, evitando alérgenos alimentarios en la madre tanto embarazada como que amamanta o el uso de leches hidrolizadas en los lactantes o leches de soja en los primeros seis meses de vida. No hay recomendaciones, puesto que no hay evidencia sobre el uso de suplementos vitamínicos, aceites de pescado, prebió-

ticos o probióticos durante el embarazo, la lactancia o la infancia. Los cambios clave se centran en las evidencias de que la introducción entre los 4-6 meses de huevo bien cocido como parte de la alimentación complementaria o cacahuete (según el consumo y, por tanto, la frecuencia de alergia alimentaria por zonas geográficas), aprovecharía una ventana de tolerancia y, por lo tanto, una oportunidad para intentar prevenir la alergia alimentaria. No se recomienda retrasar la introducción de alimentos clásicamente etiquetados de muy alergénicos. Por otro lado, se recomienda evitar la suplementación con fórmula de leche de vaca en la primera semana de vida (evidencia baja)⁽¹⁴⁾.

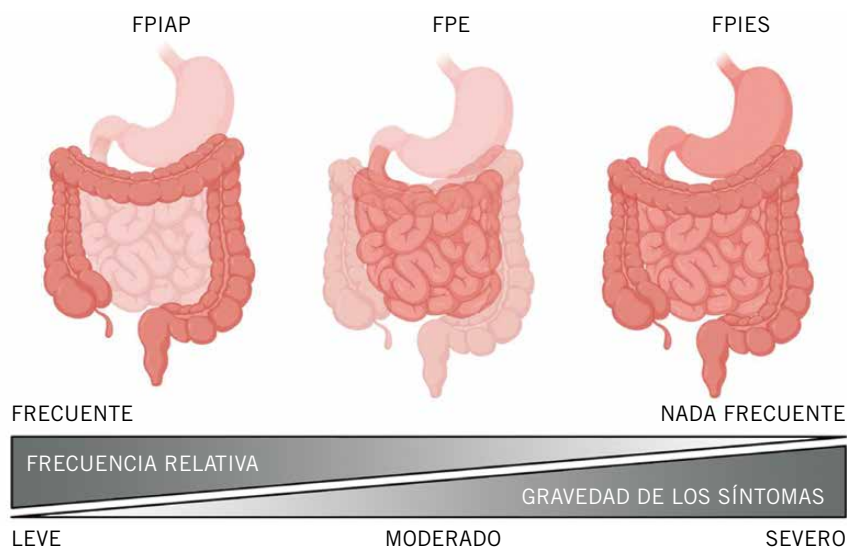
Hipersensibilidad a alimentos no IgE mediada

Se presentan de una forma más subaguda y/o con síntomas crónicos prácticamente siempre localizados en el tracto gastrointestinal. Estos procesos incluyen: síndrome de enterocolitis inducido por proteínas alimentarias (conocido por sus siglas en inglés FPIES), enteropatía secundaria por proteínas y proctocolitis alérgica^(15,16).

El periodo de latencia entre la ingestión del alimento y la aparición de síntomas es superior a las reacciones mediadas por IgE, estos trastornos aparecen en los primeros meses de vida, son de inicio



Figura 6. Clínica de la hipersensibilidad a alimentos no mediada por IgE.



- Reconocemos un alérgeno alimentario
- Según la afectación del tracto intestinal se describen 3 entidades:
 - Proctocolitis alérgica (FPIAP)
 - Enteropatía por proteínas (FPE)
 - Enterocolitis inducida por proteínas (FPIES)
- Dicha afectación es la responsable de la expresión de síntomas y signos y de la gravedad

Figura 7. Hipersensibilidad a alimentos no IgE mediada. Tomado de: Labrosse R, et al. *Non-IgE-Mediated Gastrointestinal Food Allergies in Children: An Update. Nutrients.* 2020; 12: 2086.

insidioso, progresivo y tienden a desaparecer después de un periodo que varía entre uno y varios años (Figs. 6 y 7).

Manifestaciones clínicas

Proctocolitis alérgica

También recibe el nombre de colitis inducida por alimentos o colitis alérgica, se presenta antes de los seis meses de edad. Los síntomas clínicos son sangre roja en las heces en un lactante, con buen estado general y sin repercusión en su desarrollo pondoestatural.

La zona afectada del intestino se localiza en el colon y el recto. En caso de que se produzca una mayor afectación en el cólon, podemos encontrar diarrea con moco. Está producida por proteínas de leche o por proteínas de soja. El 60 % de los casos se presentan en niños alimentados exclusivamente con lactancia materna.

Las mediciones de IgE específica son negativas, así como las pruebas cutáneas. Habitualmente, la exploración y la analítica son normales, aunque podemos encontrar anemia, hipoalbuminemia y eosinofilia periférica en algunos lactantes. Debe realizarse diagnóstico diferencial con: grietas anales, infecciones gastrointestinales, enterocolitis necrotizante o invaginación intestinal. El tratamiento consiste en eliminar la proteína responsable. La mejoría debe esperarse entre la primera y la segunda semana de la dieta de exclusión. En caso de que el lactante reciba alimentación materna, la madre deberá realizar una dieta exenta de proteínas (habitualmente, proteínas de leche de vaca).

En el lactante alimentado con fórmula de leche entera, utilizaremos fórmulas extensamente hidrolizadas. No se debe utilizar leche de soja, ya que un 30 % de estos niños presentarán síntomas también con la soja.

Los síntomas clínicos son benignos y transitorios. Remiten mayoritariamente alrededor del año de vida. En caso de persistencia, se prolonga la dieta, realizando nuevos intentos de reintroducción cada 3-6 meses en el domicilio.

Enteropatía inducida por proteínas

La enteropatía asociada a proteínas de la dieta puede presentarse en los dos primeros años de vida, pero la mayoría de los niños la desarrollan antes de los doce meses. Normalmente, son niños más mayores que los que presentan enterocolitis y presentan una clínica más larvada.

Los alimentos implicados son la leche de vaca, que es la causa más frecuente, pero también se ha demostrado clínica con la participación de alimentos como: la soja, el gluten, el huevo, el pollo, el arroz y el pescado.

La clínica predominante es la diarrea crónica, distensión abdominal y estancamiento ponderal, pudiendo evolucionar a un síndrome de malabsorción.

Las pruebas cutáneas y las determinaciones séricas de IgE específicas frente a alimentos son negativas. No se detectan anticuerpos antigliadina, antiendomiso y antitransglutaminasa, y la retirada del gluten no produce una mejoría de los síntomas.

El diagnóstico se basa en la historia clínica detallada y la respuesta a la

prueba de exclusión-provocación de las proteínas sospechosas. Puede tardar varias semanas en apreciar mejoría. En la biopsia se observan: grados variables de atrofia de vellosidades intestinales, hiperplasia de criptas, aumento de linfocitos interepiteliales y ligera infiltración eosinofílica. La biopsia no es imprescindible para el diagnóstico.

Se resuelve normalmente entre los doce y veinticuatro meses de vida y, raramente, persiste en edades superiores.

La retirada indiscriminada de alimentos no es correcta. El tratamiento consiste en identificar el antígeno y retirarlo de la dieta. La resolución de la enteropatía vendrá determinada por la realización de una prueba de provocación oral. Si el alimento implicado son las proteínas de la leche de vaca, se deben utilizar fórmulas de hidrolizados extensos de proteínas, la soja no es adecuada como sustitutivo, ya que puede estar implicada como desencadenante (Tabla II).

Síndrome de enterocolitis inducido por proteínas alimentarias (*Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrom* [FPIES])

Conocido por sus siglas en inglés, en 2017 se publicó la primera guía de consenso para su diagnóstico y tratamiento. Representa la patología gastrointestinal alérgica más grave en el lactante. Se desencadena por la ingesta de leche de vaca, leche de soja, pescado, cereales (arroz y avena) o huevo. Existe un patrón geográfico, probablemente relacionado con los hábitos dietéticos. Así, en España,

Tabla II. Características clínicas de la enteropatía y la proctocolitis**Proctocolitis inducida por proteínas de leche de vaca (PLV)**

Para el diagnóstico es imprescindible hacer prueba de provocación a las 2-4 semanas de la retirada de las PLV, siempre que hayan desaparecido los síntomas

- Presencia de sangre roja fresca en las heces de un lactante por lo demás sano, alimentado con lactancia materna (madre con dieta que incluye lácteos) o fórmula con PLV
- Ausencia de fallo de medro
- Ausencia de afectación del estado general
- Coprocultivos negativos
- Desaparición del sangrado en las siguientes 4 semanas a la retirada de las PLV de la dieta (en la madre en casos de lactancia materna)
- Reparición de los síntomas tras la prueba de provocación

Enteropatía inducida por PLV

Para el diagnóstico es imprescindible hacer prueba de provocación a las 4-6 semanas de la retirada de las PLV, una vez que hayan desaparecido los síntomas

- Anorexia y rechazo de las tomas
- Inicialmente, la afectación puede expresarse con vómitos intermitentes y estreñimiento
- Diarrea de más de 15 días de duración, con o sin fallo de medro asociado, que desaparece en las siguientes 4 semanas tras la retirada de las PLV de la dieta del lactante
- El cuadro diarreico reaparece de forma insidiosa y progresiva tras la reintroducción de las proteínas de leche de vaca en la dieta

el pescado es el alimento sólido más frecuentemente implicado. La edad de inicio depende de la edad de introducción del alimento implicado. En adultos se ha descrito la ingesta de crustáceos como alimento desencadenante.

La sintomatología dependerá del tramo de intestino afectado. Si la afectación es de intestino delgado se presentará con la **forma aguda**, con vómitos intensos que se producen a las dos a cuatro horas de la ingesta de la proteína causante de la reacción. Puede producir deshidratación, o incluso *shock* hipovolémico, que ocasiona diagnósticos diferenciales no siempre fáciles de resolver. Si la afectación es en la parte distal del intestino delgado o en el colon, observaremos diarrea acuosa, ocasionalmente con moco y sangre macroscópica, de inicio en las 5-10 horas siguientes a la ingesta.

La **forma crónica** de FPIES no está tan bien definida. Se presenta en lactantes menores de cuatro meses, alimentados con fórmula de inicio, pero puede ser más tardía si el alimento implicado es arroz, huevo o pescado. Pueden presentar vómitos intermitentes, diarrea acuosa, irritabilidad y abdominalgias, que van aumentando en frecuencia con afectación del desarrollo pondoestatural. En el ámbito del laboratorio podemos encontrar hipoalbuminemia, anemia y leucocitosis con neutrofilia y trombocitosis. Es habitual la demora en el diag-

nóstico y hasta un 75 % de los niños presentan al diagnóstico una importante afectación del estado general.

FPIES es poco común en los bebés alimentados con leche materna exclusivamente, parece tener un papel protector. En caso de presentarse en niños alimentados con lactancia materna, debemos suprimir las proteínas de leche de

vaca y soja de la dieta materna. En niños mayores y adultos es poco frecuente y, por lo general, presenta un síndrome leve de náuseas, vómitos prolongados y abdominalgias, varias horas después de la ingestión. Aproximadamente un 25 % de niños con FPIES desarrollarán anticuerpos específicos frente a alimentos (Tabla III).

La resolución de la reactividad clínica ocurre con la edad, típicamente antes de los tres años de edad para la leche, el huevo y el arroz, y suele prolongarse hasta los cinco años para el pescado.

La reintroducción del alimento debe realizarse siempre en medio hospitalario.

Función del Pediatra de Atención Primaria: criterios de derivación a Atención Especializada de Alergia Pediátrica (Algoritmo)

Es necesaria la derivación de todo niño con sospecha de alergia alimentaria para tener un diagnóstico adecuado, que evite tanto el infradiagnóstico como el sobrediagnóstico y, por tanto, que las medidas de evitación sean las adecuadas para afectar lo menos posible la calidad de vida del niño y su familia.

Tabla III. Criterios diagnósticos de enterocolitis inducida por proteínas (FPIES) a proteína de leche de vaca (PLV)**FPIES agudo a PLV**

Se requiere la presencia del criterio mayor y, al menos, 3 criterios menores relacionados con la ingesta de PLV

Criterio mayor:

Vómitos en el periodo de 1 a 4 h después de la ingestión de PLV y ausencia de síntomas clásicos cutáneos o respiratorios mediados por IgE

Criterios menores:

1. Un segundo (o más) episodio de vómitos después de ingerir PLV
2. Vómitos repetidos 1-4 h después de la ingesta de otro alimento
3. Letargia
4. Palidez marcada
5. Necesidad de acudir al servicio de urgencias para controlar la reacción adversa
6. Necesidad de soporte de líquidos intravenosos para controlar la reacción adversa
7. Diarrea en las 24 h (normalmente 5-10 h) siguientes a la ingesta de PLV
8. Hipotensión
9. Hipotermia (temperatura $\leq 35^{\circ}\text{C}$)

FPIES crónico a PLV

Se requiere una prueba de provocación en la que se cumplan los criterios diagnósticos de la forma aguda:

- Presentación grave (cuando las PLV se ingieren de forma regular): vómitos intermitentes, pero progresivos y diarrea (ocasionalmente con sangre), a veces, con deshidratación y acidosis metabólica
- Presentación moderada (cuando las PLV se ingieren en menores cantidades): vómitos intermitentes y/o diarrea generalmente con escasa ganancia ponderal/fallo de medro, pero sin deshidratación ni acidosis metabólica

La derivación de la anafilaxia debe ser preferente. Los niños, su familia, su entorno escolar y lúdico/deportivo, deberán recibir toda la educación sanitaria que precisen para identificar los alérgenos responsables de su alergia, conocer la lectura de etiquetas, cómo gestionar el comedor escolar y los eventos extraescolares (fiestas de cumpleaños, celebraciones tradicionales con dulces típicos), donde aumenta la posibilidad de alérgenos ocultos y cómo tratar las posibles reacciones alérgicas. El pediatra de Atención Primaria debe implicarse en esta educación sanitaria y repasar con el paciente los tratamientos y, sobre todo, la autoadministración de adrenalina.

En caso de anafilaxia inducida por el ejercicio dependiente de los alimentos, se debe brindar asesoramiento dietético individualizado para evitar alérgenos alimentarios específicos 4 a 6 horas antes del ejercicio y 1 hora después.

Debemos recordar que los cuadros de hipersensibilidad a alimentos no IgE mediada presentan un mecanismo inmunológico subyacente y, por tanto, una alergia no mediada por IgE. Se debe evitar el uso de terminología inapropiada como “intolerancia a las proteínas de leche de vaca”. Son patologías que hay que tener en mente, puesto que su diagnóstico es clínico y hay que sospecharlas en lactantes con sintomatología digestiva compatible. Son útiles las tablas con los criterios diagnósticos y el algoritmo de manejo y derivación del consenso pediátrico español publicado en Anales Españoles de Pediatría en 2019 (Algoritmo).

Las proctocolitis que responden bien a la exclusión de leche de vaca en dos semanas, se pueden manejar en primaria derivando las que tengan una evolución atípica, se debe valorar/observar la tolerancia a alimentos como soja y huevo.

Las enteropatías leves-moderadas, en las que las proteínas de leche de vaca son el agente causal y los síntomas revierten sin complicaciones tras la retirada de estas, pueden asumirse desde Atención Primaria. En los casos graves o en los que el alérgeno no es la leche de vaca, se recomienda la derivación.

Las FPIES deben remitirse siempre al especialista para la valoración inicial, seguimiento y la reintroducción de forma controlada siempre en ámbito hospitalario⁽¹⁷⁾.

Actualmente, con mejores trabajos y estudios de calidad, se debe hacer un estudio riguroso de la alergia alimentaria. Las dietas de eliminación han de ser estrictas, pero muy precisas. Se debe tener un enfoque multidisciplinar, sobre todo en alergias complejas, para evitar la repercusión en el desarrollo físico y emocional del niño y su familia. La educación del paciente, la familia y todo el entorno escolar y lúdico deportivo han de ser una prioridad. Se debe seguir trabajando para tomar las medidas que, de una forma precoz, favorezcan la tolerancia, sobre todo en alergia IgE mediada⁽¹⁸⁾.

Conflicto de intereses

No hay conflicto de interés en la elaboración del manuscrito. Declaración de intereses: ninguno.

Bibliografía

Los asteriscos reflejan el interés del artículo a juicio de la autora.

1. Prescott S, Allen KJ. Food allergy: Riding the second wave of the allergy epidemic. *Pediatr Allergy Immunol.* 2011; 22: 155-60.
2. Fundación de Seguridad Alimentaria y Prevención de Alergias. Incidencia de la alergia alimentaria. Acceso en octubre de 2022. Disponible en: <https://funsapa.org/alergia-alimentaria/incidencia/>.
3. Tanno LK, Clark E, Mamodaly M, Cardona V, Ebisawa M, Asontegui I, et al. Food-Induced Anaphylaxis Morbidity: Emergency Departmental Data and Hospitalization Preventive Support Strategies. *Pediatric Allergy Immunol.* 2021; 32: 1730-42. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/pai.13578>.
4. Escarrer-Jaume M, Juliá-Benito JC, Quevedo-Teruel S, Prieto del-Prado A, Sandoval-Ruballo M, Quesada-Sequeira F, et al. Cambios en la epidemiología y en la práctica clínica de la alergia mediada por IgE en Pediatría. *An Pediatr.* 2021; 95: 56e1-56e.8. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2021.04.014>.
- 5.** Fernández-Rivas M, Vera Berrios RN. La alergia a los alimentos. ¿Cómo convivir con ella? En: *El libro de las enfermedades alérgicas*: Zubeldia JM, Baeza ML, Chivato T, eds. 2ª ed. Bilbao: Fundación BBVA; 2021. p. 223-9.
- 6.*** Valdesoiro Navarrete L, Vila Sexto L. Alergia a alimentos mediada por IgE. *Protoc diagn ter Pediatr.* 2019; 2: 185-94.
7. Artigas Magriña R. Alergia a alimentos. En: Bras J, De la Flor J. *Pediatría en Atención Primaria*, 4ª ed. Madrid: Ergon; 2018. p. 968-1001.
- 8.*** Echeverría Zudaire LA. Novedades en diagnóstico y prevención de la alergia alimentaria. En: AEPap (ed.). *Congreso de Actualización Pediatría 2019*. Madrid: Lúa Ediciones 3.0; 2019. p. 233-47. Disponible en: https://www.aepap.org/sites/default/files/pags._233-248_novedades_en_diagnostico_y_prevenccion._.pdf.
9. Hicks A, Palmer C, Bauer M, Venter C. Accidental ingestions to known allergens by food allergic children and adolescents. *Pediatric Allergy and Immunology.* 2021; 32: 1718-29. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/pai.13573>.
10. Sociedad Española de Inmunología Clínica A y AP. Legislación sobre declaración obligatoria de alérgenos alimentarios. 2019. Acceso en noviembre de 2022. Disponible en: <https://seicap.es/wp-content/uploads/2022/05/Legislacion-Alergia-a-Alimentos.pdf>.
11. Mayo Clinic. Alergia Alimentaria. Acceso en diciembre de 2022. Disponible en: <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/food-allergy/symptoms-causes/syc-20355095>.
12. Julia Benito JC, Sánchez Salguero CA, Alvarado Izquierdo MI, Álvarez Caro F, Arroabarren Alemán E, Capataz Ledesma M, et al. *Manual de Anafilaxia Pediátrica*. Acceso en octubre de 2022. Disponible en: <https://seicap.es/wp-content/uploads/2022/05/MAP2017-Version-2-1.pdf>.
13. Martorell Aragonés A. Inmunoterapia específica con alérgenos alimentarios. *Protoc diagn ter pediatr.* 2019; 2: 271-84.
- 14.*** Halcken S, Muraro A, de Silva D, Khaleva E, Angier E, Arasi S, et al; European Academy of Allergy and Clinical Immunology Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. EAACI guideline: Preventing the development of food allergy in infants and young children (2020 update). *Pediatr Allergy Immunol.* 2021; 32: 843-58. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/pai.13496>.
- 15.*** Claver Monzón A, Pinto Fernández C. Alergia alimentaria no mediada por IgE. *Protoc diagn ter pediatr.* 2019; 2: 195-206.
- 16.*** Espín Jaime B, Díaz Martín JJ, Blesa Baviera LC, Claver Monzón A, Hernández Hernández A, García Burriel JI, et al. Alergia a las proteínas de leche de vaca no mediada por IgE: documento de consenso de la Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (SEGHN), la Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria (AEPap), la Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria y Atención Primaria (SEPEAP) y la Sociedad Española de Inmunología Clínica, Alergología y Asma Pediátrica (SEICAP). *An Pediatr (Barc).* 2019; 90: 193.e1-192.e11.
17. Labrosse R, Graham F, Caubet J-C. Non-IgE-Mediated Gastrointestinal Food Allergies in Children: An Update. *Nutrients.* 2020; 12: 2086.
18. Turner PJ, Arasi S, Ballmer-Weber B, Basseggio Conrado A, Deschildre A, Gerds J, et al; the Global Allergy, Asthma European Network (GA2LEN)

Food Allergy Guideline Group. Risk factors for severe reactions in food allergy: Rapid evidence review with meta-analysis. *Allergy*. 2022; 77: 2634-52.

- 19. Macías Iglesias EM. Alergia a los alimentos. *Pediatr Integr*. 2018; XXII: 87-93.

Bibliografía recomendada

- Echeverría Zudaire LA. Novedades en diagnóstico y prevención de la alergia alimentaria. En: AEPap (ed.). Congreso de Actualización Pediatría 2019. Madrid: Lúa Ediciones 3.0; 2019. p. 233-47. Disponible en: https://www.aepap.org/sites/default/files/pags._233-248_novedades_en_diagnostico_y_prevencion_.pdf.

Actualización dirigida al pediatra de Atención Primaria, de las novedades en el diagnóstico, manejo y prevención de la alergia alimentaria, desde la perspectiva de una pediatra alergólogo de gran experiencia.

- Halcken S, Muraro A, de Silva D, Khaleva E, Angier E, Arasi S, et al; European Academy of Allergy and Clinical Immunology Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. EAACI guideline: Preventing the development of food allergy in infants and young children (2020 update). *Pediatr Allergy Immunol*. 2021; 32: 843-58. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/pai.13496>.

Revisión de la evidencia publicada en un tema de gran importancia y trascendencia. ¿Podemos hacer alguna cosa los pediatras para evitar el incremento de la prevalencia de la alergia alimentaria y sus consecuencias? Desde la Academia Europea, nos proponen algunas líneas de actuación que se recogen en esta actualización.

- Valdesoiro Navarrete L, Vila Sexto L. Alergia a alimentos mediada por IgE. *Protoc diagn ter pediatr*. 2019; 2: 185-94.

Revisión de pediatras alergólogos dirigida a pediatras no especialistas sobre clínica, manejo y

diagnóstico de la alergia alimentaria de tipo IgE. Publicación en el apartado de protocolos de la AEP.

- Espín Jaime B, Díaz Martín JJ, Blesa Baviera LC, Claver Monzón A, Hernández Hernández A, García Burriel JJ, et al. Alergia a las proteínas de leche de vaca no mediada por IgE: documento de consenso de la Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (SEGHNPE), la Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria (AEPap), la Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria y Atención Primaria (SEPEAP) y la Sociedad Española de Inmunología Clínica, Alergología y Asma Pediátrica (SEICAP). *An Pediatr (Barc)*. 2019; 90: 193.e1-192.e11.

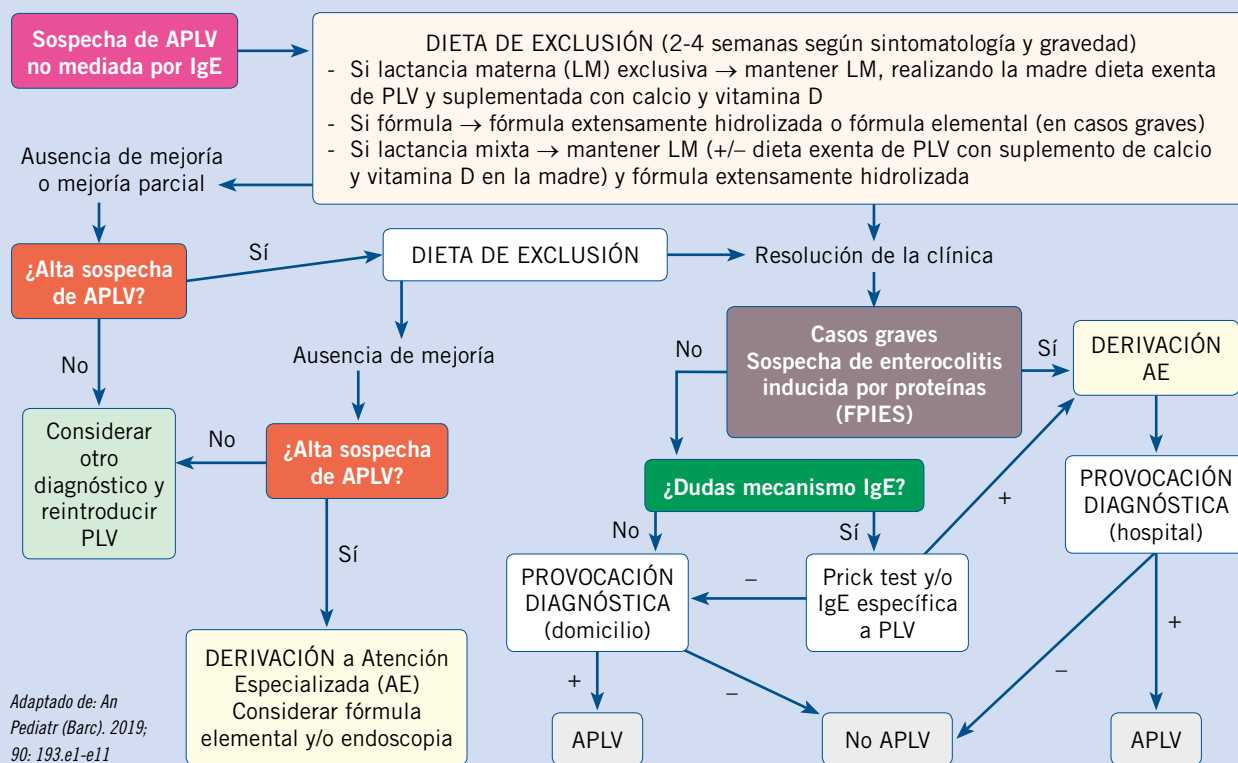
Documento de consenso de todas las Sociedades científicas implicadas en un tema tan poco estructurado, hasta ese momento, sobre la alergia no IgE mediada a la leche de vaca. Imprescindible lectura.

Caso clínico

Lola es una lactante de 5 meses, toma lactancia materna exclusiva.

Antecedentes familiares: padre rinitis alérgica. **Antecedentes personales:** dermatitis atópica leve. Inicia lactancia artificial por motivos laborales inexcusables de la madre. Tras la segunda toma presenta reacción cutánea consistente en eritema facial y sensación de picor ocular intenso, sin otros signos asociados.

Algoritmo de manejo y criterios de derivación al pediatra alergólogo ante la sospecha de alergia a proteínas de leche de vaca (APLV) no IgE mediada. Documento de Consenso



Adaptado de: An Pediatr (Barc). 2019; 90: 193.e1-e11



Cuestionario de Acreditación

A continuación, se expone el cuestionario de acreditación con las preguntas de este tema de *Pediatría Integral*, que deberá contestar "on line" a través de la web: www.sepeap.org.

Para conseguir la acreditación de formación continuada del sistema de acreditación de los profesionales sanitarios de carácter único para todo el sistema nacional de salud, deberá contestar correctamente al 85% de las preguntas. Se podrán realizar los cuestionarios de acreditación de los diferentes números de la revista durante el periodo señalado en el cuestionario "on-line".

Alergias alimentarias mediadas y no mediadas por IgE

17. En un niño con alergia alimentaria y clínica de anafilaxia, el equipo de Atención Primaria:

- Reforzará la educación sanitaria de los cuidadores y el paciente para la evitación del alimento implicado.
- Debe elaborar, explicar y entregar a la familia un plan de acción por si hay una nueva reacción alérgica, con adrenalina precargada y enseñar cuándo y cómo usarla.
- Se debe hacer educación sanitaria en la comunidad: escuela, comedor, actividades extraescolares, campamentos, etc.
- a, b, c son ciertas.
- Le pautaríamos un antihistamínico, no adrenalina.

18. Si nos planteamos una estrategia de Prevención Primaria en alergia a alimentos, siguiendo la evidencia actual, RECOMENDARÍAMOS:

- Fórmulas adaptadas convencionales.
- Fórmula hidrolizada o parcialmente hidrolizada.
- Fórmula de soja.
- Introducción precoz de huevo cocido entre los 4-6 meses.
- a y d.

19. En la proctocolitis alérgica es CIERTO que:

- El lactante presenta sangre roja en heces. Presenta buen estado general y gana peso correctamente.
- Es un lactante sano que toma leche de fórmula o materna (la dieta de la madre incluye lácteos).
- El coprocultivo es negativo.
- La prueba de provocación (reintroducción de proteína de leche de vaca) puede hacerse en el domicilio bajo supervisión del pediatra.
- Todas son ciertas.

20. Respecto al tratamiento de la alergia a la proteína de leche de vaca no IgE mediada, señale la respuesta FALSA:

- La primera opción de tratamiento son las fórmulas extensamente hidrolizadas de caseína y/o seroproteínas.
- En familias vegetarianas podemos utilizar fórmulas a base de arroz hidrolizado.
- Las fórmulas de soja son una buena opción por su mejor palatabilidad y precio.
- En casos graves con afectación nutricional importante, las fórmulas elementales basadas en aminoácidos libres son la primera opción.
- Cuando no se sospeche de afectación de la actividad de la lactasa puede emplearse una fórmula que contenga lactosa.

21. Niño con un *prick* y/o una IgE positiva a un alimento. Sensibilización o alergia, ¿qué afirmación es CIERTA?

- Si el alimento le produce síntomas IgE → Paciente alérgico IgE a ese alimento.
- Si el alimento no le produce síntomas → Paciente sensibilizado tolerante.
- Si no ha ingerido aún ese alimento → Sensibilización de relevancia incierta, precisará prueba exposición controlada.
- No se deben retirar alimentos tolerados, aunque aparezca sensibilización a ellos en test cutáneos o serológicos.
- Todas las afirmaciones son ciertas.

Caso clínico

22. En el caso clínico, ¿cuál sería la conducta ADECUADA?

- Sospecho alergia a proteínas de leche de vaca (APLV), suspendo lactancia artificial y continúo con lactancia materna hasta completar estudio.
- Tranquilizo a la madre. Con esa clínica, es probable que se trate de un cuadro viral, pero por si acaso, le cambio a una leche hipoalergénica.
- No es probable que la leche sea la culpable del cuadro, debe seguir tomándola.
- Sospecho APLV y pongo un hidrolizado de proteínas hasta completar estudio, ya que la madre no puede dejar de ir a trabajar.
- Retiro la proteína de la leche de vaca y el huevo de la dieta materna.

23. Se realiza estudio alérgico que muestra: *prick-test*: positivo para fracciones de leche y huevo. Analítica: IgE total: 98 UI/ml. RAST (leche y huevo: α -lactoalbúmina: 5,5; β -lactoglobulina 9,8; caseína: 10,2; Clara: 3,2; yema: 2,2; ovoalbúmina: 2,9; ovomucoide: 5,5. Señale la respuesta CORRECTA:
- a. Es alérgico a leche de vaca y está sensibilizado a huevo.
 - b. Los valores de IgE específica no son determinantes de la evolución.
 - c. La sensibilización al huevo está presente en todos los niños con dermatitis atópica y APLV.
 - d. Tiene una alergia a leche y huevo.
 - e. Ninguna de las anteriores.
24. ¿Cuál cree que sería la conducta ADECUADA?
- a. Retirar la ternera.
 - b. Retrasar la introducción de alimentos alérgicos como huevo y pescado.
 - c. Utilizar una leche hidrolizada e introducir todos los alimentos cuando corresponda.
 - d. Utilizar una leche hidrolizada, introducir el huevo en el hospital, puesto que está sensibilizado sin haberlo comido nunca.
 - e. a y b.



Cuestionario de Acreditación

Los Cuestionarios de Acreditación de los temas de FC se pueden realizar en "on line" a través de la web: www.sepeap.org y www.pediatriaintegral.es.

Para conseguir la acreditación de formación continuada del sistema de acreditación de los profesionales sanitarios de carácter único para todo el sistema nacional de salud, deberá contestar correctamente al 85% de las preguntas. Se podrán realizar los cuestionarios de acreditación de los diferentes números de la revista durante el periodo señalado en el cuestionario "on-line".



sepeap

Sociedad Española de Pediatría
Extrahospitalaria y Atención Primaria

Rinoconjuntivitis alérgica

E.M. Macías Iglesias*,
S. de Arriba Méndez**

*Alergóloga. Servicio de Alergología.

**Pediatra especialista en Alergología infantil.

Complejo Asistencial Universitario de Salamanca



Resumen

La rinoconjuntivitis es una de las enfermedades crónicas más prevalentes en la infancia. Los alérgenos inhalados, como los pólenes o ácaros, y en menor medida, epitelios y hongos, a los que el sujeto está expuesto de forma natural por vía respiratoria, son los responsables de la rinitis alérgica.

La respuesta alérgica en la mucosa nasal tiene un componente precoz y otro tardío que contribuyen indistintamente a las manifestaciones clínicas de la rinitis alérgica.

El principal diagnóstico diferencial de la rinoconjuntivitis en la edad pediátrica son los procesos infecciosos víricos que afectan a las vías altas.

No existe un tratamiento protocolizado para la población infantil. Los fármacos más potentes para la rinitis son los corticoides nasales y la combinación fluticasona-azelastina nasal.

Esta patología tiene un impacto directo en la calidad de vida, siendo la congestión nasal el síntoma que más repercute en ella. La rinitis influye negativamente en el sueño, la concentración, la productividad, el aprendizaje, las actividades escolares, el deporte y la vida social de los pacientes, siendo los adolescentes los más afectados.

Abstract

Rhinoconjunctivitis is one of the most prevalent chronic diseases in childhood. Inhaled allergens, such as pollens or mites, and less frequently, epithelium and fungi, to which the patient is naturally exposed through the respiratory tract, are responsible for allergic rhinitis.

The allergic response in the nasal mucosa has an early and late component that contributes indistinctly to the clinical manifestations of allergic rhinitis.

The main differential diagnosis of rhinoconjunctivitis in the pediatric age are viral infectious processes that affect the upper airways. There is no protocolized treatment for pediatric population. The most potent drugs for rhinitis are nasal corticosteroids and the fluticasone-azelastine nasal combination.

This pathology has a direct impact on the quality of life, with nasal congestion being the symptom that has the greatest impact. Rhinitis negatively influences sleep, concentration, productivity, learning, school activities, sports, and the social life of patients. Adolescents are the most affected.

Palabras clave: Rinitis alérgica; Conjuntivitis; Tratamiento farmacológico.

Key words: Rhinitis; Allergic; Conjunctivitis; Drug Therapies.

OBJETIVOS

- Entender que la rinoconjuntivitis es una patología muy frecuente también en la infancia.
- No banalizar dicha patología dado lo que afecta a la calidad de vida.
- Establecer las bases de un diagnóstico diferencial con otros tipos de rinitis que pueden también afectar a la población infantil.
- Establecer las bases de un diagnóstico diferencial con otros tipos de conjuntivitis que pueden afectar a los niños y cuyo diagnóstico es fundamental para evitar secuelas.
- Explicar la clasificación de la gravedad, para poder posteriormente adecuar el tratamiento a dicha gravedad.

Prevalencia

La rinitis afecta a más del 13 % de los adolescentes y a más del 7 % de los niños de 6 años.

Los datos más consistentes sobre la prevalencia de la rinoconjuntivitis en niños proceden del estudio multicéntrico internacional GAN, recientemente publicados⁽¹⁾. En él se obtuvieron prevalencias de rinitis del 7,7 % en el grupo de niños de 6-7 años y del 13,3 % en el grupo de 13-14 años.

En un estudio anterior, en niños de 6-12 años diagnosticados de rinitis en España⁽²⁾, se observó que un 59,5 % era rinitis intermitente y un 40,5 % persistente, siendo estacional en el 60,7 % de los casos.

Fisiopatología de la rinitis

El epitelio nasal juega un papel clave en los mecanismos de reconocimiento alérgico.

La nariz es la puerta de entrada de las vías respiratorias y su función fisiológica más importante es acondicionar el aire para que llegue a nuestros pulmones en condiciones óptimas, analizándolo para detectar los agentes irritantes, infecciosos, alérgenos, etc. que pueden dañar la vía respiratoria. En la nariz el aire se humedece, se atempera y se filtra, estando la arquitectura nasal eficientemente diseñada para realizar dichas funciones. El epitelio nasal es respiratorio, de tipo cilíndrico, pseudoestratificado, constituido por células caliciformes y ciliadas, que además de actuar como una barrera defensiva, juega un papel clave en los mecanismos de reconocimiento alérgico⁽³⁾.

Alérgenos

Los aeroalérgenos son alérgenos inhalados a los que el sujeto está expuesto de forma natural por vía respiratoria y que son los responsables de la rinitis y/o del asma alérgica.

Células

Numerosos tipos celulares pueden proporcionar señales de peligro, contribuyendo así a la generación de respuestas inmunes innatas y adaptativas, básicamente células epiteliales, mastocitos, macrófagos y células dendríticas. Estas interacciones pueden producirse directamente, a través de receptores específicos o, de manera indirecta, a través de factores humorales.

Mediadores de la inflamación

Son sintetizados por las diferentes células y sus acciones sobre las terminaciones nerviosas, los vasos sanguíneos y las glándulas de la mucosa nasal, serán las que desencadenen las diferentes manifestaciones clínicas como son los estornudos, el prurito, la rinorrea o la obstrucción nasal. Un mismo síntoma puede estar causado por diferentes mediadores y mecanismos y, a su vez, un solo mediador puede ocasionar todos los síntomas, como ocurre con la histamina.

Entre los mediadores de la inflamación, se encuentran la **histamina**, presente en los gránulos de los mastocitos y

los basófilos, ejerce sus acciones a través de sus receptores específicos: H1, H2, H3 y H4, aunque la mayoría de las reacciones alérgicas están mediadas por H1. La acción de la histamina sobre las terminaciones nerviosas provoca vasodilatación, aumento de la secreción glandular y extravasación de plasma, produciendo prurito, estornudos y taponamiento nasal. Los antihistamínicos H1 bloquean todos los efectos de la histamina excepto la obstrucción⁽⁴⁾, se cree que porque esta última está causada posiblemente por otros receptores como el H3. La **triptasa**, presente en los gránulos secretorios de todos los mastocitos, donde se almacena y se libera tras su activación junto con la histamina, aunque su aparición en la circulación es más tardía, se cree que porque difunde más lentamente desde los tejidos. Los **metabolitos del ácido araquidónico** (protaglandinas y leucotrienos), que ejercen sus efectos a través de receptores específicos en células inflamatorias y endoteliales, provocando principalmente obstrucción nasal. Los **neuropéptidos**, ya que la inervación de la vía respiratoria juega un papel modulador esencial en la patogenia de la rinitis alérgica⁽⁵⁾.

Síntomas de la rinitis

Son la consecuencia de la acción directa o por vía refleja de los mediadores inflamatorios liberados sobre los vasos sanguíneos, terminaciones nerviosas y glándulas de la mucosa nasal.

- **Prurito y estornudos.** La inervación sensitiva de la nariz está proporcionada por los nervios olfatorio y trigémino. Estos nervios pueden resultar estimulados por productos de una reacción alérgica, como la histamina, o por factores irritantes externos físicos y químicos, como la estimulación mecánica del epitelio nasal, una luz brillante en los ojos o el enfriamiento de la piel.
- **Rinorrea.** Producida por estimulación directa o refleja de glándulas seromucosas, células caliciformes y extravasación de proteínas plasmáticas debido a la vasodilatación⁽⁶⁾. Las glándulas seromucosas tienen una inervación colinérgica, causando su estimulación una secreción de tipo acuoso.
- **Obstrucción nasal.** Es, probablemente, el síntoma que más repercute en la calidad de vida de los pacientes con rinitis alérgica. Su principal

mecanismo es la inflamación de la mucosa, que ocasiona vasodilatación con aumento de la congestión venosa y, por vía refleja, extravasación de proteínas plasmáticas con edema de los tejidos y aumento de la secreción nasal.

Inmunidad innata, adaptativa y rinitis alérgica

El sistema inmune innato dirige al sistema inmune adaptativo, proporcionándole señales precoces y mediadoras que permitirán a los linfocitos poner en marcha una respuesta inmune específica⁽⁷⁾. La respuesta alérgica en la mucosa nasal tiene un componente precoz y otro tardío que contribuyen indistintamente a las manifestaciones clínicas de la rinitis alérgica. La fase precoz ocurre en los primeros minutos de la exposición y persiste durante 2-3 horas e implica la activación aguda de las células efectoras de la reacción alérgica mediante la interacción alérgeno-IgE específica, lo que desencadena todo el espectro de síntomas típicos de la rinitis alérgica que hemos mencionado previamente. La fase tardía aparece a las 4-6 horas de la exposición al alérgeno y se caracteriza por el reclutamiento y activación de células inflamatorias que sintetizan nuevos mediadores que prolongan los síntomas, pudiendo provocar una obstrucción nasal mantenida que dure hasta 18-24 horas.

Factores de riesgo

Se han descrito diferentes factores de riesgo, como pueden ser: la genética y la historia familiar, factores de riesgo perinatales, infecciones en el periodo neonatal, la hipótesis de la higiene, grupos étnicos, la exposición a alérgenos, factores irritantes, el humo del tabaco o las diferencias socioeconómicas.

Rinitis alérgica: clínica y diagnóstico diferencial

El principal diagnóstico diferencial que nos planteamos en la consulta de Pediatría es la rinitis infecciosa.

La Organización Mundial de Alergología (WAO) define rinitis alérgica como: aquellos síntomas de hipersensibilidad a nivel nasal, mayoritariamente causados por una reacción IgE-mediada tras exposición al alérgeno, cuyos sínto-

mas consisten en rinorrea, picor nasal, obstrucción y estornudos⁽⁸⁾. En la rinitis alérgica predomina la congestión nasal, la cual está presente hasta en el 90 % de los pacientes con clínica estacional y suele ser el síntoma que más repercute en la calidad de vida del niño con esta patología, ya que contribuye a la aparición de trastornos del sueño. Se han asociado a la rinitis síntomas como: fatiga, alteraciones del aprendizaje, de la memoria e incluso depresión. Los adolescentes son los que mayor afectada ven su calidad de vida por la rinitis y la rinoconjuntivitis^(9,10).

El principal diagnóstico diferencial que nos planteamos en la consulta de Pediatría es la **rinitis infecciosa** (Fig. 1), aunque en esta última la mucosidad suele ser blanca, amarillenta o verdosa, se suele acompañar de fiebre o febrícula, así como de dolores musculares o tos productiva, síntomas que no acompañan a la rinitis alérgica. La **rinitis por causa vírica** suele cursar en un primer momento con rinorrea también acuosa y estornudos, pero en este caso no existirá el prurito nasal y ocular que sí aparece en la etiología alérgica.

Los virus implicados son, por orden de frecuencia: rinovirus, parainfluenza e influenza, virus sincitial respiratorio y adenovirus.

Rinitis bacterianas. En la mayoría de los casos son por sobreinfección de un virus, y las bacterias implicadas con mayor frecuencia son: *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Propionibacterium acnes*, *Nocardia asteroides*, *Haemophilus influenzae* y *Pseudomonas aeruginosa*⁽¹¹⁾. Suelen cursar con afectación de los senos paranasales, dando lugar a obstrucción nasal, secreción espesa y dolor facial. Si dura más de 8-12 semanas se suele establecer el diagnóstico de rinosinusitis infecciosa crónica, que suele cursar con: rinorrea predominantemente mucopurulenta, congestión nasal importante, dolor facial, alteraciones del olfato, fiebre, cefalea y tos.

Rinitis por alimentos

Una reacción alérgica a un alimento puede cursar con síntomas de rinitis, pero lo habitual es que aparezca acompañada de otros síntomas, como lesiones cutáneas y/o clínica digestiva, entre otros, y no que aparezca de manera

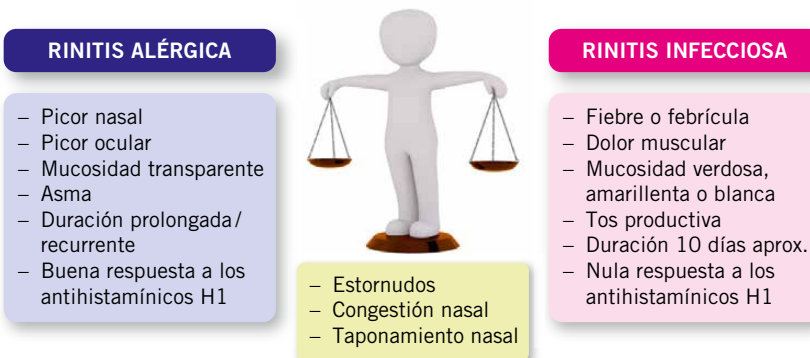


Figura 1. Balanza de la rinitis. Modificada de: S. de Arriba. Rinoconjuntivitis. En: *Guía de Habilidades Clínicas en Pediatría de Atención Primaria. PulmiGuía*. ISBN: 9788478678334.

aislada. Además, hay alimentos que en sí mismos pueden provocar rinitis por otros mecanismos no inmunológicos, como el alcohol, que produce una vasodilatación y congestión nasal fisiológicas. Existe una forma de rinitis llamada gustatoria⁽¹²⁾, causada por la ingestión de alimentos muy picantes y/o, calientes, que es de mecanismo vagal y cursa con rinorrea acuosa profusa y, a veces, enrojecimiento facial con sudoración.

Rinitis inducida por fármacos

La variedad de medicamentos que pueden provocar rinitis es muy amplia⁽¹³⁾. Una forma típica de este tipo de rinitis es la que aparece como consecuencia del empleo durante largo tiempo de vasoconstrictores tópicos nasales⁽¹⁴⁾.

Otras formas de rinitis como la hormonal, la ocupacional o la atrófica, son tan excepcionales en niños que no vamos a describirlas aquí.

Conjuntivitis alérgica: clínica y diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial con la queratoconjuntivitis vernal y la atópica es fundamental para tratar a estas pronto y evitar secuelas.

La conjuntivitis alérgica mediada por IgE habitualmente va acompañada de rinitis, por lo que el cuadro puede denominarse rinoconjuntivitis alérgica⁽⁸⁾.

Los síntomas oculares se asocian a rinitis alérgica, asma o dermatitis hasta en un 70 % de los casos. La afectación es casi siempre bilateral, con hiperemia conjuntival, lagrimeo y, sobre todo, con el prurito como síntoma característico. Puede ser estacional o perenne, dependiendo del alérgeno implicado.

Las dos patologías con las que principalmente deberemos hacer diagnóstico diferencial son la queratoconjuntivitis vernal y la queratoconjuntivitis atópica, siendo fundamental el tratamiento precoz de estas dos patologías para evitar secuelas.

La **queratoconjuntivitis vernal** es un proceso inflamatorio recurrente que afecta principalmente a varones prepuberales y que, frecuentemente, tienen antecedentes de dermatitis, rinitis o asma. Se exagera con frecuencia en verano, de ahí su nombre. Clínicamente, a diferencia de la conjuntivitis alérgica, se caracteriza por fotofobia intensa, aunque también se acompaña de prurito intenso y lagrimeo. Afecta, sobre todo, a la conjuntiva tarsal superior, donde pueden apreciarse una hipertrofia de papilas. Existen formas palpebrales, límbicas y mixtas. En estos pacientes parece estar aumentada la respuesta a través de linfocitos Th2, lo que podría manifestar una reacción de hipersensibilidad sin que esté claro el desencadenante. Asimismo, en este tipo de queratoconjuntivitis se observa una infiltración de la conjuntiva por células inflamatorias, sobre todo por eosinófilos. En algo más de un 6 % de los casos puede dejar secuelas permanentes de la agudeza visual por daño corneal⁽¹⁵⁾.

La **queratoconjuntivitis atópica** es rara en Pediatría, afectando, sobre todo, a la población entre los 20 y 50 años. Se da en pacientes con dermatitis atópica y cursa con: eczema palpebral, blefaritis crónica, pliegue de Dennie-Morgan, queratitis superficial y disminución de la producción de lágrimas. A nivel tarsal, se ven papilas menores de 1 mm y secreción mucosa. En un pequeño porcentaje de pacientes se desarrollará un queratocono⁽¹⁶⁾.

Diagnóstico etiológico de la rinitis alérgica

Los pólenes son los alérgenos que más producen rinoconjuntivitis en nuestro país.

La rinoconjuntivitis estacional tiene como origen la alergia a los pólenes, siendo el de gramíneas el más frecuentemente implicado, con clínica predominante desde abril hasta finales de junio, aunque hay variaciones geográficas debidas a la climatología y al tipo de polen predominante en la zona. Los pólenes son los alérgenos principales productores de rinoconjuntivitis en nuestro país, estando implicados en un 70,8 % de los casos, según el estudio Alergológica 2015⁽¹⁷⁾, y predominan en la zona centro de España. Los ácaros del polvo son los alérgenos más implicados en la rinitis perenne, siendo predominantes en las zonas costeras. Están implicados, según el mismo estudio⁽¹⁷⁾ en un 43,2 % de las rinitis, siendo los *Dermatophagoides* los más frecuentes. Otros aeroalérgenos que pueden ser responsables de la rinoconjuntivitis serían los epitelios de animales (21,3 %), siendo en este caso el gato el más implicado, y los hongos (7,6 %), principalmente la *Alternaria*.

Tratamiento

Elegiremos las opciones de tratamiento teniendo en cuenta las preferencias del paciente para favorecer su adherencia.

En las rinoconjuntivitis en las que se sospeche alergia y se deriven para pruebas alérgicas, conviene iniciar el tratamiento para el alivio de los síntomas hasta la realización de las mismas, debiendo intensificarse el tratamiento tópico y suspenderse el antihistamínico, al menos, cinco días antes. Asimismo, procuraremos educar en la evitación del alérgeno implicado.

De forma habitual, se utiliza la clasificación de la rinitis de la Guía ARIA⁽¹⁸⁾ para iniciar el tratamiento (Tabla I).

No existe un tratamiento protocolizado para la población infantil. Se podría extrapolar de las recomendaciones para adolescentes y adultos⁽¹⁹⁾ un manejo inicial como el siguiente:

- **Rinitis intermitente y persistente leve o moderada:** iniciaremos el tratamiento con cualquiera de los fár-

Tabla I. Clasificación de la gravedad de la rinitis

Según la duración	
Intermitente: < 4 días/semana o < 4 semanas/ episodio	Persistente: ≥ 4 días/semana y ≥ 4 semanas/ episodio
Según la gravedad	
Leve: ninguno de los siguientes síntomas: – Sueño alterado – Se altera la actividad diaria – Con afectación escolar – Con síntomas molestos	Moderada: 1-3 de los ítems anteriores Grave: Los 4 ítems anteriores

Modificado de: Guía ARIA⁽¹⁸⁾.

macos de primera línea (de menor a mayor efecto): a) antihistamínicos orales no sedantes o antihistamínicos nasales; b) corticoides nasales; y c) combinación fluticasona-azelastina nasal.

- **Rinitis persistente grave:** iniciaremos el tratamiento con corticoides intranasales o con la combinación fluticasona-azelastina nasal (si la edad lo permitiese), añadiendo o no antihistamínicos.
- **Corticoides intranasales:** preferiblemente se utilizarán los de baja biodisponibilidad sistémica (**mometasona, fluticasona**). Se pueden utilizar a partir de los 3-4 años (la fluticasona furoato en >6 años) y la dosis habitual es una pulverización en cada fosa nasal al día.
- **La combinación fluticasona propionato+azelastina** es hoy en día

el fármaco más eficaz, pero, aunque está aprobado por la FDA a partir de 6 años, en España la ficha técnica indica una edad >12 años para su uso.

- **Antihistamínicos H1:** en la vía oral, utilizaremos siempre los antihistamínicos no sedantes. En la tabla II podemos ver las dosis de los antihistamínicos más utilizados en la rinoconjuntivitis alérgica.

En caso de acompañarse de síntomas conjuntivales, se deben tratar de forma simultánea con colirios antihistamínicos y/o estabilizadores de membrana, como son: **olopatadina, emedastina, levocabastina, ketotifeno**, o bien, **azelastina**. Si con los tratamientos anteriores el niño no tuviese un buen control, se beneficiará probablemente de un tratamiento con **inmunoterapia específica** frente al alérgeno implicado, por lo cual debe ser remitido a una consulta especializada.

Calidad de vida

Aunque la rinitis alérgica se considera un proceso patológico banal, tiene una morbilidad importante con un gran impacto en la calidad de vida de los pacientes.

En la actualidad, existen varios cuestionarios para medir la calidad de vida de los pacientes, tanto genéricos como específicos⁽²⁰⁾.

Por un lado, se asocia a enfermedades como conjuntivitis, asma y sinusitis, y no solo los síntomas físicos del órgano afectado contribuyen a reducir la calidad de vida, sino también los trastornos psicológicos, la alteración en las actividades sociales y la incapacidad para desempeñar actividades de la vida cotidiana.

Tabla II. Dosis de antihistamínicos para el tratamiento de la rinitis alérgica

Antihistamínicos (dosis/día)	2-5 años	6-12 años	>12 años
Desloratadina	1,25 mg (2,5 ml)	2,5 mg (5 ml)	5 mg (un comprimido)
Cetirizina, ebastina, loratadina y rupatadina	2,5 mg (2,5 ml)	5 mg (5 ml)	10 mg (un comprimido)
Levocetirizina	1,25 mg*	5 mg (un comprimido)	5 mg (un comprimido)
Bilastina	–	10 mg	20 mg

*dosis cada 12 horas.

La rinitis alérgica afecta negativamente al sueño, a la concentración, a la productividad, al aprendizaje, a las actividades escolares, al deporte y a la vida social de los pacientes, siendo los adolescentes los más afectados. Los síntomas diurnos, incluyendo somnolencia, irritabilidad, estado de ánimo depresivo y alteraciones cognitivas, tienen un impacto directo en la calidad de vida del paciente. Por otro lado, tiene una importante repercusión económica, tanto en el consumo de recursos sanitarios como en la pérdida directa e indirecta de la productividad⁽²⁰⁾.

Función del pediatra de Atención Primaria

Con los datos actuales, sobre lo que afecta esta patología a la calidad de vida, el pediatra de Atención Primaria no debe infravalorarla.

Se intentará clasificar la gravedad de la rinitis y, en función de ello, poner un tratamiento adecuado a dicha clasificación. Cuando los síntomas no se controlen bien, o asocie asma, valorará remitirlo a las consultas de Alergia Infantil para el diagnóstico etiológico e inmunoterapia si fuese preciso.

Conflicto de intereses

No hay conflicto de interés en la elaboración del manuscrito. Declaración de intereses: ninguno.

Bibliografía

Los asteriscos reflejan el interés del artículo a juicio de las autoras.

- 1.*** García-Marcos L, Asher MI, Pearce N, Ellwood E, Bissell K, Chiang CY, et al. The burden of asthma, hay fever and eczema in children in 25 countries: GAN Phase I study. *Eur Respir J.* 2022; 60: 2102866.
2. Jáuregui I, Dávila I, Sastre J, Bartra J, del Cuavillo A, Ferrer M, et al. Validation of

- ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma) classification in a pediatric population: the PEDRIAL study. *Pediatr Allergy Immunol.* 2011; 22: 388-92.
3. Proud D, Leigh R. Epithelial cells and airway diseases. *Immunol Rev.* 2011; 242: 186-204.
4. Corren J, Baroody FM, Pawankar R. Allergic and Nonallergic Rhinitis. En: Adkinson NF, Bochner BS, Burks AW, Busse WW, Holgate ST, Lemanske Jr RF, eds. *Middleton's Allergy principles and practice*; 2014. p. 664-85.
5. Howarth PH, Salagean M, Dokic D. Allergic rhinitis: not purely a histamine-related disease. *Allergy.* 2000; 64: 7-16.
6. Eccles R. The nose and control of nasal airflow. En: Adkinson NF, Bochner BS, Burks AW, Busse WW, Holgate ST, Lemanske Jr RF, eds. *Middleton's Allergy principles and practice*; 2014. p. 640-51.
7. Iwasaki A, Medzhitov R. Regulation of adaptive immunity by the innate immune system. *Science.* 2010; 327: 291-5.
8. Johansson SG, Bieber T, Dahl R, Friedmann PS, Lanier BQ, Lockey RF, et al. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization. *Allergy Clin Immunol.* 2004; 113: 832-6.
9. Schuler CF, Montejo JM. Allergic Rhinitis in Children and Adolescents. *Immunol Allergy Clin N Am.* 2021; 41: 613-25.
10. Blaiss MS, Hammerby E, Robinson S, Kennedy-Martin T, Buchs S. The burden of allergic rhinitis and allergic rhinoconjunctivitis on adolescents: a literature review. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2018; 121: 43-52.e3.
11. Boase S, Foreman A, Cleland E, Tan L, Melton-Kreft R, Pant H, et al. The microbiome of chronic rhinosinusitis: culture, molecular diagnostics and biofilm detection. *BMC Infectious Diseases.* 2013; 13: 2-10.
12. Raphael G, Raphael MH, Kaliner M. Gustatory rhinitis: a syndrome of food-induced rhinorrhea. *J Allergy Clin Immunol.* 1989; 83: 110-5.
13. Ramey JT, Bailen E, Lockey RF. Rhinitis medicamentosa. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2006; 16: 148-55.
14. Mortuaire G, de Gabory L, François M, Massé G, Bloch F, Brion N, et al. Rebound congestion and rhinitis medicamentosa: nasal decongestants in clinical practice. Critical review of the literature by a medical panel. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis.* 2013; 130: 137-44.
15. Addis H, Jeng BH. Vernal keratoconjunctivitis. *Clin Ophthalmol.* 2018; 12: 119-23.
16. Chen JJ, Applebaum DS, Sun GS, Pflugfelder SC. Atopic keratoconjunctivitis: A review. *J Am Acad Dermatol.* 2014; 70: 569-75.
17. Dordal Culla MT. Rinitis. En: Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica. *Alergológica* 2015. Draft Grupo de Comunicación Healthcare; 2017. p. 122-43.
18. Bousquet J, Van-Cauwenberge P, Khaltaev N, the ARIA group. Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2001; 108: S147-S333.
19. Bousquet J, Schünemann HJ, Togias A, Bachert C, Erhola M, Hellings PW, et al. Next-generation Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma (ARIA) guidelines for allergic rhinitis based on Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) and real-world evidence. *Allergy Clin Immunol.* 2020; 145: 70-80.
- 20.** Blaiss MS. Quality of life in allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 1999; 83: 449-54.

Bibliografía recomendada

- García-Marcos L, Asher MI, Pearce N, Ellwood E, Bissell K, Chiang CY, et al. The burden of asthma, hay fever and eczema in children in 25 countries: GAN Phase I study. *Eur Respir J.* 2022; 60: 2102866. Recientemente, se han publicado los datos del estudio multicéntrico internacional GAN (*Global Asthma Network*) en el que participan varios centros de España. Nos describe la realidad actual respecto a la epidemiología de las principales enfermedades relacionadas con la atopia.
- Blaiss MS. Quality of life in allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 1999; 83: 449-54. Interesante artículo donde queda de manifiesto la importante afectación de la calidad de vida por la rinitis alérgica.

Caso clínico

Paciente de 12 años que refiere en los meses de primavera, desde hace cuatro años, clínica consistente en prurito nasal y ocular, con taponamiento nasal y estornudos que no son en salvas. En la última estación, estos síntomas se iniciaron en el mes de abril y le duraron hasta mediados del mes de julio, prácticamente a diario. Comenta que su pediatra de Atención Primaria le ha pautado tratamiento con antihistamínicos de segunda generación, que tiene que tomar a diario, así como corticoide tópico nasal y colirio de antihistamínico, que también emplea durante casi 3 meses. Con este tratamiento ha tenido una respuesta parcial, de tal manera que ya se está viendo afectado tanto en el colegio como el deporte; juega al fútbol tres veces por semana. Refiere también que, debido al taponamiento nasal, cada vez le cuesta más conciliar el sueño.



Cuestionario de Acreditación

A continuación, se expone el cuestionario de acreditación con las preguntas de este tema de *Pediatría Integral*, que deberá contestar "on line" a través de la web: www.sepeap.org.

Para conseguir la acreditación de formación continuada del sistema de acreditación de los profesionales sanitarios de carácter único para todo el sistema nacional de salud, deberá contestar correctamente al 85% de las preguntas. Se podrán realizar los cuestionarios de acreditación de los diferentes números de la revista durante el periodo señalado en el cuestionario "on-line".

Rinoconjuntivitis alérgica

25. Con respecto a la histamina, señale la respuesta FALSA:

- Presente en los gránulos de los mastocitos y los basófilos.
- Ejerce sus acciones a través de sus receptores específicos H1, H2, H3 y H4.
- Los antihistamínicos H1 bloquean todos los efectos de la histamina excepto el prurito, que está mediado por H3.
- La acción de la histamina sobre las terminaciones nerviosas provoca vasodilatación.
- La acción de la histamina sobre las terminaciones nerviosas provoca secreción glandular y extravasación de plasma.

26. Con respecto a la fisiopatología de la rinitis alérgica, señale la respuesta que considera FALSA:

- La fase tardía aparece a las 4-6 horas de la exposición al alérgeno.
- Los mediadores y citocinas que se han liberado en la fase inmediata promueven la expresión de moléculas y células inflamatorias que participarán en la fase tardía.
- La fase tardía se caracteriza por el reclutamiento y activación de células inflamatorias que sintetizan nuevos mediadores que prolongan los síntomas.
- La clínica que predomina en la fase tardía es el prurito nasal.
- La fase precoz ocurre en los primeros minutos de la exposición y persiste durante 2-3 horas.

27. Comente CUÁL de los siguientes cree que es un factor de riesgo para padecer rinitis alérgica:

- Factores genéticos.

- Factores de riesgo perinatales.
- Infecciones en el periodo neonatal.
- La exposición a alérgenos.
- Todos pueden ser factores de riesgo.

28. Cuál de las siguientes afirmaciones es FALSA con respecto a la queratoconjuntivitis vernal:

- Es la entidad fundamental junto con la queratoconjuntivitis atópica con la que hay que hacer diagnóstico diferencial de la conjuntivitis alérgica.
- Es un proceso inflamatorio recurrente que afecta principalmente a varones prepuberales.
- Los individuos que la padecen frecuentemente tienen antecedentes de dermatitis, rinitis o asma.
- Se llama así, porque se exagera con frecuencia en verano.
- De forma excepcional, solo en menos de un 1 % de los casos, podremos observar secuelas permanentes de la agudeza visual por daño corneal.

29. Cuál de las siguientes afirmaciones con respecto a la rinitis alérgica es FALSA:

- El principal diagnóstico diferencial que nos planteamos en la consulta de Pediatría es con la rinitis infecciosa.
- La mayoría de los datos de prevalencia existentes son sobre la rinitis alérgica estacional.
- Los aeroalérgenos son alérgenos inhalados a los que el sujeto está expuesto de forma natural por vía respiratoria y que son los responsables de la rinitis alérgica.
- El epitelio nasal actúa como importante barrera defensiva, pero no juega un papel impor-

tante en los mecanismos de reconocimiento alérgico.

- Los síntomas de la rinitis alérgica son la consecuencia de la acción directa o por vía refleja de los mediadores inflamatorios liberados sobre los vasos sanguíneos, terminaciones nerviosas y glándulas de la mucosa nasal.

Caso clínico

30. ¿Qué TIPO DE RINITIS alérgica cree usted que padece su paciente?

- Rinitis intermitente grave.
- Rinitis persistente moderada.
- Rinitis intermitente moderada.
- Rinitis persistente leve.
- Rinitis persistente grave.

31. ¿Qué TIPO DE TRATAMIENTO le parece que puede beneficiarle más?

- Iniciar una inmunoterapia específica de alérgeno.
- Añadir antihistamínico de primera generación.
- Duplicar dosis de antihistamínico de segunda generación.
- Aumentar dosis, tanto de corticoide tópico a cuatro veces al día, como de antihistamínico tópico a 2 veces al día.
- Le dejaría el mismo tratamiento que tiene y esperaría a que le hiciera efecto.

32. ¿Cuál de los SÍNTOMAS es probable que sea el que más le repercute en su calidad de vida, como suele estar descrito en los casos de rinitis alérgica?

- Estornudos.
- Prurito.
- Congestión nasal.
- Rinorrea acuosa.
- La rinitis nunca afecta a la calidad de vida de los pacientes.



Enfermedad eosinofílica del tracto esófago-gastrointestinal

G. Domínguez-Ortega, N. Puente Ubierna

Sección de Gastroenterología y Nutrición. Servicio de Pediatría.
Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid



Resumen

Los trastornos gastrointestinales eosinofílicos primarios son un conjunto de patologías crónicas que se caracterizan por un aumento del infiltrado eosinofílico, excluida una causa secundaria. Ocasionan síntomas variables según la localización del infiltrado. El más frecuente es la esofagitis eosinofílica, aunque la prevalencia de todos ellos está en aumento. Para el control de los síntomas y evitar sus posibles complicaciones es importante que el pediatra de Atención Primaria los conozca e incluya en el diagnóstico diferencial de patología digestiva. Dado que el diagnóstico incluye criterios histológicos, siempre va a ser necesaria la realización de una endoscopia con toma de biopsias. El tratamiento es variable e individualizado.

Abstract

Eosinophilic gastrointestinal disorders (EGIDs) are a set of conditions with an increased number of eosinophils in any segment of the gastrointestinal tract without a known etiology. Clinical manifestations are based on the location and depth of the tissue eosinophilia. Eosinophilic Esophagitis is the most common one, although all EGIDs have an increasing prevalence. General Pediatrician should keep a high index of suspicion of these disorders and it is important to control symptoms and avoid complications. Diagnosis includes histologic criteria, so endoscopies and biopsies are always needed. Variable and individualized treatment is used.

Palabras clave: Esofagitis eosinofílica; Gastritis eosinofílica; Enteritis eosinofílica; Colitis eosinofílica; Trastornos gastrointestinales eosinofílicos.

Key words: *Eosinophilic esophagitis; Eosinophilic gastritis; Eosinophilic enteritis; Eosinophilic colitis; Eosinophilic gastrointestinal disorders.*

OBJETIVOS

- Actualizar los conocimientos sobre la etiopatogenia de los trastornos gastrointestinales eosinofílicos primarios.
- Identificar los síntomas clínicos de estas identidades para su diagnóstico precoz.
- Conocer los criterios diagnósticos de estas patologías y su diagnóstico diferencial.
- Conocer las distintas opciones de tratamiento disponibles en estas patologías.

Introducción

Los trastornos gastrointestinales eosinofílicos primarios (TGEP) se caracterizan por una infiltración eosinofílica en el esófago, estómago, intestino delgado o colon, en ausencia de otras causas de eosinofilia tisular.

La infiltración de eosinófilos en la mucosa digestiva es habitual, salvo en el esófago, y su incremento se ha asociado a distintas patologías inflamatorias del tracto digestivo que producen disfunción y síntomas digestivos. Estas entidades incluyen: esofagitis eosinofílica (EoE), gastritis eosinofílica (EoG), enteritis eosinofílica (EoN) y colitis eosinofílica (EoC)⁽¹⁾.

En la primera parte de esta revisión nos centraremos en la EoE, la entidad más prevalente de todos los TGEP. En la segunda parte nos centraremos en el resto de enfermedades eosinofílicas primarias del tracto digestivo: la EoG, la EoN y la EoC.

Los TGEP forman parte del grupo de alergias gastrointestinales (AGI). Otros tipos de AGI han sido abordadas en otros números de esta revista:

nº 3 de 2020. Asimismo, otros tipos de esofagitis, más allá de la EoE, han sido descritas en el nº 8 de 2019 de esta revista.

Esofagitis eosinofílica (EoE)

La EoE es una enfermedad crónica, inmunomediada, que se caracteriza por una inflamación predominante de eosinófilos de forma exclusiva a nivel esofágico y por clínica de disfunción esofágica.

Epidemiología

Es una enfermedad emergente y, actualmente, constituye la causa más frecuente de esofagitis por detrás de la enfermedad por reflujo gastroesofágico y la causa más frecuente de disfagia e impactación en niños y jóvenes.

Tabla I. Clínica de esofagitis eosinofílica según la edad

Lactantes y niños pequeños	<ul style="list-style-type: none"> - Reflujo - Vómitos - Náuseas - Dolor abdominal 	<ul style="list-style-type: none"> - Rechazo de la ingesta - Tos con la alimentación - Estancamiento ponderal
Niños mayores y adolescentes	<ul style="list-style-type: none"> - Disfagia - Impactaciones - Dolor retroesternal - Carraspera 	<ul style="list-style-type: none"> - Tos con la ingesta - Pirosis - Dolor abdominal

Los primeros casos fueron descritos a finales de 1970 y fue definida como entidad a principios de 1990. Desde entonces, se han publicado numerosos estudios sobre la misma, y su incidencia y prevalencia han aumentado exponencialmente⁽²⁾. La prevalencia de EoE pediátrica en España en 2017 fue de 111,9 casos por cada 100.000 habitantes y la incidencia de 10,6 nuevos casos por cada 100.000 habitantes al año. Predomina en varones, con una proporción 3:1^(3,4).

Los pacientes con EoE tienen una alta incidencia de enfermedades atópicas, tales como: asma, rinoconjuntivitis, dermatitis atópica o alergias alimentarias.

Fisiopatología

La EoE es una alergia gastrointestinal no mediada por IgE. Se han identificado variantes genéticas predisponentes que, junto a interacciones ambientales, pueden desencadenar la enfermedad.

La EoE tiene un carácter hereditario alto, con un riesgo 64 veces mayor de desarrollarlo entre hermanos⁽⁵⁾. La asociación entre gemelos monocigóticos es del 58 %, lo que implica un determinante genético⁽⁶⁾. Algunos estudios han identificado algunos genes que contribuyen al desarrollo de la EoE (*TSLP*, *CAPN14*, *EMSY*, *LRRC32*, *STAT6* y *ANKRD27*); sin embargo, es importante resaltar que los gemelos dicigóticos tienen una asociación del 36 %, mientras que la de los hermanos no gemelos es del 2,4 %. Esta diferencia tan significativa implicaría que los factores ambientales y los mecanismos epigenéticos influyen en su etiopatología⁽⁶⁾.

La EoE está causada por una respuesta inmune no mediada por IgE a antígenos alimentarios, de forma principal, aunque no exclusiva. En algunos pacientes, la alergia ambiental estacional puede jugar un papel importante⁽⁷⁾. Se produce una alteración de la barrera

epitelial con un aumento de permeabilidad, lo que facilita la penetración de antígenos alimentarios o de neumoaérgenos. Los linfocitos Th2, junto con las citoquinas proinflamatorias, la interleucina 5 (IL-5) y 13 (IL-13), inducen infiltración eosinofílica en la mucosa esofágica⁽⁸⁾.

Un metaanálisis reciente indica que el 3 % de los pacientes sometidos a una inducción de tolerancia oral (ITO) a un alimento tiene biopsias esofágicas compatibles con EoE⁽⁹⁾. Estos pacientes podrían tener la enfermedad sin diagnosticar o subclínica, y podría haberse exacerbado por la inmunoterapia.

De la misma forma que en otras enfermedades atópicas, la disbiosis

digestiva puede jugar un papel en la patogenia de la EoE. Varios estudios han indicado diferencias entre la microbiota esofágica de pacientes con EoE en comparación con pacientes sanos⁽¹⁰⁾. Más estudios sobre microbiota son necesarios para conocer las implicaciones y sus potenciales aplicaciones prácticas.

Clínica

Las manifestaciones clínicas son consecuencia de la disfunción esofágica y varían según la edad del paciente (Tabla I).

Estos pacientes desarrollan conductas compensatorias de la disfagia, tales como trocear minuciosamente la comida antes de ingerirla, comer con lentitud, beber agua tras cada deglución y evitar alimentos con ciertas texturas⁽¹¹⁾.

Diagnóstico

La presencia de síntomas clínicos compatibles (Tabla I) debe hacernos sospechar esta entidad. El diagnóstico de confirmación es histológico. La comorbilidad atópica y los antecedentes familiares apoyan la sospecha.

CLASIFICACIÓN ENDOSCÓPICA DE LA ESOFAGITIS EOSINOFÍLICA

ASPECTOS MAYORES	Grado 0	Grado 1	Grado 2	Grado 3
Edema (disminución del patrón vascular) Grado 0: ausente Grado 1: presente				
Anillos fijos (traquealización) Grado 0: ausentes Grado 1: leve (crestas) Grado 2: moderado (definidos) Grado 3: grave (no pasa el endoscopio)				
Exudados (placas o puntos blanquecinos) Grado 0: ausentes Grado 1: leve (<10 % superficie) Grado 2: grave (>10 % superficie)				
Surcos longitudinales Grado 0: ausentes Grado 1: presentes				
Estenosis Grado 0: ausente Grado 1: presente				
ASPECTO MENOR				
Mucosa papel crepé (fragilidad/laceración) Grado 0: ausente Grado 1: presente				

Modificada de: Hirano I, Moy N, Heckman MG, et al. Endoscopic assessment of the oesophageal features of eosinophilic esophagitis: validation of a novel classification and grading system. Gut. 2013; 62: 489-95.

Figura 1. Sistema de puntuación de la esofagitis eosinofílica: EoE Endoscopic Reference Score (EREFs).

Tabla II. Causas de eosinofilia tisular⁽¹⁵⁾

- Enfermedad inflamatoria intestinal	- Infecciones (herpes, cándida, parasitosis)
- Síndrome hipereosinofílico	- Determinadas neoplasias
- Celiaquía	- Vasculitis
- Reacciones farmacológicas	- Enterocolitis inducida por proteínas alimentarias
- Reflujo gastroesofágico*	

*La enfermedad por reflujo gastroesofágico puede inducir infiltración eosinofílica, pero generalmente por debajo de 5 eos/campo de gran aumento (CGA).

Los criterios diagnósticos de EoE son:

- Presencia de síntomas de disfunción esofágica.
- Inflamación esofágica eosinofílica, con ≥ 15 eos/campo de gran aumento (CGA) (o ≥ 15 eosinófilos/0,3 mm² o ≥ 60 eosinófilos/mm²).
- Exclusión de otras causas de eosinofilia esofágica.

La guía británica de consenso en EoE, publicada en 2022, propone expresar la infiltración eosinofílica como número de eosinófilos por 0,3 mm², adaptándose así al uso actual de la microscopía digital óptica que está sustituyendo a la analógica⁽¹²⁾.

El diagnóstico precisa realizar una gastroscopia con toma de biopsias. La gastroscopia permite visualizar el estado de la mucosa esofágica y la presencia de características sugerentes de EoE, tales como: exudados, surcos, edema, estenosis, anillos o el signo de mucosa en papel crepé. El sistema de puntuación *EoE Endoscopic Reference Score* (EREFs) valora estas características endoscópicas (Fig. 1)⁽¹³⁾.

Aunque la mucosa esofágica impresione de normal, se han de realizar biopsias. La afectación puede ser parcheada, por lo que se recomienda tomar 6 biopsias de, al menos, 2 localizaciones del esófago, generalmente distal y medio-proximal. Las guías de consenso establecen un valor umbral de igual o más de 15 eosinófilos por campo de gran aumento (eos/CGA)

en, al menos, una de las biopsias esofágicas para confirmar el diagnóstico⁽²⁾.

Además del conteo del pico de eosinófilos, existen otros marcadores histológicos sugestivos de esta entidad. El sistema de puntuación histológico *EoE Histology Scoring System* reúne 8 características histológicas que permiten evaluar la mucosa esofágica de manera más extensa⁽¹⁴⁾: número de eosinófilos, abscesos de eosinófilos, hiperplasia de la zona basal, espacios intercelulares dilatados, eosinófilos en la capa superficial, disqueratosis, alteración del epitelio superficial y fibrosis de la lámina propia.

Actualmente, no existen biomarcadores no invasivos que se hayan validado para el diagnóstico y/o seguimiento de la EoE, aunque es un campo en continuo desarrollo⁽²⁾.

Diagnóstico diferencial

Para el diagnóstico de EoE, es obligatorio descartar otras patologías que pueden cursar con eosinofilia tisular (Tabla II).

Tratamiento

Existen 3 alternativas de tratamiento, todas ellas consideradas actualmente de primera línea: inhibidores de la bomba de protones (IBP), corticoides tópicos deglutidos (CTD) y dieta empírica.

La EoE es una enfermedad crónica. Su evolución natural, sin tratamiento,

está asociada con síntomas persistentes. Además, la inflamación esofágica persistente provoca un remodelamiento esofágico que puede derivar en un patrón fibroestenotante. Es fundamental instaurar un tratamiento precoz para controlar los síntomas, la inflamación esofágica y evitar esta progresión.

Las guías de consenso actuales establecen tres alternativas de tratamiento: los IBP, los corticoides deglutidos y la dieta empírica, considerándose todas ellas de primera elección⁽²⁾. La opción elegida debe ser individualizada y consensuada con el paciente.

A las 8-12 semanas del inicio del tratamiento, se deberá realizar una nueva gastroscopia con toma de biopsias. Esto permitirá evaluar la eficacia del tratamiento y ajustarlo en cada paciente. Los síntomas clínicos no son suficientes para valorar la respuesta histológica; ya que, a veces, no hay una buena correlación entre los síntomas y la histología.

Inhibidores de la bomba de protones (IBP)

Los IBP presentan una acción antiinflamatoria a nivel esofágico y se ha observado una remisión histológica del 50 % tras el tratamiento en niños y adultos⁽¹⁶⁾. No se han visto diferencias entre los distintos tipos de IBP (Tabla III). Si son eficaces, se reducirá progresivamente la dosis hasta encontrar la mínima eficaz que mantenga la remisión histológica.

Corticoides tópicos deglutidos

La tasa de remisión histológica es superior a las otras alternativas de tratamiento. Los estudios indican tasas de remisión de hasta el 85 % a las 12 semanas del tratamiento⁽¹⁷⁾. El tratamiento con corticoides sistémicos solo se debe usar en estenosis o disfagia graves, por el aumento de efectos secundarios en comparación con los tratamientos tópicos.

En España todavía no está comercializado ningún fármaco especialmente diseñado para la EoE en niños. Actualmente, los corticoides más utilizados son la budesonida oral viscosa en fórmula magistral y la fluticasona líquida, comercializada para la rinitis (Flixonase® solución nasal) (Tabla IV).

Tratamiento dietético

El tratamiento dietético es el único que se dirige a la causa de la enfermedad.

Tabla III. Inhibidores de la bomba de protones más utilizados en el tratamiento de la esofagitis eosinofílica

Fármaco	Dosis de inducción	Dosis de mantenimiento
Omeprazol/ esomeprazol	1 mg/kg/12 h (máximo 40 mg/12 h)	1 mg/kg/día (máximo 40 mg/día)
Lansoprazol	0,75 mg/kg/12 h (máximo 30 mg/12 h)	0,75 mg/kg/día (máximo 30 mg/día)

Tabla IV. Corticoides tópicos deglutidos utilizados en el tratamiento de la esofagitis eosinofílica

Fármaco	Dosis de inducción	Dosis de mantenimiento
Budesonida oral viscosa (BOV)*	< 10 años: 0,5 mg/12 h	< 10 años: 0,5 mg/24 h
	≥ 10 años: 1 mg/12 h	≥ 10 años: 1 mg/24 h
Fluticasona líquida	< 10 años: 400 µg/12 h	< 10 años: 400 µg/24 h
	≥ 10 años: 800 µg/12 h	≥ 10 años: 800 µg/24 h

*BOV en fórmula magistral preparada en farmacia a una concentración 0,2 mg/ml o 0,5 mg/ml o preparación por el propio paciente utilizando budesonida 0,25 mg/mL suspensión para inhalación por nebulizador, mezclada con 4-5 g de maltodextrina⁽¹¹⁾.

– Dosis de 0,5 mg: 1 ampolla (2 ml) de budesonida 0,25 mg/mL.

– Dosis de 1 mg: 1 ampolla (2 ml) de budesonida 0,5 mg/mL.

Elimina de la dieta el alimento o los alimentos desencadenantes, de forma que se consiga la remisión clínica e histológica a largo plazo. Evita el uso de tratamientos farmacológicos. El tratamiento dietético requiere motivación por parte de los pacientes y de sus familias, existiendo en general una peor adherencia a la dieta en adolescentes.

- La **dieta elemental** basada en la administración exclusiva de fórmulas de aminoácidos libres, induce la remisión histológica en el 90 % de los pacientes. En muchos casos es necesario la administración mediante sonda nasogástrica. Dado el deterioro en la calidad de vida del paciente, solo se debe recomendar en casos graves y de manera transitoria tras la ausencia de respuesta a un tratamiento farmacológico adecuado o a una dieta de eliminación empírica. Las **dietas dirigidas según las pruebas de alergia** no se recomiendan en la EoE. La utilidad de las pruebas de alergia alimentaria para identificar alimentos desencadenantes de EoE es baja⁽²⁾.
- La **dieta empírica** elimina los alimentos que con más frecuencia se han relacionado con la EoE, independientemente de las pruebas alérgicas. Requiere siempre la realización de endoscopias digestivas altas con tomas de biopsias tras cada intervención dietética, para evaluar el efecto a nivel histológico. Inicialmente, se ensayó una dieta de eliminación de 6 alimentos (leche de vaca, gluten, huevo, soja, frutos secos, pescado y marisco), con reintroducción secuencial progresiva. Dada la dificultad para seguir estas dietas y el gran número de endoscopias que se requería, se probaron dietas

de eliminación de 4 alimentos (leche-gluten-huevo-legumbres) y luego de 2 alimentos (leche de vaca y gluten). Más recientemente, se propuso un abordaje escalonado, empezando por la de 2 alimentos, si no hay respuesta, ascendiendo a la de 4 y, finalmente, a la de 6. Actualmente, en Pediatría, se recomienda como tratamiento inicial en esta modalidad, la dieta empírica de eliminación de un solo alimento (leche), ya que es mucho más fácil de implementar. Consigue tasas de remisión histológica de hasta un 50 % en los pacientes pediátricos, además de una mejoría clínica y endoscópica. En ausencia de respuesta, se podría continuar según la pauta tradicional de eliminación empírica de alimentos (2-4-6)⁽¹⁸⁾.

Dilatación endoscópica

Se utiliza en casos de estenosis esofágica grave. En la EoE pediátrica este procedimiento es excepcional, ya que en la mayoría de los casos se puede revertir con el tratamiento convencional.

Dupilumab

Se han estudiado muchos fármacos biológicos; sin embargo, el único aprobado por la FDA (Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos) en EE.UU. para la EoE es el Dupilumab. Es un anticuerpo monoclonal dirigido contra la subunidad del receptor α de la interleucina 4 (IL-4R α) que bloquea la señalización, tanto de la IL-4 como de la IL-13 y no es inmunosupresor. Es un fármaco aprobado previamente para otras patologías como dermatitis atópica y asma, y desde 2022 para EoE pediátrica en niños mayores de

12 años con un peso a partir de 40 kg. Se prevé que se apruebe próximamente por la Agencia Europea del Medicamento.

Otros trastornos gastrointestinales eosinofílicos primarios (TGEP) distintos de la EoE

Los TGEP, más allá de la EoE, son también trastornos crónicos inmunomediados, caracterizados clínicamente por síntomas gastrointestinales (GI) e histológicamente por un aumento patológico de eosinófilos en regiones específicas del tracto GI, en ausencia de causas secundarias de eosinofilia. Se denominan según la localización del infiltrado eosinofílico. Un consenso reciente ha establecido la nomenclatura adecuada para referirse a estos trastornos: gastritis eosinofílica (EoG), enteritis eosinofílica (EoN) y colitis eosinofílica (EoC). El término “gastroenteritis eosinofílica” (EGE), que involucra generalmente estómago e intestino delgado, se ha utilizado ampliamente en la literatura, aunque actualmente se recomienda evitar su uso⁽¹⁾.

Epidemiología

La prevalencia de los TGEP distintos de la EoE es baja y predomina en mujeres.

La prevalencia de EoG en niños es de 4,4, de EGE de 10,7 y de EoC de 4,3/100.000. La prevalencia de EoG aumenta con la edad, mientras que la prevalencia de EGE es mayor en niños menores de 5 años. La prevalencia de EoC no difiere según la edad⁽¹⁹⁾.

En general, los TGEP distintos de la EoE son más frecuentes en mujeres que en hombres, a diferencia de la EoE, con una prevalencia de EoG en mujeres de 7,9/100.000 vs. 5,4/100.000 casos en hombres⁽²⁰⁾. Puede coexistir con otras comorbilidades atópicas y con EoE. La asociación con EoE es del 10,6 % en EoG, del 12 % en EGE y del 10,9 % en EoC⁽²⁰⁾.

Fisiopatología

La fisiopatología de los TGEP solo se conoce de manera parcial. La combinación de una predisposición genética, de la existencia de disbiosis y de otros desencadenantes ambientales (alérgenos ingeridos o inhalados) pueden provocar la inflamación eosinofílica en los pacientes con TGEP.

Tabla V. Clínica de trastornos gastrointestinales eosinofílicos primarios (TGEP), excluida la esofagitis eosinofílica (EoE), según localización⁽²⁰⁾ y según la profundidad de la infiltración eosinofílica^(21,22)

Según localización	Síntomas
Gastritis eosinofílica (EoG)	Epigastralgia, vómitos o pérdida de peso
Enteritis eosinofílica (EoN)	Dolor abdominal, vómitos, hematemesis o diarrea
Colitis eosinofílica (EoC)	Dolor abdominal, diarrea o estreñimiento y rectorragia
Según profundidad de la infiltración	
Mucosa	Dolor abdominal, náuseas, vómitos, diarrea, rectorragia, anemia, malabsorción, pérdida de peso, enteropatía pierde proteínas e hipoalbuminemia
Muscular de la mucosa	Dismotilidad y obstrucción
Serosa	Meteorismo y ascitis

Los eosinófilos inducen mediadores inflamatorios bioactivos que pueden desencadenar la degranulación de mastocitos y liberar citoquinas, mediadores lipídicos y neuromediadores. Estos producen una respuesta inmune Th2 y una inflamación intestinal. Estudios recientes parecen implicar a las citoquinas Th2 (IL-4, IL-5 e IL-13) y la eotaxina-3 en la patogenia de la mayoría de estas enfermedades⁽²¹⁾, aunque la EoC parece tener un transcriptoma diferente al resto de TGEP.

Clínica

Los TGEP distintos de la EoE, presentan una gran diversidad de síntomas que dependen de la localización en el tracto gastrointestinal y de la capa afectada por la eosinofilia tisular (Tabla V).

Diagnóstico

Los criterios diagnósticos se basan en una clínica compatible, en un aumento del conteo de eosinófilos en las biopsias y en la exclusión de causas secundarias de eosinofilia gastrointestinal.

El diagnóstico puede ser un reto, dada la variabilidad de la clínica, la afectación, a veces parcheada, el difícil acceso en algunas ocasiones mediante procedimientos endoscópicos, o la posibilidad de que el infiltrado eosinofílico solo afecte a las capas profundas, donde no alcanzan las biopsias⁽²³⁾.

El 20-50 % de los pacientes con TGEP presentan niveles normales de eosinófilos en sangre periférica, por lo que un conteo normal no es suficiente para

excluir el diagnóstico. Recientemente, se ha publicado un sistema de puntuación endoscópico para evaluar la afectación en la EoG con una fuerte correlación con los resultados histológicos. Los hallazgos endoscópicos evaluados son: erosiones/ulceraciones, nodularidad, granularidad, eritema, friabilidad, engrosamiento de pliegues y estenosis pilórica⁽²⁴⁾.

La presencia de eosinófilos es habitual en el sistema digestivo salvo en el esófago. El número de eosinófilos del resto de tramos del aparato gastrointestinal aumenta de proximal a distal, salvo en el colon, donde es mayor en el ascendente que en el descendente⁽²³⁾. El criterio diagnóstico para los TGEP incluye el hallazgo de una infiltración eosinofílica tisular superior a la habitual para cada región del tracto gastrointestinal según unos criterios establecidos recientemente (Tabla VI)⁽²⁵⁾.

Un estudio reciente estableció un alto nivel de concordancia entre los hallazgos histológicos y endoscópicos de pacientes con EoG y un panel basado en el

transcriptoma de biopsias gástricas y de marcadores en sangre (eotaxina-3, IL-5 y linfopoyetina estromal tímica, entre otros). No sustituyen el estudio histológico de las muestras, pero los marcadores en sangre podrían servir como un marcador no invasivo inicial, y el estudio del transcriptoma usarse para confirmar el diagnóstico⁽²⁶⁾. De momento, estos marcadores no están disponibles en la práctica clínica habitual.

Diagnóstico diferencial

Se deben descartar otras causas de eosinofilia tisular (Tabla II), principalmente la enfermedad inflamatoria intestinal (EII).

Tanto en la EoC como en la EII, se puede encontrar eosinofilia en la lámina propia del colon; sin embargo, la EII presenta otras alteraciones histológicas agudas y crónicas, que la diferencian de la EoC. La clínica y los hallazgos endoscópicos e histológicos deben considerarse para realizar el diagnóstico diferencial.

Tratamiento

La baja prevalencia de los TGEP más allá de la EoE y una patogenia poco conocida, dificulta el consenso sobre su tratamiento.

No se ha publicado ningún estudio controlado aleatorizado sobre el tratamiento de los TGEP, por lo que no hay suficiente evidencia disponible para el establecimiento de protocolos efectivos.

Más de un tercio de los pacientes logran una remisión espontánea, pero la mayoría requerirá tratamiento dietético y/o intervención farmacológica. La mayoría de los pacientes tratados con dietas son pediátricos, bien mediante fórmulas elementales o extensamente hidrolizadas o mediante dietas empíricas de eliminación de un solo alimento

Tabla VI. Criterios diagnósticos de infiltración eosinofílica en los trastornos gastrointestinales eosinofílicos primarios (TGEP), excluida esofagitis eosinofílica (EoE)⁽²⁵⁾

Localización	Infiltrado eosinofílico
Gastritis eosinofílica (EoG)	≥ 30 eos/campo de gran aumento (CGA)
Enteritis eosinofílica (EoN)	≥ 52 eos/CGA en duodeno ≥ 56 eos/CGA en íleon
Colitis eosinofílica (EoC)	≥ 100/CGA en el ciego y colon derecho ≥ 84 eos/CGA en el colon transverso y descendente ≥ 64 eos/CGA en el rectosigma

(leche o trigo) o combinaciones de alimentos considerados de alto riesgo de desencadenar una respuesta alérgica, como en la EoE, excluyendo en algunos estudios además las carnes rojas⁽²⁷⁾.

El tratamiento farmacológico más utilizado son los glucocorticoides sistémicos. Se han descrito varias estrategias de tratamiento con corticoesteroides: prednisona oral y budesonida tópica. El tratamiento con prednisona oral se inicia a una dosis de inducción de 0,5-1 mg/kg/día hasta alcanzar la remisión clínica. Posteriormente, la dosis se disminuye progresivamente hasta suspenderlo o hasta conseguir una mínima dosis de mantenimiento que mantenga la remisión clínica. Respecto al tratamiento con budesonida tópica, la dosis de inducción es de 9 mg/día con posterior descenso de la dosis⁽²¹⁾. Se han publicado tasas de hasta un 42 % de resistencia o recaídas en una cohorte de pacientes con EGE⁽²⁸⁾. El tratamiento tópico es menos eficaz que en la EoE y el tratamiento sistémico tiene efectos secundarios a largo plazo.

Entre los fármacos biológicos se han estudiado el cendakimab (anti-IL-13) y el dupilumab (anti IL-4R α), observando que ambos disminuyen el conteo de eosinófilos y mejoran los síntomas. El vedolizumab (se une a la integrina $\alpha 4\beta 7$) ha sido también utilizado con éxito en algunos pacientes. El mepolizumab (anti-IL-5) y reslizumab (anti-IL-5) han demostrado una reducción en el número de eosinófilos, pero sin mejoría clínica. Para EoG y EGE, tanto benralizumab (anti-IL-5) como lircatelimab o AK002 (anti-Siglec 8) han producido mejoría clínica e histológica⁽²⁹⁾.

Prevención de los TGEP

No hay suficiente evidencia para recomendar ninguna medida de prevención eficaz de TGEP.

Función del pediatra de Atención Primaria

El papel del pediatra de Atención Primaria es fundamental en el reconocimiento de los síntomas de los TGEP, especialmente en pacientes atópicos. La EoE es la entidad más frecuente y se debe sospechar ante un paciente con una clínica compatible. Siempre se ha

de derivar al gastroenterólogo pediátrico, dado que es necesario realizar una gastroscopia para su diagnóstico. En el caso de los TGEP más allá de la EoE, es frecuente un retraso diagnóstico dado lo inespecífico de la clínica; sin embargo, ante síntomas de alarma se debe derivar al gastroenterólogo pediátrico para agilizar el proceso diagnóstico y terapéutico.

Conflicto de intereses

No hay conflicto de interés en la elaboración del manuscrito. Declaración de intereses: ninguno.

Bibliografía

Los asteriscos reflejan el interés del artículo a juicio de las autoras.

- Dellon E, Gonsalves N, Abonia JP, Alexander JA, Arva NC, Atkins D, et al. International Consensus Recommendations for Eosinophilic Gastrointestinal Disease Nomenclature Clinical Gastroenterology and Hepatology. 2022; 20: 2474-84.
- *** Lucendo A, Molina-Infante J, Arias Á, von Arnim U, Bredenoord AJ, Bussmann Ch, et al. Guidelines on eosinophilic esophagitis: evidence-based statements and recommendations for diagnosis and management in children and adults. United European Gastroenterology Journal. 2017; 5: 335-58.
- Arias A, Lucendo A. Incidence and prevalence of eosinophilic oesophagitis increase continuously in adults and children in Central Spain: A 12-year population-based study. Digestive and Liver Disease. 2019; 51: 55-62.
- Barrio A, Botija Arcos G, Recio Linares A, García Rodríguez C. Esófagitis y gastritis. Pediatr Integral. 2019; XXIII: 377-85.
- Collins MH. Histopathologic features of eosinophilic esophagitis. Gastroenterology Clinics of North America. 2014; 43: 257-68.
- Alexander ES, Martin LJ, Collins MH, Kottyan LC, Sucharew H, He H, et al. Twin and family studies reveal strong environmental and weaker genetic cues explaining heritability of eosinophilic esophagitis. J Allergy Clin Immunol. 2014; 134: 1084-92.
- Jensen ET, Shah ND, Hoffman K, Sonnenberg A, Genta RM, Dellon ES. Seasonal variation in detection of oesophageal eosinophilia and eosinophilic oesophagitis. Aliment Pharmacol Ther. 2015; 42: 461-9.
- O'Shea KM, Aceves SS, Dellon ES, Gupta SK, Spergel JM, Furuta GT, et al. Pathophysiology of Eosinophilic Esophagitis. Gastroenterology. 2018; 154: 333-45.
- Lucendo AJ, Arias A, Tenias JM. Relation between eosinophilic esophagitis and oral immunotherapy for food allergy: a systematic review with meta-analysis. Ann Allergy Asthma Immunol. 2014; 113: 624-9.
- Mennini M, Tambucci R, Riccardi C, Rea F, De Angelis P, Fiocchi A, et al. Eosinophilic Esophagitis and Microbiota: State of the Art. Front. Immunol. 2021; 12: 595762.
- *** Gutiérrez Junquera C, Fernández Fernández S, Domínguez-Ortega G, Vila Miravet V, García Puige R, García Romero R, et al. Recomendaciones para el diagnóstico y manejo práctico de la esofagitis eosinofílica pediátrica. An Pediatr (Barc). 2020; 92: 376.e1-376.e10.
- Dhar A, Haboubi HN, Attwood SE, Auth MKH, Dunn JM, Sweis R, et al. British Society of Gastroenterology (BSG) and British Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (BSPGHAN) joint consensus guidelines on the diagnosis and management of eosinophilic oesophagitis in children and adults. Gut. 2022; 71: 1459-87.
- Hirano I, Moy N, Heckman MG, Thomas CS, Gonsalves N, Achem SR. Endoscopic assessment of the oesophageal features of eosinophilic oesophagitis: validation of a novel classification and grading system. Gut. 2013; 62: 489-95.
- Collins MH, Martin LJ, Alexander ES, Boyd JT, Sheridan R, He H, et al. Newly developed and validated eosinophilic esophagitis histology scoring system and evidence that it outperforms peak eosinophil count for disease diagnosis and monitoring. Diseases of the Esophagus. 2017; 30: 1-8.
- Naramore S, Gupta SK. Nonesophageal eosinophilic gastrointestinal disorders: clinical care and future directions. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2018; 67: 318-21.
- Lucendo AJ, Arias Á, Molina-Infante J. Efficacy of proton pump inhibitor drugs for inducing clinical and histologic remission in patients with symptomatic esophageal eosinophilia: A systematic review and meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2016; 14: 13-22.
- Lucendo AJ, Mielhke S, Schlag Ch, Vieth M, von Arnim U, Molina-Infante J, et al. Efficacy of Budesonide Orodispersible Tablets as Induction Therapy for Eosinophilic Esophagitis in a Randomized Placebo-Controlled Trial. Gastroenterology. 2019; 157: 74-86.e15.
- Wechsler JB, Schwartz S, Arva NC, Kim KYA, Chen L, Makhija M, et al. A Single Food Milk Elimination Diet Is Effective for Treatment of Eosinophilic Esophagitis in Children. Clin Gastroenterol Hepatol. 2022; 20: 1748-56.e11.
- Jensen ET, Martin CF, Kappelman MD, Dellon ES. Prevalence of Eosinophilic Gastritis, Gastroenteritis, and Colitis: Estimates From a National Administrative

- Database. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2016; 62: 36-42.
- 20.*** Naramore S, Gupta SK. Non-esophageal eosinophilic gastrointestinal disorders: clinical care and future directions. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018; 67: 318-21.
- 21.*** Licari A, Votto M, D'Auria E, Castagnoli R, Caimmi SME, Marseglia GL. Eosinophilic Gastrointestinal Diseases in Children: A Practical Review. *Current Pediatric Reviews.* 2020; 16: 106-14.
22. Collins MH. Histopathology associated with eosinophilic gastrointestinal diseases. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2009; 29: 109-17, x-xi.
23. Espín Jaime B. Patología digestiva eosinofílica. En: AEPap (ed.). Congreso de Actualización Pediatría 2019. Madrid: Lúa Ediciones. 3.0; 2019. p. 165-76.
24. Hirano I, Collins MH, King E, Sun Q, Chehade M, Abonia JP, et al. Prospective Endoscopic Activity Assessment for Eosinophilic Gastritis in a Multisite Cohort. *Am J Gastroenterol.* 2022; 117: 413-23.
25. Collins MH. Histopathologic features of eosinophilic esophagitis and eosinophilic gastrointestinal diseases. *Gastroenterol Clin North Am.* 2014; 43: 257-68.
26. Shoda T, Wen T, Caldwell JM, Collins MH, Besse JA, Osswald GA, et al. Molecular, endoscopic, histologic, and circulating biomarker-based diagnosis of eosinophilic gastritis: Multi-site study. *J Allergy Clin Immunol.* 2020; 145: 255-69.
27. Lucendo AJ, Serrano-Montalbán B, Arias Á, Olga Redondo O, Tenias JM. Efficacy of Dietary Treatment for Inducing Disease Remission in Eosinophilic Gastroenteritis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2015; 61: 56-64.
28. Choi JS, Choi SJ, Lee KJ, Kim A, Yoo JK, Yang HR, et al. Clinical Manifestations and Treatment Outcomes of Eosinophilic Gastroenteritis in Children. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr.* 2015; 18: 253-60.
29. Dellon E, Spergel J. Biologics in eosinophilic gastrointestinal diseases. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2023; 130: 21-7.
- Gutiérrez Junquera C, Fernández Fernández S, Domínguez-Ortega G, Vila Miravet V, García Puige R, García Romero R, et al. Recomendaciones para el diagnóstico y manejo práctico de la esofagitis eosinofílica pediátrica. *An Pediatr (Barc).* 2020; 92: 376.e1-376.e10. Guía actualizada del manejo de EoE en España, elaborado por el Grupo de Trabajo de trastornos gastrointestinales eosinofílicos de la SEGHNP.
- Naramore S, Gupta SK. Non-esophageal eosinophilic gastrointestinal disorders: clinical care and future directions. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018; 67: 318-21. Artículo de revisión sobre los TGEP excluida la EoE, que aborda desde la fisiopatología, hasta la clínica y el manejo diagnóstico y terapéutico. Promueve la creación y el impulso de plataformas de pacientes y profesionales, como CEGIR en EE.UU.
- Licari A, Votto M, D'Auria E, Castagnoli R, Caimmi SME, Marseglia GL. Eosinophilic Gastrointestinal Diseases in Children: A Practical Review. *Current Pediatric Reviews.* 2020; 16: 106-14. Artículo actualizado que resume el conocimiento y el manejo de los TGEP en Pediatría. Describe las características clínicas y los criterios diagnósticos, y aborda el diagnóstico diferencial.

Bibliografía recomendada

- Lucendo A, Molina-Infante J, Arias Á, von Arnim U, Bredenoord AJ, Bussmann Ch, et al. Guidelines on eosinophilic esophagitis: evidence-based statements and recommendations for diagnosis and management in children and adults. *United European Gastroenterology Journal.* 2017; 5: 335-58. Artículo de consenso entre las principales sociedades y grupos de trabajo de Digestivo y Alergología europeos sobre el manejo de EoE.

Caso clínico

Niño de 12 años que consulta por síntomas de disfagia intermitente en los últimos 2 años, tras el inicio de la inducción de tolerancia oral (ITO) a la leche por el servicio de Alergología. El paciente nos cuenta que los episodios de disfagia han sido muy puntuales en los últimos años y refiere encontrarse “muy bien”. Niega impactaciones.

Antecedentes personales

Dermatitis atópica, alergia a la proteína de leche de vaca (PLV) y al huevo IgE mediadas. La alergia a PLV debutó en los primeros meses de vida, con clínica de eritema peribucal tras la ingesta de una fórmula adaptada de PLV. *Prick test* y CAP positivos para la PLV. Se inició dieta de eliminación de la PLV, con buena evolución, salvo un episodio de anafilaxia a los 2 años tras ingesta accidental de la misma. A partir de los 10 años inició ITO en seguimiento por Alergología con buena respuesta, tomando en la actualidad 200 ml de leche al día.

Exploración física

Exploración normal y antropometría adecuada.

Pruebas complementarias

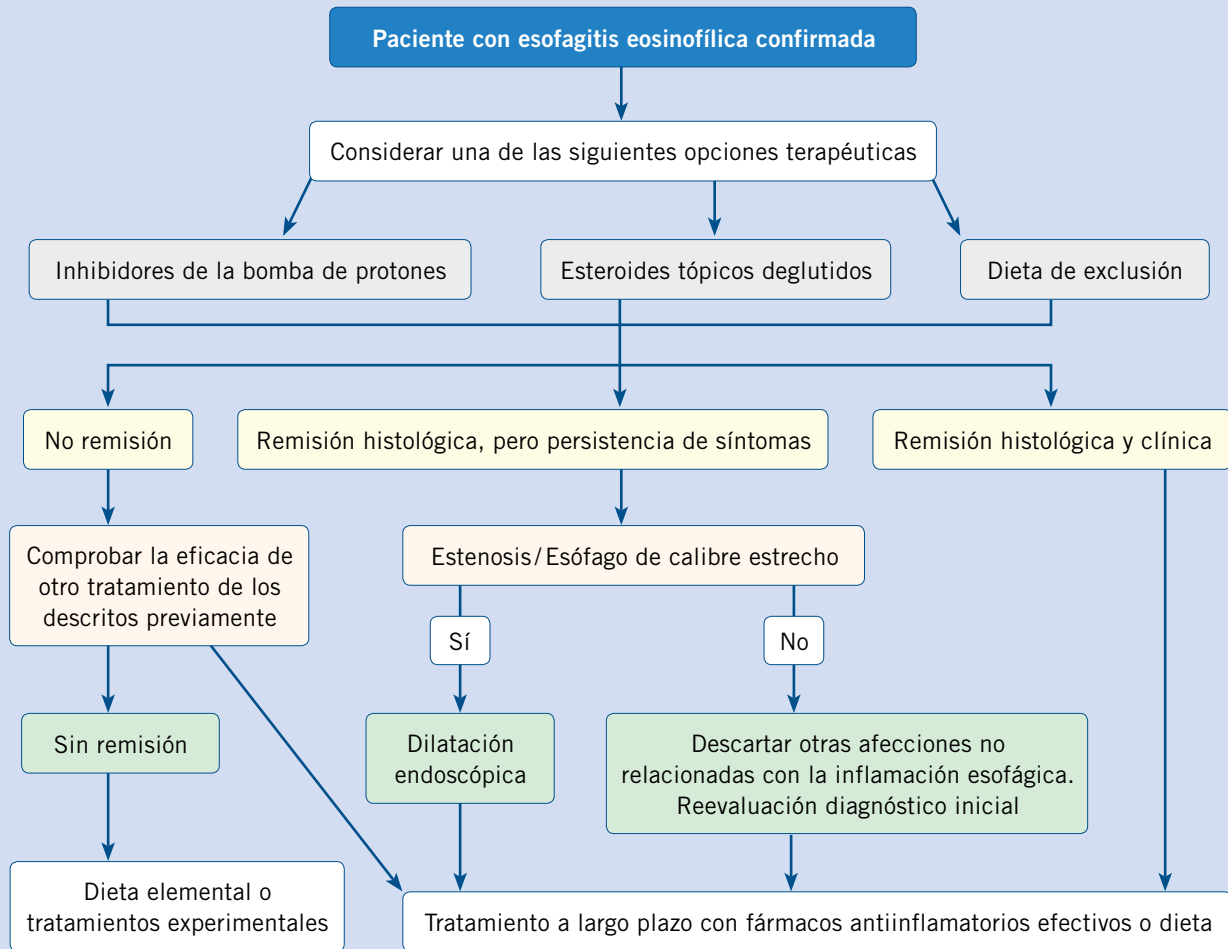
Endoscopia digestiva alta: Hirano (*EoE Endoscopic Reference Score: EoE-EREFs*) 2 puntos, con exudados < 10 % y edema en los 3 tercios. Microscópicamente: esófago proximal: 3 eos/CGA; esófago medio: 7 eos/CGA; esófago distal: 10 eos/CGA. Hiperplasia de células basales y disqueratosis leve en el tercio medio y distal. Mucosa gástrica y duodenal normales.

Evolución

Dada la clínica compatible, la comorbilidad alérgica y los hallazgos macroscópicos endoscópicos, la sospecha de esofagitis eosinofílica (EoE) es alta; sin embargo, no cumple el criterio histológico del hallazgo de ≥ 15 eos/CGA en, al menos, una de las biopsias esofágicas. Dado que la afectación de la mucosa esofágica en EoE puede ser parcheada, podemos estar ante estadios iniciales de la enfermedad. Decidimos seguimiento clínico y citamos una nueva gastroscopia en 4 meses; sin embargo, a los 3 meses acude al servicio de urgencias por una impactación esofágica con un trozo de ternera que precisa de una gastroscopia para su resolución. Se toman biopsias esofágicas. Macroscópicamente, presenta: Hirano 3 puntos, con exudados < 10 %, edema y surcos en los 3 tercios esofágicos. Microscópicamente: esófago proximal: 12 eos/CGA; esófago medio: 45 eos/CGA; esófago distal: > 60 eos/CGA. Abscesos eosinofílicos, hiperplasia de células basales y disqueratosis en los 3 tercios. Biopsias gástricas y duodenales sin hallazgos patológicos. Con estos hallazgos y un adecuado despistaje de otras causas de eosinofilia tisular, se diagnostica de EoE y se plantea el inicio del tratamiento con omeprazol a 1 mg/kg/12 h durante 8-12 semanas seguido de gastroscopia con buena respuesta, bajando la dosis de omeprazol a la de mantenimiento (1 mg/kg/día).

En pacientes donde el *score* endoscópico está alterado, pero el pico máximo de eosinófilos es < 15, el *score* histológico EoEHSS (*Eosinophilic Esophagitis Histology Scoring System*) podría ayudar a detectar la existencia de actividad inflamatoria eosinofílica.

Algoritmo terapéutico propuesto para la esofagitis eosinofílica



Modificado de: Lucendo A, Molina-Infante J, Arias Á, et al⁽²⁾.



Cuestionario de Acreditación

Los Cuestionarios de Acreditación de los temas de FC se pueden realizar en "on line" a través de la web: www.sepeap.org y www.pediatriaintegral.es.

Para conseguir la acreditación de formación continuada del sistema de acreditación de los profesionales sanitarios de carácter único para todo el sistema nacional de salud, deberá contestar correctamente al 85% de las preguntas. Se podrán realizar los cuestionarios de acreditación de los diferentes números de la revista durante el periodo señalado en el cuestionario "on-line".



sepeap

Sociedad Española de Pediatría
Extrahospitalaria y Atención Primaria



Questionario de Acreditación

A continuación, se expone el cuestionario de acreditación con las preguntas de este tema de *Pediatría Integral*, que deberá contestar “on line” a través de la web: www.sepeap.org.

Para conseguir la acreditación de formación continuada del sistema de acreditación de los profesionales sanitarios de carácter único para todo el sistema nacional de salud, deberá contestar correctamente al 85% de las preguntas. Se podrán realizar los cuestionarios de acreditación de los diferentes números de la revista durante el periodo señalado en el cuestionario “on-line”.

Enfermedad eosinofílica del tracto esófago-gastrointestinal

33. Señale la respuesta **INCORRECTA** sobre la etiopatogenia de los trastornos gastrointestinales eosinofílicos primarios (TGEP):

- Están implicados factores genéticos y una respuesta inmunitaria anómala.
- Actualmente, todavía se desconocen muchos factores implicados en la misma.
- Factores epigenéticos pueden participar en el desarrollo.
- La disbiosis no parece implicada en la etiopatogenia.
- Estudios actuales sugieren la activación de mecanismos de la inmunidad Th2.

34. Señale la respuesta **CORRECTA** sobre los trastornos gastrointestinales eosinofílicos primarios (TGEP):

- La gastritis, enteritis y colitis eosinofílicas son más frecuentes en varones.
- La gastritis eosinofílica es más frecuente en menores de 5 años y la prevalencia de enteritis eosinofílica aumenta con la edad.
- El hallazgo de infiltración eosinofílica en cualquier tramo del tracto digestivo es patológico.
- Los TGEP son más frecuentes en pacientes con comorbilidad atópica.
- Para poder realizar el diagnóstico de esofagitis eosinofílica, no debe coexistir en un paciente con otro TGEP.

35. Respecto al diagnóstico de los trastornos gastrointestinales eosinofílicos primarios (TGEP), excluida la esofagitis eosinofílica (EoE), señale la respuesta **INCORRECTA**:

- El diagnóstico puede ser complicado, dado que los síntomas son variados, la afectación puede ser parcheada o el infiltrado eosinofílico puede afectar solo a capas profundas.
- La afectación de la serosa se caracteriza por producir dismotilidad y obstrucción.
- Los criterios diagnósticos deben incluir datos clínicos e histológicos.
- Debemos hacer el diagnóstico diferencial entre colitis eosinofílica y enfermedad inflamatoria intestinal.
- Se deben descartar otras causas de eosinofilia tisular.

36. Respecto al tratamiento en la esofagitis eosinofílica (EoE), señale la respuesta **CORRECTA**:

- Los inhibidores de la bomba de protones (IBP), los corticoides deglutidos y la dieta de eliminación se consideran tratamientos de primera elección.
- Se recomienda empezar con el tratamiento con IBP y, si no hay respuesta histológica, cambiar a cualquiera de las otras dos opciones.
- El tratamiento con IBP consigue unas tasas de remisión histológica de hasta el 80 % en niños.
- En el caso de elegir como tratamiento la dieta de eliminación, las últimas guías recomiendan realizar una dieta de exclusión de 6 alimentos.

- A un adolescente de 14 años, con alergias IgE mediadas múltiples, que es diagnosticado de esofagitis eosinofílica (EoE), le plantearemos como primera opción la dieta de eliminación por sus antecedentes alérgicos.

37. Respecto al diagnóstico y seguimiento de la esofagitis eosinofílica (EoE), señale la respuesta **CORRECTA**:

- Las pruebas de alergia (*prick test* o CAP) son útiles para identificar los alimentos desencadenantes de esta enfermedad.
- Un paciente de 8 años en seguimiento por EoE, asintomático, con una gastroscopia de hace 2 años normal, y con una buena adherencia al tratamiento, no precisa la realización de gastroscopias de control.
- Los hallazgos macroscópicos en la realización de la gastroscopia son útiles para orientar si hay afectación de la mucosa esofágica.
- La estenosis como complicación de la EoE no se da nunca en niños.
- En el seguimiento de la EoE se pueden emplear marcadores no invasivos como la eosinofilia en sangre.

Caso clínico

38. Nuestro paciente, ¿CUMPLE CRITERIOS para ser diagnosticado de EoE en la actualidad?

- Sí. Cumple criterios clínicos e histológicos. De hecho, tras los hallazgos en la primera gastroscopia ya podía haber sido diagnosticado de esofagitis eosinofílica (EoE).

- b. Sí. Presenta ≥ 15 eos/CGA en las biopsias esofágicas, lo que es criterio suficiente para su diagnóstico.
- c. No. Pese a que la clínica es muy sugerente, en una biopsia tiene menos de 15 eos/CGA, por lo que no se puede hacer el diagnóstico de certeza en el momento actual.
- d. No. Antes de confirmar el diagnóstico deberemos darle un tratamiento con inhibidores de la bomba de protones (IBP). Si no presenta remisión histológica, entonces sí podremos diagnosticarlo.
- e. Sí. Presenta ≥ 15 eos/CGA, tiene síntomas clínicos y no presenta otra enfermedad que justifique la infiltración eosinofílica.
39. ¿Qué tratamiento sería el más indicado en este paciente? Señale el tratamiento **MÁS RECOMENDABLE**:
- a. Dado que la leche de vaca ha sido el desencadenante de la esofagitis eosinofílica (EoE), el tratamiento más indicado es una dieta de eliminación sin proteínas de leche de vaca (PLV) que actúa frente a la causa de la enfermedad.
- b. Dado que es un paciente con antecedentes de anafilaxia a la PLV, el tratamiento ha de ser consensuado con Alergología. Se podría valorar bajar la dosis de leche de vaca hasta una cantidad que prevenga la anafilaxia, y pautar tratamiento farmacológico.
- c. Dado que es un paciente que ha sufrido una impactación, el tratamiento inicial es el uso de corticoides sistémicos para revertir la posible estenosis.
- d. Dado que es un paciente con alergia IgE mediada, se deberán realizar pruebas de alergia alimentaria para descartar posibles desencadenantes alimentarios.
- e. Dado que es un paciente con alergias alimentarias, lo más conveniente es mantener la ingesta de 200 mL de leche al día y pautar tratamiento farmacológico.
40. ¿Cómo se ha de hacer el **SEGUIMIENTO** en este paciente?
- a. Realizaremos una endoscopia de control según la clínica.
- b. Realizaremos una endoscopia de control a las 8-12 semanas.
- c. Si responde clínicamente al tratamiento, se puede suspender el tratamiento y repetir la endoscopia si nuevos síntomas.
- d. Si responde clínicamente al tratamiento, se puede desescalar el mismo, sin suspender, y repetir la endoscopia si nuevos síntomas.
- e. Si hubiera dejado de tomar todo tipo de lácteos, no será necesario suplementar con calcio y vitamina D de forma empírica.



Cuestionario de Acreditación

Los Cuestionarios de Acreditación de los temas de FC se pueden realizar en "on line" a través de la web: www.sepeap.org y www.pediatriaintegral.es.

Para conseguir la acreditación de formación continuada del sistema de acreditación de los profesionales sanitarios de carácter único para todo el sistema nacional de salud, deberá contestar correctamente al 85% de las preguntas. Se podrán realizar los cuestionarios de acreditación de los diferentes números de la revista durante el periodo señalado en el cuestionario "on-line".



sepeap

Sociedad Española de Pediatría
Extrahospitalaria y Atención Primaria

Eosinophilic disease of the esophago-gastro-intestinal tract

G. Domínguez-Ortega, N. Puente Ubierna

Gastroenterology and Nutrition Section. Pediatric Service.
Niño Jesús University Children's Hospital. Madrid



Abstract

Eosinophilic gastrointestinal disorders (EGIDs) are a set of conditions with an increased number of eosinophils in any segment of the gastrointestinal tract without a known etiology. Clinical manifestations are based on the location and depth of the tissue eosinophilia. Eosinophilic Esophagitis is the most common one, although all EGIDs have an increasing prevalence. General Pediatricians should keep a high index of suspicion of these disorders and it is important to control symptoms and avoid complications. Diagnosis includes histologic criteria, so endoscopies and biopsies are always needed. Variable and individualized treatment is used.

Resumen

Los trastornos gastrointestinales eosinofílicos primarios son un conjunto de patologías crónicas que se caracterizan por un aumento del infiltrado eosinofílico, excluida una causa secundaria. Ocasionan síntomas variables según la localización del infiltrado. El más frecuente es la esofagitis eosinofílica, aunque la prevalencia de todos ellos está en aumento. Para el control de los síntomas y evitar sus posibles complicaciones es importante que el pediatra de Atención Primaria los conozca e incluya en el diagnóstico diferencial de patología digestiva. Dado que el diagnóstico incluye criterios histológicos, siempre va a ser necesaria la realización de una endoscopia con toma de biopsias. El tratamiento es variable e individualizado.

Key words: Eosinophilic esophagitis; Eosinophilic gastritis; Eosinophilic enteritis; Eosinophilic colitis; Eosinophilic gastrointestinal disorders.

Palabras clave: Esofagitis eosinofílica; Gastritis eosinofílica; Enteritis eosinofílica; Colitis eosinofílica; Trastornos gastrointestinales eosinofílicos.

OBJECTIVES

- To update the understanding of the etiopathogenesis of primary eosinophilic gastrointestinal disorders.
- To identify the clinical symptoms of these disorders so as to make an early diagnosis.
- To learn the diagnostic criteria of these diseases and their differential diagnosis.
- To be aware of the different treatment options available in these pathologies.

Introduction

Eosinophilic gastrointestinal disorders (EGIDs) are characterized by eosinophilic infiltration in the esophagus, stomach, small intestine, or colon, in the absence of other causes of tissue eosinophilia.

The infiltration of eosinophils in the digestive mucosa is common, except in the esophagus, and its increase has been associated with different inflammatory pathologies of the digestive tract that cause dysfunction and digestive symptoms. These entities include: eosinophilic esophagitis (EoE), eosinophilic gastritis (EoG), eosinophilic enteritis (EoN), and eosinophilic colitis (EoC)⁽¹⁾.

In the first part of this review we will focus on EoE, the most prevalent entity of all EGIDs. In the second part we will focus on the other primary eosinophilic diseases of the digestive tract: EoG, EoN and EoC.

EGIDs are part of the group of gastrointestinal allergies (GIA). Other types of GIA have been addressed in

other issues of this journal: No. 3 of 2020. Likewise, other types of esophagitis, beyond EoE, have been described in No. 8 of 2019 of this journal.

Eosinophilic esophagitis (EoE)

EoE is a chronic, immune-mediated disease characterized by a predominantly eosinophil inflammation exclusively at the esophageal level and by symptoms of esophageal dysfunction.

Epidemiology

It is an emerging disease and, currently, it is the most frequent cause of esophagitis after gastroesophageal reflux disease and the most frequent cause of dysphagia and impaction in children and young people.

Table I. Symptoms of eosinophilic esophagitis according to age

Table I. Symptoms of eosinophilic esophagitis according to age		
Infants and young children	– Reflux	– Food intake refusal
	– Vomiting	– Cough with food
	– Nausea	– Weight stagnation
	– Abdominal pain	
Older children and adolescents	– Dysphagia	– Cough with ingestion
	– Food impaction	– Pyrosis
	– Retrosternal pain	– Abdominal pain
	– Hoarseness	

The first cases were described in the late 1970s and it was defined as an entity in the early 1990s. Since then, numerous studies have been published on it, and its incidence and prevalence have increased exponentially⁽²⁾. The prevalence of pediatric EoE in Spain in 2017 was 111.9 cases per 100,000 inhabitants and an incidence of 10.6 new cases per 100,000 inhabitants per year. It predominates in males, with a ratio of 3:1^(3,4).

Patients with EoE have a high incidence of atopic diseases, such as: asthma, rhinoconjunctivitis, atopic dermatitis or food allergies.

Pathophysiology

EoE is a non-IgE-mediated gastrointestinal allergy. Predisposing genetic variants have been identified that, together with environmental interactions, can trigger the disease.

EoE is highly hereditary, with 64 times higher risk of developing it among siblings⁽⁵⁾. The association between monozygotic twins is 58%, which implies a genetic determinant⁽⁶⁾. Some studies have identified certain genes that contribute to the development of EoE (*TSLP*, *CAPN14*, *EMSY*, *LRRC32*, *STAT6* and *ANKRD27*); however, it is important to highlight that dizygotic twins have a 36% association, while that of non-twin brothers is 2.4%. This significant difference would imply that environmental factors and epigenetic mechanisms influence its etiopathogenesis⁽⁶⁾.

EoE is caused primarily, but not exclusively, by a non-IgE-mediated immune response to food antigens. In some patients, seasonal environmental allergy may play an important role⁽⁷⁾. An abnormality of the epithelial barrier occurs with an increase in permeability,

which facilitates the penetration of food antigens or pneumoallergens. Th2 lymphocytes, together with the proinflammatory cytokines, interleukin 5 (IL-5) and 13 (IL-13), induce eosinophilic infiltration in the esophageal mucosa⁽⁸⁾.

A recent meta-analysis indicates that 3% of patients undergoing oral tolerance induction (OTI) to a specific food have esophageal biopsies compatible with EoE⁽⁹⁾. These patients could have undiagnosed or subclinical disease, and it could have been exacerbated by immunotherapy.

In the same way as in other atopic diseases, digestive dysbiosis may play a role in the pathogenesis of EoE. Several studies have indicated differences

between the esophageal microbiota of patients with EoE compared to healthy patients⁽¹⁰⁾. More studies on the microbiota are necessary to understand the implications and its potential practical applications.

Clinical manifestations

The clinical manifestations are a consequence of the esophageal dysfunction and vary according to the age of the patient (Table I).

These patients develop compensatory behaviors for dysphagia, such as carefully chopping food before eating it, eating slowly, drinking water after each swallow, and avoiding foods with certain textures⁽¹¹⁾.

Diagnosis

The presence of compatible clinical symptoms (Table I) should raise suspicion of this entity. The confirmatory diagnosis is histological. Atopic comorbidity and family history support the suspicion.

The diagnostic criteria for EoE are:

- Presence of symptoms of esophageal dysfunction.

ENDOSCOPIC CLASSIFICATION OF EOSINOPHILIC ESOPHAGITIS

MAJOR ASPECTS	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3
Edema (decreased vascular pattern) Grade 0: absent Grade 1: present				
Fixed rings (trachealization) Grade 0: absent Grade 1: mild (ridges) Grade 2: moderate (defined) Grade 3: severe (the endoscope does not pass)				
Exudates (whitish plaques or dots) Grade 0: absent Grade 1: mild (<10% surface) Grade 2: severe (>10% surface)				
Longitudinal furrows Grade 0: absent Grade 1: present				
Stenosis Grade 0: absent Grade 1: present				
MINOR ASPECT				
Crepe paper mucosa (fragility/laceration) Grade 0: absent Grade 1: present				

Modified from: Hirano I, Moy N, Heckman MG, et al. Endoscopic assessment of the Oesophageal features of eosinophilic esophagitis: validation of a novel classification and grading system. Gut. 2013; 62: 489-95.

Figure 1. Eosinophilic esophagitis scoring system: EoE Endoscopic Reference Score (EREFS).

Table II. Causes of tissue eosinophilia⁽¹⁵⁾

- Inflammatory bowel disease	- Infections (herpes, candida, parasitosis)
- Hypereosinophilic syndrome	- Certain neoplasms
- Celiac disease	- Vasculitis
- Drug reactions	- Food protein-induced enterocolitis
- Gastroesophageal reflux*	

*Gastroesophageal reflux disease can induce eosinophilic infiltration, but generally below 5 eos/high-power field (HPF).

- Eosinophilic esophageal inflammation, with ≥ 15 eos/high-power field (HPF) (or ≥ 15 eosinophils/0.3 mm² or ≥ 60 eosinophils/mm²).
- Exclusion of other causes of esophageal eosinophilia.

The British consensus guidelines on EoE, published in 2022, propose expressing eosinophilic infiltration as the number of eosinophils per 0.3 mm², thus adapting to the current use of digital optical microscopy, which is replacing the analogue one⁽¹²⁾.

Diagnosis requires gastroscopy with biopsy. Gastroscopy allows visualizing the state of the esophageal mucosa and the presence of characteristics suggestive of EoE, such as: exudates, furrows, edema, strictures, rings, or the *crêpe* paper sign on the mucosa. The EoE Endoscopic Reference Score (EREFS) scoring system assesses these endoscopic characteristics (Fig. 1)⁽¹³⁾.

Although the esophageal mucosa appears normal, biopsies must be performed. The involvement can be patchy, so it is recommended to take 6 biopsies from at least 2 locations in the esophagus, generally distal and mid-proximal. The consensus guidelines establish a threshold value of equal to or more than 15 eosinophils per high-power field (eos/HPF) in at least one of the esophageal biopsies to confirm the diagnosis⁽²⁾.

In addition to the eosinophil peak count, there are other histological markers suggestive of this entity. The EoE Histology Scoring System has 8 histological characteristics that allow a more extensive evaluation of the esophageal mucosa⁽¹⁴⁾: number of eosinophils, eosinophil abscesses, basal zone hyperplasia, dilated intercellular spaces, eosinophils in the superficial layer, dyskeratosis, abnormality of the superficial epithelium and fibrosis of the lamina propria.

Currently, there are no non-invasive biomarkers validated for the diagnosis and/or monitoring of EoE, although it is a field continuously developing⁽²⁾.

Differential diagnosis

For the diagnosis of EoE, it is mandatory to rule out other pathologies that may present with tissue eosinophilia (Table II).

Treatment

There are 3 treatment alternatives, all of them currently considered first-line: proton pump inhibitors (PPIs), swallowed topical corticosteroids (STCs), and empirical diet.

EoE is a chronic disease. Its natural history, without treatment, is associated with persistent symptoms. In addition, persistent esophageal inflammation causes esophageal remodeling that can lead to a fibrostenotic pattern. It is

essential to establish early treatment to control symptoms, esophageal inflammation and prevent progression.

Current consensus guidelines establish three treatment alternatives: PPIs, swallowed corticosteroids, and an empirical diet, all of which are considered first choice⁽²⁾. The option chosen must be individualized and agreed with the patient.

8-12 weeks after the start of treatment, a new gastroscopy should be performed with biopsies. This will allow evaluating the efficacy of the treatment and adjusting it in each patient. Clinical symptoms are not enough to assess the histological response; since, sometimes, there is not a good correlation between the symptoms and the histology.

Proton Pump Inhibitors (PPIs)

PPIs have an anti-inflammatory action at the esophageal level and a histological remission of 50% has been observed after treatment in children and adults⁽¹⁶⁾. No differences have been seen between the different types of PPI (Table III). If they are effective, the dose will be gradually reduced until the minimum effective dose is found to maintain histological remission.

Swallowed topical corticosteroids

The histological remission rate is higher than the other treatment alternatives. Studies indicate remission rates of up to 85% at 12 weeks of treatment⁽¹⁷⁾. Treatment with systemic corticosteroids should only be used in severe stenosis or dysphagia, due to increased side effects compared to topical treatments.

No drug specifically designed for EoE in children is yet on the market in Spain. Currently, the most commonly used corticosteroids are viscous oral budesonide in magistral compounded formula and liquid fluticasone, marketed for rhinitis (Flixonase® nasal solution) (Table IV).

Dietary treatment

Dietary treatment is the only one that addresses the cause of the disease. It eliminates the triggering food or foods from the diet so that long-term clinical and histological remission is achieved. It avoids the use of pharmacological treatments. Dietary treatment requires motivation on the patients' part

Table III. Proton pump inhibitors most commonly used in the treatment of eosinophilic esophagitis

Drug	Induction dose	Maintenance dose
Omeprazole/ esomeprazole	1 mg/kg/12 h (maximum 40 mg/12 h)	1 mg/kg/day (maximum 40 mg/day)
Lansoprazole	0.75 mg/kg/12 h (maximum 30 mg/12 h)	0.75 mg/kg/day (maximum 30 mg/day)

Table IV. Swallowed topical corticosteroids used in the treatment of eosinophilic esophagitis

Drug	Induction dose	Maintenance dose
Viscous Oral Budesonide (VOB)*	<10 years: 0.5 mg/12 h	<10 years: 0.5 mg/24 h
	≥10 years: 1 mg/12 h	≥10 years: 1 mg/24 h
Liquid fluticasone	<10 years: 400 µg/12h	<10 years: 400 µg/24 h
	≥10 years: 800 µg/12 h	≥10 years: 800 µg/24 h

*VOB in magistral compounded formulation prepared in pharmacy at a concentration 0.2 mg/ml or 0.5 mg/ml or preparation by the patient himself using budesonide 0.25 mg/mL suspension for nebulizer inhalation, mixed with 4-5 g of maltodextrin⁽¹¹⁾.

– 0.5 mg dose: 1 ampoule (2 ml) of budesonide 0.25 mg/mL.

– 1 mg dose: 1 ampoule (2 ml) of budesonide 0.5 mg/mL.

and their families, and in general there is worse adherence to the diet in adolescents.

- **Elemental diet** based on the exclusive administration of free amino acid formulas induces histological remission in 90% of patients. In many cases, administration through a nasogastric tube is necessary. Given the deterioration in the patient's quality of life, it should only be recommended in severe cases and temporarily after lack of response to appropriate drug treatment or an empirical elimination diet. Targeted **diets based on allergy testing** are not recommended in EoE. The utility of food allergy tests to identify foods that trigger EoE is low⁽²⁾.
- **Empirical diet** eliminates foods that have most often been linked to EoE, regardless of allergic testing. It always requires the performance of upper digestive endoscopies with biopsies after each dietary intervention, to evaluate the effect at the histological level. Initially, a 6-food elimination diet (cow's milk, gluten, egg, soy, nuts, fish, and shellfish) was tested, with progressive sequential reintroduction. Given the difficulty in following these diets and the large number of endoscopies required, elimination diets of 4 foods (milk-gluten-egg-legumes) and then 2 foods (cow's milk and gluten) were tested. More recently, a staggered approach has been proposed, starting with 2 foods, if there is no response, ascending to 4 and, finally, to 6. Currently, in Pediatrics, the empirical single food (milk) elimi-

nation diet is the recommended modality as the initial treatment, as it is much easier to implement. It achieves histological remission rates of up to 50% in pediatric patients, in addition to clinical and endoscopic improvement. In the absence of a response, the traditional pattern of empirical food elimination (2-4-6)⁽¹⁸⁾ could be continued.

Endoscopic dilation

It is used in cases of severe esophageal stricture. In pediatric EoE, this procedure is exceptional, since in most cases it can be reversed with conventional treatment.

Dupilumab

Many biologic drugs have been studied; however, the only one approved by the FDA (United States Food and Drug Administration) in the US for EoE is Dupilumab. It is a monoclonal antibody directed against the interleukin 4 receptor α subunit (IL-4R α) that blocks both IL-4 and IL-13 signaling and is not immunosuppressive. It is a drug previously approved for other pathologies such as atopic dermatitis and asthma, and since 2022 for pediatric EoE in children over 12 years of age weighing 40 kg or more. It is expected to be approved soon by the European Medicines Agency.

Other eosinophilic gastrointestinal disorders (EGIDs) besides EoE

EGIDs, beyond EoE, are also chronic immune-mediated disorders, clinically characterized by gastrointes-

tinal (GI) symptoms and histologically by a pathologic increase in eosinophils in specific regions of the GI tract, in the absence of secondary causes of eosinophilia. They are named according to the location of the eosinophilic infiltrate. A recent consensus has established the proper nomenclature to refer to these disorders: eosinophilic gastritis (EoG), eosinophilic enteritis (EoN), and eosinophilic colitis (EoC). The term "eosinophilic gastroenteritis" (EGE), which generally involves the stomach and small intestine, has been widely used in the literature, although its use is currently recommended to be avoided⁽¹⁾.

Epidemiology

The prevalence of EGIDs other than EoE is low and predominates in females.

The prevalence of EoG in children is 4.4, EGE 10.7, and EoC 4.3/100,000. The prevalence of EoG increases with age, while the prevalence of EGE is higher in children under 5 years of age. The prevalence of EoC does not differ according to age⁽¹⁹⁾.

In general, EGIDs other than EoE, are more frequent in women than in men, unlike EoE, with a prevalence of EoG in women of 7.9/100,000 *vs.* 5.4/100,000 cases in men⁽²⁰⁾. It can coexist with other atopic comorbidities and with EoE. The association with EoE is 10.6% in EoG, 12% in EGE and 10.9% in EoC⁽²⁰⁾.

Pathophysiology

The pathophysiology of EGIDs is only partially known. The combination of a genetic predisposition, the existence of dysbiosis and other environmental triggers (ingested or inhaled allergens) can lead to eosinophilic inflammation in patients with EGID.

Eosinophils induce bioactive inflammatory mediators that can trigger mast cell degranulation and release cytokines, lipid mediators, and neuromediators. These produce a Th2 immune response and intestinal inflammation. Recent studies seem to implicate Th2 cytokines (IL-4, IL-5 and IL-13) and eotaxin-3 in the pathogenesis of most of these diseases⁽²¹⁾, although EoC seems to have a different transcriptome from the rest of EGIDs.

Table V. Clinical symptoms of eosinophilic gastrointestinal disorders (ESIDs), excluding eosinophilic esophagitis (EoE), according to location⁽²⁰⁾ and according to the depth of eosinophilic infiltration^(21,22)

<i>According to location</i>	<i>Symptoms</i>
Eosinophilic gastritis (EoG)	Epigastric pain, vomiting, or weight loss
Eosinophilic enteritis (EoN)	Abdominal pain, vomiting, hematemesis, or diarrhea
Eosinophilic colitis (EoC)	Abdominal pain, diarrhea or constipation, and rectal bleeding
<i>According to depth of infiltration</i>	
Mucosal	Abdominal pain, nausea, vomiting, diarrhea, rectal bleeding, anemia, malabsorption, weight loss, protein-losing enteropathy, and hypoalbuminemia
Muscular	Dysmotility and obstruction
Serosal	Bloating and ascites

Clinical manifestations

EGIDs other than EoE, present a great diversity of symptoms that depend on the location in the gastrointestinal tract and the layer affected by tissue eosinophilia (Table V).

Diagnosis

Diagnostic criteria are based on a compatible clinical picture, an increased eosinophil count in biopsies, and the exclusion of secondary causes of gastrointestinal eosinophilia.

Diagnosis can be challenging, given the variability of the symptoms, the sometimes patchy involvement, the difficult access through endoscopic procedures on some occasions, or the possibility that the eosinophilic infiltrate only affects the deep layers, where biopsies cannot reach⁽²³⁾.

20-50% of patients with EGID have normal levels of eosinophils in peripheral blood, so a normal count is not enough to exclude the diagnosis. Recently, an endoscopic scoring system has been published to assess involvement in EoG with a strong correlation with histological results. The endoscopic findings evaluated are: erosions/ulcerations, nodularity, granularity, erythema, friability, fold thickening, and pyloric stenosis⁽²⁴⁾.

The presence of eosinophils is common in the digestive system except in

the esophagus. The number of eosinophils in the rest of the sections of the gastrointestinal tract increases from proximal to distal, except in the colon, where it is higher in the ascending than in the descending⁽²³⁾. The diagnostic criteria for EGID include the finding of a higher than usual tissue eosinophilic infiltration for each region of the gastrointestinal tract according to recently established criteria (Table VI)⁽²⁵⁾.

A recent study established a high level of agreement between the histological and endoscopic findings of patients with EoG and a transcriptome-based panel of gastric biopsies and blood markers (eotaxin-3, IL-5, and thymic stromal lymphopoietin, among others). They do not replace the histological study of the samples, but the blood markers could serve as an initial non-invasive marker, and the study of the transcriptome can be used to confirm

the diagnosis⁽²⁶⁾. At the moment, these markers are not available in routine clinical practice.

Differential diagnosis

Other causes of tissue eosinophilia must be ruled out (Table II), mainly inflammatory bowel disease (IBD).

In both EoC and IBD, eosinophilia can be found in the colonic lamina propria; however, IBD presents other acute and chronic histological changes that differentiate it from EoC. The clinical and endoscopic and histological findings must be considered to make the differential diagnosis.

Treatment

The low prevalence of EGIDs besides EoE, and their little-understood pathogenesis make it difficult to reach a consensus on its treatment.

No randomized controlled study on the treatment of EGIDs has been published, so there is not enough evidence available for the establishment of effective protocols.

More than a third of patients achieve spontaneous remission, but the majority will require dietary treatment and/or pharmacological intervention. Most patients treated with diets are pediatric, either using elemental or extensively hydrolyzed formulas or empirical diets eliminating a single food (milk or wheat) or combinations of foods considered to have a high risk of triggering an allergic response, as in the EoE, excluding also red meat in some studies⁽²⁷⁾.

The most commonly used pharmacological treatment is systemic glucocorticoids. Several corticosteroid

Table VI. Diagnostic criteria for eosinophilic infiltration in eosinophilic gastrointestinal disorders (EGIDs), excluding eosinophilic esophagitis (EoE)⁽²⁵⁾

<i>Location</i>	<i>Eosinophilic infiltrate</i>
Eosinophilic gastritis (EoG)	≥30 eos/high power field (HPF)
Eosinophilic enteritis (EoN)	≥52 eos/HPF in duodenum ≥56 eos/HPF in ileum
Eosinophilic colitis (EoC)	≥100/HPF in the cecum and right colon ≥84 eos/HPF in the transverse and descending colon ≥64 eos/HPF in the rectosigma

treatment strategies have been described: oral prednisone and topical budesonide. Treatment with oral prednisone is started at an induction dose of 0.5-1 mg/kg/day until clinical remission is achieved. Subsequently, the dose is gradually decreased until it is discontinued or until a minimum maintenance dose that maintains clinical remission is achieved. Regarding treatment with topical budesonide, the induction dose is 9 mg/day with a subsequent decrease in dose⁽²¹⁾. Rates of up to 42% of resistance or relapse have been published in a cohort of patients with EGE⁽²⁸⁾. Topical treatment is less effective than in EoE and systemic treatment has long-term effects.

Among the biological drugs, cendakimab (anti-IL-13) and dupilumab (anti IL-4R α) have been studied, showing that both decrease the eosinophil count and improve symptoms. Vedolizumab (binds to α 4 β 7 integrin) has also been used successfully in some patients. Mepolizumab (anti-IL-5) and reslizumab (anti-IL-5) have shown a reduction in the number of eosinophils, but without clinical improvement. For EoG and EGE, both benralizumab (anti-IL-5) and lilecetelimumab or AK002 (anti-Siglec 8) have produced clinical and histological improvement⁽²⁹⁾.

EGID Prevention

There is not enough evidence to recommend any effective prevention measure for EGIDs.

Role of the primary care pediatrician

The role of the Primary Care pediatrician is essential in recognizing the symptoms of EGIDs, especially in atopic patients. EoE is the most common entity and should be suspected in a patient with compatible symptoms. Referral to the pediatric gastroenterologist should always be done, since a gastroscopy is necessary for diagnosis. In the case of EGIDs besides EoE, a diagnostic delay is common given the non-specific nature of the symptoms; however, in the event of alarm symptoms, referral to a pediatric gastroenterologist should be made to expedite the diagnostic and therapeutic process.

Conflict of interests

There is no conflict of interest in the preparation of the manuscript. Declaration of interests: none.

Bibliography

The asterisks reflect the interest of the article in the opinion of the authors.

- Dellon E, Gonsalves N, Abonia JP, Alexander JA, Arva NC, Atkins D, et al. International Consensus Recommendations for Eosinophilic Gastrointestinal Disease Nomenclature Clinical Gastroenterology and Hepatology. 2022; 20: 2474-84.
- *** Lucendo A, Molina-Infante J, Arias Á, von Arnim U, Bredenoord AJ, Bussmann Ch, et al. Guidelines on eosinophilic esophagitis: evidence-based statements and recommendations for diagnosis and management in children and adults. United European Gastroenterology Journal. 2017; 5: 335-58.
- Arias A, Lucendo A. Incidence and prevalence of eosinophilic oesophagitis increase continuously in adults and children in Central Spain: A 12-year population-based study, Digestive and Liver Disease. 2019; 51: 55-62.
- Barrio A, Botija Arcos G, Recio Linares A, García Rodríguez C. Esófagitis y gastritis. *Pediatr Integral*. 2019; XXIII: 377-85.
- Collins MH. Histopathologic features of eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology Clinics of North America*. 2014; 43: 25768.
- Alexander ES, Martin LJ, Collins MH, Kottyan LC, Sucharew H, He H, et al. Twin and family studies reveal strong environmental and weaker genetic cues explaining heritability of eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2014; 134: 1084-92.
- Jensen ET, Shah ND, Hoffman K, Sonnenberg A, Genta RM, Dellon ES. Seasonal variation in detection of oesophageal eosinophilia and eosinophilic oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015; 42: 461-9.
- O'Shea KM, Aceves SS, Dellon ES, Gupta SK, Spergel JM, Furuta GT, et al. Pathophysiology of Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology*. 2018; 154: 333-45.
- Lucendo AJ, Arias A, Tenias JM. Relation between eosinophilic esophagitis and oral immunotherapy for food allergy: a systematic review with meta-analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2014; 113: 6249.
- Mennini M, Tambucci R, Riccardi C, Rea F, De Angelis P, Fiocchi A, et al. Eosinophilic Esophagitis and Microbiota: State of the Art. *Front Immunol*. 2021; 12: 595762.
- *** Gutiérrez Junquera C, Fernández Fernández S, Domínguez-Ortega G, Vila Miravet V, García Puige R, García Romero R, et al. Recomendaciones para el diagnóstico y manejo práctico de la esofagitis eosinofílica pediátrica. *An Pediatr (Barc)*. 2020; 92: 376.e1-376.e10.
- Dhar A, Haboubi HN, Attwood SE, Auth MKH, Dunn JM, Sweis R, et al. British Society of Gastroenterology (BSG) and British Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (BSPGHAN) joint consensus guidelines on the diagnosis and management of eosinophilic oesophagitis in children and adults. *Gut*. 2022; 71: 1459-87.
- Hirano I, Moy N, Heckman MG, Thomas CS, Gonsalves N, Achem SR. Endoscopic assessment of the oesophageal features of eosinophilic oesophagitis: validation of a novel classification and grading system. *Gut*. 2013; 62: 489-95.
- Collins MH, Martin LJ, Alexander ES, Boyd JT, Sheridan R, He H, et al. Newly developed and validated eosinophilic esophagitis histology scoring system and evidence that it outperforms peak eosinophil count for disease diagnosis and monitoring. *Diseases of the Esophagus*. 2017; 30: 1-8.
- Naramore S, Gupta SK. Nonesophageal eosinophilic gastrointestinal disorders: clinical care and future directions. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2018; 67: 318-21.
- Lucendo AJ, Arias Á, Molina-Infante J. Efficacy of proton pump inhibitor drugs for inducing clinical and histologic remission in patients with symptomatic esophageal eosinophilia: A systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016; 14: 13-22.
- Lucendo AJ, Miehle S, Schlag Ch, Vieth M, von Arnim U, Molina-Infante J, et al. Efficacy of Budesonide Orodispersible Tablets as Induction Therapy for Eosinophilic Esophagitis in a Randomized Placebo-Controlled Trial. *Gastroenterology*. 2019; 157: 74-86.e15.
- Wechsler JB, Schwartz S, Arva NC, Kim KYA, Chen L, Makhija M, et al. A Single Food Milk Elimination Diet Is Effective for Treatment of Eosinophilic Esophagitis in Children. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022; 20: 1748-56.e11.
- Jensen ET, Martin CF, Kappelman MD, Dellon ES. Prevalence of Eosinophilic Gastritis, Gastroenteritis, and Colitis: Estimates From a National Administrative Database. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2016; 62: 36-42.
- *** Naramore S, Gupta SK. Non-esophageal eosinophilic gastrointestinal disorders: clinical care and future directions. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2018; 67: 318-21.
- *** Licari A, Votto M, D'Auria E, Castagnoli R, Caimmi SME, Marseglia GL. Eosinophilic Gastrointestinal Diseases in Children: A Practical Review. *Current Pediatric Reviews*. 2020; 16: 106-14.

22. Collins MH. Histopathology associated with eosinophilic gastrointestinal diseases. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2009; 29: 109-17, x-xi.
23. Espín Jaime B. Patología digestiva eosinofílica. En: AEPap (ed.). Congreso de Actualización Pediatría 2019. Madrid: Lúa Ediciones. 3.0; 2019. p. 165-76.
24. Hirano I, Collins MH, King E, Sun Q, Chehade M, Abonia JP, et al. Prospective Endoscopic Activity Assessment for Eosinophilic Gastritis in a Multisite Cohort. *Am J Gastroenterol*. 2022; 117: 413-23.
25. Collins MH. Histopathologic features of eosinophilic esophagitis and eosinophilic gastrointestinal diseases. *Gastroenterol Clin North Am*. 2014; 43: 257-68.
26. Shoda T, Wen T, Caldwell JM, Collins MH, Besse JA, Osswald GA, et al. Molecular, endoscopic, histologic, and circulating biomarker-based diagnosis of eosinophilic gastritis: Multi-site study. *J Allergy Clin Immunol*. 2020; 145: 255-69.
27. Lucendo AJ, Serrano-Montalbán B, Arias Á, Olga Redondo O, Tenias JM. Efficacy of Dietary Treatment for Inducing Disease Remission in Eosinophilic Gastroenteritis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2015; 61: 56-64.
28. Choi JS, Choi SJ, Lee KJ, Kim A, Yoo JK, Yang HR, et al. Clinical Manifestations and Treatment Outcomes of Eosinophilic Gastroenteritis in Children. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*. 2015; 18: 253-60.
29. Dellon E, Spergel J. Biologics in eosinophilic gastrointestinal diseases. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2023; 130: 21-7.
- Vila Miravet V, García Puige R, García Romero R, et al. Recomendaciones para el diagnóstico y manejo práctico de la esofagitis eosinofílica pediátrica. *An Pediatr (Barc)*. 2020; 92: 376.e1-376.e10.
- Updated guide for the management of EoE in Spain, prepared by the SEGHN Working Group on Eosinophilic Gastrointestinal Disorders.
- Naramore S, Gupta SK. Non-esophageal eosinophilic gastrointestinal disorders: clinical care and future directions. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2018; 67:318-21.
- Review article on EGIDs excluding EoE, which addresses everything from pathophysiology to clinical symptoms and diagnostic and therapeutic management. It promotes the creation and promotion of platforms for patients and professionals, such as CEGIR in the US.
- Licari A, Votto M, D'Auria E, Castagnoli R, Caimmi SME, Marseglia GL. Eosinophilic Gastrointestinal Diseases in Children: A Practical Review. *Current Pediatric Reviews*. 2020; 16: 106-14.
- Updated article that summarizes the knowledge and management of EGIDs in Pediatrics. It describes the clinical features and diagnostic criteria, and addresses the differential diagnosis.

Recommended bibliography

- Lucendo A, Molina-Infante J, Arias A, von Arnim U, Bredenoord AJ, Bussmann Ch, et al. Guidelines on eosinophilic esophagitis: evidence-based statements and recommendations for diagnosis and management in children and adults. *United European Gastroenterology Journal*. 2017; 5:335-58.
- Consensus article between the main European Digestive and Allergology societies and working groups on the management of EoE.
- Gutiérrez Junquera C, Fernández Fernández S, Domínguez-Ortega G,

Clinical case

A 12-year-old boy consulted for symptoms of intermittent dysphagia in the last 2 years, after the initiation of oral tolerance induction (OTI) to milk by the Allergology service. The patient refers that the episodes of dysphagia have been very occasional in recent years and generally feels "very well" in himself. He denies impactions.

Personal history

Atopic dermatitis, IgE mediated allergy to cow's milk protein (CMP) and egg. The allergy to CMP commenced in the first months of life, with symptoms of perioral erythema after ingesting an adapted CMP formula. Prick test and CAP positive for CMP. CMP elimination diet was started, with favorable outcome, except for an episode of anaphylaxis 2 years later after accidentally ingesting it. From the age of 10, oral immunotherapy began under surveillance by Allergology with a good response, currently drinking 200 ml of milk per day.

Physical examination

Normal examination and appropriate anthropometry.

Ancillary tests

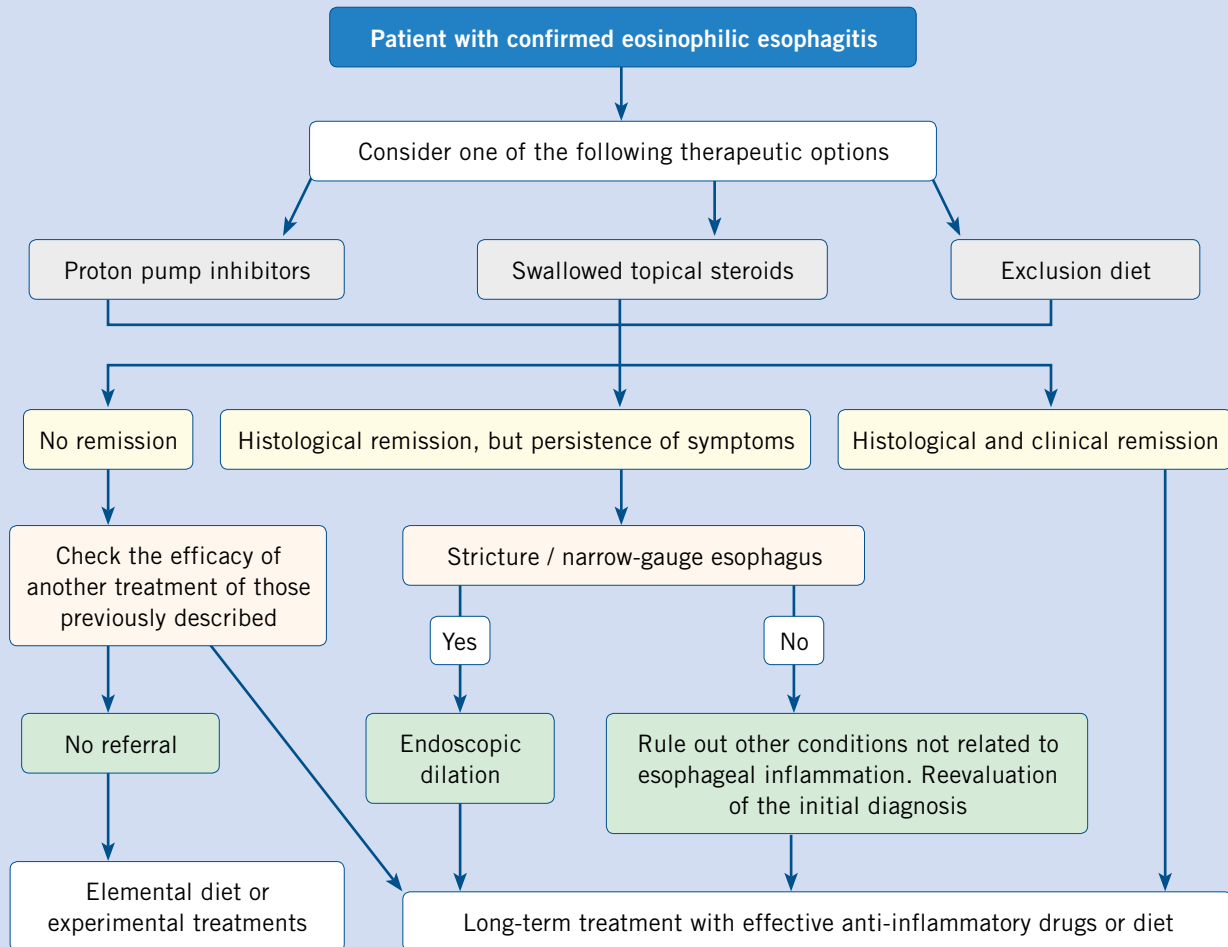
Upper digestive endoscopy: Hirano (EoE Endoscopic Reference Score: EoE-EREFS) 2 points, with exudates <10% and edema in 3 thirds. Microscopically: proximal esophagus: 3 eos/HPF; middle esophagus: 7 eos/HPF; distal esophagus: 10 eos/HPF. Basal cell hyperplasia and mild dyskeratosis in the middle and distal third. Normal gastric and duodenal mucosa.

Progression

Given the compatible symptoms, the allergic comorbidity, and the macroscopic endoscopic findings, the suspicion of eosinophilic esophagitis (EoE) is high; however, it does not meet the histological criterion of finding ≥ 15 eos/HPF in at least one of the esophageal biopsies. Since the involvement of the esophageal mucosa in EoE can be patchy, we may be facing initial stages of the disease. We decided clinical follow-up and scheduled a new gastroscopy in 4 months. However, 3 months later, he attended the emergency room due to esophageal impaction with a piece of beef that required a gastroscopy for resolution. Esophageal biopsies were taken. Macroscopically, the following findings were identified: Hirano 3 points, with exudates <10%, edema and furrows in the 3 thirds of the esophagus. Microscopically: proximal esophagus: 12 eos/HPF; middle esophagus: 45 eos/HPF; distal esophagus: >60 eos/HPF. Eosinophilic abscesses, basal cell hyperplasia and dyskeratosis in 3 thirds. Gastric and duodenal biopsies without pathological findings. With these findings and adequate screening for other causes of tissue eosinophilia, EoE was diagnosed. Omeprazole at 1 mg/kg/12 h for 8-12 weeks was commenced, followed by gastroscopy showing a favorable response, and thus, lowering the omeprazole dose to maintenance (1 mg/kg/day).

In patients where the endoscopic score is abnormal, but the maximum peak of eosinophils is <15, the EoEHSS histological score (Eosinophilic Esophagitis Histology Scoring System) could help detect the existence of eosinophilic inflammatory activity.

Suggested therapeutic algorithm for eosinophilic esophagitis



Modified from: Lucendo A, Molina-Infante J, Arias Á, et al⁽²⁾.



Accreditation quiz

The Accreditation Questionnaires for FC topics can be done at "On line" through the web: www.sepeap.org and www.pediatrintegral.es. To obtain the single continuous training accreditation from the accreditation system for health professionals for the entire national health system, 85% of the questions must be answered correctly. The accreditation questionnaires on the different issues in the journal may be carried out during the period stated in the online questionnaire.



sepeap

Sociedad Española de Pediatría
Extrahospitalaria y Atención Primaria



Accreditation quiz

Subsequently, the following accreditation quiz of *Pediatría Integral* collects questions on this topic, which must be answered online through the website: www.sepeap.org.

In order to obtain certification by the Spanish "formación continuada" national health system for health professionals, 85% of the questions must be answered correctly. The accreditation quizzes of the different numbers of the journal may be submitted during the period indicated in the "on-line" quiz.

Eosinophilic disease of the esophago-gastro-intestinal tract

33. Indicate the **INCORRECT** answer regarding the etiopathogenesis of eosinophilic gastrointestinal disorders (EGIDs):
- Genetic factors and an abnormal immune response are implicated.
 - Currently, many factors involved in it are still unknown.
 - Epigenetic factors may participate in it.
 - Dysbiosis does not seem to be involved in the etiopathogenesis.
 - Current studies suggest the activation of Th2 immunity mechanisms.
34. Mark the **CORRECT** answer regarding eosinophilic gastrointestinal disorders (EGIDs):
- Eosinophilic gastritis, enteritis and colitis are more common in males.
 - Eosinophilic gastritis is more common in children under 5 years of age, and the prevalence of eosinophilic enteritis increases with age.
 - The finding of eosinophilic infiltration in any part of the digestive tract is pathological.
 - EGIDs are more common in patients with atopic comorbidity.
 - To make the diagnosis of eosinophilic esophagitis, it should not coexist in a patient with another EGID diagnosis.
35. Regarding the diagnosis of eosinophilic gastrointestinal disorders (EGIDs), excluding Eosinophilic Esophagitis (EoE), tick the **WRONG** answer:
- The diagnosis can be complicated, since the symptoms are varied, the affectionation can be patchy or the eosinophilic infiltrate may only affect deep layers.
 - The involvement of the serosa is characterized by dysmotility and obstruction.
 - Diagnostic criteria should include clinical and histological data.
 - We must make the differential diagnosis between eosinophilic colitis and inflammatory bowel disease.
 - Other causes of tissue eosinophilia must be ruled out.
36. Regarding treatment in eosinophilic esophagitis (EoE), tick the **CORRECT** answer:
- Proton pump inhibitors (PPIs), swallowed corticosteroids, and an elimination diet are considered first-line treatments.
 - Starting with PPI treatment is recommended and, if there is no histological response, switch to any of the other two options.
 - PPI treatment achieves histological remission rates of up to 80% in children.
 - In the case of choosing the elimination diet as treatment, the latest guidelines recommend following a diet excluding 6 foods.
 - In a 14-year-old teenager with multiple IgE-mediated allergies, who is diagnosed with eosinophilic esophagitis (EoE), we will propose the elimination diet as the first option due to his allergic background.
37. Regarding the diagnosis and monitoring of eosinophilic esophagitis (EoE), select the **CORRECT** answer:
- Allergy tests (prick test or CAP) are useful to identify the foods that trigger this disease.
 - An 8-year-old patient being followed up for EoE, asymptomatic, with a normal gastroscopy 2 years ago, and with good adherence to treatment, does not require further control gastroscopies.
 - Macroscopic findings during gastroscopy are useful to guide whether there is involvement of the esophageal mucosa.
 - Stenosis as a complication of EoE never occurs in children.
 - In the follow-up of EoE non-invasive markers such as blood eosinophilia can be used.

Clinical case

38. Does our patient **MEET CRITERIA** to be currently diagnosed with EoE?
- Yes. He meets clinical and histological criteria. In fact, after the findings in the first gastroscopy he could already have been diagnosed with eosinophilic esophagitis (EoE).
 - Yes. He presents ≥ 15 eos/HPF in esophageal biopsies, which is sufficient criteria for its diagnosis.
 - No. Despite the fact that the clinic manifestations are very suggestive, the biopsy has less

than 15eos/HPF, so the diagnosis of certainty cannot be made at the present time.

- d. No. Before confirming the diagnosis, we must give him a treatment with proton pump inhibitors (PPIs). If there is no histological remission, then we can diagnose it.
- e. Yes. He shows ≥ 15 eos/HPF, has clinical symptoms, and does not present with other disease that would justify eosinophilic infiltration.

39. What would be the most indicated treatment in this patient? Indicate the MOST RECOMMENDED treatment:

- a. Since cow's milk has been the trigger for eosinophilic esophagitis (EoE), the most indicated treatment is an elimination diet without cow's milk protein

(CMP), thus acting against the cause of the disease.

- b. Since it is a patient with a history of anaphylaxis to the CMP, the treatment must be agreed with Allergology. Consideration might be given to lowering the dose of cow's milk to an amount that prevents anaphylaxis, and also, prescribe pharmacological treatment.
- c. Since he is a patient who has suffered impaction, the initial treatment is the use of systemic corticosteroids to reverse the possible stenosis.
- d. Since he is an IgE-mediated allergy patient, food allergy testing should be done to rule out potential food triggers.
- e. Since he is a patient with food allergies, it is best to keep the intake of 200mL of milk per day

and prescribe pharmacological treatment.

40. How should the FOLLOW-UP be continued in this patient?

- e. We will perform a control endoscopy depending on the clinic.
- b. We will perform a control endoscopy in 8-12 weeks' time.
- c. If he clinically responds to treatment, treatment can be discontinued and endoscopy repeated if new symptoms.
- d. If he clinically responds to treatment, that drug can be de-escalated, without fully suspending, and repeat the endoscopy if new symptoms arise.
- e. If he had stopped taking all types of dairy, it would not be necessary to empirically supplement with calcium and vitamin D.



Accreditation quiz

The Accreditation Questionnaires for FC topics can be done at "On line" through the web: www.sepeap.org and www.pediatrintegral.es. To obtain the single continuous training accreditation from the accreditation system for health professionals for the entire national health system, 85% of the questions must be answered correctly. The accreditation questionnaires on the different issues in the journal may be carried out during the period stated in the online questionnaire.

Otros temas relacionados publicados en Pediatría Integral



Regreso a las Bases:

② Metodología diagnóstica en Alergología Pediátrica

M. Ridaó Redondo

Pediatra de Atención Primaria, a l'ABS St. Vicenç dels Horts (Barcelona)

② El texto completo únicamente está disponible en: www.pediatriaintegral.es

Pediatr Integral 2018; XXII (2): 102.e1 – 102.e8



sepeap

Sociedad Española de Pediatría
Extrahospitalaria y Atención Primaria



Cuestionario de Acreditación

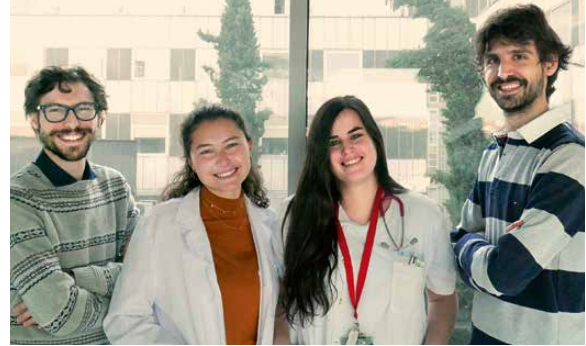
Los Cuestionarios de Acreditación de los temas de FC se pueden realizar en “on line” a través de la web: www.sepeap.org y www.pediatriaintegral.es.

Para conseguir la acreditación de formación continuada del sistema de acreditación de los profesionales sanitarios de carácter único para todo el sistema nacional de salud, deberá contestar correctamente al 85% de las preguntas. Se podrán realizar los cuestionarios de acreditación de los diferentes números de la revista durante el periodo señalado en el cuestionario “on-line”.



El Rincón del Residente

Coordinadores: M. García Boyano*, S. Criado Camargo*, J.A. Soler Simón**, L. García Espinosa*
*Hospital Universitario Infantil La Paz. Madrid.
**Hospital Universitario Infantil Niño Jesús. Madrid.



El Rincón del Residente es una apuesta arriesgada de Pediatría Integral. No hemos querido hacer una sección por residentes para residentes. Yendo más allá, hemos querido hacer una sección por residentes para todo aquel que pueda estar interesado. Tiene la intención de ser un espacio para publicaciones hechas por residentes sobre casos e imágenes clínicas entre otras. ¡Envíanos tu caso! Normas de publicación en www.sepeap.org

Imagen en Pediatría Clínica. Haz tu diagnóstico



imagen clínica interactiva
www.pediatriaintegral.es

Niña de 11 años con manchas hiperpigmentadas de reciente aparición

M. Domingo Tomás*, H. Gómez de Linares Rodríguez*,
Á. Navarro Rodríguez-Villanueva**

*Médico interno residente de Medicina Familiar y Comunitaria. Hospital Ernest Lluch. Calatayud. Zaragoza

**FEA. Servicio de Pediatría. Hospital Ernest Lluch. Calatayud. Zaragoza

Historia clínica

Niña de 11 años que acude a Urgencias por apreciar, 12 horas antes de ser atendida, unas máculas hiperpigmentadas, no pruriginosas, que recuerdan a manchas café con leche (MCL), en varias zonas corporales y sin otra sintomatología acompañante. No refiere episodios previos similares.

La paciente presenta como único antecedente personal de interés: infecciones respiratorias de vías bajas de repetición durante los primeros años de vida. No refiere alergias conocidas, su calendario vacunal está al día y no toma ningún tratamiento en la actualidad.

Durante la tarde anterior estuvo en el campo toda la tarde, jugando con una amiga en unas plantaciones de árboles, que recientemente habían sido sulfatados, aunque niega haberse subido a ninguno. Su amiga está asintomática y sin lesiones

cutáneas. No refiere viajes al extranjero ni contacto con animales.

A la exploración física, presenta buen estado general, afebril y con constantes estables. Está consciente, orientada y reactiva. La exploración por aparatos es normal. Estadio de Tanner II. Al destapar toda la superficie corporal, se aprecian numerosas máculas y manchas hiperpigmentadas de forma irregular (unas más pigmentadas que otras), de aproximadamente 2 cm de diámetro mayor (aunque alguna lesión puntual alcanza los 7 cm), bien delimitadas, con múltiples formas (redondeadas, ovaladas, estrelladas o más irregulares). Las lesiones se distribuyen de forma variable, siendo abundantes en cara anterior de tercio distal de muslos, rodillas y zonas pretibiales, sin afectación de zona posterior de extremidades inferiores (Fig. 1), pies ni plantas. Presenta algunas lesiones en



Figura 1.



Figura 2.

el tercio distal de antebrazo en su cara anterior, sin afectación de la posterior, y numerosas manchas en palmas, aumentando en número y tamaño en zonas más acras de los dedos (Fig. 2). No presentaba lesiones en dorso de las manos. También presentaba alguna lesión hipercrómica en zona perioral (Fig. 3), sin afectación de mucosa yugal. No presentaba lesiones cutáneas en tronco. Al frotar las lesiones con algodón y alcohol, estas no se veían alteradas.

¿Cuál es el diagnóstico más probable?

- a. Síndrome de McCune-Albright.
- b. Tinción con agentes externos.
- c. Fitofotodermatitis.
- d. Zoonosis.
- e. Intoxicación por insecticidas.



Figura 3.



sepeap

Sociedad Española de Pediatría
Extrahospitalaria y Atención Primaria

Respuesta correcta

- b. Tinción con agentes externos.

Comentario

La cronología (instauración rápida), localización y distribución irregular (solo en zonas anteriores y punta de dedos) de las lesiones cutáneas y la ausencia de otra sintomatología, debe hacer pensar en tinción por sustancias externas que, al manipularlas, puedan haber teñido la piel.

El síndrome de McCune-Albright cursa con MCL de aparición insidiosa, se manifiestan a edades más precoces y se acompañan de otros signos, como disimetría de extremidades inferiores y pubertad precoz⁽¹⁾.

La fitofotodermatitis es una reacción inflamatoria como consecuencia de la exposición solar tras contacto con una planta⁽²⁾.

Algunas zoonosis (garrapatas) pueden cursar con lesiones cutáneas hipercrómicas, pero aparecen pasados días de la picadura del insecto, presentan una distribución uniforme y suelen acompañarse de fiebre⁽³⁾.

La intoxicación por insecticidas (organofosforados) puede dar una clínica muy variada en intensidad y presentación⁽⁴⁾, aunque no se relaciona con aparición de lesiones cutáneas⁽⁵⁻⁷⁾.

Desde el momento en el que se plantea la tinción con agentes externos como primera sospecha clínica, se decide volver a historiar a la paciente, insistiendo en lo que había hecho durante la tarde anterior. Preguntando sobre el tipo de árboles que había en los cultivos, se llega a la conclusión que eran nogales y que había estado jugando con algunas nueces verdes que había caídas en el suelo, dedicándose a rallar la cáscara contra el suelo.

La nogalina es un tinte natural que se extrae de la cáscara de la nuez verde (también llamada nogalina) y que es difícil de limpiar de la piel. Para retirarla, se pueden utilizar aceites vegetales. Frotar con alcohol, como en nuestro caso, no modifica la tinción^(8,9).

La postura (sentada) de la paciente al manipular la nogalina justifica la localización y distribución de las manchas. Las

lesiones periorales se deben a haberse tocado la cara con las manos impregnadas.

Al manipularse la nogalina, el color marrón aún no es visible, ya que debe secarse para manifestarse^(8,9). Esto justificaría el periodo de latencia desde el contacto con la sustancia hasta que se objetivan las manchas (a la mañana siguiente).

Las principales conclusiones que se pueden extraer de nuestro caso son que la realización de una correcta anamnesis, junto a una minuciosa exploración física, son elementales para afrontar cualquier reto diagnóstico y puede llevarnos directamente al diagnóstico definitivo, sin necesidad de recurrir a pruebas complementarias que ocasionarían un daño innecesario al paciente y un gasto de tiempo y recursos.

Palabras clave

Lesiones hipercrómicas; Manchas café con leche; Nogalina; Pigmentación en la piel.

Hyperchromic lesions; Café-au-lait spots; Walnut wood dye; Skin Pigmentation.

Bibliografía

- Morata Alba J, Morata Alba L, Díez Gandía E. ¿Qué puede ocultar una mancha café con leche? Rev Pediatr Aten Primaria. 2018; 20: 371-4.
- Unzueta-Roch JL, Pizarro Pizarro I, Astiz Blanco MI, Hernández Delgado MJ. Fitofotodermatitis por Ruta graveolens. Rev Pediatr Aten Primaria. 2014; 16: 327-9.
- Center for Diseases Control and Prevention. CDC: Ticks. Disponible en: <https://www.cdc.gov/ticks/index.html>.
- Pino Vázquez A, Brezmes Raposo M. Intoxicación por organofosforados. Protoc diagn ter pediatr. 2021; 1: 793-801.
- Casani Martínez C. Reflexiones sobre intoxicaciones infantiles. Rev Pediatr Aten Primaria. 2003; 5: 163-5.
- Mintegui Raso S. Intoxicaciones pediátricas en Atención Primaria. Rev Pediatr Aten Primaria. 2007; 9: S11-27.
- Bocanegra MA, Campanario I, Moreno Perulero ML, Araujo F, Encinas Barrios C. Pralidoxima en intoxicación por organofosforados: a propósito de dos casos en pediatría. Farm Hosp. 2009; 33: 336-7.
- Malana EC, Gallagher ML. What are these dark brown patches on the sole of a boy's foot? Consultant. 2022; 62: e9-e11.
- Patel DP, Castelo-Soccio L. Black walnut staining: an unusual presentation of exogenous pigmentation. Br J Dermatol. 2017; 177: e76.



Cuestionario de Acreditación

Los Cuestionarios de Acreditación de los temas de FC se pueden realizar en "on line" a través de la web: www.sepeap.org y www.pediatruiintegral.es.

Para conseguir la acreditación de formación continuada del sistema de acreditación de los profesionales sanitarios de carácter único para todo el sistema nacional de salud, deberá contestar correctamente al 85% de las preguntas. Se podrán realizar los cuestionarios de acreditación de los diferentes números de la revista durante el periodo señalado en el cuestionario "on-line".

Imagen en Pediatría Clínica. Haz tu diagnóstico



imagen clínica interactiva
www.pediatriaintegral.es

Masa abdominal e imagen “en suelta de globos”: uno más uno es dos

M. Morey Olivé*, M. Morell Daniel*, M. Pérez-Torres Lobato**

*Médico residente de Pediatría del Hospital Vall d'Hebron. Barcelona

**Médico adjunto de Oncohematología Pediátrica del Hospital Vall d'Hebron. Barcelona

Historia clínica

Niño de 36 meses que acude a Urgencias por fiebre de 5 días de evolución de hasta 38,7°C ese mismo día. Presenta además: rinorrea sero-mucosa, tos seca intermitente e hiporexia en los últimos 7 días, que han mejorado desde el inicio del cuadro clínico. No presenta otra sintomatología asociada. Sin antecedentes personales ni familiares de interés. Calendario de vacunación al día.

Exploración física

Triángulo de evaluación pediátrica estable. Orofaringe y otoscopia normal. No se palpan adenopatías. Auscultación cardiopulmonar normal. A la exploración abdominal, se palpa una masa en flanco derecho, de unos 8 cm, dura, de bordes bien definidos que no sobrepasa línea media. No presenta otros hallazgos destacables en el resto del examen físico.

Pruebas complementarias

Se realizan hemograma y bioquímica donde destaca: Hb: 9,6 g/dl; PCR: 4 mg/dl; LDH: 312 UI/L. Resto de series hematológicas, ionograma, perfil hepático-renal y urato, sin alteraciones.

Dados los hallazgos en la exploración física, se realiza una ecografía abdominal (Fig. 1). Tras valorar los resultados de la ecografía y debido al cuadro de fiebre persistente con clínica respiratoria, se solicita una radiografía de tórax (Fig. 2), así como un estudio de catecolaminas en orina y marcadores tumorales (alfa-fetoproteína, B-HCG y enolasa neuronal específica), que son normales.

¿Cuál es su diagnóstico?

- Neuroblastoma.
- Hepatoblastoma.
- Tumor de Wilms.
- Linfoma de Burkitt.
- Dada la alta sospecha de neoplasia, no es posible llegar al diagnóstico sin una biopsia de la masa.



Figura 1.



Figura 2.

Respuesta correcta

c. Tumor de Wilms (TW).

Comentario

La ecografía muestra una masa renal heterogénea que no cruza línea media sugestiva de un TW. La radiografía, una imagen “en suelta de globos” compatible con metástasis pulmonares. El diagnóstico más probable es el de TW.

El TW o nefroblastoma es el tumor renal más frecuente en Pediatría. Suele aparecer entre los 3 y 4 años, siendo infrecuente en mayores de 10 años⁽¹⁾.

Se presenta típicamente como una masa abdominal asintomática, aunque puede asociar: abdominalgia, hematuria, hipertensión o fiebre. Hasta un 17 % de los casos presentan metástasis al diagnóstico, siendo más frecuentes las pulmonares⁽²⁾.

La exploración abdominal es característica: palpación de una masa dura en flanco, no pétreo y de bordes bien delimitados, que no atraviesa línea media^(1,3).

El principal *diagnóstico diferencial* es con el neuroblastoma⁽⁴⁾. Deberán solicitarse catecolaminas en orina y, en caso de dudas, una gammagrafía con MIBG (metayodobencilguanidina), utilizada para el diagnóstico de tumores neuroendocrinos. La exploración del neuroblastoma muestra una masa mal definida que cruza línea media y normalmente asocia clínica constitucional (*a incorrecta*). Aunque el 50 % de casos presentan metástasis al diagnóstico, son muy infrecuentes las pulmonares (3 %)⁽⁴⁾. Otras posibilidades diagnósticas son el hepatoblastoma⁽⁵⁾ o el linfoma de Burkitt (LB). El primero es un tumor hepático infrecuente, son raras las metástasis y es característica la elevación de alfa-fetoproteína. El LB suele aparecer en mayores de 5 años, como una masa abdominal difusa de rápido crecimiento, dolorosa y asociada a síntomas constitucionales (*b y d incorrectas*)⁽⁶⁾.

Ante la sospecha de nefroblastoma, la primera prueba a realizar es una ecografía abdominal, pues es accesible e inocua y proporciona gran información. No obstante, siempre será necesaria la RM abdominal para el diagnóstico de certeza y la derivación a un centro de tercer nivel. A diferencia de otros tumores malignos, ante un paciente con edad, clínica y RM abdominal compatibles con TW, no será necesaria una

biopsia para confirmar el diagnóstico e iniciar tratamiento (*e incorrecta*)^(1,3,9).

Respecto al tratamiento, se basa en un abordaje multimodal (quimioterapia, cirugía y radioterapia en algunos casos), siendo el porcentaje de curación muy elevado, incluso en pacientes en estadios avanzados⁽²⁾.

En conclusión, ante un paciente entre 2 y 4 años con una masa abdominal y una imagen “en suelta de globos”, el primer diagnóstico a considerar es el TW^(1,3). Si, además, presenta buen estado general, la exploración abdominal es típica y la radiología confirma el origen renal de la lesión, el diagnóstico está prácticamente garantizado. Este es un ejemplo de paciente potencialmente complejo, que puede diagnosticarse de forma sencilla en cualquier centro de primer nivel.

Palabras clave

Masa abdominal; Metástasis pulmonares; Tumor de Wilms. *Abdominal mass; Lung metastases; Wilms tumor.*

Bibliografía

1. Llorca Sales A, Gros Subias L. Tumores renales en la infancia y adolescencia. *Pediatr Integral*. 2016; XX: 447-57.
2. van den Heuvel-Eibrink MM, Hol JA, Pritchard-Jones K, Furtwängler R, Verschuur AC, Vujanic GM, et al. International Society of Paediatric Oncology - Renal Tumour Study Group (SIOP-RTSG). Position paper: Rationale for the treatment of Wilms tumour in the UMBRELLA SIOP-RTSG 2016 protocol. *Nat Rev Urol*. 2017; 14: 743-52.
3. Albi Rodríguez G. Diagnóstico por la imagen en Oncología Pediátrica (2ª parte). *Pediatr Integral*. 2016; XX: 485.e1-485.e8.
4. Rubio Aparicio PM, Rosich del Cacho B. Tumores de la cresta neural. *Pediatr Integral*. 2016; XX: 434-44.
5. Hiyama E. Pediatric hepatoblastoma: diagnosis and treatment. *Transl Pediatr*. 2014; 3: 293-9.
6. Afanas N, Carvalho M, Almeida M, Costa V, Silva I, Oliva T. Linfoma de Burkitt [Burkitt's lymphoma]. *Acta Med Port*. 2011; 24: 735-8.
7. Albi Rodríguez G. Diagnóstico por la imagen en Oncología Pediátrica (1ª parte). *Pediatr Integral*. 2016; XX: 418.e1-418.e7.
8. Golden CB, Feusner JH. Malignant abdominal masses in children: quick guide to evaluation and diagnosis. *Pediatr Clin North Am*. 2002; 49: 1369-92.
9. Irtan S, Van Tinteren H, Graf N, van den Heuvel-Eibrink MM, Heij H, Bergeron C, et al. Evaluation of needle biopsy as a potential risk factor for local recurrence of Wilms tumour in the SIOP WT 2001 trial. *Eur J Cancer*. 2019; 116: 13-20.



Cuestionario de Acreditación

Los Cuestionarios de Acreditación de los temas de FC se pueden realizar en “on line” a través de la web: www.sepeap.org y www.pediatriaintegral.es.

Para conseguir la acreditación de formación continuada del sistema de acreditación de los profesionales sanitarios de carácter único para todo el sistema nacional de salud, deberá contestar correctamente al 85% de las preguntas. Se podrán realizar los cuestionarios de acreditación de los diferentes números de la revista durante el periodo señalado en el cuestionario “on-line”.

10 Cosas que deberías saber sobre... ...la donación de leche materna



S. Criado Camargo,
L. García Espinosa,
M. García Boyano,
J.A. Soler Simón

La leche materna de la propia madre es la fuente de alimento preferida para todos los recién nacidos. En el caso de los recién nacidos enfermos o prematuros que no dispongan de leche materna propia (o esté contraindicada), se recomienda la alimentación con leche materna donada (previamente pasteurizada) frente a fórmulas artificiales.

Los beneficios de la leche materna incluyen: mejoría de la función gastrointestinal, (digestión y absorción), desarrollo visual y cognitivo, y defensa inmunitaria. Dentro del grupo de niños prematuros, la leche materna protege frente a la enterocolitis necrotizante, la sepsis tardía, la displasia broncopulmonar, y mejora el neurodesarrollo.

El crecimiento postnatal puede ser menor con leche materna donada que con leche de fórmula en los primeros meses de vida. Sin embargo, este crecimiento menor no se mantiene en épocas más tardías.

El banco de leche humana es un centro especializado donde la leche humana donada de madres seleccionadas se procesa (siempre pasteurización), se almacena y se distribuye a los niños hospitalizados que no dispongan de leche de su madre.

Para empezar a donar, la madre deberá cumplir unos requisitos. Acudirá al Banco Regional de Leche, donde se realizará una entrevista, una encuesta de salud y se firmará el consentimiento informado. La leche debe cumplir unas normas de calidad. Se hará una analítica para descartar infecciones, incluyendo las de tipo TORCH.

Contraindica la donación de leche, si la persona donante realiza consumo de tóxicos y ciertos medicamentos, así como algunas infecciones, cirugías o transfusiones.

Se recomienda que la lactancia esté bien establecida (en general, 2-3 semanas desde el parto). No hay cantidad mínima para donar, aunque se debe insistir en que es un esfuerzo y compromiso diario. No hay un tiempo máximo, aunque en determinados bancos se prefiere la leche de madres de lactantes menores de 6 meses por su mayor aporte proteico.

La extracción se puede realizar en casa o en el hospital (si tiene algún hijo ingresado). La leche se congelará (mínimo -18°C) y se enviará, siguiendo unas instrucciones, al banco de leche con un máximo de 15 días.

Existe servicio de recogida a domicilio de la leche a través de la aplicación MILKTRUCK.

La leche materna donada supone un ahorro del gasto sanitario (por cada euro invertido, ahorro de hasta 19 horas respecto a la compra de fórmula artificial), por lo que es una herramienta eficiente para el recién nacido enfermo.

Para saber aún más...

- Banco Regional de Leche Materna Aladina-MGU. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. Disponible en: <https://www.comunidad.madrid/hospital/12octubre/profesionales/banco-regional-leche-materna-aladina-mgu>.
- Banco de leche materna. Hospital Universitario La Paz. Madrid. Disponible en: <https://www.comunidad.madrid/hospital/lapaz/ciudadanos/banco-leche>.
- Parker MG. Human milk feeding and fortification of human milk for premature infants. UpToDate. 2022.



Con el fonendo en la mochila

En la era de la globalización, con la facilidad para viajar a otros países, conocer nuevas culturas y distintas situaciones socio-sanitarias, nace esta sección con el objetivo de dar a conocer las experiencias de residentes de Pediatría, que han salido del país para ampliar sus conocimientos médicos en un contexto diferente al nuestro. Una herramienta de ayuda para todos aquellos que se planteen realizar algo similar.



Información del rotante

- Nombre: Laura García Espinosa.
- Email: lura_4249@yahoo.es.
- Hospital de origen: Hospital Universitario La Paz. Madrid.
- Subespecialidad pediátrica (si aplicable): Nefrología Infantil.
- Año de residencia en el que se realizó la rotación externa: R4.
- Duración de la rotación externa (meses): 3 meses.

Cuestionario

1. ¿Dónde has realizado tu rotación? ¿Por qué elegiste ese hospital?

El hospital escogido para mi rotación externa en el servicio de Nefrología infantil fue el Hospital *Necker Enfants Malades* de París. El hospital *Necker* es un hospital pediátrico europeo que abarca una amplia gama de subespecialidades pediátricas y con un gran prestigio internacional. En el ámbito de la Nefrología, es centro de referencia en patología glomerular y enfermedades hereditarias, con un programa compartido de transición con Nefrología de adultos.

2. ¿Cómo conseguiste la rotación? ¿Qué documentos o trámites tuviste que realizar?

Una vez decidido el destino, contacté con antiguos residentes que habían realizado la rotación externa en este hospital y con ello contacte con la jefa de sección (Dra. Pr. Boyer). Ella me contestó por email de manera rápida, pidiendo la documentación necesaria (*curriculum vitae*, seguro de salud y cartilla vacunal, carta de recomendación de mi servicio y del hospital, y fechas exactas de rotación). Al enviar todo fui aceptada y realicé los trámites en Madrid para poder ser aceptada por mi comisión de docencia y la Comunidad de Madrid. Acudí a la Subcomisión de docencia del Infantil para proponer la rotación y, posteriormente, rellené el Anexo I de la Comunidad de Madrid, con ello tuve todos los papeles para la aceptación en un plazo de unos 3 meses.

3. Una vez iniciada la actividad asistencial, ¿cuál fue tu grado de participación?

La primera semana me dieron las claves del sistema (elemento fundamental para el día a día) y realicé mi rotación al lado de los residentes que estaban rotando; posteriormente, me fueron dando responsabilidades y llevando a mis propios pacientes en la planta, diálisis y hospital de día, y ayudando a los adjuntos en las consultas.

4. ¿Se fijaron unos objetivos docentes preestablecidos antes de tu llegada? ¿Se realizó una evaluación de tu labor al final de la rotación?

La primera semana me reuní con la jefa clínica, quien me preguntó cuáles eran mis objetivos y estableció mi *planning* de rotación, así como lo que se esperaba de mí en el servicio.

Al final de la rotación, la Profesora Boyer realizó una carta a mi servicio indicando los objetivos cumplidos y las labores que había realizado, así como una evaluación subjetiva de la rotación.

5. Resume brevemente los conocimientos/habilidades adquiridas:

Durante la rotación en planta y consulta, pude aprender el diagnóstico y tratamiento de la patología glomerular, patología estructural y trasplante renal. En la estancia en hemodiálisis, fue interesante aprender el manejo de las fistulas. En el hospital de día, pude ver diferentes tratamientos intravenosos, al igual que la realización de métodos de determinación más exacta del filtrado glomerular, la realización de cargas de calcio y otras pruebas funcionales.

6. ¿Cambiarías algo relacionado con tu rotación? En caso afirmativo, ¿qué cambiarías?

No, el tiempo de estancia fue el adecuado, me dio tiempo a adentrarme e integrarme plenamente en el servicio.

7. Puntúa del 1 al 10 (equivaliendo 1 a una puntuación muy mala y 10 a una puntuación muy buena):

- Enseñanza: 10.
- Supervisión: 10.
- Grado de aprendizaje: 10.
- Puntuación global: 10.

8. ¿Esta rotación ha cambiado tu práctica médica? ¿Ves posible aplicar dichos conocimientos de regreso en tu hospital o en tu futura práctica profesional?

Me ha cambiado la visión de ciertas prácticas clínicas que realizamos de manera sistemática en España y, viendo las formas de realizarlas en otro sistema de salud, es interesante intentar ponerlas en marcha en nuestro centro.

9. ¿Pudiste implicarte en alguna actividad más allá de la asistencia (docencia, sesiones clínicas, investigación...)? En caso afirmativo, ¿puedes explicarnos qué tipo de actividad?

Sí, tuve la oportunidad de asistir a un curso de escritura de artículos científicos con otros residentes de Nefrología infantil de toda Francia. También me encargaron la realización de un estudio retrospectivo acerca de la tensión arterial en los feocromocitomas.



The Corner

M. Sánchez Martín*, M. Gómez de Pablos Romero**
*Adjunto de Pediatría del Hospital Universitario La Paz.
**Adjunto de Pediatría del Hospital Universitario
Fundación Alcorcón

34. Conjunctivitis: outpatient visit

Doctor: Good morning, Mrs. Thompson. How can I help you?

Mother: Good morning Dr. Lawrence. I'm here with Clara because her eyes are red since yesterday and today when she woke up they were a bit swollen and watery.

Doctor: Has she had any discharge in her eyes?

Mother: No, her eyes are just a little bit teary, she hasn't had a thick discharge like other times.

Doctor: If I recall correctly Clara usually starts with allergic symptoms around this time of the year.

Mother: Yes, that's right.

Doctor: OK. Clara, do your eyes itch?

Clara: No, they don't, but I feel like if I had sand inside when I close my eyes.

Doctor: Alright, has she had a runny nose or sneezes lately?

Mother: Well, she has been mostly coughing, not so much sneezing.

Doctor: Has she had fever? Is anyone else sick at home?

Mother: No, Clara hasn't had fever. Her brother had a cold last week though, and he did have fever for a couple of days.

Doctor: OK Clara, let's take a look at your eyes then. I can see conjunctival injection and tearing, but no discharge, and the tarsal conjunctiva has a "bumpy" appearance which seems like a follicular reaction. You also have enlarged and tender preauricular nodes on both sides.

Clara: What does all that mean?

Doctor: It means you have a viral conjunctivitis. The good news is that it is a self-limited process, which means that it will resolve on its own as your cold gets better. The bad news is that it may worsen in the next couple of days and there is no treatment except lubricating agents such as artificial tears for symptomatic relief. However, you will be totally recovered in two to three weeks.

Mother: I thought she was starting with allergic conjunctivitis again.

Doctor: In this case Clara doesn't have itchy eyes or other allergic symptoms such as sneezing. Instead it seems she has a common cold. Also, the physical examination is more compatible with viral conjunctivitis.

Mother: Thank you very much, doctor. Can there be any complications?

Doctor: She may suffer a secondary bacterial infection. You will notice that because instead of getting better after 3-5 days her eyes will continue to get worse, and pus may appear. In that case, you will have to come back because you will probably need antibiotic ointment or eye drops. That is why it's very important that you avoid touching your eyes, Clara.

Mother: Any other recommendations?

Doctor: Viral conjunctivitis is highly contagious and spreads by direct contact with secretions or contaminated objects, so she should not share handkerchiefs, tissues, towels, linens, or eating utensils.

Mother and Clara: Thank you very much, Doctor Lawrence.

KEY WORDS

Conjunctivitis: conjuntivitis.

Watery: acuoso.

Discharge: secreción.

Teary/tearing (to tear): lloroso/lagrimear.

Allergic symptoms: síntomas alérgicos.

Itch/itchy: picor.

Sand: arena/arenilla.

Sneezes/sneezing (to sneeze): estornudos/estornudar.

Conjunctival injection: inyección conjuntival.

Tarsal conjunctiva: conjuntiva tarsal.

Follicular reaction: reacción folicular.

Preauricular nodes: adenopatías preauriculares.

Self-limited: autolimitado.

Lubricating agents: agentes lubricantes.

Artificial tears: lágrimas artificiales.

Symptomatic relief: alivio sintomático.

Secondary bacterial infection: sobreinfección bacteriana.

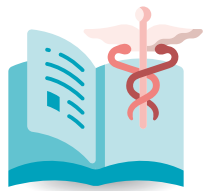
Antibiotic ointment: pomada/ungüento antibiótico.

Antibiotic eye drops: colirio antibiótico.

Spreads (to spread): propagarse.



PLAY AUDIO
se puede escuchar en
www.pediatriaintegral.es



Enfermedades pediátricas que han pasado a la historia (16): “enfermedad de la leche” en EE.UU. en el siglo XIX, denominada “temblores” en el ganado

M. Zafra Anta*, V.M. García Nieto**

*Servicio de Pediatría del Hospital Universitario de Fuenlabrada, Madrid. Miembro del Grupo de Historia de la Pediatría de la AEP

**Coordinador del Grupo de Historia de la Pediatría de la AEP. Director de *Canarias Pediátrica*

- *Alfred Hitchcock: en cualquier caso, ¿te gustó la escena con el vaso de leche?*
- *François Truffaut: ¿en la que Cary Grant sube las escaleras? Sí, es muy buena.*
- *Alfred Hitchcock: puse una luz en la leche...*

Entrevista sobre la película *Sospecha*, de 1941, escena final

“Y entonces nos pusimos a buscar al viejo, y se había arrastrado desde detrás de la estufa y... estaba tendido bajo la cama en la que la chica había muerto. Y tuvimos que arrodillarnos y agarrarlo por los pies y sacarlo. Él no sabía lo que estaba haciendo. Estaba loco con la enfermedad de la leche... esa enfermedad de la leche, la cogían de... vacas, ya sabes... Y han intentado todos estos experimentos, y nunca han descubierto... todavía cómo viene. Ni una hora después... su mujer, embarazada, también empezó a mostrar síntomas de la enfermedad de la leche. El parto se adelantó y la mujer dio a luz a su hijo. Howard recordó que la mujer no pudo ser retenida después de dar a luz, debido a las alucinaciones... La hija mayor de la familia, que también padecía la enfermedad de la leche, falleció por la noche, y el recién nacido de la mujer murió poco después”.

Anna Howard. Testigo de la escena.

Entrevista en los años 70, de un acontecimiento rural vivido a principios del siglo XX. Hill TN

Introducción

La “enfermedad de la leche” (MS, *milk sickness* en inglés) fue una patología frecuente entre los colonos y emigrantes del Medio Oeste de EE.UU., desde principios del siglo XIX hasta el primer tercio del siglo XX⁽¹⁻³⁾. Se cobró miles de vidas. Afectaba a familias enteras. Existen pocas referencias a la afectación en edad infantil, que sí se producía, aunque parece que era menos intensa que entre los adultos.

La gran mortalidad e incapacidad que producía entre los afectados, sobre todo en asentamientos rurales y pequeñas poblaciones, que no se supiera su causa, la aparición en brotes de forma impredecible, su parecido con otras enfermedades, la inexistencia de un tratamiento adecuado, y que inicialmente no se conociera su posible prevención, causó un gran temor en la población, abandono de localidades y dificultad en la colonización americana. También afectaba al ganado, especialmente vacuno, en el cual se conocía con el nombre de “temblores” (tembleque coloquialmente, *trembles* en

inglés) por su principal manifestación clínica. Esta enfermedad no existió en Europa.

Durante décadas la causa fue desconocida, ni cómo se desencadenaba. Por esto, tenía diversos nombres: enfermedad de los pantanos, enfermedad estomacal o tembladera; aunque a principios del XIX comenzó a sospecharse que se debía a la presencia de una sustancia nociva en el ganado, en la leche y sus derivados. Actualmente, se reconoce a la “Dra. Anna Pierce Bixby” como la primera sanitaria-médica en observar, investigar y determinar que la causa era la ingesta por el ganado de la planta serpentaria o raíz de serpiente blanca, *white snakeroot* en inglés (*Ageratina altissima*, género antes conocido como *Eupatorium*); propuso cómo tomar medidas preventivas para evitar que los animales la pastasen. En el hombre, la enfermedad podía aparecer cuando se ingería leche o derivados de un animal que había pastado esa planta. Sin embargo, en el siglo XIX no fue tenido en cuenta su descubrimiento^(2,3), probablemente por ser

mujer en aquella época. Tuvieron que pasar 55 años tras su muerte, hasta que la ciencia médica estadounidense identificara oficialmente, en 1928, que la causa de la MS era la ingesta de la leche o derivados que contuvieran tremetol, un componente tóxico, que se concentraba en la leche, procedente de la planta *white snakeroot*, que hubiera pastado el ganado.

La historia de la MS es a menudo imprecisa, confusa e incluso no carece de aspectos legendarios. Actualmente es excepcional, se puede considerar virtualmente desaparecida⁽⁴⁾.

Enfermedades que tienen relación con la ingesta de leche y sus derivados

Al igual que los demás alimentos, la alteración, de la calidad de la leche y los productos lácteos, puede provocar enfermedades y afectar a la salud. Diversos factores pueden alterar la calidad de la leche: la contaminación y el crecimiento de patógenos, y la presencia de xenobióticos, sustancias no naturales en la leche, como los aditivos químicos, la contaminación ambiental y la descomposición de los nutrientes⁽⁵⁾.

En el mundo, especialmente en el llamado “en desarrollo”, si no hay pasteurización y adecuado procesamiento, las infecciones zoonóticas comúnmente asociadas al consumo de leche y productos lácteos son: tuberculosis, brucelosis, leptospirosis, salmonelosis y listeriosis. Además, también por: estafilococo, *E. coli*, *Shigella*, *Pseudomonas*, fiebre Q, *Campylobacter* y hepatitis A⁽⁶⁾. Históricamente, la fiebre tifoidea fue una de las principales enfermedades infecciosas asociadas a la leche hasta la pasteurización, que se puso en marcha a principios del siglo XX, pero no fue generalizada hasta los años 40.

Aquí hay que señalar la decisiva importancia del control de la seguridad alimentaria y cumplir las normativas legales (Unión Europea, FDA, OMS y otros). Hay que tener precaución con los lácteos y otros alimentos de producción casera o no controlada.

Fischer et al⁽⁶⁾, hacen una revisión en 2015 muy interesante sobre posibles contaminantes de la leche y sus derivados, que pueden llegar a ellos en cualquier momento de la cadena alimentaria, por vías directas o indirectas, desde prácticas agrarias, veterinarias, para consumo humano y prácticas de higiene. Es grande la lista de posibles contaminantes:

- Pesticidas, herbicidas, fármacos antimicrobianos y antiparasitarios.
- Fármacos antiinflamatorios, hormonas esteroideas, agonistas beta-adrenérgicos y otras.
- Desinfectantes, detergentes y aditivos.
- Sustancias adulterantes simples, como la harina o más complejos, como *melamine*. El *melamine* (melamina) es un compuesto orgánico plástico, utilizado para simular madera, pero también es un adulterante utilizado para dar falsas lecturas en el contenido proteico de la leche. La melamina tiene toxicidad renal. Como ejemplo la intoxicación en China en el 2008, con efectos graves en numerosa población pediátrica tras contaminar fórmulas infantiles y otros productos lácteos.
- Tóxicos accidentales en la alimentación del ganado, tóxicos ambientales (dioxinas, metales pesados, arsénico –como un brote en Japón en 1955–, isótopos radiactivos como en Chernobyl) y tóxicos que pueden incorporarse a los lácteos: aflatoxinas, micotoxinas y un largo etcétera^(5,6).
- Fitotóxicos, tóxicos vegetales, procedentes de plantas naturales. La eliminación de tóxicos vegetales a través de la leche por los animales lactantes, se considera una vía de excreción menor;

sin embargo, puede ser importante cuando se considera la salud de las crías animales o la seguridad alimentaria de los seres humanos⁽⁷⁾. Entre los fitotóxicos excretados en la leche, se encuentra el tremetol o tremetona (por la serpiente blanca, la *Ageratina altissima*, antes *Eupatorium rugosum*) y la “vara de oro sin rayas” (*Haplopappus heterophyllus*). Esta intoxicación la veremos en este artículo sobre la MS. Otras toxinas vegetales excretadas por la leche son numerosas: alcaloides, lactonas, glucosinolatos, *Brassica*, pirrolizidina de la *Senecio jacobaea*, exceso de selenio, etc.⁽⁷⁾.

En general, se cree que el riesgo para la salud humana de los tóxicos vegetales es actualmente mínimo, debido a las prácticas de manipulación de la leche a granel, que diluye los posibles tóxicos vegetales, y a las intensas prácticas de gestión alimentaria del ganado, que eliminan las oportunidades de que los animales lecheros pasten plantas venenosas. Sin embargo, es necesario investigar el riesgo potencial, ya que la contaminación por plantas venenosas del heno, la contaminación por semillas de los cereales y la intoxicación por pastoreo, pueden producirse en los productos animales de producción a pequeña escala o casera⁽⁷⁾.

Historia inicial de la “enfermedad de la leche” (MS, *milk sickness*) en EE.UU.

La MS se cita como una enfermedad que empezó a ser conocida desde finales del XVIII, desde la Revolución Americana, especialmente en Carolina del Norte. Una excelente revisión de la bibliografía histórica de la MS la realizaron Furbee y Snively⁽³⁾. Se afirma hasta que Hennepin y otros primeros exploradores franceses la encontraron entre los habitantes de los primeros asentamientos y algunos lugares de Carolina del Norte antes de 1776⁽¹⁾. Se citan⁽¹⁾ algunos nombres de pioneros que fallecieron posiblemente por esta enfermedad: hacia 1795, “El Sr. Bernard Fowler y William Tompkins, de Virginia”; hacia 1797, el reverendo Bagley y familias de su asentamiento cerca del Mississippi.

La MS afectó en el Medio Oeste americano: Illinois, Indiana, Ohio, Kentucky, Tennessee y Carolina del Norte (Fig. 1).

Inicialmente, la MS se llamó: fiebre del agua, fiebre del vómito (no daba fiebre), mal estomacal (gástrico), mal del pantano, cansancio, lentitud, *cólica trementia* y otros muchos. No se sabía la causa.

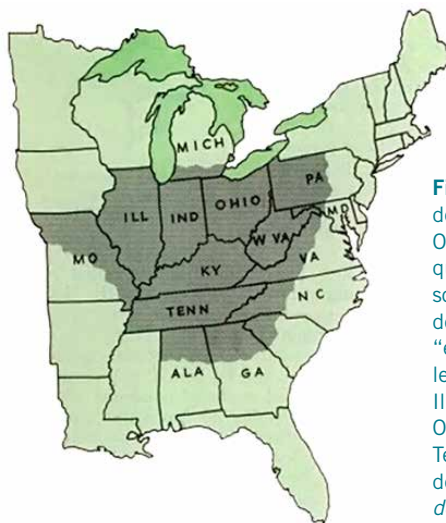


Figura 1. Mapa del Este y Medio Oeste de EE.UU., que señala en sombreado las zonas donde afectaba la “enfermedad de la leche” en el siglo XIX: Illinois, Indiana, Ohio, Kentucky, Tennessee y Carolina del Norte. Tomado de Furbee⁽³⁾.

La enfermedad aparecía como por brotes o “epidemias”, afectando a la vez a muchas personas de una familia, incluido niños o varias familias de una comunidad. Entre los animales se la conocía como “temblores”, en vacas especialmente. También afectaba, pero menos, a otros animales de granja: caballos, cabras y ovejas^(1,2).

La clínica se caracterizaba en los animales por: apatía, debilidad, lentitud, pérdida de apetito, caídas, temblores, distensión abdominal, coma y muerte. Se evidenciaban más los temblores, si se forzaba al movimiento al animal (si se le hacía correr 10-15 minutos).

En los humanos, la enfermedad comenzaba con un día o dos de debilidad, seguido de: pérdida de apetito, dolor abdominal y vómitos intensos, estreñimiento y una sed insaciable, rigidez muscular, temblores y descoordinación motora. A medida que progresaba la enfermedad, podía aparecer hiperventilación y en el aliento un olor característico (“a hidrógeno sulfurado”). Posteriormente, se comprobaría que había hipoglucemia, lipemia y acidosis metabólica, de ahí el fetor a cetosis. La enfermedad podía producir delirio, coma y la muerte en pocos días, o bien, volverse crónica y latente, con exacerbaciones ante ejercicio intenso, infección intercurrente, fatiga o ayuno prolongado. La mortalidad oscilaba entre el 10 y el 25 % de casos diagnosticados.

En Indiana, la epidemia de 1818 se cobró una víctima famosa posteriormente, Nancy Hanks Lincoln. Este es un suceso muy citado en la literatura de esta enfermedad. Fallecieron los tíos abuelos de Lincoln, dos vecinos y Nancy, la propia madre de Abraham Lincoln, el cual tenía entonces 9 años, y llegaría a ser presidente de los EE.UU. (entre 1861 y 1865). De hecho, este fallecimiento motivó la emigración de la familia a Illinois, donde Lincoln sería congresista^(1,8).

La primera publicación de la MS, con denominación de “enfermedad gástrica”, fue de un autor anónimo, en 1811, que la describía como un verdadero envenenamiento, ya que no conllevaba fiebre, y (creía que) estaba causado por leche envenenada, que poseía un sabor y un olor singulares. La fuente del veneno, suponía, era la vegetación ingerida por las vacas. El autor aconsejó que encontrar la planta culpable eliminaría un obstáculo para la emigración. Observó que los niños se veían menos afectados porque vomitaban inmediatamente la leche envenenada y que los caballos y el ganado vacuno criados en pastos cultivados escapaban a la enfermedad⁽⁹⁾.

Desafortunadamente, sobre la afectación de la población infantil por esta enfermedad apenas hay más menciones en la literatura médica o de divulgación, aunque lo trataremos más adelante.

De las primeras observaciones con autor que señalaron hacia la causa, fueron las de Alexander Telford y Arthur Stewart (1809, 1812), en las que mencionaban que debía haber una planta responsable, y esta podría estudiarse mejor mediante el examen del contenido estomacal de los animales que sucumbían a la enfermedad⁽¹⁾.

En las siguientes décadas se escribió poco sobre la MS. Se referían diversas causas: que era la malaria o bien los miasmas del suelo y los pantanos. La medicina en estos territorios seguía todavía en muchos casos un paradigma medieval.

Desde 1822, la enfermedad se empezó a llamar ya *sick stomach* o *milk sickness*, como refieren Bennet y McCall⁽³⁾. Este último sugirió en 1822, que la enfermedad tenía un origen vegetal y que se trataba de leche tóxica, pero no fue tenido en cuenta.

En la década de 1830, se produjeron dos hechos que pudieron significar un avance en el conocimiento de la causa y de la prevención de la enfermedad de la leche, pero no fueron tomados en consideración por la comunidad médica^(3,8,10): los hallazgos de Anna Pierce Hobbs en 1834, como veremos más adelante, y la comunicación

de John Rowe, un granjero del condado de Fayette, Ohio, quien, en 1838, anunció en un periódico de Ohio, que había descubierto que la causa de los “temblores” en el ganado era la ingesta de la planta entonces conocida como raíz de la serpentaria blanca, la *Eupatorium ageratooides* (*E. urticaefolium*), actualmente clasificada como *Ageratina altissima*.

Los trabajos de Anna tuvieron efecto en su localidad, pero desafortunadamente sus logros ni se mencionaron durante décadas por otros estudios médicos. De hecho, todavía en 1937 ni en 1945, en JAMA^(1,11), no se cita siquiera a Anna. Tampoco a John Rowe se le concedió crédito por no ser médico. “Solo se puede confiar en un escrutinio profesional en estos casos”, escribió el Dr. Drake, médico local, educador y escritor famoso, una autoridad médica de entonces, que desacreditó esta hipótesis, en 1841: «el testimonio aducido por el Sr. Rowe es, por lo tanto, defectuoso y no concluyente”. También se aduciría que esta publicación de Rowe era para conseguir la recompensa ofrecida en los años 30 por la legislación de Illinois a aquel que descubriera la causa. El famoso Daniel Drake, que no había examinado a ningún paciente con la enfermedad de la leche, escribió extensamente sobre la dolencia^(1,11,12). Valoró todas las posibles causas citadas en la época, entrevistó a médicos locales, viajó a la zona y, aparentemente con un espíritu crítico, rechazó a la serpentaria, la malaria y otras, y propuso una planta (equivocada) como posible, la *Rhus toxicodendron*. En este sentido, Niederhofer en 1985⁽¹²⁾, revisó la aportación de Drake al conocimiento de la enfermedad, sin citar tampoco a Anna Bixby. Realmente Drake, fue una “autoridad médica” que estuvo desacertado y sus insistentes opiniones contribuyeron a retrasar en décadas el conocimiento de la causa de esta dolencia.

Anna Pierce Hobbs Bixby, la doctora de la frontera (hacia 1812-1870)

Anna Pierce figura en las referencias con los dos apellidos de sus maridos, tras el propio de soltera. Localmente, se la conoció como la “Dra. Anna”^(3,8,10,13).

Anna Pierce estudió para atender como médico a los pioneros. Algunas fuentes la mencionan como “sanadora” y concedora de plantas y remedios naturales. En Philadelphia solo pudo seguir cursos de enfermera, matrona y dentista, ya que en aquella época los estudios de medicina no estaban abiertos a mujeres. Desde 1828 atendió en Rock Creek, condado de Hardin, Illinois. Anna se había casado con Isaac Hobbs, un estimado granjero y predicador laico. Ambos se establecieron en una granja en la localidad.

Las dolencias infecciosas frecuentes en la zona eran: malaria, disentería, cólera, fiebre tifoidea, infecciones estreptocócicas, viruela y neumonía.

Hubo una epidemia de MS, que mató a la madre de Anna, a su cuñada, y enfermó a su padre. Esto le motivaría mucho más para estudiar este proceso.

Anna observó que la enfermedad aparecía en humanos tras beber leche o comer mantequilla, además su presentación era estacional, comenzaba en junio y cesaba poco después de la primera helada. Anna escribió en un diario propio, que un día de otoño, recogiendo muestras de plantas, encontró una anciana india, conocida como “tía Shawnee”, fugitiva de una migración forzada de los indios Shawnee hacia el oeste. La anciana, que era sanadora-curandera de su tribu y buena conocedora de plantas locales, llevó a Anna a una ladera donde señaló las plantas *white snakeroot*, y le dijo que era la causa de

los temblores y la “enfermedad de la leche”. Ni siquiera se conoce el nombre de esta mujer india. Anna recogió una cesta de esas plantas, dio de comer a un ternero, que desarrolló la enfermedad, lo cual reforzó su convicción. Animó a hombres y niños a buscar la planta en esa zona, arrancarla y quemarla^(3,8,10,13).

Se supo posteriormente que los consumidores de la toxina de la leche suelen verse afectados 2 a 3 días antes de que la vaca lactante muestre signos clínicos. Las vacas que daban leche tenían menos intensidad de enfermedad (excretan el tóxico por la leche). Se comprobaría que era más probable que los animales pastasen la planta tóxica a finales de verano o principios de otoño, cuando otros forrajes se han secado y la planta permanece verde y succulenta. Por tanto, a la Dra. Anna le parecía ser responsable una planta, no el suelo o el agua. Enfermaban, sobre todo, las vacas, que no seleccionan cuidadosamente sus pastos, frente a animales más selectos o controlados, como ovejas, cabras y caballos.

Por tanto, se puede decir que Anna descubrió la causa de la enfermedad, aunque ya había sospechas y recibió la ayuda de nativos conocedores de la planta. Reprodujo en animales la enfermedad y llevó a cabo el primer programa de erradicación de la misma en los pastos y alimentación del ganado. Todo ello cuatro años antes del informe del granjero John Rowe^(2,3,8). Los primeros colonos americanos desconocían la planta y sus propiedades.

Al año siguiente de su hallazgo, murió de neumonía su marido, Hobbs (1835). Años más tarde se casó con Eson Bixby, descrito como “un inútil”. Realmente parece ser que era un delincuente, formó parte de un grupo de bandidos. Anna fue inteligente, habilidosa, muy activa en la iglesia y en la comunidad de Rock Creek. Anna incluso tiene sus leyendas^(8,10,13). Se dice que Anna escondió un tesoro en una cueva con parte del dinero de las actividades ilícitas de su segundo marido; tesoro que nunca fue encontrado. Todo ello nos sitúa en la realidad y las clásicas historias de frontera de aquella época en el Medio Oeste americano. Eson Bixby fue un maltratador, intentó asesinarla; y Anna consiguió protagonizar una huida extraordinaria. Sobre la vida de Anna hay numerosas historias; probablemente muchos aspectos estén adornados^(8,10,13). Véase una fotografía de Anna Bixby en la figura 2.

Murió en 1869-1870 sin haber recibido reconocimiento por su descubrimiento de la causa de la MS; pero por sus descubrimientos, su trabajo y talento poco común, se la considera una pionera local y mujer referente actualmente. Tiene una placa homenaje en la Cave-in-Rock, Illinois, cerca de donde vivió. Además, en Harrisburg, al Sur de Illinois, hay un Centro de protección de Mujeres que se llama “Anna Bixby”, que atiende a mujeres y niños que han sufrido abusos o maltratos^(8,10,13).

Historia de la *Milk Sickness* tras la década de 1830

Hay que señalar que durante algunas décadas se postularon también otras teorías. En 1841, Seaton implicó al arsénico como causa. Algunos síntomas de la intoxicación por arsénico son similares y, además, la dolencia ocurría más en las estaciones secas, con los arroyos con menor caudal, lo que “concentraría el arsénico”^(2,3). Esos años Drake siguió con sus publicaciones.

No había tratamiento médico eficaz para la enfermedad desarrollada. Se utilizaron varias opciones durante el siglo XIX: opio, hidroterapia, sangrías, ampollas y enemas catárticos con calomelanos (mercurio) en grandes dosis, *whisky*, bismuto, carbón vegetal



Figura 2. Foto de Anna Bixby hacia el final de su vida. Tomado de Gale⁽¹⁰⁾.

y tintura de lobelia, bicarbonato sódico y potásico^(2,12). La lobelia la emplearon nativos americanos con fines medicinales y ceremoniales. En particular, la fumaban y la quemaban para inducir el vómito, combatir síntomas respiratorios y musculares.

Posiblemente, la MS incluso afectó a muchos soldados durante la Guerra Civil Americana (1861-1865), se dice que Lincoln destituyó al general G.B. McClellan, pues tenía soldados “lentos”.

Después de la Guerra Civil Americana, se publicaron en prensa argumentaciones de que era la planta *E. ageratooides* (Jerry, 1867), o bien microorganismos asociados al suministro del agua (Sager, 1876; Gardner, “*Bacilla subtilissima*” en 1880). Hubo numerosas publicaciones⁽¹⁻³⁾ que señalaban posibles causas de la MS: Moseley (1906, 1909, 1917), Clay (1914), Marsh y Clawson (1917), Curtis y Wolf (1917) y Sackett (1919)^(2,3,12). Se vio que en el hombre la enfermedad puede aparecer incluso si ingiere directamente las hojas o los tallos de la misma.

Por otro lado, la incidencia de la enfermedad parecía estar bajando sin saberse la causa. Probablemente, era que los bosques se acotaban y los terrenos se vallaban, lo cual controlaba el pasto del ganado.

Por fin, en 1928, se estableció con certeza en la literatura médica que la planta serpentaria blanca, *Ageratina altissima*, tenía un tóxico que era la causa de la enfermedad de la leche. En ese año, Couch JF^(2,3) informó del aislamiento de tres sustancias de la planta: un aceite volátil y un ácido resínico que no producen temblores, y un líquido aceitoso tóxico (un “ricino”) con las características de un alcohol secundario que sí provoca temblores. A esta última, la denominó *tremetol* (o tremetona). Se sabe que el tremetol actúa inhibiendo el ciclo de Krebs, disminuye el metabolismo del ácido láctico, con lo que determina acidosis y cetonemia. La toxicidad puede ser mortal, en semanas en las vacas y en días en caballos.

Incluso todavía en los años 1937-1938, se produjeron 21 casos en Illinois, con una mortalidad del 10 %.

La obra definitiva sobre la enfermedad de la leche no se publicó hasta 1941: Moseley fue el principal defensor de la teoría del envenenamiento por *Ageratina* y estableció la dosis tóxica en experimentos con animales^(2,3). Había estudiado a un ternero y a dos reses alimentándolos con la planta y a un cerdo dándole un extracto fluido de raíz de la serpentaria blanca. Las reses precisan un consumo de

la planta en un cierto porcentaje de su peso corporal, de 1 al 10 %. Si bien hay familias de *Ageratina* que son más tóxicas que otras⁽¹⁴⁾.

No fue hasta el cuidadoso trabajo de Hartmann et al, en 1963, cuando se reconoció plenamente la importancia y gravedad de la acidosis que acompaña a la enfermedad de la leche^(2,3,15). La degeneración grasa del hígado es la lesión anatómica más prominente.

Afectación pediátrica de la MS, familiar y social

La MS es una enfermedad caracterizada también por la falta de registros de datos epidemiológicos y de afectación de la población. Claro que afectaba a niños. Hay casos en prensa. Los niños también morían, como el caso de tres años de edad descrito en 1946 en el *Health Bolletín*, que murió en el *Grace Hospital, Banner Elk*, de Carolina del Norte⁽¹⁶⁾. Entonces ya se sabía la causa de la enfermedad y el riesgo del pasto no controlado de los animales.

Esta enfermedad cita mucho la muerte de la madre de Lincoln; pero apenas se ha examinado la enfermedad generalizada como una pandemia rural. La historia tiene pendiente valorar los efectos sobre los que sufrieron el terror y cómo afectó al paisaje, la gente, el medio ambiente y a los gobiernos⁽¹⁷⁾.

Los estudios históricos actuales, concretamente la nueva historia social, desde abajo hacia arriba, se suma a la visión tradicional desde la élite hacia abajo. En el siglo XXI, los historiadores han incorporado aún más aspectos sociológicos y antropológicos en sus obras, incluyendo temas como la cultura y las normas sociales, para ofrecer una nueva perspectiva de la historia. La historia no puede olvidar los cambios sociales, el protagonismo de la mujer, de la infancia, los movimientos por los derechos civiles, la historia afroamericana, de los nativos americanos, los más desfavorecidos en el orden social y económico, etc.

Actualidad de la MS

Las prácticas actuales de cría de animales suelen controlar los pastos y la alimentación del ganado. La puesta en común de muchos productores reduce el riesgo de que el tremetol esté en cantidades peligrosas. El tóxico no se inactiva con la pasteurización, ni con la congelación ni el secado de la planta.

Hay más riesgo si la fuente es una única vaca o un rebaño pequeño, que haya podido alimentarse con la planta *white snakeroot*. Hay casos en ganado, hasta recientemente⁽¹⁸⁾. No hay cura, pero sí tratamiento de soporte.

La *Ageratina altissima* es una hierba perenne, que florece en otoño, crece alta, hasta un metro y medio (Fig. 3). Es nativa del centro de los EE.UU., también de Canadá. Se encuentra en el valle del río Ohio y en la cuenca atlántica de Norteamérica, en bosques y matorrales y, también, en zonas sombrías con el suelo desnudo, y puede estar entre la maleza y en los setos. Se adapta a diferentes condiciones de cultivo.

La mayor incidencia de la “enfermedad de la leche”, era en los años de sequía, cuando las vacas salían de sus pastos para buscar otro forraje. A medida que se talaron más los bosques o que se vallaban las granjas, la incidencia disminuyó rápidamente.

También se encontró en EE.UU. la MS o “temblores” producido por el tremetol en ganado que pasta otra planta: la “vara de oro sin rayas” (*Haplopappus heterophyllus*), rosea o “hierba de Jimmy” (*Notholaena sinuate*) y el laurel de montaña occidental (*Sophora*

secundiflora), un arbusto perenne, erecto, tupido y no ramificado, alto. Crece en los pastizales secos desde el sur de Colorado hasta Texas, Nuevo México y Arizona, especialmente en los valles de los ríos y a lo largo de las zonas de drenaje. La mayoría de estas plantas se encuentran en el sur y suroeste de EE.UU. El envenenamiento es más común a finales del otoño y en invierno, especialmente después de las nevadas que cubren otros forrajes. Puede producir una enfermedad de “temblores” en el ganado y de MS en personas que ingieran leche con el tóxico^(6,7).

No existen pruebas diagnósticas de rutina específicas para el tremetol. El diagnóstico se basa en los signos clínicos, la presencia de la planta en el heno o los pastos, la elevación de las enzimas musculares (CK, LDH y AST), la evidencia histológica de degeneración del músculo cardíaco y/o esquelético, más el diagnóstico de exclusión de otras causas. El contenido del rumen o del estómago puede presentarse para la identificación microscópica de las hojas de *White Snakeroot*. Las lesiones macroscópicas asociadas a la raíz blanca y otras miopatías tóxicas no suelen ser llamativas, y puede ser difícil distinguirlas microscópicamente de las miopatías agudas nutricionales o por esfuerzo. El diagnóstico diferencial incluye: botulismo, intoxicación por organofosforados, miopatías nutricionales o por esfuerzo, otras miopatías tóxicas, rabia y obstrucción esofágica en caballos, incluso la “enfermedad de las vacas locas” o encefalopatía bovina espongiiforme.

La misteriosa enfermedad del ganado de Pictou (Canadá, finales del XIX)

Como ejemplo de las dificultades en el estudio de las enfermedades que enlazan la medicina y la veterinaria, citamos también una misteriosa enfermedad similar a la MS, que a finales del siglo XIX y durante décadas, afectó al ganado vacuno de un condado de Canadá, el condado de Pictou, en la costa Northumberland de la península de Nueva Escocia, en la costa atlántica⁽¹⁹⁾.

Los animales de esta localidad de Canadá, en centenares de casos desde 1850, particularmente el ganado vacuno, manifestaba: depresión, emaciación, reducción de la producción de leche, y de sabor



Figura 3. *Ageratina altissima*. CC BY-SA 3.0 (Wikipedia Creative Commons).

amargo, diarrea y signos nerviosos terminales, con mortalidad al mes de iniciarse las manifestaciones clínicas. Sobre la enfermedad de Pictou algunos ganaderos, desde 1881, pensaban que aparecía tras la introducción en la zona de la mala hierba *Senecio jacobaea*. Esta enfermedad fue estudiada por William Osler, en 1882, que fue requerido para ello, pero no pudo llegar a conclusiones precisas^(19,20). Luego se demostró que utilizando su mismo tipo de estudios, pero con más número de vacas, con programas de alimentación más específicos se podía encontrar la causa de la enfermedad. Se precisó una investigación de 2 años realizada en 1904, por W.H. Pethick, veterinario especializado en patología, para demostrar de forma concluyente, que las vacas morían de cirrosis del hígado, resultado de una toxina por ingesta de *Artemisa tansy ragwort*, *Senecio jacobaea*, una planta conocida como “Hierba de Santiago” en España. Esta artemisa causa hepatitis, por intoxicación por alcaloides de la piro-lizidina, para derivar en cirrosis; pero algunos autores inicialmente plantearon la suposición errónea de una causa infecciosa. Esto hasta que se demostró que haciendo tratamiento de esta mala hierba y de los pastos, se evitaba la aparición de nuevos casos (1911). En esa época del XIX-XX, se producía la revolución microbiológica en la ciencia, en la que las bacterias resultaban mostrarse causantes de numerosas enfermedades humanas y animales. Incluso quizá todavía, hay actualmente una cierta “bacteriomanía”, que atribuye casi todas las enfermedades a organismos infecciosos.

Epílogo

En el conocimiento de la MS interfirieron supersticiones, misterios, creencias, ignorancia, las luchas y penurias de los entonces colonos del Medio Oeste americano y sus escasos médicos^(1-3,12). Muchos factores intervinieron en el retraso en casi 100 años para que la profesión médica encontrara y aceptara la causa de la enfermedad de la leche, entre estos factores están:

- La variabilidad de la presentación: la aparición de la MS era esporádica, a lo largo del año y según las localidades. Existen numerosas especies de *white snakeroot*, similares en apariencia, pero que varían enormemente en toxicidad.
- El desprecio por las opiniones de las personas no profesionales de la medicina, granjeros o sanadores locales, incluido mujeres rurales, a pesar de ser excelentes observadores. Médicos, como Daniel Drake, eran tenidos en consideración, sin dudarse de sus opiniones.
- La naturaleza de las opiniones estaba (todavía lo está, quizá menos) muy influida por las modas médicas de la época: la creencia generalizada a principios del XIX en los miasmas, el envenenamiento por arsénico. No era fácil distinguir entre intoxicación e infección. Había otras epidemias que coincidían en algunos síntomas, además de en la época y en el lugar.
- En ocasiones, la raíz de serpentaria blanca estaba infectada con un bacilo, que también se encuentra en algunas personas con la enfermedad de la leche. Aunque el bacilo no era patógeno, durante un tiempo algunos creyeron que era la causa de la MS.
- La formación inadecuada en el método científico, en la observación, de los médicos, cuando los había localmente. Faltaba una adecuada comunicación médica (revistas, reuniones médicas especialmente en las zonas rurales). Como la enfermedad se limitaba al Medio Oeste, Alto Sur, el Oeste de EE.UU. y no ocurría en Europa, muchos médicos influyentes del Este creían que ni siquiera existía como entidad nosológica.

Conocer el devenir histórico de la “enfermedad de la leche” nos puede aportar muchas enseñanzas en metodología de la investigación científica y también en la investigación histórica, así como en la visibilidad de la mujer y de personas no médicas en la participación en los avances médicos, veterinarios y sanitarios en general.

Bibliografía

1. Stenn F. The pioner History of milk sickness. *Ann Med History*. 1937; 9: 23-9.
2. Snively WD, Furbee L. Discoverer of the cause of Milk Sickness. *JAMA*. 1966; 196: 103-8.
3. Furbee L, Snively WD. Milk Sickness, 1811-1966: A Bibliography. *J History Med Allied Sci*. 1968; 23: 276-85.
4. Beeson PB. Some diseases that have disappeared. *Am J Med*. 1980; 68: 806-11.
5. Fischer WJ, Schilter B, Tritscher AM, Stadler RH. Contaminants of milk and dairy products: contamination resulting from farm and dairy practices. En: *Reference Module in Food Sciences*. Elsevier; 2015. p. 1-13. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-08-100596-5.00698-3>.
6. Bryan FL. Epidemiology of milk-borne diseases. *J Food Protect*. 1983; 46: 637-49.
7. Panter KE, James LF. Natural plant toxicants in milk; a review. *J Anim Sci*. 1990; 68: 892-904.
8. Bailey L (Anna-Jonesboro Community High School). Dr. Anna and the Fight for the Milksick. *Illinois History: A Magazine for Young People*. 1996. ISSN 0019-2058. Archivado desde el original el 6 de octubre de 2008, en *Illinois Periodicals Online*.
9. Anonymous. Disease in Ohio, Ascribed to Some Deleterious Quality in Milk of Cows. *Med Repository*. 1881; 3: 92-4. Citado en Furbee y en Stenn.
10. Gale N. Anna Pierce Hobbs Bixby (1812-1873) was a midwife, frontier doctor, dentist, herbologist, and scientist in southern Illinois. 2019. Disponible en: <https://drloihjournal.blogspot.com/2019/03/anna-pierce-hobbs-bixby-doctor-scientist-southern-illinois-legend-ghost.html>.
11. Anonymous-Editorial. Milk sickness: a retrospect. *JAMA*. 1945; 128: 734-5.
12. Niederhofer RE. The Milk Sickness, Drake on medical interpretation. *JAMA*. 1985; 254: 2123-5.
13. Alaspa B. *Forgotten tales of Illinois*. 2009. Ed The History Press, Charleston. EE.UU. ISBN: 978.1.62584.295.4. Disponible en: <https://t.ly/iPbN>.
14. Lee ST, Davis TZ, Gardner DR, Colegate SM, Cook D, Green BT, et al. Tremetone and structurally related compounds in White Snakeroot (*Ageratina altissima*): A plant associated with trembles and Milk Sickness. *J. Agric. Food Chem*. 2010; 58: 8560-5.
15. Hartmann AF, Hartmann AF Jr, Purkerson ML, Wesley ME. Tremetol poisoning-not yet extinct. *J Am Med Assoc*. 1963; 185: 706-9.
16. McGuire BB. Child diez of milk sick poisoning. *Health Bull*. 1946; 61: 7-8.
17. Hill TN. The american plague: milk sickness and the Trans-Appalachian West, 1810-1930. Tesis Master of Art. Southern Illinois University. 2014. Disponible en: <https://opensiuc.lib.siu.edu/theses/1567/>.
18. Olson CT, Keller WC, Gerken DF, Reed SM. Suspected tremetol poisoning in horses. *J Am Vet Med Assoc*. 1984; 185: 1001-3.
19. Derbyshire JB. The enigma of Pictou cattle disease. *CVJ*. 2013; 51: 1291-4.
20. Cameron IA. Dr William Osler and the Pictou County cattle Disease. *Canad Fam Physc*. 2013; 59: 1095-7.

Representación del niño en la pintura española



J. Fleta Zaragoza

Sociedad Española de Pediatría
Extrahospitalaria y Atención Primaria
Facultad de Ciencias de la Salud.
Universidad de Zaragoza

Bernardino Montañés y su pintura religiosa

Montañés fue pintor, profesor y coleccionista. Estudió Bellas Artes en Zaragoza y Madrid. En 1848, el gobierno de Isabel II le beca para completar su formación artística en Roma. Su obra ha sido considerada como ecléctica, al combinar las corrientes del neoclasicismo con el rococó. Gran parte de su producción artística fueron retratos y pinturas religiosas, siendo muy solicitado por la sociedad española de su tiempo.

Vida, obra y estilo

Bernardino Montañés Pérez nació en Zaragoza en 1825 y falleció en la misma ciudad en 1893. Nieto de defensores de Los Sitios, vio la luz en la misma calle y en la casa contigua a la que ocupó en otro tiempo la familia Goya, durante la infancia del pequeño Francisco. Muy pronto el joven Montañés se convirtió en el alumno más destacado de la Academia de Bellas Artes de San Luis y obtuvo sus primeros triunfos en los certámenes de pintura convocados por el Liceo Artístico y Literario local y por la propia Academia, desde 1840 a 1845.

En 1846, se trasladó a Madrid e ingresó en la Academia de Bellas Artes de San Fernando. Allí disfrutó de la protección de sus influyentes paisanos, el pintor y erudito oscense Valentín Carderera y Marcial Antonio López, secretario de la Academia. Sus progresos académicos le ganaron el respeto y el afecto de su maestro Federico de Madrazo, quien le ofreció su tutela personal, que se consolidó con el tiempo en una fecunda amistad.

En 1848, viajó a Italia y allí permaneció por espacio de cuatro años. Durante su etapa romana, Montañés recibió el fuerte influjo del romanticismo de corte espiritual de los nazarenos alemanes, que se aglutinaban en torno al liderazgo del carismático Overbeck (1789-1869). Como ellos, Montañés echó la mirada hacia atrás para reencontrarse con el fervor medieval de los pintores italianos del *Trecento* y *Quattrocento* y con la obra de Rafael. La influencia de este grupo y su estética tuvo un gran peso, a partir de entonces, en su producción pictórica religiosa.

A su regreso a Madrid, se incorporó como profesor en la Escuela de la Academia de San Fernando, trabajando junto a

su maestro, Federico de Madrazo, y orientando la formación de una importante generación de artistas, de la que formaron parte, entre otros, Rosales y Unceta. Durante este período, realizó hasta cinco retratos históricos para la *Serie Cronológica de los Reyes de España*. En esta época, su gran pintura de historia sagrada *Saúl en la cueva de la pitonisa*, formó parte de la selección de la pintura contemporánea española en las exposiciones universales de París (1855), Londres (1862) y Dublín (1866), lo que puede dar idea de la excelente acogida que tuvo entre la crítica de su tiempo.

En 1856, tras obtener una Mención Honorífica, esta vez en la primera Exposición Nacional de Bellas Artes, regresó a Zaragoza para establecerse definitivamente y hacerse cargo de sus ancianos padres. Se incorporó a la plantilla docente de la Academia de Bellas Artes, en la que, con el tiempo, llegó además a desempeñar los puestos de secretario y director. Su sensibilidad hacia la conservación del patrimonio histórico-artístico le llevó a formar parte de la Comisión de Monumentos Históricos y Artísticos de la provincia de Zaragoza y a desempeñar el cargo de conservador del Museo de Zaragoza entre los años 1869 y 1888.

Esa misma inclinación hacia el patrimonio artístico y, en particular, su admiración por la obra de Francisco de Goya, propició que adquiriese a través de Federico de Madrazo un lote de cuarenta dibujos del maestro de Fuentodos, correspondientes a sus últimos años en Burdeos. En la actualidad, se conserva en el Museo del *Hermitage* de San Petersburgo.

Dibujante de una limpieza y precisión fuera de lo común, firmó alrededor de ciento cincuenta retratos, que hoy constituyen el mejor retrato colectivo de aquella sociedad zaragozana del ochocientos: personajes nobiliarios, eclesiásticos, burgueses, políticos, escritores y artistas. Por último, como a Goya, a Montañés también le cupo el honor de dirigir un proyecto de decoración pictórica para la recién construida cúpula mayor de la Basílica de Nuestra Señora del Pilar en Zaragoza. Entre 1867 y 1872, pintó alrededor de seis obras, entre las que destaca la *Coronación de la Virgen*. Para ello coordinó a un equipo de pintores aragoneses, integrado por Mariano Pescador, Marcelino Unceta, León Abadías y Francisco Lana.



Figura 1.
Ángel de la Guarda.

Los niños en su pintura

Montañés representó niños y adolescentes en sus pinturas religiosas, en forma de ángeles, niño Jesús y virgen María, preferentemente. Así mismo realizó abundantes retratos de niños de familias nobles y de la realeza.

El cuadro *Ángel de la Guarda* es una escena representada por muchos pintores, como Murillo o Goya, incluso es motivo para algunos de los pintores actuales. En esta ocasión aparece el Ángel de pie y descalzo, blandiendo una espada con su mano derecha, y preparado para repeler cualquier accidente o enfermedad que pueda afectar al pequeño que le acompaña. En este caso, le protege contra un dragón que aparece al pie del cuadro. Es posible, por la tipología que muestra, que se trate de un arcángel: grandes alas, parcialmente despegadas, un vestido largo de color rojo, cinturón y una cruz en el pecho. El vestido está parcialmente cubierto por un manto de color blanco. Las facciones de la cara son correctas, mantiene la mirada hacia el suelo y lleva melena rubia.

El niño puede tener unos diez años de edad, está de pie, apoyado sobre una nube y mirando al ángel. Va descalzo, con un vestido corto de color rojo, que le llega hasta el muslo y con sus brazos y manos está rogando al ángel que lo proteja del monstruo. Lleva una cinta blanca que rodea su cuerpo y una cabellera de pelo moreno. Los detalles de sus extremidades y de su cabeza son normales. Fondos de color negro. Se trata de un óleo sobre cartón de 23 por 17 cm, fechado en 1849 (Fig. 1).

La escena con Caín y Abel ha sido representada por multitud de pintores de todas las épocas, como Rubens y Goya. No obstante, representar a Abel en solitario no es tan frecuente. En este caso, *Abel ofreciendo un sacrificio*, solo aparece el hermano de Caín. Se trata de una escena rural en la que aparece la figura de Abel, un altar de piedras y sobre él un cordero vivo. Tras Abel y en el suelo, hay un fajo de leña. La escena se sitúa en el campo, ciertamente árido, con algún

arbusto y un árbol en la lejanía. En los planos posteriores se aprecian unas rocas y celajes azulados.

La figura de Abel representa a un niño de no más de 15 años. Está de pie en una postura dinámica, clamando al cielo y ofreciendo a Dios un cordero en sacrificio. Está desnudo y solo lleva una piel como único vestido para cubrirle la pelvis y la espalda. Sus rasgos anatómicos y proporciones están muy equilibrados y su cara con detalles normales y armónicos. Cabello rubio y corto. Mientras que con una mano ofrece a Dios el sacrificio, con la otra sostiene un bastón. Sentido de la perspectiva correcto. Colores marrones preferentemente, con azules, verdes y blancos. La obra está en reparación en este momento. Se trata de un óleo sobre lienzo, mide 20 por 16,5 cm y está fechado en Roma en 1850 (Fig. 2).

Virgen con ángeles es un cuadro en el que aparecen la Virgen y varios personajes adultos, posiblemente todos mujeres y ángeles. La Virgen está entronizada y ocupa gran parte de la obra. La imagen mira al frente y lleva las manos en actitud de rezo, con pelo largo y rubio y coronada. Va cubierta con un manto azul, que casi oculta su vestido de color rojo. Los detalles anatómicos parecen normales. A su lado, tanto a la izquierda como a la derecha, aparecen varias mujeres que quizá representen otras santas y ángeles adultos alados. Portan unas cintas cuya leyenda no podemos leer. En la parte superior del cuadro y en un plano posterior, aparecen las cabezas de diez ángeles alados que sobrevuelan a la virgen; por sus características no deben sobrepasar los dos o tres años de edad. Todos obedecen al mismo patrón estilístico, pelo corto, rubio y cabeza y cara rubicundas. Completa la composición el Espíritu Santo en forma de paloma que ilumina el cuadro. Es un óleo sobre tabla de 1861 (Fig. 3).

El Milagro de Calanda es una obra que refleja un hecho ocurrido en el pasado en la ciudad de Zaragoza. Este milagro ha sido llevado a la pintura por varios artistas desde el siglo XVII. En este cuadro, pintado por Montañés, se describe, en distintos planos y niveles, lo acontecido. En un primer plano aparece un hombre joven dormido en una cama



Figura 2.
Abel ofreciendo un sacrificio.



Figura 3. Virgen con ángeles.

apoyada en el suelo, con la pierna derecha seccionada; su cabeza la apoya sobre su mano izquierda. Un ángel coge su pierna con las manos y trata de colocar la extremidad uniendo los extremos de la misma. Otro ángel, a la derecha, parece que vigila el estado del paciente. Ambos ángeles portan vestidos largos y uno de ellos complementa su indumentaria con unas cintas blancas. Las proporciones son armónicas y los detalles de las caras son correctos.

En un plano superior y sobre una nube, aparece la Virgen del Pilar, de la que emana un halo de luz, con su correspondiente columna y, a ambos lados del pilar, hay dos ángeles, en este caso, dos niños de cuerpo entero y desnudos, de una edad aproximada de cinco o seis años. Solo se cubren con un tul para ocultar los genitales. Ambos ángeles, de rodillas, dirigen sus manos hacia la imagen de la Virgen. Por fin, en otro nivel superior, hay cuatro ángeles alados, dos a cada lado, a los cuales solo se les ve la cabeza. Fondos negros, marrones, azules y blancos. Se trata de un óleo sobre lienzo.

Dentro del templo del Pilar de Zaragoza hay tres cuadros que hacen referencia a este hecho. El primero, realizado para conmemorar las bodas de oro de la Asociación de Caballeros de Ntra. Sra. del Pilar, es un gran mural con la representación del *Milagro de Calanda*, junto a la sacristía Mayor, obra de Ramón Stolz Viciano, de 1952. El segundo, representando el mismo motivo, está ubicado en la capilla de Santa Ana, y es obra de Isabel Guerra, de 1996. Existe otro cuadro al óleo sobre tabla bajo el cuadro mural, de menor tamaño y de autor desconocido, fechado en el mismo siglo XVII (Fig. 4).

Al concluir la obra en El Pilar de Zaragoza, se solicitó a Montañés que pintara algunos cuadros para la cúpula mayor. Presentó unas seis composiciones, entre estas destaca una *Coronación de la Virgen*. En la parte superior de la obra aparece el Espíritu Santo en forma de paloma, desde donde se irradia una potente luz hacia la Virgen. A su alrededor aparecen las cabezas de doce ángeles.

El centro del cuadro lo ocupa la Virgen María que está de pie, con los brazos extendidos y mirando hacia el cielo. Va coronada de estrellas y, sobre ella y a ambos lados, aparecen Dios Padre y su hijo Jesús, que sostienen una corona que van a colocar en la cabeza de la Virgen. Impresiona la majestuosidad de ambas figuras que van coronadas y permanecen sentadas sobre nubes. Tras la virgen, aparecen cinco ángeles parcialmente cubiertos por otras nubes y, en un plano posterior, se puede ver la imagen de un templo.

En la parte inferior de la imagen, aparecen seis ángeles adolescentes arrodillados con largas vestiduras, coronas y alas. Por su aspecto pueden corresponder a varias clases de coros, como simples ángeles, arcángeles o potestades. Adoptan una actitud de sometimiento y, a la vez, de adoración hacia las figuras santas celestiales. La anatomía de las imágenes es correcta, así como las proporciones corporales de cada una de las figuras. Estructura triangular y luz frontal. Otros pintores, de la categoría de Rafael Sanzio, El Greco, Rubens y Velázquez, han pintado escenas sobre la coronación de la Virgen María (Fig. 5).

La *Natividad de la Virgen* es un cuadro muy similar a otros muchos representados con el mismo motivo en la iconografía religiosa. Algunos pintores como Pantoja de la Cruz, Zurbarán, Jusepe Leonardo, Murillo y Luca Giordano, representaron esta escena con mucho acierto. En este caso se trata de una obra en la que aparecen varios personajes adultos, la Virgen niña y varios ángeles. La escena central la ocupa una mujer con la recién nacida en brazos. La mujer está sentada y sostiene en su regazo a la niña, que solo está cubierta en su



Figura 4.
El Milagro
de Calanda.



Figura 5.
Coronación de la Virgen.

zona pélvica y muslos, con una tela blanca. La Virgen está coronada y extiende sus brazos, mientras dirige la mirada hacia las personas que la cuidan.

San Joaquín, de pie, mira con emoción a la niña y extiende sus manos como si quisiera protegerla. Lleva bastón, lengua barba, pañuelo en la cabeza y corona. En primer plano y mirando a la pequeña, hay dos mujeres arrodilladas que la atienden: una lleva una manta para tapar a la niña y otra está preparando la cuna. Al fondo aparece Santa Ana en cama, recuperándose del parto, lleva la cabeza cubierta y también está coronada. A su lado otra mujer le ofrece un vaso de agua.

La parte superior del cuadro la ocupan dos ángeles de cuerpo entero y alados que flotan sobre las nubes, y cuatro ángeles, más pequeños, de cuerpo entero y desnudos. Dos de ellos le arrojan flores y otro porta una corona. En el cénit de la composición, el pintor ha representado el Espíritu Santo, en forma de paloma que emite una potente luz hacia la escena principal.



Figura 6.
Natividad de la Virgen.

Todo se desarrolla en una estancia muy bien acondicionada, con columnas y cortinas, lámparas y mesa. En el suelo, embaldosado, una olla y un costurero. Todos los personajes adultos obedecen al mismo patrón anatómico y sus manos están perfectamente representadas, al igual que las proporciones corporales de los ángeles. Los colores son muy variados: cálidos y fríos, destacando los rojos, rosas, azules, amarillos y grises. La obra fue encargada para la iglesia de la Natividad de la Virgen en Monreal del Campo (Teruel). Es un óleo sobre tabla (Fig. 6).

Bibliografía

- Hernández JA. Bernardino Montañés Pérez. Real Academia de la Historia. Consultado en abril de 2022. Disponible en: <http://dbe.rah.es/biografias/67339/bernardino-montanes-perez>.
- Guatas M. Goya en los pintores aragoneses. En: Artistas aragoneses. Desde Goya a nuestros días. Ayuntamiento. Zaragoza. 1991.
- Lorente JP. La Academia de Bellas Artes de San Luis y los pintores de Zaragoza en el siglo XIX. Artigrama. 1991-1992; 8-9: 405-34.
- García Loranca A, García Rama JR. Montañés Pérez, Bernardino. En: Pintores del siglo XIX en Aragón, La Rioja y Guadalajara. Ibercaja. Zaragoza. 1992.



Cuestionario de Acreditación

Los Cuestionarios de Acreditación de los temas de FC se pueden realizar en "on line" a través de la web:

www.sepeap.org y www.pediatriaintegral.es. Para conseguir la acreditación de formación continuada del sistema de acreditación de los profesionales sanitarios de carácter único para todo el sistema nacional de salud, deberá contestar correctamente al 85% de las preguntas. Se podrán realizar los cuestionarios de acreditación de los diferentes números de la revista durante el periodo señalado en el cuestionario "on-line".



Actualización bibliográfica

Dermatitis alérgica de contacto por antisépticos que contienen clorhexidina y sus excipientes en niños

Kefala K, Ponvert C. Allergic contact dermatitis to chlorhexidine-containing antiseptics and their excipients in children: A series of six cases. *Pediatr Dermatol.* 2023; 40: 151-3. Disponible en: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/pde.15127?saml_referrer

La dermatitis de contacto alérgica (DCA) a los antisépticos tópicos, a menudo no se reconoce en los niños y, rara vez, se informa en este grupo etario. Se presentan los casos de seis niños (1-16,5 años) con dermatitis de contacto alérgica a ingredientes comúnmente contenidos en productos antisépticos y cosméticos comerciales. Se realizaron pruebas de parche (TP) con: digluconato de clorhexidina al 0,5 %, cloruro de benzalconio al 0,1 %, alcohol bencílico al 10 %, 5 % y 1 %, en seis niños con reacciones de contacto graves a antisépticos a base de clorhexidina (Biseptine®) y cosméticos.

Dos chicas de 16 años (pacientes 1 y 2) desarrollaron un eccema grave de manos durante su formación en una escuela de peluquería, a pesar de utilizar guantes sin látex para lavar y teñir el cabello. Ambas chicas utilizaban una solución antiséptica para la aplicación en las manos que contenía clorhexidina, alcohol bencílico y cloruro de benzalconio, todos los días antes de ponerse los guantes.

Tres niños (pacientes 3, 4 y 5) habían recibido cuidado neonatal del cordón umbilical con antisépticos que contenían clorhexidina. Posteriormente, desarrollaron reacciones a este desinfectante (paciente 3) y a aplicaciones cosméticas que contenían clorhexidina y benzoato de bencilo (pacientes 4 y 5). El paciente 6 también estuvo expuesto a un antiséptico que contenía clorhexidina para el cuidado del cordón umbilical cuando era un recién nacido y, posteriormente, desarrolló varias reacciones de gravedad creciente a los antisépticos que contenían clorhexidina. La evitación de desinfectantes y cosméticos que contienen agentes sensibilizantes se asoció con la remisión de los síntomas en todos los niños.

Desde el inicio de la reciente pandemia de COVID-19, existe una mayor atención a las medidas de control de infecciones con clorhexidina como antiséptico ampliamente utilizado. Dado que la dermatitis de contacto alérgica relacionada con clorhexidina sigue siendo muy rara, a pesar de su uso generalizado, la dermatitis a menudo no se diagnostica y se confunde con otras enfermedades de la piel. El diagnóstico de la dermatitis de contacto alérgica se basa en pruebas cutáneas de lectura tardía (generalmente TP) y en pruebas de aplicación abierta (repetidas), cuando los resultados de las TP son difíciles de interpretar y/o cuando las sustancias a probar son complejas. Los niños de nuestro estudio refirieron reacciones graves y persistentes (edema facial, eczema grave), muchas veces sin respuesta a corticoides tópicos y emolientes cutáneos.

Se identificaron a seis niños que sufrían de DCA a desinfectantes que contenían clorhexidina. Las pruebas de parche confirmaron alergia a la clorhexidina en 5 niños, al cloruro de benzalconio en 6 y al alcohol bencílico en 4, en consonancia con los resultados de otros estudios que muestran que los pacientes con alergia a la clorhexidina, a menudo también, están sensibilizados a los excipientes contenidos en productos a base de clorhexidina.

La prueba del parche juega un papel importante en el diagnóstico de la alergia de contacto a los componentes de los desinfectantes para la piel, incluso en niños pequeños. Las respuestas persistentes al TP también pueden reflejar la gravedad de la alergia. Las respuestas de la prueba del parche a la clorhexidina, el alcohol bencílico y el cloruro de benzalconio variaron de un niño a otro, pero la mayoría de los niños estaban sensibilizados al menos a dos componentes. En varios de los casos, la exposición se había producido inicialmente en el período neonatal, pero el diagnóstico se produjo solo después de múltiples reacciones de gravedad creciente.

La exposición frecuente a productos para el cuidado de la piel y el cabello brinda la oportunidad de sensibilizarse a los antisépticos y otros ingredientes. La dermatitis de contacto relacionada con el trabajo es particularmente común entre los peluqueros y, a menudo, no responde a los emolientes y los corticosteroides tópicos. Además de su presencia en los desinfectantes para manos, la clorhexidina y el alcohol bencílico se identifican comúnmente en champús y tintes para el cabello.

En conclusión, se debe considerar la alergia de contacto a la clorhexidina, el alcohol bencílico y el cloruro de benzalconio en niños con eczema grave. La prueba del parche sigue siendo el método diagnóstico de elección. Es probable que el alcohol bencílico al 1 % sea adecuado para las pruebas de parche en niños muy pequeños. El diagnóstico precoz de la alergia a la clorhexidina y los agentes sensibilizantes asociados es crucial para evitar la perpetuación y el empeoramiento de la dermatitis de contacto alérgica a estas sustancias en los niños.

Javier López Ávila
*Urgencias de Pediatría del Hospital
Universitario de Salamanca y Grupo de trabajo de
Actualizaciones Bibliográficas de SEPEAP*



Actualización bibliográfica

¿Es segura la provocación oral directa en niños con reacciones leves de hipersensibilidad a betalactámicos?

Pachasidchai C, Suksawat Y, Yooma P, Kiewngam P, Jotikasthira W, Sawatchai A, et al. Safety of direct oral provocation in children with mild beta-lactam hypersensitivity reactions. *Pediatr Allergy Immunol.* 2023; 34: e13927. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/pai.13927?af=R>

Los betalactámicos (BL) son los principales presuntos culpables de la hipersensibilidad a los medicamentos en los niños. Sin embargo, hay estudios previos que demostraron que el 90 % de los niños pueden pasar con éxito la provocación oral con BL.

Por lo tanto, el propósito de este estudio fue determinar si la provocación oral directa, sin pruebas cutáneas previas, es segura en niños de bajo riesgo que tienen sospecha de alergia a BL. Este estudio prospectivo se realizó de enero de 2021 a abril de 2022. Los criterios de inclusión fueron niños de 4 a 18 años, con reacciones de hipersensibilidad a BL orales notificadas en hospitales de atención terciaria.

El estudio evaluó a 154 niños que habían tenido una reacción alérgica leve a los betalactámicos en el pasado y que se sometieron a una provocación oral directa bajo supervisión médica. La mediana de edad de los participantes fue de 11 años. La edad de notificación de alergia a BL fue de 3,4 años. El 54,5 % eran del sexo masculino y el 36,4 % presentaba enfermedad alérgica. De los 154 niños, 122 pacientes (79,2 %) tenían alergia a la penicilina y 32 pacientes (20,8 %) tenían alergia a las cefalosporinas. Los dos primeros fármacos culpables más comunes fueron amoxicilina (45,5 %) y amoxicilina con ácido clavulánico (22,1 %). Con respecto a las reacciones a los medicamentos, 18 (11,7 %) niños informaron reacciones que ocurrieron dentro de las 6 primeras horas, mientras que

113 (73,4 %) niños informaron reacciones tardías 6 horas después de tomar el medicamento, y 23 (14,9 %) niños no recordaron el momento del inicio de las reacciones. Se realizó una provocación oral directa de 5 días, siguiendo las recomendaciones de la *European Network on Drug Allergy*, sin pruebas cutáneas previas realizadas por un médico con formación en reanimación.

En cuanto a los resultados de la provocación oral directa, tres niños (1,9 %) dieron positivo a la provocación oral directa con amoxicilina y desarrollaron reacciones el primer día. Todas las reacciones se resolvieron con una dosis de antihistamínico oral, y ninguno de los pacientes desarrolló síntomas graves o anafilaxia.

Aunque este estudio tiene algunas limitaciones, como el sesgo de recuerdo, es importante porque las reacciones de hipersensibilidad a los betalactámicos son comunes en niños y pueden llevar a la prescripción innecesaria de otros antibióticos que pueden no ser tan efectivos. La provocación oral directa puede ser una herramienta útil para determinar si un niño es realmente alérgico a los betalactámicos y evitar el uso innecesario de otros antibióticos.

Eva Navia Rodilla Rojo

*Pediatra de Atención Primaria de Cáceres y
Grupo de trabajo de Actualizaciones
Bibliográficas de SEPEAP*

X Jornada de Avances en Vacunas de la SEPEAP 2023

El Grupo de Trabajo de Vacunas (VACAP) organizó el pasado mes de febrero la X Jornada de Avances en Vacunas de la SEPEAP, en el colegio de médicos de Badajoz.

Con el lema: “De 0 a 100 años: vacunación para toda la vida”, la jornada abarcó la vacunación desde un aspecto global más allá de la pediatría. La mayoría de las vacunas “pediátricas” lo son también del adulto, y el objetivo del grupo de trabajo para esta jornada fue repasar el impacto de la vacunación pediátrica frente a diferentes gérmenes, a la vez que se analiza la vacunación en edad adulta frente a ellos.

La jornada se inició el viernes por la tarde, con la conferencia Prandi a cargo del Dr. Martín-Torres, asesor externo del grupo de trabajo, titulada “Vacunación de 0 a 100 años”. Escuchamos conceptos tan interesantes como, por ejemplo, que la duración de la protección de la vacunación en el adolescente/adulto, está condicionada por la vacunación previa en la infancia. Por otro lado, las altas coberturas de vacunación en el adulto podrían proteger a los niños no vacunados. Todo esto nos refuerza el concepto de vacunación como un continuo a lo largo de la vida, con una repercusión que quizás sea mayor de lo esperado de las vacunaciones en edad pediátrica respecto al adulto y viceversa.

Durante la jornada del sábado, la materia impartida se dividió en bloques: el virus de varicela-zóster y de la gripe, neumococo y meningococo, la prevención en el embarazo, y la prevención desde la enfermería pediátrica, fueron los temas abordados de manera multidisciplinar por diferentes especialistas en medicina preventiva, virología, pediatría, etc.

Los conocimientos impartidos se repusieron de manera práctica por la tarde, para terminar con las novedades del calendario de inmunizaciones del Comité Asesor de Vacunas de la AEP para este 2023.

Toda la materia se ha editado en formato papel, en una monografía que se ha entregado a los asistentes, y se entregará a los socios en las diferentes reuniones presenciales que se realizan a lo largo de este 2023.

Belén Aguirrezabalaga González

Coordinadora del Grupo de Trabajo de Vacunas (VACAP)

Visita nuestra web

Director: Dr. J. López Ávila



www.sepeap.org

A través de nuestra Web puedes encontrar:

- Información de la Agencia Oficial del Medicamento.
- Criterios del Ministerio de Sanidad y Consumo sobre la valoración de méritos para la fase de selección de Facultativos Especialistas de Área.
- Puedes bajar los CD-ROM de los Congresos Nacionales de la SEPEAP.
- Puedes acceder a los resúmenes de los últimos números de *Pediatría Integral*.
- También puedes acceder a los números anteriores completos de *Pediatría Integral*.
- Información sobre Congresos.
- Informe sobre Premios y Becas.
- Puedes solicitar tu nombre de usuario para acceder a toda la información que te ofrecemos.
- Ofertas de trabajo.
- Carpeta profesional.
- A través de nuestra Web tienes un amplio campo de conexiones.

Nuestra web: www.sepeap.org ¡Te espera!

Pediatría Integral número anterior

Volumen XXVII - 2023 - Número 1

“Oftalmología”

1. Patología ocular de base genética
S. Macías Franco, P. Rozas Reyes
2. El ojo rojo en Pediatría
M.L. Puertas Ruiz-Falcó
3. Trastornos de refracción
M.I. Valls Ferrán
4. Ambliopía y estrabismo
V. Martín Gómez, J.M. Casanovas Gordó
5. Urgencias oftalmológicas
J. Peralta Calvo
6. Patología palpebral y de la vía lagrimal en la edad pediátrica
C. Cañete Campos, M. Molina Pérez

Regreso a las Bases

Detección precoz de los trastornos de refracción en Atención Primaria

J. Marès Bermúdez, D. van Esso Arbolave, A. Saiz de Marco

Temas del próximo número

Volumen XXVII - 2023 - Número 3

“Alergia (II)”

1. Tratamiento farmacológico e inmunoterapia en patología alérgica infantil
2. Urticaria y angioedema
3. Alergia a la picadura de insectos
4. Alergia a medicamentos y drogas



Cuestionario de Acreditación

Los Cuestionarios de Acreditación de los temas de FC se pueden realizar en “on line” a través de la web: www.sepeap.org y www.pediatriaintegral.es.

Para conseguir la acreditación de formación continuada del sistema de acreditación de los profesionales sanitarios de carácter único para todo el sistema nacional de salud, deberá contestar correctamente al 85% de las preguntas. Se podrán realizar los cuestionarios de acreditación de los diferentes números de la revista durante el periodo señalado en el cuestionario “on-line”.