

ORIGINAL

## Sistema de puntuación CoMiSS de síntomas asociados a la leche de vaca: ¿cuándo puede ser útil para los pediatras españoles? ☆

Rafael Martín-Masot<sup>a</sup>, Juan J. Díaz-Martín<sup>b,\*</sup>, Alicia Santamaria-Orleans<sup>c</sup>  
y Víctor Manuel Navas-López<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Unidad de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica, Hospital Regional Universitario de Málaga, Málaga, España

<sup>b</sup> Unidad de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica, Hospital Universitario Central de Asturias, Universidad de Oviedo, Oviedo, España

<sup>c</sup> Área de Comunicación Científica, Laboratorios Ordesa, S.L., Barcelona, España

Recibido el 22 de febrero de 2025; aceptado el 21 de julio de 2025

### PALABRAS CLAVE

CoMiSS;  
Alergia a la proteína  
de leche de vaca;  
Encuesta;  
IgE mediada;  
No IgE mediada;  
Fórmula  
extensamente  
hidrolizada

### Resumen

**Introducción:** Cow's Milk-related Symptom Score (CoMiSS) es una herramienta práctica para evaluar la alergia a la proteína de la leche de vaca (APLV) en los lactantes teniendo en cuenta su sintomatología, a pesar de que el diagnóstico de APLV debe ser confirmado posteriormente por un especialista en pediatría y/o gastroenterología y nutrición pediátricas. El presente estudio tiene como objetivo comparar los resultados de la herramienta CoMiSS en lactantes diagnosticados de alergia a las APLV IgE y no IgE mediada.

**Material y métodos:** Estudio multicéntrico, transversal, tipo encuesta realizado entre pediatras de toda España. Se les pidió que obtuvieran la puntuación CoMiSS en lactantes en el momento del diagnóstico de APLV y 7 días después de iniciar el manejo nutricional con una fórmula extensamente hidrolizada (FEH). Se consideró positiva una puntuación CoMiSS  $\geq 12$ .

**Resultados:** Participaron en el estudio 294 pediatras (edad media: 51 años). Se registró la puntuación CoMiSS en 1.176 lactantes con APLV (edad media  $\pm$  DE: 6,4  $\pm$  4,9 meses), el 66,8% (n = 745) no-IgE mediada. La puntuación CoMiSS media total mostró una mayor disminución en el grupo con alergia IgE mediada que en el grupo no-IgE mediada ( $-9,06 \pm 5,74$  frente a  $-6,00 \pm 4,05$ ;  $p < 0,0001$ ). Las puntuaciones medias de los síntomas individuales, llanto y regurgitación mostraron reducciones significativamente mayores en el grupo APLV no-IgE mediada, mientras que el eccema atópico en la cabeza y los brazos, la urticaria y los síntomas respiratorios mostraron reducciones significativamente mayores en el grupo IgE mediada. La puntuación CoMiSS total mostró una mayor disminución en el grupo con APLV muy grave en comparación con las graves, moderadas y leves.

☆ Presentación previa en la 56 Reunión Anual de la ESPGHAN, Milán, 15-18 de mayo de 2024, y en el 70 Congreso de la AEP, Córdoba, 6-8 de junio de 2024.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: diazmjuan@uniovi.es (J.J. Díaz-Martín).

<https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2025.504056>

1695-4033/© 2025 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

**Conclusión:** Esta encuesta muestra que en los lactantes diagnosticados con APLV, solo un tercio tenía una puntuación CoMiSS positiva  $\geq 12$  puntos en el momento del diagnóstico, lo que respalda un uso inadecuado de la herramienta CoMiSS. Se recomiendan acciones para aumentar el conocimiento del valor de CoMiSS para la evaluación de la APLV.

© 2025 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## KEYWORDS

CoMiSS;  
Cow's milk allergy;  
Survey study;  
IgE-mediated;  
Non-IgE-mediated;  
Extensively hydrolyzed formula (EHF)

## When can the Cow's Milk-related Symptom Score (CoMiSS) be a useful tool for Spanish pediatricians?

### Abstract

**Introduction:** The Cow's Milk-related Symptom Score (CoMiSS) is a practical tool to assess for cow's milk protein allergy (CMPA) in infants based on clinical manifestations, although the diagnosis of CMPA should be confirmed subsequently by a specialist in pediatrics and/or pediatric gastroenterology and nutrition. The aim of this study was to compare CoMiSS results in infants diagnosed with IgE-mediated and non-IgE-mediated CMPA.

**Material and methods:** Multicenter, cross-sectional survey study with participation of pediatricians throughout Spain. Pediatricians were directed to apply the CoMiSS to infants at the time of diagnosis of CMPA and 7 days after initiating nutritional management with an extensively hydrolyzed formula (EHF). We interpreted a CoMiSS score of 12 or greater as positive.

**Results:** A total of 294 pediatricians (mean age, 51 years) participated in the study. The analysis included CoMiSS results for 1176 infants with CMPA (mean [SD] age: 6.4 [4.9] months), of whom 66.8% (n = 745) had non-IgE-mediated CMPA. We found a greater decrease in the mean score in the IgE-mediated group compared to the non-IgE-mediated group (mean [SD]  $-9.06$  [5.74] vs  $-6.00$  [4.05];  $P < .0001$ ). When it came to individual symptoms, there were significantly greater reductions in the mean scores for crying and regurgitation in the non-IgE-mediated group, and, conversely, significantly greater reductions in the scores for atopic eczema in the head and arms, urticaria and respiratory symptoms in the IgE-mediated group. There was also a greater decrease in the total CoMiSS score in infants with very severe CMPA compared to infants with severe, moderate and mild CMPA.

**Conclusion:** This survey showed that only one third of infants diagnosed with CMPA had a positive CoMiSS result of 12 points or greater at the time of diagnosis, which suggests an inadequate use of the CoMiSS. We recommend the implementation of strategies to increase knowledge of the utility of the CoMiSS for the assessment of CMPA.

© 2025 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Introducción

La alergia a la proteína de la leche de vaca (APLV) afecta al 2%-6% de la población pediátrica<sup>1</sup>, y es la alergia alimentaria diagnosticada con mayor frecuencia en lactantes durante el primer año de vida<sup>2</sup>. En el estudio EuroPrevall, realizado en una cohorte de niños reclutados desde el nacimiento en nueve países europeos, la incidencia global de la APLV confirmada mediante prueba de provocación en menores de 2 años fue del 0,54%<sup>3</sup>. No obstante, la mayoría de los niños afectados adquieren tolerancia a la leche de vaca con el tiempo, con un descenso en la prevalencia de APLV al 1% a los 6 años de edad<sup>4</sup>. Los efectos adversos provocados por el consumo de la leche de vaca se deben a una respuesta inmunitaria que puede estar mediada por anticuerpos IgE (IgE mediada, reacción de hipersensibilidad tipo I) u otros mecanismos (no IgE mediada). En la población española se ha descrito una inci-

dencia de APLV IgE mediada del 0,36% durante el primer año de vida<sup>5</sup>.

El diagnóstico de la APLV supone un reto debido a su amplio espectro clínico, que implica al aparato digestivo, la piel y el aparato respiratorio. No es difícil que se haga un diagnóstico incorrecto de APLV en la práctica diaria debido a la falta de síntomas específicos y la alta proporción de diagnósticos basados en la experiencia clínica sin confirmación mediante pruebas complementarias, tales como las pruebas de exclusión-provocación, el *prick test* o la detección de anticuerpos IgE frente a las proteínas de la leche de vaca<sup>6</sup>. El diagnóstico erróneo puede llevar a restricciones alimentarias innecesarias, que a su vez pueden afectar al crecimiento y el desarrollo cuando no se usan fórmulas hipoalergénicas, aumentando el estrés familiar y la carga para el sistema sanitario. El infradiagnóstico y el retraso diagnóstico también tienen efectos perjudiciales para la salud del lactante, con síntomas persistentes, retraso del crecimiento y riesgo

de deficiencias de micronutrientes. Además, el sobrediagnóstico de la APLV puede implicar costes significativos por el uso excesivo de las distintas fórmulas especiales disponibles para su manejo<sup>7</sup>.

En septiembre de 2014, un grupo de expertos en el manejo de niños con problemas gastrointestinales y/o enfermedades atópicas participó en un taller celebrado en Bruselas (Bélgica) y desarrolló por consenso un sistema de puntuación para la evaluación de la APLV basada en su sintomatología, la *Cow's Milk-related Symptom Score* (CoMiSS™)<sup>8</sup>. La puntuación CoMiSS es una herramienta fácil de usar, rápida y corta, que evalúa la presencia y la intensidad del llanto y la regurgitación, la consistencia de las deposiciones y las manifestaciones cutáneas y respiratorias. Es un instrumento útil para la valoración de la APLV, que ayuda a establecer su diagnóstico, especialmente en casos de alergia no IgE mediada, y que puede emplearse para monitorizar la mejora de los síntomas<sup>8</sup>. Para identificar a los lactantes con riesgo de APLV, se acepta el punto de corte arbitrario de  $\geq 12$  propuesto y utilizado como criterio de inclusión en el ensayo original<sup>9</sup>. Numerosos estudios han evaluado la utilidad de la CoMiSS en diferentes contextos, principalmente en lactantes con síntomas posiblemente relacionados con la APLV, así como antes y después de la eliminación de la leche de vaca, en la APLV IgE mediada y no IgE mediada, como herramienta diagnóstica independiente, en lactantes considerados sanos y en pacientes con afecciones distintas a la APLV<sup>10-16</sup>. También se han publicado varios artículos de revisión que ofrecen una síntesis detallada de los resultados de estos estudios clínicos<sup>17-19</sup>. Un metaanálisis que incluía 14 estudios y 1.238 niños con aplicación de un punto de corte de  $\geq 12$  mostró una sensibilidad combinada del 64% y una especificidad del 75%, con un área bajo la curva ROC de 0,786, demostrando el potencial de la puntuación CoMiSS para la valoración de la APLV y la monitorización de la respuesta a la dieta exenta de leche de vaca<sup>20</sup>.

Sin embargo, hasta donde sabemos, no se ha realizado ningún estudio en España para evaluar la utilidad clínica de la puntuación CoMiSS. Por lo tanto, el objetivo principal del estudio fue determinar si el uso de esta puntuación podría ayudar a los pediatras españoles en la evaluación de los lactantes con APLV, comparando los resultados de la CoMiSS en lactantes diagnosticados de APLV tanto IgE mediada como no IgE mediada y con distintos niveles de gravedad.

## Métodos

### Diseño y participantes

Se llevó a cabo un estudio observacional, multicéntrico y transversal tipo encuesta en pediatras españoles con objeto de recoger datos sobre el uso de la CoMiSS en lactantes diagnosticados de APLV en la práctica clínica real.

Podían participar los pediatras de atención primaria del sistema nacional de salud español o de centros privados de toda España, siempre y cuando su práctica diaria habitual incluyera el manejo ambulatorio de al menos 10 lactantes. Los participantes se reclutaron a partir de la información disponible en la base de datos de pediatras clínicos gestionada por Laboratorios Ordesa S.L. Alrededor del 50% del total de los pediatras que ejercen la especialidad en España están

registrados en la base de datos. Se enviaron invitaciones individuales a los pediatras solicitando su participación en el estudio, destacando su naturaleza voluntaria y anónima. A continuación, se envió un cuaderno electrónico de recogida de datos a aquellos pediatras que dieron su consentimiento informado por escrito. El trabajo de campo duró 6 meses y se llevó a cabo entre enero y septiembre de 2023.

### Procedimientos del estudio y recogida de datos

Se pidió a los participantes que completaran el cuestionario CoMiSS recogiendo datos retrospectivos de los últimos 6 meses para obtener la puntuación de los lactantes en el momento del diagnóstico de APLV basado en la práctica clínica habitual del pediatra, los síntomas recogidos en la anamnesis y la exploración física, así como 7 días después del inicio de la dieta de exclusión con fórmula extensamente hidrolizada (FEH). Se excluyó a los pacientes que requerían alimentación con fórmula elemental. Los datos presentados en este estudio se registraron en el transcurso de la práctica clínica habitual en el mundo real, facilitando el cuestionario de la puntuación CoMiSS a los pediatras sin informarles de que se trataba de este instrumento y sin ofrecer formación previa para su uso.

La puntuación CoMiSS es una herramienta sencilla de evaluación en la que se valoran los siguientes cinco síntomas: duración diaria del llanto, número y volumen de episodios de regurgitación, consistencia de las heces, presencia y gravedad de eccema atópico o urticaria, y presencia y gravedad de síntomas respiratorios. El llanto, las regurgitaciones y las manifestaciones cutáneas se puntúan con una escala de 0 a 6, en la que la gravedad aumenta con cada punto y el 6 representa la mayor gravedad posible. La consistencia de las deposiciones se puntúa, según la clasificación obtenida con la *Bristol Stool Scale* (BSS)<sup>21</sup>, como 0 para deposiciones normales (tipos 3 y 4), 2 para deposiciones blandas (tipo 5), 4 para deposiciones duras (tipos 1 y 2) o semilíquidas (tipo 6) y 6 para deposiciones líquidas (tipo 7). Las manifestaciones cutáneas también se puntúan en una escala de 0 a 6 e incluyen la presencia de eccema atópico (con afectación de cabeza-cuello-tronco y/o manos-brazos-piernas-pies). Los síntomas respiratorios se puntúan en una escala de 0 a 3, en la que 0 corresponde a su ausencia, 1 a síntomas leves, 2 a síntomas moderados y 3 a síntomas graves. La puntuación total de la CoMiSS oscila entre 0 y 33 puntos, y valores en la escala total de 12 o más puntos se consideran indicativos de APLV.

En el formulario del estudio también se recogían datos demográficos del lactante, sobre el diagnóstico de APLV IgE mediada o no IgE mediada establecido por cada pediatra basándose en su experiencia y práctica clínica habitual, la edad al diagnóstico y la gravedad de los síntomas. Esta última se evaluó mediante una escala Likert de 4 puntos (leve, moderada, grave y muy grave). También se registró el tiempo transcurrido hasta la mejora de los síntomas tras el inicio de la alimentación con FEH. La primera sección del cuestionario recogía datos sobre las características demográficas de los pediatras, el tipo de consulta, el centro de trabajo y el número de pacientes menores 2 años que atendían al mes.

## Análisis estadístico

Los datos categóricos se expresan como frecuencias y porcentajes y los continuos como media y desviación estándar (DE) o, si la distribución no era normal, mediana y rango intercuartílico (RIC). Las diferencias en la distribución de las variables entre los grupos de APLV IgE mediada y no IgE mediada, así como los cambios en los distintos ítems de la herramienta CoMiSS entre el día 0 (antes de introducir cambios en la alimentación del lactante) y el día 7 (tras la introducción de la FEH) se compararon mediante la prueba de Kruskal-Wallis, la prueba U de Mann-Whitney y el análisis de varianza (ANOVA) según sus condiciones de aplicación. La significación estadística se fijó en  $p < 0,05$ . El análisis de los datos se realizó con el software Statistical Analysis Systems, versión 9.4 (SAS Institute, Cary, NC, EE.UU.).

## Resultados

### Pediatras participantes

En el estudio participaron 294 pediatras (51,4% mujeres) con una edad media de 51 años (DE: 11,2). La mayoría (82,6%) trabajaban en entornos urbanos, el 51,7% en un centro público, el 22,4% en una clínica privada y el 23,1% en entornos tanto públicos como privados. Por añadidura, el 55,4% trabajaban en centros de salud, el 18,7% en consultas externas hospitalarias y el 25,8% en clínicas privadas. El número mediano de lactantes atendidos por mes fue de 150 (RIC: 100-200).

### Características de los lactantes

La muestra del estudio incluyó a 1.176 lactantes diagnosticados de APLV por sus pediatras. El 55,7% eran varones, con una mediana de edad de 5 meses (RIC: 3-9). La mediana de edad en el momento del diagnóstico de APLV fue de 2 meses (RIC: 1-4). Se registró APLV no IgE mediada en el 66,8% de los lactantes ( $n = 745$ ) y APLV IgE mediada en el 33,2% ( $n = 371$ ). En el grupo con APLV no IgE mediada, solo se realizaron pruebas de provocación en el 56,4% de los casos. La gravedad de la APLV se consideró leve en el 22,9% de los lactantes ( $n = 262$ ), moderada en el 58% ( $n = 664$ ), grave en el 17,3% ( $n = 198$ ) y muy grave en el 1,8% ( $n = 21$ ). En todos los casos, se indicó alimentación con FEH.

### Evolución de la puntuación CoMiSS antes y después de introducir una fórmula extensamente hidrolizada

Se registró una puntuación CoMiSS total de 12 puntos o superior en el 33,1% de los lactantes en el día 0 y en el 1,7% en el día 7. La proporción de lactantes con una puntuación inferior a 12 puntos aumentó del 66,9% en el día 0 al 98,3% en el día 7. La mediana de la puntuación CoMiSS total disminuyó de 10 (RIC: 7-13) a 3 puntos (RIC: 1-5) tras la introducción de la FEH.

Los cambios en los distintos ítems de la puntuación CoMiSS entre los días 0 y 7 se muestran en la [tabla 1](#). Las puntuaciones medias de todos los síntomas disminuyeron

entre el día 0 y el 7, y las diferencias fueron estadísticamente significativas en todos, excepto la consistencia de las heces. La reducción fue particularmente importante en los ítems correspondientes al llanto y la regurgitación, con un aumento notable en el porcentaje de lactantes que lloraban una hora o menos al día (del 16,7% al 57,1%) y en el de lactantes con cero a dos episodios de regurgitación al día (del 23,7% al 63,8%). El porcentaje de niños con deposiciones normales aumentó del 24,6% al 58,2%. Las proporciones de pacientes con eccema atópico moderado y grave que afectaba tanto a la cabeza-cuello-tronco como a los brazos-manos-piernas-pies disminuyeron del 24,1% al 2,9% y del 15,9% al 2,3%, respectivamente. Además, en el día 7, el 97,9% de los lactantes no presentaban urticaria y el 91,4% no presentaban síntomas respiratorios.

### Cambios en la puntuación CoMiSS según el diagnóstico de APLV IgE mediada y no IgE mediada

En el grupo de APLV IgE mediada, la media de la puntuación CoMiSS en el día 0 fue de 12 (DE: 5,2), disminuyendo a 3,4 (DE: 3,4) en el día 7 ( $p < 0,001$ ). Los valores correspondientes para la APLV no IgE mediada fueron 8,9 (DE: 4,1) y 3,1 (DE: 2,8), respectivamente ( $p < 0,001$ ). También hubo diferencias significativas en el porcentaje de lactantes con una puntuación igual o superior a 12 entre los grupos de APLV IgE mediada y no IgE mediada: 52,9% y 24,27%, respectivamente ([fig. 1](#)) ( $p < 0,05$ ).

La comparación de las puntuaciones medias mostró diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de APLV IgE mediada y no IgE mediada en los cambios en los síntomas relacionados con la APLV entre los días 0 y 7 ([tabla 2](#)). La media de la puntuación CoMiSS total mostró un aumento mayor en el grupo de APLV IgE mediada que en el grupo de APLV no IgE mediada (media [DE]:  $-9,06$  [5,74] vs.  $-6,00$  [4,05]);  $p < 0,0001$ ). Sin embargo, en el análisis de las puntuaciones de cada síntoma se observaron reducciones significativamente mayores en el llanto y la regurgitación en el grupo de APLV no IgE mediada, mientras que las reducciones en el eccema atópico en cabeza y brazos, urticaria y síntomas respiratorios fueron significativamente mayores en el grupo de APLV IgE mediada.

### Cambios en la puntuación CoMiSS según la gravedad de los síntomas de APLV

En el análisis de las puntuaciones CoMiSS según el nivel de gravedad de la APLV se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos con clínica leve, moderada, grave y muy grave. Como se muestra en la [tabla 3](#), la media de la puntuación CoMiSS total mostró una disminución mayor en el grupo de APLV muy grave ( $-9,20$  [DE: 4,92]) en comparación con los grupos restantes. Al analizar por separado los cambios en los síntomas asociados a la APLV, se observaron diferencias significativas entre los días 7 y 0 en todos los síntomas, excepto en las deposiciones. En general, las reducciones en las puntuaciones fueron mayores en los grupos de síntomas graves en comparación con el resto ([tabla 3](#)).

Los cambios medios en las puntuaciones CoMiSS en la muestra total y en los subgrupos de lactantes clasificados

**Tabla 1** Diferencias en las puntuaciones de los ítems de la CoMiSS en la muestra de estudio antes y después de iniciar la dieta de eliminación

Variables	Día 0, n (%)		Día 7, n (%)
<b>Puntuación total, media (DE)</b>	9,95 (4,81)		3,16 (2,98)
		p < 0,0001	
<b>Llanto</b>			
≤ 1 hora/día	181 (16,7)		617 (57,1)
De 1 a 1,5 horas/día	143 (13,2)		299 (27,6)
De 1,5 a 2 horas/día	148 (13,6)		102 (9,4)
De 2 a 3 horas/día	201 (15,8)		32 (3,0)
De 3 a 4 horas/día	188 (17,3)		22 (2,0)
De 4 a 5 horas/día	121 (11,1)		3 (0,3)
≥ 5 horas/día	103 (9,5)		6 (0,6)
Sin datos	91 (7,7)		95 (8,1)
Puntuación, media (DE)	2,78 (1,90)		0,68 (1,02)
		p = 0,004	
<b>Regurgitación</b>			
0 a 2 episodios/día	258 (23,7)		697 (63,8)
De ≥ 3 a ≤ 5 episodios de volumen pequeño	248 (22,8)		290 (26,5)
> 5 episodios con volumen > 1 cucharadita de café	136 (12,5)		66 (6,0)
> 5 episodios de volumen pequeño ± la mitad del alimento recibido en < la mitad de las tomas	155 (14,2)		21 (1,9)
Regurgitaciones continuas de volumen pequeño > 30 minutos después de cada toma	139 (17,8)		16 (1,5)
Regurgitación de entre la mitad y todo el volumen del alimento recibido en la mitad de las tomas, como mínimo	102 (9,4)		1 (0,1)
Regurgitación de todo el alimento después de cada toma	50 (4,6)		2 (0,2)
Sin datos	88 (7,5)		83 (7,1)
Puntuación, media (DE)	2,16 (1,84)		0,52 (0,86)
		p = 0,0298	
<b>Deposiciones (escala de Bristol)</b>			
Tipo 1 y 2 (deposiciones duras)	116 (6,6)		140 (12,8)
Tipo 3 y 4 (deposiciones consistentes)	269 (24,6)		635 (58,2)
Tipo 5 (deposiciones blandas)	260 (23,7)		275 (25,2)
Tipo 6 (deposiciones semilíquidas no asociadas a infección)	291 (26,6)		33 (3,0)
Tipo 7 (deposiciones líquidas)	159 (14,5)		8 (0,7)
Sin datos	81 (6,9)		85 (7,2)
Puntuación, media (DE)	2,29 (1,67)		1,19 (1,57)
		p = 0,1974	
<b>Manifestaciones cutáneas</b>			
<i>Eccema atópico</i>			
<i>Cabeza-cuello-tronco</i>			
Ausente	549 (50,0)		737 (68,4)
Leve	285 (26,0)		309 (28,7)
Moderado	237 (21,6)		30 (2,8)
Grave	27 (2,5)		1 (0,1)
Sin datos	78 (6,7)		99 (8,4)
Puntuación, media (DE)	0,77 (0,87)		0,35 (0,54)
		p < 0,0001	
<i>Brazos-manos-piernas-pies</i>			
Ausente	656 (61,5)		819 (78,7)
Leve	241 (22,6)		198 (19,0)
Moderado	151 (14,1)		21 (2,0)
Grave	19 (1,8)		3 (0,3)

Tabla 1 (continuación)

Variables	Día 0, n (%)	Día 7, n (%)
Sin datos	109 (9,3)	135 (11,5)
Puntuación, media (DE)	0,56 (0,80)	0,24 (0,49)
	$p < 0,0001$	
<i>Urticaria</i>		
No	865 (77,4)	1056 (97,9)
Sí	253 (22,6)	23 (2,1)
Sin datos	58 (4,9)	97 (8,2)
Puntuación, media (DE)	1,36 (2,51)	0,13 (0,87)
	$p < 0,0001$	
<b>Síntomas respiratorios</b>		
Sin síntomas respiratorios	821 (73,8)	993 (91,4)
Leves	198 (17,8)	86 (7,9)
Moderados	87 (7,8)	6 (0,6)
Graves	7 (0,6)	1 (0,1)
Sin datos	63 (5,4)	90 (7,6)
Puntuación, media (DE)	0,35 (0,65)	0,09 (0,32)
	$p < 0,0001$	

CoMiSS: Cow's Milk-Related Symptom Score; DE: desviación estándar.

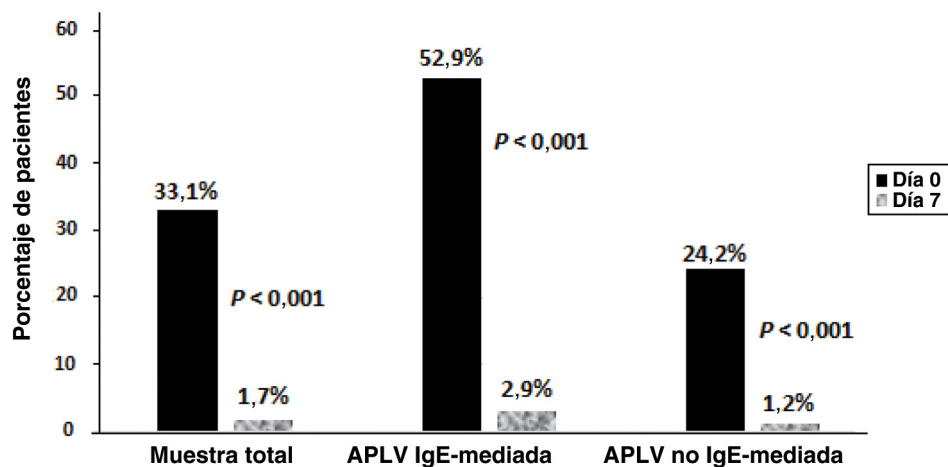


Figura 1 Porcentaje de lactantes con una puntuación CoMiSS  $\geq 12$  en el día 0 y en el día 7 en la muestra total y en los grupos de alergia a la proteína de la leche de vaca (APLV) mediada por IgE y no mediada por IgE.

Tabla 2 Cambio en la media de la puntuación CoMiSS según el diagnóstico de APLV

Variables	Diferencias entre el día 7 y el día 0		
	Ig-E-mediada media (DE)	No-IgE-mediada media (DE)	$p^a$
Puntuación CoMiSS total	-9,06 (5,74)	-6,00 (4,05)	< 0,0001
Llanto	-1,86 (1,88)	-2,22 (1,70)	0,0003
Regurgitación	-1,57 (1,77)	-1,67 (1,59)	0,029
Deposiciones	-1,07 (2,07)	-1,24 (2,07)	0,197
Eccema atópico, cabeza	-0,71 (0,71)	-0,30 (0,53)	< 0,0001
Eccema atópico, brazos	-0,59 (0,71)	-0,20 (0,48)	< 0,0001
Urticaria	-3,28 (3,20)	-0,29 (1,36)	< 0,0001
Síntomas respiratorios	-0,45 (0,68)	-0,17 (0,44)	< 0,0001

APLV: alergia a la proteína de la leche de vaca; CoMiSS: Cow's Milk-Related Symptom Score; DE: desviación estándar.

<sup>a</sup> Prueba U de Mann-Whitney.

**Tabla 3** Cambios en las puntuaciones CoMiSS según la gravedad de los síntomas de APLV

Variables	Diferencias entre el día 7 y el día 0				p <sup>a</sup>
	Leve media (DE)	Moderada media (DE)	Grave media (DE)	Muy grave media (DE)	
Puntuación CoMiSS total	-4,94 (3,70)	-7,33 (4,81)	-8,68 (5,52)	-9,20 (4,92)	< 0,0001
Llanto	-1,69 (1,66)	-2,20 (1,74)	-2,27 (1,89)	-2,47 (2,42)	0,00016
Regurgitación	-1,37 (1,54)	-1,68 (1,75)	-1,78 (1,70)	-2,22 (2,16)	0,0157
Deposiciones	-1,11 (1,91)	-1,26 (2,10)	-1,12 (2,18)	-1,00 (2,14)	0,671
Eccema atópico, cabeza	-0,27 (0,51)	-0,39 (0,59)	-0,65 (0,72)	-0,83 (0,92)	< 0,0001
Eccema atópico, brazos	-0,17 (0,48)	-0,31 (0,56)	-0,50 (0,66)	-0,78 (1,00)	< 0,0001
Urticaria	-0,57 (1,84)	-1,23 (2,50)	-2,22 (2,97)	-1,50 (4,30)	< 0,0001
Síntomas respiratorios	-0,10 (0,35)	-0,23 (0,49)	-0,48 (0,72)	-1,15 (1,09)	< 0,001

<sup>a</sup> Prueba de Kruskal-Wallis. APLV: alergia a la proteína de la leche de vaca; CoMiSS: *Cow's Milk-Related Symptom Score*; DE, desviación estándar.

según el mecanismo de la APLV y la gravedad de los síntomas se muestran en la [figura 2](#).

### Tiempo transcurrido hasta observar mejoría en los síntomas

El tiempo medio hasta observar mejoría en los síntomas fue de 7,1 días (DE: 5,7). La mejora percibida se categorizó como «muy grande» en 533 casos (46,5%), «grande» en 497 (43,4%), «moderada» en 106 (9,3%) y «pequeña» en 9 (0,8%).

La mediana del tiempo transcurrido hasta observar mejoría no se asoció a tener una puntuación CoMiSS negativa (< 12) o positiva ( $\geq 12$ ) en el día 0 (mediana [RIC]: 6 [3-8] días vs. 5 [3-7] días;  $p=0,301$ ) ni a la gravedad de la clínica de APLV (mediana [RIC]: leve, 7 [4-9] días; moderada, 6 [3-7] días; grave, 5 [3-10] días; muy grave, 7 [1,5-14] días;  $p=0,345$ ), aunque el tiempo hasta la mejoría fue mayor en el grupo con síntomas muy graves. En cambio, el tiempo hasta observar mejoría sí fue significativamente más largo en el grupo de APLV no IgE mediada que en el de APLV IgE mediada ([fig. 3](#)).

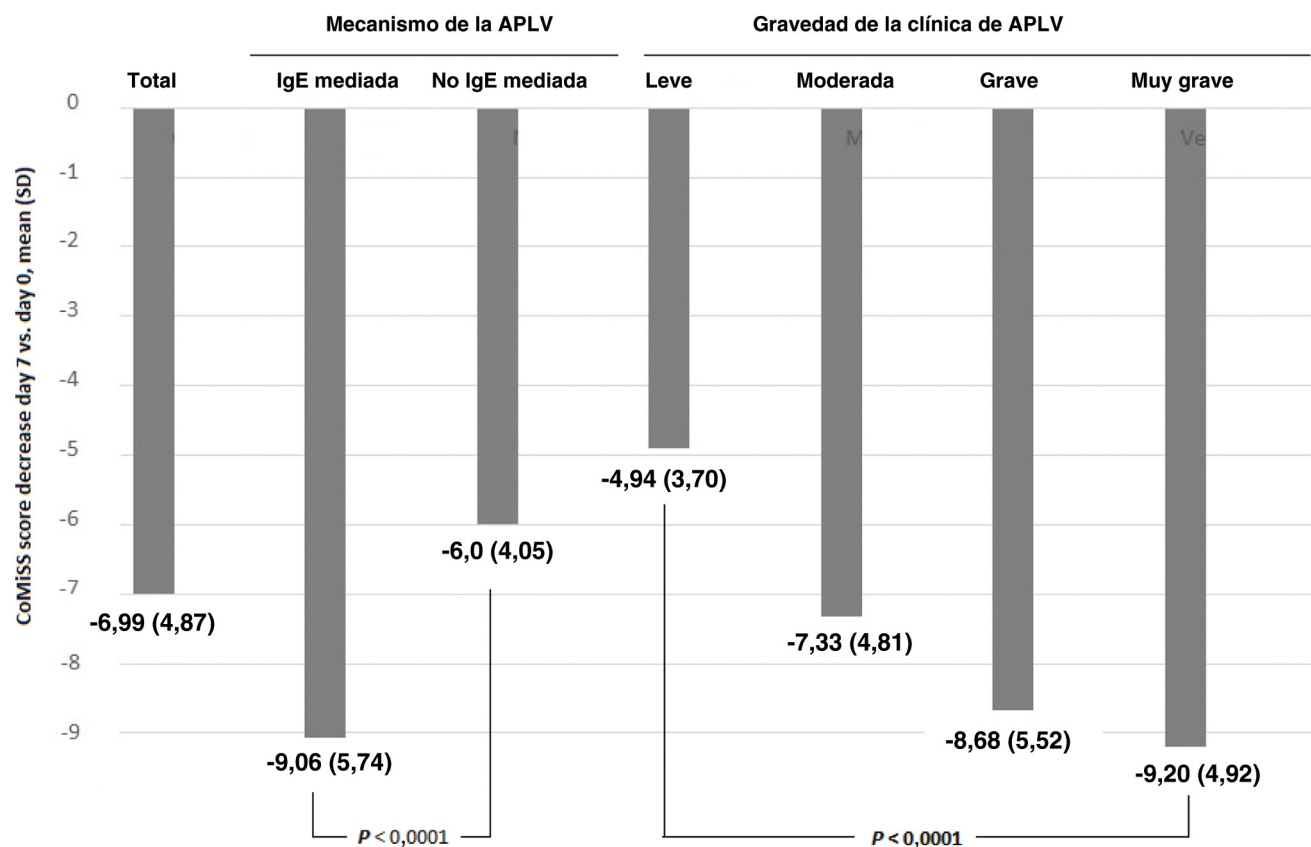
### Discusión

Uno de los principales hallazgos del estudio fue el pequeño porcentaje de la muestra con una puntuación CoMiSS positiva ( $\geq 12$ ), del 33,1%, a pesar de que la APLV se había diagnosticado previamente en todos los pacientes. Esto sugiere un posible uso inadecuado de la herramienta en casos no mediados por IgE. No obstante, algunos investigadores han advertido que las guías internacionales<sup>22</sup> desarrolladas para apoyar a los médicos en el diagnóstico de APLV no IgE mediada en lactantes pueden estar contribuyendo al sobrediagnóstico de esta afección<sup>22</sup>. En un análisis secundario del ensayo clínico aleatorizado *Enquiring About Tolerance* (EAT), realizado en 1.303 lactantes, la prevalencia de los síntomas establecidos en la guía *international Milk Allergy in Primary Care* (iMAP) para el manejo de la alergia

a la leche en atención primaria<sup>23</sup> fue del 38% para síntomas leves-moderados a los 3 meses y del 74% desde los 3 a los 12 meses<sup>24</sup>. Una de las principales preocupaciones con respecto al sobrediagnóstico de la APLV no IgE mediada es su contribución a una restricción excesiva de alimentos durante el primer año de vida, un periodo clave en el crecimiento y el desarrollo inmunológico. A pesar de ello, las guías pueden ser útiles para los médicos si se siguen rigurosamente y si de hecho se realizan las pruebas de provocación. En nuestro estudio solo se realizaron pruebas de provocación en el 56% de los casos de APLV no IgE mediada, por lo que es probable que algunos de los pacientes incluidos no fueran realmente alérgicos a la leche de vaca<sup>25</sup>.

Se ha debatido cuál es el punto de corte de la CoMiSS más adecuado para reconocer la presencia de síntomas de alergia a la leche de vaca en lactantes. El grupo de expertos que desarrolló el instrumento original ha propuesto reducir el punto de corte basal de 12 a 10 puntos, además de la inclusión del angioedema y la sustitución de la escala de Bristol por la de Bruselas (*Brussels Infants and Toddlers Stool Scale* [BITSS]) para evaluar la consistencia de las heces<sup>26</sup>. Son necesarios estudios adicionales para determinar si al cambiar el punto de corte y realizar otras pequeñas modificaciones mejoran la sensibilidad y la especificidad de la puntuación CoMiSS. En cualquier caso, otros autores continúan recomendando el punto de corte de 12 puntos como el más adecuado para identificar a los lactantes que podrían beneficiarse de una dieta exenta de leche de vaca<sup>27</sup>. Hay consenso de que la APLV es poco probable con una puntuación CoMiSS de 6 o inferior<sup>8,26,27</sup>. En el presente estudio se aplicó el punto de corte convencional (CoMiSS  $\leq 12$  puntos) para considerar los resultados positivos.

La evolución en la puntuación CoMiSS difirió entre los grupos de APLV IgE mediada y APLV no IgE mediada, con valores más altos en el momento del diagnóstico además de una reducción mayor a los 7 días del inicio de la FEH en el primer grupo. En el análisis de los síntomas individuales de la CoMiSS, el llanto y la regurgitación mostraron reducciones significativamente mayores en el grupo de APLV no IgE mediada, mientras que el eccema atópico, la urticaria y los



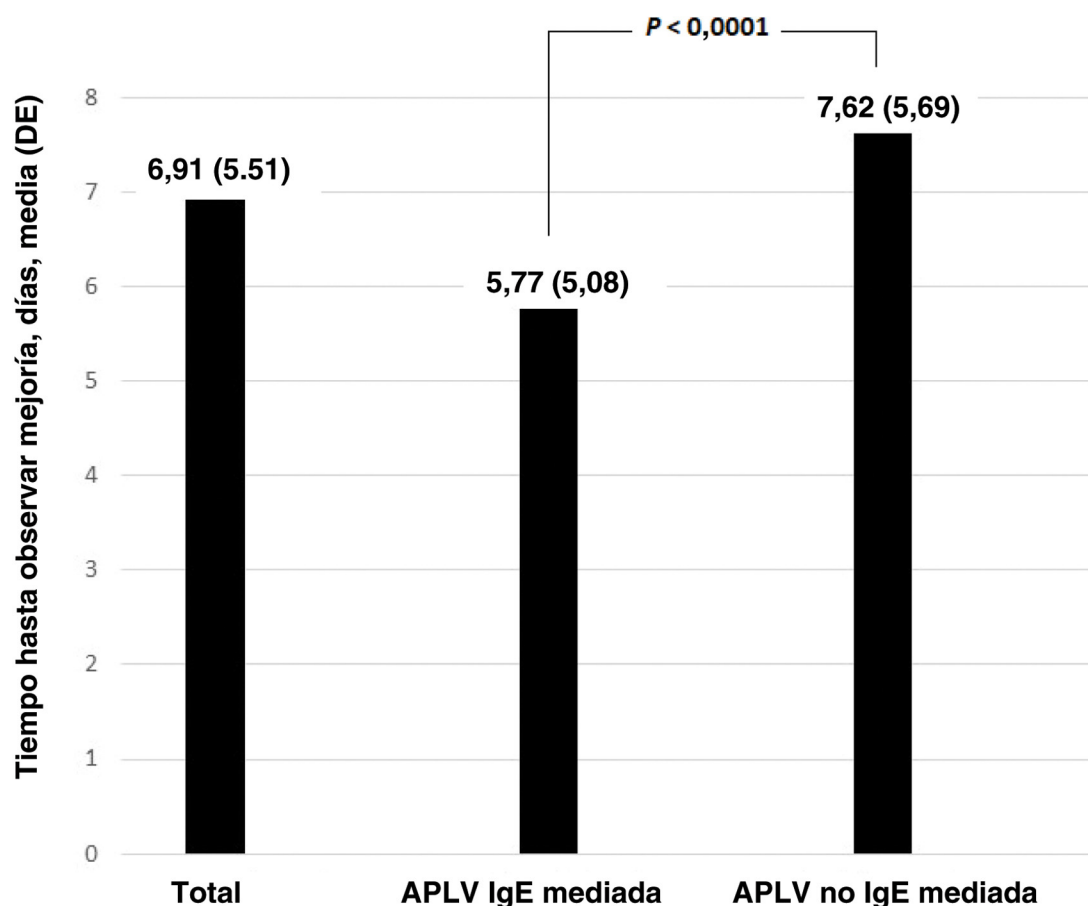
**Figura 2** Cambios en las puntuaciones medias de la puntuación CoMiSS entre los días 0 y 7 en la muestra total, los grupos de alergia a la proteína de la leche de vaca (APLV) IgE mediada y no IgE mediada y los grupos según el nivel de gravedad de los síntomas. DE: desviación estándar.

síntomas respiratorios mostraron reducciones mayores en el grupo de APLV IgE mediada. Estos hallazgos son consistentes con el hecho de que los síntomas cutáneos y respiratorios son manifestaciones observadas con frecuencia en los lactantes con APLV IgE mediada en comparación con el amplio espectro de síntomas gastrointestinales poco específicos que podrían sugerir una APLV no IgE mediada. En la práctica clínica, a menudo es difícil distinguir entre la APLV mediada por IgE y la no mediada por IgE en base a los síntomas y la exploración física. Sin embargo, las diferencias en los resultados de la CoMiSS entre los grupos de APLV IgE mediada y de APLV no IgE mediada encontradas en nuestro estudio deben interpretarse teniendo en cuenta que los diagnósticos fueron reportados por los propios pediatras y que no se investigaron las pruebas o procedimientos utilizados para establecer la clasificación de la APLV.

Otro de los hallazgos fue el tiempo significativamente más largo hasta la mejoría de los síntomas tras iniciar la dieta de eliminación con FEH en lactantes diagnosticados de APLV no IgE mediada en comparación con los diagnosticados de APLV IgE mediada. Según el algoritmo del documento de consenso sobre la APLV no mediada por IgE de la Asociación Española de Pediatría, se puede esperar mejoría con la dieta de eliminación tras un periodo de tiempo variable en función de la presentación clínica, de entre 1 y 5 días en las formas agudas, de 1 a 2 semanas en los casos de eccema o hemorragia gastrointestinal, y de 2 a 4 semanas en los casos de estreñimiento, diarrea y retraso del crecimiento<sup>28</sup>.

En el análisis de la distribución de las puntuaciones CoMiSS según el nivel de gravedad de la clínica (clasificada como leve, moderada, grave y muy grave), se observaron diferencias estadísticamente significativas, con reducciones mayores de las puntuaciones para los distintos síntomas, en particular el llanto, la regurgitación, la urticaria y las molestias respiratorias en las categorías graves. Otros estudios han encontrado un descenso en los valores de la CoMiSS en lactantes con sospecha de APLV tras el inicio de una intervención nutricional<sup>12</sup>, así como reducciones más pronunciadas en lactantes con una prueba de provocación positiva que en aquellos con una prueba negativa<sup>10</sup>, pero la asociación entre la gravedad de los síntomas y la magnitud de la reducción en la puntuación CoMiSS tras la introducción de la FEH no se había evaluado previamente.

Los presentes resultados deben interpretarse teniendo en cuenta algunas limitaciones del estudio. El sesgo de selección puede haber afectado a la representatividad de la muestra y a la validez externa de los resultados. La muestra no fue aleatoria ni se estratificó proporcionalmente al número de especialistas en pediatría registrados en las 17 comunidades autónomas del país. No obstante, los 294 participantes proporcionaron información valiosa sobre un grupo extenso de lactantes menores de 2 años diagnosticados de APLV a los que se aplicó la herramienta CoMiSS antes de la introducción de una FEH y 7 días después. En este sentido, la muestra bajo estudio, de 1.176 lactantes, es la más grande registrada hasta la fecha. La clasificación de la APLV



**Figura 3** Media del tiempo transcurrido hasta observarse mejoría en los síntomas en la muestra total y en los grupos de alergia a la proteína de la leche de vaca (APLV) IgE mediada y no IgE mediada. DE: desviación estándar.

fue reportada por los pediatras participantes, pero el cuestionario no incluía preguntas específicas sobre el enfoque utilizado para establecer el diagnóstico de APLV IgE mediada frente al de APLV no IgE mediada. Por otra parte, como no se realizaron pruebas de provocación para el diagnóstico de la APLV en todos los casos, es posible que se haya sobrestimado la incidencia de la APLV, lo que podría explicar el porcentaje limitado de niños con puntuaciones CoMiSS positivas. Además, el intervalo de 7 días entre las dos valoraciones con la CoMiSS fue corto, y no se sabe si los resultados podrían haberse visto afectados si se hubiera prolongado más.

## Conclusión

La encuesta realizada revela que solo un tercio de los lactantes con sospecha de APLV en base a la clínica tuvieron una puntuación CoMiSS positiva ( $\geq 12$  puntos). En los casos de APLV IgE mediada, las medias de las puntuaciones CoMiSS fueron significativamente más altas en el momento del diagnóstico en comparación con los casos no IgE mediados, y también mostraron reducciones mayores una semana después de introducir una FEH. El diagnóstico de APLV debe reconsiderarse detenidamente en pacientes con puntuaciones CoMiSS negativas, especialmente en aquellos con sospecha de alergia no mediada por IgE, siguiendo

las recomendaciones publicadas por la ESPGHAN. Un mayor conocimiento y experiencia con la CoMiSS como herramienta de referencia podría mejorar su fiabilidad y su utilidad en la práctica clínica para la valoración de la APLV.

## Financiación

Proyecto financiado por Laboratorios Ordesa S.L.

## Conflicto de intereses

A.S.-O. es empleada de Laboratorios Ordesa S.L., que contribuyó a la financiación del estudio. En cualquier caso, Laboratorios Ordesa S.L. no participó en absoluto en el análisis o interpretación de los datos. Los autores restantes no declaran ningún conflicto de intereses.

## Agradecimientos

Los autores expresan su agradecimiento a todos los pediatras que participaron en el estudio, a K Access Health Projects por su apoyo en el análisis estadístico de los datos y a la doctora Marta Pulido por la revisión del manuscrito y asistencia editorial.

## Bibliografía

- Høst A. Frequency of cow's milk allergy in childhood. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2002;89 6 Suppl 1:33–7, [http://dx.doi.org/10.1016/s1081-1206\(10\)62120-5](http://dx.doi.org/10.1016/s1081-1206(10)62120-5).
- Díaz Martín JJ, Blesa Baviera L, Campoy Folgoso C, Espín Jaime B, Leis Trabazo MR, Mesa del Castillo M, et al. Consensus document on the primary prevention of cow's milk protein allergy in infants aged less than 7 days. *An Pediatr (Engl Ed).* 2022;97:59.e1–7, <http://dx.doi.org/10.1016/j.anpede.2022.05.004>.
- Schoemaker AA, Sprickelman AB, Grimshaw KE, Roberts G, Grabenhenrich L, Rosenfeld L, et al. Incidence and natural history of challenge-proven cow's milk allergy in European children – EuroPrevall birth cohort. *Allergy.* 2015;70:963–72, <http://dx.doi.org/10.1111/all.12630>.
- Høst A, Halken S, Jacobsen HP, Christensen AE, Herskind AM, Plesner K. Clinical course of cow's milk protein allergy/intolerance and atopic diseases in childhood. *Pediatr Allergy Immunol.* 2002;13 Suppl 15:23–8, <http://dx.doi.org/10.1034/j.1399-3038.13.s.15.7.x>.
- Sanz Ortega J, Martorell Aragonés A, Michavila Gómez A, Nieto García A, Grupo de Trabajo para el Estudio de la Alergia Alimentaria. Incidence of IgE-mediated allergy to cow's milk proteins in the first year of life [artículo en español]. *An Esp Pediatr.* 2001;54:536–9. PMID: 11412399.
- 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, <http://dx.doi.org/10.1097/MPG.0b013e31825c9482>.
- Suratannon N, Prapansilp P, Srinarongsook A, Tanpowpong P, Chatchatee P, Pongpirul K. Cost-effectiveness of therapeutic infant formulas for cow's milk protein allergy management. *Front Nutr.* 2023;10:1099462, <http://dx.doi.org/10.3389/fnut.2023.1099462>.
- Vandenplas Y, Dupont C, Eigenmann P, Host A, Kuitunen M, Ribes-Koninckx C, et al. *Acta Paediatr.* 2015;104:334–9, <http://dx.doi.org/10.1111/apa.12902>.
- Vandenplas Y, Steenhout P, Planoudis Y, Grathwohl D, Althera Study Group. Treating cow's milk protein allergy: A double-blind randomized trial comparing two extensively hydrolysed formulas with probiotics. *Acta Paediatr.* 2013;102:990–8, <http://dx.doi.org/10.1111/apa.12349>.
- Vandenplas Y, Zhao ZY, Mukherjee R, Dupont C, Eigenmann P, Kuitunen M, et al. Assessment of the Cow's Milk-related Symptom Score (CoMiSS) as a diagnostic tool for cow's milk protein allergy: A prospective, multicentre study in China (MOSAIC study). *BMJ Open.* 2022;12:e056641, <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2021-056641>.
- Selbuz SK, Altuntaş C, Kansu A, Kırsaçlıoğlu CT, Kuloğlu Z, İlarıslan N.E.Ç., et al. Assessment of cows milk-related symptom scoring awareness tool in young Turkish children. *J Paediatr Child Health.* 2020;56:1799–805, <http://dx.doi.org/10.1111/jpc.14921>.
- Vandenplas Y, Belohlavkova S, Enninger A, Frühauf P, Makwana N, Järvi A. How are infants suspected to have cow's milk allergy managed? A real world study report. *Nutrients.* 2021;13:3027, <http://dx.doi.org/10.3390/nu13093027>.
- Kozłowska-Jalowska A, Horvath A, Vandenplas Y, Szajewska H. Retrospective and prospective determination of the Cow's Milk-Related Symptom Score (CoMiSS™) values in symptomatic infants. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr.* 2021;24:384–91, <http://dx.doi.org/10.5223/pghn.2021.24.4.384>.
- Lemale J, Decline JL, Dive-Pouletty C, Touboul C, Pichon N, Dupont C. Managing cow's milk protein allergy with an extensively hydrolyzed formula: Results from a prospective, non-interventional study in France (EVA Study). *Nutrients.* 2022;14:1203, <http://dx.doi.org/10.3390/nu14061203>.
- Vandenplas Y, Gerlier L, Caekelbergh K, Nan-Study-Group, Possner M. An observational real-life study with a new infant formula in infants with functional gastro-intestinal disorders. *Nutrients.* 2021;13:3336, <http://dx.doi.org/10.3390/nu13103336>.
- Bajerova K, Hrabcova K, Vandenplas Y. The evolution of Cow's Milk-related Symptom Score (CoMiSS™) in presumed healthy infants. *Eur J Pediatr.* 2024;183:4329–35, <http://dx.doi.org/10.1007/s00431-024-05693-2>.
- Bajerova K, Salvatore S, Dupont C, Eigenmann P, Kuitunen M, Meyer R, et al. The Cow's Milk-Related Symptom Score (CoMiSS™): A useful awareness tool. *Nutrients.* 2022;14:2059, <http://dx.doi.org/10.3390/nu14102059>.
- Thompson G, Zhelev Z, Peters J, Khalid S, Briscoe S, Shaw L, et al. Symptom scores in the diagnosis of pediatric cow's milk protein allergy: A systematic review. *Pediatr Allergy Immunol.* 2021;32:1497–507, <http://dx.doi.org/10.1111/pai.13537>.
- Calvani M, Anania C, Cuomo B, d'Auria E, Decimo F, Indirli GC, et al. Non-IgE- or mixed IgE/non-IgE-mediated gastrointestinal food allergies in the first years of life: Old and new tools for diagnosis. *Nutrients.* 2021;13:226, <http://dx.doi.org/10.3390/nu13010226>.
- Saad K, Elgenidy A, Atef M, Abdelsattar MK, al-Ashwah M, Hammad EM, et al. Cow's Milk-related Symptom Score for cow's milk allergy assessment: A meta-analysis for test accuracy. *Pediatr Res.* 2023;93:772–9, <http://dx.doi.org/10.1038/s41390-022-02334-y>.
- Lewis SJ, Heaton KW. Stool form scale as a useful guide to intestinal transit time. *Scand J Gastroenterol.* 1997;32:920–4, <http://dx.doi.org/10.3109/00365529709011203>.
- Mahase E. Guidance on cow's milk allergy may be fuelling overdiagnosis in infants, study finds. *BMJ.* 2021;375:n3037, <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.n3037>.
- Fox A, Brown T, Walsh J, Venter C, Meyer R, Nowak-Wegrzyn A, et al. An update to the Milk Allergy in Primary Care guideline. *Clin Transl Allergy.* 2019;9:40, <http://dx.doi.org/10.1186/s13601-019-0281-8>.
- Vincent R, MacNeill SJ, Marrs T, Craven J, Logan K, Flohr C, et al. Frequency of guideline-defined cow's milk allergy symptoms in infants: Secondary analysis of EAT trial data. *Clin Exp Allergy.* 2022;52:82–93, <http://dx.doi.org/10.1111/cea.14060>.
- Martin VM, Marget M, Yuan Q, Shreffler WG. In response to Frequency of guideline-defined cow's milk allergy symptoms in infants: Secondary analysis of EAT trial data by Vincent et al. *Clin Exp Allergy.* 2022;52:581–2, <http://dx.doi.org/10.1111/cea.14090>.
- Vandenplas Y, Bajerova K, Dupont C, Eigenmann P, Kuitunen M, Meyer R, et al. The Cow's Milk Related Symptom Score: The 2022 update. *Nutrients.* 2022;14:2682, <http://dx.doi.org/10.3390/nu14132682>.
- El-Shafie AM, Omar ZA, el Zefzaf HMS, Basma EM, al Sabbagh NM, Bahbah WA. Evaluation of Cow's Milk Related Symptom Score [CoMiSS] accuracy in cow's milk allergy diagnosis. *Pediatr Res.* 2023;94:987–95, <http://dx.doi.org/10.1038/s41390-023-02539-9>.
- Espín Jaime B, Díaz Martín JJ, Blesa Baviera LC, Claver Monzón A, Hernández Hernández A, García Burriel JI, et al. Non-IgE-mediated cow's milk allergy: Consensus document of the Spanish Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (SEGHPN), the Spanish Association of Paediatric Primary Care (AEPP), the Spanish Society of Extra-hospital Paediatrics and Primary Health Care (SEPEAP), and the Spanish Society of Paediatric Clinical Immunology, Allergy, and Asthma (SEICAP)]. *An Pediatr (Engl Ed).* 2019;90:193.e1–11, <http://dx.doi.org/10.1016/j.anpedi.2018.11.007>.