

**UNIVERSIDAD CATÓLICA DE VALENCIA**

**“San Vicente Mártir”**

**REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA ACERCA DEL EMPLEO  
DE LA CALPROTECTINA FECAL COMO  
MARCADOR DE ALERGIA A LAS PROTEÍNAS DE LA  
LECHE DE LA VACA EN EDAD PEDIÁTRICA**

**TRABAJO FIN DE GRADO PARA OPTAR AL TÍTULO**

**DE:**

**“GRADO EN MEDICINA”**

**Presentado por: D. DIEGO GRIÑÁN MALLA**

**Tutor: Dr. SERGIO NEGRE POLICARPO**

**Valencia, a 20 de Abril de 2021**



## Índice de contenido

ÍNDICES .....	7
- ÍNDICE DE FIGURAS .....	7
- ÍNDICE DE GRÁFICAS .....	8
- ÍNDICE DE TABLAS.....	8
- ÍNDICE DE SIGLAS Y ACRÓNIMOS .....	9
RESUMEN .....	10
ABSTRACT .....	11
I. INTRODUCCIÓN .....	12
1. ALERGIA ALIMENTARIA .....	12
2. ALERGIA A LA PROTEÍNA DE LA LECHE DE LA VACA (APLV) .....	14
2.1. ALÉRGENOS DE LA LECHE DE LA VACA.....	15
2.2 CLÍNICA.....	16
2.2.1 Reacciones alérgicas inmediatas. ....	16
2.2.2 Reacciones tardías. ....	18
2.3 DIAGNÓSTICO.....	19
2.3.1 Historia clínica .....	20
2.3.2 Prueba de supresión.....	20
2.3.3 Presencia de sensibilización mediada por IgE .....	20
2.3.4 Prueba de provocación oral .....	21
2.4 EVOLUCIÓN.....	22
2.5 TRATAMIENTO .....	22
3. CALPROTECTINA.....	23
3.1 HISTORIA Y NOMENCLATURA.....	23
3.2 ESTRUCTURA MOLECULAR, FUNCIONES Y DISTRIBUCIÓN .....	23
3.3 LA CALPROTECTINA FECAL (CF). ....	25

3.4 MÉTODOS DE MEDICIÓN DE LA CALPROTECTINA FECAL.....	27
3.4.1 Enzimoimmunoanálisis.....	27
3.4.2 Inmunoensayo de flujo lateral.....	28
3.4.3 Inmunoturbidimetría.....	29
3.5 FACTORES QUE INFLUYEN EN LOS VALORES DE LA CF .....	30
3.5.1 Edad.....	30
3.5.2 Toma de (AINEs).....	31
3.5.3 Antropometría.....	31
3.6. TOMA DE MUESTRA.....	31
3.7 USOS DE LA CF EN MEDICINA.....	32
3.7.1 Enfermedad intestinal.....	32
3.7.2 La calprotectina fecal en la EII .....	33
3.7.3 La CF en el cáncer de colon (CCR) .....	33
3.7.4 La CF en la colitis microscópica .....	34
3.7.5. Enteropatías por AINES.....	34
3.7.6 Enfermedad celíaca .....	34
3.7.7 Cirrosis hepática.....	34
II. JUSTIFICACIÓN.....	35
III.OBJETIVO .....	36
IV.METODOLOGÍA .....	36
V. PALABRAS DE BÚSQUEDA.....	37
VI.RESULTADOS.....	38
VII.DISCUSIÓN .....	50
VIII.CONCLUSIONES.....	51
IX.BIBLIOGRAFÍA.....	52



## ÍNDICES

### - ÍNDICE DE FIGURAS

**Figura 1.** Reacciones adversa a alimentos.

**Figura2:** Formación de la calprotectina: (A) Homodímero de proteína S100A8 (con cada subunidad en azul oscuro y morado respectivamente). (B) Homodímero de proteína S100A9 con cada subunidad en azul claro y amarillo. (C) Heterodímeros S100A8/A9 mostrados en dos proyecciones rotadas 180°. (D) Heterotetrámerocalprotectina, formado por los dos heterodímeros de la figura C. (E) Dodecámero formado por 3 calprotectinas. (F) Calprotectina representada esquemáticamente. Las esferas o cuadrados verdes son las uniones de calcio.

**Figura 3:** Calprotectina fecal. Adaptada de Meyerlab.com.

**Figura 4:** Imagen de Shah y Maghsoudlou (2016). Pasos de ELISA tipo sándwich directo: 1. Anticuerpo de captura (rojo). 2. Se añade el antígeno (triángulo rojo) 3. Se añade el anticuerpo de detección conjugado con una encima (naranja), en este caso conjugado con una enzima. 4. La enzima acoplada al anticuerpo cataliza una reacción cuyo producto genera una señal que puede ser medida con un detector específico (sustrato).

**Figura 5:** Inmunoensayo de flujo lateral, tira de ensayo. Universidad de Oviedo-PDF.

**Figura 6:** Inmunoturbidimetria. Se valora la disminución de un haz de luz que traspasa una solución de partículas que son el complejo Ag-Ac, y es medida en la misma dirección emitida.

**Figura 7:** Kit de preparación de muestras de Calprotectina fecal. Roche Smart-PrepR.

## - ÍNDICE DE GRÁFICAS

**Gráfica 1:** Estudios publicados de la Calprotectina fecal como biomarcador a la alergia de la leche de la vaca desde el año 2005 al año 2020 (16 resultados). Elaboración propia.

**Gráfica 2:** Diferentes tipos de diseño de estudios. (15 resultados). Elaboración propia.

## - ÍNDICE DE TABLAS

**Tabla 1:** Utilización de la Calprotectina fecal para el diagnóstico o seguimiento de la alergia a la proteína de la leche de la vaca.

**Tabla 2:** Niveles de Calprotectina fecal en niños con alergia a la proteína de la leche de la vaca y grupo de control.

**Tabla 3:** Calprotectina fecal utilizada en la provocación alimentaria oral.

**Tabla 4:** Calprotectina fecal utilizada en la provocación alimentaria oral.

**Tabla 5:** Calprotectina fecal puede pronosticar la alergia a la proteína de la leche de la vaca.

**Tabla 6:** Control en la calprotectina fecal después de la eliminación de la alergia a la proteína de la leche de la vaca.

## - ÍNDICE DE SIGLAS Y ACRÓNIMOS

APLV: Alergia a las proteínas de la leche de vaca

CF: Calprotectina fecal

PCR: Proteína C reactiva

EII: Enfermedad inflamatoria intestinal

CCR: Cáncer colorrectal

CM: Colitis microscópica

SII: Síndrome de colon irritable

EC: Enfermedad de crohn

POCT: (Point of care testing), pruebas en el punto de atención o a pie de cama

AINES: Antiinflamatorios no esteroideos

RAST: Radioalergoabsorbencia.

VSG: Velocidad de sedimento globular.

CU: Colitis ulcerosa.

IgE: Inmunoglobulina E alérgeno-específica

## **RESUMEN**

**Introducción y objetivos:** La alergia a la proteína de la leche de vaca es la principal alergia en los niños que causa múltiples síntomas, lo que dificulta el diagnóstico por parte de los profesionales. Un biomarcador potencial que puede facilitar el diagnóstico es la calprotectina fecal, por lo que nuestro objetivo es realizar una revisión bibliográfica que proponga la calprotectina fecal como un biomarcador confiable en el diagnóstico pediátrico de la alergia a las proteínas de la leche de vaca en la práctica clínica.

**Método:** Se realizó una revisión bibliográfica mediante la búsqueda de los diferentes datos publicados, en el periodo de tiempo comprendido entre el año 2005 y el 2020, sobre los estudios disponibles acerca de la aplicación de la calprotectina fecal como biomarcador de la alergia de la proteína de la leche de la vaca en niños. Los estudios fueron examinados de acuerdo con los criterios de inclusión y exclusión. Los datos fueron analizados y resumidos mediante un análisis descriptivo.

**Resultados:** Se incluyeron 15 estudios con diferentes diseños que involucraron a 2026 niños. La edad de los niños varió desde el periodo neonatal hasta los 15 años. La mayoría de los síntomas que presentaron los niños con alergia a las proteínas de la leche de vaca fueron gastrointestinales, con niveles elevados de calprotectina fecal y disminuidos después de la dieta de eliminación. Sin embargo, en los grupos positivos o negativos de alergia a la proteína de la leche de vaca, los cambios en la calprotectina fecal antes o después de la provocación oral no mostraron ningún significado. Hay resultados contradictorios entre los diferentes estudios sobre la calprotectina fecal como biomarcador de la enfermedad alérgica.

**Conclusiones:** La evidencia disponible no es suficiente para confirmar el uso de calprotectina fecal en el diagnóstico de alergia a la proteína de la leche de vaca. Debería realizarse más investigación clínica y con un diseño unificado. Quedan por determinar los valores de corte exactos para la calprotectina fecal en diferentes grupos de edad.

**Palabras clave:** Calprotectina fecal, alergia a la proteína de la leche de la vaca, alergia a los alimentos.

## **ABSTRACT**

**Introduction and objectives:** Allergy to cow's milk protein is the first allergy in children causing multiple symptoms, which makes it difficult for professionals to diagnose. A potential biomarker that can facilitate the diagnosis is fecal calprotectin, so our objective is a bibliographic review that proposes fecal calprotectin as a reliable biomarker in the pediatric diagnosis of cow's milk protein allergy in clinical practice.

**Method:** A search was carried out for a bibliographic review, based on the different data published in the period of time between 2005 and 2020, on the studies published on the application of fecal calprotectin as a biomarker of allergy from cow's milk protein in children. Studies were screened according to inclusion and exclusion criteria. The data was analyzed and summarized.

**Results:** 15 studies with different study design involving 2026 children were included. The age of the children ranged from babies to teenagers. Most of the symptoms that children with allergies to cow's milk proteins presented were gastrointestinal symptoms with elevated fecal calprotectin levels that decreased after the elimination diet. In both the positive and negative groups of allergy to cow's milk protein, the changes in fecal calprotectin before and after the challenge did not show any significance. There are conflicting results from studies on fecal calprotectin as a biomarker of allergic disease.

**Conclusions:** The available evidence is not sufficient to confirm the use of fecal calprotectin in the diagnosis of allergy to cow's milk protein. More clinical research should be carried out and with a unified design. Exact cut-off values for fecal calprotectin in different age groups remains to be determined.

**Keywords:** Fecal Calprotectin, cow's milk protein allergy, food allergy.

## I. INTRODUCCIÓN

### 1. ALERGIA ALIMENTARIA

Alergia viene del griego, de las palabras "Alos" que significa: otro, extraño, diferente y de "Ergos" que quiere decir reacción. Por lo que la alergia es una reacción desproporcionada frente a sustancias extrañas al organismo, sustancias externas y que son las que causan la aparición de diferentes síntomas.<sup>1</sup>

La alergia alimentaria se define como una reacción inapropiada del sistema inmunológico que puede ser reproducible y es desencadenada al exponerse a una proteína alimentaria, bien por ingesta, contacto o inhalación. Las reacciones adversas alimentarias en adultos superan un 30%, mientras las reacciones adversas mediadas por IgE no superan el 2% y en niños se barajan cifras del 5%. Las alergias alimentarias suelen ser más habituales en personas con familiares que sufren enfermedades alérgicas. Un 15% de la población creen tener alergia a algún tipo de alimento, los estudios indican que hay entre el 1,5 y 2% en adultos.<sup>2</sup>

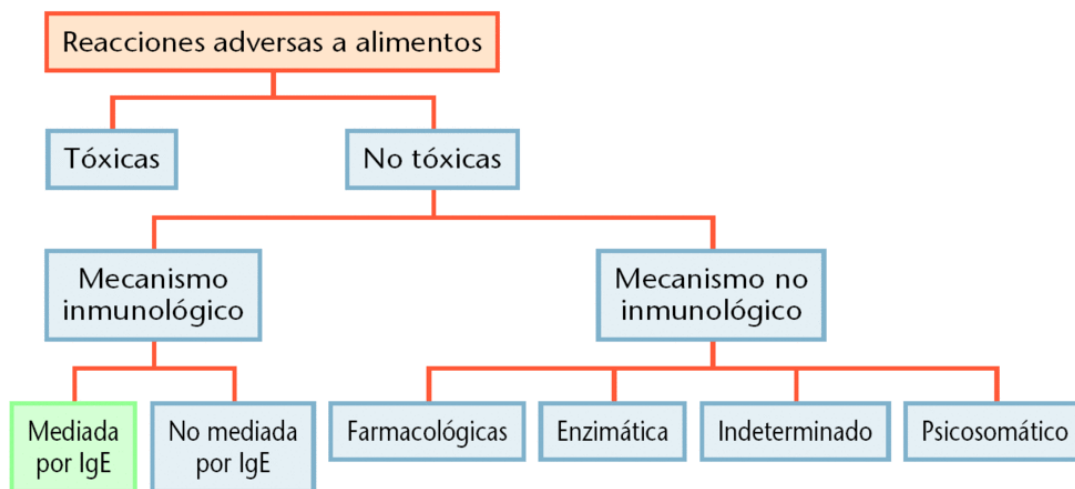
Las alergias alimentarias pueden ser mediadas por IgE, no mediadas por IgE o de naturaleza mixta frente a una de las proteínas que se encuentren presentes en el alimento responsable.<sup>3</sup>

La alergia mediada IgE se manifiesta con síntomas cutáneos y respiratorios a los minutos de tomar el alimento implicado y se diagnostica a través de la historia clínica, la determinación de IgE específica o pruebas cutáneas.

La alergia no mediada por IgE suele presentar síntomas digestivos que pueden ser distanciados en el tiempo de la ingesta del alimento sospechoso y para llegar al posible diagnóstico se debe realizar una historia clínica donde se incluya la exploración física, valoración nutricional e historia dietética y se confirma con la eliminación de la ingesta del alimento que produce el problema para verificar si los síntomas desaparecen y la reaparición si existe una nueva exposición.

Las alergias que tienen una naturaleza mixta pueden presentar características tanto de la IgE mediada y no mediada.<sup>4</sup>

El Subcomité de Reacciones Adversas a Alimentos de la European Academy of Allergology and Clinical Immunology (EAACI) propone una clasificación de las reacciones adversas basada más en los mecanismos que en las manifestaciones clínicas.



**Figura 1.** Reacciones adversa a alimentos.

Las reacciones adversas tóxicas a alimentos están causadas por toxinas bacterianas, micotoxinas antibióticos, metales pesados y pesticidas.

Las reacciones no tóxicas son las que solamente afectan a personas susceptibles y dentro de éstas tenemos las reacciones alérgicas con origen inmunológico mediadas por IgE y las no mediadas por IgE.

También tenemos las producidas por un mecanismo no inmunológico como son:

- **Farmacológicas:** El organismo las puede producir o las extrae de los alimentos.
- **Enzimáticas:** Se dan en pacientes que tienen un déficit de lactasa.
- **Indeterminado:** Se asocia al consumo de productos derivados del tratamiento tecnológico de los alimentos o los aditivos.

- **Psicosomático:** son aquellas alergias provocadas por factores psicoemocionales que desequilibran el sistema inmunitario<sup>5</sup>

## **2. ALERGIA A LA PROTEÍNA DE LA LECHE DE LA VACA (APLV)**

La APLV, se define como una reacción adversa de tipo inmunológico a proteínas que se encuentran en la leche de la vaca y puede ser mediada por IgE, no mediada por IgE o mixta.

En los últimos años la prevalencia de la alergia a la proteína de la leche de vaca (APLV) ha aumentado de forma significativa tanto en los países desarrollados como en el resto de países, con una estimación entre el 2 y el 7,5%, con una prevalencia entre el 1.9% y 4.9% en el primer año de vida.<sup>6</sup>

El aumento de la APLV parece ser que es debido a la disminución de la lactancia materna y a la utilización de fórmulas a base de leche de vaca. Pero también alrededor de la mitad de los casos ocurren mientras el bebé se encuentra exclusivamente alimentado por la leche de la madre lo que hace suponer que la leche materna transfiere la proteína de la leche de la vaca.<sup>7</sup>

La prevalencia real es muy variable debido a factores como los geográficos, los métodos diagnósticos empleados y también a las diferentes líneas de investigación, lo que nos confirma la necesidad de una prueba diagnóstica fiable.<sup>8</sup>

La APLV, es el tipo más estudiado por ser la alergia de mayor prevalencia, especialmente la no mediada por IgE, ya que es muy común la afectación gastrointestinal y el no tener biomarcadores útiles dificulta su diagnóstico. En pacientes con APLV no mediada por IgE se ha detectado un aumento de la calprotectina fecal (CF) y después de la retirada de la APLV descendieron los niveles de la CF.<sup>9</sup>

## 2.1. ALÉRGENOS DE LA LECHE DE LA VACA

En las glándulas mamarias de la vaca se produce la leche, que por cada 100 ml contiene 3g de proteínas con más de 40 proteínas diferentes.<sup>10</sup>

La leche de vaca contiene proteínas como albumina, lacto- albumina, caseína, lactoferrina bovina, inmunoglobulinas bovinas que pueden causar reacciones en el sistema inmune. En la leche de vaca los alérgenos se distribuyen entre la caseína y las fracciones de suero.

En los alérgenos del suero se encuentran cuatro proteínas principales:

a) La beta-lactoglobulina que es la más abundante de la leche de la vaca y no se encuentra en la leche humana por lo que se cree que es la causante de la APLV.

b) La alfa-lactoalbumina cuyo papel en la APLV es motivo de controversia, varía su prevalencia entre el 0 y el 80% de pacientes que reaccionan a esta proteína.

c) la albumina del suero bovino de los eventos de sensibilización del 0 al 88%; pero solamente aparecen síntomas clínicos en un 20% de los pacientes.

d) Las inmunoglobulinas bovinas muy pocas veces son causantes de los síntomas clínicos de la APLV.

Los alérgenos de la caseína tiene cuatro proteínas diferentes (alfa<sub>s1</sub>, alfa<sub>s2</sub>, beta y kappa caseína) que comparten poca homogeneidad secuencial, pero si se observa una sensibilización simultánea a estas caseínas, pero los pacientes se sensibilizan con mayor frecuencia a las caseínas Kappa (91,7%) y alas alfa (100%).<sup>11</sup>

## 2.2 CLÍNICA

La primera alergia que se diagnostica en el lactante suele ser la APLV, tras el período de lactancia materna, debido a la introducción de la leche adaptada. En el 60% de los casos aparecen tras la primera toma los síntomas, es muy raro que aparezcan después de una semana de comenzar con la fórmula adaptada.

Los síntomas también pueden aparecer al entrar en contacto con la piel a través de besos y caricias con alguien que haya estado en contacto con la APLV y como ya se ha citado anteriormente puede aflorar una reacción durante la lactancia materna por la presencia de proteínas de la vaca en la leche de la madre.<sup>10</sup>

Las reacciones adversas de la APLV tienen un amplio espectro, por lo que nos limitaremos a un resumen de los diferentes cuadros clínicos:

### 2.2.1 Reacciones alérgicas inmediatas.

Después de la ingesta de la leche los síntomas pueden presentarse en un intervalo de pocos minutos a dos horas. Se debe a una respuesta de hipersensibilidad a una o más APLV.<sup>12</sup>

El diagnóstico principalmente se realiza con la sensibilización mediada por IgE (con pruebas cutáneas y/o IgE específica positivas), con clínica cutánea (70-75%), digestiva (13-34%), respiratoria (1-8%), afectación de más de un órgano (26%) y anafilaxia (1-4%).<sup>10</sup>

Los síntomas pueden afectar a diferentes sistemas del organismo:

**a) Anafilaxia.** Es la más grave de APLV. Inicio rápido de Síntomas de inicio cutáneos (urticaria local o generalizada), 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.

Se han descritos casos de “anafilaxia a leche de vaca inducida por ejercicio”, en paciente que han tenido APLV y después de la desensibilización oral y de haber adquirido tolerancia, han tomado leche y han realizado ejercicio físico.<sup>11</sup>

**b) Reacciones gastrointestinales.** Los síntomas pueden aparecer desde la boca hasta la parte distal del intestino. La alarma se suele manifestar cuando hay rechazo de la toma del biberón, llanto y el bebé está irritable y sin que se manifieste otros síntomas que puedan indicar otro tipo de enfermedad. También puede ocurrir que tras la ingesta de la leche, pueden aparecer el síndrome de la alergia oral con prurito, edema de lengua y labio e incluso se pueden apreciar molestias a la deglución. Problemas de estómago y del intestino delgado, como son, náuseas, vómitos más o menos abundantes y dolor abdominal de tipo cólico. Dolor abdominal, diarrea y, ocasionalmente, heces con sangre son los síntomas que podemos encontrar del intestino grueso. Niños con síndrome de intestino grueso presentan APLV un 50%.<sup>10</sup>

**c) Síntomas respiratorios.** Normalmente se presentan acompañados de otras manifestaciones sistémicas.

- **Asma y rinitis secundaria a ingesta de leche de vaca.** No se suele presentar aislado y sí suele verse junto con otros síntomas; es habitual la rinitis a lo largo de la prueba de provocación (70% de los casos): rinorrea, prurito nasal, congestión, y estornudos.
- **Asma y rinitis secundaria a inhalación de proteínas de leche de vaca.** Se pueden producir síntomas respiratorios graves debido a la inhalación de vapor de la leche cuando está hirviendo, e incluso se han visto casos de sintomatología debido a la inhalación de lactosa presente en algunos inhaladores de polvo seco.<sup>10</sup>

**d) Síntomas cutáneos.** Son las manifestaciones más frecuentes, incluye eritema con o sin urticaria aguda o angioedema; estas manifestaciones leves pueden preceder a otras de mayor intensidad.<sup>13</sup>

e) **Otros.** En pacientes con epilepsia, hipogammaglobuliemia e inmunodeficiencias primarias (p. ej., síndrome híper IgE), se ha detectado que hay un mayor número de APLV.<sup>11</sup>

### 2.2.2 Reacciones tardías.

Se manifiestan las reacciones hasta 48 horas e incluso una semana después de la ingesta. En este tipo de reacciones tardías también se pueden involucrar mecanismos inmunes no mediados por IgE.<sup>12</sup>

a) **Síntomas cutáneos:** dermatitis atópica, se produce tanto por ingesta como por contacto con leche. De los pacientes con dermatitis atópica moderada-grave un tercio de éstos tienen alergia alimentaria y el alimento involucrado con más frecuencia es la leche y en mayor porcentaje en niños menores de 2 años.<sup>13</sup>

b) **Síntomas digestivos:** Los alérgicos APLV pueden manifestar diversidad de síntomas como pueden ser: dolor abdominal, náuseas, vómitos, diarrea, estreñimiento, pérdida de peso o fallo de medro es decir su curva de peso o curva de ganancia de peso no se corresponde con niños de su edad y del mismo sexo. Los cuadros clínicos digestivos más frecuentes, que se suelen resolver a los 2-3 años de vida, como el reflujo gastroesofágico, espasmo cricofaríngeo, estenosis pilórica, esofagitis eosinofílica, enteropatía sensible a proteínas vacunas, gastroenteritis y proctocolitis, colon irritable y estreñimiento.

El diagnóstico se suele apoyar con la mejoría al suprimir de la dieta las proteínas de la leche de la vaca y con la lactancia materna que se encuentre libre de proteínas de vaca o con fórmulas lácteas hidrolizada.<sup>10</sup>

- **Enteropatía sensible a proteínas de leche de vaca.** Se suelen presentar antes de los 2 años; los síntomas suelen ser palidez, hipotonía, vómitos en forma de proyectil, diarrea después de la ingesta de la fórmula artificial y pasadas 1 y 3 produciéndose pérdida de peso, anemia, hipoalbuminemia, aumento de a-1-antitripsina en heces, deshidratación e, incluso, shock. No se suele ver durante la lactancia materna exclusiva, se suele producir con la introducción de la fórmula

láctea. Suele remitir en los 2-3 primeros años de vida. El tratamiento es con una fórmula altamente hidrolizada y también con fórmula elemental a base de aminoácidos.<sup>10</sup>

- **Proctocolitis sensible a proteínas de leche de vaca.** Se manifestó antes de los 3 meses de vida; las heces son de consistencia normal o un poco blanda, con moco y sangre, el bebé no suele estar triste, y mantiene un buen desarrollo físico.<sup>12</sup>
- **Enterocolitis alérgica por proteínas de leche de vaca.** Suele aparecer antes de los 9 meses. Clínica que afecta al estado general con vómitos de inicio tardío, palidez, letárgica y deshidratación, diarrea y retraso en el crecimiento. Ocurre en lactantes alimentados desde el principio con fórmula artificial.<sup>12</sup>

**c) Síndrome de Heiner:** consiste en una hemorragia alveolar difusa producida por proteínas de leche de vaca. Es muy poco frecuente, suele existir infiltrados pulmonares repetitivos que se suelen asociar a tos crónica, sibilancias, fiebre recurrente, taquipnea, y pérdida de peso. En la radiografía de tórax, se aprecian infiltrados, con atelectasias, condensación y adenopatías hiliares, y en la analítica, se encuentran precipitinas a proteínas de leche de vaca.<sup>10</sup>

**d) Otros.** También en la APLV parece que hay sintomatología como dolor abdominal recurrente, estreñimiento duradero e incluso trastorno por déficit de atención con hiperactividad, pero todavía se necesita más estudios sobre estas relaciones.<sup>10</sup>

## 2.3 DIAGNÓSTICO

Las manifestaciones clínicas son muy variables en tipo y gravedad de la alergia a las proteínas de la leche de la vaca lo que la convierte en una de las alergias más difíciles de diagnosticar.

El diagnóstico de alergia a proteínas de leche de vaca se realiza sobre la historia clínica compatible, mejoría tras la supresión de la leche y presencia de sensibilización (cutánea y/o analítica). Se confirma con la prueba de provocación oral.

Incluye la realización de una historia clínica completa, estudio del mecanismo inmunológico, mediante la demostración de IgE específica y la comprobación de la relación entre mejoría de los síntomas tras la supresión de los lácteos y la reaparición de síntomas al introducirlos de nuevo.<sup>14</sup>

### 2.3.1 Historia clínica

Debe ser detallada que incluya: antecedentes familiares y personales de atipia, tipo de alimentación (materna, artificial), edad de inicio de los síntomas, tiempo desde la ingesta hasta aparición de síntomas, cantidad de leche que han producido los síntomas, en cuántas ocasiones se han producido los síntomas, intervalo de tiempo entre una reacción y otra, influencia de factores externos como ejercicio, estrés, cambios hormonales. Es importante la realización de una exploración física detallada, que incluya la valoración del estado nutricional.<sup>15</sup>

### 2.3.2 Prueba de supresión

Cuando existan síntomas compatibles con APLV, se debe de suprimir la leche y sus derivados para comprobar si la sintomatología desaparece. Si no se produce mejoría en 2-4 semanas, habría que volver a reintroducir la leche de nuevo; pero si existe mejoría al suprimir los lácteos, hay que citar al paciente a la consulta de alergia para completar el estudio alérgico.<sup>11</sup>

### 2.3.3 Presencia de sensibilización mediada por IgE

Si tenemos sospecha de APLV por presentar síntomas compatibles y mejoría tras la supresión de lácteos, se debe realizar un estudio de sensibilización mediada por IgE frente a proteínas de leche de vaca. Los tipos de pruebas a realizar son:

- **Pruebas cutáneas.** Se realizan mediante prick test; es una técnica rápida, barata, pero no exenta de riesgos (es prueba *in vivo*). Consiste en colocar una gota del alérgeno comercial que queremos estudiar en la cara anterior del antebrazo, pinchar con una lanceta encima de cada gota para que la solución penetre en la capa superficial de la piel y a los 15 minutos medir el tamaño de la pápula. Se considera positivo un tamaño

de pápula superior a 3 mm; una pápula superior a 10 mm se asocia con alergia persistente. El valor predictivo negativo del prick test ante un paciente con reacción inmediata está en el 90-95% y, si se emplea leche fresca (leche de vaca entera pasteurizada) mediante prick-prick test (pinchar con la lanceta el alimento y después pinchar la piel), puede llegar hasta el 97%; en menores de 2 años, los resultados son más homogéneos y una pápula  $\geq 6$  mm con preparado comercial o de 8 mm con leche fresca tiene alto valor predictivo positivo de APLV.<sup>16</sup>

- **Pruebas analíticas.** Se realiza mediante inmunoCAP, más exacta y mejora los resultados de la previa (RAST) y más tras la introducción del diagnóstico por componentes<sup>17</sup>. Punto de corte con un valor de IgE específica  $\geq 0,35$  kU/L, 12 con alta sensibilidad, pero con baja especificidad; pero valores superiores a 5 kU/L, en menores de 2 años, tienen un alto valor predictivo positivo, por lo que se podría obviar la prueba de provocación.<sup>16</sup>

Se ha publicado un estudio nacional, con participación de 13 centros y 327 pacientes, con la determinación de IgE específica a caseína y apunta que valores mayores de 2,5 kU/L (12 meses), 1,22 kU/L (18 meses), 3 kU/L (24 meses), 2,39 kU/L (36 meses) y 2,73 kU/L (48 meses) tienen un valor predictivo de reacción a leche de vaca del 90%.<sup>10</sup>

### 2.3.4 Prueba de provocación oral

El diagnóstico de APLV debería de confirmarse con una prueba de provocación oral. Es la mejor prueba para confirmar la existencia de APLV, pero es una prueba de mucho trabajo, se necesita mucho tiempo y recursos y lo más importante puede tener riesgos muy graves para el paciente. Se tiene que realizar en el hospital por profesionales muy preparados para valorar y tratar las reacciones alérgicas y también hay que contar con una unidad de cuidados intensivos por si se produce una reacción grave.

La prueba consiste si se tiene sospecha de reacciones graves en, cada 30 minutos dar leche a dosis de: 0,1-0,3-1-3-10-30-100 ml (total: 144 ml) y mantenerle en observación durante 2 horas para verificar si ocurren reacciones inmediatas (2 horas

después de la ingesta) y se sospecha de una reacción retardada la dosis es de 1-3- 10-30- y100ml. Si no hay ningún tipo de reacción se debe de continuar con la ingesta diaria de al menos 200 ml.<sup>13</sup>

El Comité de Alergia a Alimentos de la SEICAP (Sociedad Española de Inmunología clínica, Alergología y Asma Pediátrico), propone también otra pauta, con la administración de leche cada 60 minutos: 2-5-10-25-50-100 ml (total: 192 ml), con observación durante 3 horas, después de la dosis de inicio y de finalización según la edad del paciente y su situación clínica. Si aparecen síntomas se tiene que suspender.<sup>18</sup>

## 2.4 EVOLUCIÓN

La evolución es buena, con un 80% de los casos en remisión al llegar a los 5 años. La APLV suele aparecer antes del año de vida. Durante la primera semana de la introducción de la fórmula adaptada comienzan los síntomas, aunque también se han visto después de los 6-9 meses y en algunos casos aislados con la lactancia materna. A los 2 años el 50% de los niños toleran la leche de vaca y entre los 3y 5 años el 80%. Pero hay un 15% de niños con APLV mediada por IgE que con más de 8 años eran todavía alérgicos, sin embargo los que tenían reacciones no mediadas por IgE eran tolerantes a los 5 años.<sup>11</sup>

## 2.5 TRATAMIENTO

El principal tratamiento sigue siendo la supresión de la leche y derivados. Prevención de contacto e inhalación con la leche. Hay que eliminar también los alimentos en los que figuren en su composición lactoalbúmina, lactoglobulina, suero proteínas de suero, caseínas o caseinatos y todos los aditivos que empiecen por raíz lact- (E325, E326, E327, E472, E480, E481, E482, E575, E585, E966).

Se recomienda que la madre continúe la lactancia materna pero evitando la leche y derivados y debe de suplirlo con ingesta de calcio. Cuando no se pueda continuar con la lactancia materna se emplearán fórmulas hidrolizadas que son toleradas por más del 90% de los lactantes.<sup>10</sup>

### 3. CALPROTECTINA

#### 3.1 HISTORIA Y NOMENCLATURA

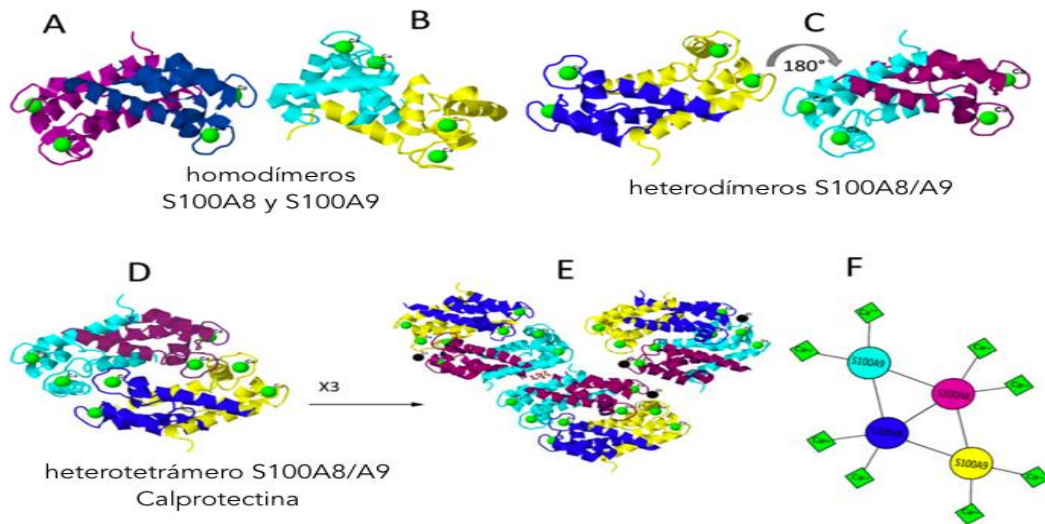
En la Universidad de Oslo, en 1980 Fargehol y colaboradores investigaban un nuevo biomarcador para poder analizar el grado de infiltración y recambio de los leucocitos en los procesos inflamatorios.

Hasta el momento los métodos de los que se disponían eran los análisis histológicos que se hacían de los tejidos inflamados y los estudios con granulocitos marcados con isótopos, eran poco provechosos en la práctica clínica.

El equipo de investigadores se planteaba buscar otras alternativas y deciden estudiar las proteínas ya que se encontraban en el plasma de pacientes con procesos inflamatorios aumentadas y probablemente eran liberadas por los leucocitos. Por primera vez se aisló de los granulocitos la calprotectina y le dieron de forma provisional el nombre de "proteína L1". En 1990 debido a la capacidad de la proteína de unión al calcio y a su actividad antimicrobiana identificada in vitro, el grupo de Fargehol propusieron para esta molécula el nombre definitivo, que fue el de calprotectina.<sup>9</sup>

#### 3.2 ESTRUCTURA MOLECULAR, FUNCIONES Y DISTRIBUCIÓN

La calprotectina se forma por las proteínas S100A8, con un peso molecular de 10.8KDa y 93 aminoácidos y por la S100A9 con un peso molecular de 13KDa y 114 aminoácidos. La capacidad de estas proteínas de formar homodímeros, que consiste en la unión entre sí de dos macromoléculas idénticas como dos unidades de la proteína S100A9, heterómeros cuando la unión es entre dos diferentes, como S100A8 y S100A9 y también existe otros compuestos con más subunidades. La calprotectina está constituida por el complejo heterotetramero S100A8/A9<sup>19</sup>



**Figura2:** Formación de la calprotectina: A. Homodímero de proteína S100A8 (con cada subunidad en azul oscuro y morado respectivamente). B. Homodímero de proteína S100A9 (con cada subunidad en azul claro y amarillo respectivamente). C. Heterodímeros S100A8/A9 mostrados en dos proyecciones rotadas 180°. D. Heterotetrámerocalprotectina, formado por los dos heterodímeros del apartado C. E. Dodecámero formado por 3 calprotectinas. F. Representación esquemática de la estructura de la calprotectina con el mismo código de colores que en A y B. Los iones de calcio unidos se muestran como esferas o cuadrados verdes, respectivamente.<sup>9</sup>

La calprotectina constituye entre el 30% y 60% de las proteínas presentes en el citosol de los neutrófilos y el 5% del total de las proteínas de estas células.<sup>20</sup>

En menor proporción, también está presente en otras células sanguíneas como macrófagos, monocitos y plaquetas, así como células pancreáticas, células epiteliales y en queratinocitos, por lo que se encuentra en los pulmones, mucosa oral, tejidos como la piel, mucosa del cérvix uterino, tracto gastrointestinal y en múltiples fluidos como el líquido cefalorraquídeo, saliva, líquido sinovial, suero, plasma, orina y heces.<sup>20</sup>

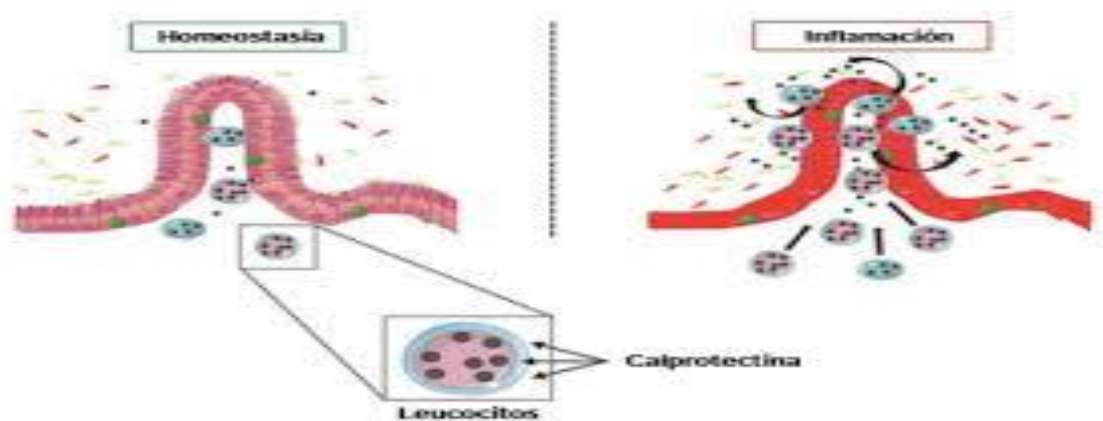
La calprotectina es una proteína fijadora de zinc y calcio. Es resistente al calor y a la proteólisis, sobre todo en presencia del calcio. De su habilidad para unir zinc dependen sus propiedades fungistáticas y bacteriostáticas.<sup>20</sup>

En el proceso inflamatorio, cumple funciones extra e intracelulares. Al espacio extracelular la liberación se realiza mediante secreción de la energía por la activación de la proteína quinasa C y por la liberación pasiva tras el daño tisular desde las células necróticas.<sup>9</sup>

Cuando se producen los procesos infecciosos o inflamatorios los niveles de la calprotectina aumentan y se encuentra relacionado con el aumento de los neutrófilos en sangre, la proteína C reactiva (PCR) y la velocidad de sedimento globular (VSG).<sup>21</sup>

### 3.3 LA CALPROTECTINA FECAL (CF).

La calprotectina la encontramos en una concentración aproximadamente unas 6 veces superior en las heces si la comparamos con los niveles plasmáticos. Se ha comprobado que la calprotectina en las heces tiene relación con la migración de los neutrófilos hacia el tracto intestinal, por lo que se ha demostrado una correlación muy estrecha con la excreción leucocitaria cuantificada por medio del marcaje de los leucocitos radiactivo indio-111 en los procesos en los que están aumentados en heces, como los brotes de enfermedades inflamatorias en el intestino o infecciones.<sup>22</sup>



**Figura3:** Calprotectina fecal. Adaptada de Meyerlab.com.

La CF se encuentra ya presente en el meconio<sup>23</sup>, en niños de hasta un año la concentración llega a ser 10 veces superiores con respecto a los niños mayores de dicha edad, sin que al parecer exista una investigación clara sobre el tema.<sup>24</sup>

En muestras de un mismo individuo se han descrito variaciones de CF diarias tanto en pacientes sanos como en pacientes con EII. También han observado que cuanto mayor era el intervalo de las deposiciones, había mayor concentración de CF y esto lo atribuyen a que la CF se libera de forma continua, así que cuanto más tiempo entre deposiciones, más CF tiene la deposición. Hasta 3 días los niveles de calprotectina a temperatura ambiente se mantienen estables, pero después de 7 días se vio una disminución en los niveles. No se deberían almacenar las heces a temperatura ambiente durante más de 3 días.<sup>25</sup>

La CF no es específica para el diagnóstico de una enfermedad concreta pero sí es específica para detectar inflamación. Cuando en una patología intestinal existen neutrófilos, se produce un aumento de CF en heces.<sup>26</sup>

Valores de referencia de calprotectina fecal según la edad en poblaciones europeas<sup>27</sup>

<b>EDAD</b>	<b>VALORES NORMALES, (mcg / g)</b>
1 a 6 meses	<538
7 meses a 3 años	<214
3-4 años	<75
4-49 años	<50
50 a 70 años	24,7% Para suprimir - superior a 65
Por encima de 70 años	Sin datos; probablemente superior a 100

### 3.4 MÉTODOS DE MEDICIÓN DE LA CALPROTECTINA FECAL.

Las técnicas de laboratorio para la determinación de la CF en los últimos años se han ido perfeccionando para avanzar hacia una mejor comprensión de las utilidades de esta proteína.

Hay varios métodos para determinar la CF, pero todos se basan en la unión de la CF con un anticuerpo. Los anticuerpos que se emplean pueden ser monoclonales o policlonales, aunque los monoclonales han mostrado una mejor precisión.<sup>28</sup>

Los métodos que más se utilizan son: el enzoinmunoanálisis, el inmunoensayo de flujo lateral y la inmunoturbidimetría.

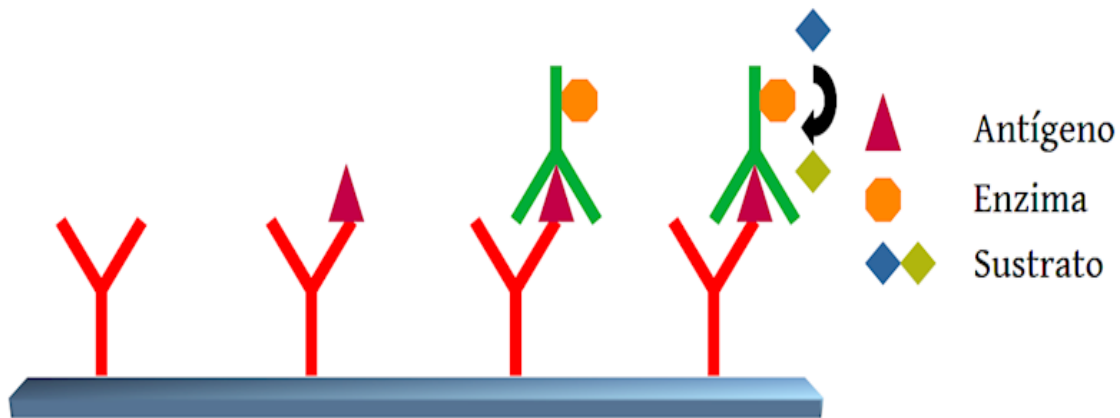
#### 3.4.1 Enzoinmunoanálisis.

Técnica conocida como ELISA (Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay) Roseth et al., en 1992 lo describen como marcador para la determinación de la CF y los resultados los expresaron en "miligramos por litro de homogeneizado fecal" (mg/L). La concentración de la CF en la actualidad se expresa en  $\mu\text{g/g}$  de heces.<sup>9</sup> Para la realización de esta técnica se necesita un laboratorio especializado. La técnica necesita de dos horas y para que el análisis sea coste-efectivo se necesita una cantidad importante de muestras, y esto puede retrasa los resultados.

Hay diferentes tipos de ELISA como el directo, indirecto, competitivo y sándwich (directo e indirecto).

Para la CF se utiliza ELISA tipo sándwich tanto el directo como el indirecto que es la forma más eficaz de realizar la prueba que consiste en introducir primero un anticuerpo y después la muestra y así los antígenos quedan retenidos en el fondo y se añade el anticuerpo con la enzima. Si utilizamos el tipo directo, se añade un anticuerpo primario conjugado con la enzima pero si es el indirecto se emplea un anticuerpo primario de detención antes de añadir el anticuerpo secundario conjugado. En los dos casos siempre se tiene que agregar el sustrato. Se trata de un ensayo hasta 5 veces más sensible que otros tipos, y tiene una alta especificidad por lo que la muestra no precisa

ser purificada. Pero es imprescindible hallar y validar los dos anticuerpos que atrapen el antígeno y este proceso puede ser muy lento y también caro.<sup>29</sup>



**Figura 4:** Imagen de Shah y Maghsoudlou (2016). Pasos de ELISA tipo sándwich directo: 1. Anticuerpo de captura (rojo). 2. Se añade el antígeno (triángulo rojo) 3. Se añade el anticuerpo de detección conjugado con una enzima (naranja), en este caso conjugado con una enzima. 4. La enzima acoplada al anticuerpo cataliza una reacción cuyo producto genera una señal que puede ser medida con un detector específico (sustrato)<sup>29</sup>.

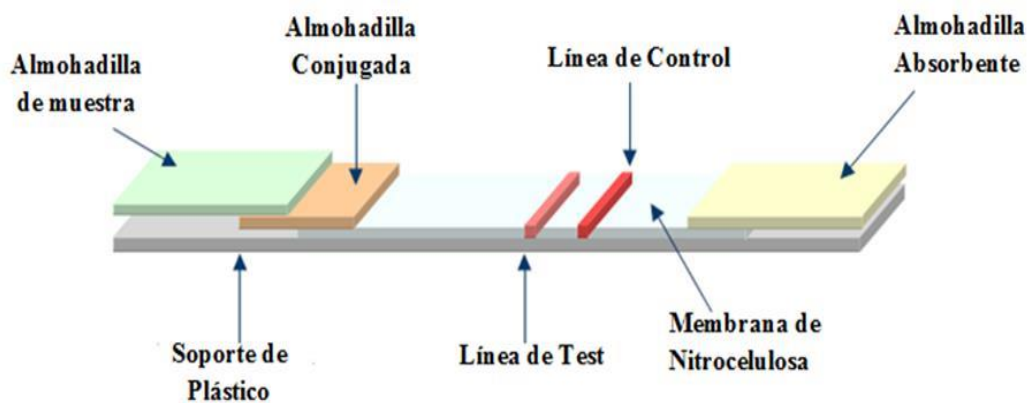
### 3.4.2 Inmunoensayo de flujo lateral

Es una de las técnicas que actualmente más se emplean tanto en las pruebas a pie de cama o POCT (acrónimo de "point-of-care testing") como en los laboratorios de los hospitales. Se basa en la migración de un fluido a través de unas tiras de nitrocelulosa y se suelen colocar en un soporte de plástico.

Según se puede ver en la **Figura 5**, la muestra se añade en la zona del conjugado formado por un anticuerpo específico contra uno de los epítomos a detectar (la CF) y un reactivo de detección de color azul. Si en la muestra existe CF, ésta se unirá al conjugado y se forma un complejo inmune y migra a través de la membrana de nitrocelulosa.

La línea de test la forma un segundo anticuerpo específico contra otro epítomo del antígeno. Cuando la muestra llega a esta zona, los complejos formados quedarán

retenidos y la línea se coloreará y entonces se obtendrá una muestra positiva. La línea de control la formará un tercer anticuerpo que reconocerá el reactivo de detección, al alcanzar la muestra la zona, el anticuerpo se unirá al conjugado libre que no fue retenido en la línea de test. La línea se colorea siempre tanto en muestras positivas como negativas y esto confirma la correcta realización de la prueba.<sup>9</sup>

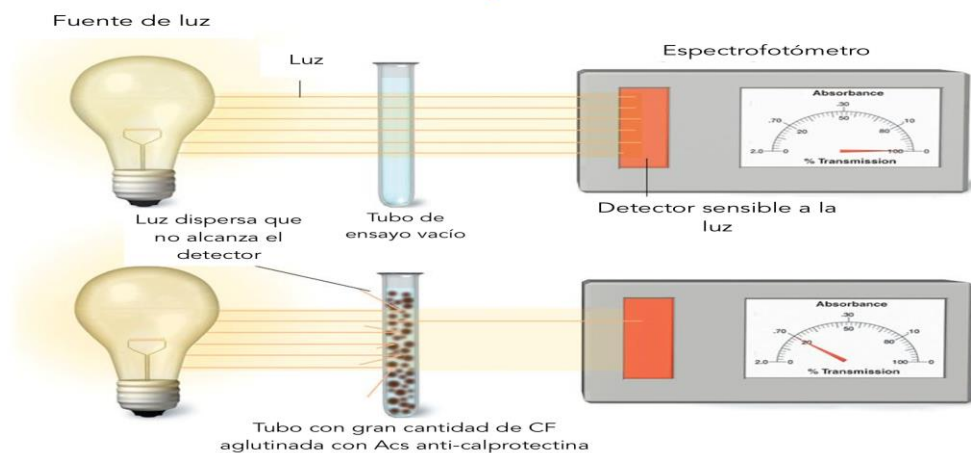


**Figura 5:** Inmunoensayo de flujo lateral, tira de ensayo. Universidad de Oviedo-PDF.

### 3.4.3 Inmunoturbidimetría.

Se empezó a usar en 2016 el ensayo turbidimétrico de calprotectina basado en látex, el BÜHLMANN fCAL® turbo (BÜHLMANN Laboratories AG, Suiza), emplea partículas recubiertas con anticuerpos anti-calprotectina humana, de forma que la turbidez debida a la aglutinación es proporcional a la concentración de CF. Los resultados suelen tardar 10 minutos. BÜHLMANN fCAL® turbo (BÜHLMANN Laboratories AG, Suiza),

Lo más novedoso para el análisis de la CF es la inmunoturbidimetría, es una técnica que consiste en cómo un haz de luz disminuye la intensidad al atravesar una solución formada por complejos antígeno-anticuerpo y esto es debido al proceso de absorción, dispersión y reflexión. Se mide en la misma dirección que la luz es emitida, según se puede ver en la Figura 6.<sup>9</sup>



**Figura 6:** Inmunoturbidimetria. Se valora la disminución de un haz de luz que traspasa una solución de partículas que son el complejo Ag-Ac, y es medida en la misma dirección emitida.

### 3.5 FACTORES QUE INFLUYEN EN LOS VALORES DE LA CF

Factores como la alimentación, la toma de medicación, el medio social, la antropometría especialmente la edad, pueden afectar a la CF.

#### 3.5.1 Edad

Debido a que la obtención de muestras se realiza de forma no invasiva, la CF como biomarcador es de gran utilidad en la edad pediátrica y por esto el interés por la CF en los últimos años ha crecido y se llevan a cabo múltiples estudios por lo que algunos autores consideran que los valores de la CF deben de ser en función de la edad del paciente, en la actualidad el corte establecido para niños de 4 a 17 años es el valor de corte para los adultos que se encuentra en  $<50\mu\text{g/g}$ .<sup>9</sup>

### 3.5.2 Toma de (AINEs)

Los antiinflamatorios (AINEs) son muy utilizados en pediatría y estos pueden ocasionar una inflamación que produce que se eleven la concentración de los leucocitos en la mucosa intestinal y debido a esto se eleven los niveles de CF.<sup>30</sup>

### 3.5.3 Antropometría.

Se ha descrito en algunos estudios que en niños bajos de talla para la edad, bajos de peso para la edad y peso para la talla tenían los niveles de CF altos. También se ha observado en otros estudios con adultos obesos que tenían la CF por encima de (>50 µg/g), y cuando se perdía peso la CF disminuía.<sup>9</sup>

## 3.6. TOMA DE MUESTRA

La muestra se debe de recoger en un contenedor limpio y seco sin ningún tipo de conservante. Se pueden conservar a durante 3 días a temperatura ambiente, 7 días a temperatura de 2-8°C y si se quieren conservar hasta un máximo de 6 meses deberían congelarse a -20°C. Si la muestra se congela para que la muestra sea fiable se debe descongelar y alcanzar temperatura ambiente. Se necesita unos 10 g de muestra de heces.<sup>31</sup>

Con el tiempo la forma de preparación de la muestra ha ido cambiando. Con el método tradicional había que pesar la muestra para obtener 5g, lo que era muy poco práctico. En el año 2000 se comienza con una nueva técnica que con respecto a la técnica original aumenta el rendimiento cinco veces más, debido al uso de la urea que puede desintegrar los compuestos de la CF. En la actualidad tenemos instrumentos que facilitan el procesamiento, el riesgo de contaminación y reduce el tiempo de preparación.<sup>9</sup>

En el 2008 se comercializó el Smart-Prep<sup>R</sup> faecal simple preparation Kit (Roche diagnostics, Mannheim, Alemania), consiste en una cámara en la que se pueden poner 85mg de muestra de heces, y se le añaden 4ml de solución o tampón de extracción específico para obtener una dilución de 1:50.



**Figura 7:** Kit de preparación de muestras de Calprotectina fecal. (RocheSmart-Prep<sup>R</sup>)

### 3.7 USOS DE LA CF EN MEDICINA

A lo largo de estos años ha habido muchísimos estudios de la CF. Inicialmente se centraron los estudios en la capacidad de la CF para diferenciar los trastornos funcionales de los pacientes con EII, pero la alteración en otros procesos gastrointestinales fue motivo de estudio y seguimiento en diferentes patologías.

#### 3.7.1 Enfermedad intestinal.

En el diagnóstico de la EII, se ha demostrado que la CF es un biomarcador útil, pudiéndose diferenciar de cuadros funcionales como el síndrome del colon irritable (SII) que presentan niveles inferiores de CF.

Todavía no se ha llegado al corte óptimo a pesar de los estudios publicados que permita distinguir a los pacientes de EII de otros cuadros funcionales.<sup>32</sup> Gisbert y McNicholl en el metaanálisis de 2475 pacientes, y vieron que un punto de corte de 50mcg/g, la sensibilidad era de 83% y la especificidad del 84% para diferenciar la patología funcional de la patología orgánica<sup>33</sup>, Waugh et al con un punto de corte de 50

mcg/g, habría una sensibilidad de 93% y una especificidad del 94%.<sup>34</sup> 602 pacientes fueron estudiados por **Tibble et al**, que tenían síntomas sugestivos de enfermedad orgánica a los que sometió a diferentes pruebas como enema de bario, colonoscopia o enteroclis. Se vieron aumentados los valores de CF en los pacientes con enfermedades orgánicas como diarrea o cáncer, que los que padecían enfermedades funcionales.<sup>35</sup> Mostrando CF con un punto de corte de de 50 mcg/g sensibilidad de 89% y una especificidad del 79%. **Gea A et al** en el metaanálisis de 1120 pacientes pediátricos la calprotectina fecal agrega el mayor valor diagnóstico a los síntomas sugestivos de EII en comparación con los marcadores sanguíneos de uso común.<sup>36</sup>

### 3.7.2 La calprotectina fecal en la EII

La CF se ha manifestado como un buen biomarcador para el diagnóstico de la EII. Se ha demostrado una conexión de la CF con la actividad endoscópica en la enfermedad de Crohn, mayor que la PCR, leucocitos sanguíneos, con una especificidad de 72% y una sensibilidad del 89% para detectar actividad endoscópica, con un punto de corte del 70mcg/g.<sup>37</sup> También existen múltiples estudios sobre la CF como predictor de recaídas. Un metaanálisis con 672 pacientes de los cuales 354 EC y 318 tenían CU, se confirmó que la CF tenía una sensibilidad del 78% y una especificidad del 73% como predictor en recaídas.<sup>38</sup>

### 3.7.3 La CF en el cáncer de colon (CCR)

En el mundo el cáncer de colorrectal es la tercera neoplasia maligna y tiene un 10% en porcentaje de mortalidad en relación con toda la gente que muere de cáncer. La CF tiene con respecto CCR mucho interés para su aplicación como biomarcador ya que en este tipo de tumor se produce una inflamación localizada y aguda. Parece que se incorporan cantidad de neutrófilos localizados en el tumor y la CF penetraría en el lumen intestinal al perder celular tumorales o bien por migración y no por sangrado.<sup>39</sup>

### **3.7.4 La CF en la colitis microscópica**

La (CM) este término se viene utilizando desde 1980 y detalla enfermedades intestinales inflamatorias crónicas, incluye los dos tipos de colitis principales la colitis linfocítica y los colágenos. Las dos tienen como característica diarrea acuosa intermitente o crónica.<sup>40</sup>

Todavía no se sabe muy bien su etiología aunque piensan que es de origen microbiano por un agente luminal lo que obliga a una respuesta inflamatoria. Los estudios que se han realizado no son concluyentes en cuanto a la utilidad de la CF como marcador, si que se ha podido ver que en pacientes con la enfermedad activa la CF era mayor que en los que se encontraban en remisión.<sup>41</sup>

### **3.7.5. Enteropatías por AINES**

Aproximadamente un 70% de los pacientes que habitualmente toman antiinflamatorios no esteroides sufren con frecuencia inflamación del intestino delgado, aunque muchos de ellos se encuentran asintomáticos. Hay estudios que han demostrado que la CF se encuentra elevada en estos procesos.<sup>42</sup>

### **3.7.6 Enfermedad celíaca**

Es una enfermedad inflamatoria que tiene un origen autoinmune con afectación de la mucosa del intestino delgado, cuyo desencadenante es la ingesta del gluten.<sup>43</sup>

Varios estudios comparativos entre niños con enfermedad celíaca no tratada, niños tratados y niños sanos tuvieron resultados de niveles más altos de CF en niños no tratados. Y concluyeron que la CF se podía usar como un marcador no invasivo como ayuda en el diagnóstico de la enfermedad celíaca.<sup>44</sup>

### **3.7.7 Cirrosis hepática**

En la cirrosis hepática se producen trastornos de la flora intestinal, de la barrera mucosa y de los mecanismos de defensa inmunológicos. Se estudió el papel de la CF como marcador de las complicaciones de la cirrosis hepática siendo superior en los

pacientes con cirrosis hepática con el paciente control, viéndose también que los niveles eran más altos en función de la gravedad de la enfermedad.<sup>45</sup>

## II. JUSTIFICACIÓN

En los últimos años se han realizado numerosos trabajos sobre la calprotectina fecal para verificar las utilidades en diferentes escenarios clínicos en relación con la práctica pediátrica.

**SK Bunn et al**, manifiestan que la calprotectina fecal es una prueba segura, no invasiva, sencilla y aceptable para los padres, ya que la recolección de muestras de heces se puede realizar en casa y enviarlas al laboratorio, por lo que tienen potencial para poder reducir las numerosas pruebas invasivas de investigación que se realizan a los niños y proponen realizar más estudios que validen la calprotectina fecal.<sup>46</sup> Los gastroenterólogos están intentado que se convierta en una herramienta de diagnóstico por no ser invasiva y por el bajo coste económico, pero la realidad demuestra que aún hay que continuar estudiándola, ya que su función biológica en relación con la enfermedad todavía no está clara.

La APLV es la primera de las alergias en el niño que cursa con múltiples sintomatologías. La amplia variedad en cuanto a síntomas dificulta el diagnóstico que tienen que hacer los profesionales de la salud en relación con la APLV no mediada por IgE, por lo que la utilización de la CF como biomarcador en el diagnóstico sería de gran utilidad en la práctica clínica.

Este trabajo quiere evaluar si existen suficientes estudios que avalen la utilidad de la calprotectina fecal como una prueba complementaria en APLV, con la cual se podría confirmar el diagnóstico sin que fuese necesario pruebas invasivas e incómodas para el paciente y evitar que el tratamiento no se pueda comenzar más rápidamente.

### **III. OBJETIVO**

Revisión de la bibliografía que propone a la calprotectina fecal (CF) como marcador cuantitativo fiable para el diagnóstico pediátrico de la alergia a las proteínas de la leche de la vaca (APLV).

### **IV. METODOLOGÍA**

El presente trabajo de investigación consiste en una revisión bibliográfica de forma sistemática sobre la CF como biomarcador de la APLV, cuya información se obtiene de diferentes estudios publicados en revistas científicas. No se ha encontrado tanta bibliografía como esperábamos por ser la APLV el tipo de alergia más importante en la edad infantil y la calprotectina un marcador poco invasivo para la edad pediátrica.

Para la búsqueda de bibliografía se han utilizados las siguientes bases de datos:

1. PubMed
2. Elsevier
3. New England Journal of Medicine
4. Google Scholar y académico.
5. Dialnet
6. Embase

**.Criterios de inclusión:**

- Estudios y artículos publicados en el periodo de tiempo comprendido entre el año 2005 hasta el año 2020, relacionados con la calprotectina como biomarcador de la alergia a la proteína de la leche de la vaca.
- Estudios publicados en inglés y español.

**Criterios de exclusión:**

- Estudios realizados antes del año 2005.
- Estudios realizados en animales.
- Estudios sobre la APLV que no incluyan datos sobre la calprotectina fecal.

Una vez obtenidos los artículos se procede a su lectura, describiendo la información relevante para esta investigación. Todos los estudios se clasificaron teniendo como objetivo la calprotectina fecal como biomarcador para la APLV.

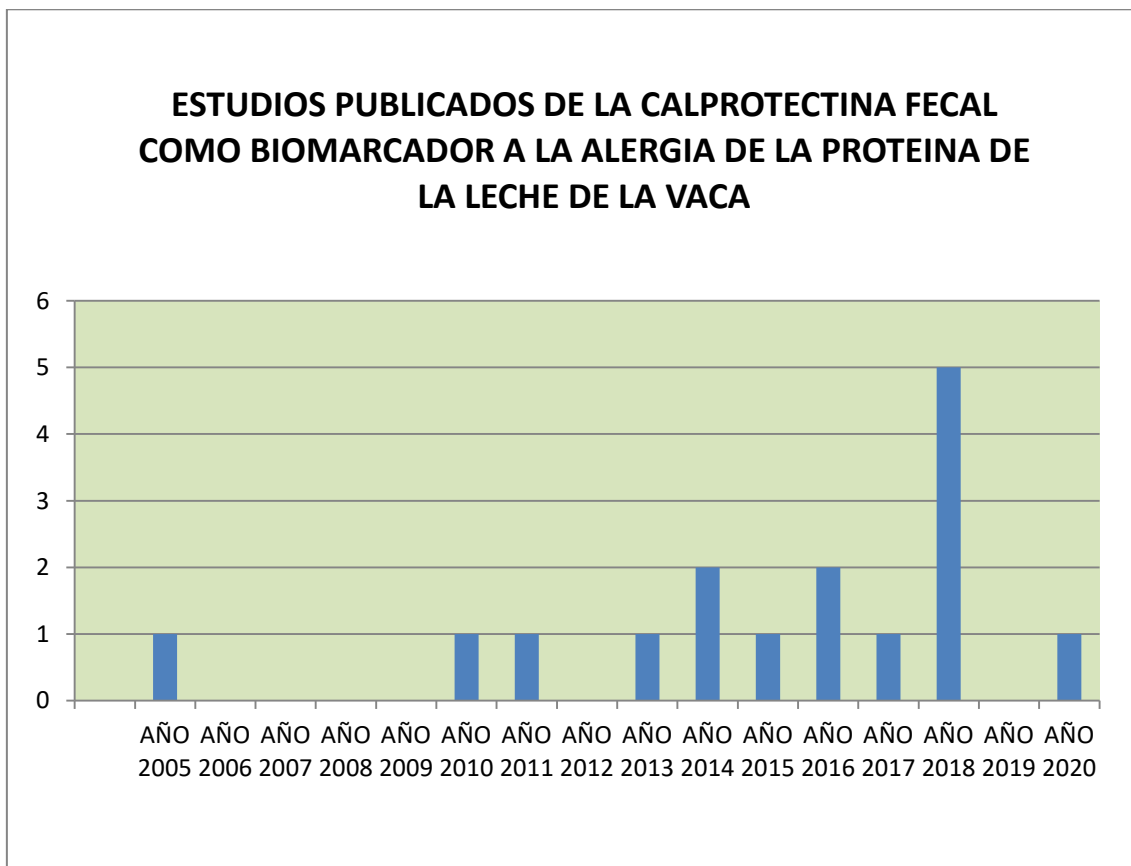
**V. PALABRAS DE BÚSQUEDA**

La búsqueda se ha realizado tanto en español como en inglés, las palabras utilizadas han sido: "Calprotectin", "fecal calprotectin", "allergy", "cow`s milk protein allergy", "foodallergy".

"Calprotectina", "calprotectina fecal", "alergia", "alergia a las proteínas de la vaca", "alergia a los alimentos".

## VI. RESULTADOS

La búsqueda arrojó más de 122 estudios potenciales, se eliminaron estudios que no tenían relevancia por no estar relacionados con la APLV, estudios comparativos con animales y estudios en los que no aparecían datos sobre la calprotectina. Al final se incluyeron 15 estudios más una revisión bibliográfica publicada en el año 2020, según se representa en la siguiente gráfica 1:



**Gráfica 1:** Estudios publicados de la calprotectina fecal como biomarcador a la alergia de la leche de la vaca desde el año 2005 al año 2020 (16 resultados). Elaboración propia.

Para llevar a cabo el análisis de los diferentes estudios nos hemos servido de las referencias descritas en la siguiente **tabla1:** Utilización de la Calprotectina Fecal para el diagnóstico o seguimiento de la alergia a las proteínas de la leche de vaca.

**TABLA 1: UTILIZACIÓN DE LA CALPROTECTINA FECAL PARA EL DIAGNÓSTICO O SEGUIMIENTO DE LA ALERGIA A LA PROTEÍNA DE LA LECHE DE LA VACA.**

REFERENCIA	Nº	EDAD	F/M	APLV TIPO	TIPOS DE DISEÑO ESTUDIOS	CONTROL	SÍNTOMAS	MÉTODO	UNIDAD
Pohl, J. et al, (2005) <sup>47</sup>	6	- 90 días	-	-	E. Cohorte	-	Sangrado rectal	Elisa	mg/g
Baldassarre, M.E et al, (2010) <sup>48</sup>	30	3-5 meses	-	Mixta	E. Cohorte	Sanos (32)	Hematoquecia	Elisa (Calprest)	mcg/g
Baldassarre, M.E et al, (2011) <sup>49</sup>	89	0-27 meses	41/48	-	E. Cohorte	-		Elisa (Calprest)	mg/g
Berni, R. et asl, (2013) <sup>50</sup>	60	3-4 años	22/44	Mixta	Serie casos	-	Vómitos/Diarrea/ Hematoquecia	Elisa (Calprest)	mcg/g
Merras-Salmio, L. et al,(2014) <sup>51</sup>	18	2-41 meses	-	No-IgE	E. Cohorte	-	Diarrea/Vómitos/Estreñimiento	Elisa (Phical Test)	mcg/g
Beser, Ö. F. et al, (2014) <sup>52</sup>	32	10-16 m.	14/18	Mixta	E. Cohorte	Sanos (39)	Múltiples	Elisa (Bühlman kit)	mcg/g
Orivuori, L. et al, (2015) <sup>53</sup>	758	2 meses	382/376	-	E. Cohorte	-	-	Elisa (Phical Test)	mcg/g
Trillo Belizon, C. et al, (2016) <sup>54</sup>	82	1-12 m.	46/36	No-IgE	Estudio prospectivo	Sanos (30)	Diarrea/Hematoquecia/Regurgitación/Estreñimiento	Elisa (Calprest)	mcg/g
Winberg, A. et al, (2016) <sup>55</sup>	6	12 años	-	Mixta	E. Cohorte	-	-	Elisa (Phical Test)	ng/mg
CrehuáGaudiza, E. et al, (2017) <sup>56</sup>	501	7-15 años	-	No-IgE	Estudio retrospectivo	-	Diarrea/Sangrado rectal	-	mg/kg
Montalvo V, Carolina A. (2018) <sup>57</sup>	229	1-12 meses	-	-	Estudio descriptivo	-	Diarrea/Irritabilidad	Elisa	mg/kg
Lendvai- Emmert, D. et al, (2018) <sup>58</sup>	46	7,28 años	20/26	-	Serie casos	-	-	Test rápido Calprotectina fecal Quantum Blue	mcg/g
PedramAtaee et al, (2018) <sup>59</sup>	29	- 1 año	17/12	No-IgE	Serie casos	-	Heces mucosas con sangre	Elisa (Bühlman Co.)	mcg/g
Díaz, M. et al, (2018) <sup>60</sup>	17	12-24 m.	8/9	No-IgE	E. Cohorte	Sanos (10)	-	Elisa (Phical Test)	mcg/g
SungChulSeo et (2018) <sup>61</sup>	65	3-18 meses	42/23	IgE	E. Cohorte	-	Dermatitis	Elisa (Calprest)	mcg/g

En la **tabla 1** quedan reflejados los 15 estudios seleccionados en nuestra revisión, así como las edades de los niños estudiados, el tipo de diagnóstico si ha sido mediado por IgE, no mediado o mixto. Los tipos de diseño de estudio que han utilizado mayoritariamente fue el de diseño de estudio de cohorte<sup>47 48 49 51 52 53 55 5861</sup>, los tipos de diseño de estudio de cohorte<sup>4755</sup> se llevan a cabo con muestras muy pequeñas por lo que el nivel estadístico es poco significativo, también han utilizado tipos de diseño de estudio de serie de casos<sup>50 5859</sup>, estudio de diseño prospectivo<sup>54</sup>, estudio de diseño retropectivo<sup>56</sup> y estudio de diseño descriptivo<sup>57</sup>, según se expone en la **gráfica 2**. Los quince estudios abarcan 2.026 niños y niñas y el rango de edad va desde bebés recién nacidos hasta adolescentes de 18 años.



**Gráfica 2:** Diferentes tipos de diseño de estudios. (15 resultados). Elaboración propia.

La mayoría de los pacientes de estos estudios a los que se les detectó CF presentaron síntomas gastrointestinales como sangrado rectal, hematoquecia, diarreas, vómitos, estreñimiento, heces con mucosa en la sangre. Sólo el estudio de **Sung Chul Seo et al**, aplicó la CF como biomarcador no invasivo para determinar la gravedad de la dermatitis atópica en niños con alergias alimentarias que no tenían síntomas gastrointestinales. **Montalvo Váascone** en un grupo de 229 niños de entre uno y doce meses todos con APLV, de los cuales 73 sufrían colitis alérgica, planteo si existían diferencias entre los niveles de CF y los resultados no tuvieron diferencias significativas, ya que los niveles de CF en los niños con colitis alérgica eran de 189,70gm/kg y en el del resto del grupo los niveles de CF eran de 192.74gm/kg. **Crehuá Gaudiza, E et al**, en 501 determinaciones de CF en niños en edad pediátrica, de los que 122 pacientes tuvieron valores por encima de 200mg/Kg, los diagnósticos finales comprendieron como resultados tanto causas orgánicas como no orgánicas, dentro de las orgánicas hubo un 7% de APLV no mediada por IgE. La CF del grupo de patología orgánica fue algo superior pero se trata de un marcador sensible, pero no específico de la organicidad.

El método que más se utilizó en los estudios para detectar la CF fue el de Elisa Calprest, Elisa EPhical y Elisa Bühlman, pero debido a la variante de sensibilidad y especificidad entre los diferentes kits, el valor de corte del rango no se indica claramente.

**TABLA 2: NIVELES DE CALPROTECTINA FECAL EN NIÑOS CON ALERGIA A LA PROTEÍNA DE LA LECHE DE LAVACA Y GRUPO DE CONTROL**

REFERENCIAS	TIPO APLV	EDAD	ALERGIA A LA PROTEINA DE LA LECHE DE VACA (APLV)			CONTROL			UNIDAD	P
			Nº	MEDIA CF	RANGO CF	Nº	MEDIA CF	RANGO		
Pohl J. et al, (2005) <sup>47</sup>	-	<90 d	6	557	135-1537	1	-	97-129	mg/l	-
Baldassarre M E et al, (2010) <sup>48</sup>	Mixto	4.03 meses	30	325.89	152.31	32	131.97	37.98	mcg/g	<0.001
Beçer Ö F. et al, (2014) <sup>52</sup>	Mixto	8.57 meses	32	516	311	39	296	94	mcg/g	0.011
"	IgE	8.50 meses	24	392	209	39	296	94		0.142
"	No-IgE	1.7 meses	8	886	278	39	296	94		<0.001
Merras-Salmio L et al, (2014) <sup>51</sup>	No-IgE	8.4 meses	57	52	32-86	39	28	21-36	mcg/g	0.0203
Anna Winbery et al,(2016) <sup>55</sup>	Mixto	12 años	6	25.8	12.4-64.1	6	16.45	6.8-22.3	mcg/g	0.150
Trillo Belizon C. et al , (2016) <sup>54</sup>	No-IgE	3.68 meses	40	442.65	361.40-523.89	30	100.30	67.12-133.47	mcg/g	<0.0001
Díaz M et al, (2018) <sup>60</sup>	No-IgE	17 meses	17	47.25	12.8-106.1	10	68.4	30.38-76.73	mcg/g	1.0

**Tabla 2**, los investigadores han detectado CF en niños con APLV y los han comparado con los niveles en niños sin APLV, la mayoría de sus datos sugieren que la APLV se podría asociar con niveles elevados de CF; sin embargo **Beçer Ö F. et al**, **Anna Winbery. et al**, **Díaz M. et al**, en el grupo de niños cuya edad era de promedio mayor de 12 meses no encontraron diferencias entre el grupo de APLV y el grupo control. **Beçer Ö F. et al**, en su estudio compararon cada uno de los grupos, el mixto, mediado por IgE y el no mediado por IgE con un grupo de control de niños sanos y sus resultados indicaron que había en el grupo de niños con APLV no mediado por IgE una discrepancia con significado estadístico, por lo que estos datos sugieren que la CF podría ser más adecuada para este tipo de APLV no mediada por IgE.

**Trillo Belizon C. et al**, en el estudio que llevan a cabo con 80 lactantes, 40 se diagnostican de APLV no mediada por IgE dan a conocer la eficacia diagnóstica de la CF con una sensibilidad del 95%, una especificidad del 78.57% y un valor de corte de 138mcg/g comparado con la provocación oral. **Pohl J. et al**, realizaron un ensayo con una muestra de seis bebés con sangrado rectal y síntomas compatibles con APLV, los compararon con un paciente de control y se comprobó que los niveles de CF eran más elevados en los bebés con sospecha de APLV, aunque los resultados del ensayo sugieren que la CF puede ser una prueba de detección de utilidad, sin embargo, se necesita realizar estudios con un mayor número de pacientes para que se pueda establecer la utilidad de la CF.

**TABLA 3: CALPROTECTINA FECAL UTILIZADA EN LA PROVOCACIÓN ALIMENTARIA ORAL**

REFERENCIA	Nº	EDAD-RANGO	TIPO APLV	TIPO ESTUDIO	CONTROL	SINTOMAS	DIAS DESPUES DE LA PROVOCACIÓN	METODO	UNIDAD
Berni R. et al, (2013) <sup>50</sup>	60	37 (34.5-39.6) meses	Mixta	Serie de casos	-	Vómitos/diarrea/hematoquecia	7-14 días	Elisa (Calprest)	mcg/g
Merras-Salmio L, et al, (2014) <sup>51</sup>	18	8.4 (2.4-40.8) meses	No-IgE	Estudio Cohorte	ALPV/negativo (39)	Vómitos/diarrea/estreñimiento	3-5 días	Elisa (Phical)	mcg/g
Anna Winbery et al, (2016) <sup>49</sup>	6	12 años	Mixta	Estudio Cohorte	APLV/negativo(6)	-	1 mes	Elisa (Phical)	mcg/g

**TABLA 4: CALPROTECTINA FECAL UTILIZADA EN LA PROVOCACIÓN ALIMENTARIA ORAL**

REFERENCIA	TIPO (APLV)	Nº	UNIDAD	ANTES DE LA PROVOCACIÓN		DESPUES DE LA PROVOCACIÓN		P
				MEDIA	RANGO	MEDIA	RANGO	
Berni R. et al, (2013) <sup>50</sup>	Positivos	60	mcg/g	36.3	22.1	32.5 ( 7 días después) 33.5 (14 días después)	23.8	-
Merras-Salmio L. et al, (2014) <sup>51</sup>	Positivos	18	mcg/g	52	33-86	60	30-122	0.5995
	Negativos	39		28	21-36	33	24- 44	0.4674
Anna Winbery. et al, (2016) <sup>49</sup>	Positivos	6	mg/g	25.8	12.4-64.1	24.10	13.9-63.2	-
	Negativos	6		16.45	6.8-23	8.82	3.8-26.8	-

En las **tablas 3 y 4**, los estudios el de **Merras-Salmio L et al**, y **Anna Wimbery et al**, examinaron la calprotectina fecal como un biomarcador intestinal para evaluar la provocación oral comparando el valor de la CF antes y después de la provocación de alimentos en los grupos positivo y negativo. En los dos estudios tanto en el grupo positivo como en el negativo de APLV, los cambios en los niveles de CF antes y después de la provocación oral no fueron estadísticamente significativos. **Anna Wimbery et al**, esgrimen como una posible razón el tamaño tan pequeño de la muestra (n=6) y también explican que otra razón podría ser el intervalo de provocación y detección, debido a que la APLV con síntomas gastrointestinales son causados principalmente por un mecanismo no mediado por IgE que suele tener hipersensibilidad de inicio tardío y el tiempo de reacciones inmunitarias varía en los individuos. Por lo que según estos estudios los datos disponibles no parecen ser suficientes como para decir que la CF es un biomarcador sensible para detectar la respuesta intestinal después de la provocación oral. En el estudio realizado por **Berni R et al**, utilizaron la CF para evaluar la tolerancia intestinal de una fórmula comercial de aminoácidos y se comprobó que la CF se mantuvo estable durante la provocación, por lo tanto, la CF sí podría ser adecuada para usarla como marcador predictivo negativo pero se deberían hacer más investigaciones adicionales.

En los niños con APLV había variaciones de la CF según sus patrones de eliminación de la PLV.

**TABLA 5: CALPROTECTINA FECAL PUEDE PRONOSTICAR LA ALERGIA A LA PROTEÍNA DE LA LECHE DE LA VACA**

REFERENCIA	Nº	EDAD-RANGO	TIPO ESTUDIO	OBJETIVO	METODO	UNIDAD
Baldassarre M E. et al, (2011) <sup>49</sup>	89	27 (3.84) meses	Estudio de cohorte	Evaluar los niveles de CF al nacer y en el primer mes para ver si puede ser biomarcador predictivo para diagnosticar alergia en niños de 2 años.	Elisa (Calprest)	mg/g
Orivuori L. et al, (2015) <sup>53</sup>	758	2 meses	Estudio de cohorte	Evaluar la asociación de los niveles de CF en edades tempranas con el desarrollo posterior de enfermedades alérgicas.	Elisa (Phical)	mcg/g
Sung Chul Seo. et al, (2018) <sup>61</sup>	65	3-18 años	Estudio de cohorte	Evaluar la relación entre CF y la gravedad clínica de la dermatitis atópica.	Elisa (Calprest)	mcg/g

En la **Tabla 5**, se describen estudios sobre la CF utilizada como predictor o indicador en enfermedades alérgicas, **Baldassarre M E et al**, (2011) detectaron la CF en niños recién nacidos y los compararon con grupos alérgicos y no alérgicos dos años después, pero no han podido encontrar ningún resultado estadísticamente significativo en relación entre la CF y el desarrollo de enfermedades alérgicas. Sin embargo **Orivuori L et al**, en el estudio Pasture en el que se midió la CF de 758 niños de diferentes países en el que se relacionó que los niveles de CF con percentil mayor de 90 en niños de 2 meses de edad tenían mayor riesgo de padecer enfermedades alérgicas como dermatitis y asma a la edad de 6 años. Parece que esto puede suceder por el desarrollo de microbios en el intestino. **Sung Chul Seo et al**, en su estudio quisieron investigar las relaciones entre el nivel de CF y la gravedad de la dermatitis atópica en niños entre 3 y 18 años. Dividieron a los pacientes con dermatitis atópica en dos grupos según los niveles de CF y compararon la IgE sérica, el índice de puntuación de la dermatitis atópica (SCORAD) y los eosinófilos en sangre entre los dos grupos. En el grupo donde la CF era más alta había una correlación con el aumento de los niveles séricos de la IgE y del índice de (SCORAD); por lo que los resultados sugirieron que la CF podría ser útil para evaluar la gravedad de la dermatitis atópica infantil.

**TABLA 6: CONTROL EN LA CALPROTECTINA FECAL DESPUÉS DE LA ELIMINACIÓN DE LA ALERGIA A LA PROTEÍNA DE LA LECHE DE LA VACA.**

REFERENCIA	Nº	TRATAMIENTO	DURACIÓN DE LA ELINIMINACIÓN	UNIDAD	BASE		DESPUES DE LA ELIMINACIÓN		P
					MEDIA	RANGO	MEDIA	RANGO	
Pohl J. et al, (2005) <sup>47</sup>	6	HF	6 semanas	mg/L	557	135-1537	163	42-219	-
Baldassarre M E. et al, (2010) <sup>48</sup>	30	EHF+/LGG/eliminación diaria	4 semanas	mcg/g	325.89	152.31	157.5	149.13	0.03
Beçer Ó F. et al, (2014) <sup>52</sup>	32	CM-dieta diaria	1-4 semanas	mcg/g	516	311	254	169	<0.011
	24	"	"	"	392	209	218	90	0.001
	8	"	"	"	886	278	359	288	0.025
Lendvai-Emmert D. et al, (2018) <sup>58</sup>	36	Dieta eliminada (estricta)	3 meses	mcg/g	77	69.76	41.69	34.68	<0.001
Pedram Ataee. et al, (2018) <sup>59</sup>	29	Dieta eliminada	6 semanas	mcg/g	209.1	387.9	125.2	105.4	0.284

Según la **Tabla 6**, el estudio de **Pedram Ataee et al**, con 29 bebés menores de un año que sufrían colitis alérgica, amamantados con leche materna, la madre inició una dieta hipoalérgica, los niveles de CF se midieron al ingreso y después de 6 semanas después de la dieta de la madre, a pesar que la tendencia de la disminución de los síntomas, no hubo correlación estadística entre los hallazgos clínicos y de laboratorio. Por lo que el estudio mostró que los cambios en la CF. no son un buen indicador para evaluar la mejoría clínica. Sin embargo **Pohl J et al**, dieron a conocer que los 6 bebés a estudios después de 6 semanas de ser alimentados con una fórmula hidrolizada de proteínas sus niveles de CF tuvieron una disminución significativa y mejoraron los síntomas de sangrado rectal. Por lo que, la CF podría ser útil para evidenciar que las fórmulas de hidrolizado de proteínas son una buena respuesta para el tratamiento. **Lendvai-Emment D et al**, después de mantener a su grupo de investigación durante 3 meses de eliminación estricta de las proteínas de la vaca, observaron que no existía una diferencia significativa en los valores de CF, pero al dividir al grupo entre los que habían mantenido una dieta realmente estricta y los que la hicieron menos estricta pudieron comprobar una disminución significativa de los niños que realizaron una dieta realmente estricta. Por lo que la CF puede ser un buen medidor para establecer el diagnóstico de colitis alérgica en relación con las proteínas de la leche de la vaca. También **Baldassarre M E et al**, mostró que la CF aumentó en paciente con APLV con sangrado rectal. Después de la eliminación de la leche de la vaca y de mantener durante 4 semanas a un grupo de 30 lactantes con diferentes fórmulas de alimentación los síntomas mejoraron y hubo una disminución de la CF. **Beçer Ö F et al**, después de una dieta de eliminación de la leche de la vaca de entre una y cuatro semanas, comprobaron que los niveles de CF en los grupos no mediados por IgE disminuyeron significativamente.

## VII. DISCUSIÓN

La APLV es un trastorno que produce múltiples complicaciones inmunológicas y una clara heterogeneidad clínica, por lo que sería muy importante que se realizasen más investigaciones para descubrir un biomarcador adecuado para proporcionar objetividad en el diagnóstico, la predicción y evaluación APLV. El diagnóstico de la APLV no IgE es puramente clínico y su confirmación se basa principalmente en la retirada de las proteínas de la vaca. Se sabe que después de 4 a 6 semanas de la eliminación de las proteínas los síntomas mejoran.

La mayoría de los estudios no establecían el diagnóstico confirmado por la provocación oral, por lo tanto considerando esas aparentes heterogeneidades, fue difícil evaluar el rendimiento diagnóstico de la CF en aplicaciones clínicas.

Los niveles de CF parecen estar relacionados con la edad infantil, pero en los estudios realizados en niños se han utilizado diferentes valores de corte para CF, **Beçer Ö F at al**, encontraron valores relativamente altos en comparación con los valores encontrados en diferentes investigaciones. La mayoría de la literatura sobre la CF trata del buen rendimiento como biomarcador de la enfermedad inflamatoria intestinal, pero también se han realizado algunos estudios en relación con otras patologías pero no parece que sea de gran utilidad como en la gastroenteritis aguda o en el dolor abdominal recurrente.

La CF es un biomacador de la inflamación intestinal sencillo, seguro, rápido, económico y de fácil disponibilidad, por lo que sería adecuado para ser aplicado en niños y niñas. Sin embargo el papel de la CF parece que no está claro en la utilización de la APLV.

En niños con APLV estaba la CF elevada, después de la eliminación de las proteínas de vaca los niveles disminuyeron, por lo que se consideró que la CF podría ser un potencial biomarcador para el diagnóstico de la APLV. En diversos estudios realizados en niños se utilizaron valores diferentes para la CF, pero se observó que la CF disminuyó en respuesta al tratamiento y con la remisión clínica en comparación con los valores basales. La CF puede aumentar en caso de afecciones inflamatorias del

intestino; por lo que la CF puede ser útil para determinar recaídas y seguimiento después de diagnosticar a los pacientes con APLV.

La mayoría de los estudios no establecían el diagnóstico confirmado por la provocación oral, por lo tanto considerando esas aparentes heterogeneidades, fue difícil evaluar el rendimiento diagnóstico de la CF en aplicaciones clínicas.

Los resultados encontrados estaban influenciados por muchos factores, como la edad, por el patrón de alimentación, la microbiota intestinal y por la permeabilidad de la mucosa. Todos estos factores a la hora de realizar nuevos estudios se deberían tener en cuenta para conseguir una fiabilidad de la CF. Además, cuando se evalúe la fiabilidad de la calprotectina fecal en el diagnóstico, la duración y el tipo de terapia de eliminación, la cormobilidad de las bacterias intestinales, las infecciones y otras enfermedades se tienen que declarar con antelación. También para posteriores estudios sería interesante la reintroducción de las proteínas lácteas después de los períodos de la eliminación para poder evaluar la reproducción de los síntomas. **Xiong L et al**, recientemente en el 2020 publicaron una revisión sistemática sobre el estado actual de la CF aconsejando más investigaciones clínicas, para confirmar la CF tanto para el diagnóstico, como en la predicción de la APLV y para determinar los valores exactos de la calprotectina fecal en diferentes grupos de edades.<sup>62</sup>

## **VIII. CONCLUSIONES**

1. Después de revisar los diferentes estudios sobre la calprotectina fecal como un posible biomarcador para la APLV, estos investigadores ponen de manifiesto que la evidencia disponible no es suficiente para confirmar el uso de la CF en la práctica clínica.
2. Los estudios se deberían realizar con una unificación de los valores de corte de la CF.
3. No se ha encontrado tanta bibliografía sobre el tema como se esperaba dada la importancia del tipo de alergia que es la APLV en la edad infantil.
4. Se recomiendan más estudios de la CF en relación con la APLV, que confirmen la CF como un biomarcador fiable para la APLV.

## IX. BIBLIOGRAFÍA

1. Sociedad Española de Inmunología Clínica, Alergología y Asma Pediátrica: “¿Qué es la alergia?” Disponible en: [http://pacientes.seicap.es/es/-qu%C3%A9-es-la-alergia-\\_23832](http://pacientes.seicap.es/es/-qu%C3%A9-es-la-alergia-_23832)
2. Emsley J, Fell P. ¿Te ha sentado mal la comida? Causas de la intolerancia alimentaria. Barcelona: Península; 2001
3. E.M. Macías Iglesias. Alergia a los alimentos. *Pediatr Integral* 2018; XXII (2): 87 – 93  
Disponible en: <https://www.pediatriaintegral.es/publicacion-2018-03/alergia-a-los-alimentos/>
4. Alergia alimentaria no mediada por IgE. Ángela Claver Monzón, Celia Pinto Fernández. Hospital Universitario Quirón-Dexeus. Universidad Autónoma de Barcelona. Barcelona Equipo Alpedia. Hospital Vithas Nisa Pardo de Aravaca, Madrid. Claver Monzón A, Pinto Fernández C. Alergia alimentaria no mediada por IgE. *Protocdiagn ter pediatr.* 2019;2: 195-206.
5. Rafaela Rosas M. Alergia e intolerancia alimentaria. [https:// www.elsevier.es/es-revista-offarm-4-articulo-alergia-e-intolerancia-alimentaria-13090873](https://www.elsevier.es/es-revista-offarm-4-articulo-alergia-e-intolerancia-alimentaria-13090873)
6. Alergia a la proteína de la leche de vaca: enfoque diagnóstico y terapéutico *Revista Colombiana de Gastroenterología*, vol. 35, núm. 1, 2020 Asociación Colombiana de Gastroenterología
7. Aktaş, S., Ergenekon, E., Ünal, S., Türkyılmaz, C., Hirfanoğlu, İ. M., & Atalay, Y. Different presentations of cows milk protein allergy during neonatal period. *The Turkish Journal of Pediatrics.* 2017; 3(59).
8. Romina Mehaudy, Claudio A. S. Parisi, Natalia Petriz, Alfredo Eymann. María B. Jaureguie, Marina Orsia. Prevalencia de alergia a la proteína de la leche de vaca en niños en un hospital universitario de comunidad. *Comunicaciones breves / Arch Argent Pediatr*, junio 2018;116 (3):216-223.
9. Velasco Rodríguez-Belvis M. Dialnet( Tesis Universidad Autónoma de Madrid): La calprotectina fecal en la edad Pedátrica. [Online]; 2019. Acceso 27 de Noviembre de 2020. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/tesis?codigo=258627>

10. Alergia a proteínas de leche de vaca S. Lapeña López de Armentia, E. Hierro Delgado  
Unidad de Alergia y Respiratorio Infantil. Servicio de Pediatría. Complejo Asistencial  
Universitario de León
  
11. Fiocchi A, Brozek J, Schünemann HJ, Bahna SL, von Berg A, Beyer K, et al. En World  
Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy  
(DRACMA) Guidelines.: Allergy Immunol.; 2010. p. 21: 1-125.
  
12. Adrada E, Álvarez J, Casado ML, Ángeles de Pando M, Pérez B, Barrio J. Alergia a la  
proteína de leche de vaca no mediada por IgE. Síndrome de enterocolitis inducida por proteínas  
alimentarias (FPIES). 2019. Disponible en:  
  
<http://www.ampap.es/wp-content/uploads/2019/04/Alergia-a-la-prote%C3%ADna-de-leche-de-vaca-no-mediada-por-IgE.-Sindrome-de-enterocolitis-inducida-Ipor-proteinas-alimentarias-FPIES.pdf>
  
13. Koletzko S, Niggemann B, Arato A, Dias JA, Heuschkel R, Husby S, et al. Diagnostic  
Approach and Management of Cow's-Milk Protein Allergy in Infants and Children: ESPGHAN  
GI Committee Practical Guidelines. J. Pediatr Gastroenterol Nutr. 2012;55: 221-9.
  
14. Luyt D, Ball H, Makwana N, Green MR, Bravin K, Nasser SM, et al.. En BSACI guideline  
for the diagnosis management of cow's milk allergy.: Clin Exp. Allergy.; 2014. p. 44:642-72.
  
15. Martorell Aragonés A, Echeverría Zudaire L, Alonso Lebrero E, Boné Calvo J, Martín  
Muñoz MF, Nevot Falcó S, et al. En Position document: IgE-mediated cow's milk allergy.  
Madrid: Allergol immunopathol; 2015. p. 43: 1-20
  
16. Cuomo B, Indirli GC, Bianchi A, Arasi S, Caimmi D, Dondi A, et al. Specific IgE and skin  
prick tests to diagnose allergy to fresh and baked cow's milk according to age: a systematic  
review. Ital J. Pediatr.2017; 43:93.
  
17. Van Hage M, Hamsten C, Valenta R. ImmunoCAP assays: Pros and cons in allergology. J  
Allergy Clin Immunol. 2017; 140: 974-7.
  
18. Moreno García L. Alergia a las proteínas de leche de vaca. Bol SPAO. 2010; 4:55-67.

19. Vogl T, Leukert N, Barczyk K, Strupat K, Roth J. Biophysical characterization of S100A8 and S100A9 in the absence and presence of bivalent cations. *Biochim Biophys Acta*. 2006; 1763:1298–306.
20. McMahon CW, Chhabra R. En *The role of fecal calprotectin in investigating digestive disorders.*: J Lab Precis Med.; 2018. p. 3(19):1–6.
21. Vázquez-Morón J, Argüelles-Arias F, Pallarés-Manrique Utilidad de la calprotectina fecal en la enfermedad inflamatoria intestinal. *Hospitalario de Especialidades Juan Ramón Jiménez y Hospital Universitario Virgen Macarena Sevilla*.
22. Roseth AG, Schmidt PN, Fagerhol MK. Correlation between faecal excretion of indium-111-labelled granulocytes and calprotectin, a granulocyte marker protein, in patients with inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 1999; 34(1): 50-4.
23. La calprotectina sería un marcador de utilidad en la asfíxia neonatal. Disponible en: <https://www.siicsalud.com/des/insiicompleto.php/65477>
24. Calprotectina fecal. L. Rodrigo Servicio de Digestivo. Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA) Oviedo
25. Lason A, Stotzer PO, Ohman L, Isaksson S, Sapnara M, Strid H. The intra-individual variability of faecal calprotectin: a prospective study in patients with active ulcerative colitis. *Journal of Crohn's & colitis*. 2015; 9(1):26-32.
26. Sherwood RA. En *Faecal markers of gastrointestinal inflammation.*: Journal of clinical pathology.; 2012. p. 65(11):981-5
27. Manceau H, Chicha-Cattoir V, Puy H, Peoch K; Calprotectina fecal en enfermedades inflamatorias intestinales: actualización y perspectivas. Disponible en: <https://www.degruyter.com/view/journals/cclm/55/4/article-p474.xml?language=en>
28. *Gastrointestinales*, L. d (Nov de 2015). *Gastro Lab*. Recuperado el 2021, disponible en: <https://www.gastrolabperu.com/exámenes/calprotectina-fecal.html>
29. Shah K, Maghsoudlou P. Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA): the basics. *Br J Hosp Med (Lond)* 2016 Jul;77(7):C98-101.

30. Jeong SJ. The role of fecal calprotectin in pediatric disease. *Korean J Pediatr.* 2019;62(8):287–91. Disponible en:

<http://kjp.or.kr/journal/view.php?doi=10.3345/kjp.2019.00059>

31. Gastrointestinales, L. d (Nov de 2015). *Gastro Lab.* Recuperado el 2021, disponible en: <https://www.gastrolabperu.com/examenes/calprotectina-fecal.html>

32. Jeong SJ. M. The role of fecal calprotectin in pediatric disease. *Korean Journal of Pediatrics.* 2019 Marzo; 62(8):287-<sup>29</sup>1.

33. Gisbert JP, McNicholl AG. Questions and answers on the role of faecal calprotectin as a biological marker in inflammatory bowel disease. *Digestive and liver disease: official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver.* 2009; 41(1):56-66.

34.. Waugh N, Cummins E, Royle P, Kandala NB, Shyangdan D, Arasaradnam R, et al. Faecal calprotectin testing for differentiating amongst inflammatory and non-inflammatory bowel diseases: systematic review and economic evaluation. *Health technology assessment.* 2013; 17(55):xv-xix, 1-211.

35. Tibble JA, Sigthorsson G, Foster R, Forgacs I, Bjarnason I. Use of surrogate markers of inflammation and Rome criteria to distinguish organic from nonorganic intestinal disease. *Gastroenterology.*2002; 123(2):450-60.

36. Gea A. Holtman, ; Yvonne Lisman-van Leeuwen; Andrew S. Day; et al. Uso de marcadores de laboratorio además de los síntomas para el diagnóstico de enfermedad inflamatoria intestinal en niños. Un metanálisis de datos de pacientes individuales.

37. Schoepfer AM, Beglinger C, Straumann A, Trummler M, Vavricka SR, Bruegger LE, et al. Fecal calprotectin correlates more closely with the Simple Endoscopic Score for Crohn's disease (SES-CD) than CRP, blood leukocytes, and the CDAI. *The American journal of gastroenterology.* 2010; 105(1):162-9.

38. Mao R, Xiao YL, Gao X, Chen BL, He Y, Yang L, et al. Fecal calprotectin in predicting relapse of inflammatory bowel diseases: a meta-analysis of prospective studies. *Inflammatory bowel diseases.* 2012; 18(10):1894-9.

39. Lehmann FS, Trapani F, Fueglistaler I, Terracciano LM, von Flue M, Cathomas G, et al. Clinical and histopathological correlations of fecal calprotectin release in colorectal carcinoma. *World journal of gastroenterology: WJG*. 2014; 20(17):4994-9.
40. Pardi DS, Loftus EV, Jr., Smyrk TC, Kammer PP, Tremaine WJ, Schleck CD, et al. The epidemiology of microscopic colitis: a population based study in Olmsted County, Minnesota. *Gut*. 2007;56 (4):504-8.
41. Wildt S, Nordgaard-Lassen I, Bendtsen F, Rumessen JJ. Metabolic and inflammatory faecal markers in collagenous colitis. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 2007; 19(7):567-74.
42. Maiden L, Thjodleifsson B, Theodors A, Gonzalez J, Bjarnason I. A quantitative analysis of NSAID-induced small bowel pathology by capsule enteroscopy. *Gastroenterology*. 2005; 128(5):1172-8.
43. Moscoso F, Quera R. Enfermedad celiaca: revisión. *RMCLC*. 2015; 26 (5) : 613-627. Disponible en: <https://scielo.conicyt.cl/pdf/rmc/v144n2/art10.pdf>
44. Balamtekin N, Baysoy G, Uslu N, Orhan D, Akcoren Z, Ozen H, et al. Fecal calprotectin concentration is increased in children with celiac disease: relation with histopathological. Universidad de Valladolid. Página 137 de 169.findings. *The Turkish journal of gastroenterology: the official journal of Turkish Society of Gastroenterology*. 2012; 23(5):503-8.
45. Gundling F, Schmidtler F, Hapfelmeier A, Schulte B, Schmidt T, Pehl C, et al. Fecal calprotectin is a useful screening parameter for hepatic encephalopathy and spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis. *Liver international: official journal of the International Association for the Study of the Liver*. 2011; 31(9):1406-15.
46. Bunn, Susan K. ; Bisset, W. Michael; Main, Margaret JC; Dorado, Barbara E. Calprotectina fecal como medida de la actividad de la enfermedad en la enfermedad inflamatoria intestinal infantil. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11321388/>
47. Pohl, John, Azuma, Lynn; Watts, Mateo, Easley David. Alergia a la calprotectina fecal y proteínas de la leche de vaca en lactantes. *Revista de gastroenterología y nutrición pediátricas: octubre de 2005 - Volumen 41 - Número 4 - p 515*.

48. Baldassarre M, Laforgia N, Fanelli M, Laneve A, Grosso R, Lifschitz C. Lactobacillus mejora la recuperación en bebés con sangre en las heces y presunta colitis alérgica en comparación con la fórmula extensamente hidrolizada sola. La Revista de Pediatría. Volumen 156, Número 3, marzo de 2010, páginas 397-401
49. Baldassarre M, Fanelli M, Lasorella M, Laneve A, Grosso R, Falcone M, Laforgia N. Calprotectina fecal (CF) en recién nacidos: ¿es un marcador predictivo de enfermedad gastrointestinal y/o alérgica?. Immunopharmacol Immunotoxicol. Marzo de 2011; 33 (1): 220-3.
50. Berni Canani R, Nocerino R, Terrin G, Frediani T, Lucarelli S, Cosenza L, Passariello A, et al. La selección de fórmulas para el manejo de niños con alergia a la leche de vaca influye en la tasa de adquisición de tolerancia: un estudio multicéntrico prospectivo. Ensayo clínico: J Pediatr. Septiembre de 2013.
51. Merras-Salmio L, Kolho K, Pelkonen A, Kuitunen M, Mäkelä M y Savilahti E. Marcadores de inflamación de la mucosa intestinal e inmunoglobulinas específicas de la leche de vaca en la alergia a la leche de vaca no ige. Alergia clínica y traslacional: volumen 4, Número de artículo 8. Marzo 2014.
52. Beşer O, Sancak S, Erkan T, Kutlu T, Cokuğraş H, Cokuğraş F: ¿Se puede utilizar el nivel de calprotectina fecal como marcador de inflamación en el diagnóstico y seguimiento de la alergia a las proteínas de la leche de vaca. Alergia Asma Immunol Res. Enero de 2014.
53. L. Orivuori, K. Mustonen, MC de Goffau, S. Hakala, M. Paasela, C. Roudit, J. -C. Dalphin, J. Genuneit, R. Lauener, J. Riedler, J. Weber, E. von Mutius, J. Pekkanen, HJM Harmsen, O. Vaarala. El alto nivel de calprotectina fecal a los 2 meses de edad como marcador de inflamación intestinal predice la dermatitis atópica y el asma a los 6 años. O. & pasture StudyGrp, septiembre de 2014, en: Allergy. 6, pág. 49-49 1 p.
54. Trillo Belizón C, Ortega Páez E, Medina Claros A, Rodríguez Sánchez I, Reina González A, Vera Medialdea R, Ramón Salguero J. Calprotectina fecal como apoyo al diagnóstico en la alergia a las proteínas de leche de vaca no IgE mediada. Anales de Pediatría: Publicación Oficial de la Asociación Española de Pediatría (AEP). Vol. 84, N° 6, 2016, págs. 318-323.
55. Winberg A, Nagaeva O, Nagaev I, Lundell O, Arencibia I, Christina E, et al. Dinámica de la expresión de ARNm de citocinas y biomarcadores fecales en escolares sometidos a una serie

de provocación alimentaria doble ciego y controlada con placebo. *Cytokine* Volume 88, Diciembre de 2016, páginas 259-266.

56. Crehuá Gaudiza E, Sevilla Guerra G, Jiménez Cande M I, García Peris M, Ferrer González P, Martínez Costa C. Calprotectina fecal elevada en niños: utilidad para discriminar organicidad. Sección de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica, Hospital Clínico, Universidad de Valencia. Hospital Virgen del Castillo, Yecla (Murcia). Hospital Lluís Alcanyís, Xàtiva (Valencia). Hospital General de Requena (Valencia). 2017. Vol. 73 nº 3, pósters 201.

57. Montalvo V, Carolina A. Niveles de calprotectina fecal en pacientes con alergia a la proteína de la leche de vaca que presentan colitis y aquellos con otras manifestaciones clínicas. (Consulta de gastroenterología pediátrica del Hospital Metropolitano de Quito durante octubre 2015 a junio 2017).

58. Lendvai-Emmert D, Emmer V, Katalin Fusz, Viktoria Premusz. Ensayo cuantitativo de calprotectina fecal en niños con alergia a las proteínas de la leche de vaca. Mayo de 2018. Valor en salud 21: S128.

59. Pedram Ataee, Masoumeh Zoghali, Bahram Nikkhoo, Ebrahim Ghaderi, Majid Mansouri, Rasoul Nasiri, Kambiz Eftekhari. Valor diagnóstico de la calprotectina fecal en respuesta a la dieta de la madre en lactantes con colitis alérgica a la leche de vaca. *Revista Irani de Pediatría*. Artículo de investigación publicado en julio de 2018.

60. Díaz M, Guadamuro L, Espinosa-Martos I, Mancabelli L, Jiménez S, Molinos-Norniella C, Pérez-Solis D, Milani C, et al. Parámetros derivados en muestras fecales de lactantes con alergia a las proteínas de la leche de vaca no IgE bajo una dieta restringida. *Nutrientes*. 11 de octubre de 2018.

61. Seo S, Ahn S, Ri S, Yoon Y, Byeon J, Kim S, Yoon W, Yoo J. Los niveles elevados de calprotectina fecal se asocian con la gravedad de la dermatitis atópica en los niños. *Immunol de alergias asiática Pac J*. Junio de 2018; 36 (2): 82-87.

62. Xiong L, Xie X, Li Y, Deng X. Current status of fecal calprotectin as a diagnostic or monitoring biomarker for cow's milk protein allergy in children: as scoping review. Received: 28 September 2019/ Accepted: 31 March 2020. *Children's Hospital, Zhejiang University School of Medicine* 2020.

# REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA ACERCA DEL EMPLEO DE LA CALPROTECTINA FECAL COMO MARCADOR DE ALERGIA A LAS PROTEÍNAS DE LA LECHE DE LA VACA EN EDAD PEDIÁTRICA

Autor: **Diego Griñán Malla**  
Tutor: **Dr. Sergio Negre Policarpio**

## INTRODUCCIÓN

La alergia a la proteína de la leche de vaca es la principal alergia en los niños que causa múltiples síntomas, lo que dificulta el diagnóstico por parte de los profesionales. Un biomarcador potencial que puede facilitar el diagnóstico es la calprotectina fecal, por lo que nuestro objetivo es realizar una revisión bibliográfica que proponga la calprotectina fecal como un biomarcador confiable en el diagnóstico pediátrico de la alergia a las proteínas de la leche de vaca en la práctica clínica.

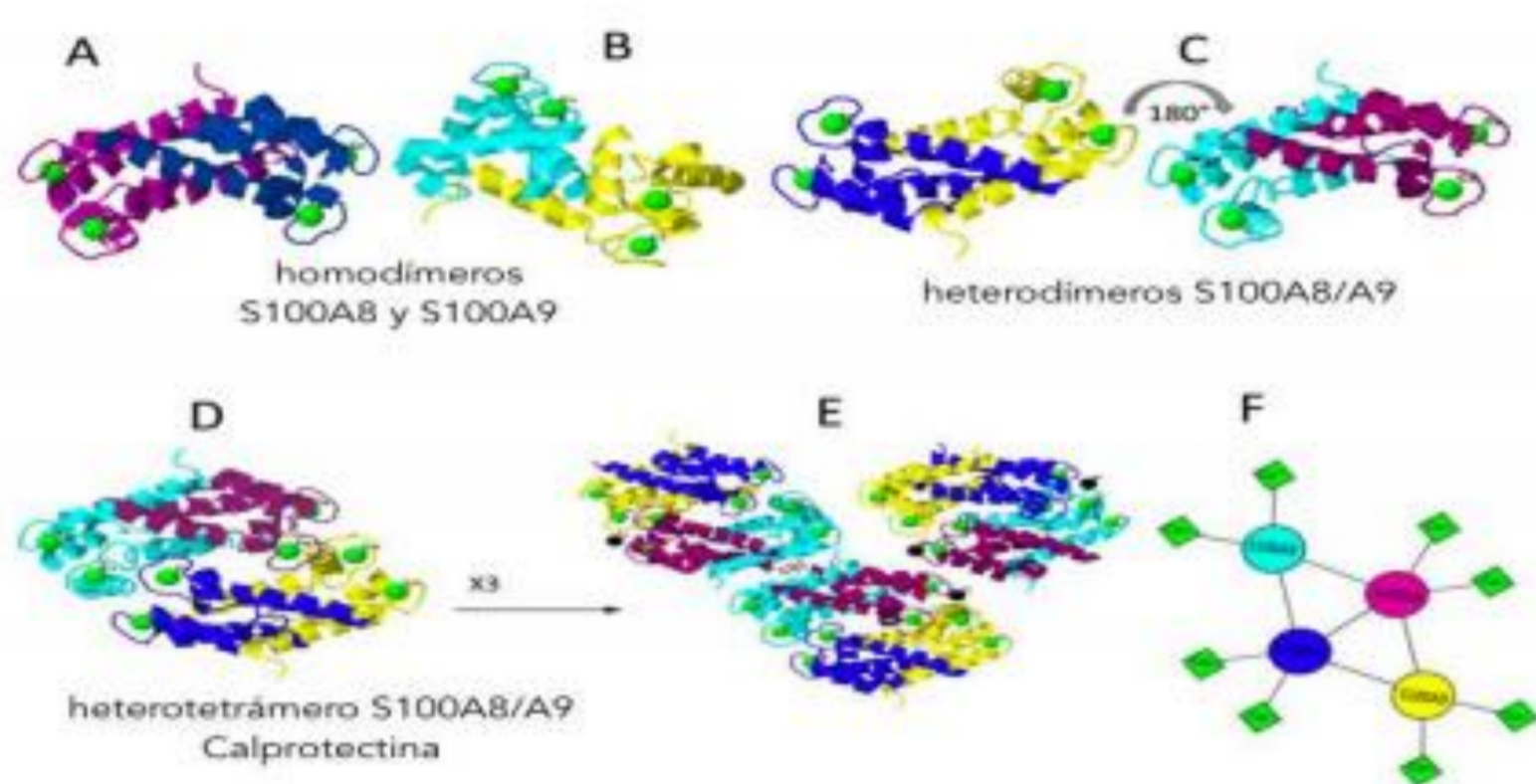


Figura 1: Formación de la calprotectina.

## OBJETIVO

Revisión de la bibliografía que propone a la calprotectina fecal (CF) como marcador cuantitativo fiable para el diagnóstico pediátrico de la alergia a las proteínas de la leche de la vaca (APLV).

REFERENCIA	Nº	EDAD	F/M	APLV TIPO	TIPOS DE DISEÑO ESTUDIOS	CONTROL	SÍNTOMAS	MÉTODO	UNIDAD
Pohl, J. (2005) <sup>47</sup>	6	- 90 días	-	-	E. Cohorte	-	Sangrado rectal	Elisa	mg/g
Baldassarre, M.E (2010) <sup>48</sup>	30	3-5 meses	-	Mixta	E. Cohorte	Sanos (32)	Hematoquecia	Elisa (Calprest)	mcg/g
Baldassarre, M.E (2011) <sup>49</sup>	89	0-27 meses	41/48	-	E. Cohorte	-	-	Elisa (Calprest)	mg/g
Berni, R. (2013) <sup>50</sup>	60	3-4 años	22/44	Mixta	Serie casos	-	Vómitos/Diarrea/Hematoquecia	Elisa (Calprest)	mcg/g
Merras-Salmio, L. (2014) <sup>51</sup>	18	2-41 meses	-	No-IgE	E. Cohorte	-	Diarrea/Vómitos/Estreñimiento	Elisa (Phical Test)	mcg/g
Beser, Ö. F. (2014) <sup>52</sup>	32	10-16 m.	14/18	Mixta	E. Cohorte	Sanos (39)	Múltiples	Elisa (Bühlman kit)	mcg/g
Orivuori, L. (2015) <sup>53</sup>	758	2 meses	382/376	-	E. Cohorte	-	-	Elisa (Phical Test)	mcg/g
Trillo Belizon, C. (2016) <sup>54</sup>	82	1-12 m.	46/36	No-IgE	Estudio prospectivo	Sanos (30)	Diarrea/Hematoquecia/Regurgitación/Estreñimiento	Elisa (Calprest)	mcg/g
Winberg, A. (2016) <sup>55</sup>	6	12 años	-	Mixta	E. Cohorte	-	-	Elisa (Phical Test)	ng/mg
Crehú Gaudiza, E. (2017) <sup>56</sup>	501	7-15 años	-	No-IgE	Estudio retrospectivo	-	Diarrea/Sangrado rectal	-	mg/kg
Montalvo V, Carolina A. (2018) <sup>57</sup>	229	1-12 meses	-	-	Estudio descriptivo	-	Diarrea/Irritabilidad	Elisa	mg/kg
Lendvai- Emmert, D. (2018) <sup>58</sup>	46	7,28 años	20/26	-	Serie casos	-	-	Test rápido Calprotectina fecal Quantum Blue	mcg/g
Pedram Ataee (2018) <sup>59</sup>	29	- 1 año	17/12	No-IgE	Serie casos	-	Heces mucosas con sangre	Elisa (Bühlman Co.)	mcg/g
Diaz, M. (2018) <sup>60</sup>	17	12-24 m.	8/9	No-IgE	E. Cohorte	Sanos (10)	-	Elisa (Phical Test)	mcg/g
Sung Chul Seo (2018) <sup>61</sup>	65	3-18 meses	42/23	IgE	E. Cohorte	-	Dermatitis	Elisa (Calprest)	mcg/g

Figura 2: Estudios seleccionados para la utilización de la calprotectina fecal para el diagnóstico.

## MATERIAL Y MÉTODO

Se realizó una revisión bibliográfica mediante las diversas plataformas online de búsqueda (PubMed, Elsevier, New England Journal of Medicine, Google Scholar y académico, Dialnet y Embase), de los diferentes datos publicados, en el periodo de tiempo comprendido entre el año 2005 y el 2020, sobre los estudios disponibles acerca de la aplicación de la calprotectina fecal como biomarcador de la alergia de la proteína de la leche de la vaca en niños. Los estudios fueron examinados de acuerdo con los criterios de inclusión y exclusión. Los datos fueron analizados y resumidos mediante un análisis descriptivo.

## RESULTADOS

Se incluyeron 15 estudios con diferentes diseños que involucraron a 2026 niños. La edad de los niños varió desde el periodo neonatal hasta los 15 años. La mayoría de los síntomas que presentaron los niños con alergia a las proteínas de la leche de vaca fueron gastrointestinales, con niveles elevados de calprotectina fecal y disminuidos después de la dieta de eliminación. Sin embargo, en los grupos positivos o negativos de alergia a la proteína de la leche de vaca, los cambios en la calprotectina fecal antes o después del desafío no mostraron ningún significado. Hay resultados contradictorios entre los diferentes estudios sobre la calprotectina fecal como biomarcador de la enfermedad alérgica.

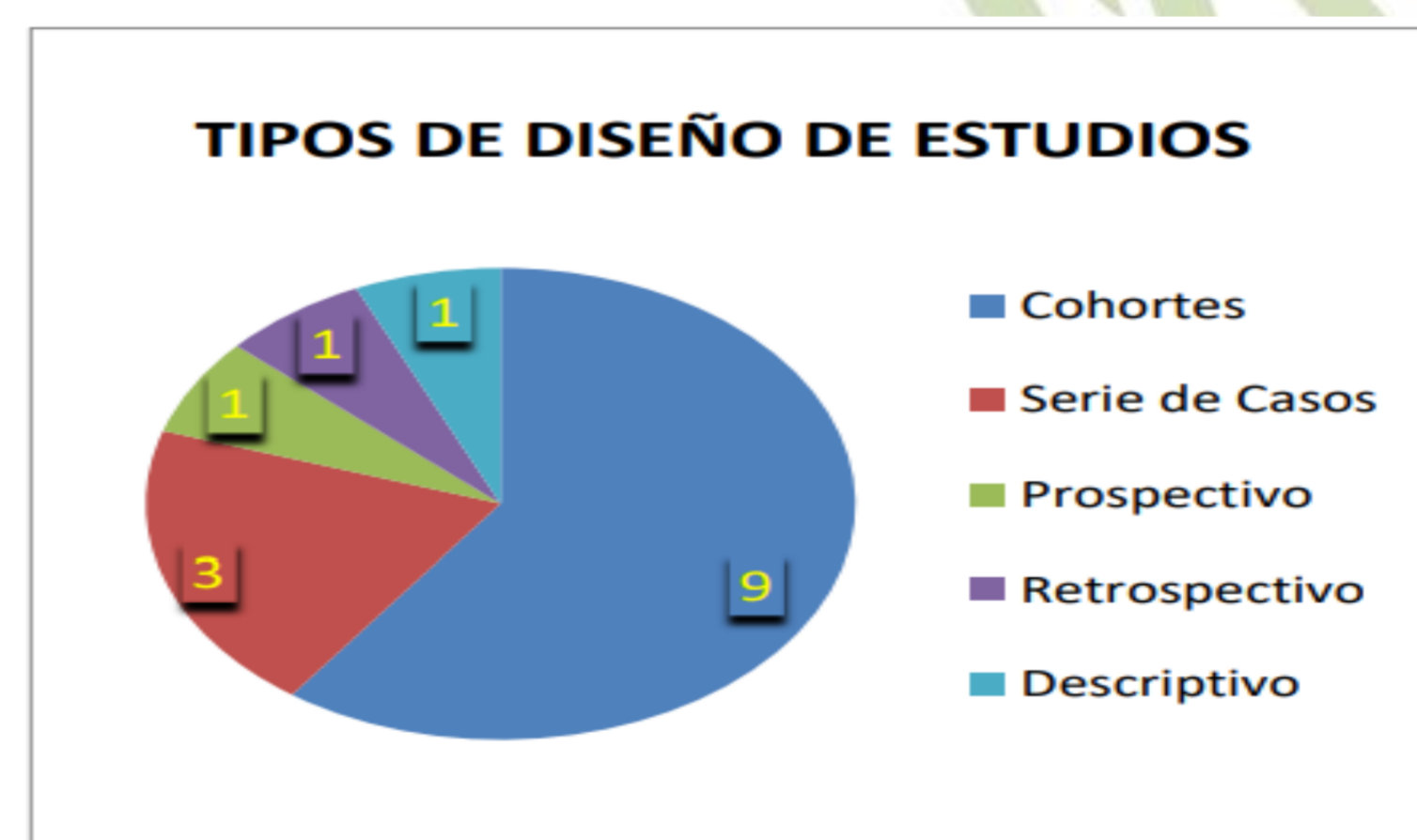


Figura 3: Diferentes tipos de diseño de estudios.

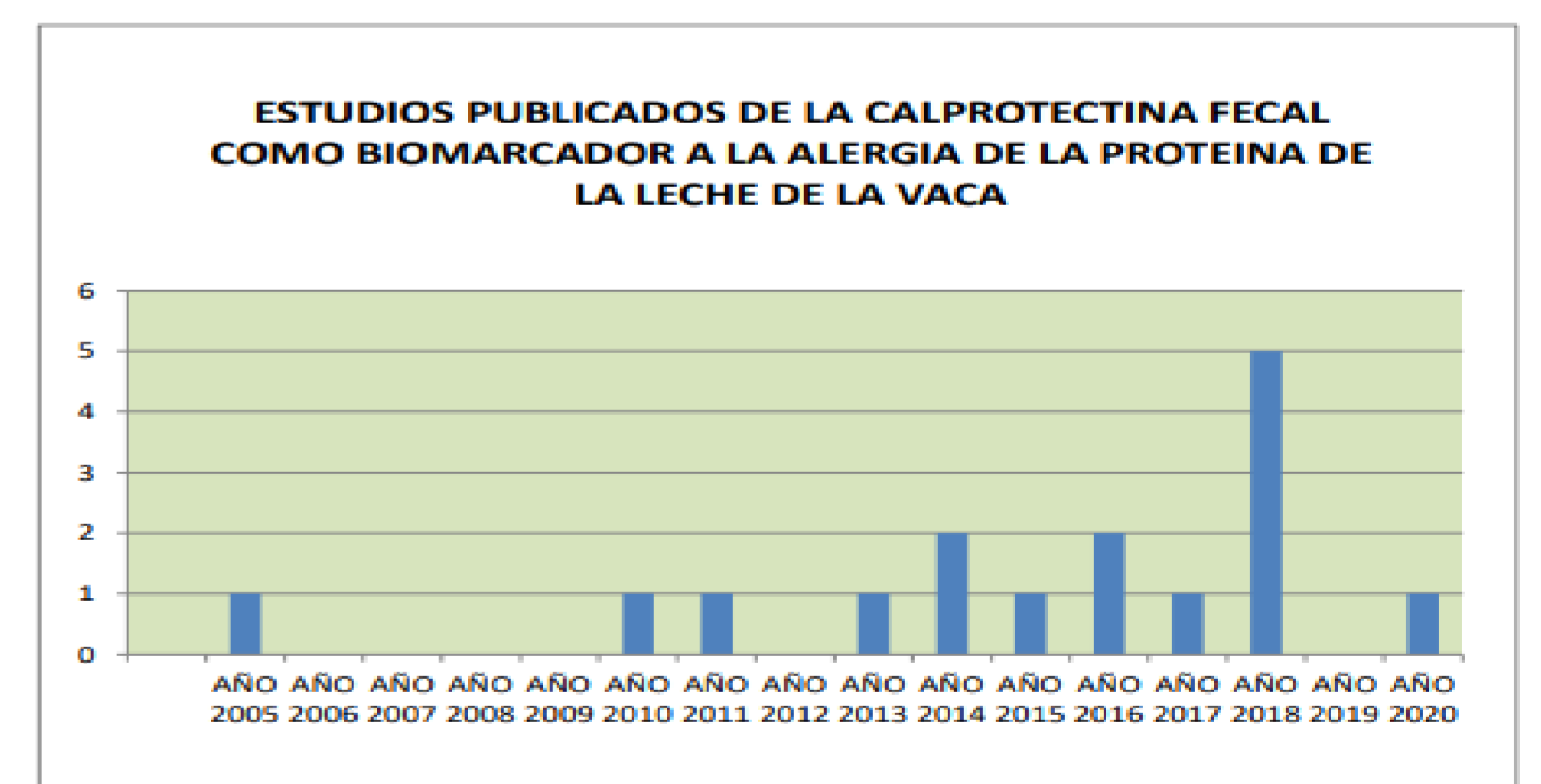


Figura 4: Estudios publicados de la calprotectina fecal como biomarcador a la alergia de la leche de la vaca desde el año 2005 al año 2020.

## CONCLUSIONES

- Después de revisar los diferentes estudios sobre la calprotectina fecal como un posible biomarcador para la APLV, estos investigadores ponen de manifiesto que la evidencia disponible no es suficiente para confirmar el uso de la CF en la práctica clínica.
- Los estudios se deberían realizar con una unificación de los valores de corte de la CF.
- No se ha encontrado tanta bibliografía sobre el tema como se esperaba dada la importancia que implica la APLV en la edad infantil.
- Se recomiendan más estudios de la CF en relación con la APLV, que confirmen la CF como un biomarcador fiable para la APLV.