

Alergia a la proteína de leche de vaca no IgE mediada: estudio retrospectivo en una muestra de niños aragoneses

C. Laliena Oliva⁽¹⁾, L. Escartín Madurga⁽²⁾, G. Rodríguez Martínez⁽²⁾, A. Revuelta Cabello⁽²⁾, A. Escribano García⁽²⁾

⁽¹⁾ Médico interno residente de Pediatría del Hospital Clínico Lozano Blesa, Zaragoza

⁽²⁾ Facultativo Especialista de Área Pediatría del Hospital Clínico Lozano Blesa, Zaragoza

[Bol Pediatr Arag Rioj Sor, 2022; 52: 125-130]

RESUMEN

Antecedentes: La alergia a proteínas de la leche de vaca no IgE mediada (APLV-no IgE) tiene una elevada prevalencia. La variabilidad clínica y la ausencia de pruebas diagnósticas específicas dificultan su diagnóstico. **Objetivos:** Describir las características de una muestra de niños con APLV-no IgE y evaluar su manejo diagnóstico-terapéutico. **Material y métodos:** Estudio retrospectivo en una muestra de 177 pacientes con APLV-no IgE, en seguimiento entre 2014 y 2019 en la consulta de Gastroenterología Pediátrica del HCU Lozano Blesa. **Resultados:** La edad media de debut fue de 2,5 meses, con aparición más tardía en los niños alimentados con lactancia materna exclusivamente. El cuadro clínico más frecuente fue la proctocolitis alérgica, seguida de la enteropatía, si bien los síntomas inespecíficos supusieron más del 50% de la muestra. A más del 30% de los casos se les realizó determinación de IgE específica y test cutáneos, sin embargo, la prueba de exclusión-provocación controlada se realizó únicamente en el 25% de los pacientes. El 4% de los pacientes precisó retirar la soja, además de la proteína de leche de vaca de la dieta. El 85% habían conseguido tolerancia completa antes de los 2 años. **Conclusiones:** Conocer las características clínicas de la APLV-no IgE, así como la actitud diagnóstico-terapéutica, permitirá proporcionar una mejor atención, evitando pruebas y dietas restrictivas innecesarias.

PALABRAS CLAVE

Alergia a las proteínas de la leche de vaca, alergia a la leche de vaca no mediada por IgE, enterocolitis inducida por proteínas, proctocolitis alérgica, intolerancia a las proteínas de leche de vaca, alergia alimentaria.

Non-IgE-mediated cow's milk protein allergy: A retrospective study in a sample of Aragonese children

ABSTRACT

Background: Non-IgE-mediated cow's milk protein has a high prevalence. Clinical variability and the lack of specific diagnostic tests make its management a challenge. **Objective:** To describe the characteristics of a sample of children affected by non-IgE mediated cow's milk allergy, and evaluate its diagnosis and treatment. **Methods:** A retrospective study was performed, with a sample of 177 patients affected by non-IgE-mediated cow's milk allergy, diagnosed between 2014 and 2019 in a pediatric gastroenterology medical office. **Results:** The average age of debut was 2.5 months, with later onset in those fed exclusively with breast milk. The most frequent clinical picture was allergic proctocolitis, followed by enteropathy, although nonspecific symptoms accounted for more than 50% of the sample. Specific IgE determination and skin tests were performed in more than 30% of the cases. Oral challenge, mandatory for the diagnosis, was performed in only 25% of the patients. 4% of the patients had to

Correspondencia: Clara Laliena Oliva
Teléfono: 628 51 59 07
clara_lalien@hotmail.com
Recibido: febrero de 2021. Aceptado: junio de 2021

remove soy and cow's milk protein from their diet. A high percentage of patients (85%) had achieved complete tolerance before the age of 2 years. Conclusions: The knowledge of clinical characteristics of CMPA-No-IgE-, as well as that of the diagnostic-therapeutic attitude to follow, will enable to provide better health care, avoiding unnecessary tests and restrictive diets.

KEYWORDS

Cow's milk protein allergy, non-IgE-mediated cow's milk allergy, food protein's induced enterocolitis syndrome, allergic proctocolitis, cow's milk protein intolerance, food allergy.

INTRODUCCIÓN

La alergia a las proteínas de la leche de vaca (APLV) es una reacción adversa que aparece tras su consumo, en una cantidad habitualmente tolerada por sujetos sanos. Se trata de la alergia alimentaria más frecuente en la primera infancia, siendo un motivo habitual de consulta, tanto en Atención Primaria como en Atención Especializada⁽¹⁾.

La APLV, que se caracteriza por ser reproducible y estar relacionada con uno o varios mecanismos inmunológicos, se clasifica en: mediada por IgE (mecanismo de hipersensibilidad tipo I), y no mediada por IgE, la mayoría debidas a reacciones de inmunidad celular y trastornos mixtos que incluyen ambos mecanismos inmunológicos.

La APLV no mediada por IgE (APLV-no IgE) ocasiona principalmente sintomatología digestiva de intensidad variable, suele aparecer de forma tardía tras el contacto con el alimento (>2 horas) y en la mayoría de los casos no es posible confirmar la implicación de un mecanismo inmunológico mediante pruebas complementarias. Existen tres entidades clínicas fácilmente reconocibles: proctocolitis alérgica, enteropatía alérgica sensible a PLV y enterocolitis inducida por proteínas alimentarias (FPIES). Además, se ha relacionado con otros trastornos gastrointestinales funcionales, como el reflujo gastroesofágico (RGE), los cólicos de lactante y el estreñimiento^(2,3).

La APLV-no IgE no está producida por un mecanismo inmune aislado, sino que son varias las reacciones de hipersensibilidad que intervienen, por lo que no posee una prueba diagnóstica específica⁽¹⁾. Esto hace que exista gran variabilidad en la práctica clínica y que los profesionales realicen con frecuencia pruebas innecesarias y dietas de exclusión incorrectas, con las implicaciones nutricionales y de calidad de vida que esto conlleva⁽⁴⁾. Es fundamental la creación y divulgación de protocolos y guías de práctica clínica para conseguir un adecuado manejo de estos pacientes. En 2019, sociedades de gastroenterología, alergología y Atención Primaria pediátrica (SEGHNP, SEICAP,

AEPAP, SEPEAP) crearon un documento de consenso para intentar unificar el procedimiento de actuación en el caso de las APLV-no IgE en nuestro medio⁽¹⁾.

Pese a que existen diversos trabajos sobre las características epidemiológicas de esta patología, no hay estudios recientes que valoren el manejo de la APLV-no IgE en Aragón y comprueben especialmente si se cumplen las pautas propuestas en el documento de consenso español. De esta manera, en el presente estudio se pretende describir las características de una muestra de pacientes pediátricos con APLV-no IgE de Aragón y analizar distintos parámetros clínicos y diagnóstico-terapéuticos.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional retrospectivo de los pacientes con diagnóstico de APLV-no IgE en seguimiento en la Unidad de Gastroenterología Pediátrica del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa de enero de 2014 a diciembre de 2019.

Se obtuvo una muestra de 177 niños diagnosticados de APLV-no IgE en Atención Primaria o en Atención Especializada durante ese periodo y que se encontraban en seguimiento en nuestra unidad, independientemente de la asociación de otras alergias o comorbilidades.

Se incluyeron datos sociodemográficos y familiares, así como obstétricos y perinatales. Se registró la edad de debut de la APLV-no IgE y el tipo de lactancia que seguían en el momento del diagnóstico: lactancia materna exclusiva (LME), lactancia mixta (LM) o de fórmula (LF). Se clasificaron a los pacientes en función de la presentación clínica en cinco grupos: proctocolitis alérgica (PA), enteropatía alérgica sensible a PLV, síndrome de enterocolitis inducido por proteínas agudo (FPIESa), síndrome de enterocolitis inducido por proteínas crónico (FPIESc) y cuadros indeterminados para aquellos que no cumplían ninguno de los cuatro criterios diagnósticos anteriores (estreñimiento, reflujo gastroesofágico, cólicos, etc.). Se

valoraron las pruebas complementarias realizadas, el tratamiento recibido y su evolución, incluyendo la edad de tolerancia, el desarrollo de otras posibles intolerancias o alergias y el viraje a alergia IgE mediada. Con los datos de la historia clínica se valoró si el manejo se había realizado según los criterios del documento de consenso⁽¹⁾.

Se solicitó la aprobación del Comité Ético de Investigación de Aragón (CEICA) y se llevó a cabo un análisis descriptivo de las variables de interés en el que se observó su distribución a través del paquete estadístico SPSS (Statistical Package for Social Sciencies) en su versión 23.0.

RESULTADOS

El 52% (92 pacientes) de la muestra eran mujeres y el resto varones. El 2019 fue el año en el que se diagnosticaron más casos (27,1%, 48 casos), más del doble que al inicio del periodo (en 2014: 11,86%, esto es, 21 casos), en su mayoría fueron derivados a nuestra unidad tras ser diagnosticados en Atención Primaria.

La edad media al debut de la APLV-No IgE fue de 2,55 meses ($\pm 2,74$ DE), con un valor mínimo de 6 días de vida (0,2 meses) y un máximo de 19 meses. En el momento del diagnóstico, el 41,2% ($n = 73$) de la muestra recibía LME (27,3% LM y el 31,8% LF), observando un inicio de la clínica más tardío en este grupo (3,19 meses $\pm 3,20$ DE) frente a aquellos que tomaban lactancia mixta o de fórmula (2,72 meses $\pm 2,77$ DE y 1,58 meses $\pm 1,57$ DE, respectivamente) ($p = 0,003$).

En cuanto a la presentación clínica, la proctocolitis alérgica fue el cuadro más frecuente (27,1%; $n = 48$), seguido de enteropatía (20,3%, $n = 36$), FPIES agudo (1,7%, $n = 3$) y un solo paciente con FPIES crónico (figura 1).

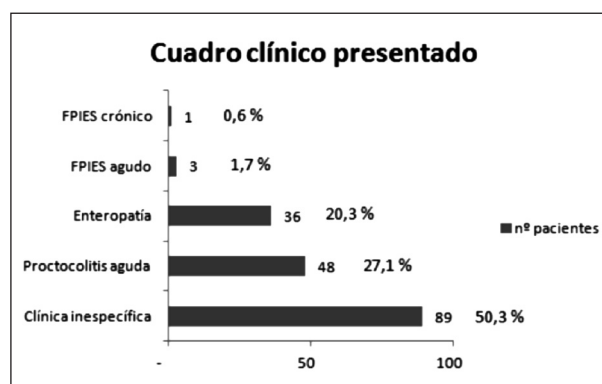


Figura 1. Número de pacientes y porcentaje que presentaron alguno de los cuatro cuadros clínicos de APLV-no IgE.

Más de la mitad de la muestra (50,3%; $n = 89$) presentó clínica inespecífica que no permitió incluirla en ninguno de los grupos previos.

Respecto al manejo diagnóstico, al 35,6% ($n = 63$) de los pacientes se les determinó la fracción específica de IgE para leche de vaca (99,5% solicitadas desde Atención Primaria) y al 37,3% ($n = 66$) de los pacientes se les realizó Prick Test (75,2% desde Atención Primaria). Todas estas pruebas fueron negativas. La prueba de exclusión-provocación, necesaria para la confirmación diagnóstica de la APLV-No IgE, fue realizada únicamente en el 24,3% ($n = 43$) de los pacientes.

Para valorar la adhesión al documento de consenso español de 2019, se clasificó a los pacientes en función de si el diagnóstico era previo o posterior a su publicación. A los pacientes diagnosticados en el año 2019 posterior a la publicación ($n = 48$) se les realizó en menor porcentaje determinación de IgE específica: 10,4% con respecto al 45% en años previos ($p < 0,001$) y de prick test: 22,9% frente al 42,6% en años previos ($p = 0,016$). Por otro lado, aumentó el porcentaje de las pruebas de exclusión-provocación: 47,9% frente al 15,5% ($p < 0,001$) (figura 2).

En cuanto a la dieta de exclusión, el 33,3% de los niños alimentados con lactancia materna mixta precisaron retirar PLV de la dieta materna por persistencia de los síntomas a pesar de modificar la leche de fórmula. Además, el 10,7% de las madres ($n = 19$) tuvieron que retirar la soja; el 2,8% ($n = 5$), el huevo, y el 1,7% ($n = 3$), otros alimentos. Al introducir la alimentación complementaria, el 4% de los niños ($n = 7$) continuaron con dieta exenta de soja, el 2,3% ($n = 4$) exenta de huevo, y en el 5,6% ($n = 10$) se instauró una dieta exenta de otros alimentos durante su evolución.

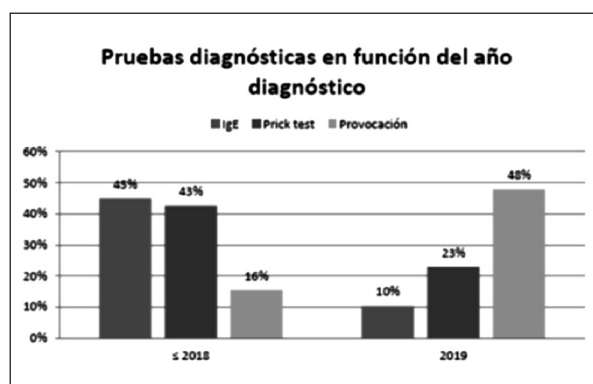


Figura 2. Realización de pruebas diagnósticas en función del año diagnóstico.

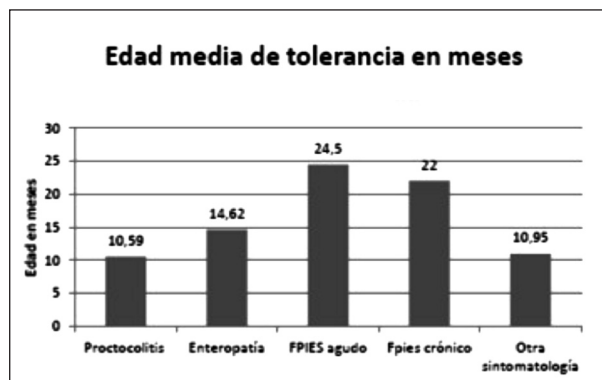


Figura 3. Edad media de adquisición de tolerancia a PLV según el cuadro clínico presentado.

El 87,6% (155 pacientes) de la muestra consiguió tolerancia completa de PLV durante el periodo estudiado. La edad media de tolerancia fue de 12,01 meses ($\pm 7,50$ DE), siendo más precoz en los cuadros de proctocolitis (10,59 meses, $\pm 6,16$ DE) y en aquellos pacientes con clínica inespecífica (10,95 meses $\pm 8,9$ DE), respecto a los que presentaron enteropatía (14,62 meses, $\pm 8,13$ DE) y FPIES agudo (24,5 meses, $\pm 16,2$ DE) ($p = 0,015$) (figura 3). No se encontraron diferencias significativas en la edad de adquisición de tolerancia en función del tipo de lactancia. Los 22 pacientes pendientes de conseguir la tolerancia (12,4%) en el momento de la recogida de datos presentaban una edad media de 16,30 meses (± 11 DE).

Durante su evolución, el 7,9% de los niños (14 pacientes) desarrolló otras alergias concomitantes no IgE mediadas (huevo y pescado principalmente) y el 3,4% (6 pacientes) realizó viraje a APLV-IgE mediada al positivizar la IgE específica a leche de vaca durante el tiempo de seguimiento.

DISCUSIÓN

La APLV constituye la alergia más frecuente en los niños en los dos primeros años de vida. La falta de pruebas diagnósticas específicas y las múltiples manifestaciones clínicas con las que se presenta la APLV-no IgE hacen que los estudios de incidencia y prevalencia muestren amplias variaciones, sobreestimándola en muchos casos, sobre todo cuando no se realizan pruebas de exposición-provocación controlada para confirmarla⁽²⁾.

En el presente estudio se objetivó un aumento significativo de casos durante el 2019, que podría explicarse por un incremento de la incidencia de la APLV-no IgE y

un mejor conocimiento de dicha patología, debido a las recientes guías y documentos de consenso publicadas^(1,5). Por otro lado, la facilidad de prescripción de fórmulas hidrolizadas extensas en los últimos años, sin precisar de diagnóstico de confirmación ni valoración en atención especializada hacen que sea probable el sobrediagnóstico.

La presentación clínica más frecuente es la proctocolitis alérgica, seguida de enteropatía y FPIES^(1,6), lo que concuerda con nuestros hallazgos, si bien llama la atención que más de la mitad de la muestra presentaron sintomatología inespecífica, otro dato a favor del sobrediagnóstico, dado que el porcentaje de provocación controlada fue bajo y algunos de estos pacientes probablemente fueran trastornos funcionales del lactante, patología frecuente que puede solaparse clínicamente con la APLV-no IgE.

Algunos autores, como Toro et al. en 2014⁽⁷⁾, encontraron que la duración de la lactancia materna era inversamente proporcional al riesgo de desarrollar APLV. En nuestra muestra, la prevalencia de niños alimentados con lactancia materna (LME o mixta) en el momento del diagnóstico fue del 68,5%, similar a la descrita por el Instituto Nacional de Estadística⁽⁸⁾, y aquellos alimentados con LME tuvieron un inicio de la clínica significativamente más tardío. Esto puede relacionarse con los factores inmunomoduladores de la leche materna y con las diferencias que se establecen en la microbiota, aunque por el momento no hay suficiente evidencia de su efecto preventivo en el desarrollo de enfermedades alérgicas⁽⁷⁾.

La ausencia de pruebas diagnósticas específicas se relaciona en ocasiones con la realización de pruebas innecesarias, como la determinación rutinaria de IgE específica o los test cutáneos, solo útiles en pacientes con sospecha de reacción inmediata y en FPIES y que, por tanto, son negativos en la mayoría de los casos^(1,9). En más de un tercio de los pacientes de nuestra muestra se realizaron ambas pruebas. La determinación de IgE específica se solicitó principalmente desde Atención Primaria, ante la sospecha diagnóstica de APLV, de forma aislada o mediante panel de IgE específica para los neumoalérgenos y trofoalérgenos más frecuentes (Phadiatop®), que a veces se emplea como cribado ante una sospecha alérgica inespecífica, lo que puede llevar a realizar dietas de exclusión incorrectas si no se correlacionan sus resultados con la clínica. Los test cutáneos estarían indicados en pacientes con vómitos repetidos tras la ingesta de PLV, por la sospecha de tratarse de un FPIES o una reacción inmediata. Por otro lado, la prueba de exclusión-provocación, necesaria para llegar al diagnóstico de confirmación, fue omitida en más del 75% de los niños de nuestro estudio, datos esperados y acordes a los publicados por otros autores⁽⁹⁾.

La variabilidad en la práctica clínica fue confirmada por Pascual Pérez et al.⁽⁴⁾, mediante un cuestionario difundido en la Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (SEGHNP), en el que se valoraron los distintos aspectos del manejo de esta patología por los gastroenterólogos pediátricos españoles. El 25% de los gastroenterólogos afirmaba que, en su práctica habitual, si tras la prueba de exclusión a PLV el paciente quedaba asintomático, era suficiente para realizar el diagnóstico. Solo el 33% creía necesaria una provocación diagnóstica en todos los casos. El 23% admitía que su conocimiento en APLV era inadecuado, pese a estar al tanto de la existencia de guías de manejo, siendo la más utilizada (64,4% de los participantes) la guía ESPGHAN⁽¹⁰⁾. Estos resultados justificaron la elaboración del documento de consenso español para el manejo de la APLV-no IgE⁽¹⁾ y se consideró interesante valorar en este trabajo, si tras su publicación en enero de 2019 se habían seguido las recomendaciones indicadas. Se diagnosticó a 48 pacientes a partir de ese momento, un número pequeño para realizar extrapolaciones, pero significativo, ya que constituye casi el 30% de la muestra. Se redujo significativamente la solicitud de IgE específica y de test cutáneos y se produjo un aumento en la realización de las pruebas de exclusión-provocación, lo que pone de manifiesto una mejoría en el manejo de la APLV-no IgE en nuestro medio en el último año valorado, probablemente gracias a la adecuada difusión y conocimiento por parte de los profesionales del documento de consenso.

El tratamiento estándar para la APLV-no IgE mediada es la retirada del alérgeno de la dieta, mediante fórmulas hidrolizadas extensas de caseína o seroproteínas, en caso de alimentación con fórmula. En los niños con LME, si existe persistencia de la sintomatología a pesar del correcto cumplimiento de la dieta materna exenta de PLV, se recomienda valorar la exclusión de otros alimentos que pueden estar implicados (especialmente soja y/o huevo). Diferentes estudios reportan la necesidad de retirar la soja hasta en el 30-40% de los casos por persistencia de los síntomas⁽¹¹⁾. En niños con lactancia mixta, cuando la sintomatología coincide con la introducción de tomas de fórmula, debe mantenerse la LM y la mayoría de las veces no es necesario indicar una dieta de exclusión en la madre.

En un estudio con 130 niños con síntomas alérgicos de tipo gastrointestinal, Meyer et al.⁽¹²⁾ mostraron que casi el 100% de los casos había eliminado la PLV de su dieta, pero, además, un alto porcentaje había eliminado,

asimismo, otros alérgenos (PLV, soja y huevo hasta en un 45,7%). En nuestro caso, el porcentaje en el que se retiró la soja de la dieta fue menor a lo descrito previamente (4%). Un 7,9% de los pacientes (n = 14) desarrolló otras alergias concomitantes No-IgE mediada, precisando la retirada del huevo en el 2,3% de los pacientes y la exclusión de otros alimentos (pescado principalmente) en un 5,6%, porcentaje similar al que muestra un estudio llevado a cabo por Yilmaz et al.⁽¹³⁾ en 64 niños, con un 2,6% de alergias concomitantes en las proctocolitis y un 7,7% en los casos de FPIES. En la APLV-IgE mediada, o en los casos en los que a lo largo del seguimiento positivizan la IgE, es más frecuente el desarrollo de otras alergias, en comparación con los niños afectados de APLV-no IgE, que parecen tener un riesgo similar al de la población sana⁽¹³⁾.

La preocupación de las familias por conseguir una rápida resolución de la clínica puede conducir a la retirada de la dieta de otros alimentos además de la PLV, sin que esto sea necesario, llegando a dietas muy restrictivas en algunos casos, por lo que hay que realizar una buena anamnesis y un seguimiento estrecho con el objeto de valorar qué alimentos se correlacionan con la clínica de la forma más estricta posible.

El buen pronóstico de esta patología implica que hasta el 90% de los casos consiga tolerancia antes de los 3 años^(5,14). De forma global, la mayoría de los niños estudiados en nuestra muestra había conseguido la tolerancia al final del estudio, quedando pendiente de esta un mayor porcentaje de los casos incluidos al final del periodo, probablemente debido a que muchos de ellos no habían tenido tiempo para desarrollar la tolerancia. En la práctica clínica habitual, a partir de los seis meses, se realizan intentos de tolerancia cada 2-3 meses aproximadamente. No se encontraron diferencias en la edad de tolerancia con respecto al tipo de alimentación al debut, pero sí según el tipo de cuadro clínico. De acuerdo con la literatura, los casos de proctocolitis alérgica consiguieron tolerar la PLV de forma precoz, en su mayoría antes de los 12 meses⁽³⁾. Los casos de enteropatía y los FPIES adquirieron tolerancia de forma similar a otros estudios⁽¹⁵⁾ con el 88,9% y 66,7% a los 2 años, respectivamente. No obstante, el escaso número de FPIES impide extrapolar los resultados. Los cuadros con síntomas gastrointestinales inespecíficos (vómitos, cólicos, irritabilidad, reflujo gastroesofágico) presentaron una edad media de tolerancia de casi 11 meses, probablemente debido a que muchos de estos síntomas son de carácter transitorio e incluso muchos de ellos pueden no ser una verdadera APLV-no IgE.

Dada la elevada prevalencia de la APLV-no IgE mediada, que afecta principalmente a la población menor de 2 años, es fundamental conocer sus características clínicas, así como la actitud diagnóstico-terapéutica. Pese a incluir una muestra pequeña de pacientes ($n = 48$), en nuestro estudio se observa, desde la publicación del documento de consenso de 2019(1), una optimización de la realización de pruebas diagnósticas, llevando todo ello a una disminución en el porcentaje de determinaciones IgE específicas y prick test. Esto es fundamental para proporcionar una mejor atención y evitar pruebas innecesarias y dietas restrictivas, con las implicaciones que estas conllevan. En el caso de nuestro estudio se observó un aumento en las pruebas de exclusión-provocación para la confirmación diagnóstica desde la publicación del documento y, además, se confirmó el buen pronóstico de esta patología, pues un elevado porcentaje de la muestra alcanzó la tolerancia completa de PLV antes de los 2 años.

BIBLIOGRAFÍA

- Espín Jaime B, Díaz Martín JJ, Blesa Baviera LC, Claver Monzón Á, 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* 2019; 90(3): 193.e1-193.e11.
- Heine RG, Elsayed S, Hosking CS, Hill DJ. Cow's milk allergy in infancy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2002; 2(3): 217-25.
- Luyt D, Ball H, Makwana N, Green MR, Bravin K, Nasser SM, et al. BSACI guideline for the diagnosis and management of cow's milk allergy. *Clin Exp Allergy* 2014; 44(5): 642-72.
- Pascual Pérez AI, Méndez Sánchez A, Segarra Cantón Ó, Espín Jaime B, Jiménez Treviño S, Bousoño García C, et al. Manejo de la alergia a proteína de leche de vaca por los gastroenterólogos españoles. *An Pediatr* 2018; 89(4): 222-9.
- Venter C, Brown T, Shah N, Walsh J, Fox AT. Diagnosis and management of non-IgE-mediated cow's milk allergy in infancy - a UK primary care practical guide. *Clin Transl Allergy* 2013; 3(1): 23.
- Koletzko S, Heine RG, Grimshaw KE, Beyer K, Grabenhenrich L, Keil T, et al. Non-IgE mediated cow's milk allergy in EuroPrevall. *Allergy* 2015; 70(12): 1679-80.
- Toro Monjaraz EM, Ramírez Mayans JA, Cervantes Bustamante R, Gómez Morales E, Molina Rosales A, Montijo Barrios E, et al. Factores perinatales asociados al desarrollo de alergia a las proteínas de la leche de vaca. *Rev Gastroenterol México* 2015; 80(1): 27-31.
- Encuesta nacional de Salud de España 2017. Disponible en: <https://www.msbs.gob.es/estadEstudios/estadisticas/encuestaNacional/encuestasta2017.htm>
- Vila Sexto L. Latest insights on food protein-induced enterocolitis syndrome: An emerging medical condition. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2018; 28(1): 13-23.
- Vandenplas Y, Gutiérrez-Castrellón P, Velasco-Benítez C, Palacios J, Jaen D, Ribeiro H, et al. Practical algorithms for managing common gastrointestinal symptoms in infants. *Nutrition* 2013; 29(1): 184-94.
- Claver Monzón A, Pinto Fernández C. Alergia alimentaria no mediada por IgE. *Protoc Diagn Ter Pediatr* 2019; 2: 195-206.
- Meyer R, De Koker C, Dziubak R, Godwin H, Domínguez-Ortega G, Chebar Lozinsky A, et al. The impact of the elimination diet on growth and nutrient intake in children with food protein induced gastrointestinal allergies. *Clin Transl Allergy* 2016; 6(1): 25.
- Yilmaz EA, Soyer O, Cavkaytar O, Karaatmaca B, Buyuktiryaki B, Sahiner UM, et al. Characteristics of children with food protein-induced enterocolitis and allergic proctocolitis. *Allergy Asthma Proc* 2017; 38(1): 54-62.
- Schoemaker AA, Sprickelman AB, Grimshaw KE, Roberts G, Grabenhenrich L, Rosenfeld L, et al. Incidence and natural history of challenge-proven cow's milk allergy in European children - EuroPrevall birth cohort. *Allergy* 2015; 70(8): 963-72.
- Nowak-Węgrzyn A, Katz Y, Mehr SS, Koletzko S. Non-IgE-mediated gastrointestinal food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 135(5): 1114-24.