

Alergia alimentaria no mediada por IgE

Non-IgE-mediated food allergy

María Isabel Rojo-Gutiérrez,¹ Diego Ballesteros-González,² Ana Karen Ortiz-Durán³

¹ Alergóloga e Inmunóloga clínica, Máster en Ciencias y Educación; Miembro de la Mesa Directiva de SLAAL; miembro activo del Colegio Mexicano de Inmunología Clínica y Alergia; Directora de Alergología en la Unidad Médica Zúrich, Ciudad de México.

² Médico Cirujano y Partero, Escuela Superior de Medicina, Instituto Politécnico Nacional; Alergia e inmunología clínica, Hospital Juárez de México.

³ Médico Pediatra, Hospital Juárez de México.

Recibido: 01-08-2023

Aceptado: 29-10-2023

Publicado: 31-12-2023

Correspondencia

María Isabel Rojo Gutiérrez
mi_rojo@yahoo.com

DOI: 10.29262/ram.v70i4.1338

ORCID

María Isabel Rojo Gutiérrez

0000-0003-4562-4477

Diego Ballesteros González

0000-0002-9364-6411

Ana Karen Ortiz Durán

0009-0000-7037-7928

Resumen

La alergia alimentaria es una respuesta inmunitaria a las proteínas de los alimentos. Suele afectar al 8% de los niños y al 2% de los adultos en países occidentales. La alergia alimentaria no mediada por IgE afecta, principalmente, el aparato gastrointestinal. Las alergias alimentarias gastrointestinales se clasifican, por su patogenia subyacente, en: mediadas por IgE, no mediadas por IgE, o mixtas. Los síntomas de pacientes con proctocolitis alérgica inducida por proteínas alimentarias se originan por la inflamación local del colon distal, que causa hematoquecia en neonatos. Puede afectar todo el conducto gastrointestinal y provocar síntomas de emesis intratable, con subsiguientes trastornos metabólicos y choque hipovolémico. El síndrome de enterocolitis inducida por proteínas alimentarias es una alergia no mediada por IgE que suele aparecer en la infancia, con vómito prolongado repetitivo, que inicia entre 1 a 4 horas después de la ingestión de alimentos. La manifestación en adultos suele desencadenarse por el consumo de mariscos. Las enfermedades atópicas afectan del 40-60% de los pacientes con síndrome de enterocolitis inducida por proteínas alimentarias, incluso al 40-50% de quienes padecen enteropatía y proctocolitis inducidas por proteínas alimentarias. Los probióticos (*Lactobacillus GG*) pueden aliviar los síntomas de proctocolitis alérgica inducida por proteínas alimentarias, al alterar la composición de la microbiota intestinal. El trasplante de microbiota fecal (TMF) puede cambiar la microecología intestinal de manera eficiente comparada con los alimentos o probióticos.

Palabras clave: Alergia alimentaria; Alergia alimentaria no mediada por IgE; Proctocolitis alérgica inducida por proteínas alimentarias; Hematoquecia; Probióticos; Microbiota fecal.

Abstract

Food allergy is an immune response to proteins in food. It usually affects 8% of children and 2% of adults in Western countries. Non-IgE-mediated food allergy mainly affects the gastrointestinal tract. Gastrointestinal food allergies are classified, by their underlying pathogenesis, as: IgE-mediated, non-IgE-mediated, or mixed. The symptoms of patients with food protein-induced allergic proctocolitis originate from local inflammation of the distal colon, which causes hematochezia in neonates. It can affect the entire gastrointestinal tract and cause symptoms of intractable emesis, with subsequent metabolic disorders and hypovolemic shock. Food protein-induced enterocolitis syndrome is a non-IgE-mediated allergy that usually appears in childhood, with prolonged repetitive vomiting, starting 1 to 4 hours after ingestion of food. The manifestation in adults is usually triggered by the consumption of shellfish. Atopic diseases affect 40-60% of patients with food protein-induced enterocolitis syndrome, including 40-50% of those with food protein-induced enteropathy and proctocolitis. Probiotics (*Lactobacillus GG*) can alleviate the symptoms of allergic proctocolitis induced by food proteins, by altering the composition of the intestinal microbiota. Fecal microbiota transplantation (FMT) can change intestinal microecology efficiently compared to food or probiotics.

Key words: Food allergy; Non-IgE-mediated food allergy; Allergic proctocolitis induced by food proteins; hematochezia; Probiotics; Fecal microbiota.

La alergia alimentaria es una respuesta inmunitaria a las proteínas de los alimentos. Suele afectar al 8% de los niños y al 2% de los adultos en países occidentales, y su prevalencia parece estar aumentando, al igual que todas las enfermedades alérgicas.¹

Las alergias alimentarias no mediadas por IgE afectan principalmente el aparato gastrointestinal.² La genética predispone a la alergia alimentaria, pero no pueden explicar el aumento de la prevalencia, por lo que el microbioma se relaciona cada vez más.³

Las alergias alimentarias gastrointestinales se clasifican por su patogenia subyacente: mediadas por IgE, no mediadas por IgE, o mixtas.⁴ **Figuras 1 y 2**

Los síntomas de pacientes con proctocolitis alérgica inducida por proteínas alimentarias se originan por la inflamación localizada del colon distal, que causa hematoquecia en neonatos. La enteropatía inducida por proteínas alimentarias afecta predominantemente el intestino delgado, lo que resulta en manifestaciones digestivas bajas, como síntomas de malabsorción, potencialmente acompañados de retraso en el crecimiento. La proctocolitis alérgica inducida por proteínas alimentarias puede afectar todo el conducto gastrointestinal, causando síntomas de emesis intratable, que pueden ser lo suficientemente graves como para causar trastornos metabólicos y choque hipovolémico.⁵

Síndrome de enterocolitis inducida por proteínas alimentarias (FPIES)

El síndrome de enterocolitis inducida por proteínas alimentarias es una alergia no mediada por IgE, que suele aparecer en la infancia, con manifestaciones de vómito prolongado repetitivo, que inicia entre de 1 a 4 horas después de la ingestión de alimentos. Los vómitos suelen acompañarse de letargo y palidez, seguidos de diarrea.⁶ Se reporta una incidencia acumulada de 0.3 a 0.7% en la infancia. Los factores desencadenantes son CM, soya y granos. En Estados Unidos la soya es el principal desencadenante (25-50% de los casos).⁷ En España e Italia es frecuente que se desencadene por pescado.⁸ La edad de manifestación es de 4.5 a 12.1 meses. La manifestación en adultos suele desencadenarse por el consumo de mariscos y es posible encontrar múltiples desencadenantes en todas las edades.²

Las enfermedades atópicas afectan al 40-60% de los pacientes con síndrome de enterocolitis inducida por proteínas alimentarias, incluso al 40-50% de quienes padecen enteropatía inducida por proteínas alimentarias y proctocolitis inducida por proteínas alimentarias. El antecedente familiar de atopia se encuentra en el 60% de los casos y en el 80% en los familiares de primer grado en pacientes con proctocolitis y síndrome de enterocolitis inducidas por proteínas, respectiva-

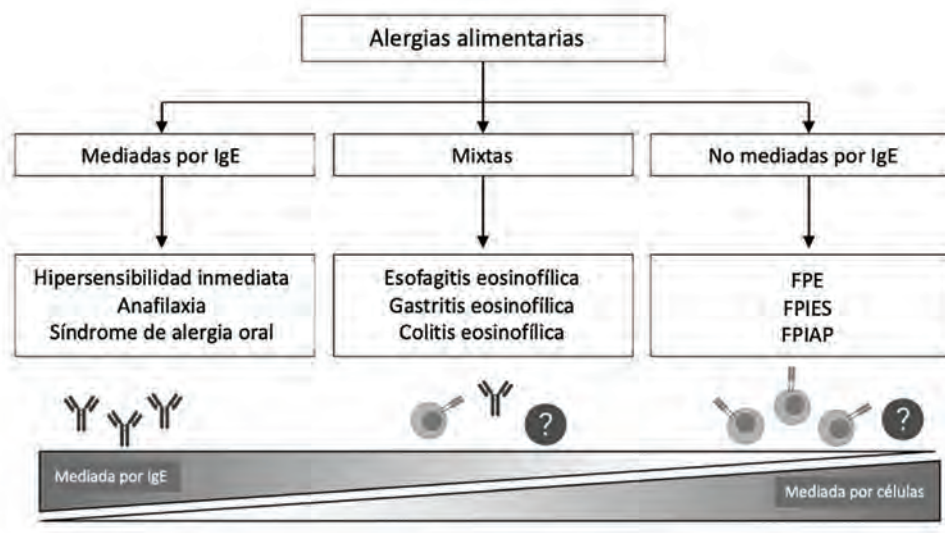


Figura 1. Clasificación de alergias alimentarias (adaptado de Referencia)⁵

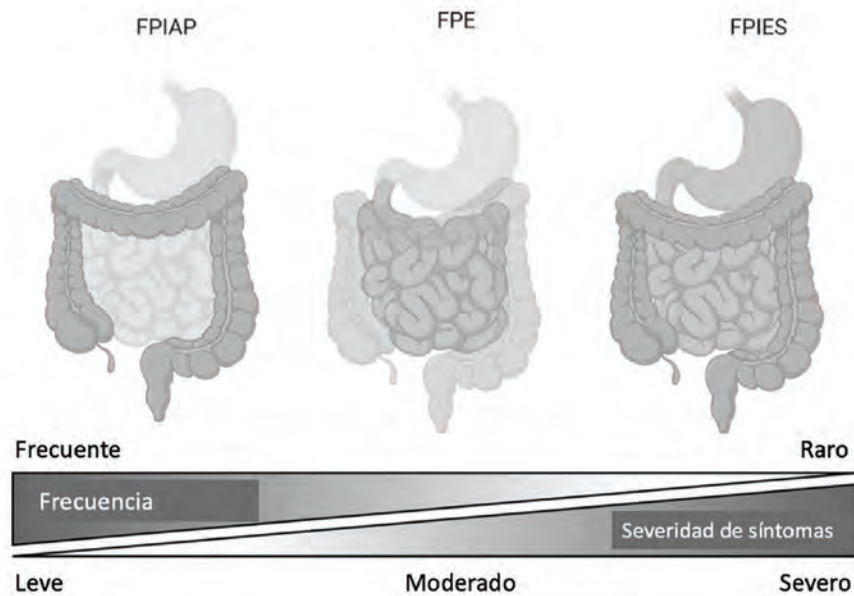


Figura 2. Órganos gastrointestinales afectados en pacientes con alergia alimentaria no mediada por IgE (adaptado la Referencia)⁵

mente.⁹ En pacientes con proctocolitis también puede coexistir alergia alimentaria mediada por IgE al momento de la manifestación o durante el seguimiento, como se reportó en el 2 al 12% de los pacientes.⁶ Por su parte, en pacientes con síndrome de Down se relaciona con alteraciones en la producción de TNF- α e IL-10.¹⁰

La fisiopatogenia del síndrome de enterocolitis inducida por proteínas alimentarias (FPIES) es poco conocida, al parecer, resulta de la combinación de procesos de inmunidad innatos y adaptativos que implican la participación de células T específicas de antígeno y citocinas, lo que provoca inflamación en el colon e íleon.¹¹ La inflamación se asocia con aumento de la permeabilidad intestinal, mayor expresión de TNF- α y disminución de los receptores de TGF- β 1 en el epitelio intestinal.¹² La IL-2, IL-5 e IL-8 aumentan durante las pruebas de desafío oral positivas para FPIES.¹³

La activación de la respuesta inmunitaria innata se ha implicado en la patogenia del FPIES. Goswami y sus colaboradores demostraron la activación dominante de monocitos, neutrófilos, eosinófilos y células NK después de las pruebas de desafío positivas con alimentos.¹⁴

Otros factores descritos durante las pruebas de reto alimentarias son la metaloproteinasas de matriz 9, IL-B

y STAT3, TNF-alfa, oncostatina M, factor inhibidor de la leucemia, IL-10 e IL-6.²

Se han encontrado respuestas Th2 similares a las que ocurren en pacientes con alergia mediada por IgE y en quienes padecen síndrome de enterocolitis inducida por proteínas alimentarias.¹⁵ Un estudio demostró la activación de Th2 con la expresión de IL-4 durante una prueba de provocación positiva con arroz.¹⁶ Al igual que en pacientes con alergia mediada por IgE, también se encontró que las citocinas Th2, IL-3, IL-5 e IL-13 se produjeron significativamente *in vitro* por células mononucleares de sangre periférica estimuladas con proteínas de la leche de pacientes con alergias alimentarias gastrointestinales no mediadas por IgE. No se encontró que las citoquinas IgE, Th1, IFN- γ e IL-17 se expresaran significativamente en estas mismas poblaciones.¹⁵ Adel- Patient y su grupo de trabajo identificaron la expresión muy débil de Th2 y citoquinas Th17 después de la estimulación de células mononucleares de sangre periférica con proteína de leche de vaca en sujetos con FPIES.¹⁷

Algunas pruebas de reto con alimentos, efectuadas en pacientes sintomáticos, mostraron elevación significativa de la concentración de citocinas y quimiocinas, de la familia IL-17 (IL-17A, IL-22, IL-17C, CCL20), acti-

vación de células T (IL-2) y marcadores inflamatorios innatos (IL-8, Oncostatina M, LIF, TNF α , IL-10, IL-6). El marcador de daño de la mucosa REG1A también aumentó significativamente. Estos biomarcadores no aumentaron en pruebas de desafío en pacientes asintomáticos ni con alergia mediada por IgE; la citometría también mostró activación de poblaciones de células T $\gamma\delta$ y CD3+CD4-CD8-CD161+.¹⁸ Se ha propuesto que la colonización de la microbiota intestinal, modificada por el tipo de nacimiento y prácticas de alimentación, puede provocar el síndrome de enterocolitis inducida por proteínas alimentarias.¹⁹

Boyer y sus colaboradores informaron el síndrome de enterocolitis inducida por proteínas alimentarias con cantidades sustanciales (> 4%) de gamma-proteobacteria (principalmente *Escherichia*, *Shigella* y *Balneatrix*) y *Porphyromonadaceae* (principalmente *Parabacteroides*), y más neonatos libres de alergias tenían cantidades sustanciales de *Prevotella*.^{19,20} Otras teorías indican la participación del sistema nervioso autónomo y sugieren que puede estar implicado en el

síndrome de enterocolitis inducida por proteínas alimentarias.²¹⁻²³

La historia clínica cuidadosa es importante para establecer el diagnóstico de síndrome de enterocolitis inducida por proteínas alimentarias.²⁴ Si no es claro, se debe recurrir a las pruebas de reto oral para confirmar el diagnóstico, porque representa el método de referencia. No existe un laboratorio u otro método diagnóstico específico.²⁵ Los criterios diagnósticos se muestran en los **Cuadros 1 y 2**.

Las pruebas de reto en pacientes con síndrome de enterocolitis inducida por proteínas alimentarias deben realizarse con precaución, porque se ha descrito que el 50% de los resultados positivos pueden requerir tratamiento por vía intravenosa. No se recomienda efectuarlas en casa, porque existe riesgo potencial de reacciones graves.²⁶

El Consenso Internacional para el Diagnóstico y Tratamiento de síndrome de enterocolitis inducida por

Cuadro 1. Criterios diagnósticos de FPIES

FPIES agudo	
Criterio mayor	Criterios menores
Vómito entre 1 a 4 horas después de la ingestión del alimento sospechoso y ausencia de síntomas alérgicos cutáneos o respiratorios clásicos mediados por IgE	<ol style="list-style-type: none"> 1. Un segundo (o más) episodio después de comer el mismo alimento sospechoso 2. Episodio de vómitos repetitivos, 1-4 horas después de comer un alimento diferente 3. Letargo extremo con sospecha de reacción 4. Palidez marcada con cualquier sospecha de reacción 5. Necesidad de visita al servicio de urgencias ante cualquier sospecha de reacción 6. Necesidad de soporte de líquidos intravenosos ante cualquier sospecha de reacción 7. Diarrea en 24 horas (generalmente 5-10 horas) 8. Hipotensión 9. Hipotermia
El diagnóstico de FPIES requiere que un paciente cumpla con el criterio mayor y ≥ 3 criterios menores. Si solo ha ocurrido un episodio, se debe considerar seriamente una OFC para confirmar el diagnóstico, especialmente porque la gastroenteritis viral es muy común en este grupo de edad. Además, aunque no es un criterio para el diagnóstico, es importante reconocer que las reacciones agudas del FPIES por lo general se resolverán por completo en cuestión de horas en comparación con el curso habitual de varios días de la gastroenteritis. El paciente debe estar asintomático y con crecimiento normal cuando el alimento causante se elimina de la dieta.	
FPIES crónico	
Manifestación grave: cuando el alimento causante se ingiere de forma regular (p. ej., fórmula infantil); aparecen vómitos y diarrea intermitentes pero progresivos (en ocasiones con sangre), a veces con deshidratación y acidosis metabólica	El criterio más importante para el diagnóstico de FPIES crónico es la resolución de los síntomas de los días posteriores a la eliminación de los alimentos causantes y la recurrencia aguda de los síntomas cuando se reintroduce el alimento, aparición de vómitos en 1-4 horas, diarrea en 24 horas (generalmente 5-10 horas). Sin desafío confirmatorio, el diagnóstico de FPIES crónico sigue siendo presuntivo
Manifestación leve: las dosis más bajas del alimento problemático (p. ej., alimentos sólidos o alérgenos alimentarios en la leche materna) provocan vómitos y diarreas intermitentes, por lo general con poco aumento de peso pero sin deshidratación ni acidosis metabólica	

Cuadro 2. Criterios diagnósticos para reto oral a alimentos en FPIES. Adaptado de referencia⁶

Vómitos entre 1 a 4 horas después de la ingestión de alimento sospechosos y la ausencia de los clásicos síntomas alérgicos cutáneos o respiratorios mediados por IgE	<ol style="list-style-type: none"> 1. letargo 2. Palidez 3. Diarrea 5-10 horas después de la ingestión de alimentos 4. Hipotensión 5. Hipotermia 6. Aumento del recuento de neutrófilos de ≥ 1500 neutrófilos por encima del recuento inicial
--	---

El reto se considerará si el criterio mayor cumple con ≥ 2 criterios menores. Sin embargo, sugeriríamos 2 advertencias importantes para estos criterios: (1) con prescripción urgente de ondansetrón, muchos de los criterios menores, como vómitos repetitivos, palidez y letargo, pueden evitarse, y (2) no todos los hospitales pueden realizar recuentos de neutrófilos de manera oportuna. Por lo tanto, el médico tratante puede decidir que una prueba se considere diagnóstica en algunos casos, incluso si solo se cumple el criterio principal.

Cuadro 3. Características de FPIES agudo y crónico. Adaptado de referencia²

Edad de inicio	2-7 meses	2-7 meses
Síntomas	Sigue a la ingestión intermitente de alimentos e incluye emesis (dentro de 1 a 4 horas), diarrea (dentro de 24 horas), letargo y palidez	Sigue a la ingestión diaria de alimentos e incluye emesis (dentro de 1 a 4 horas), diarrea (dentro de 24 horas, generalmente de 5 a 10 horas, y puede ser crónica), falla de crecimiento
Manifestaciones clínicas	Vómitos, palidez, letargo sin síntomas cutáneos o respiratorios. También puede incluir diarrea acuosa o sanguinolenta, hipotensión, distensión abdominal, hipotermia	Vómitos y diarrea intermitente pero progresivos, deshidratación, acidosis metabólica poco aumento de peso
Hallazgos de laboratorio	Leucocitosis, neutrofilia, trombocitosis, acidosis metabólica, metahemoglobinemia	Leucocitosis, neutrofilia, trombocitosis, acidosis metabólica, metahemoglobinemia
Resolución de síntomas	Resuelve dentro de las 24 horas posteriores a la eliminación de alimentos	Se resuelve dentro de los 3 a 10 días posteriores a la eliminación de alimentos y al cambio a una fórmula hipoalérgica
Edad de resolución	Soya: 12 meses (rango 6 meses a > 22 años) Granos: 35 meses Leche: 3 años Otros sólidos: 42 meses	

proteínas alimentarias recomienda administrar el alimento a una dosis de 0.06 a 0.6 g (generalmente 0.3 g) de la proteína del alimento por kilogramo de peso, en 3 dosis iguales durante 30 minutos y no exceder un total de 3 g de proteína o 10 g de alimento total (100 mL de líquido) para la alimentación inicial (que tiene como objetivo aproximarse al tamaño de una porción) y observar al paciente durante 4 a 6 horas.⁶ **Cuadro 3**

Es importante el tratamiento individual de pacientes con síndrome de enterocolitis inducida por proteínas alimentarias, según la gravedad de los síntomas, y revisar las estrategias de tratamiento con los cuidadores de cada sujeto.⁶

El síndrome de enterocolitis inducida por proteínas alimentarias agudo puede provocar rápidamente choque hipovolémico. La prioridad en el tratamiento en casos graves es la estabilidad hemodinámica a través de la

reanimación con líquidos isotónicos (bolos de 10-20 mL/kg de solución salina normal) repetidos según sea necesario, y solución salina con dextrosa en infusión intravenosa continua de mantenimiento.²⁷

La dosis única de metilprednisolona por vía intravenosa (1 mg/kg; máximo 60-80 mg) puede disminuir la inflamación mediada por células, aunque ningún estudio respalda esta recomendación.²⁶

En caso de reacciones graves puede aplicarse oxígeno suplementario.²⁸ Ondansetrón es un antagonista selectivo de los receptores de serotonina que funciona en los nervios centrales y periféricos para aliviar las náuseas y el vómito, incluso en pacientes con FPIES. Se requieren estudios adicionales para examinar las posibles contribuciones neuroendocrinas a la fisiopatología del síndrome de enterocolitis inducida por proteínas alimentarias.²³ **Cuadros 4 y 5**

Cuadro 4. Tratamiento de pacientes con FPIES agudo y crónico. Adaptado de referencia²

FPIES	Leve	Moderado-severo
Síntomas	1-2 vómitos Sin letargia o letargia leve	3 o más episodios Letargia moderada-severa
Tratamiento	Hidratación oral (lactancia o líquidos claros)	Llamar a emergencias

Cuadro 5. Tratamiento de pacientes con FPIES en hospital. Adaptado de referencia⁶

Leve	Moderado	Severo
1-2 vómitos Sin letargia	> 3 vómitos y letargia leve	< 3 vómitos con letargia, hipotonía o cianosis
Tratamiento		
<ol style="list-style-type: none"> 1. Intente la rehidratación oral (p. ej., amamantamiento o líquidos claros) 2. Si tiene 6 meses o más: considere ondansetrón intramuscular, 0.15 mg/kg/dosis; máximo, 16 mg/dosis 3. Supervisar la resolución aproximadamente 4-6 horas desde el inicio de una reacción 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Si la edad es mayor de 6 meses: administrar ondansetrón intramuscular 0.15 mg/kg/dosis; máximo 16 mg/dosis 2. Considere colocar con una vía intravenosa periférica para un bolo de solución salina normal de 20 ml/kg, repita según sea necesario 3. Transferir al paciente al servicio de urgencias o a la unidad de cuidados intensivos en caso de hipotensión persistente o grave, choque, letargo extremo o dificultad respiratoria 4. Controle los signos vitales 5. Supervisar la resolución al menos 4-6 horas desde el inicio de una reacción 6. Dar de alta a casa si el paciente puede tolerar líquidos claros 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Coloque una vía intravenosa periférica y administre un bolo de solución salina, 20 ml/kg rápidamente; repetir según sea necesario para corregir la hipotensión 2. Si tiene 6 meses o más; administre ondansetrón, intravenoso, 0.15 mg/kg/dosis; máximo, 16 mg/dosis 3. Si la colocación de la vía intravenosa retrasa debido a la dificultad de acceso y la edad es mayor a 6 meses, administre ondansetrón por vía intramuscular, 0.15 mg/kg/dosis; máximo 16 mg/dosis 4. Considerar la administración de metilprednisolona intravenosa, 1 mg/kg; máximo 60-80 mg/dosis 5. Supervisar y corregir anomalías electrónicas y ácido base 6. Corregir la meahemoglobinemia, si está presente 7. Vigilar los signos vitales 8. Alta después de 4 a 6 horas desde el inicio de una reacción cuando el paciente vuelve a la línea de base y tolera los líquidos orales 9. Transferir al paciente al departamento de urgencias o a la unidad de cuidados intensivos para tratamiento en caso de hipotensión persistente o severa, choque, letargo extremo, dificultad respiratoria

El tratamiento a largo plazo implica la eliminación de los alimentos desencadenantes, tratamiento en caso de reexposiciones y monitoreo para el control del síndrome de enterocolitis inducida por proteínas alimentarias. La consulta nutricional es útil en cualquier paciente.⁶

Por lo general, no es necesario restringir la dieta materna para eliminar los alérgenos del neonato, a menos que haya signos y síntomas de alguna reacción.²¹ Los neonatos con síndrome de enterocolitis inducida por proteínas alimentarias crónico generalmente regresan

a su estado de salud habitual dentro de los 3 a 10 días posteriores al cambio a una fórmula hipoalérgica.²⁷ Los alimentos que desencadenaron reacciones previas generalmente deben reintroducirse con la supervisión de un médico durante una prueba de reto o alimentación supervisada. El momento de dicha reintroducción es variable. Entre el 45-95% de las reacciones al reto se trataron con fluidos intravenosos, esteroides o ambos.²⁹ Los neonatos con síndrome de enterocolitis inducida por proteínas alimentarias provocada por el consumo de leche o soya pueden tener mayor riesgo de síndrome de enterocolitis inducida por proteínas



alimentarias comparados con otros alimentos (**Cuadro 6**). En estos casos se recomienda usar fórmula hipoalérgica. No se sugiere iniciar la alimentación complementaria después de los 6 meses de edad.⁶

Enteropatía inducida por proteínas alimentarias (FPE)

También conocida como enteropatía alérgica, es una alergia alimentaria no mediada por IgE que afecta al intestino delgado, aparece durante la infancia con diarrea crónica, vómito y retraso en el desarrollo. Es un síndrome raro, por lo que su prevalencia es desconocida.³⁰ La prevalencia de FPE en la leche de vaca, en niños mayores es del 2.2%.³¹

Las características distintivas de las biopsias en pacientes con enteropatía inducida por proteínas alimentarias incluyen: daño específico en las vellosidades de la mucosa del intestino delgado, a diferencia de otras alergias gastrointestinales no mediadas por IgE. Los hallazgos histológicos específicos sugieren: atrofia de las vellosidades, hiperplasia linfonodular del duodeno y colon, aumento de linfocitos intraepiteliales y marcada infiltración y degranulación de eosinófilos en la mucosa.³²

Las etiologías celulares sugeridas para el daño estructural inducido por la inflamación incluyen la coexistencia de linfocitos T en el tejido duodenal, que expresan citocinas Th2 luego de la estimulación con leche. En pacientes con enteropatía inducida por proteínas alimentarias se observa elevada producción de células T CD8+ intraepiteliales intestinales, que son específicas de los alérgenos alimentarios, como sucede en la enfermedad celíaca y, por lo tanto, es probable que

también contribuya a la malabsorción. También se ha identificado la expresión de citocinas IFN- γ e IL-4 en muestras de biopsia yeyunal.³³

Los desencadenantes más comunes son la leche de vaca y la soya, seguidos del arroz, huevo, carne de aves, pescados y mariscos.³⁴

En cuanto a la microbiota, solo un filo bacteriano (*Bacteroidetes*) se enriqueció significativamente en pacientes con enteropatía inducida por proteínas alimentarias por leche de vaca. Sin embargo, a nivel de género, *Bacteroides*, *Alistipes*, y *Firmicutes* aumentaron significativamente en comparación con controles sanos.³

Los síntomas aparecen dentro de las semanas posteriores a la introducción de la fórmula con leche de vaca, entre los 2 a 9 meses de vida.³⁵

Las manifestaciones clínicas, el control de los síntomas luego de varias semanas y la eliminación del agente desencadenante son decisivos para establecer el diagnóstico de enteropatía inducida por proteínas alimentarias. Las pruebas cutáneas y la determinación de anticuerpos IgE para el alimento culpable no son útiles. El diagnóstico definitivo requiere la obtención de una biopsia y pruebas de laboratorio, con resultado de hipoalbuminemia y posible anemia.³⁶

Proctocolitis alérgica inducida por proteínas alimentarias (FPIAP)

Es una alergia alimentaria limitada del recto y el colon no mediada por IgE, además de un trastorno hemorrágico rectal infantil común; suele identificarse en niños menores de 1 año y sus características clínicas repre-

Cuadro 6. Tratamiento de pacientes con FPIES en hospital. Adaptado de referencia⁶

Proteína	Coalergia	Recurrencia
Leche de vaca	Soya	30-40%
	Alimentos	< 16%
Soya	Leche de vaca	30-40%
	Alimentos	< 16%
Alimentos sólidos	Otros alimentos sólidos	<44%
	Leche de vaca o soya	<25%
Legumbres	Soya	<80%
Granos	Otros granos	<50%
Aves de corral	Otras aves	<40%

sentativas son hematoquecia y diarrea.³⁷ Por lo general inicia en los primeros 6 meses de vida, acompañado de heces sanguinolentas que contienen moco; no existe falla del crecimiento, lo que supone una diferencia clave de otras alergias alimentarias no mediadas por IgE. La anemia secundaria a la pérdida de sangre en las heces es poco frecuente, pero cuando ocurre se prescriben suplementos con hierro.³⁸ La prevalencia estimada en lactantes con sangrado rectal oscila entre el 18 y 64%, y la incidencia acumulada es del 17%. Los factores de riesgo para FPIAP incluyen atopia.³⁹

La proctocolitis alérgica inducida por proteínas alimentarias se limita al colon sigmoide y al recto y, al igual que otras alergias alimentarias no mediadas por IgE es poco conocida. Como sucede en pacientes con síndrome de enterocolitis inducida por proteínas alimentarias, existe sobreexpresión de TNF- α , mientras que la actividad del receptor TGF- β 1 y la expresión del ligando TGF- β disminuyen en los tejidos y en las células mononucleares de sangre periférica estimuladas con alérgenos en sujetos con FPIAP.⁴⁰

Cuadro 7. Comparación entre alergias alimentarias no mediadas por IgE. Adaptado de referencia²

Enfermedad	FPIES	FPIAP	FEP
Características clínicas	Agudos: vómitos prolongados y repetitivos, diarrea acuosa, palidez, letargo, shock hipovolémico Crónico: vómitos intermitentes pero progresivos, diarrea acuosa, pérdida de peso, retraso en el desarrollo, letargo, deshidratación, trastornos metabólicos	Heces con sangre y mucosidad, comportamiento cólico, aumento de las deposiciones, anemia en casos graves	Diarrea prolongada, no sanguinolenta en los primeros meses de vida, retraso del crecimiento, vómitos, eczema, infecciones respiratorias
Endoscopia	Colitis, friabilidad de la mucosa y pérdida del patrón vascular	Eritema focal con hiperplasia nodular linfoide	Hiperplasia linfonodular del duodeno y colon, atrofia de las vellosidades
Hallazgos histológicos	Eosinófilos en la lámina propia, infiltración eosinofílica focal del epitelio en biopsia de muosa rectal; colitis con absesos en las criptas, depleción de moco en las glándulas rectales y leucocitos polimorfonucleares dentro de las vellosidades y embotamiento	Infiltración eosinofílica y degranulación de colon rectosigmoide muy cerca de los nódulos linfoides	Daño a la arquitectura de las vellosidades del intestino: atrofia de las vellosidades, hiperplasia linfonodular del duodeno y colon, aumento de linfocitos intraepiteliales (> 25/100 células epiteliales) y marcada la infiltración y degranulación de eosinófilos en la mucosa; aumento de las células T CD8+ intraepiteliales intestinales que son específicas a los alérgenos alimentarios
Mediadores de inflamación	IL-1B, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-9, IL-10, IL-13, citocinas de la familia IL-17, (IL-17A, IL-22, IL-17C Y CCL20), oncostatina M, factor inhibidor de la leucemia, TNF- α y REG1A la evidencia sugiere una amplia activación de células inmunitarias innatas y un mecanismo de linfocitos T (NO TH2)	Aumento de TNF- α ; disminución de la actividad del receptor de TGF- β . La evidencia sugiere una respuesta predominante mediada por eosinófilos	Se han identificado citocinas IFN- γ e IL-4 en especímenes de biopsia de yeyuno. La evidencia sugiere mecanismo predominantes de linfocitos T (células afectoras TH2 y CD8)
Diagnóstico	Clínico	Clínico	Clínico, requiere biopsia
Tratamiento	Eliminación de alimentos desencadenantes, atención de apoyo con rehidratación de líquidos (PO o IV), considerar esteroides y ondansetrón para casos graves, orientación para a instrucción de alimentos adicionales	Dieta de eliminación materna en lactantes amantados, prueba de fórmula extensamente hidrolizada o de base de aminoácidos en lactantes amamantados o alimentos con fórmula	Evitar alimentos desencadenantes, apoyo dietéticos
Pronóstico	Resuelve entre 1-5 años de edad	Resuelve a los 12 meses de edad	Resuelve a los 24-36 meses de edad



El papel de la expresión anormal de TNF- α y TGF- β es debilitar la barrera epitelial de la mucosa intestinal y promover los cambios de fluidos que resultan en diarrea y hematoquecia.²⁸

El diagnóstico es clínico. Existe hiperplasia nodular linfoide e infiltración eosinofílica en las biopsias.⁴¹

No se han reconocido biomarcadores para el diagnóstico de proctocolitis alérgica inducida por proteínas alimentarias. Los estudios de microbiota intestinal e IgA secretora han reportado la identificación de *Bacteroides fragilis*.⁴² Al parecer, la proctocolitis alérgica inducida por proteínas alimentarias se resuelve rápidamente, incluso sin ninguna dieta.^{25,43}

Se recomienda una dieta de eliminación. Si la hematoquecia cesa, puede requerirse una prueba específica de IgE o SPT para el alimento sospechoso.

Los probióticos (*Lactobacillus GG*) pueden aliviar los síntomas de proctocolitis alérgica inducida por proteínas alimentarias, al alterar la composición de la microbiota intestinal.⁴⁴

El trasplante de microbiota fecal (TMF) puede cambiar la microecología intestinal de manera eficiente comparada con los alimentos o probióticos.⁴⁵ (**Cuadro 7**)

CONCLUSIÓN

Las alergias alimentarias no mediadas por IgE suelen afectar el aparato gastrointestinal. La genética predispone, pero el microbioma es importante. Aparecen entre los 4 y 12 meses de edad; pero se han informado algunos casos que inician en la etapa adulta. Los mecanismos son complejos pero hay comorbilidades atópicas entre el 40-60% de los casos.

El tratamiento depende de las manifestaciones clínicas, además de la prescripción de antiinflamatorios locales, probióticos y trasplante de materia fecal, este último propuesto como una posible terapéutica.

REFERENCIAS

1. Cianferoni A. Non-IgE Mediated Food Allergy. *Curr Pediatr Rev* 2020; 16 (2): 95-105. doi: 10.2174/1573396315666191031103714.
2. Zhang S, Sicherer S, Berin MC, Agyemang A. Pathophysiology of Non-IgE-Mediated Food Allergy. *Immunotargets Ther* 2021; 29 (10): 431-446. doi: 10.2147/ITT.S284821.
3. Mennini M, Fierro V, Di Nardo G, Pecora V, et al. Microbiota in non-IgE-mediated food allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2020; 20 (3): 323-328.
4. Tordesillas L, Berin MC, Sampson HA. Immunology of Food Allergy. *Immunity* 2017; 47 (1): 32-50. doi: 10.1016/j.immuni.2017.07.004.
5. Labrosse R, Graham F, Caubet JC. Non-IgE-Mediated Gastrointestinal Food Allergies in Children: An Update. *Nutrients* 2020; 12 (7): 2086. doi: 10.3390/nu12072086.
6. Nowak-Węgrzyn A, Chehade M, Groetch ME, Spergel JM, et al. International consensus guidelines for the diagnosis and management of food protein-induced enterocolitis syndrome: Executive summary-Workgroup Report of the Adverse Reactions to Foods Committee, American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 139 (4): 1111-1126. doi: 10.1016/j.jaci.2016.12.966. Epub 2017 Feb 4.
7. Hwang JB, Sohn SM, Kim AS. Prospective follow-up oral food challenge in food protein-induced enterocolitis syndrome. *Arch Dis Child* 2009; 94: 425-428.
8. Sopo SM, Giorgio V, Iacono ID, Novembre E, et al. A multi-center retrospective study of 66 Italian children with food protein-induced enterocolitis syndrome: different management for different phenotypes. *Clin Exp Allergy* 2012; 42: 1257-65. doi: 10.1111/j.1365-2222.2012.04027.x.
9. Mehr S, Frith K, Barnes EH, Campbell DE, et al. Food protein-induced enterocolitis syndrome in Australia: A population-based study, 2012-2014. *J. Allergy Clin Immunol* 2017; 140: 1323-1330.
10. Rostami MN, Douraghi M, Mohammadi AM, Nikmanesh B. Altered serum pro-inflammatory cytokines in children with Down's syndrome. *Eur Cytokine Netw* 2012; 23: 64-67. doi: 10.1684/ecn.2012.0307.
11. Tan JA, Smith WB. Non-IgE-mediated gastrointestinal food hypersensitivity syndrome in adults. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014; 2 (3): 355-7.
12. Kimura M, Ito Y, Shimomura M, Morishita H, et al. Cytokine profile after oral food challenge in infants with food protein-induced enterocolitis syndrome. *Allergol Int.* 2017; 66(3): 452-457. doi: 10.1016/j.alit.2016.12.001.
13. Caubet JC, Szajewska H, Shamir R, Nowak-Węgrzyn A. Non-IgE-mediated gastrointestinal food allergies in children. *Pediatr Allergy Immunol.* 2017; 28(1): 6-17.
14. Goswami R, Blazquez AB, Kosoy R, Rahman A, et al. Systemic innate immune activation in food protein-induced enterocolitis syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 139 (6): 1885-1896.
15. Morita H, Nomura I, Orihara K, Yoshida K, et al. Antigen specific T-cell responses in patients with non-IgE-mediated gastrointes-



- tinal food allergy are predominantly skewed to T(H)2. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 131: 590-592.
16. Mori F, Barni S, Cianferoni A, Pucci N, et al. Cytokine expression in CD3+ cells in an infant with food protein-induced enterocolitis syndrome (FPIES): case report. *Clin Dev Immunol*. 2009; 2009: 679381. doi: 10.1155/2009/679381.
 17. Adel-Patient K, Lezmi G, Castelli FA, et al. Deep analysis of immune response and metabolic signature in children with food protein induced enterocolitis to cow's milk. *Clin Transl Allergy* 2008; 8 (38). doi: 10.1186/s13601-018-0224-9. eCollection 2018.
 18. Berin MC, Lozano-Ojalvo D, Agashe C, Baker MG, et al. Acute FPIES reactions are associated with an IL-17 inflammatory signature. *J Allergy Clin Immunol* 2021; 148 (3): 895-901.
 19. Katz Y, Goldberg MR, Rajuan N, Cohen A, et al. The prevalence and natural course of food protein-induced enterocolitis syndrome to cow's milk: a large-scale, prospective population-based study. *J Allergy Clin Immunol*. 2011; 127: 647-653.e1-3. doi: 10.1016/j.jaci.2010.12.1105.
 20. Boyer J, Scuderi V, Keene NH. Comparison of the gut microbiome between food protein-induced enterocolitis syndrome (FPIES) infants and allergy-free infants. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2017; 119: e3.
 21. Baker MG, Berin MC, Sicherer S. Update on Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome (FPIES). *Curr Allergy Asthma Rep* 2022; 22 (10): 113-122.
 22. Hofmann NV, Ahmed A, Fortunato JE. Food protein-induced enterocolitis syndrome: dynamic relationship among gastrointestinal symptoms, immune response, and the autonomic nervous system. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2021; 126 (5): 498-505.
 23. Ono HK, et al. Histamine release from intestinal mast cells induced by staphylococcal enterotoxin A (SEA) evokes vomiting reflex in common marmoset. *PLoS Pathog* 2019; 15 (5): e1007803.
 24. Jarvinen K, Nowak-Wegrzyn A. Food protein-induced enterocolitis syndrome: current management strategies. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2013; 1 (4): 317-22. doi: 10.1016/j.jaip.2013.04.004.
 25. Miceli Sopo S, Gelsomino M, Rivep S, Del Vescovo E. Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome: Proposals for New Definitions. *Medicina* 2019; 55 (6): 216.
 26. Sicherer SH. Food protein-induced enterocolitis syndrome: case presentations and management lessons. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 149-56.
 27. Burks AW, Tang M, Sicherer S, Muraro A, et al. ICON: food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2012; 129: 906-20.
 28. Miceli Sopo S, Greco M, Monaco S, Tripodi S, Calvani M. Food protein-induced enterocolitis syndrome, from practice to theory. *Exp Rev Clin Immunol*. 2013; 9: 707-15. doi: 10.3390/medicina55060216.
 29. Gonzalez-Delgado P, Ruano-Zaragoza M, Gutierrez A, Lopez F, et al. Chronic adult food protein-induced enterocolitis syndrome. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2020; 125 (6): 716-7. doi: 10.1016/j.anai.2020.08.009.
 30. Kuitunen P, Visakorpi JK, Savilahz E, Pelkonen P. Malabsorption syndrome with cow's milk intolerance. Clinical findings and course in 54 cases. *Arch Dis Child* 1975; 50 (5): 351-356.
 31. Barni S, Giovannini M, Mori F. Epidemiology of non-IgE-mediated food allergies: what can we learn from that? *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2021; 21(2): 188-194.
 32. Beyer K, Castro R, Birnbaum A, Benkov K, et al. Human milk specific mucosal lymphocytes of the gastrointestinal tract display a TH2 cytokine profile. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109(4): 707-713.
 33. Kokkonen J, Haapalahz M, Laurila K, Karbunen TJ, et al. Cow's milk protein sensitive enteropathy at school age. *J Pediatr* 2001; 139 (6): 797-803.
 34. Savilahti JE. Food-induced malabsorption. *J Pediatr Gastroenterol Nutr Pediatr Gastroenterol* 2000; 30: S61-S66. doi: 10.1097/00005176-200001001-00010.
 35. Meyer R, Lozinsky AC, Fleischer DM, Vieira MC, et al. Diagnosis and management of Non-IgE gastrointestinal allergies in breastfed infants – an EAACI position paper. *Allergy*. 2020; 75: 14-32. doi: 10.1111/all.13947.
 36. American College of Allergy, Asthma, and Immunology. Food allergy: a practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2006; 96 (Suppl 2): S1-S68.
 37. Martin VM, Virkud YV, Phadke NA, et al. Increased IgE-mediated food allergy with food protein-induced allergic proctocolitis. *Pediatrics* 2020; 146 (3).
 38. Connors L, O'Keefe A, Rosenfield L, Kim H. Non-IgE-mediated food hypersensitivity. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2018;14 (Suppl 2): 56. doi: 10.1186/s13223-018-0285-2.
 39. Martin VM, Virkud YV, Seay H, et al. Prospective assessment of pediatrician-diagnosed food protein-induced allergic proctocolitis by gross or occult blood. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020; 8 (5): 1692-1699.e1.
 40. Ozen A, Gulcan EM, Ercan Saricoban H, Ozkan F, et al. Food protein-induced non-immunoglobulin E-mediated allergic colitis in infants and older children: what cytokines are involved? *Int Arch Allergy Immunol* 2015; 168 (1): 61-68.

41. Erdem SB, Nacaroglu HT, Karaman S, et al. Tolerance development in food protein induced allergic proctocolitis: single center experience. *Allergol Immunopathol* 2017; 45: 212-219.
42. Kumagai H, Maisawa S, Tanaka M, et al. Intestinal microbiota and secretory immunoglobulin A in feces of exclusively breast-fed infants with blood-streaked stools. *Microbiol Immunol* 2012; 56: 657-663.
43. Mennini A, Fiocchi AG, Cafarop A, Montesano M, et al. Food protein-induced allergic proctocolitis in infants: Literature review and proposal of a management protocol. *World Allergy Organ J* 2020; 13: 100-471. doi: 10.1016/j.waojou.2020.100471.
44. Baldassarre ME, Laforgia N, Fanelli M, et al. Lactobacillus GG improves recovery in infants with blood in the stools and presumptive allergic colitis compared with extensively hydrolyzed formula alone. *J Pediatr* 2010; 156: 397-401.
45. Liu SX, Li YH, Dai WK, et al. Fecal microbiota transplantation induces remission of infantile allergic colitis through gut microbiota re-establishment. *World J Gastroenterol* 2017; 23: 8570-8581.