

*Revista Española de*  
**PEDIATRÍA**  
*Clínica e Investigación*

---

**NÚMERO MONOGRÁFICO****“Hipersensibilidad a alimentos”***Sumario*

- 9 EDITORIAL  
*C. Camarero Salces, B. de la Hoz Caballer*
- 10 ORIGINALES  
Hipersensibilidad a los alimentos en la infancia: definición, clasificación y epidemiología. La marcha atópica  
*C. Camarero, B. de la Hoz, M. Mesa*
- 18 Alergenos alimentarios  
*M. Fernández-Rivas*
- 28 Manifestaciones clínicas de la hipersensibilidad a alimentos mediada por IgE  
*M.C. Diéguez Pastor, M. Mesa del Castillo Payá*
- 37 Hipersensibilidad a alimentos y dermatitis atópica  
*F. Martín-Muñoz, A. Padial Vilchez, R. Lucas*
- 47 Manifestaciones gastrointestinales de la hipersensibilidad a alimentos no mediada por IgE  
*C. Miranda, C. Camarero, B. de la Hoz*
- 53 Trastornos gastrointestinales eosinofílicos primarios  
*M.P. Sánchez Miranda, R. Solaguren Alberdi*
- 59 Cólico del lactante, reflujo gastroesofágico y estreñimiento en la hipersensibilidad a proteínas vacunas. ¿Dónde están los límites?  
*R.A. Muñoz Codoceo, M.J. Martínez Gómez*
- 64 Metodología diagnóstica en la alergia a los alimentos  
*B. de la Hoz Caballer, C. Miranda, C. Camarero Salces*
- 74 Prevención y tratamiento de la alergia a alimentos  
*M.D.P. Ibáñez Sandín, E. Alonso Lebrero*
- 86 Tratamiento de la alergia a alimentos  
*J.C. Vitoria Cormenzana, T. González Frutos*

*Revista Española de*  
**PEDIATRÍA**  
*Clínica e Investigación*

Enero - Febrero 2006

Volumen 62 - Número 1

**DIRECTOR**

Manuel Hernández Rodríguez

**SECRETARIO DE REDACCIÓN**

Arturo Muñoz Villa

**EDITORES PARA EL EXTRANJERO**

A E Cedrato (Buenos Aires)  
N Cordeiro Ferreira (Lisboa)  
M<sup>a</sup> L Levy (Lisboa)  
J Salazar de Sousa (Lisboa)  
J F Sotos (Columbus)

**CONSEJO DE REDACCIÓN**

Milagros Alonso Blanco  
Juan M Aparicio Meix  
Julio Ardura Fernández  
Josep Argemí Renom  
Jesús Argente Oliver  
Javier Aristegui Fernández  
Raquel Barrio Castellanos  
Emilio Blesa Sánchez  
Josep Boix i Ochoa  
Luis Boné Sandoval  
Augusto Borderas Gaztambide  
Juan Brines Solanes  
Cristina Camarero Salces  
Ramón Cañete Estrada  
Antonio Carrascosa Lezcano  
Enrique Casado de Frías  
Juan Casado Flores  
Manuel Castro Gago  
Isidro Claret Corominas  
Manuel Cobo Barroso  
Joaquín Colomer Sala  
Manuel Crespo Hernández  
Manuel Cruz Hernández  
Alfonso Delgado Rubio  
Angel Ferrández Longás  
José Ferris Tortajada  
Manuel Fontoira Suris  
Jesús Fleta Zaragoza  
José M<sup>a</sup> Fraga Bermúdez  
Alfredo García-Alix Pérez

José González Hachero  
Javier González de Dios  
Antonio Jurado Ortiz  
Luis Madero López  
Serafin Málaga Guerrero  
Antonio Martínez Valverde  
Federico Martín Sánchez  
José M<sup>a</sup> Martín Sánchez  
Luis A Moreno Aznar  
Manuel Moro Serrano  
Manuel Nieto Barrera  
Angel Nogales Espert  
José Luis Olivares López  
Alfonso Olivé Pérez  
José M<sup>a</sup> Pérez-González  
Juan Luis Pérez Navero  
Jesús Pérez Rodríguez  
Joaquín Plaza Montero  
Manuel Pombo Arias  
Antonio Quezán de la Fuente  
Justino Rodríguez-Alarcón Gómez  
Mercedes Ruiz Moreno  
Santiago Ruiz Company  
Francisco J Ruza Tarrio  
Valentín Salazar Villalobos  
Pablo Sanjurjo Crespo  
Antonio Sarria Chueca  
Juan Antonio Tovar Larrucea  
Alberto Valls i Soler  
José Antonio Velasco Collazo  
Juan Carlos Vitoria Cormenzana

**CONSEJO EDITORIAL**

Presidente  
José Peña Guitián

**Vocales**

Angel Ballabriga Aguado  
Alfredo Blanco Quirós  
Emilio Borrajo Guadarrama  
Manuel Bueno Sánchez  
Cipriano Canosa Martínez  
Juan José Cardesa García  
Eduardo Domenech Martínez  
Miguel García Fuentes  
Manuel Hernández Rodríguez  
Rafael Jiménez González  
Juan Antonio Molina Font  
Manuel Moya Benavent  
José Quero Jiménez  
Juan Rodríguez Soriano  
Armando Romanos Lezcano  
Rafael Tojo Sierra  
Alberto Valls Sánchez de la Puerta  
Ignacio Villa Elizaga

© 2006 ERGON  
Arboleda, 1. 28220 Majadahonda  
<http://www.ergon.es>

Soporte Válido: 111-R-CM  
ISSN 0034-947X  
Depósito Legal Z. 27-1958  
Impreso en España

Reservados todos los derechos. El contenido de la presente publicación no puede reproducirse o transmitirse por ningún procedimiento electrónico o mecánico, incluyendo fotocopia, grabación magnética o cualquier almacenamiento de información y sistema de recuperación, sin el previo permiso escrito del editor.

**Periodicidad**  
6 números al año

**Suscripción anual**  
Profesionales 65 €; Instituciones: 108 €; Extranjero 118 €; MIR y estudiantes 55 €.

**Suscripciones**  
ERGON. Tel. 91 636 29 37. Fax 91 636 29 31. [suscripciones@ergon.es](mailto:suscripciones@ergon.es)

**Correspondencia Científica**  
ERGON. Revista Española de Pediatría.  
C/ Arboleda, 1. 28220 Majadahonda (Madrid)

## NÚMERO MONOGRÁFICO

### “Hipersensibilidad a alimentos”

#### *Sumario*

- EDITORIAL
- 9 *C. Camarero Salces, B. de la Hoz Caballer*
- ORIGINALES
- 10 Hipersensibilidad a los alimentos en la infancia: definición, clasificación y epidemiología. La marcha atópica  
*C. Camarero, B. de la Hoz, M. Mesa*
- 18 Alergenos alimentarios  
*M. Fernández-Rivas*
- 28 Manifestaciones clínicas de la hipersensibilidad a alimentos mediada por IgE  
*M.C. Diéguez Pastor, M. Mesa del Castillo Payá*
- 37 Hipersensibilidad a alimentos y dermatitis atópica  
*F. Martín-Muñoz, A. Padial Vilchez, R. Lucas*
- 47 Manifestaciones gastrointestinales de la hipersensibilidad a alimentos no mediada por IgE  
*C. Miranda, C. Camarero, B. de la Hoz*
- 53 Trastornos gastrointestinales eosinofílicos primarios  
*M.P. Sánchez Miranda, R. Solaguren Alberdi*
- 59 Cólico del lactante, reflujo gastroesofágico y estreñimiento en la hipersensibilidad a proteínas vacunas.  
¿Dónde están los límites?  
*R.A. Muñoz Codoceo, M.J. Martínez Gómez*
- 64 Metodología diagnóstica en la alergia a los alimentos  
*B. de la Hoz Caballer, C. Miranda, C. Camarero Salces*
- 74 Prevención y tratamiento de la alergia a alimentos  
*M.D.P. Ibáñez Sandín, E. Alonso Lebrero*
- 86 Tratamiento de la alergia a alimentos  
*J.C. Vitoria Cormenzana, T. González Frutos*

**MONOGRAPHIC ISSUE**

**“Food hypersensitivity”**

*Contents*

- EDITORIAL  
9 *C. Camarero Salces, B. de la Hoz Caballer*
- ORIGINAL ARTICLES  
10 Food hypersensitivity in childhood: definition, classification and epidemiology. Natural history  
*C. Camarero, B. de la Hoz, M. Mesa*
- 18 Food allergies  
*M. Fernández-Rivas*
- 28 Clinical manifestations of IgE mediated food hypersensitivity  
*M.C. Diéguez Pastor, M. Mesa del Castillo Payá*
- 37 Hypersensitivity to foods and atopic dermatitis  
*F. Martín-Muñoz, A. Padial Vilchez, R. Lucas*
- 47 Gastrointestinal manifestations of non-IgE mediated food hypersensitivity  
*C. Miranda, C. Camarero, B. de la Hoz*
- 53 Primary eosinophilic gastrointestinal disorders  
*M.P. Sánchez Miranda, R. Solaguren Alberdi*
- 59 Infant colic, gastroesophageal reflux and constipation in hypersensitivity to cow proteins.  
Where are the limits?  
*R.A. Muñoz Codoceo, M.J. Martínez Gómez*
- 64 Diagnostic methodology in food allergy  
*B. de la Hoz Caballer, C. Miranda, C. Camarero Salces*
- 74 Prevention and treatment of food allergy  
*M.D.P. Ibáñez Sandín, E. Alonso Lebrero*
- 86 Treatment of food allergy  
*J.C. Vitoria Cormenzana, T. González Frutos*

## INTRODUCCIÓN A LA MONOGRAFÍA

La práctica clínica pediátrica está llena de retos derivados de la aparición de nuevas patologías y de los avances en los métodos diagnósticos y en la terapéutica. La alergia a alimentos es una patología antigua, pero no puede negarse que en los últimos años los pediatras han visto crecer las consultas motivadas por reacciones adversas a alimentos. Esta situación es debida, en parte, a un incremento real de estas enfermedades y, por otro, a un mayor conocimiento de las mismas. Se han podido identificar cuadros clínicos que, previamente, no se habían relacionado con los alimentos, ejemplos como el estreñimiento, el cólico del lactante y el reflujo gastroesofágico asociados a las proteínas vacunas lo demuestran. El diagnóstico no siempre es sencillo y requiere la intervención de especialistas en alergia pediátrica; asimismo, el tratamiento con frecuencia es engorroso, exige a los padres una especial dedicación en la confección de las comidas de su hijo, suscita dudas frecuentes y requieren del pediatra consejos y cuidados mayores que otros pacientes. También es cierto que, dado el incremento de esta patología, los alimentos son, a veces, implicados en la aparición de síntomas que nada tienen que ver con ellos. Por estas razones, el pediatra se encuentra ante situaciones en las que tiene que tomar varias decisiones, decidir en primer lugar si la sospecha de alergia a los alimentos es un diagnóstico probable, qué metodología diagnóstica puede utilizar, cuándo enviar al niño a un especialista, cómo debe colaborar en el cuidado general de este paciente y cómo realizar la prevención.

Por otra parte, de forma pareja al incremento de la frecuencia de enfermedades alérgicas, entre ellas la alergia a alimentos en nuestro medio, en los últimos años el desarrollo del conocimiento de las enfermedades alérgicas causadas por alimentos ha tenido un gran progreso. Se ha desarrollado la tecnología que ha permitido la caracterización de los alérgenos alimentarios a nivel molecular, lo cual ha sido fundamental para la comprensión de los mecanismos inmunológicos subyacentes en estas reacciones, que directamente han permitido el desarrollo de una buena metodo-

logía de diagnóstico y se prevé su futura aplicación en el campo del tratamiento, con la posible utilización de tratamientos inmunomoduladores. Hasta ese momento hay que tener en cuenta que el manejo actual de los pacientes con alergia a los alimentos consiste fundamentalmente en la educación de pacientes y familiares para la evitación de los alimentos implicados, en el reconocimiento precoz de los síntomas de alergia para, en caso de una ingestión accidental, se inicie lo antes posible el tratamiento adecuado. Esta circunstancia convierte a la alergia a alimentos en una situación clínica que durante un cierto tiempo es crónica, en la que se consumen muchos recursos y tiene un impacto directo sobre la calidad de vida de los pacientes y familias ya que repercute en los aspectos sociales del niño, como educación, juegos y un largo etcétera.

*Revista Española de Pediatría*, conocedora de la actualidad de este tema, nos propuso realizar esta puesta al día que quiere ir dirigida a los pediatras que se enfrentan día a día a estas situaciones. Quizás el lector eche en falta comentarios sobre bases inmunológicas de los mecanismos fisiológicos y patológicos que desencadenan estos cuadros, pero creemos que existen excelentes revisiones del tema y remitimos a ellas al lector interesado. Es nuestra intención, desarrollar los aspectos que entendemos son más útiles para el pediatra en su práctica diaria; es evidente que en algunos temas existe controversia y en ellos expondremos una opinión derivada de nuestra experiencia y de la reflexión. Asimismo, hemos requerido la participación de especialistas en alergia, en gastroenterología y en nutrición pediátricas que, desde sus diferentes perspectivas, harán más útil esta revisión. Es el lector quien nos dirá finalmente si hemos alcanzado el objetivo principal: exponer de manera práctica, sencilla y actualizada, los conocimientos necesarios para diagnosticar y tratar a estos pacientes y hacer una prevención adecuada de éstos.

Cristina Camarero Salces  
Belén de la Hoz Caballer

# Hipersensibilidad a los alimentos en la infancia: definición, clasificación y epidemiología. La marcha atópica

C. Camarero<sup>1</sup>, B. de la Hoz<sup>2</sup>, M. Mesa<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Pediatría y <sup>2</sup>Servicio de Alergia. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Universidad de Alcalá

## RESUMEN

En los últimos años, los estudios epidemiológicos sugieren un incremento progresivo de la alergia a alimentos. La terminología utilizada para caracterizar las reacciones adversas a alimentos es confusa y recientemente se ha revisado su nomenclatura. Las reacciones alérgicas a los alimentos son difíciles de clasificar y se ha propuesto una clasificación basada en la fisiopatología que incluye los cuadros clínicos descritos hasta el momento actual. La hipersensibilidad a alimentos es común en los primeros años de vida y la mayor frecuencia ocurre entre los 18 meses y los 3 años, edades en las que aparecen el 25% de las reacciones adversas. En España los alimentos implicados con mayor frecuencia son la leche de vaca, huevo y pescado, seguidos por frutas, frutos secos, legumbres y otros vegetales. La mayoría de estas alergias se pierden con el tiempo pero los niños que comienzan con alergia a 1 alimento tienen elevadas posibilidades de desarrollar alergias a otros alimentos así como a alérgenos ambientales y dermatitis atópica.

**Palabras Clave:** Alergia a alimentos; Hipersensibilidad a alimentos; La marcha atópica.

## ABSTRACT

Recent epidemiology studies suggest that food allergy is increasing in the last years. The terminology used to characterize allergic and allergy-like reactions is confusing and recently a nomenclature for allergy has been revised. A classification of gastrointestinal hypersensitivities to food according to pathophysiology has been proposed. Several stu-

dies have showed that food hypersensitivity is common in infancy and early childhood. The highest prevalence occurs between 1.5 and 3 years of age, when up to 25% of adverse reactions to food have been reported. In Spain, the principal foods involved in allergic reactions are: eggs, fish, and cow's milk followed in frequency by fruits, nuts, legumes and other vegetables. Most food allergy is lost over time but children who begin with one food allergy have a high chance of developing additional food allergies as well as atopic dermatitis and inhalant allergies.

**Key Words:** Food allergy; Food hypersensitivity; Natural history.

La alergia a alimentos es un problema frecuente en los países occidentales y, como ocurre en otras enfermedades alérgicas, su frecuencia se ha incrementado en los últimos años. Los niños, especialmente los más jóvenes, son más vulnerables a desarrollarla y se estima que el 5-10% de los menores de 1 año la padecen. Con el paso del tiempo la mayoría perderán esta alergia pero muchos de ellos, especialmente los que presentan alergia a un alimento mediada por IgE, estarán predispuestos a desarrollar alergias a otros alimentos y a alérgenos por vía inhalada. Estos hechos demuestran la conveniencia de identificar precozmente la alergia alimentaria de los pequeños que permita instaurar las medidas dietéticas oportunas que eviten manifestaciones clínicas indeseables y aseguren un desarrollo físico adecuado. Por otra parte, el conocimiento de esta predisposición a desarrollar otras alergias permitirá establecer medidas preventivas para ello.

## DEFINICIONES

En los últimos años se ha progresado de manera notable en el conocimiento de la enfermedad alérgica, tanto en

*Correspondencia:* Cristina Camarero. Servicio de Pediatría. Hospital Ramón y Cajal. Ctra. de Colmenar km 9,100. 28034 Madrid

*Recibido:* Septiembre 2005

REV ESP PEDIATR 2006;62(1):10-17

sus manifestaciones clínicas como en el diagnóstico y tratamiento; asimismo, cada vez se profundiza más en el conocimiento de los mecanismos fisiológicos y patológicos que conducen a la pérdida de tolerancia a los antígenos alimentarios; sin embargo, la terminología utilizada para definir estas situaciones clínicas causadas por los alimentos es confusa. La falta de términos únicos, aceptados internacionalmente es un obstáculo para la difusión de conocimientos en este campo. Con el fin de superar esta dificultad, la Academia Europea de Alergología e Inmunología Clínica (EAACI) propuso en 2001 una "Nomenclatura revisada para la alergia" <sup>(1)</sup>. En 2003, el Comité de Revisión de Nomenclatura de la Organización Mundial de Alergia actualizó esta revisión para presentar una nomenclatura aceptable para estas enfermedades alérgicas con el fin de mejorar la comunicación en el campo de la alergia <sup>(2)</sup>. Se resumen algunos términos que serán utilizados en esta revisión.

El término *hipersensibilidad* debería ser usado para describir síntomas o signos objetivamente reproducibles iniciados tras la exposición a un estímulo definido a una dosis que es tolerada por las personas normales. *Alergia* es una reacción de hipersensibilidad iniciada por un mecanismo inmunológico específico. Cuando se demuestran otros mecanismos, se utilizará el término *hipersensibilidad no alérgica*. *Atopia* es una tendencia, personal o familiar, para desarrollar sensibilizaciones y producir anticuerpos IgE en respuesta a alérgenos habituales en el ambiente, generalmente proteínas. Ocurre habitualmente en la infancia o adolescencia. Como consecuencia, estas personas pueden desarrollar síntomas típicos de asma, rinoconjuntivitis o eccema. El término *atopia* no puede ser utilizado hasta que se demuestre una sensibilización IgE documentada por la presencia de anticuerpos IgE en suero o por una prueba cutánea positiva. Un *alérgeno* es un antígeno causante de enfermedad alérgica. *Anafilaxia* es una reacción de hipersensibilidad grave, con riesgo vital, sistémica o generalizada. De acuerdo con estas recomendaciones, dentro del término de hipersensibilidad a los alimentos se encuadraría cualquier reacción adversa a los alimentos. En los casos en los que sea posible demostrar un mecanismo inmunológico, el término es *alergia a alimentos*. Si los anticuerpos de clase IgE están implicados en la reacción el término *alergia a alimentos mediada por IgE* es el adecuado. Esta alergia a alimentos mediada por IgE afecta a pacientes que presentan anticuerpos de clase IgE específicos frente a un alimento, con una relación evidente entre los síntomas del paciente y la ingestión del alimento. Los alérgenos alimentarios serían moléculas antigénicas que inducen la respuesta inmunológica. La *alergia a alimentos no mediada por IgE* engloba las reacciones frente a los alimentos que están causadas por otros mecanismos inmunológicos, como inmunidad celular específica, inmunocomplejos, o bien a la presencia de otras inmunoglobulinas distintas de la IgE, aunque no se haya de-

mostrado su implicación en la clínica mediante provocaciones orales controladas. De hecho la presencia aislada de anticuerpos IgG específicos frente a los alimentos no tiene una relevancia clínica y son meros indicativos de una exposición previa al alimento.

La expresión *hipersensibilidad no alérgica a los alimentos* agruparía los casos en los que la historia clínica o la provocación oral claramente muestra el papel causal de un alimento pero no existe evidencia de un mecanismo inmunológico. Estas reacciones se englobaban en las clasificaciones previas en el término "intolerancia a los alimentos", de hecho en la literatura americana aún se mantiene éste como intolerancia <sup>(3)</sup>. Estas reacciones pueden deberse a defectos enzimáticos, como el caso de la intolerancia a la lactosa, donde existe una deficiencia de lactasa; a efectos farmacológicos de sustancias añadidas a los alimentos o presentes en ellos de forma natural, como las aminas vasoactivas, histamina o tiramina, a los cuales algunos individuos son sensibles. Y, por último, estarían las reacciones indefinidas, en las que se desconoce el mecanismo de producción, por ejemplo, la intolerancia a aditivos.

## CLASIFICACIÓN

De acuerdo con lo anteriormente expuesto, la aparición de reacciones adversas relacionadas con la ingesta de un alimento pueden clasificarse en:

1. *Intoxicación*: ocurre cuando se ingieren sustancias tóxicas que se incorporan al alimento durante su procesamiento o por contaminación. Por ejemplo, toxinas o bacterias presentes en el alimento.

2. *Hipersensibilidad no alérgica a los alimentos* (intolerancia a alimentos).

Enzimática: es específica del huésped pero no participan en ella mecanismos inmunológicos sino que ocurre como consecuencia de alteraciones o defectos en los mecanismos metabólicos, déficit de algunos enzimas (lipasa, lactasa, fructosa 1,6 fosfato...).

Farmacológica: causada por sustancias de los alimentos que pueden ocasionar reacciones en los individuos, como cafeína, histamina, etcétera.

No definida: algunos aditivos.

3. *Alergia a alimentos*, ya definida previamente, de la que nos ocuparemos en este número monográfico de *Revista Española de Pediatría*.

Las reacciones alérgicas a los alimentos son difíciles de clasificar. Existen sensibilizaciones a alimentos, de atribuida naturaleza inmunológica, en las que los mecanismos inmunológicos no se han podido probar. Ocurren cuando se pierde la tolerancia oral como consecuencia de una alteración de la respuesta inmunológica normal a las proteínas de los alimentos o de componentes contenidos en ellos. En la alergia mediada por anticuerpos IgE, las células T estimulan a las B para producir anticuerpos de clase IgE es-

TABLA 1. Alergia a alimentos: clasificación fisiopatológica (tomado de cita [3] con modificaciones)

Órgano de choque	Mediada por anticuerpos IgE	Mediada por anticuerpos IgE y/o células	Mediada por células (No IgE)
Cutánea	Urticaria/angioedema	Dermatitis atópica	Dermatitis de contacto
Respiratoria	Rinitis Anafilaxia	Asma	Hemosiderosis pulmonar
Gastrointestinal	Reacciones gastrointestinales inmediatas S. de alergia oral	Gastroenteropatías eosinofílicas	Síndromes inducidos por proteínas de la dieta: Enterocolitis Proctitis Enteropatía E. celíaca

pecíficos que sensibilizan a los mastocitos. Con la ingestión posterior de ese alimento se produce un reconocimiento inmunológico los anticuerpos de clase IgE y se liberan mediadores a partir de los mastocitos, la histamina entre otros, que causan la reacción clínica. En la reacción mediada por IgE es característico que la exposición al alérgeno desencadenante produzca una respuesta bifásica: una precoz, en los primeros treinta minutos, seguida por una respuesta tardía que tiene lugar al cabo de tres a seis horas y que se caracteriza por el desarrollo de una inflamación eosinofílica. El segundo mecanismo, alergia no mediada por IgE o mediada por células, está condicionado por la célula T, que responde directamente a las proteínas con la producción de mediadores de inflamación desencadenando una variedad de respuestas subagudas y crónicas, en su mayoría en el tracto gastrointestinal. En algunos casos coexisten mecanismos celulares y una respuesta mediada por IgE<sup>(4)</sup>. La alergia a los alimentos tiene diferentes expresiones clínicas que permiten agruparlas en varias entidades. La tabla 1 muestra una clasificación basada en los mecanismos fisiológicos y patológicos de la alergia a los alimentos.

### EPIDEMIOLOGÍA

La mayor parte de las alergias a alimentos ocurren los primeros años de la vida alcanzando el pico máximo al año de vida (6-8%) y, a partir de esta edad, la prevalencia disminuye progresivamente, alcanzando al final de la infancia cifras del 1 al 2%, que permanecen estables hasta la vida adulta. No existen estudios poblacionales que específicamente hayan investigado la alergia a los alimentos. Se han realizado estudios prospectivos en los que la prevalencia de alergia a los alimentos antes del tercer año de vida es del 8%<sup>(5)</sup>. Un estudio multicéntrico de alergia, realizado en Alemania<sup>(6)</sup>, demostró que la tasa de incidencia de sensibilización alimentaria descendía del 10% a la edad de 1 año al 3% a los 6 años. Los alimentos responsables son un pequeño número, siendo la leche de vaca y el huevo los más fre-

cuentemente implicados. Burks y cols.<sup>(7)</sup> encontraron, en 165 niños con una edad media de 4 años, que siete alimentos eran los responsables de alergia: leche, huevo, cacahuete, soja, trigo, pescado y avellanas. Estudios prospectivos indican que un 2,5% de los recién nacidos presentarán reacciones de hipersensibilidad a la leche en el primer año de vida<sup>(5,8)</sup>. En el 60% de los casos es una hipersensibilidad mediada por IgE, de ellos un 25% mantendrán la alergia hasta la segunda década de la vida<sup>(8)</sup>. Hasta un 35% desarrollarán alergia a otros alimentos<sup>(9)</sup>. En los casos de niños con hipersensibilidad a la leche no mediada por IgE, la mayoría de ellos superarán este problema antes del tercer año de vida<sup>(8)</sup>. La alergia al huevo se cifra en un 1,6% de los niños<sup>(10)</sup>. En Estados Unidos<sup>(3)</sup>, la prevalencia de alergia alimentaria es del 6% en niños pequeños, siendo los alimentos implicados leche de vaca (2,5%), huevo (1,3%), cacahuete (0,8%), avellanas (0,2%), pescado (0,1%) y marisco (0,1%). En España se realizó un estudio observacional prospectivo en 1992<sup>(11)</sup> en el que se recogió información de pacientes que acudían por primera vez a la consulta de especialistas en alergia, miembros de la Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica, y se incluyeron 1.404 niños menores de 14 años. El 92% de los alimentos implicados en la alergia a los alimentos fueron la leche (20%), huevo (20%), frutos secos (20%), frutas (18%) y pescado (14%). El 49% de las reacciones ocurrieron en menores de cinco años, un 32% entre los cinco y los diez años y solo un 18% en el período de diez a quince años. En los cuatro primeros años de vida predominó la alergia a la leche (33%) y huevo (30%), seguida del pescado (14%). En este período la sensibilización a frutas, frutos secos y legumbres, tuvo una baja frecuencia (5-7%). Entre los cinco y los nueve años aumenta la alergia a frutos secos (32%) y frutas (29%) seguidos del pescado (18%) y es notable la disminución de la alergia a leche (11%) y al huevo (7%). En el período de nueve a catorce años, aparece un patrón similar al de los adultos, predominan la alergia a frutas (31%)



TABLA 2. Enfermedades alérgicas en la infancia. Prevalencia de sensibilización

Edad	Diagnóstico	Prevalencia	Sensibilización mediada por IgE*
Alergia alimentos	Lactante/ preescolar	7-8%	40-60%
Alergia alimentos	Escolares	1-2%	60-70%
Dermatitis atópica	Lactante, preescolar, escolar	15-20%	30-40%
Sibilancias recurrentes/asma	Lactante/ preescolar	21-34%	33-40%
Asma	Escolar	7-10%	70-90%
Rinoconjuntivitis	Escolar	10-15%	60-80%

\*Sensibilización mediada por IgE por prueba cutánea positiva o IgE específica mayor o igual a 2 kU/L (Sistema CAP Pharmacia) a uno o más alérgenos relevantes que se relacionan con la clínica<sup>(15)</sup>.

y frutos secos (31%), más alejado el huevo (12%) y en ningún caso estuvo implicada la leche.

Crespo y cols.<sup>(12)</sup> estudiaron 355 niños con alergia a alimentos mediada por IgE demostrada por pruebas cutáneas, IgE específica y prueba de provocación oral abierta. Los alimentos más frecuentemente implicados fueron el huevo, el pescado y la leche de vaca, seguidos por frutas (melocotón), frutos secos (avellanas, nueces, cacahuete), legumbres (lentejas, garbanzo) y otros vegetales (semillas de girasol). El 80% de los pacientes tuvieron alergia a uno o dos alimentos y sólo el 13% a tres alimentos o más. La alergia a la leche de vaca, huevo y pescado, comenzó predominantemente antes del segundo año de edad y la alergia a frutas, legumbres y otros vegetales, ocurrió la mayoría de las veces después de esta edad.

En general, la alergia a alimentos es un fenómeno transitorio en el niño pequeño y, en muchas ocasiones, el alimento implicado puede introducirse en la dieta tras nueve o doce meses de evitación después del diagnóstico<sup>(5)</sup>. Diferencias en la adquisición de tolerancia dependen del alimento en particular y de factores individuales de cada paciente. La estricta evitación del alimento implicado ayudará a conseguir la tolerancia, repetidas exposiciones, aunque sean en cantidades mínimas, pueden retrasarla. La alergia a la leche de vaca en casi la totalidad de los pacientes se desarrolla en el primer año de vida y el 80% la han tolerado a los cinco años. En el estudio de Host y Halcken<sup>(8)</sup> realizado en niños con alergia a la leche documentada en el primer año de vida, el 56% fueron tolerantes a la edad de un año, 77% a los 2 y el 87% a los 3 años. Todos los niños con alergia no mediada por IgE toleraron la leche a los 3 años y el 75% de los que tenían alergia mediada por IgE. La alergia al huevo con frecuencia se mantiene hasta los siete años y la alergia al pescado y a los frutos secos tiende a permanecer durante periodos prolongados de tiempo. Aunque se pensaba que la alergia a los cacahuets, nueces y maris-

cos, nunca se superaban, se ha demostrado que el 20% de los niños pequeños con alergia a los cacahuets desarrollan tolerancia<sup>(13)</sup>. En general el niño pequeño con alergia a un alimento tiene el doble de posibilidades de llegar a ser tolerante que los niños en edad escolar.

Los niños con enfermedades atópicas tienden a tener una mayor prevalencia de alergia a alimentos. El 35% de los niños con dermatitis atópica de intensidad moderada y grave tienen alergia a alimentos mediada por IgE y alrededor del 6-8% de los niños asmáticos tienen crisis de asma inducida por alimentos. El 43% de los pacientes con alergia alimentaria del estudio alergológica<sup>(11)</sup> tuvieron rinitis o asma por sensibilización a inhalantes. La sensibilización fue mayoritariamente a pólenes seguidos por los ácaros y epitelios. No se observaron sensibilizaciones a hongos.

#### LA HISTORIA NATURAL DE LAS ENFERMEDADES ALÉRGICAS EN LA INFANCIA

Los estudios epidemiológicos publicados en el *European Allergy White Paper* describen el preocupante ascenso de las enfermedades alérgicas en Europa<sup>(14)</sup>. A partir de los nacidos en 1960, el incremento ha sido casi explosivo, la prevalencia de las enfermedades alérgicas en niños y adultos jóvenes se ha triplicado o cuádruplicado en la mayoría de los países industrializados en las últimas dos décadas, por lo que la necesidad de llevar a cabo un estudio alergológico cada vez es más necesario. Estudios poblacionales ponen de manifiesto que la prevalencia acumulada de las enfermedades alérgicas en la infancia se aproxima al 25-30% en estos pacientes, la distribución por enfermedades se muestra en la tabla 2<sup>(15)</sup>. Durante el periodo de lactante los síntomas de posible naturaleza alérgica son, principalmente, dermatitis atópica, síntomas gastrointestinales y sibilancias recurrentes, mientras que el asma y la rinoconjuntivitis son problemas predominantes en edades posteriores<sup>(16,17)</sup>.

TABLA 3. Factores etiológicos y favorecedores

Susceptibilidad genética	Polimorfismo
Exposición a los alérgenos	Factor etiológico
Disminución enfermedades infecciosas	Las infecciones tempranas producen un aumento de la respuesta inmune Th1, que protegería del desarrollo de atopía
Teoría Higienista	
Cambios en la alimentación	Dieta rica en pescados protege de enfermedades alérgicas
Contaminación externa	Polución
Humo tabaco	Factor de riesgo para desarrollo de atopía

En las enfermedades alérgicas se observa una secuencia de sensibilización frente a diversos alérgenos, con la consiguiente aparición de los síntomas, persistencia de éstos durante unos años o décadas y, en ocasiones, tendencia a la remisión con la edad. Se ha acuñado en los últimos años el término “marcha alérgica” con el que se pretende definir la historia natural de estas enfermedades y poner de manifiesto la estrecha conexión que existe entre ellas en cuanto a etiología, patogénesis, manifestaciones clínicas y tratamiento.

#### Factores etiológicos y favorecedores

La mayoría de los investigadores coinciden en que existe una compleja interacción entre los genes y los factores ambientales que regularían la aparición y manifestación de la sintomatología alérgica. Los factores “llamados de riesgo” en la marcha atópica no están suficientemente esclarecidos.

En la práctica totalidad de estudios se ha demostrado la naturaleza hereditaria de la atopía; sin embargo, no es un patrón de herencia simple. Esto significa que existen múltiples genes que contribuyen a la patogénesis de la enfermedad y que la interacción con factores ambientales puede dar lugar a una penetrancia incompleta, lo que complica mucho más su estudio<sup>(18,19)</sup>.

En la evolución de la atopía en cada edad es más frecuente una patología u otra en función de la exposición a los alérgenos. Las diferentes patologías alérgicas están en relación con los alérgenos que las producen, y que su intensidad se correlaciona con la cantidad o carga antigénica a la que está expuesto el individuo<sup>(20)</sup>.

Otros factores, como la disminución de la frecuencia de enfermedades infecciosas, los cambios en la alimentación y la contaminación, han sido relacionado con el aumento de prevalencia de las enfermedades alérgicas<sup>(21-31)</sup> (Tabla 3).

En conclusión, se desconocen las razones del incremento de las enfermedades alérgicas en las últimas décadas en

el mundo occidental. Se cree que las causas se encuentran en los factores ambientales, que posiblemente serían los responsables de desviar el sistema inmunológico hacia el dominio de las citocinas Th2. Estos factores se distribuirían en la naturaleza de tal forma que podrían explicar las diferencias observadas en la prevalencia de las enfermedades alérgicas entre ricos y pobres, entre zonas rurales y urbanas y entre países occidentales y orientales.

#### Relación entre las enfermedades alérgicas. Alergia a los alimentos, dermatitis atópica, rinitis y asma

Para algunos autores, el inicio de la atopía habría que situarlo en edades comprendidas entre los dos y cinco años<sup>(32)</sup>. Sin embargo, la disregulación inmunológica acontece ya en la época fetal; algunos estudios epidemiológicos señalan que el 21,4% de los individuos asmáticos sufrió el episodio de broncoespasmo en los primeros doce meses de vida<sup>(33)</sup>.

La producción de INF $\gamma$  por células del cordón umbilical está significativamente disminuida en el neonato y esto se correlaciona significativamente con el riesgo de desarrollar un cuadro alérgico en el primer año de vida<sup>(34)</sup>. En otros estudios experimentales se demuestra de forma concluyente la producción de IL 3, IL4, IL5 y IL10 por células deciduales y de la placenta de ratonas gestantes<sup>(35)</sup>, lo que demuestra el desvío hacia la respuesta inmunológica TH2 durante el embarazo. Asimismo, se han encontrado niveles aumentados de IL5, eosinófilos y uno de sus mediadores MBP (proteína básica mayor del eosinófilo) en placentas humanas<sup>(36)</sup>. Este MBP aumenta en el embarazo y su nivel puede predecir la puesta en marcha del parto. En síntesis, estos datos sostienen la hipótesis de que el mantenimiento del estado TH2, tanto en la madre como en el embrión, es fundamental para el éxito del embarazo<sup>(37)</sup>.

Con estos hechos se puede admitir que nacemos con un fenotipo inmunológico de carácter alérgico definido por un predominio de las respuestas TH2; ahora bien, durante la infancia se produce una transición natural y progresiva del fenotipo Th2 al Th1, lo que llevaría a una recuperación de la inmunidad celular.

Sin embargo, y por causa de numerosos factores: genéticos, infecciones, exposición a antígenos ambientales, etcétera, se produce una persistencia de la expansión Th2 que, junto con la inmadurez inmunológica en la etapa postnatal, conduciría a la expresión de la sintomatología alérgica.

En el nacimiento no existen, por lo general, manifestaciones alérgicas, pero las primeras se han encontrado ya al primer mes de vida, cuando los alérgenos alimentarios adquieren gran importancia. Los más relevantes son las proteínas de la leche de vaca y huevo.

El tracto digestivo del recién nacido es estéril, comenzando a ser colonizado a partir de la primera semana de vida y alcanzando la definitiva en 3 meses. Los cambios higiénico-ambientales que modifican dicha colonización

favorecen el patrón de citoquinas Th2<sup>(38)</sup>. Ésta es la teoría higienista que ha sido avalada por algunos estudios, que confirman que aquellas poblaciones con altas tasas de colonización intestinal presentan menor incidencia de alergia que aquellas menos colonizadas. Así, los niños que han precisado tratamientos antibióticos que modifican la flora intestinal parecen estar más expuestos a colonizaciones posteriores.

La posibilidad de sensibilización a través de la placenta por el paso de antígenos de la madre o bien a través de la secreción láctea en la época de lactancia es motivo para que aparezcan síntomas muy precozmente (en los primeros días de vida), fundamentalmente por la toma del primer biberón; la sintomatología vendrá dada, en este caso, por las manifestaciones digestivas, siendo la diarrea y los vómitos el primer signo de alarma<sup>(39)</sup>. Estos síntomas suelen aparecer a los pocos minutos o a las primeras horas de la ingesta del biberón, en concomitancia con manifestaciones dérmicas del tipo de urticaria con o sin angioedema y, en menor proporción, episodios de espasmo bronquial sin olvidar casos aislados de choque anafiláctico.

El tipo de alimento al que se sensibilice el niño estará en función de los hábitos dietéticos del entorno del individuo. En el nuestro, es la leche de vaca el primer alimento consumido por lo que sus proteínas serán los antígenos primarios susceptibles de desencadenar manifestaciones alérgicas. Otros alimentos son el huevo y el pescado. La evolución natural de sensibilización a proteínas de leche de vaca es su regresión espontánea, tanto más cuanto más precozmente aparece. La carne y el huevo siguen una tendencia similar, sobre todo cuando el contacto se ha producido antes de los seis primeros meses. Por el contrario, es raro lograr tolerancia a pescado, frutos secos o leguminosas, con lo que su sensibilización a veces permanece durante toda la vida.

Algunos grupos han descrito que la presencia de IgE específica frente a proteínas de alimentos como huevo y leche de vaca en lactantes podría considerarse como un marcador de atopia y podría predecir la futura sensibilización y desarrollo de síntomas de rinitis y asma alérgico frente a aeroalergenos antes de cumplir los diez años<sup>(8,40-42)</sup>.

En el niño atópico, concomitantemente con la alergia alimentaria, suelen aparecer las manifestaciones dermatológicas: dermatitis atópica<sup>(43)</sup>. El 57% de los casos de dermatitis atópica aparecen en el primer año, el 87% en los cinco primeros años y sólo el 2% se manifiestan después de los 20 años.

El desarrollo de sintomatología respiratoria de etiología alérgica es frecuente en aquellos niños con dermatitis atópica de inicio temprano<sup>(44)</sup>. La evolución natural al asma es variable según las series consultadas. En ellas se hace referencia a porcentajes en torno al 20 y 80% de asma en niños con dermatitis (). La existencia de antecedentes familiares de atopia en un niño con dermatitis aumenta el riesgo posterior de desarrollar asma. La conclusión unánime de es-

tos estudios se centra en la recomendación de estudiar la reactividad bronquial en pacientes atópicos con el fin de prevenir un asma manifiesta<sup>(45,46)</sup>.

Por otra parte, no podemos olvidarnos de la vía aérea superior: la prevalencia real de la rinitis se ignora, pero algunos trabajos barajan cifras de 5-20% de la población general, si bien sólo un 2-4% demandan asistencia<sup>(47)</sup>. Existe la tendencia a separar la patología de la vía aérea superior e inferior, pero en numerosos estudios se muestra de forma concluyente que existe relación entre la rinitis y el asma y que el hecho de padecer rinitis supondría un factor de riesgo para el desarrollo de asma bronquial<sup>(48,49)</sup>. Trabajos recientes refieren que de un 25 a un 43% de la población infantil que padece rinitis alérgica desarrollarán asma en el curso de ocho a diez años de la enfermedad<sup>(50,51)</sup>. Asimismo en el trabajo prospectivo PAT (*Preventive Allergy Treatment*) se señala que el tratamiento con inmunoterapia específica reduce el riesgo de presentar asma bronquial en niños con rinitis alérgica<sup>(52)</sup>.

Con todo esto, cabe concluir que la enfermedad atópica aborda, tanto la vía respiratoria, como la piel y el tubo digestivo, todo ello provocado por un trastorno inmunológico complejo, bien definido, pero no aclarado en su origen. Por este motivo, se está desarrollando una nueva tendencia consistente en practicar la medicina desde la prevención de la enfermedad, aunque para ello es necesario investigar los factores etiológicos y modificantes de la marcha alérgica.

#### Estudio de alergia en niños

El diagnóstico y tratamiento de las enfermedades alérgicas en la infancia requieren un estudio orientado, que mejore su diagnóstico, detección precoz y tratamiento. Se requiere el conocimiento, por parte del pediatra, de las indicaciones actuales para la evaluación alergológica del niño, para lo cual debe existir una cooperación bien organizada entre los médicos de atención primaria y los alergólogos.

En 2003, la Academia Europea de Alergología e Inmunología publicó unas directrices a este respecto. A continuación, aquellas relacionadas con la alergia a los alimentos<sup>(15)</sup>. *La identificación del alérgeno como agente etiológico hace necesario el estudio de alergia como herramienta de diagnóstico en diversas situaciones relacionadas con los alimentos:*

– En cualquier situación clínica de reacción inmediata (síntomas de urticaria, asma, rinitis o anafilaxia) en la cual la anamnesis sugiera la implicación de un alimento.

– En el caso de los síntomas gastrointestinales (vómitos, diarrea, cólico, afectación nutricional) hay que tener en cuenta que está indicado el estudio de alergia con un nivel de evidencia B cuando se presentan síntomas persistentes o intermitentes sin otro motivo aparente, en particular en el caso de otros síntomas atópicos concurrentes.

– En los niños con dermatitis atópica se debe descartar la implicación de un alimento en aquellos casos en que la clínica sea más grave. En los menores de tres años se deben estudiar como posibles alimentos implicados la alergia a leche, huevo, frutos secos y pescados. En los mayores de tres años, además de los alimentos, debe realizarse un estudio con alérgenos inhalados.

*La posibilidad de detección precoz de las enfermedades alérgicas en la infancia con la capacidad de reducir su impacto requiere una evaluación, que estará orientada a la identificación precoz de los lactantes con un riesgo elevado de desarrollar enfermedades alérgicas. La detección precoz permitirá el tratamiento específico de la alergia mediante: medidas de evitación, fármacos o inmunoterapia específica.*

– En los niños con alergia a los alimentos la exploración temprana de la sensibilización frente a los alérgenos inhalados más frecuentes en nuestro medio (pólenes, ácaros del polvo doméstico, hongos y epitelios) permite establecer medidas de evitación temprana que pueden evitar el desarrollo de alergia respiratoria y, cuando esto no es posible, permiten comenzar pronto con el tratamiento de las mismas.

## BIBLIOGRAFÍA

- Johansson SG, Hourihane JO, Bousquet J, Brujnzeel-Kooimen C, Dreborg S, Haahtela T, et al. EAACI (the European Academy of Allergology and Clinical Immunology) nomenclature task force. A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy* 2001; 56: 813-24. Review. Erratum in: *Allergy* 2001; 56: 1229.
- Johansson SG, Bieber T, Dahl R, Friedmann PS, Lanier BQ, Lockey RF, et al. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 832-6.
- Sampson HA Update on food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 805-19.
- Scott H, Sicherer SH, Muñoz-Furlong A, Murphy R, Wood RA, Sampson HA. Symposium: Pediatric Food Allergy. *Pediatrics* 2003; 111: 1591-4.
- Bock SA. Prospective appraisal of complaints of adverse reactions to foods in children during the first 3 years of life. *Pediatrics* 1987; 7: 683-8.
- Kulig M, Bergmann R, Klettke U, Wahn V, Tacke U, Wahn U. Natural course of sensitization to food and inhalant allergens during the first 6 years of life. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 1173-9.
- Burks AW, James JM, Hiegel A, Wilson G, Wheeler JG, Jones SM, et al. Atopic dermatitis and food hypersensitivity reactions. *J Pediatr* 1998; 132: 132-6.
- Host A, Halken S. A prospective study of cow milk allergy in Danish infants during the first 3 years of life. Clinical course in relation to clinical and immunological type of hypersensitivity reaction. *Allergy* 1990; 45: 87-96.
- Host A. Clinical course of cow's milk protein allergy and intolerance. *Pediatr Allergy Immunol* 1998; 9: 48-52.
- Eggesbo M, Botten G, Halvorsen R, Magnus P. The prevalence of allergy to egg: a population-based study in young children. *Allergy* 2001; 56: 403-11.
- Anónimo. Alergia a alimentos. En: *Alergológica. Factores epidemiológicos clínicos y socioeconómicos de las enfermedades alérgicas en España*. Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica y Alergia e Inmunología Abelló SA, eds. Madrid 1995. p. 165-83.
- Crespo JF, Pascual C, Burks AW, Helm RM, Esteban MM. Frequency of food allergy in a pediatric population from Spain. *Pediatr Allergy Immunol* 1995; 6: 39-43.
- Hourihane JO, Roberts SA, Warner JO. Resolution of peanut allergy: case-control study. *BMJ* 1998; 316: 1271-5.
- European Allergy White Paper. Allergy diseases as public health problem. UCB Institute of Allergy, Chemin du Forrest. B-1420. Braine-Lallend. Belgium.
- Host A, Andrae S, Charkin S, Díaz-Vázquez C, Dreborg S, Eigenmann PA, et al. Allergy testing in children: why, who, when and how? *Allergy* 2003; 58: 559-69.
- Host A, Halken S. The role of allergy in childhood asthma. *Allergy* 2000; 55: 600-8.
- Wahn U. What drives the allergic march? *Allergy* 2000; 55: 591-9.
- Hill MR, James AL, Faux JA, Ryan G, Hopkin JM, Le Souef P, et al. Fc epsilon RI beta polymorphism and risk of atopy in a general population sample. *BMJ* 1995; 23: 776-9.
- Nickel R, et al. Evidence for linkage of chromosome 12q15q-24.1 markers to high total serum IgE concentrations in children of the German Multicenter Allergy study. *Genomics* 1997; 15: 159-66.
- Bergman RL, Bergman KE, Lan-Schadendorf S, Wahn U. Atopic diseases in infancy. The German Multicenter atopy Study (MAS-90). *Pediatr Allergy Immunol* 1994; 5 (Suppl 1): 19-25.
- Strachan DP, Harkins Ls, Johnston ID, Anderson HR. Childhood antecedents of allergic sensitisation in young British adults. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99: 6-12.
- Cello J, Strannergård Ö, Svennerholm B. A study of the cellular immune response to enteroviruses in humans: identification of cross-reactive T cell epitopes on the structural proteins of enteroviruses. *J Gen Virol* 1996; 77: 2097-108.
- Sigurs N, Bjarnason R, Sigurbergsson F, Kjellman B. Respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy is an important risk factor for asthma and allergy at age 7. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 1501-07.
- Alm JS, Lilja G, Pershagen G, Schenius A. Early BCG vaccination and development of allergy. *Lancet* 1997; 350: 400-3.
- Aaby P, Shaheem SO, Heyes CB, et al. Early BCG vaccination and reduction of atopy in Guinea Bissau. *Clin Exp Allergy* 2000; 30: 644-650.
- Adherberth I, Carlsson B, De Man P, et al. Intestinal colonization with enterobacteriaceae in Pakistani and Swedish hospital-delivered infants. *Acta Paediatr Scand* 1991; 80: 602-10.
- Majammaa H, Isolauri E. Probiotic: a novel approach in the management of food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99: 179-85.
- Hodge L, Salome CM, Peat JK, Haby MM, Xnam W, Woolcock AJ. Consumption of oil fish and childhood asthma risk. *Med J Austr* 1996; 164: 137-40.

29. Carey OJ, Cookson JB, Britton J, Talterfield AE. The effect of lifestyle on wheeze, atopy and bronchial hyperreactivity in Asian and white children. *AM J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 537-40.
30. El Nawawya YA, Solimen AT, El Azzouni O, El Amer S, Demian S, El Sayed M. Effect of passive smoking on frequency of respiratory illnesses and serum immunoglobulin E and interleukin 4 concentration in exposed children. *J Trop Pediatr* 1996; 42: 166-9.
31. Kabesch M, Von Mutins E. Adverse health effects of environmental tobacco smoke exposure in childhood. *ACI Int* 2000; 12: 446-52.
32. Hogg C. T-Helper polarization in atopic disease. How early does it occur? *Clin Exp Allergy* 1997; 27: 1237-39.
33. Lemanske RF, Dick EC, Swenson CA, Vrtis RF, Busse WW. Rhinovirus upper respiratory infection increases airway hyperreactivity and late asthmatics reaction. *J Clin Invest* 1989; 83: 1-10.
34. Tang MLK, Temp AS, Thoburn J, Hill DJ. Reduced interferon gamma secretion in neonates and subsequent atopy. *Lancet* 1994; 344: 983-5.
35. Lin H, Mosman TR, Guilbert L, Tuntipopitap S, Wegmann TG. Synthesis of T helper 2 type cytokines at the maternal interface. *J Immunol* 1993; 151: 4562-73.
36. Wasmoen TL, Coulam CB, Leiferman KM, Gleich GJ. Increases of plasma eosinophil major basic protein levels late in pregnancy predict onset of labour. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987; 84: 3029-32.
37. Villarubia VG, González P, Navarro R, Calvo CG, De las Heras M, Álvarez-Mon M. Patogenia inmunológica/ inflamatoria del asma: el predominio ontogénico Th2 y su relación con los mecanismos de desvío inmunológico durante las épocas fetal y neonatal. Implicaciones terapéuticas. *Allergol Immunopatol* 1999; 27: 213-31.
38. Farroqui IS, Hopkins JM. Early childhood infection and atopic disorder. *Thorax* 1998; 53: 927-32.
39. Saarinen UM, Kasajaari M. Breastfeeding as prophylaxis against atopic disease: prospective follow-up study until 17 years old. *Lancet* 1995; 346: 1065-9.
40. Sherrill D, Stein R, Kurzius-Spencer M, Martinez F. On early sensitisation to allergens and development of respiratory symptoms. *Clin Exp Allergy* 1999; 29: 905-11.
41. Kulig M, Bergmann R, Tacke U, Wahn U, Guggenmoos-Holzmann I. Long-lasting sensitization to food during the first two years precedes allergic airway disease. The MAS Study Group, Germany *Pediatr Allergy Immunol* 1998; 9: 61-7.
42. Nickel R, Kulig M, Forster J, Bergmann R, Bauer CP, Lau S, et al. Sensitization to hen's egg at the age of twelve months is predictive for allergic sensitization to common indoor and outdoor allergens at the age of three years. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99: 613-7.
43. Patrizi A, Guerrini V, Ricci G, Neri I, Specchia F, Masi M. The natural history of sensitizations to food and aeroallergens in atopic dermatitis: a 4-year follow-Up. *Pediatr Dermatol* 2000; 17: 261-5.
44. Kjellman B, Hattevig G. Allergy in early and late onset atopic dermatitis. *Acta Paediatr* 1994; 83: 229-31.
45. Marin AR, Eserverri JL, Botey J. De la dermatitis atópica al asma. *Allergol et Immunopatol* 1998; 26: 114-19.
46. Corbo GM, Ferrante E, Macciocchi B, Foresi A, De Angelis V, Fabrizzi G, et al. Bronchial hyperresponsiveness in atopic dermatitis. *Allergy* 1989; 44: 595-8.
47. Weeke ER. Epidemiology of hay fever and perennial allergic rhinitis. *Monogr Allergy* 1987; 21: 1-20.
48. Pardos Martínez C, López Cortés V, González Pérez-Yarza E, Isanta Pomar C, Fuertes Fernández-Espinar J, Meriz Rubio J. Risk factors for asthma, allergy and bronchial hyperresponsiveness in children aged 6-8 years old. *An Esp Pediatr* 2001; 55: 205-12.
49. Peroni DG, Piacentini GL, Alfonsi L, Zerman L, Di Blasi P, Visona' G, et al. Rhinitis in pre-school children: prevalence, association with allergic diseases and risk factors. *Clin Exp Allergy* 2003; 33: 1349-54.
50. Settignano RJ, Hagy GW, Settignano GA. Long-term risk factors for developing asthma and allergic rhinitis: a 23-year follow-up study of college students. *Allergy Proc* 1994; 15: 21-5.
51. Lack G. Pediatric allergic rhinitis and comorbid disorders. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: S9-15.
52. Jacobsen L, et al. Preventive allergy treatment (PAT). *Clin Exp Allergy* 1996; 26: 985.

# Alergenos alimentarios

M. Fernández-Rivas

*Servicio de Alergia. Hospital Clínico San Carlos. Madrid*

## RESUMEN

Los alergenos de alimentos son proteínas capaces de inducir la producción de anticuerpos IgE específicos. No se conocen las características que determinan la alergenicidad de una proteína, pero sí se sabe que la estabilidad es un factor clave para la sensibilización y la inducción de síntomas en exposición por vía digestiva, pudiendo distinguirse dos tipos de alergenos alimentarios, los estables y los lábiles.

Los alergenos alimentarios capaces de inducir sensibilización y síntomas tras exposición por vía digestiva son proteínas estables, resistentes a temperatura, pH ácido y a la acción de las enzimas digestivas. Entre estos alergenos se encuentran la betalactoglobulina de la leche, el ovomucoide del huevo, las parvalbúminas del pescado, las tropomiosinas de mariscos, las globulinas 7S de legumbres y frutos secos y las proteínas transportadoras de lípidos de las frutas.

Los alergenos lábiles solamente inducen síntomas en individuos previamente sensibilizados por otra vía (respiratoria, cutánea) frente a un alergeno homólogo con reactividad cruzada. Este tipo de alergenos lábiles son los principales alergenos implicados en el síndrome de alergia al polen y alimentos (proteínas PR-10 homólogas de Bet v 1 y profilinas), y en el síndrome látex-frutas (quitinasas).

**Palabras Clave:** Alergeno; Alergia; Alimento; Fruta; Fruto seco; Huevo; Leche; Legumbre; Marisco; Pescado.

*Correspondencia:* Montserrat Fernández-Rivas. Servicio de Alergia. Hospital Clínico San Carlos. C/ Prof. Martín Lagos s/n. 28040 Madrid  
e-mail: mfernandezri.hcsc@salud.madrid.org  
*Recibido:* Septiembre 2005

REV ESP PEDIATR 2006;62(1):18-27

## ABSTRACT

Food allergens are proteins able to induce a specific IgE response. The characteristics of a protein determining allergenicity are not yet fully elucidated. However, it is well established that stability is a key issue in determining protein allergenicity when exposure takes place in the gastrointestinal tract.

Resistance of proteins to temperature, low pH, and proteolytic enzymes attack is an attribute of food allergens able to induce sensitization and symptoms upon oral exposure. This is the case of allergens such as betalactoglobulin of cow's milk, ovomucoid of hen's egg, fish parvalbumin, shellfish tropomyosin, 7D globulins of legumes, peanut and tree nuts, and lipid transfer proteins of fruits.

Labile allergens only elicit symptoms upon oral exposure in individuals previously sensitized through inhalation or skin contact to homologous cross-reactive allergens. This type of labile allergens are the main allergens involved in the Pollen-food allergy syndrome (PR-10 proteins homologous to Bet v 1, and profilins), and in the Latex-fruit syndrome (chitinases).

**Key Words:** Allergen; Allergy; Egg; Fish; Food; Fruit; Legume; Milk; Nut; Shellfish.

Los alimentos son la mayor carga antigénica con la que se enfrenta el sistema inmunológico humano, siendo la tolerancia la respuesta fisiológica. Los alergenos de alimentos son aquellos antígenos capaces de inducir la producción de anticuerpos IgE específicos. En este artículo se revisan los principales alergenos de alimentos de origen animal y vegetal. El lector interesado puede recabar más información en <http://foodallergens.ifr.ac.uk>

## CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LOS ALERGENOS DE ALIMENTOS

La exposición a alergenos de alimentos se puede producir por vía digestiva (mayoritariamente), pero también

TABLA 1. Prevalencia de alergia a alimentos en relación con la edad y la localización geográfica

España				Israel			
< 5 a		> 5 a		Niños		> 10 a	
Alergológica <sup>(1)</sup>		Alergológica <sup>(1)</sup>		Dalal et al. <sup>(4)</sup>		Kivity et al. <sup>(5)</sup>	
Huevo	44	Frutas	37	Huevo	42	Melocotón	75
Leche	44	Frutos secos	36	Leche	28	Almendra	39
Pescado	14	Pescado	12	Sésamo	16	Pipa girasol	35
Frutas	11	Marisco	12	Cacahuete	4	Cacahuete	31
Frutos secos	7	Huevo	10	Soja	3	Naranja	9
Legumbres	7	Cereales	8	Frutos secos	2	Zanahoria	6
		Legumbres	6	Fresa	2	Tomate	3
		Leche	5	Ternera	2	Trigo	3
		Hortalizas	5	Pescado	1	Manzana	3

Francia				EE.UU.			
0-15 a		0-60 a		Niños (*)		Adultos	
Rancé et al. <sup>(3)</sup>		Kanny et al. <sup>(2)</sup>		Sampson <sup>(6)</sup>		Atkins et al. <sup>(7)</sup>	
Huevo	53	Frutas rosáceas	14	Huevo	57	Crustáceos	50
Cacahuete	35	Hortalizas y legumbres	9	Leche	38	Cacahuete	20
Leche	13	Leche	8	Cacahuete	29	Huevo	10
Mostaza	9	Crustáceos	8	Soja	16	Cerveza	10
Bacalao	6	Moluscos	7	Trigo	11	Zanahoria	10
Avellana	3	S. Látex-frutas	5				
Kiwi	2	Huevo	4				
Trigo	2	Frutos secos	3				
Gamba	2	Cacahuete	1				

Prevalencia en porcentaje. (\*)Niños con dermatitis atópica y alergia a alimentos.

por vía respiratoria y a través de la piel. No se conocen todavía con exactitud cuáles son los mecanismos que conducen al desarrollo de una respuesta mediada por IgE frente a un antígeno alimentario en lugar de a la tolerancia. Sabemos que la frecuencia de exposición a un alimento y la predisposición genética de los individuos para el desarrollo de respuestas mediadas por IgE (atopia) son dos factores fundamentales. Así, los alimentos que más frecuentemente inducen reacciones alérgicas son los más consumidos, por lo que varían con la edad y las costumbres alimentarias en distintas áreas geográficas<sup>(1-7)</sup>, como queda reflejado claramente en la tabla 1.

Los alimentos están formados por agua, hidratos de carbono, lípidos y proteínas, pero solamente estas últimas se comportan como alérgenos clínicamente relevantes. De todas las proteínas presentes en un alimento solamente una minoría son alérgicas pero, ¿qué factores determinan la alergenidad de una proteína? Se ha analizado el tamaño, solubilidad, estructura, función, estabilidad, similitud con proteínas humanas homólogas y, aunque no existe una res-

puesta definitiva, se sabe que determinadas características son relevantes en relación con la vía de exposición. Para exposiciones por vía digestiva la estabilidad de las proteínas es crucial, mientras que para exposiciones por vía respiratoria el tamaño y la solubilidad son dos factores importantes<sup>(8,9)</sup>.

Para que una proteína se pueda comportar como un alérgeno en exposición por vía digestiva es necesario que sea estable al tratamiento térmico, a pH ácido, a la acción de las enzimas proteolíticas del tubo digestivo y a surfactantes como las sales biliares. La estabilidad le permitirá preservar su estructura de manera que moléculas intactas puedan alcanzar el sistema inmunológico intestinal e inducir una respuesta mediada por IgE<sup>(9,10)</sup>. En un individuo ya sensibilizado la ingestión del alérgeno inducirá síntomas alérgicos. Este tipo de alérgenos alimentarios capaces de inducir sensibilización y desencadenar síntomas tras exposición por vía digestiva se denominan alérgenos completos<sup>(8)</sup>, y este tipo de alergia a alimentos se ha denominado alergia tipo 1<sup>(11)</sup>. Un ejemplo de este tipo de alérgenos es la betalactoglobulina de la leche de vaca.

TABLA 2. Principales alergenos de la leche

Proteína	% total proteína	PM kDa	Aminoácidos	Alergeno
Suero	20			
$\alpha$ -lactoalbúmina	5	14,2	123	Bos d 4
$\beta$ -lactoglobulina	10	18,3	162	Bos d 5
Albúmina sérica bovina	1	66,3	582	Bos d 6
Inmunoglobulina	3	160	-	Bos d 7
Caseínas	80			Bos d 8
$\alpha_s$ 1	32	23,6	199	
$\alpha_s$ 2	10	25,2	207	
$\beta$	28	24	209	
$\kappa$	10	19	169	

PM: peso molecular; Vaca: *Bos domesticus*.

También se pueden dar reacciones alérgicas a alimentos en los que la sensibilización primaria no se produce a través del tubo digestivo sino a nivel del aparato respiratorio o de la piel, frente a un alérgeno que presenta un tamaño y solubilidad adecuados que le permite atravesar la barrera mucosa respiratoria o cutánea e inducir una respuesta de anticuerpos IgE. En exposiciones posteriores por vía oral a alimentos que presentan alergenos homólogos (con reactividad cruzada) al que indujo la sensibilización primaria, aparecen reacciones alérgicas. Los alergenos alimentarios implicados son lábiles, es decir, no resisten el tratamiento térmico, ni la acción del pH o las enzimas proteolíticas, por lo que no pueden inducir sensibilizaciones por vía digestiva<sup>(9,12)</sup>. Este tipo de alergenos alimentarios, que sólo desencadenan síntomas, pero no son capaces de inducir sensibilización por vía digestiva, se han denominado alergenos incompletos<sup>(8)</sup>, y a este tipo de alergia a alimentos algunos autores la han denominado de tipo 2<sup>(11)</sup>. Un ejemplo es la alergia a manzana en pacientes alérgicos al polen de abedul, en los que la sensibilización primaria se produce al alérgeno mayor del abedul, Bet v 1, por vía inhalada, siendo reconocido secundariamente el alérgeno homólogo de manzana, Mal d 1<sup>(12)</sup>.

El Subcomité de Nomenclatura de Alergenos de la OMS/IUIS recoge 129 alergenos de alimentos en su actualización de septiembre de 2005 ([www.allergen.org](http://www.allergen.org)). Los alergenos se denominan de acuerdo con su nombre taxonómico, tomando las 3 primeras letras del género, la primera letra de la especie, y un número árabe. Los números se asignan a los alergenos en el orden de su identificación, y generalmente se utiliza el mismo número para designar alergenos homólogos de diferentes especies<sup>(13)</sup>. Así se explican los nombres de Bet v 1 y Mal d 1 previamente mencionados, que corresponden a los dos primeros alergenos identificados en abedul (*Betula verrucosa*) y manzana (*Malus*

*domestica*) que, además, pertenecen al mismo grupo de proteínas PR-10.

Arbitrariamente se clasifican los alergenos en mayores o menores según la frecuencia con la que se detecta IgE específica frente a los mismos en pacientes sensibilizados al extracto completo de ese alimento. Cuando la frecuencia es superior al 50% se habla de alérgeno mayor y, por debajo del 50%, de alérgeno menor. Aunque esta definición es insatisfactoria ya que no refleja la contribución de un alérgeno a la capacidad total de unir IgE del extracto completo, ni la relevancia clínica del mismo, su uso es muy extendido en la literatura alergológica y será utilizado con este mismo criterio en esta revisión<sup>(8,13)</sup>.

## ALERGENOS DE ORIGEN ANIMAL

### Leche de vaca

La prevalencia de alergia a la leche de vaca en el primer año de vida está en torno al 2%. La leche de vaca contiene aproximadamente 30 a 35 g de proteína por litro, que se pueden dividir en caseínas (80%) y proteínas del suero (20%). En la tabla 2 se recogen los alergenos de la leche de vaca. Los que más frecuentemente inducen respuestas mediadas por IgE son la caseína (Bos d 8) y beta-lactoglobulina (BLG, Bos d 5), seguidas de la alfa-lactoalbúmina (Bos d 4). La mayoría de los pacientes alérgicos a la leche están sensibilizados a más de un alérgeno. Las leches de cabra, oveja y yegua, presentan importante reactividad cruzada con la leche de vaca<sup>(14)</sup>.

La BLG pertenece a una familia de proteínas altamente alergénicas, las lipocalinas. Presenta una relativa resistencia a la hidrólisis ácida y a la digestión por proteasas, lo que permite que algunas proteínas queden intactas después de la digestión y sean absorbidas estimulando el sistema inmunológico. Se ha detectado también en la leche materna



TABLA 3. Principales alergenos del huevo

Proteína	% total proteína	PM kDa	Aminoácidos	Alergeno
Clara				
Ovomucoide	11	28	186	Gal d 1
Ovoalbúmina	54	45	385	Gald 2
Conalbúmina (ovotransferrina)	13	78	686	Gal d 3
Lisozima	3,5	14,3	129	Gal d 4
Yema				
Albúmina sérica ( $\alpha$ - livetina)	14	69	592	Gal d 5

*PM: peso molecular; Gallina: Gallus domesticus.*

(en la que no existe de forma natural una proteína homóloga) lo que puede inducir sensibilización o sintomatología en niños que reciben sólo lactancia materna<sup>(14)</sup>.

Las caseínas (Bos d 8) son proteínas termostables, pero susceptibles a la digestión enzimática<sup>(14)</sup>. Estudios recientes indican que la sensibilización a caseína y, en concreto, a determinados epítomos secuenciales de la misma, es un marcador de alergia persistente a leche de vaca<sup>(15)</sup>.

Hay una minoría de niños que se sensibilizan a la albúmina sérica bovina (BSA, Bos d 6) presente en la leche de vaca y que pueden presentar *a posteriori* reacciones al comer carne de ternera, especialmente si se come cruda o poco hecha, ya que la BSA es una proteína termolábil<sup>(16,17)</sup>.

### Huevo

La alergia al huevo es la alergia alimentaria más frecuentemente observada en niños, debutando generalmente entre los 6 y los 24 meses. Los principales alergenos del huevo se recogen en la tabla 3. La clara de huevo es más alérgica que la yema. Los dos alergenos más importantes son la ovoalbúmina y el ovomucoide por su mayor resistencia al calor. El ovomucoide es el alergen de la clara más resistente al calor y a las enzimas digestivas, y la sensibilización a este alergen puede utilizarse como marcador de persistencia clínica, y para predecir la tolerancia a huevo cocido<sup>(18,19)</sup>.

El principal alergen de la yema es la  $\alpha$ -livetina o albúmina sérica de gallina (Gal d 5), que está implicada en el síndrome ave-huevo. Este síndrome es poco frecuente en niños, pero es la forma más frecuente de presentación de la alergia al huevo que debuta en la edad adulta. En este síndrome se produce una sensibilización por vía inhalada a la  $\alpha$ -livetina presente en el suero y plumas de las aves por exposición a pájaros, generalmente en el medio doméstico (periquitos, canarios, loros). Los síntomas respiratorios iniciales por exposición a las aves se siguen en un tiempo variable de reacciones alérgicas tras la ingestión de yema de huevo o carne de pollo, especialmente si están poco cocinadas (por la termolabilidad del Gal d 5)<sup>(20,21)</sup>.

Existe reactividad cruzada entre huevos de diversas aves (gallina, pavo, pato, gaviota)<sup>(22)</sup>.

### Pescado

El pescado es un alimento frecuentemente implicado en reacciones alérgicas en España debido a su elevado consumo. En la primera infancia ocupa el tercer puesto en frecuencia de reacciones alérgicas después de leche y huevo (Tabla 1). Los principales alergenos del pescado hasta ahora caracterizados pertenecen a un grupo de proteínas conocidas como parvalbúminas, que controlan el flujo de calcio a través de la membrana celular. El primer alergen de pescado purificado y posteriormente secuenciado fue la parvalbúmina de bacalao (*Gadus callarias*), inicialmente identificada como alergen M, y que actualmente se conoce como Gad c 1. Es una proteína de 113 aminoácidos y peso molecular (PM) de 12,3 kDa. Es altamente termostable y resistente a la proteólisis<sup>(23)</sup>. Puede vehiculizarse en el vapor de cocción de pescado e inducir rinitis y asma en los individuos alérgicos<sup>(24)</sup>.

A pesar de que existe una importante homología entre las parvalbúminas de diferentes especies de pescados, hay datos que indican que la alergenidad varía de unas especies a otras. Existe una mayor comunidad alérgica entre especies taxonómicamente más cercanas, como, por ejemplo, entre bacalao y merluza, que pertenecen al mismo orden *Gadiformes*<sup>(23,25,26)</sup>. Los pescados azules (atún, emperador) son menos alérgicos que los blancos<sup>(27)</sup>.

### Marisco: crustáceos y moluscos

La alergia a marisco es más frecuente entre los adultos que en la población infantil. Según datos de Alergológica<sup>(1)</sup>, la alergia a marisco supone el 8% de las alergias a alimentos, y se observa predominantemente en adultos y niños mayores de 5 años. Sin embargo, en Canarias<sup>(28)</sup> es la alergia a alimentos más frecuentemente observada en pacientes mayores de 5 años. La alergia a marisco se ob-

TABLA 4. Proteínas de almacenamiento alergénicas

Alimento	Globulinas 7S Vicilinas	Globulinas 11S Legúminas	Albúminas 2S Napinas
Cacahuete / <i>Arachis hypogaea</i>	Ara h 1 (conaraquina)	Ara h 3 (araquina) Ara h 4 (glicinina)	Ara h 2 Ara h 6 Ara h 7
Soja / <i>Glycine max</i>	Gly m 1 (β-conglicinina)	Glicinina	
Lenteja / <i>Lens culinaris</i>	Len c 1		
Judía común / <i>Phaseolus vulgaris</i>	Phaseolina		
Judía negra / <i>Canavalis ensiformis</i>	Canavalina		
Guisante / <i>Pisum sativum</i>	Pis s 1		
Avellana / <i>Corylus avellana</i>	Cor a 11	Cor a 9	
Nuez del Brasil / <i>Bertholletia excelsa</i>		Ber e 2	Ver e 1
Nuez negra / <i>Juglans nigra</i>	Jug n 2		Jug n 1
Nuez inglesa / <i>Juglans regia</i>	Jug r 2		Jug r 1
Anacardo / <i>Anacardium occidentale</i>	Ana o 1	Ana o 2	Ana o 3
Sésamo / <i>Sesamum indicum</i>	Ses i 3	Ses i 6	Ses i 1 Ses i 2
Mostaza amarilla / <i>Sinapis alba</i>			Sin a 1
Mostaza oriental / <i>Brassica juncea</i>			Bra j 1
Colza / <i>Brassica napus</i>			Bra n 1
Nabo / <i>Brassica rapa</i>			Bra r 1
Ricino / <i>Ricinus communis</i>			Ric c 1
Coco / <i>Cocos nucifera</i>		Cocosina	

serva con mayor frecuencia entre pacientes con alergia respiratoria a ácaros.

Aunque el marisco contiene una gran variedad de proteínas, sólo una minoría son alergénicas. El marisco cocido retiene su alergenicidad, y el agua de cocción contiene los mismos alérgenos. Los vapores de cocción pueden inducir rinitis y asma en los pacientes alérgicos. La gamba es el crustáceo mejor estudiado, y en el que primero se caracterizó su alérgeno mayor, una proteína termoestable de aproximadamente 38 kDa que fue identificada como tropomiosina<sup>(29)</sup>. La tropomiosina participa con la actina y la miosina en la contracción muscular, y es una proteína altamente conservada en vertebrados e invertebrados, aunque solamente las de invertebrados son alergénicas<sup>(30,31)</sup>. Se han descrito tropomiosinas alergénicas en crustáceos (diferentes especies de gambas, langosta, bogavante y cangrejo), moluscos (ostra, caracol, mejillón, oreja de mar, calamar), ácaros, y cucarachas, con un importante grado de homología y reactividad cruzada, lo cual permite entender las asociaciones de alergia a crustáceos y moluscos entre sí, y con alergia respiratoria a ácaros<sup>(30,32-34)</sup>.

### Carnes

La alergia a carnes es poco frecuente, siendo la mejor estudiada la alergia a carne de ternera. Los principales alérgenos implicados en la alergia a la carne de ternera son la BSA (Bos d 6) y la gammaglobulina (IgG) bovina (Bos d 7) (Tabla 2), que también están presentes en la leche de vaca, lo que justifica la frecuente asociación. Bos d 6 y 7 son proteínas termolábiles por lo que estos niños toleran con frecuencia la carne de ternera bien cocinada y sólo presentan reacciones si la comen poco hecha<sup>(16,17,35)</sup>. Otros alérgenos implicados pero de menor importancia son la actina (42 kDa), y la mioglobina (18 kDa), ambos termorresistentes, y posiblemente implicados en aquellos pacientes que tampoco toleran la carne muy hecha<sup>(35,36)</sup>.

Existe una importante reactividad cruzada entre la albúmina sérica y la gammaglobulina de ternera y de otros animales, lo que puede justificar que algunos pacientes presenten reacciones alérgicas con diferentes carnes<sup>(37)</sup>.

También se pueden producir sensibilizaciones primarias a albúmina y gammaglobulina por vía inhalada o cutánea al estar presentes en los epitelios, descamaciones, saliva, ori-

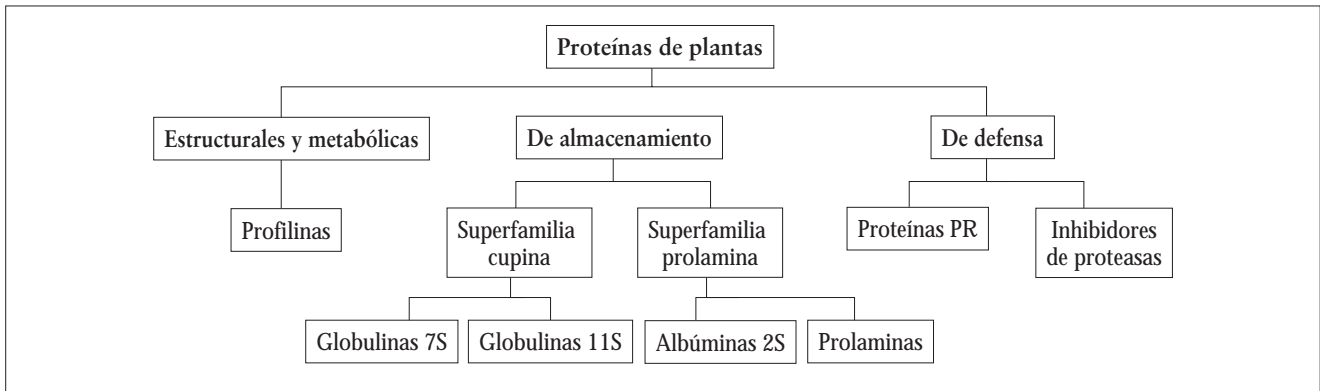


FIGURA 1. Clasificación de las proteínas vegetales.

na y otros fluidos de animales, apareciendo *a posteriori* reacciones alérgicas tras la ingestión de carne poco cocinada. Esto se ha descrito en pacientes con alergia respiratoria por sensibilización a gato que presentan reacciones tras la ingestión de carne de cerdo<sup>(38)</sup>.

#### ALERGENOS DE ORIGEN VEGETAL

Los principales alimentos de origen vegetal que inducen reacciones alérgicas en nuestra población son las frutas, frutos secos y las legumbres (Tabla 1). La alergia a alimentos vegetales asociada a polinosis es el tipo de alergia a alimentos más prevalente en adolescentes y adultos.

En los últimos años se han producido grandes avances en la identificación y caracterización de alérgenos de origen vegetal, que pueden englobarse en una serie de familias con características funcionales y estructurales comunes<sup>(39)</sup>. Esta aproximación permite comprender mejor las asociaciones de alergia (o sensibilización) a diferentes alimentos vegetales, relacionados taxonómicamente o no, y de éstos con pólenes (síndrome de alergia al polen y alimentos) o látex (síndrome látex-frutas)<sup>(12)</sup>. No se tratarán, por lo tanto, los alimentos vegetales en grupos como se ha hecho con los de origen animal.

En las plantas existen tres grandes tipos de proteínas (Fig. 1) según la función que desempeñan: estructurales y metabólicas, de almacenamiento y de defensa<sup>(39)</sup>. En esta revisión se tratarán las familias mejor estudiadas y clínicamente más relevantes.

#### Profilinas

Las profilinas son proteínas estructurales altamente conservadas en los organismos eucarióticos, que participan en la transmisión de señales y en la organización del citoesqueleto, por su capacidad de unirse a la actina (profilactina) y al fosfatidil-inositol. Las profilinas son moléculas de 13-14 kDa, y 131-134 aminoácidos. La profilina de abedul, Bet v 2, fue la primera identificada, clonada y secuenciada. También se han identificado profilinas en pólenes de otros árboles, de gramíneas y de malezas, y se ha demos-

trado su presencia en una gran variedad de alimentos de origen vegetal. Las profilinas de abedul, gramíneas, artemisa y de alimentos vegetales presentan una alta homología en sus secuencias, y tienen una antigenicidad y alergenicidad similares, por lo que se comportan como panalérgenos<sup>(40,41)</sup>.

Se ha demostrado la implicación de la profilina en alergia a muy diferentes alimentos de origen vegetal (frutas rosáceas, naranja, plátano, melón, tomate, apio, zanahoria, avellana, etc.) siempre asociada a alergia al polen (abeldul, artemisa, gramíneas, olivo)<sup>(40-44)</sup>. Al ser la profilina una proteína lábil, que no resiste la exposición al jugo gástrico aunque sí a la saliva<sup>(45)</sup>, se considera que puede inducir únicamente síntomas orales en pacientes sensibilizados previamente por vía respiratoria a la profilina de pólenes.

#### Proteínas de almacenamiento alérgicas

Las proteínas de almacenamiento de semillas se pueden dividir en dos grandes superfamilias, las cupinas y las prolaminas (Fig. 1). Los principales alérgenos de legumbres, frutos secos y brasicáceas, son proteínas de almacenamiento del tipo globulinas 7S y 11S, o albúminas 2S (Tabla 4).

Las globulinas constituyen el 50% del contenido proteico total de la semilla. Se denominan globulinas por ser solubles en soluciones salinas, y se dividen en dos grupos – 7S y 11S – según sus coeficientes de sedimentación. Son proteínas muy alérgicas por ser resistentes al calor y por formar grandes y estables agregados intermediarios durante la digestión enzimática, con lo que mantienen suficiente tamaño como para interactuar con el sistema inmune<sup>(46)</sup>.

Las globulinas 7S de legumbres se denominan también vicilinas por estar presentes en el grupo *Viciae* de las leguminosas. A las globulinas 7S presentes en otras plantas como frutos secos, por ejemplo, se las denomina proteínas tipo vicilina (*vicilin-like proteins*). Son proteínas triméricas de PM 150-190 kDa. Las globulinas 11S de legumbres se conocen también como leguminas, y las presentes en otras plantas como proteínas tipo legumina (*legumin-like proteins*). Son proteínas de estructura hexamérica de unos 360 kDa<sup>(46-49)</sup>.

TABLA 5. Principales proteínas de defensa alergénicas

Clasificación	PM kDa	Función / actividad	Alimento / alergeno
PR-2: $\beta$ -1,3-glucanasas	25-46	Fungicida	Plátano, patata, tomate (Hev b 2 del látex)
PR-3, 4, 8: quitinasas y proteínas con dominio heveína	25-35	Hidrólisis de quitina (de hongos e insectos)	Castaña (Cas s 5), aguacate (Prs a 1), plátano (Mus a 1,1, Mus a 1,2) (heveína Hev b 6,02 y proheveína Hev b 6,01 del látex)
PR-5: proteínas tipo taumatina	23-31	Antifúngica	Manzana (Mal d 2), cereza (Pru av 2), pimiento, kiwi (Act c 2), uva
PR-10: homólogos de Bet v 1	~18	Transporte de esteroides (Bet v 1)	Manzana (Mal d 1), cereza (Pru av 1), albaricoque (Pru ar 1), pera (Pyr c 1), apio (Api g 1), zanahoria (Dau c 1), avellana (Cor a 1), patata, perejil.
PR-14: proteínas transportadoras de lípidos	9	Antifúngicas, bactericidas	Melocotón (Pru p 3), manzana (Mal d 3), cereza (Pru av 3), albaricoque (Pru ar 3), ciruela, soja (Gly m 1), espárrago, lechuga (Lac s 1), uva, avellana (Cor a 9), naranja (Cit s 3)
Proteasas	30-66	Proteólisis	Papaya (papaína), higo (ficina), piña (bromelina), kiwi (actinidina o Act c 1), soja, melón (cucumisina o Cuc m 1)
Inhibidores de $\alpha$ -amilasas	12-16	Inhibir $\alpha$ -amilasas de insectos, ácaros, mamíferos y tripsina	Cereales (cebada, centeno, trigo, arroz)

PM: peso molecular.

La globulina 11S de la nuez del Brasil (Ber e 2) fue el primer alergeno introducido en una planta transgénica, lo que desató la alarma sobre la potencial alergenicidad de los alimentos genéticamente modificados<sup>(50)</sup>. Ber e 2 es una proteína muy rica en metionina y fue introducida en soja destinada a consumo animal para mejorar su calidad nutritiva. Al describirse que Ber e 2 era un alergeno potente, la soja transgénica que lo contenía fue retirada, y desde entonces se han establecido protocolos internacionales de uso obligatorio para evaluar la alergenicidad de nuevos alimentos obtenidos por biotecnología.

Las albúminas 2S se denominan así por ser solubles en agua y presentar un coeficiente de sedimentación de 2. Se conocen también como napinas o proteínas tipo napina (*napin-like proteins*) porque su representante más significativo es la napina, albúmina 2S de las semillas de colza (*Brassica*

*napus*). Se les atribuye un papel de reserva de nitrógeno, azufre y carbono, y pueden tener un rol defensivo al actuar como inhibidores de serín-proteasas y como antifúngicos. Se trata de proteínas pequeñas de 10 a 15 kDa y presentan 4 puentes disulfuro, lo que les confiere una estructura compacta y estable. Además, son capaces de fijar lípidos lo que aumenta su resistencia a la proteólisis. Todas estas características les confieren un alto potencial alergénico<sup>(49, 51,52)</sup>.

#### Proteínas de defensa alergénicas

Las proteínas de defensa vegetal (*pathogenesis related proteins o proteínas PR*) se expresan constitutivamente en las plantas y también pueden ser inducidas por agentes patógenos (hongos, bacterias, virus), plagas, heridas, tras la aplicación de productos químicos y, en general, en cualquier situación de estrés. Están ampliamente distribuidas en el rei-

no vegetal, y presentan secuencias de aminoácidos y estructuras similares, por lo que se comportan como panalergenos<sup>(53)</sup>. La sensibilización a estas proteínas explica la importante reactividad cruzada entre vegetales y las asociaciones con alergia a pólenes y látex<sup>(12)</sup>.

Es importante tener en cuenta la mayor expresión de estos alergenicos en situaciones de estrés, ya que los procesos de cultivo, recogida, almacenamiento o manipulación de las plantas, pueden aumentar su contenido y, en definitiva, la alergenicidad de estos alimentos. La tendencia a seleccionar las variedades más resistentes o a producirlas por ingeniería genética debe tener en cuenta que la introducción de proteínas PR puede aumentar la alergenicidad de ese alimento con el consiguiente riesgo para la salud.

Las proteínas PR se clasifican en 14 grupos según sus secuencias de aminoácidos y su actividad biológica<sup>(54)</sup>. En la tabla 5 se recoge un listado de los principales alergenicos de alimentos vegetales clasificados de acuerdo con el tipo de proteínas PR al que son homólogos. Comentaremos más en detalle las tres familias más relevantes: los homólogos de Bet v 1, las proteínas transportadoras de lípidos (PTL) y las quitinasas.

#### *Homólogos de Bet v 1 (PR-10)*

En las áreas ricas en abedules el polen de este árbol es una causa importante de alergia respiratoria. Entre los pacientes alérgicos al polen de abedul se observa con frecuencia (hasta en un 70%) prurito orofaríngeo al comer frutas y hortalizas frescas y frutos secos, siendo los alimentos más característicamente asociados la manzana, el apio, la zanahoria y la avellana<sup>(55)</sup>. Estos pacientes se sensibilizan primariamente al alergeno mayor del polen de abedul, Bet v 1, y, secundariamente, reconocen alergenicos homólogos presentes en los alimentos vegetales asociados<sup>(12)</sup>.

Los homólogos de Bet v 1 son una familia que presenta de 150 a 160 aminoácidos y un PM en torno a 18 kDa, con identidades en sus secuencias de un 44 a 90%. La mayoría de los alergenicos homólogos de Bet v 1 se han encontrado en frutas rosáceas (manzana, melocotón, cereza, pera,...) y en apiáceas (apio, zanahoria)<sup>(56-58)</sup>. Aunque no se conoce la función de este grupo de proteínas, se supone que pueden estar implicadas en el transporte de esteroides vegetales<sup>(59)</sup>. Este grupo de alergenicos son proteínas lábiles, sensibles al calor y a la digestión enzimática, por lo que no se cree que puedan inducir sensibilizaciones por exposición oral y tras la ingestión solamente inducen síntomas leves en la mucosa orofaríngea de contacto<sup>(12,44,56)</sup>.

#### *Proteínas transportadoras de lípidos (PR-14)*

En las zonas libres de abedules de la cuenca mediterránea la alergia a frutas –especialmente a rosáceas y, de ellas, al melocotón– y a otros alimentos vegetales no está relacionada con sensibilización a homólogos de Bet v 1. En estas zonas los principales alergenicos implicados son las PTLs<sup>(55)</sup>. Se trata de una

familia de polipéptidos altamente conservados y ampliamente distribuidos en el reino vegetal que presentan unos 95 aminoácidos, un PM de 9 kDa, y una estructura muy compacta estabilizada por 4 puentes disulfuro<sup>(60)</sup>. Están implicadas en la formación de la cutícula y en la defensa frente a patógenos, y se localizan fundamentalmente en las cubiertas exteriores de los vegetales, lo que justifica la mayor alergenicidad de las pieles de las frutas rosáceas<sup>(61)</sup>. Además, son termoestables<sup>(62)</sup> y resistentes a la digestión con pepsina<sup>(63)</sup>, lo que las convierte en potentes alergenicos alimentarios, y explica la frecuente aparición de clínica sistémica (urticarias generalizadas, anafilaxias) en los pacientes alérgicos a rosáceas<sup>(64)</sup>.

Además de en frutas rosáceas se han identificado PTLs en numerosos vegetales (Tabla 5) y en pólenes de algunas plantas (parietaria, artemisa, plátano, olivo)<sup>(60-63)</sup>. No está claro si la exposición a estos pólenes puede favorecer el desarrollo de alergia a alimentos vegetales. Se ha demostrado un notable grado de reactividad cruzada entre diferentes PTLs<sup>(60,65)</sup>, lo cual puede explicar (junto a la profilina) las extensas sensibilizaciones a alimentos vegetales en pacientes del área mediterránea.

#### *Quitinasas (PR-3, - 4, - 8)*

Las quitinasas son proteínas de plantas que hidrolizan la quitina, componente mayoritario del exoesqueleto de los insectos y de las paredes celulares de muchos hongos y nematodos. Las quitinasas se han encuadrado en tres grupos de proteínas PR: PR-3 (quitinasas de clases I, II y IV), PR-4 (quitinasas I y II), PR-8 (quitinasas III)<sup>(53)</sup>.

Los pacientes alérgicos al látex presentan con frecuencia (20 a 60%, según series) alergia a alimentos vegetales, siendo los más característicamente asociados el aguacate, plátano, castaña y kiwi. Las reacciones alérgicas inducidas por estos alimentos suelen ser graves: el 50% de los pacientes presentan anafilaxias y el 50% restante urticaria, angioedema o síndrome de alergia oral. Esta asociación es lo que se conoce como síndrome látex-frutas<sup>(66)</sup>.

Las quitinasas de clase I con dominio heveína N-terminal se han identificado como los alergenicos principales en el síndrome látex-frutas. Estas quitinasas presentan reactividad cruzada con la heveína (Hev b 6), uno de los alergenicos mayores del látex. Las quitinasas se inactivan con el calor, pero mantienen actividad alérgica tras ser tratadas con jugo gástrico simulado, lo que explica que sean los alimentos consumidos frescos y no los cocinados los que inducen las reacciones y la frecuente clínica sistémica observada en este síndrome<sup>(64-68)</sup>.

#### AGRADECIMIENTOS

Este trabajo ha sido parcialmente financiado por el Instituto de Salud Carlos III, Red Temática de Investigación Cooperativa G03/094 (Vegetalia: alergia a los alimentos vegetales en España).

## BIBLIOGRAFÍA

1. Alergia a Alimentos. En: *Alergológica. Factores Epidemiológicos, Clínicos y Socioeconómicos de las Enfermedades Alérgicas en España*. Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica y Alergia e Inmunología Abelló, SA, eds. Madrid 1995. p. 163-83.
2. Kanny G, Moneret-Vautrin DA, Flabee J, Beaudouin E, Morisset M, Thevenin F. Population study of food allergy in France. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: 133-40.
3. Rancé F, Kanny G, Dutau G, Moneret-Vautrin DA. Food hypersensitivity in children: clinical aspects and distribution of allergens. *Pediatr Allergy Immunol* 1999; 10: 33-8.
4. Dalal I, Binson I, Reifen R, Amitai Z, Shohat T, Rahmani S, et al. Food allergy is a matter of geography after all: sesame as a major cause of severe IgE-mediated food allergic reactions among infants and young children in Israel. *Allergy* 2002; 57: 362-5.
5. Kivity S, Dunner K, Marian Y. The pattern of food hypersensitivity in patients with onset after 10 years of age. *Clin Exp Allergy* 1994; 24: 19-22.
6. Sampson HA. Eczema and food hypersensitivity. En: *Metcalfe DD, Sampson HA, Simon RA, eds. Food allergy: adverse reactions to foods and food additives*. Cambridge, Mass: Blackwell Science; 1997. p. 193-209.
7. Atkins FM, Steinberg SS, Metcalfe DD. Evaluation of immediate adverse reactions to foods in adults. I. Correlation of demographic, laboratory and prick skin test data with response to controlled oral food challenge. *J Allergy Clin Immunol* 1985; 75: 348-55.
8. Aalberse RC. Structural biology of allergens. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106: 228-38.
9. Mills ENC, Jenkins JA, Shewry PR. The role of common properties in determining plant food protein allergenicity. En: *Plant food allergens*. ENC Mills and PR Shewry eds. Oxford: Blackwell Science; 2004. p. 158-70.
10. Astwood JD, Leach JN, Fuchs RL. Stability of food allergens to digestion in vitro. *Nat Biotechnol* 1996; 14: 1269-73.
11. Breiteneder H, Ebner C. Molecular and biochemical classification of plant-derived food allergens. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106: 27-36.
12. Yagami T. Allergies to cross-reactive plant proteins. Latex-fruit syndrome is comparable with pollen-food allergy syndrome. *Int Arch Allergy Immunol* 2002; 128: 271-9.
13. Chapman MD. Allergen nomenclature. En: *Allergens and allergen immunotherapy*. Lockey RF, Bukantz SC eds. New York: Marcel Dekker; 1999. p. 73-83.
14. Wal JM. Bovine milk allergenicity. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004; 93 (Suppl 3): 2-11.
15. Jarvinen KM, Beyer K, Chatchatee P, Vila L, Busse PJ, Sampson HA. B-cell epitopes as a screening instrument for persistent cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110: 293-7.
16. Werfel S, Cooke SK, Sampson HA. Clinical reactivity to beef in children allergic to cow's milk. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99: 293-300.
17. Fiochi A, Restani P, Riva E, Mirri GP, Santini I, Bernardo L, et al. Heat treatment modifies the allergenicity of beef and bovine serum albumin. *Allergy* 1998; 53: 798-802.
18. Martorell Aragonés A, Alonso Lebrero E, Martín Muñoz MF. Alergia al huevo. En: *Alergia a alimentos*. Comité de reacciones adversas a alimentos de la SEAIC, ed. Badalona: EURO-MEDICE Ediciones Médicas SL; 2004. p. 51-64.
19. Urisu A, Ando H, Morita Y, Wada E, Yasaki T, Yamada K, et al. Allergenic activity of heated and ovomucoid-depleted egg white. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 100: 171-6.
20. Añibarro A, García-Ara MC, Martín Esteban M, Boyano T, Díaz JM, Ojeda P. Peculiarities of egg allergy in children with bird protein sensitization. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997; 78: 213-6.
21. Quirce S, Marañón F, Umpiérrez A, de las Heras M, Fernández-Caldas E, Sastre J. Chicken serum albumin (Gal d 5) is a partially heat-labile inhalant and food allergen implicated in the bird-egg syndrome. *Allergy* 2001; 56: 754-62.
22. Langeland T. A clinical and immunological study of allergy to hen's egg white. VI. Occurrence of proteins cross-reacting with allergens in hen's egg white as studied in egg white from turkey, duck, goose, seagull and in hen's egg yolk, and hen and chicken sera and flesh. *Allergy* 1983; 38: 399-412.
23. Aas K. Fish allergy and the cod allergen model. En: *Food allergy and intolerance*. Brostoff J, Challacombe SJ, eds. London: Baillière-Tindall; 1987. p. 356-66.
24. Crespo JF, Pascual C, Domínguez C, Ojeda I, Muñoz FM, Esteban MM. Allergic reactions associated with airborne fish particles in IgE mediated fish hypersensitive patients. *Allergy* 1995; 50: 257-61.
25. Swoboda I, Bugajska-Schretter, Valenta R, Spitzauer S. Recombinant fish parvalbumins: candidates for diagnosis and treatment of fish allergy. *Allergy* 2002; 57 (Suppl 72): 94-6.
26. Helbling A, Haydel RJ, McCants ML, Musmand JJ, El-Dahr J, Lehrer SB. Fish allergy: is cross-reactivity among fish species relevant? Double-blind placebo-controlled food challenge studies of fish allergic adults. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999; 83: 517-23.
27. Pascual CY, Martín Esteban M, Crespo JF. Fish allergy: Evaluation of the importance of cross-reactivity. *J Pediatr* 1992; 121: 29-34.
28. Castillo R, Delgado J, Quiralte J, Blanco C, Carrillo T. Food hypersensitivity among adult patients: epidemiological and clinical aspects. *Allergol Immunopathol* 1996; 24: 93-7.
29. Shanti KN, Martin B, Nagpal S, Metcalfe DD, Subba Rao PV. Identification of tropomyosin as the major shrimp allergen and characterization of its IgE-binding epitopes. *J Allergy Clin Immunol* 1993; 151: 5354-63.
30. Reese G, Ayuso R, Lehrer SB. Tropomyosin: an invertebrate pan-allergen. *Int Arch Allergy Immunol* 1999; 119: 247-58.
31. Ayuso R, Lehrer S, Tanaka L, Ibáñez MD, Pascual C, Burks AW, et al. IgE-antibody response to vertebrate meat proteins including tropomyosin. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999; 83: 399-405.
32. Leung PSC, Chou WK, Duffey S, Kwan HS, Gershwin ME, Chu KH. IgE reactivity against a cross-reactive allergen in crustacea and mollusca: evidence for tropomyosin as the common allergen. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 98: 954-61.
33. Martínez A, Martínez J, Palacios R, Panzani R. Importance of tropomyosin in the allergy to household arthropods. Cross-reactivity with other invertebrate. *Allergol Immunopathol* 1997; 25: 118-26.
34. Pascual C, Crespo JF, San Martín S, Ornia N, Ortega N, Caballero MT, et al. Cross-reactivity between IgE-binding proteins from Anisakis, German cockroach, and chironomids. *Allergy* 1997; 52: 514-20.
35. Ayuso R, Lehrer SB, López M, Reese G, Ibáñez MD, Martín Esteban M, et al. Identification of bovine IgG as a major cross-reactive vertebrate meat allergen. *Allergy* 2000; 55: 348-54.
36. Fuentes MM, Palacios R, Garcés MM, Caballero ML, Moneo I. Isolation and characterization of a heat-resistant beef allergen: myoglobin. *Allergy* 2004; 59: 327-31.

37. Restani P, Fiocchi A, Beretta B, Velona T, Giovannini M, Galli CL. Meat allergy: III- Proteins involved and cross-reactivity between different animal species. *J Am Coll Nutr* 1997; 16: 383-9.
38. Sabbah A, Lauret MG, Chene J, Boutet S, Drouet M. The pork-cat syndrome or cross-allergy between pork meat and cat epithelia. *Allerg Immunol (Paris)* 1994; 26: 173-80.
39. Shewry PR, Jenkins JA, Beaudoin F, Mills ENC. The classification, functions and evolutionary relationships of plant proteins in relation to food allergies. En: Mills ENC, Shewry PR, eds. *Plant food allergens*. Oxford: Blackwell Science Ltd; 2004. p. 24-41.
40. Radauer C, Hoffmann-Sommergruber K. Profilins. En: Mills ENC, Shewry PR, eds. *Plant food allergens*. Oxford: Blackwell Science Ltd; 2004. p. 105-24.
41. Van Ree R, Voitenko V, van Leeuwen WA, Aalberse RC. Profilin is a crossreactive allergen in pollen and vegetable foods. *Int Arch Allergy Immunol* 1992; 98: 97-104.
42. van Ree R, Fernández-Rivas M, Cuevas M, van Wijngaarden M, Aalberse RC. Pollen related allergy to peach and apple: An important role for profilin. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 95: 726-34.
43. Asero R, Mistrello G, Roncarolo D, Amato S, Zanoni D, Barocci F, et al. Detection of clinical markers of sensitization to profilin in patients allergic to plant-derived foods. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112: 427-32.
44. Wensing M, Akkerdaas JH, van Leeuwen WA, Stapel SO, Bruijnzeel-Koomen CAFM, Aalberse RC, et al. IgE to Bet v 1 and profilin: cross-reactivity patterns and clinical relevance. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110: 435-42.
45. Rodríguez Pérez RF, Crespo J, Rodríguez J, Salcedo G. Profilin is a relevant melon allergen susceptible to pepsin digestion in patients with oral allergy syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: 634-9.
46. Mills ENC, Jenkins JA, Bannon GA. Plant seed globulin allergens. En: Mills ENC, Shewry PR, eds. *Plant food allergens*. Oxford: Blackwell Science Ltd; 2004. p. 141-57.
47. Burks AW, Williams LW, Helm RM, Connaughton C, Cockrell G, O'Brien T. Identification and characterization of a major peanut allergen Ara h I, in patients with atopic dermatitis and positive peanut challenges. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 88: 172-9.
48. Sánchez Monge R, Pascual CY, Díaz Perales A, Fernández Crespo J, Martín Esteban M, Salcedo G. Isolation and characterization of relevant allergens from lentils. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106: 955-61.
49. Roux KH, Teuber SS, Sathe SK. Tree nut allergens. *Int Arch Allergy Immunol* 2003; 131: 234-44.
50. Nordee JA, Taylor SL, Townsend JA, Thomas LA, Bush RK. Identification of a Brazil-nut allergen in transgenic soybeans. *N Eng J Med* 1996; 14: 688-92.
51. Monsalve RI, Villaba M, Rico M, Shewry PR, Rodríguez R. The 2S albumin proteins. En: Mills ENC, Shewry PR, eds. *Plant food allergens*. Oxford: Blackwell Science Ltd; 2004. p. 42-56.
52. Burks AW, Williams LW, Connaughton C, Cockrell G, O'Brien T, Helm RM. Identification and characterization of a second major peanut allergen Ara h II, with use of sera of patients with atopic dermatitis and positive peanut challenge. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 90: 962-9.
53. Rodríguez García R. Proteínas de defensa vegetal. En: *Reactividad cruzada en alergia a alimentos*. Cisteró Bahima A, Enrique Miranda E, eds. MRA ediciones 2004. p. 93-104.
54. van Loon LC, Pierpoint WS, Boller T, Conejero V. Recommendations for naming plant pathogenesis-related proteins. *Plant Mol Biol Rep* 1994; 12: 245-64.
55. Fernández Rivas M. Alergia a frutas y hortalizas. En: *Alergia a Alimentos*. Comité de reacciones alérgicas a alimentos de la SEAIC. Badalona: EUROMEDICE Ediciones Médicas SL; 2004. p. 143-67.
56. Hoffmann-Sommergruber K, Radauer C. Bet v 1 homologous allergens. En: Mills ENC, Shewry PR, eds. *Plant food allergens*. Oxford: Blackwell Science Ltd; 2004. p. 125-40.
57. Vanek-Krebitz M, Hoffmann-Sommergruber K, Laimer da Camara Machado M, Susani M, Ebner C, Kraft D, et al. Cloning and sequencing of Mal d 1, the major allergen from apple (*Malus domestica*), and its immunological relationship to Bet v 1, the major birch pollen allergen. *Biochem Biophys Res Commun* 1995; 214: 538-51.
58. Breiteneder H, Hoffmann-Sommergruber K, O'Riordain G, Susani M, Ahorn H, Ebner C, et al. Molecular characterization of Api g 1, the major allergen of celery (*Apium graveolens*) and its immunological and structural relationships to a group of 17-kDa tree pollen allergens. *Eur J Biochem* 1995; 233: 484-9.
59. Markovic-Housley Z, Degano M, Lamba D, von Roepenack-Lahaye E, Clemens S, Susani M, et al. Crystal structure of a hypoallergenic isoform of the major birch pollen allergen Bet v 1 and its likely biological function as a plant steroid carrier. *J Mol Biol* 2003; 325: 123-33.
60. Barber Hernández D, Salcedo Durán G. Proteínas de transferencia de lípidos en plantas, ¿un sistema modelo de panalergenos alimentarios vegetales? En: *Reactividad cruzada en alergia a alimentos*. Cisteró Bahima A, Enrique Miranda E, eds. MRA ediciones 2004. p. 123-9.
61. Fernández-Rivas M, Cuevas M. Peels of Rosaceae fruits have a higher allergenicity than pulps. *Clin Exp Allergy* 1999; 29: 1239-47.
62. Brenna O, Pompei C, Ortolani C, Pravettoni V, Farioli L, Pastorello EA. Technological processes to decrease the allergenicity of peach juice and nectar. *J Agric Food Chem* 2000; 48: 493-7.
63. Asero R, Mistrello G, Roncarolo D, de Vries SC, Gautier MF, Ciurana CLF, et al. Lipid transfer protein: a pan-allergen in plant-derived foods that is highly resistant to pepsin digestion. *Int Arch Allergy Immunol* 2000; 122: 20-32.
64. Fernández-Rivas M, González-Mancebo E, Rodríguez Pérez R, Benito C, Sánchez-Monge R, Salcedo G, et al. Clinically relevant peach allergy is related to peach lipid transfer protein, Pru p 3, in the Spanish population. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112: 789-95.
65. Díaz-Perales A, Lombardero M, Sánchez-Monge R, García-Sellés FJ, Pernas M, Fernández-Rivas M, et al. Lipid-transfer proteins as potential plant panallergens: cross-reactivity among proteins of *Artemisia* pollen, *Castanea* nut and *Rosaceae* fruits, with different IgE-binding capacities. *Clin Exp Allergy* 2000; 30: 1403-10.
66. Blanco Guerra C, Almeida Quintana L, García Dumperreuz A, Figueroa Rivero J. El síndrome látex-frutas. En: *Alergia a alimentos*. Comité de reacciones adversas a alimentos de la SEAIC. Badalona: EUROMEDICE Ediciones Médicas SL 2004. p. 169-83.
67. Sánchez-Monge R, Díaz Perales A, Blanco C, Salcedo G. Latex allergy and plant chitinases. En: Mills ENC, Shewry PR, eds. *Plant food allergens*. Oxford: Blackwell Science Ltd; 2004. p. 87-104.
68. Díaz Perales A, Blanco C, Sánchez Monge R, Varela J, Carrillo T, Salcedo T. Análisis of avocado allergen (Pers a 1) IgE binding peptides generated by simulated gastric fluid digestion. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112: 1002-7.

# Manifestaciones clínicas de la hipersensibilidad a alimentos mediada por IgE

M.C. Diéguez Pastor<sup>1</sup>, M. Mesa del Castillo Payá<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Alergia. <sup>2</sup>Servicio de Pediatría. Hospital Ramón y Cajal. Madrid

## RESUMEN

Las reacciones alérgicas a los alimentos dan lugar a respuestas clínicas que afectan al tracto gastrointestinal, la piel y el tracto respiratorio y dependen en su expresión del mecanismo inmunológico implicado en la patogénesis de la reacción.

La piel es el órgano diana en las reacciones de hipersensibilidad a alimentos. Los síntomas cutáneos son las manifestaciones más frecuentes en la patología alérgica alimentaria, junto con la clínica digestiva. La manifestación cutánea más frecuente es la urticaria aguda, que puede ir acompañada o no de angioedema. La urticaria se presenta desde el 30% hasta el 60% de pacientes alérgicos a alimentos en diferentes series, siendo en alrededor del 44% de los pacientes manifestación clínica aislada sin acompañarse de afectación de otros órganos. A su vez, en la población infantil la primera causa de urticaria / angioedema de mecanismo IgE mediado son los alimentos.

Dentro de las manifestaciones digestivas mediadas por IgE se incluyen el síndrome de alergia oral y la anafilaxia gastrointestinal.

La sintomatología respiratoria puede producirse por ingestión o por inhalación del alimento, y es mucho menos frecuente que la clínica dermatológica, asociándose usualmente a cuadro generalizado de anafilaxia.

Aunque cualquier alimento puede provocar cualquier manifestación clínica, ciertos alimentos han sido citados más frecuentemente como una causa de anafilaxia grave o mortal, como cacahuets, nueces y mariscos, ocupando un segundo lugar, leche, huevo, pescado y otros. La sintomato-

logía clínica incluye participación variable de la piel (prurito, urticaria, angioedema), gastrointestinal (náuseas, vómitos, dolor, diarrea), respiratoria (nasal, laríngea, pulmonar) y cardiovascular (hipotensión, síncope, arritmias).

**Palabras Clave:** Urticaria; Anafilaxia; Alergia alimentos; IgE.

## ABSTRACT

Food allergic reactions include gastrointestinal, cutaneous and respiratory manifestations, depending on the immunological mechanism implicated. Skin and digestive manifestations are the most frequent symptoms in food allergic reactions. Acute urticaria, with or without angioedema, is the most frequent cutaneous symptom. 30 to 60% of food allergic patients have urticaria, without any other clinical manifestation in 44%. Food allergy is the first cause of IgE mediated urticaria/angioedema in children. Specific-IgE mediated gastrointestinal manifestations include the oral allergy syndrome and the gastrointestinal anaphylaxis.

Respiratory symptoms can be produced eating or breathing the food, and are less frequent than skin manifestations. They usually appear taking part of an anaphylaxis.

Any food allergen can produce any clinical manifestation, but some foods had been described several times as responsible of severe anaphylaxis (peanuts, nuts and seafood, and after them milk, egg, fish and others), including skin manifestations (pruritus, urticaria, angioedema), digestive manifestations (nausea, vomiting, abdominal pain, diarrhoea), respiratory symptoms (rhinitis, laryngeal or bronchial symptoms) and cardiovascular symptoms (hypotension, arrhythmia).

**Key Words:** Urticaria; Anaphylaxis; Food allergy; Specific-IgE.

*Correspondencia:* María del Carmen Diéguez Pastor. Hospital Ramón y Cajal. Ctra. Colmenar 9,100. 28034 Madrid

*Recibido:* Septiembre 2005

REV ESP PEDIATR 2006;62(1):28-36



Las reacciones alérgicas a los alimentos dan lugar a respuestas clínicas que afectan al tracto gastrointestinal, la piel y el tracto respiratorio y dependen en su expresión del mecanismo inmunológico implicado en la patogénesis de la reacción. Además otros factores, como la cantidad del alimento ingerido, situación en la que se ingiere el alimento (ejercicio, otros alimentos ingeridos, alcohol) y factores propios del individuo pueden modificar la respuesta clínica. En el caso de la alergia a los alimentos mediada por IgE los síntomas aparecen poco después de ingerir el alimento, en orden de minutos a 2 horas. Por el contrario en las no mediadas por IgE el comienzo de síntomas es de horas después.

### MECANISMOS FISIOPATÓLOGICOS DE HIPERSENSIBILIDAD ALIMENTARIA MEDIADA POR IGE

Las manifestaciones IgE mediadas se producen por el paso de macromoléculas a través de la barrera intestinal, bien porque ésta está dañada o bien por inmadurez, lo que hace que la hipersensibilidad a alimentos sea más frecuente en el niño que en el adulto.

En este proceso intervienen varios factores que favorecen la sensibilización alérgica:

1. La inmunidad local producida por IgA.
2. La cantidad de antígeno que penetre en el intestino, múltiples evidencias sugieren que las pequeñas dosis son sensibilizantes mientras que las grandes dosis inducen tolerancia.
3. La oferta antigénica: existen unos antígenos más sensibilizantes que otros y unas etapas de la vida, periodo neonatal y lactancia, donde la respuesta inmune Th2 está amplificada.

Los antígenos pueden atravesar la mucosa intestinal de varias formas<sup>(1)</sup>:

1. Por endocitosis a través de los enterocitos; son internalizados en lisosomas y digeridos.
2. Directamente a través del enterocito y a través de las uniones intercelulares por lo que el antígeno es absorbido íntegro en forma de macromolécula. En algunos estudios<sup>(2)</sup> se ha observado que las células M de las Placas de Peyer tienen la capacidad de transportar macromoléculas intactas a través de la barrera epitelial. Esta forma de absorción supone un 10% del total ingerido en un intestino maduro.

### PRIMER CONTACTO CON EL ANTÍGENO

Las células presentadoras de antígeno (macrófagos, células M y dendríticas) captan estas macromoléculas que atraviesan intactas la barrera epitelial y la presentan, en contexto de MCH II a linfocitos T CD<sub>4</sub> que se activan y proliferan debido a la liberación de IL-2 y otras citoquinas patrón TH<sub>2</sub>.

Estos linfocitos T CD<sub>4</sub><sup>+</sup> emigran hacia los nódulos linfáticos regionales para presentar el antígeno al linfocito B, que, por acción de la IL-4, IL-5 y IL-13, cambian el isotipo de inmunoglobulina y producen IgE específica frente al antígeno captado. Asimismo, por acción de la IL-2, se inducen tanto linfocitos B de memoria como T CD<sub>45</sub>Ro, también de memoria. Esta primera fase es asintomática.

### SUCESIVOS CONTACTOS CON EL ANTÍGENO

Grandes cantidades de IgE específica producidas se unen a sus receptores de alta afinidad Fcε I en macrófagos, basófilos y mastocitos, tanto en la mucosa intestinal como en otros órganos diana (bronquios y piel) y a receptores de baja afinidad Fcε II en eosinófilos, linfocitos T y plaquetas. Cuando el antígeno penetra de nuevo es captado por esta IgE específica unida a las células antes mencionadas desencadenándose la respuesta alérgica por mediadores como la histamina, prostaglandinas y leucotrienos produciendo dilatación vascular, aumento de la permeabilidad y quimiotaxis sobre todo eosinofílica; en definitiva se produce un foco inflamatorio localizado en el intestino, bronquio o epidermis.

Sucesivos contactos con el mismo antígeno estimulan las células mononucleadas que secretan HRF "Factor liberador de histamina", citoquina que interacciona con moléculas de IgE unidas a basófilos aumentando la liberación de histamina. En estudios *in vitro* se ha asociado el HRF a una mayor hiperreactividad bronquial en asmáticos y a un aumento de reactividad cutánea en pacientes con dermatitis atópica<sup>(3)</sup>.

Entre los síntomas producidos por alergia alimentaria la piel es el órgano de expresión más frecuente manifestándose como urticaria, angioedema y dermatitis atópica, seguido por síntomas gastrointestinales, asma bronquial y rinitis (Tabla 1).

### URTICARIA Y ANGIOEDEMA

La piel es el órgano diana en las reacciones de hipersensibilidad a alimentos. Los síntomas cutáneos son las manifestaciones más frecuentes en la patología alérgica alimentaria, junto con la clínica digestiva<sup>(4-6)</sup>. La clínica cutánea puede presentarse como única manifestación de una reacción alérgica alimentaria o puede formar parte de una reacción generalizada, acompañándose de manifestaciones digestivas, oculares, respiratorias o incluso participando de un *shock* anafiláctico propiamente dicho<sup>(7)</sup>.

Los trastornos alérgicos alimentarios mediados por IgE pueden manifestarse a nivel cutáneo como urticaria y/o angioedema agudos, urticaria aguda de contacto y urticaria crónica. Existen otras manifestaciones clínicas a nivel cutáneo relacionadas con la alergia a alimentos, como la dermatitis de contacto proteica y dermatitis alérgica de contacto de las que no hablaremos en este capítulo al tratarse

TABLA 1. Manifestaciones clínicas producidas por alergia a alimentos

<b>Manifestaciones dermatológicas</b>
Urticaria/ Angioedema
Dermatitis atópica
Urticaria de contacto por proteínas
<b>Manifestaciones gastrointestinales</b>
Síndrome de alergia oral
Vómitos
Diarrea
Dolor abdominal
<b>Reacciones anafilácticas</b>
Choque anafiláctico
Anafilaxia inducida por ejercicio y alimentos
<b>Manifestaciones respiratorias</b>
En el contexto de una anafilaxia
Manifestaciones respiratorias inducidas por alimentos
Manifestaciones respiratorias inducidas por mecanismo de reactividad cruzada

de un mecanismo fisiopatológico distinto<sup>(8-12)</sup>. Asimismo, el papel de la alergia a alimentos en la patogénesis de otras manifestaciones cutáneas, como la dermatitis atópica, es aún controvertido<sup>(6,13,14)</sup>, tema que se desarrolla en el siguiente capítulo.

### Urticaria aguda

La manifestación cutánea más frecuente es la urticaria aguda, que puede ir acompañada o no de angioedema. La urticaria se presenta desde el 30<sup>(4)</sup> hasta el 60% de pacientes alérgicos a alimentos en diferentes series<sup>(5,8)</sup>, siendo en alrededor del 44% de los pacientes manifestación clínica aislada sin acompañarse de afectación de otros órganos<sup>(8)</sup>. A su vez, en la población infantil, la primera causa de urticaria / angioedema de mecanismo IgE mediado son los alimentos<sup>(15)</sup>.

La urticaria aguda se caracteriza por la aparición tras la ingesta del alimento de habones: maculopápulas eritematosas, típicamente pruriginosas, y evanescentes, que desaparecen a la vitropresión. El eritema se produce como consecuencia de la vasodilatación, el edema por aumento de la permeabilidad capilar y el prurito es secundario a la estimulación de receptores específicos locales<sup>(16)</sup>. La urticaria puede presentarse en cualquier localización. El tamaño de las lesiones también puede ser variable y, en ocasiones, tien-

den a la generalización y la confluencia, ocupando una amplia superficie cutánea.

El angioedema puede presentarse aislado o asociado a urticaria, coexistiendo ambos aproximadamente en un 50% de los casos. El angioedema debe considerarse la misma manifestación clínica que la urticaria pero con distinta localización anatomopatológica, ya que afecta a la dermis profunda y al tejido celular subcutáneo. Precisamente al no existir tantas terminaciones nerviosas a dicho nivel, no suele acompañarse de prurito, síntoma principal de la urticaria. Suele afectar con mayor frecuencia a regiones de piel laxa, como los labios, párpados y genitales. La urticaria / angioedema por mecanismo mediado por IgE de etiología alimentaria suele presentarse al poco tiempo de la ingesta del mismo, generalmente en la primera hora, de forma aguda, aunque el tiempo de latencia puede variar desde minutos a varias horas tras la toma. El episodio suele resolverse espontáneamente o mediante la administración de tratamiento sintomático en pocas horas. Los alimentos más frecuentemente implicados en la aparición de urticaria en la población infantil son en primer lugar el huevo y a continuación los frutos secos, seguidos de frutas, leche, legumbres, mariscos y pescados<sup>(5,15,17)</sup>. En los primeros 3 años de vida la leche, el huevo y los pescados son los alérgenos principalmente implicados, mientras que en niños mayores éstos disminuyen en frecuencia a favor de las frutas y frutos secos<sup>(18)</sup>, los alérgenos más prevalentes en la patología alérgica alimentaria del adulto. La mayoría de los alimentos producen indistintamente urticaria y/o angioedema. Eserverri y cols.<sup>(15)</sup> en 1999, en un estudio sobre urticarias mediadas por IgE concluyen que el huevo y el pescado reaccionaron mayoritariamente como urticaria aislada, mientras que en el caso de los frutos secos se observa un predominio de la asociación urticaria-angioedema. Es excepcional la presentación de la alergia alimentaria con clínica aislada de angioedema; sólo en 2 niños en esta serie se presentó dicha clínica aislada, en un caso en relación con la ingesta de cacahuate, y en el otro con pescado blanco. En este estudio, en un 6% de los casos la urticaria formaba parte de un *shock* anafiláctico. El diagnóstico de esta patología se realiza mediante la demostración del mecanismo IgE a través de la prueba cutánea y la detección de IgE específica en suero, y en aquellos casos en los que sea necesario la confirmación diagnóstica se llevará a cabo mediante la provocación oral.

### Urticaria aguda de contacto

La urticaria aguda secundaria al contacto de la piel con el alimento también es una manifestación clínica frecuente. Los alimentos más frecuentemente implicados son pescados, mariscos, frutos secos, frutas y verduras en adultos, y en la población infantil también se incluyen el huevo y la leche. El síndrome de urticaria de contacto fue descrito por primera vez en 1975<sup>(19)</sup>, habiéndose publicado con poste-

rrioridad múltiples casos de urticaria de contacto por alimentos<sup>(20-22)</sup>. Suele presentarse como edema y eritema local en la zona de contacto, a los pocos minutos del mismo, pero en ocasiones los síntomas pueden generalizarse apareciendo urticaria generalizada, síntomas respiratorios e incluso anafilaxia tras el contacto cutáneo con el alimento implicado. En el diagnóstico de la urticaria de contacto, además de la demostración de IgE específica tanto *in vivo* (prueba cutánea) como *in vitro* (serología), resulta de gran utilidad el test de frotamiento con el alimento a estudio<sup>(8)</sup>, prueba que se indicará considerando la clínica que ha presentado el paciente al contacto con el alimento y se realizará con las precauciones oportunas ya que como se ha comentado previamente la clínica puede no limitarse al nivel local y producirse una reacción generalizada tras el contacto cutáneo con el alimento.

### Urticaria crónica

La urticaria crónica es una patología claramente más prevalente entre los adultos que en la población infantil. Hasta en un 80-90% de dicha patología no se llega a un diagnóstico etiológico, y en raras ocasiones éste está relacionado con un alérgeno alimentario<sup>(23-26)</sup>.

A pesar de ello, se han descrito algunos casos de urticaria crónica causada o agravada por alérgenos alimentarios ocultos o por sensibilización a varios alimentos<sup>(27,28)</sup>, casos en los que se ve dificultada la estrategia diagnóstica, cosa que no ocurre con la urticaria aguda, en la que la anamnesis suele orientar claramente hacia el alimento sospechoso.

### REACCIONES GASTROINTESTINALES INMEDIATAS

Entre el amplio abanico de órganos y sistemas a los que puede afectar la alergia alimentaria se encuentra el aparato digestivo<sup>(29)</sup>. La clínica digestiva inmediata, junto con la clínica cutánea, forman el patrón típico de presentación de la alergia alimentaria mediada por IgE<sup>(4,18)</sup>.

Las manifestaciones digestivas no IgE mediadas o con varios mecanismos implicados, como las enterocolitis y las esofagogastroenteropatías eosinofílicas, son motivo de otros capítulos.

Dentro de las manifestaciones digestivas mediadas por IgE se incluyen el síndrome de alergia oral y la anafilaxia gastrointestinal.

### Síndrome de alergia oral

Este síndrome podría considerarse como el equivalente de la urticaria aguda de contacto a nivel orofaríngeo<sup>(30)</sup>. Se trata de una de las expresiones clínicas más frecuentes de la alergia alimentaria IgE mediada<sup>(8)</sup>, siendo en algunas series el síntoma más frecuente. Al contrario de lo que sucede con la alergia a la leche y al huevo, la prevalencia de este síndrome aumenta con la edad, adquiriendo mayor

importancia entre los niños escolares y los adolescentes con respecto a la primera infancia<sup>(18)</sup>. Clínicamente se manifiesta como prurito orofaríngeo, acompañado generalmente de eritema y angioedema perilabial de forma inmediata tras la ingesta. Puede acompañarse de edema lingual e incluso edema de úvula con el consiguiente compromiso respiratorio.

Típicamente es producido por la toma de frutas y vegetales crudos<sup>(31)</sup> en pacientes previamente sensibilizados a pólenes vía respiratoria<sup>(32)</sup>. La base inmunopatológica que explica esta asociación clínica se encuentra en la reactividad cruzada entre antígenos de especies distantes taxonómicamente, que se debe a semejanzas moleculares entre sus epítomos, siendo así reconocidos antígenos distintos por los mismos anticuerpos<sup>(33)</sup>. La primera llamada de atención surgió en los países escandinavos en los años 70, al observar una asociación estadística entre la clínica respiratoria estacional por polen de abedul y síntomas con la ingesta de rosáceas (manzana, melocotón, pera, cereza, albaricoque, ciruela), frutos secos (avellana, almendra, cacahuete), patata y zanahoria<sup>(34,35)</sup>. Desde entonces se han aislado diversas proteínas responsables de la reactividad cruzada del polen de abedul con otros pólenes de mayor relevancia en nuestro medio como árboles, gramíneas y malezas, y también responsables de la reactividad cruzada con alimentos<sup>(36,37)</sup>. En el año 1989 se clona el alérgeno mayor del polen de abedul denominado Bet v1, responsable principal de la reactividad cruzada con otros pólenes y alimentos. Dicho alérgeno es sensible a las proteasas y al pH ácido lo cual explica que produzca únicamente clínica local a nivel orofaríngeo antes de su digestión<sup>(38)</sup>. Las pruebas cutáneas con el alimento en fresco son frecuentemente positivas, pudiendo completar el diagnóstico mediante el resto de técnicas diagnósticas habituales para los trastornos IgE mediados.

### Anafilaxia gastrointestinal

La anafilaxia gastrointestinal aparece típicamente entre pocos minutos y las 2 horas tras la ingesta del alimento. Dentro de dichas manifestaciones se incluyen náuseas, vómitos, dolor abdominal y diarrea<sup>(32)</sup>. La clínica suele resolverse espontáneamente tras el vómito del alimento. No existen grandes diferencias en cuanto a los alérgenos implicados con respecto a lo señalado para la urticaria aguda, siendo de nuevo el huevo, los frutos secos, frutas, leche, legumbres, mariscos y pescados<sup>(5,39)</sup>. Aunque esta clínica puede aparecer de forma aislada en la alergia alimentaria en un 9% de los pacientes según un estudio publicado en 1998<sup>(15)</sup>, habitualmente aparece asociada a clínica a nivel de otros órganos, predominantemente cutánea, aunque también respiratoria, ocular o incluso en el contexto de una anafilaxia<sup>(39)</sup>. Para su diagnóstico se utilizan las mismas pruebas que en el caso de la urticaria aguda al tratarse del mismo mecanismo fisiopatológico.

## ANAFILAXIA INDUCIDA POR ALERGIA ALIMENTARIA

Las reacciones alérgicas graves por alimentos se producen como consecuencia de una súbita y masiva liberación de mediadores de mastocitos y basófilos, inducida por IgE, que actúan sobre sus órganos diana dando como resultado unas manifestaciones clínicas que ponen en peligro la vida.

El primer caso documentado en la bibliografía de una reacción mortal por alimentos fue descrito por von Starck en 1926<sup>(40)</sup> en un niño de 17 meses de edad tras la ingestión de un puré de zanahorias y guisantes a los que estaba sensibilizado. En numerosos estudios realizados en pacientes atendidos en servicios de urgencias, se ha encontrado que las reacciones por alimentos son una de las primeras causas de anafilaxia en pacientes no hospitalizados, con frecuencias que oscilan del 33 al 57%<sup>(41,42)</sup>.

Aunque cualquier alimento puede provocar una reacción alérgica, ciertos alimentos han sido citados más frecuentemente como una causa de anafilaxia grave o mortal, como cacahuets<sup>(43,44)</sup>, nueces<sup>(45)</sup> y mariscos<sup>(46)</sup>, ocupando un segundo lugar, leche<sup>(43,45)</sup>, huevo<sup>(45)</sup>, pescado<sup>(46)</sup> y otros. Existen algunos factores de riesgo que hacen que sean más frecuentes las reacciones anafilácticas, además del alimento, como la presencia de asma bronquial previa ya que en numerosos trabajos se describe como causa de muerte espasmo bronquial grave refractario al tratamiento. También la incapacidad para reconocer la gravedad de las reacciones por negación de los síntomas o por presentación "atípica" así como tratamientos inadecuados; en estudios retrospectivos<sup>(47,48)</sup> realizados en pacientes atendidos por anafilaxia en servicios de urgencias hospitalarios, destaca la escasa utilización de adrenalina por los médicos que emplean habitualmente corticoides y antihistamínicos.

Por otra parte, se ha descrito<sup>(49)</sup> ingestión inadvertida de alérgenos ocultos en muchas reacciones graves y mortales, los pacientes habían experimentado reacciones anteriormente con el alimento responsable y conocían su sensibilización, pero la ingestión se produjo accidentalmente, al formar parte en alimentos procesados (caramelos, galletas, pasteles, salsas, etc.) que no lo indicaban en su composición. Yunginger y cols.<sup>(50)</sup> describieron cinco reacciones mortales por cacahute y demostraron su presencia en alimentos comerciales tratados con colorantes, desaborizados y resaborizados para simular otros frutos secos, como nueces y almendras, etc.

Los síntomas pueden aparecer de segundos a pocas horas después de la ingestión del alimento, en la mayoría de los casos en la primera hora. Las manifestaciones son las clásicas de las reacciones de hipersensibilidad inmediata, con participación variable de la piel (prurito, urticaria, angioedema), gastrointestinal (náuseas, vómitos, dolor, diarrea), respiratoria (nasal, laríngea, pulmonar) y cardiovascular (hipotensión, síncope, arritmias). A menudo las manifestaciones clínicas

iniciales afectan a la orofaringe (edema y prurito de labios, mucosa oral, paladar o faringe) o la piel (prurito palmo-plantar). Sin embargo, la ausencia de síntomas cutáneos no excluye en modo alguno la anafilaxia<sup>(51)</sup>. En otros casos, la primera y única manifestación puede ser la pérdida de conciencia. Varios trabajos coinciden en señalar el claro predominio de los síntomas respiratorios en las reacciones mortales por alimentos, como se indica en otro apartado.

En cuanto a las provocaciones específicas resulta fundamental extremar las precauciones. Siempre debe ser realizado en el medio hospitalario, por profesionales experimentados y con el equipo necesario para tratar inmediatamente las reacciones. Se debe comenzar por los alimentos menos probables o los menos sensibilizantes, la dosis inicial y los incrementos siguientes deben ser menores y el intervalo entre dosis y el tiempo de observación posterior, mayores. En cualquier caso, la participación de dos o más órganos en una reacción alérgica debe poner al médico en alerta para actuar de forma inmediata.

### Anafilaxia inducida por ejercicio y alimentos

Este síndrome de patogénesis incierta se basa en pacientes que presentan sintomatología intensa (urticaria generalizada, angioedema, broncoespasmo y choque anafiláctico), durante la realización de ejercicio relacionado con la ingesta previa de algún alimento al que esté sensibilizado pero que sin embargo tolera en reposo. Los estudios alérgicos, tanto *prick* como IgE específica son positivos e indican sensibilización alérgica pero las provocaciones orales son negativas si se realizan en reposo.

La mayoría de los pacientes que presentan este síndrome son niñas mayores o adolescentes y los alimentos implicados más frecuentemente son los cereales, gliadinas del gluten<sup>(52,53)</sup> y mucho más inusual frutos secos, apio y plátano. La reacción ocurre entre 2 y 4 horas tras la ingesta del alimento implicado cuando realiza ejercicio.

## MANIFESTACIONES RESPIRATORIAS DE ALERGIA ALIMENTARIA

La sintomatología respiratoria producida por la ingestión o inhalación de alimentos es mucho menos frecuente que la clínica dermatológica y usualmente se asocia a cuadro generalizado de anafilaxia. Es difícil estimar la incidencia ya que existen importantes discordancias entre la percepción del paciente y los resultados en las provocaciones específicas a doble ciego. La incidencia de sintomatología respiratoria inducida por alergia a alimentos, según Onorato y Nekam<sup>(54,55)</sup>, se estima entre un 2 y 8% en niños que previamente presentaban asma bronquial.

Se pueden considerar varias formas en la presentación de alergia alimentaria:

- Reacciones respiratorias producidas por alimentos en el contexto de una anafilaxia.

- Rinitis y asma bronquial inducido por alimentos propiamente dichos.
- Asma bronquial inducida por alimentos mediante un mecanismo de reactividad cruzada.

#### Sintomatología respiratoria producida por alimentos en el contexto de una anafilaxia

Los alimentos más frecuentemente implicados en reacciones anafilácticas con intervención de la vía aérea<sup>(56,57)</sup> son las proteínas de leche de vaca, huevo, frutos secos, soja y pescado.

En general la participación de la vía aérea en reacciones anafilácticas en forma de broncoespasmo o angioedema de la vía aérea superior condiciona un pronóstico grave como se ha explicado anteriormente. La sintomatología incluye prurito orofaríngeo, sensación de cuerpo extraño, estridor, afonía, tos, disnea y sibilancias<sup>(58,59)</sup>.

Sicherer y cols.<sup>(60)</sup> en un estudio con 5.149 pacientes, la mayoría niños, observan que un 42 y un 56% de los pacientes alérgicos a cacahuete y a nuez, respectivamente, presentaron síntomas como disnea, sibilancias y rinitis tras la provocación oral. Más del 50% de las reacciones registradas intervenía más de un órgano y la presencia de asma era de un 33% en las reacciones más graves. Otro estudio<sup>(61)</sup> con 122 niños atópicos alérgicos a frutos secos confirman estos resultados, con un 52% de sintomatología de vías respiratorias inferiores como parte de una anafilaxia.

En resumen, la presencia de sintomatología respiratoria en el contexto de un *shock* anafiláctico es indicador de reacción grave e incluso fatal y debe hacernos actuar de forma inmediata. Asimismo, la presencia previa de asma bronquial en un niño con alergia alimentaria hace más probable la participación de la vía aérea inferior si se llegara a producir una anafilaxia por alimentos por lo que, a la hora de indicar provocaciones específicas a alimentos en niños asmáticos, es necesario extremar las precauciones y realizarlas siempre en un entorno adecuado con los medios adecuados.

#### Rinitis y asma bronquial inducidos por sensibilización a los alimentos

Los alérgenos que más frecuentemente se han implicado son el huevo, la leche de vaca y los frutos secos. En un estudio realizado en el *National Jewish Center for Immunology and National Medicine*<sup>(62)</sup> en 279 niños, documentan un 24% de crisis de espasmo bronquial la provocación oral, siendo los alimentos más implicados cacahuete, leche de vaca, huevo y nueces, respectivamente.

La rinitis es un síntoma que raramente aparece aislado en las provocaciones orales a alimentos. Asimismo, también es un síntoma poco documentado y quizás infraestimado; en un estudio de James y cols.<sup>(63)</sup> se estima que hasta en un 70% de los síntomas respiratorios correspondían a ri-

nitis en provocaciones orales a alimentos. Típicamente suele acompañarse de otros síntomas como cutáneos y GI, y raramente aparece aislada.

Al igual que la rinitis el asma bronquial aislado no suele ser frecuente como síntoma único de alergia alimentaria. En un estudio<sup>(64)</sup> con 300 pacientes asmáticos con edades entre los 7 meses y 80 años existían un 12% de pacientes con historia clínica de alergia alimentaria. Sólo un 2% de los pacientes presentaron asma bronquial en la provocación oral y todos ellos eran niños de 4 a 17 años.

Oehling y cols.<sup>(65)</sup> publican un 8,5% de broncoespasmos inducidos por alimentos en niños que previamente presentaban asma y alergia alimentaria. Estos estudios concluyen que presentar previamente asma bronquial constituye un factor de riesgo para la exacerbación de esta sintomatología como respuesta a una hipersensibilidad alimentaria y que esta asociación tanto más frecuente cuanto menos edad presenta el niño.

Algunos autores<sup>(41,42)</sup> estiman que la presencia de asma inducida por alimentos es del 2-8% en niños sanos mientras que se estima en un 17% para niños atópicos. En este sentido la presencia de dermatitis atópica también es un factor de riesgo para presentar síntomas respiratorios como respuesta a sensibilizaciones alimentarias, Businco y cols.<sup>(66)</sup> evalúan a 42 niños (edades entre 10 y 76 meses) con Dermatitis atópica y alergia a proteínas de leche de vaca. El 27% de los niños presentaron broncoespasmos como respuesta a la provocación oral. Hill<sup>(67)</sup> confirma estos resultados mostrando una serie de 100 niños (media de edad 16 meses) con historia clínica de reacción adversa a proteínas de leche de vaca en los que, en la provocación oral, el 27% presentaron anafilaxia, el 53% sintomatología digestiva no IgE mediada y el 20% restante presentó broncoespasmos. Todos los niños de este último grupo tenían dermatitis atópica.

En resumen, estos estudios sugieren que la sintomatología respiratoria como respuesta a una sensibilización alimentaria es mucho más frecuente en niños que presentan previamente asma bronquial y dermatitis atópica.

En este apartado no podemos olvidar la sintomatología respiratoria producida por la inhalación de alérgenos alimentarios a los que el niño está sensibilizado. Este campo está ampliamente estudiado en los casos de las exposiciones profesionales como el asma del panadero, trabajadores del café, té, en la industria de las especias, del pescado, embutidos, etc., siendo la lista de alérgenos muy amplia; sin embargo en la infancia, debido a que son exposiciones la mayoría accidentales y ocasionales, no son tan frecuentes. Los alimentos implicados con más frecuencia son el pescado y el cacahuete, siendo este último muy usual en Estados Unidos aunque también existen en la literatura casos sobre la inhalación de vapores de patata<sup>(68)</sup>, judías verdes<sup>(69)</sup>, leche<sup>(70)</sup>, huevo aerosolizado<sup>(71)</sup>, etc.

En un estudio de Crespo y cols.<sup>(72)</sup>, se expusieron a 21 niños alérgicos a pescado a la inhalación de vapores de cocción de los mismos presentando 9 de éstos rinitis y 3 broncoespasmo y síntomas cutáneos. Se han publicado estudios sobre la exposición a aditivos alimentarios, aunque mucho más infrecuente en la etapa infantil. En la literatura existen trabajos de sobre el glutamato monosódico (MSG)<sup>(73)</sup>, la tartracina, el rojo cochinilla (E-120)<sup>(74)</sup> y los sulfitos<sup>(75)</sup> entre otros, como responsables de broncoespasmos agudos en pacientes alérgicos a los mismos tras su ingesta o inhalación.

#### Sintomatología respiratoria inducida por mecanismos de reactividad cruzada

La reactividad cruzada expresa el desarrollo de síntomas como consecuencia de la presencia de IgE específica a una fuente proteica sin que haya existido contacto previo con la misma. En general la reactividad cruzada depende de algunos factores:

1. La respuesta inmune, tipo e intensidad de exposición a la fuente alérgica y
2. La naturaleza del alérgeno. Por lo general, es necesaria una similitud secuencial superior al 70% entre las proteínas responsables de la reactividad cruzada que proceden de fuentes alérgicas diferentes<sup>(76)</sup>. El banco de datos del sub-comité de nomenclatura alérgica de la Unión Internacional de Sociedades de Inmunología tiene registradas hasta el momento más de 400 alérgenos y más de 200 isoformas de los mismos<sup>(77)</sup>. La mayor parte de estos alérgenos pueden ser agrupados en una serie de familias de proteínas que, independientemente de la fuente que procedan, comparten una notable similitud estructural. Así, por ejemplo, las profilinas, tropomiosinas, parvalbúminas, etc., tienen gran similitud estructural sea cual sea la fuente de la que procedan, lo que explica los fenómenos de reactividad cruzada entre fuentes alérgicas de muy distinto origen.

Estos síndromes se dan fundamentalmente en el adolescente y en el adulto joven. Uno de los más ilustrativos e interesantes es el síndrome ave-huevo que fue descrito por primera vez por De Maat-Bleeker<sup>(78)</sup> en una mujer con alergia alimentaria a la yema de huevo que desarrolló asma y rinitis cuando se exponía a la inhalación de plumas de aves. Posteriormente, Añibarro y cols.<sup>(79)</sup> describe un paciente de 8 años que presentaba asma por inhalación de plumas y otros antígenos de pájaros; posteriormente presentó alergia alimentaria a huevo. Los síntomas de alergia a huevo aparecieron a los 6 años predominando los síntomas respiratorios y digestivos sobre los cutáneos y la sensibilización a la yema era más intensa que la clara. Recientemente Quirce y cols.<sup>(80)</sup> demuestran la similitud, y por tanto la reactividad cruzada, entre la  $\alpha$ -Livetina (presente en la yema de huevo) y la albúmina sérica de pollo (Gal d5), excretada en parte por la piel y presente en las plumas de las aves.

Existen otros síndromes en los que se combina alergia a alérgenos inhalantes y alimentarios con gran similitud estructural, así se identifican alérgenos muy similares entre diferentes albúminas séricas lo que condiciona asma bronquial por exposición a animales como gatos y alergia alimentaria por ingesta de carne de cerdo estableciéndose el síndrome gato-cerdo<sup>(81)</sup>. Similar fisiopatología presenta el síndrome perro-vaca<sup>(82)</sup>. Existen otros muchos síndromes que condicionan reactividad cruzada y, sobre todo, expresan sintomatología digestiva como Síndrome de alergia oral por asociaciones pólenes-frutas, látex-frutas, ácaros-marisco, etc., y que será explicado dentro de otro apartado.

#### AGRADECIMIENTOS

Este trabajo ha sido parcialmente financiado por el Instituto de Salud Carlos III, beca FIS: evaluación de las pruebas de diagnóstico en la alergia a proteínas de huevo en la población infantil PI 020973.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Molkhou P. Food Allergies. Present and future problems. Bruxelles. UCB 2000 (5): 16-23.
2. Heyman M, Darmon N, Dupont C, et al. Mononuclear cells from infants allergic to cow's milk secrete tumor necrosis factor  $\alpha$ , altering intestinal function. *Gastroenterology* 1994; 106: 1514-23.
3. Sampson HA, Broadbent KR, Bernhisel-Broadbent J. Spontaneous release of histamine from basophils and histamine releasing factor in patients with atopic dermatitis and food hypersensitivity. *NEJM* 1989 (321): 228-232.
4. Pénard-Morand C, Raheison C, Kopferschmitt C, Caillaud D, Lavaud F, Charpin D, et al. Prevalence of food allergy and its relationship to asthma and allergic rhinitis in schoolchildren. *Allergy* 2005; 60: 1165-71.
5. Rancé F, Kanny G, Dutau G, Moneret-Vautrin DA. Food hypersensitivity in children: Clinical aspects and distribution of allergens. *Pediatr Allergy Immunol* 1999; 10: 33-8.
6. Burks AW. Skin manifestations of food allergy. *Pediatrics* 2003; 111: 1617-24.
7. Crespo JF, Martín Esteban M, Blanco G, Pascual C. Food allergy, a clinical and epidemiological study. *Allergy Clin Immunol* 1992; 89: 192.
8. Wüthrich B. Food induced cutaneous adverse reactions. *Allergy* 1998; 53 (Suppl 46): 131-5.
9. Lahti A, Maibach HI. Immediate contact reactions: contact urticaria syndrome. *Semin Dermatol* 1987; 6: 313-20.
10. Amin S, Tanglertsampan C, Maibach HI. Contact urticaria syndrome: 1997. *Am J Contact Dermatitis* 1997; 8: 15-9.
11. Fisher AA. Allergic "protein" contact dermatitis due to foods. *Cutis* 1975; 16: 793-6.
12. Hafner J, Riess CE, Wüthrich B. Protein contact dermatitis from paprika in a cook. *Contact Dermatitis* 1992; 26: 51.
13. Burks W, Mallory SB, Williams LW, Shirrell MA. Contact dermatitis: clinical relevance of food hypersensitivity reactions. *J Pediatr* 1988; 113: 447-51.

14. Sampson HA. The role of food allergy and mediator release in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 81: 635-45.
15. Eserverri JL, Cozzo M, Castillo M, Marin A. Round table: Immunological urticaria mediated by IgE. *Allergol Immunopathol* 1999; 27: 104-11.
16. Mathews KP. Urticaria and angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 1983; 72: 1-14.
17. García BE, Gómez B, Arroabarren E, Garrido S, Lasa E, Anda M. La alergia alimentaria en el siglo XXI. *Anales CF Navarra* 2003; 26 (2).
18. Roehr C, Edenharter G, Reimann S, Ehlers I, Worm M, Zuberbier T, et al. Food allergy and non-allergic food hypersensitivity in children and adolescents. *Clin Exp Allergy* 2004; 34: 1534-41.
19. Maibach HI, Jonson HL. Contact urticaria syndrome: contact urticaria to diethyltoluamide (immediate hypersensitivity). *Arch Dermatol* 1975; 111: 726-30.
20. Yamakawa Y, Ohsuna H, Aihara M, Tsubaki K, Ikezawa Z. Contact urticaria from rice. *Contact Dermatitis* 2001; 44: 91-3.
21. Porcel S, León F, Cumplido J, Cuevas M, Guimaraens D, Conde-Salazar L. Contact urticaria caused by heat-sensitive raw fish allergens. *Contact Dermatitis* 2001; 45: 139-42.
22. Cristaudo A, Simonato B, Pasini G, De Rocco M, Curioni A, Giannattasio M. Contact urticaria and protein contact dermatitis from corn in a patient with serum IgE specific for a salt-soluble corn protein of low molecular weight. *Contact Dermatitis* 2004; 51: 84-7.
23. Champion RH, Robert SOB, Carpenter RG, Roger JH. Urticaria and angio-oedema. A review of 554 patients. *Br J Dermatol* 1969; 81: 588-97.
24. Monroe EW, Jones HE. Urticaria. An updated review. *Arch Dermatol*. 1977; 113: 80-90.
25. Sehgal VN, Rege VL. An interrogative study of 158 urticaria patients. *Ann Allergy* 1973; 31: 279-83.
26. Nizami RM, Baboo MT. Office management of patients with urticaria. An analysis of 215 patients. *Ann Allergy* 1974; 33: 78-85.
27. Kushimoto H, Aoki T. Masked type I wheat allergy. *Arch Dermatol* 1985; 121: 355-60.
28. Stöger P, Wüthrich B. Type I allergy to cow milk proteins in adults. A retrospective study of 34 adult milk- and cheese-allergic patients. *Int Arch Allergy Immunol* 1993; 102: 399-407.
29. Crowe SE, Perdue MH. Gastrointestinal food hypersensitivity: basic mechanisms of pathophysiology. *Gastroenterology* 1992; 103: 1075-9.
30. Ortolani C, Ispano M, Pastorello E, Bigi A, Ansaloni R. The oral allergy syndrome. *Ann Allergy* 1988; 61: 47-52.
31. Sicherer SH. Clinical aspects of gastrointestinal food allergy in childhood. *Pediatrics* 2003; 111: 1609-16.
32. Vuitton DA. Allergic crossreactions. *Clin Rev Allergy Immunol* 1997; 15: 367-74.
33. Eriksson NE. Food hypersensitivity reported by patients with asthma and hay fever. *Allergy* 1978; 33: 189-96.
34. Eriksson NE, Formgren H, Svenonius E. Food hypersensitivity in patients with pollen allergy. *Allergy* 1982; 37: 437-43.
35. Breiteneder H, Pettenburger K, Bito A, Kraft D, Rumpold H, Scheiner O, Breitenbach M. The gene coding for the mayor birch pollen allergen., Bet v 1, is highly homologous to a pea disease resistance response gen. *EMBO J* 1989; 8: 1935-8.
36. Valenta R, Duchène M, Pettenburger K, Sillaber C, Valent P, Bettelheim P, et al. Identification of profiling as a novel pollen allergen: IgE autoreactivity in sensitized individuals. *Science* 1991; 253: 557-60.
37. Fernández-Rivas M. Síndrome de alergia a polen de abedul y alimentos. En: Cisteró A, Enrique E, eds. *Reactividad cruzada en alergia a alimentos*. España: Mra ediciones; 2004. p. 105-11.
38. Sampson HA. Food allergy – accurately identifying clinical reactivity. *Allergy* 2005; 60 (Suppl. 79): 19-24.
39. Von Starck. Primäre spezifische allergic und idiosynkratischer schock. *Monatsschr Kinderheilkd* 1926; 32: 119-27.
40. Weiler JM. Anaphylaxis in the general population: A frequent and occasionally fatal disorder that is underrecognized. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104 (2 Pt 1): 271.
41. Marguet C, Couderc L, Blanc T, Amar R, Leloet C, Feray D, et al. Anaphylaxis in children and adolescents: apropos of 44 patients aged 2 months to 15 years. *Arch Pediatr* 1999; 6 Suppl 1: 72S-78S.
42. Kemp SF, Lockey RF, Wolf BL, Lieberman P. Anaphylaxis. A review of 266 cases. *Arch Intern Med* 1995; 156: 1749-54.
43. Pumphrey RS, Stanworth SJ. The clinical spectrum of anaphylaxis in north-west England. *Clin Exp Allergy* 1996; 26: 1264-70.
44. Sampson HA, Mendelson L, Rosen JP. Fatal and near-fatal anaphylactic reactions to food in children and adolescents. *N Engl J Med* 1992; 327: 380-4.
45. Pumphrey RS. Lessons for management of anaphylaxis from a study of fatal reactions. *Clin and Experimental Allergy* 2000; 30: 1144-50.
46. Dibs SD, Baker MD. Anaphylaxis in children: a 5-year experience. *Pediatrics* 1997; 99: E7.
47. Schwartz HJ. Acute Allergic disease in a hospital emergency room: a retrospective evaluation of one year's experience. *Allergy Proc* 1995; 16: 247-50.
48. Nordlee, Atkins, Bush R. Anaphylaxis from undeclared walnut in commercially processed cookies. *J Allergy Clin Immunol* 1993; 91: 152.
49. Yunginger JW, Squillace DL, Jones RT, Helm RM. Fatal anaphylactic reactions induced by peanuts. *Allergy Proc* 1989; 10: 249-53.
50. Moneret-Vautrin DA, Rance F, Kanny G, Olsewski A, Gueant JL, Dutau G, et al. Food allergy to peanuts in France-evaluation of 142 observations. *Clin Exp Allergy* 1998; 28: 1113-39.
51. Escudero C. Carnicero con asma ocupacional. *Sesiones interhospitalarias*, Ed Luzán 5, Astra 2001; 11: 161-70.
52. Palosuo K, Alenius H, Varjonen E, Kalkkinen N, Reunala T. Rye gamma-70 and gamma-35 secalins and barley gamma-3 hordein cross-react with omega-5 gliadin, a major allergen in wheat- dependent, exercise- induced anaphylaxis. *Clin Exp Allergy* 2001; 31: 466-73.
53. Mesa del Castillo M, Martínez Cócera C, Vázquez L, Caballero ML, Moneo I. IgE binding to pepsin digested water soluble and insoluble wheat proteins. *Allergy* 2004; 59: 1229-32.

54. Onorato J, Merland N, Terral C, et al. Placebo-controlled double-blind food challenges in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1986; 78: 1139-46.
55. Nekam KL. Nutritional triggers in asthma. *Acta Microbiol Immunol Hung* 1998; 45: 113-7.
56. Bock SA, Atkins FM. Patterns of food hypersensitivity during sixteen years of double blind placebo controlled oral food challenges. *J Pediatr* 1990; 117: 561-7.
57. Burks AW, James JM, Hiegel A, et al. Atopic dermatitis and food hypersensitivity reaction. *J Pediatr* 1998; 132: 132-6.
58. James JM. Anaphylactic reactions to foods. *Immunol Allergy Clin N Am* 2001; 21: 653-67.
59. Sampson HA, Mendelson L, Rosen JP. Fatal and near-fatal food anaphylaxis in children. *N Engl J Med* 1992; 327: 380-4.
60. Sicherer SH, Furlong TJ, Muñoz-Furlong A, Burks WA, Sampson HA. A voluntary registry for peanuts and tree nut allergy: characteristics of the first 5149 registrants. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: 128-32.
61. Sicherer SH, Burks WA, Sampson HA. Clinical features of acute allergic reactions to peanut and tree nuts in children. *Pediatr* 1998; 102: 1626-9.
62. Bock SA. Respiratory reactions induced by food challenges in children with pulmonary disease. *Pediatr Allergy Immunol* 1992; 3: 188-94.
63. James JM, Bernhisel-Broadbent J, Sampson HA. Respiratory reactions provoked by double-blind food challenges in children. *Am J Respir Crit Med Care* 1994; 149: 59-64.
64. Rubio S, Buendía E, García JJ, et al. Factores epidemiológicos clínicos y socioeconómicos de las enfermedades alérgicas en España. *Alergológica*. Madrid: SEAIC 1995; (8): 165-84.
65. Oehling A, Baena Cagnani CE. Food allergy and child asthma. *Allergol Immunopathol* 1980; 8: 7-14.
66. Businco L, Falconieri P, Giampietro P, et al. Food allergy and asthma. *Pediatr Pulmonary Suppl* 1995; 11: 59-60.
67. Hill DJ, Firer MA, Shelton MJ, et al. Manifestation of milk allergy in infancy: clinical and immunological findings. *J Pediatr* 1986; 109: 270-6.
68. Castells MC, Pascual C, Esteban MM, et al. Allergy to white potato. *J Allergy Clin Immunol* 1986; 78: 1110-4.
69. Igea JM, Fernández M, Quirce S, et al. Green bean hypersensitivity: an occupational allergy in a homemaker. *J Allergy Clin Immunol* 1994; 94: 33-5.
70. Rossi GL, Corsico A, Moscato G. Occupational asthma caused by milk proteins: reports on a case. *J Allergy Clin Immunol* 1994; 93: 799-801.
71. Edwards JH, McConnochie K, Trotman DM, et al. Allergy to inhaled egg material. *Clin Allergy* 1983; 13: 427-32.
72. Crespo JF, Pascual C, Domínguez C, et al. Allergic reactions associated with airborne fish particles in IgE-mediated fish hypersensitive patients. *Allergy* 1995; 50: 257-61.
73. Yang WH, Drouin MA, Herbert M, et al. The monosodium glutamate symptom complex: assessment in a double-blind, placebo controlled, randomized study. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 99: 757-62.
74. Escudero C. Carnicero con asma ocupacional. *Sesiones Interhospitalarias*. Ed Luzán 5 Astra. 2001; 11: 161-70.
75. Di Lorenzo G, Pacor ML, Vignola AM, Profita M, Esposito-Pellitteri M, Biasi D, et al. Urinary metabolites of histamine and leukotrienes before and after placebo-controlled challenge with ASA and food additives in chronic urticaria patients. *Allergy* 2002; 57: 1180-6.
76. Aalberse RC. Structural biology of allergens. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106: 228-38.
77. International Union of Immunological Societies, Allergen Nomenclature Sub. Committee. Allergen Nomenclature. En: <http://www.allergen.org/>;2004.
78. De Maat-Bleeker F, Van Dijk AG, Berrens L. Allergy to egg yolk possibly induced by sensibilization to bird serum antigens. *Ann Allergy* 1985; 55: 245-8.
79. Añibarro B, García-Ara MC, Ojeda JA. Bird-Egg syndrome in childhood. *J Allergy Clin Immunol* 1993; 92: 628-30.
80. Quirce S, Marañón F, Umpierrez A, de las Heras M, Fernández-Caldas E, Sastre J. Chicken serum albumin (Gal d5) is a partially heat-labile inhalant and food allergen implicated in the bird-egg syndrome. *Allergy* 2001; 56: 754-62.
81. Drouet M, Boutet S, Lauret MG, Chene J, Bonneau JC, Le Sellin J, et al. The pork-cat syndrome or crossed allergy between pork meat and cat epithelia. *Allerg Immunol (Paris)* 1994; 26: 166-8, 171-2.
82. Palacios Benito R, Álvarez-Lovel MC, Martínez-Cócera C, del Castillo Payá MM, Romanillos RA. Allergy to meat. *Allergy* 2002; 57: 858-9.



# Hipersensibilidad a alimentos y dermatitis atópica

F. Martín-Muñoz<sup>1</sup>, A. Padial Vilchez<sup>3</sup>, R. Lucas<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Alergia. <sup>2</sup>Servicio Dermatología. Hospital Universitario La Paz. Madrid.

<sup>3</sup>Servicio de Alergia. Hospital Severo Ochoa. Leganés (Madrid)

## RESUMEN

Las enfermedades atópicas aparecen en la primera década de la vida y están directamente ligadas a la maduración del sistema inmune. La dermatitis atópica (DA) es la primera manifestación de estas enfermedades en el individuo atópico, es frecuente en la infancia y alcanza su prevalencia más alta durante los tres primeros años de vida. Se trata de una enfermedad en aumento que ha duplicado su prevalencia en las tres últimas décadas en los países industrializados. Aunque el eccema se suele considerar un problema menor, distintas investigaciones demuestran que puede causar importantes alteraciones en la vida de los niños y suponer un coste nada despreciable para las familias y los sistemas de salud.

Un tercio de los niños con DA tienen IgE específica para algún alimento y otros muestran pruebas del parche positivas frente a estos alérgenos. Muchos padres y pediatras asumen que la sensibilización a alimentos es la causa del eccema, un enfoque que impide un apropiado tratamiento de la piel y tiene consecuencias negativas que incluyen pruebas innecesarias, carencias nutricionales y costes económicos. La cuestión es si la IgE específica o las pruebas del parche positivas frente a alimentos tienen un papel etiológico en la aparición del eccema. Cuando estas pruebas son negativas tienen un alto valor predictivo, descartando a los alimentos como alérgenos sospechosos. Sin embargo, las pruebas positivas a menudo no se correlacionan con síntomas clínicos. El efecto causal de cada uno de estos alimentos en el desarrollo del eccema debe ser comprobado mediante prueba de provocación controlada y dieta de eliminación. La evitación de los alimentos implicados en las pruebas de provocación controlada debe conducir a una mejoría clínica.

En este artículo se revisan la patogénesis y el tratamiento de la dermatitis atópica y se concluye la participación etiológica de la alergia a alimentos debe ser comprobada mediante pruebas de provocación controlada en cada paciente antes de instaurar una dieta de eliminación prolongada.

**Palabras Clave:** Dermatitis atópica; Alergia alimentos; Diagnóstico; Tratamiento

## ABSTRACT

Atopic diseases appear in the first decade of life and are directly linked to the maturation of the immune system. Atopic dermatitis (AD) is usually the first manifestation, with the highest prevalence during the first 3 years. Prevalence of this disease has increased by two to three-fold during the past three decades in industrialised countries. While eczema is often seen to be a minor problem, research has shown that it can cause considerable disruption to the lives of children and their career, and can incur significant cost for the family and the healthcare system.

Roughly one third of children with AD have specific food IgE and some researches detect positive patch tests with these allergens. Most parents and paediatricians assume foods also cause the eczema, a focus that diverts proper skin therapy and has negative outcomes including nutritional deficiency, costly referrals, and unnecessary testing. The question is whether specific food IgE or positive patch tests are of pathogenic importance in the causation of lesions of atopic eczema. Negative skin prick or patch tests or serum allergen specific IgE have a high predictive value for ruling out suspected allergens. However, positive tests often do not correlate with clinical symptoms and should be confirmed with controlled food challenges and elimination diets. Avoidance of foods implicated in controlled challenges should result in clinical improvement.

We review the pathogenesis and treatment of AD and conclude that the etiologically participation of food allergy

*Correspondencia:* Dra. F. Martín-Muñoz. Servicio de Alergia. Hospital Universitario La Paz. Madrid  
e-mail: fmartin2004@tiscali.es

*Recibido:* Septiembre 2005

REV ESP PEDIATR 2006;62(1):37-46

could be confirmed in each patient with an adequate food challenge test before beginning a diet.

**Key Words:** Atopic dermatitis; Food allergy; Diagnosis; Treatment.

La dermatitis atópica (DA) es un trastorno inflamatorio de la piel que se caracteriza inicialmente por sequedad y prurito intenso, que lleva al rascamiento dando lugar a eccematización, sobreinfección y liquenificación. Se trata de un proceso crónico intermitente que cursa en brotes, con una importante repercusión en la calidad de vida de los pacientes. Tiene una alta prevalencia en nuestro medio, más de un 10% de la población padece eccema atópico, con un claro aumento en los últimos años<sup>(1)</sup>.

La definición de DA es sumamente difícil e imprecisa, engloba todas aquellas manifestaciones cutáneas ó dermatológicas que se producen a lo largo de la vida de pacientes afectados de atopia. Estas manifestaciones son sumamente polimorfas y variadas (eccema agudo, liquenificación, xerosis, signos de rascado, pitiriasis alba...) pero, normalmente son bastante monomorfas en la historia de cada individuo.

La DA suele ser la primera manifestación en el tiempo de la constitución atópica. El eccema suele iniciarse durante la infancia, más del 80% de los casos en el primer año de vida y normalmente a partir del tercer mes. Esto hace que a veces se sobreestime la posibilidad de alergia a alimentos como causa etiológica, en especial a las proteínas de leche de vaca en lactantes, ya que el primer brote suele coincidir con el destete por la incorporación de la madre a su trabajo. En el 95% de los casos comienza antes de los 5 años, pero ocasionalmente puede tener su debut en el paciente adulto e incluso en el anciano<sup>(2)</sup>. Es por tanto una enfermedad eminentemente infantil, pocos casos (10-15%) sobrepasan la pubertad y llegan hasta la edad adulta<sup>(3)</sup>, pero estos casos suelen ser de difícil manejo y en ocasiones ocasionan invalidez. La enfermedad tiene un cuadro clínico típico con tres fases diferenciadas que suelen sucederse de forma natural desde el nacimiento hasta la edad adulta separadas por periodos libres de síntomas; en ocasiones pueden solaparse o pueden faltar fases en un individuo. Hipotéticamente, la dermatitis atópica podría ser considerada un error genético de la maduración de los epitelios<sup>(4)</sup>; de hecho, las alteraciones inmunológicas típicas de la atopia, suelen corregirse durante el crecimiento.

#### ETIOPATOGENIA DE LA DERMATITIS ATÓPICA

En el último siglo se han sucedido varias teorías etiopatogénicas sobre la enfermedad. Se trata de una enfermedad hereditaria con una penetrancia inferior al 50% que se ha hecho más frecuente en la última generación y que, con fre-

cuencia, afecta a pacientes que padecen otras enfermedades atópicas. La constitución atópica es un trastorno hereditario poligénico y multifactorial. La existencia de casos de gemelos monocigotos discordantes sugiere que la enfermedad está condicionada por factores exógenos.

La atopia puede definirse como la expresión de determinadas características genéticas que condicionan en algunas familias el desarrollo de procesos de hipersensibilidad mediados por IgE frente a sustancias ambientales, dando lugar a una respuesta inflamatoria específica tras la exposición antigénica que puede afectar a distintos órganos y que se acompaña de una reactividad inespecífica de los mismos.

Algunos investigadores han propuesto dividir la dermatitis atópica en dos formas distintas:

1. La forma extrínseca, que afecta a pacientes con alergia respiratoria o alimenticia. El 70% de los pacientes con DA pertenecen a esta forma.

2. La forma intrínseca, que no se acompaña de otros procesos atópicos (30%).

Se considera que la alteración de la permeabilidad cutánea y la función barrera junto con las especiales características inmunológicas y patológicas de la inflamación son los factores responsables del eccema.

El infiltrado inflamatorio del eccema atópico está constituido predominantemente por linfocitos T CD4+, con un índice CD4/CD8 de 7:1. Los mastocitos y estos linfocitos T, que segregan linfocinas Th2 (IL4, IL5, IL13) son responsables de la inflamación cutánea, de la eosinofilia y de la elevación de la IgE<sup>(2)</sup>. Las citocinas Th2 incrementan el desarrollo de células T e inducen la producción de quimocinas como la eotaxina por varios tipos celulares, incluidos los queratinocitos, los fibroblastos y las células endoteliales.

La inflamación prolongada de la piel da lugar a hiperqueratosis epidérmica, fibrosis dérmica y liquenificación. Pero, además, en la DA también hay una respuesta inflamatoria de tipo Th1 que sigue a la respuesta inicial Th2. Esta respuesta está inducida por la infiltración de células que expresan IL-12 como eosinófilos, células dendríticas y macrófagos<sup>(5)</sup>. Las células dendríticas epidérmicas y dérmicas tienen el mismo fenotipo, siendo capaces de expresar un receptor específico para la IgE y de activar los linfocitos T del mismo individuo en ausencia de antígenos. Estas características sugieren la existencia de un proceso de presentación antigénica. La activación de las células T podría producirse por la presentación a través de la célula de Langerhans de antígenos ambientales o superantígenos microbianos. Este tipo de células predomina en las fases iniciales del eccema atópico. La IL-4 induce la síntesis de IgE y la expresión de receptores IgE celulares. Esto establece una relación del eccema atópico con la respuesta alérgica.

La inflamación cutánea atópica también implica mecanismos no específicos de antígeno capaces de amplificar la respuesta como lo son el rascado, que produce liberación

de citocinas proinflamatorias del queratinocito. La alteración de la permeabilidad cutánea y la función barrera y la disminución de ceramidas contribuyen a la pérdida de agua y al paso de antígenos y sustancias irritantes que perpetúan la inflamación de la piel.

Se han identificado como desencadenantes del eccema atópico alérgenos ambientales como los ácaros del polvo y los pólenes<sup>(6)</sup>, microorganismos como el *Pitirosporium ovale*<sup>(7)</sup> o el *Staphylococcus aureus*<sup>(8)</sup>. Algunos pacientes que muestran pruebas epicutáneas positivas frente a estos alérgenos pueden iniciar una reacción inmunológica propia del atópico tras la exposición desencadenando o exacerbando el eccema atópico.

Un grupo de pacientes asocian alergia a alimentos y eccema atópico. Numerosos autores han establecido una relación causa efecto que no siempre se ha llegado a demostrar. A continuación analizaremos la relación entre ambas entidades.

#### FISIOPATOLOGÍA DE LA ALERGIA A ALIMENTOS EN DERMATITIS ATÓPICA

Desde que Schloss<sup>(9)</sup> describiera a principios de siglo varios casos de pacientes que experimentaban mejoría de sus lesiones cutáneas realizando dieta de eliminación de determinados alimentos, se han publicado trabajos con resultados contradictorios<sup>(10,11)</sup>, que ponen en duda el papel que juegan los alérgenos alimentarios en el desarrollo de esta enfermedad<sup>(12)</sup>.

Distintas líneas de investigación apoyan el papel de la IgE específica frente a determinados alimentos en la patogénesis de la DA, demostrándose además la presencia de infiltrados de monocitos y linfocitos a nivel cutáneo en las fases finales de las reacciones de hipersensibilidad mediadas por IgE<sup>(13)</sup>. El patrón Th2 de expresión de citoquinas en los linfocitos localizados a nivel de las lesiones de DA en fase aguda apoya esta participación<sup>(14,15)</sup>. Las citoquinas TH2 regulan la presencia de receptores de alta afinidad para la IgE en la superficie de las células presentadoras de antígeno, incluidas las células de Langerhans, estimulando la síntesis de IgE<sup>(16)</sup>.

#### Estudios *in vitro*

Brunner y Walzer<sup>(17)</sup> demostraron que determinados antígenos alimentarios ingeridos atraviesan fácilmente la barrera gastrointestinal, siendo transportados en la circulación hacia mastocitos localizados en la piel. En este experimento, 65 adultos sanos fueron sensibilizados mediante la inyección intradérmica de suero procedente de pacientes con alergia a pescado y pacientes control, objetivándose la aparición de pápula con eritema en el área de sensibilización tras la ingestión de pescado. Wilson y cols.<sup>(18)</sup> obtuvieron resultados similares con suero de individuos alérgicos al huevo.

Varios estudios han demostrado un incremento en la concentración de histamina plasmática y productos derivados del eosinófilo en niños con IgE específica frente a determinados alimentos tras la provocación<sup>(19,20)</sup>, observándose que aquellos pacientes con DA que siguen una dieta de exclusión de los alimentos implicados presentan mejoría de las lesiones cutáneas y descenso de la histamina liberada<sup>(21)</sup>.

Otros estudios describen el papel que juegan las células T específicas frente a alérgenos alimentarios en el proceso inflamatorio subyacente de la DA<sup>(22)</sup>, clonándose células T específicas de alérgenos alimentarios a partir de piel lesionada y piel sana de pacientes con esta enfermedad<sup>(23-25)</sup>. Abernathy-Carver y cols.<sup>(23)</sup> observaron que las células T reactivas a la caseína de los pacientes con eccema inducido por ingestión de leche mostraban altos niveles de CLA (antígeno linfocitario cutáneo), superiores tanto a los de las células T reactivas frente a *Cándida albicans* del mismo paciente como a los de las células T reactivas frente a *Candida albicans* y caseína del grupo control.

#### Estudios clínicos

Numerosos estudios publicados apoyan el papel que juega la alergia a alimentos en la exacerbación de la DA, pero en muchos de ellos no se han considerado otros factores desencadenantes, el efecto placebo y la presencia de sesgo observacional<sup>(26,27)</sup>.

En algunos pacientes, que tienen IgE específica frente a alimentos, se consigue mejoría de las lesiones cutáneas mediante dieta de eliminación y empeoramiento tras la reintroducción controlada del mismo. Esto ha llevado a evaluar el posible papel que juega como profilaxis la eliminación de los alimentos más alérgicos en niños de riesgo atópico y madres lactantes.

Inicialmente Atherton y cols.<sup>(28)</sup>, en 1978, estudiaron a 20 niños con DA que presentaron una mejoría notable tras dieta de exclusión de leche y huevo durante 12 semanas. Aunque el diseño de este estudio fue doble ciego, el 45% de los pacientes fueron excluidos del análisis y no se consideraron factores ambientales ni otros desencadenantes de DA, por lo que las conclusiones de los autores son discutibles.

Hill y cols.<sup>(29)</sup> trataron a 8 niños con DA severa con fórmula elemental durante dos semanas con aportes de dos vegetales y 3 frutas durante 3 meses, observándose notable mejoría de todos los pacientes y posterior recaída semanas después de suspender la dieta.

Estudios prospectivos más recientes que realizan el diagnóstico de alergia a alimentos mediante provocación oral doble ciego controlada con placebo ratifican mejoría de las lesiones cutáneas con dieta de exclusión de los alimentos implicados<sup>(30,31)</sup>.

Se han llevado a cabo diversos trabajos que valoran la prevención de la alergia a alimentos y DA mediante dietas de exclusión con los alimentos más alérgicos (huevo, le-

TABLA 1. Criterios diagnósticos de dermatitis atópica (Hanifin 1991)<sup>(44)</sup>

---

Criterios mayores:

- Prurito
- Morfología y distribución características
- Dermatitis crónica y recidivante
- Historia personal o familiar de atopía: asma, rinoconjuntivitis atópica, dermatitis atópica

Criterios menores:

- Xerosis
- Fisuras retroauriculares
- Ictiosis/hiperlinealidad/queratosis pilaris
- Hipersensibilidad mediada por IgE (aumento IgE, RAST, *prick test*)
- Dermatitis palmoplantar
- Queilitis
- Dermatitis seca del cuero cabelludo
- Susceptibilidad a infecciones cutáneas (*S. aureus*, herpes virus)
- Acentuación perifolicular

---

che y cacahuete) durante la gestación y la lactancia en niños de riesgo. En una serie publicada por Hattevig y cols.<sup>(32)</sup> el grupo de niños con antecedentes familiares atópicos cuyas madres realizaron durante la lactancia dieta exenta de huevo, leche y pescado presentaron menos DA a los 18 meses que el grupo de niños cuyas madres realizaron dieta libre. Tras 4 años de seguimiento, la incidencia de DA en el grupo de niños que siguió profilaxis fue menor no hallándose diferencia significativa con respecto a alergia a alimentos ni a alergia respiratoria<sup>(33)</sup>. En un amplio estudio prospectivo aleatorio, Zeiger y cols.<sup>(34,35)</sup>, comparan los beneficios de la dieta de exclusión de determinados alérgenos alimentarios a madres y niños en la prevención de enfermedades alérgicas en niños de riesgo. En el grupo de profilaxis las madres lactantes siguieron una dieta restrictiva de huevo, leche y cacahuete, se utilizó hidrolizado de caseína y se retrasó la introducción de alimentos sólidos; la prevalencia de DA y alergia a alimentos en este grupo fue significativamente menor durante los dos primeros años de edad respecto al grupo control, no hallándose diferencia significativa entre ambos grupos al analizar la prevalencia de DA a partir de los dos años.

Resano y cols.<sup>(36)</sup>, en un estudio llevado a cabo en nuestro país, comprobaron en un grupo de 74 niños una mejora significativa a partir de los 3 años en aquellos que siguieron dieta de exclusión de los alimentos a los que estaban sensibilizados. Sin embargo, según un estudio reciente de Eigenmann y Calza<sup>(37)</sup>, son necesarios más estudios pros-

TABLA 2. Criterios diagnósticos de dermatitis atópica. Grupo de trabajo británico<sup>(45)</sup>

---

Enfermedad cutánea pruriginosa en los últimos 12 meses  
Asociando 3 o más de los siguientes características

- Inicio antes de los 2 años (salvo en < 4a)
- Historia de afectación de flexuras
- Historia de piel seca generalizada
- Historia personal de otra enfermedad atópica (si menor de 4 años vale en familiar de primer grado)
- Dermatitis en flexuras visible o por protocolo fotográfico

---

pectivos doble ciego para comprobar la eficacia de la dieta de exclusión en el tratamiento de la DA.

### EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia de la alergia a alimentos en pacientes con DA está en relación con la edad del paciente y la severidad del eccema. Estudios de provocación doble ciego controlada con placebo cifran en un 40% los niños con dermatitis atópica moderada o grave que muestran alergia a los alimentos<sup>(38,39)</sup>. Una proporción similar (33%) fue encontrada por Burks y cols.<sup>(40)</sup> en una población de niños con DA alérgicos predominantemente a huevo, leche y cacahuete. Eigenmann y cols.<sup>(41)</sup> evaluaron 63 niños con DA moderada o severa y diagnosticaron a un 37%, mediante provocación oral, de alergia a alimentos. Guillet y Guillet<sup>(42)</sup> estudiaron 250 niños franceses con DA detectando un incremento de la intensidad de la DA en las edades más jóvenes de los pacientes, hecho que se correlaciona con la presencia de alergia a los alimentos.

### DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la dermatitis atópica es fundamentalmente clínico. Debido a la enorme diversidad de signos y formas de presentación, en 1980 Hanifin y Rajka idearon una serie de criterios diagnósticos<sup>(43)</sup> que siguen aún vigentes como punto de partida para realizar estudios clínicos pero, por su extensión, son muy poco operativos en la práctica clínica diaria. Este mismo autor en 1991 simplificó estos criterios<sup>(44)</sup> (Tabla 1) y, en 1994, el Grupo de Trabajo Británico<sup>(45)</sup> propuso otros criterios más sencillos (Tabla 2). En cualquier caso se señala que la dermatitis atópica es una enfermedad crónica que cursa en brotes. Es precipitado hacer un diagnóstico de DA en un paciente con lesiones cutáneas de pocos días de evolución. El síntoma más importante es el prurito. Suelen existir antecedentes personales y familiares de enfermedades atópicas (asma, rinitis, polinosis, alergia a los alimentos, eccema). La presentación clínica suele ser característica, con la afectación de las flexuras y xerosis como datos más habituales. Los signos clínicos



FIGURA 1. Lactante con dermatitis atópica; observese la afectación generalizada incluyendo la cara típica de esta fase.



FIGURA 2. Fase infantil con la típica afectación de flexuras y el importante componente de liquenificación.

menores, aunque deben ser conocidos, en principio no son fundamentales para hacer el diagnóstico.

Las manifestaciones clínicas de la dermatitis atópica suelen seguir un esquema cronológico en tres fases que se adaptan fielmente a la realidad clínica<sup>(46)</sup>.

#### Fase del lactante (Fig. 1)

Comprende desde el nacimiento hasta los 2 años de vida, aunque suele comenzar en la mayoría de los casos a partir del segundo o tercer mes. En esta fase el protagonista es el eccema agudo, con vesiculación, exudación y formación de costras. El prurito intenso altera el sueño del bebé y de la familia y ocasiona estrés importante en el núcleo familiar. Las lesiones suelen localizarse en la cara, con una distribución típica afectando ambas mejillas, la frente y la punta de la nariz; respeta característicamente la región perioral, que suele aparecer pálida. También se ve afectado el tronco y la superficie de extensión de los miembros, especialmente en el dorso de las manos. Las flexuras suelen estar libres de lesiones, especialmente el área del pañal. Estas características permiten distinguir esta fase de la dermatitis seborreica del lactante, aunque en ocasiones es harto difícil pues ambos cuadros pueden solaparse y aparecer imbricados.

#### Fase infantil (Fig. 2)

Abarca desde la fase anterior hasta la pubertad. Esta fase se caracteriza por 2 aspectos:

- *Liquenificación y cronificación* de las lesiones ya que el niño es capaz de rascarse de forma metódica y constante. El resultado es la aparición de placas de liquenificación (piel engrosada y brillante con aumento de las líneas cutáneas) y lesiones papulosas excoriadas en la superficie o coronadas por un costra "pápula con sombrero", que son las lesiones de prurigo.

- La *localización* es preferentemente en flexuras, con afectación característica de los pliegues antecubitales, de los huecos poplíteos, cara volar de muñecas, tobillos y dorso de pies. Los labios suelen afectarse y las lesiones se cronifican por el lameteo constante, apareciendo fisuración y exudación en ocasiones. Otras localizaciones típicas son los párpados, los pezones (donde el eccema es muy exudativo); las palmas y plantas también se afectan con frecuencia, siendo localizaciones muy molestas y a veces invalidantes; se trata de cuadros de dermatitis plantar juvenil y acropulpsitis atópica.

#### Fase del adulto

Esta fase comienza después de la pubertad. En ella, predomina el eccema crónico, seco y con liquenificación por el rascado mantenido. Además, suele aparecer hiperpigmentación, dando lugar a un aspecto característico de estos individuos que hace que el diagnóstico sea casi inmediato. Las lesiones suelen localizarse en manos, pies, piernas, nuca, es decir, en áreas dónde se accede fácilmente al rascado.

En esta fase la dermatitis atópica puede ser muy invalidante, disminuyendo la calidad de vida y dificultando incluso el acceso al mercado laboral del paciente.

#### OTRAS MANIFESTACIONES DE DERMATITIS ATÓPICA<sup>(47)</sup>

- *Pitiriasis alba*: lesiones en placas, hipocrómicas, levemente descamativas, que pueden suceder a una lesión eczematosa previa o aparecer *de novo*. Se localiza frecuentemente en las extremidades y en mejillas, en esta última localización toma el nombre clásico de “dartros volante”. No precisa tratamiento, salvo hidratación y protección solar. La pitiriasis alba no es específica de dermatitis atópica pero, con una historia compatible, es altamente sugestiva de la misma.

- *Hiperqueratosis folicular* (queratosis folicular, queratosis pilar), se produce por el depósito de material córneo en los orificios de salida folicular. El aspecto de la piel es de lija o “piel de pollo”, y es más frecuente en niños y adultos jóvenes y localizada en cara posterior de brazos, muslos y mejillas.

- *Prurigo atópico, prurigo estrófulo*: la presencia de pápulas eritematosas muy pruriginosas coronadas por una vesícula que por el rascado se rompe y pasa a costra, es muy frecuente en la dermatitis atópica. Generalmente aparece en la infancia y se relaciona con picaduras de artrópodo a las que el individuo atópico tiene una sensibilidad especial. Las lesiones de prurigo son más frecuentes en antebrazos y piernas y curan dejando una pequeña cicatriz o una lesión hipo o hipercrómica residual.

- *Eccema numular*: placas de eccema de morfología redondeada (como una moneda). Posiblemente se trate de un cuadro aparte de la dermatitis atópica, con mala respuesta al tratamiento, muy pruriginoso y con tendencia a la impetiginización de las lesiones.

- *Eccema dishidróico*: consiste en la aparición, en caras laterales de los dedos, de lesiones muy pruriginosas y vesiculosas que se rompen y evolucionan a costras, descamación y fisurización. El ritmo de aparición suele ser estacional (primavera y otoño) y la causa es desconocida.

- *Xerosis cutánea*: es el signo “rey” de la dermatitis atópica. Normalmente es lo que predomina entre brotes y puede ser uno de sus factores etiopatogénicos.

- *Rasgos faciales*: como el doble pliegue palpebral inferior o signo de Dennie-Morgan, palidez facial periorificial, pabellones auriculares oscuros, alopecia de cola de cejas o signos de Hertoghe, que traduce un rascado enérgico.

- *Otros signos*: como la excoriaciones o el signo de las uñas barnizadas, indican que es el prurito lo más característico en nuestros pacientes con dermatitis atópica.

Desde el punto de vista clínico, no existe ninguna diferencia entre las formas extrínseca e intrínseca de esta enfermedad<sup>(48)</sup>. Además, niños con pruebas cutáneas por pun-

ción (*prick*) negativas al inicio de su dermatitis atópica se vuelven positivas más tarde, lo que sugiere simplemente una forma de transición para estos casos<sup>(49)</sup>.

El diagnóstico de dermatitis atópica por alimentos es difícil de establecer por varios motivos:

1. La relación causa-efecto entre reacción cutánea e ingestión del alimento implicado puede ser difícil de demostrar.

2. Diversos factores ambientales (p. ej., infecciones, agentes irritantes, otros alérgenos) pueden influir en el curso de las lesiones cutáneas dificultando el efecto de las dietas de exclusión.

3. Estos pacientes tienden a sintetizar IgE específica frente a diversos alérgenos por lo que el diagnóstico, basado sólo en técnicas *in vitro*, puede llevar a una mala interpretación de estas sensibilizaciones.

Es importante señalar que la existencia IgE específica a diferentes alérgenos (pruebas cutáneas en *prick* o IgE sérica específica) no implica la existencia de alergia o su causalidad en la expresión de dermatitis atópica. Según estudios realizados por Sampson y cols.<sup>(30,50)</sup>, sólo un tercio de ellos se confirman mediante provocación oral con el alimento implicado. En otra serie publicada por este grupo de investigadores se obtiene un valor predictivo negativo (VPN) para las pruebas cutáneas en pacientes con alergia a alimentos y DA mayor del 95% con un valor predictivo positivo (VPP) del 30%<sup>(51)</sup>.

Los estudios de provocación doble ciego controlado con placebo en pacientes con DA pueden dar lugar a reacciones tipo inmediato entre 5 minutos y 2 horas tras la ingestión del alimento con prurito, eritema o habones en las áreas de eccema que pueden acompañarse de síntomas digestivos o respiratorios. Según algunos autores, entre un 12 y 34% de los pacientes pueden presentar una respuesta tardía con empeoramiento de las lesiones eczematosas hasta en las siguientes 48 horas<sup>(52-55)</sup>. La aparición de síntomas tardíos en pacientes con DA tras la provocación es difícil de valorar y aún más la identificación de la relación causa-efecto con el alimento implicado<sup>(56,57)</sup>. En el estudio realizado por Majamaa y cols.<sup>(55)</sup> en Finlandia en niños con DA y sospecha de alergia a proteínas de leche de vaca, el 26% de los pacientes confirmados mediante provocación con reacción inmediata y/o tardía presentaban niveles altos de IgE para proteínas de leche de vaca, concluyendo los autores que en la alergia a proteínas de leche de vaca en niños con DA existen otros mecanismos no IgE mediados. En esta línea, los resultados de las investigaciones sobre el valor diagnóstico de los tests epicutáneos con alimentos en pacientes con DA son contradictorios. Trabajos de investigadores alemanes<sup>(52,53)</sup> y finlandeses<sup>(54,55)</sup> indican que las pruebas epicutáneas son más rentables que las pruebas cutáneas en *prick* y la cuantificación de IgE específica en el diagnóstico de alergia a alimentos en niños con DA; según estos autores, en los niños

con DA y sospecha de alergia a proteínas de leche de vaca las pruebas epicutáneas alcanzan un valor predictivo positivo (VPP) del 95% y en la valoración de alergia a huevo hasta un 94%<sup>(53)</sup>. La sensibilidad de las pruebas epicutáneas en pacientes con respuesta tardía alcanza el 76% con una especificidad del 95%<sup>(52,53)</sup>.

Sin embargo, estos datos no son compartidos por otros investigadores. Vanto y cols.<sup>(57)</sup>, utilizando la metodología de Isolauri y cols.<sup>(54)</sup>, no observaron correlación entre el resultado de las pruebas epicutáneas y la respuesta tardía tras la provocación; además, la prevalencia de las pruebas epicutáneas positivas en lactantes con DA (15%) no es significativamente superior a la observada en lactantes sin DA (10%). En un estudio retrospectivo recientemente publicado por Breuer y cols.<sup>(58)</sup> se analizaron un total de 106 provocaciones con leche de vaca, huevo y soja en 64 niños con DA, estudiándose la relación entre resultados de provocación, pruebas epicutáneas e IgE específica; en el 12% de las provocaciones positivas se objetivó sólo reacción ecematosa tardía, mientras que el 45% presentaron reacción inmediata con respuesta ecematosa tardía asociada. En este trabajo, la sensibilidad de la IgE específica y las pruebas epicutáneas fueron del 76 y 70%, respectivamente, con VPP en ambas técnicas (64 y 45%, respectivamente), por lo que estos autores siguen considerando la provocación doble ciego controlada con placebo como la técnica *gold estandar* en el diagnóstico de estos casos. Martorell y cols.<sup>(59)</sup> realizan pruebas epicutáneas con leche de vaca en 43 lactantes con DA utilizando como controles pruebas epicutáneas con un hidrolizado parcial de proteínas de leche de vaca, un hidrolizado extensivo y una fórmula elemental de aminoácidos; observaron una prevalencia de las pruebas epicutáneas positivas del 20% pero ninguna prueba fue selectivamente positiva a leche de vaca entera, sino que se observaron diversas asociaciones con los hidrolizados, inclusive con la fórmula elemental de aminoácidos, lo que parece indicar la baja especificidad de esta prueba.

Es importante hacer una evaluación precisa de la intensidad de la dermatitis. Los 2 parámetros que se miden son la extensión y la intensidad de las lesiones. Se usan varios métodos, pero el más extendido es el EASI (*eczema area and severity index*), que es análogo al PASI (usado y consolidado en el estudio de la psoriasis) y es útil para todas las edades, con poca variabilidad cuando lo realizan varios clínicos con el mismo paciente, y de complejidad moderada. Este aspecto se hace imprescindible a la hora de seleccionar pacientes para ensayos clínicos, tanto de intervención como observacionales.

#### Tratamiento de la dermatitis atópica<sup>(61)</sup>

Además de los cuidados básicos de higiene e hidratación, bien conocidos por los facultativos y por los propios pacientes, es importante instruir al paciente atópico y/o a los

TABLA 3. Factores desencadenantes de eccema atópico

---

Infecciones bacterianas
Infecciones fúngicas
Infecciones virales
Alergias ambientales
Alimentación
Factores psicológicos
Irritantes químicos
Factores climatológicos
Sudoración
Misceláneas: clase social, embarazo, etc.

---

padres de éste en la importancia de evitar o de actuar sobre los factores desencadenantes de los brotes<sup>(62)</sup> (Tabla 3), en especial la sudoración y los irritantes químicos, como jabones que alteran la barrera lipídica cutánea.

Es importante seguir una dieta de evitación correcta cuando se haya demostrado la existencia de alergia clínica frente a algún alimento.

Los antihistamínicos sedativos son la piedra angular del tratamiento, ya que sin prurito no hay rascado y sin rascado se evita la liberación de mediadores responsables del desarrollo de eccema.

Los corticoides tópicos han sido la principal arma terapéutica para la DA en las últimas décadas. Pero el uso de corticoides a largo plazo puede conducir a atrofia cutánea, aparición de telangiectasias, retraso del crecimiento en niños e incluso a la supresión del eje hipofiso-adrenal<sup>(63)</sup>.

Inmunomoduladores tópicos o inhibidores tópicos de la calcineurina, el tacrolimus y el pimecrolimus. Su mecanismo de acción es bien conocido y se ejerce por la inhibición de la síntesis y liberación de citocinas por los linfocitos. Actúan uniéndose a una proteína transportadora citoplasmática (inmunofilina) que inhibe la acción de la calcineurina, lo que conduce al efecto descrito<sup>(64)</sup>. Su aplicación en la práctica clínica habitual ha supuesto un importante avance en el manejo de nuestros pacientes y suponen una verdadera alternativa a los corticoides, si bien no los pueden sustituir completamente. Son especialmente útiles al inicio los síntomas, ya que en muchos pacientes son capaces de abortar el brote, mejorando así la evolución a largo plazo de la dermatitis atópica. En los últimos meses informaciones confusas y alarmistas les han relacionado con la aparición de determinado tipo de tumores, basándose en una comunicación de alarma publicada por la FDA en Estados Unidos ([http://www.fda.gov/cder/drug/advisory/elidel\\_protopic.htm](http://www.fda.gov/cder/drug/advisory/elidel_protopic.htm)). Afortunadamente, la mayoría de los estudios y de los profesionales dermatólogos apuntan hacia la seguridad y eficacia de estos fármacos, cuan-

do se utilizan correctamente al inicio de los síntomas, como lo demuestran las declaraciones de la Academia Española de Dermatología y Venereología y Asociación Española de Pediatría.

Se ha demostrado la aparición de alergia a alimentos en niños con trasplante de órganos e inmunosupresión con tacrolimus<sup>(65-69)</sup> y, también se ha descrito un caso de desarrollo de alergia a alimentos asociada a la aplicación extensa de tacrolimus en un paciente con brote generalizado de eczema<sup>(70)</sup>. Pero numerosos estudios apoyan la seguridad del tratamiento tópico con estos fármacos cuando se utilizan correctamente en fases precoces de los brotes.

Tratamientos sistémicos como los corticoides, inmunosupresores (ciclosporina) y la fototerapia, esta última especialmente útil en el control del prurito, no serán tratados en este trabajo, remitiendo al lector interesado a los textos clásicos de dermatología, dónde están bien estandarizados<sup>(71)</sup>.

Alimentos probióticos (*Lactobacillus acidophilus* y *Lactobacillus rhamnosus*) en niños e incluso en mujeres embarazadas y lactantes parece relacionarse con una mejor evolución de la dermatitis atópica con menos brotes y más leves, y con una disminución de la incidencia de DA en los hijos de estas mujeres<sup>(72)</sup>. Serán necesarios estudios más amplios para determinar la eficacia de esta terapia.

#### HISTORIA NATURAL DE LA ALERGIA A ALIMENTOS EN DERMATITIS ATÓPICA

Según Sampson y cols.<sup>(30)</sup>, aproximadamente un tercio de los niños con alergia a alimentos y DA toleran el alimento en un periodo de 1 a 3 años. Sin embargo, la tolerancia del alimento tras una dieta de exclusión es variable según el alimento implicado. La mayoría de los niños con alergia a leche, huevo, cereales y soja, suelen acabar tolerando estos alimentos tras una dieta de exclusión, observándose mejoría o resolución de la DA<sup>(30,73)</sup>. Sin embargo, puede persistir su sensibilización en la edad adulta en aquellos pacientes alérgicos a frutos secos, pescado y marisco<sup>(74,75)</sup>.

Diversos trabajos analizan el papel que pueden jugar los niveles de IgE específica como factor pronóstico de cara a predecir la tolerancia del alimento<sup>(76-78)</sup>. Sin embargo, no existe correlación entre pruebas cutáneas y pérdida de la sensibilización clínica, pudiendo permanecer positivas las pruebas durante años tras la reintroducción del alimento<sup>(30)</sup>. Así pues, sigue siendo necesaria la reprovocación para confirmar tolerancia del alimento y suspensión de la dieta de exclusión lo antes posible.

En resumen, la DA es una enfermedad con una alta prevalencia en la población infantil, que suele asociarse a otras enfermedades atópicas, como alergia respiratoria y alergia a alimentos. La asociación de alergia a alimentos es parte de la predisposición atópica de estos individuos, pero sólo en ocasiones es posible demostrar una relación causal de ésta con la dermatitis atópica. Las dietas de exclusión de ali-

mentos en pacientes con DA sólo están justificadas cuando se halla demostrada alergia clínica a los mismos mediante una correcta prueba de provocación.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Williams HC. Atopic Dermatitis. En: Williams HC, Str DP, editors. The challenge of dermato-epidemiology. New York; CRC Press 1997. p. 125.
2. Leung DYM. Atopic Dermatitis: immunobiology and treatment with immune modulators. Clin Exp Immunol 1997; (Suppl 1): 25-30.
3. Krafchik BR. Eczematous dermatitis. En: Pediatric Dermatology. Eds: Schachner LA, Hansen RC. Churchill Livingstone, New York, Revised - 2<sup>nd</sup> Edition. 1995. p. 685-720.
4. Thestrup-Pedersen K. Immunology of atopic dermatitis. Acta Derm Venereol Suppl (Stockh) 1989; 151: 77-83.
5. Jiménez Arnau AM, Jiménez Camarasa JM. Dermatitis Atópica etiopatogenia. En: Fonseca Capdevilla E, Armario Hita JC, Carrascosa Carrillo JM, Ferrandiz Foraster C, Febrer-Bosch I, Jiménez Camarasa JM, et al. Dermatitis Atópica. Drug Farma SL, Madrid 2002. p. 19-74.
6. Yamada N, Wacugawa M, Kuwata S, Yoshida T, Nagakawa H. Chronologic análisis of in situ cytokine expresión in mite allergen-induced dermatitis in atopic subjects. J Allergy Clin Immunol 1995; 96: 1069-75.
7. Lindgren L, Wahlgren CF, Johanson SG, Wicklund I, Nordwall SL. Occurrence and clinical features of sensitization to Pityrosporum orbiculare and other allergens in children with atopic dermatitis. Acta Derm Venereol (Stockh) 1995; 75: 300-4.
8. Strage P, Skov L, Lisby S, Nielsen PL, Braadsgaard O. SS-taphylococcal enterotoxin B applied on intact normal atopic skin induced dermatitis. Arch Dermatol 1966; 132: 27-33.
9. Scholss OM. Allergy to common foods. Trans Am Pediatr Soc 1915; 27: 62-8.
10. David TJ, Waddington E, Stanton RHJ. Nutritional hazards of elimination diets in children with atopic dermatitis. Arch Dis Child 1984; 59: 323-5.
11. Zeiger R, Heller S. The development and prediction and of atopy in high-risk children: follow-up at seven years in a prospective randomized study of combined maternal and infant food allergen avoidance. J Allergy Clin Immunol 1995; 95: 1179-790.
12. Hanifin JM. Critical evaluation of food and mite allergy in the management of atopic dermatitis. J Dermatol 1997; 24: 495-503.
13. Lemanske R, Kaliner M. Late-phase allergic reactions. En: Middleton E, Reed C, Ellis E, Adkinson N, Yunginger J, eds. Allergy: Principles and practice. 3<sup>rd</sup> ed. St Louis: CV Mosby Co; 1988. p. 12-30.
14. Hamid Q, Boguniewicz M, Leung DYM. Differential in situ cytokine gene expression in acute versus chronic atopic dermatitis. J Clin Invest 1994; 94: 870-6.
15. Tscopoulos A, Hamid Q, Varney V, Ying S, et al. Preferential messenger RNA expression of Th1-type cells (IFN-gamma+, IL-12+) in classical delayed-type (tuberculin) hypersensitivity reactions in human skin. J Immunol 1992; 148: 2058-61.



16. Mudde G, Van Reijssen F, Boland G, de Gast G, et al. Allergen presentation by epidermal Langerhan's cells from patients with atopic dermatitis is mediated by IgE. *Immunology* 1990; 69: 335-41.
17. Brunner M, Walzer M. Absorption of undigested proteins in human beings: the absorption of unaltered fish protein in adults. *Arch Intern Med* 1928; 42: 173-9.
18. Wilson SJ, Walzer M. Absorption of undigested proteins in human beings. IV. Absorption of unaltered egg protein in infants. *Am J Dis Child* 1935; 50: 49-54.
19. Sampson HA, Jolie PL. Increased plasma histamine concentrations after food challenges in children with atopic dermatitis. *N Engl J Med* 1984; 311: 372-6.
20. Magnarin M, Knowles A, Ventura A, Vita F, et al. A role of eosinophils in the pathogenesis of skin lesions in patients with food-sensitive atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 96: 200-8.
21. Sampson HA, Broadbent KR, Bernhisel-Broadbent J. Spontaneous release of histamine from basophils and histamine-releasing factors in patients with atopic dermatitis and food hypersensitivity. *N Engl J Med* 1989; 321: 228-32.
22. Van Reijssen FC, Felius A, Wauters Ak, et al. T-cell reactivity for a peanut-derived epitope in the skin of a young infant with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101: 207-9.
23. Abernathy-Carver K, Sampson HA, Picker L, Leung D. Milk-induced eczema is associated with the expansion of T cells expressing cutaneous lymphocyte antigen. *J Clin Invest* 1995; 95: 913-8.
24. Reekers R, Beyer K, Niggemann B, Wahn U, et al. The role of circulating food antigen-specific lymphocytes in food allergic children with atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1996; 135: 935-41.
25. Reekers R, Busche M, Wittman M, Kapp A, et al. Birch pollen-related foods trigger atopic dermatitis in patients with specific cutaneous T-cells responses to birch pollen antigens. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 466-72.
26. Neild VS, Marsden RA, Bailes JA, Bland JM. Egg and milk exclusion diets in atopic eczema. *Br J Dermatol* 1986; 114: 117-23.
27. Juto P, Engberg S, Winberg J. Treatment of infantile atopic dermatitis with a strict elimination diet. *Clin Allergy* 1978; 8: 493-500.
28. Atherton DJ, Soothill JF, Sewel M, Wells RS, et al. A double-blind controlled crossover trial of an antigen-avoidance diet in atopic eczema. *Lancet* 1978; 1: 401-3.
29. Hill DJ, Lynch BC. Elemental diet in the management of severe eczema in childhood. *Clin Allergy* 1982; 12: 313-5.
30. Sampson HA, Scanlon SM. Natural history of food hypersensitivity in children with atopic dermatitis. *J Pediatr* 1989; 115: 23-7.
31. Lever R, MacDonald C, Waugh P, Aitchison T. Randomised controlled trial of advice on an egg exclusion diet in young children with atopic eczema and sensitivity to eggs. *Pediatr Allergy Immunol* 1998; 9: 13-9.
32. Hattevig G, Kjellman B, Bjorksten B, Kjellman N. Effect of maternal avoidance of eggs, cow's milk and fish during lactation upon allergic manifestation in infants. *Clin Exp Allergy* 1989; 19: 27-32.
33. Sigurs N, Hattevig G, Kjellman B. Maternal avoidance of eggs, cow's milk and fish during lactation: Effect on allergic manifestation, skin-prick tests and specific IgE antibodies in children at age 4 years. *Pediatrics* 1992; 89: 735-9.
34. Zeiger R. Prevention of food allergy in infancy. *Ann Allergy* 1990; 65: 430-1.
35. Zeiger R, Heller S. The development and prediction of atopy in high-risk children: follow-up at seven years in a prospective randomized study of combined maternal and infant food allergen avoidance. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 95: 1179-90.
36. Resano A, Crespo E, Fernández Benítez M, Sanz ML, Oehling A. Atopic dermatitis and food allergy. *J Investig Allergol Clin Immunol* 1998; 8: 271-6.
37. Eigenmann PA, Calza AM. Diagnosis of IgE-mediated food allergy among Swiss children with atopic dermatitis. *Pediatr Allergy Immunol* 2000; 11: 95-100.
38. Sicherer SH, Sampson HA. Food hypersensitivity and atopic dermatitis: pathophysiology, epidemiology, diagnosis and management. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104 (Suppl): 114-22.
39. Sampson HA. Food allergy, I: immunopathogenesis and clinical disorders. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 717-28.
40. Burks AW, Mallory SB, Williams LW, Shirrell MA. Atopic dermatitis: clinical relevance of food hypersensitivity reactions. *J Pediatrics* 1988; 113: 447-51.
41. Eigenmann PA, Sicherer SH, Borkowski TA, Cohen BA, Sampson HA. Prevalence of IgE-mediated food allergy among children with atopic dermatitis. *Pediatrics*. 1998; 101: E8.
42. Guillet G, Guillet MH. Natural history of sensitizations in atopic dermatitis. *Arch Dermatol* 1992; 128: 187-92.
43. Hanifin JM, Rajka G. Diagnostic features of atopic eczema. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1980; 92: 44-7.
44. Hanifin JM. Atopic dermatitis in infants and children. *Pediatr Clin North Am* 1991; 38: 763-89.
45. Williams HC, Burney PGJ, Strachan D, Hay RJ. The UK Working Party's Diagnostic Criteria for Atopic Dermatitis, II: observer variation of clinical diagnosis and signs of atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1994; 131: 397-405.
46. Krafchik BR, Halbert A, Yamamoto K, Sasaki R. Eczematous dermatitis. En: Schachner LA, Hansen RC. *Pediatric Dermatology*. London: Mosby 2003. p. 609-42.
47. Febrer Bosch I. Dermatits atópica clínica. En: Fonseca E. Ed. *Drug Farma. Dermatits atópica*. Madrid 2002. p. 71-84.
48. Christophers E, Fölster-Holst R. Atopic dermatitis versus infantile eczema. *Jam Acad Dermatol* 2001; 45: S2-3.
49. 11-Novembre E, Cianferoni A, Lombardi E, Bernardini R, Pucci N, Vierucci A. Natural history of "intrinsic" atopic dermatitis. *Allergy* 2001; 56: 452-3.
50. Sampson HA, McCaskill CC. Food hypersensitivity and atopic dermatitis: evaluation of 113 patients. *J Pediatr* 1985; 107: 669-75.
51. Sampson HA, Albergo R. Comparison of results of skin tests, RAST and double-blind, placebo-controlled food challenges in children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1984; 74: 26-33.
52. Niggemann B, Reibel S, Wahn U. The atopy patch test (ATP): a useful tool for the diagnosis of food allergy in children with atopic dermatitis. *Allergy* 2000; 55: 281-5.

53. Roehr CC, Reibel S, Ziegert M, Sommerfeld C, Wahn U, Niggemann B. Atopy patch tests, together with determination of specific IgE levels, reduce the need for oral food challenges in children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 548-53.
54. Isolauri E, Turjanmaa K. Combined skin prick and patch testing enhances identification of food allergy in infants with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 97: 9-15.
55. Majamaa H, Moisió P, Holm K, Kautiainen H, Turjanmaa K. Cow's milk allergy: diagnostic accuracy of skin prick and patch tests and specific IgE. *Allergy* 1999; 54: 346-51.
56. Werfel T, Kapp A. Environmental and other major provocation factors in atopic dermatitis. *Allergy* 1999; 53: 731-39.
57. Vanto T, Juntunen-Backman K, Kalimo K, Klemola T, et al. The patch test, skin prick test, and serum milk-specific IgE as diagnostic tools in cow's milk allergy in infants. *Allergy* 1999; 54: 837-42.
58. Breuer K, Heratizadeh A, Baumann U, Constien A, et al. Late eczematous reactions to food in children with atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy* 2004; 34: 817-24.
59. Martorell A, García C, Febrer I, Rodríguez M, et al. Implicación en la alergia alimentos en la dermatitis atópica. *Alergol Inmunología Clin* 2001; 16: 86-95.
60. Hanifin JM, Thurston M, Omoto M, Cherill R, Tofte SJ, Graber M. The eczema area severity index (EASI): assessment of reliability in atopic dermatitis. *Exp Dermatol* 2001; 10: 11-8.
61. Darsow U, Lubbe J, Taieb A, Seidenari S, Wollenberg A, Calza AM, et al; European Task Force on Atopic Dermatitis. Position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2005; 19: 286-95.
62. Morren MA, Przybilla B, Bamelis M, Heykants B, Reynaers A, Degreef H. Atopic dermatitis: triggering factors. *J Am Acad Dermatol* 1994; 31: 467-73.
63. Fisher DA. Adverse effects of topical corticosteroids use. *Wet J Med* 1995; 162: 123.
64. Angelini G. Topical drugs. En Rycroft RJC, Menné T, Frosch (Eds). *Textbook of contact dermatitis*. 2ª edición. Berlín: Springer-Verlag, 1995. p. 477-503.
65. Lacaille F, Laurent J, Bousquet J. Life-threatening food allergy in a child treated with FK506. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997; 25: 228-9.
66. Inui A, Komatsu H, Fujisawa T, Matsumoto H, Miyagawa Y. Food allergy and tacrolimus. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999; 28: 355-6.
67. Nowak-Węgrzyn AH, Sicherer SH, Conover-Walker MK, Wood RA. Food allergy after pediatric organ transplantation with tacrolimus immunosuppression. *J Allergy Clin Immunol*. 2001; 108: 146-7.
68. Moneret-Vautrin DA, Morisset M. Adult food allergy. *Curr Allergy Asthma Rep* 2005; 5: 80-5.
69. Boyle RJ, Hardikar W, Tang ML. The development of food allergy after liver transplantation. *Liver Transpl* 2005; 11: 326-30.
70. Martín-Muñoz MF, Letran Camacho A, de Lucas Laguna R. Topical treatment tacrolimus and food allergy. *Br J Dermatol* 2005; 153: 842-3.
71. Kang K, Polster AM, Nedorost ST, Stevens SR, Cooper KD. Dermatitis Atópica. En: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP, eds. *Dermatología*. Madrid: Elsevier, 2004. p. 199-226.
72. Kalliomaki M, Salminen S, Poussa T, Arvilommi H, Isolauri E. Probiotics and prevention of atopic disease: 4-year follow-up of a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 1869-71.
73. Bock SA. The natural history of food sensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 1982; 69: 173-7.
74. Kemp SF, Lockey RF, Wolf BL, Lieberman P. Anaphylaxis. A review of 266 cases. *Arch Intern Med* 1995; 155: 1749-54.
75. Hourihane JO'B, Kilburn SA, Dean P, Warner JO. Clinical characteristics of peanut allergy. *Clin Exp Allergy* 1997; 27: 634-9.
76. Sicherer SH, Sampson HA. Cow's milk protein-specific IgE concentrations in two age groups of milk-allergic children and in children achieving clinical tolerance. *Clin Exp Allergy* 1999; 29: 507-12.
77. Martín-Muñoz MF, Díaz Peña JM, García Ara C, Boyano Martínez T, Pascual Marcos C, Blanca Gómez M, Martín Esteban M. Factores predictores de tolerancia en niños con alergia a alimentos. *Alergología e inmunología clínica* 2001; 12: 126-33.
78. Boyano-Martínez T, García-Ara C, Díaz-Pena JM, Martín-Esteban M. Prediction of tolerance on the basis of quantification of egg white-specific IgE antibodies in children with egg allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110: 304-9.
79. García-Ara MC, Boyano-Martínez MT, Díaz-Pena JM, Martín-Muñoz MF, Martín-Esteban M. Cow's milk specific IgE levels as predictors of clinical reactivity in the follow-up of the cow's milk allergy infants. *Clin Exp Allergy* 2004; 34: 866-70.

# Manifestaciones gastrointestinales de la hipersensibilidad a alimentos no mediada por IgE

C. Miranda<sup>1</sup>, C. Camarero<sup>1</sup>, B. de la Hoz<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Pediatría. <sup>2</sup>Servicio de Alergia. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Universidad de Alcalá

## RESUMEN

La alergia alimentaria se caracteriza por una respuesta inmunológica anormal a proteínas de la dieta. La mayoría de estas reacciones de hipersensibilidad están mediadas por IgE pero en otras ocurren mecanismos inmunológicos no IgE mediados. Los cuadros clínicos incluyen la enterocolitis, enteropatía y proctocolitis inducidas por proteínas alimentarias. Nuestro conocimiento sobre su patogenia es incompleto. Los alimentos implicados son limitados e incluyen leche de vaca, huevo, pescado, arroz, soja y frutos secos. Las pruebas cutáneas y los estudios inmunológicos tienen escasa utilidad en su diagnóstico y para ello es preciso, la mayoría de las veces, realizar pruebas de eliminación y de provocación con el/los alimento/s implicado/s. En algunas entidades la biopsia gastrointestinal es precisa. La evitación del alimento o alimentos implicados es el único tratamiento eficaz. A lo largo del tiempo muchos pacientes alcanzan la tolerancia a los alérgenos alimentarios.

**Palabras Clave:** Alergia alimentaria; Alergia a proteínas vacunas; Enterocolitis asociada a proteínas de la dieta; Enteropatía asociada a proteínas de la dieta; Proctocolitis asociada a proteínas de la dieta; Enfermedad celiaca; Malabsorción.

## ABSTRACT

Food allergy is characterized by an abnormal immunologic reactivity to food proteins. IgE-mediated hypersensitivity reactions account for the majority of well-documented food allergy reactions but non-IgE-immune mechanisms

cause some hypersensitivity disorders. Clinical presentations include protein-induced enterocolitis syndrome, enteropathy and proctocolitis. For many of these conditions, our understanding of the pathophysiology is incomplete. A limited number of foods are responsible for majority of these allergic reactions: cow's milk, egg, fish, rice, soy and tree nuts. In non-IgE-mediated disease, skin tests and immunological studies are not helpful. A definitive diagnosis of gastrointestinal food allergy often requires a proof of reactivity through elimination diets and oral food challenges. Depending on the clinical presentation, gastrointestinal biopsies may be required. Once properly diagnosed, strict avoidance of the implicated food or foods is the only proven form of treatment. Clinical tolerance to food allergens will develop in many patients over time.

**Key Words:** Food allergy; Food hypersensitivity; Cow's milk allergy; Protein-induced enterocolitis; Protein-induced enteropathy and protein-induced proctocolitis; Celiac disease; Malabsorption.

## INTRODUCCIÓN

La alergia a alimentos ocurre en individuos genéticamente predisuestos en los que la tolerancia oral no se desarrolla correctamente o se rompe una vez establecida. En la hipersensibilidad alimentaria no mediada por IgE aparecen manifestaciones derivadas de la ingesta de un alimento que se caracterizan por ser reproducibles y en las que en esencia se produce una reacción tipo IV (mediada por linfocitos T) como causante de la alteración tisular<sup>(1)</sup>.

El sistema gastrointestinal se caracteriza por tener un sistema inmune asociado denominado GALT (*gut associated lymphoid tissue*), constituido por:

- Un sistema linfoide organizado: las placas de Peyer en el intestino delgado y en colon y los ganglios linfáticos.

**Correspondencia:** Cristina Camarero. Hospital Ramón y Cajal. Servicio de Pediatría. Ctra. de Colmenar. 28035 Madrid. e-mail: camarero.hcr@salud.madrid.org  
**Recibido:** Septiembre 2005

- Un sistema linfoide difuso: localizado en lámina propia y en epitelio intestinal y constituido fundamentalmente por linfocitos T, B y NK, macrófagos, mastocitos y eosinófilos. Estas estructuras tienen unas características adaptadas para separar al organismo de la agresión del medio externo. La mucosa digestiva actúa como primera línea de defensa para proteger de la entrada de patógenos y prevenir la activación de reacciones inmunes inadecuadas frente a los antígenos de la dieta. Estos antígenos atraviesan esta barrera mediante endo/exocitosis jugando un papel importante los lisosomas intracelulares. El enterocito puede actuar como célula presentadora de antígeno mediante su membrana basolateral interaccionando con los receptores específicos de las células T. En el interior del enterocito, las proteínas sufren cambios (carboxilaciones, deaminaciones, etcétera) que disminuyen su potencial alergénico sin embargo, en ocasiones este proceso transforma a las proteínas en epítopos antigénicos capaces de desencadenar la activación de este sistema inmune local y el inicio de la alergia gastrointestinal<sup>(1)</sup>. La liberación de mediadores inflamatorios condiciona la aparición de las respuestas subagudas y crónicas en el tracto gastrointestinal que caracteriza las sensibilizaciones a alimentos no mediadas por IgE.

Muchos alimentos pueden actuar como antígeno en los humanos. Desde las proteínas de la leche de vaca, que es el primero de los antígenos alimentarios introducido en la mayoría de los lactantes, hasta el huevo, que es la proteína más importante que origina alergia en la edad escolar. Con la diversificación de la alimentación y la introducción de nuevas proteínas en la dieta la sensibilización a múltiples alimentos como pescado, legumbres, soja, cacahuete y trigo, entre otros, cada vez es más frecuente. Las proteínas sensibilizadoras más comunes son: de la leche de vaca la caseína, la  $\beta$ -lactoglobulina y la  $\alpha$ -lactoglobulina, del huevo ovoalbúmina y ovomucoide y de la soja la 2S-globulina y la lectina<sup>(1)</sup>.

A diferencia de lo que ocurre en las sensibilizaciones alimentarias mediadas por IgE, en la mayoría de los casos, no existen pruebas de laboratorio para establecer el diagnóstico, ello en parte es debido a que los mecanismos de producción no son bien conocidos. Por esta razón las pruebas de provocación oral son la herramienta diagnóstica fundamental en la mayoría de las situaciones clínicas.

Se han descrito varios cuadros clínicos en la hipersensibilidad a alimentos mediada por células (Tabla 1).

#### ENTEROPATÍA ASOCIADA A PROTEÍNAS DE LA DIETA

La enteropatía asociada a proteínas de la dieta puede aparecer en los 2 primeros años de vida ocurriendo en la mayoría de los pacientes en los primeros 6-12 meses de vida<sup>(1,2)</sup>.

El agente causal más frecuente son las proteínas de la leche de vaca, pudiendo estar implicados la soja, los cereales, el huevo y el pescado.

Desde el punto de vista clínico, la existencia de diarrea y vómitos dominan el cuadro, pudiendo evolucionar hacia una malabsorción con afectación del desarrollo del niño. La distensión abdominal es frecuente. En el 80% de los pacientes se demuestra esteatorrea de leve a moderada. A veces se asocia una enteropatía que pierde proteínas de intensidad variable que puede favorecer la aparición de edemas<sup>(3,4)</sup>; la anemia ferropénica no es infrecuente. Los niveles de IgE total sérica son normales y no se detecta eosinofilia periférica. No se conoce el mecanismo inmunológico por el cual se produce, aunque los linfocitos T parecen jugar un papel importante, no existiendo producción de anticuerpos tipo IgE.

El diagnóstico se basa en los resultados de la biopsia intestinal que pone de manifiesto la enteropatía y en la respuesta a la retirada del alérgeno de la dieta. La desaparición de los síntomas tras la retirada del alimento implicado y su reaparición tras la prueba de provocación confirman el diagnóstico de sospecha. En la biopsia se pueden observar grados variables de atrofia de vellosidades intestinales, hiperplasia de las criptas, aumento de linfocitos interepiteliales y, a veces, ligera infiltración eosinofílica<sup>(1)</sup>. Los hallazgos histopatológicos son similares independientemente del alimento implicado.

Las pruebas cutáneas con técnica de punción (*prick*), dado que ponen de manifiesto una reacción mediada por anticuerpos de clase IgE no ayudan al diagnóstico e incluso, una errónea interpretación de las mismas han condicionado manipulaciones intempestivas de la dieta con consecuencias nutricionales para el niño<sup>(2)</sup>.

Los parches epidérmicos estandarizados y con reconocida utilidad diagnóstica en la dermatitis alérgica de contacto se han empleado en el estudio de la alergia alimentaria tanto en reacciones inmediatas como tardías, en particular en niños con dermatitis atópica. Esta técnica de diagnóstico puede tener su utilidad, pero se requiere una estandarización de la misma y estudios prospectivos, que permitan establecer su rentabilidad en la alergia a alimentos frente a la provocación oral<sup>(5)</sup>. El diagnóstico diferencial debe realizarse con enteropatías de otra etiología, especialmente las asociadas a infecciones, parasitosis y la enfermedad celíaca. Aunque las manifestaciones clínicas son muy similares a las de la enfermedad celíaca en estos pacientes no se detectan anticuerpos antigliadina, antiendomiso y antitransglutaminasa y la retirada del gluten no resuelve los síntomas. Una diferencia importante con respecto a ella, es que en la mayoría de estos niños la enteropatía por proteínas de la dieta se resuelve entre los 12 y 24 meses de vida y sólo en raras ocasiones persiste en edades superiores.

El tratamiento consiste en la identificación del alérgeno y su retirada de la dieta. La exclusión indiscriminada de alimentos se considera una mala práctica.

TABLA 1. Alergia a alimentos no mediada por IgE

Entidad	Proteínas implicadas	Características	Historia natural
Enteropatía asociada a proteínas de la dieta	Leche de vaca, soja, cereales, huevo, pescado	<i>Edad:</i> variable, 0-2 años. <i>Síntomas:</i> diarrea, vómitos, malabsorción, distensión abdominal, anorexia, pérdida de peso, esteatorrea. <i>Diagnóstico:</i> endoscopia y biopsia intestinal. Respuesta a la dieta de exclusión. Prueba de provocación.	La mayoría se resuelven a los 2-3 años
Enterocolitis asociada a proteínas de la dieta	Leche de vaca, soja, arroz, trigo, pollo, pescado, frutos secos	<i>Edad:</i> 1 día -1 año. Puede ocurrir en niños mayores <i>Síntomas:</i> diarrea, vómitos tardíos, pérdida de peso, anemia, hipotensión <i>Diagnóstico:</i> la dieta de exclusión resuelve los síntomas en 24-72 h Provocación: vómitos (1-4 horas), diarrea (5-8 horas), hipotensión (15%)	50% se resuelven a los 18 meses, 90% a los 36 meses. Soja: evolución más prolongada
Proctocolitis asociada a proteínas de la dieta	Leche de vaca, soja (60% lactancia materna exclusiva)	<i>Edad:</i> 1 día-6 meses. La mayoría: 2 - 8 semanas <i>Síntomas:</i> heces con sangre (escasa), a veces moco. No otros síntomas <i>Diagnóstico:</i> endoscopia y biopsia del colon (colitis eosinofílica). Respuesta a la dieta de exclusión	En la mayoría se resuelve en el primer año
Enfermedad celiaca	Gluten (trigo, cebada, centeno)	<i>Edad:</i> cualquiera una vez que se ingiere gluten en la dieta <i>Síntomas:</i> digestivos (malabsorción) y extradigestivos. Puede ser silente <i>Diagnóstico:</i> anticuerpos antiendomiso y anti-transglutaminasa, biopsia intestinal, HLA-DQ2/DQ8	Toda la vida

El momento de reintroducción de la proteína no es fácil de determinar ya que no existen marcadores específicos que indiquen la adquisición de tolerancia al alimento implicado. Será mediante una prueba de provocación oral la que determine la resolución de la enteropatía. En la provocación, si la sensibilización se mantiene reaparecerá nuevamente la clínica inicial generalmente entre 40 y 72 horas después de la introducción del alérgeno.

#### ENTEROCOLITIS ASOCIADA A PROTEÍNAS DE LA DIETA

La enterocolitis inducida por proteínas de la dieta es una entidad que se presenta en los primeros 8-12 meses de la vida<sup>(6)</sup>. Es más frecuente en las niñas. Los síntomas observados son similares a los de la enteropatía pero más severos ya que afecta a intestino delgado y al intestino grueso. Las manifestaciones clínicas más frecuentes son diarrea progresiva con sangre, vómitos tardíos (1 a 3 horas tras la

ingesta), distensión abdominal, irritabilidad, anemia y afectación del desarrollo. Tras la ingestión del alimento implicado puede aparecer hipotensión, deshidratación con acidosis y letargia que en ocasiones se confunde con una sepsis<sup>(6,2)</sup>

Las proteínas más frecuentemente implicadas son las de la leche de vaca, la leche de soja y, a veces, los hidrolizados de proteínas vacunas. En los lactantes mayores y niños de más edad los alimentos implicados pueden ser el trigo, el huevo, el pollo, el pavo, el pescado y los frutos secos, y en la vida adulta se ha descrito con gambas y langosta. Ocasionalmente se ha observado en los primeros días de la vida, provocada por proteínas de la dieta materna eliminadas a través de la leche.

Su fisiopatología no está clara, Van Sickle y cols.<sup>(7)</sup> observaron *in vitro* un aumento de los polimorfonucleares cuando ponían en contacto el suero de los pacientes con la proteína causal, algo que no sucedía con los controles; sin

embargo, Hoffman y cols.<sup>(8)</sup> demostraron que este aumento no era estadísticamente significativo no pudiéndose emplear esta prueba para diferenciar a los pacientes afectados de los sanos. Estudios recientes han puesto de manifiesto la importancia de los linfocitos T y del TNF  $\alpha$  como origen de la alteración sistémica que se produce. Herman y cols.<sup>(9)</sup> demuestra cómo el TNF  $\alpha$  provoca un aumento de la permeabilidad intestinal contribuyendo al paso de antígenos que activan los linfocitos específicos. Se ha observado que la citocina TGF  $\beta$ 1 encargada de proteger la barrera epitelial de los antígenos externos tiene su receptor disminuido en la biopsia de duodeno de estos pacientes<sup>(10)</sup>. En definitiva, se necesitan estudios para esclarecer la base inmunológica de esta patología y conocer el papel que juegan TNF  $\alpha$  y TGF  $\beta$ 1.

En el laboratorio podemos encontrar datos que pueden ayudar al diagnóstico, entre ellos anemia no muy importante pero progresiva, leucocitosis e hipoproteinemia. El estudio de las heces mostrará además de la presencia de sangre, la existencia de neutrófilos junto con la elevación, en algunos pacientes, de la  $\alpha$ 1 antitripsina fecal característica de las enteropatías pierde proteínas<sup>(2,6)</sup>.

Aunque en la enterocolitis no es habitual encontrar anticuerpos específicos de clase Ig E en sangre frente a la proteína causal, se han descrito casos en los que estaba presente al diagnóstico o en el seguimiento; es por este motivo por el que Sicherer<sup>(11)</sup> propone su determinación durante el seguimiento de estos pacientes ya que, aunque se desconoce el papel que puede jugar en su fisiopatología, éste no se descarta.

En la mayoría de los casos el diagnóstico es clínico aunque en algunos se realizará biopsia<sup>(12)</sup>. La biopsia cólica muestra la presencia de colitis con aumento de las células inflamatorias en la lámina propia, hiperplasia nodular linfóide e incremento de eosinófilos (formando abscesos) en las criptas. En intestino delgado observaremos edema, inflamación aguda y atrofia de las vellosidades. El *prick test* es negativo y los parches epicutáneos no han sido suficientemente evaluados en esta entidad.

El tratamiento de la enterocolitis es la eliminación de la dieta, del antígeno causante durante un intervalo de meses o, a veces, de años. Los pacientes con sensibilización a proteínas vacunas responden a fórmulas con proteínas hidrolizadas pero en algunos es necesario el uso de fórmulas de aminoácidos. Tras la iniciación del tratamiento los síntomas desaparecen en 24 a 72 horas. La provocación oral se realizará siempre en ámbito hospitalario dada la posibilidad de desencadenar hipotensión y/o choque y cuando es positiva aparecen vómitos a las 1 y 4 horas y diarrea a las 5-8 horas tras la administración del alérgeno.

En general, en el 50% de los pacientes la hipersensibilidad se resuelve a los 18 meses de vida y en el 90% a los 36 meses; cuando la soja está implicada la evolución puede ser más prolongada<sup>(13)</sup>.

## PROCTOCOLITIS ASOCIADA A PROTEÍNAS DE LA DIETA

Aparece en los primeros meses de vida, especialmente entre las 2 y 8 semanas, pudiendo ocurrir desde el primer día de vida<sup>(2,5)</sup>. Afecta tanto a niños alimentados con lactancia materna como a alimentados con fórmulas de leche de vaca o soja, pudiendo aparecer incluso en niños alimentados con hidrolizados de proteínas vacunas. Esta entidad puede ser familiar.

Su patogenia no está aclarada, las pruebas cutáneas y la IgE específica frente a alimentos suelen ser negativas, por lo que no parece jugar ningún papel la hipersensibilidad tipo I de Gel y Coombs.

Clínicamente, se caracteriza por la presencia de sangre roja, habitualmente en heces normales o algo blandas. El comienzo suele ser gradual inicialmente errático y progresivamente se hace más frecuente hasta aparecer en la mayoría de las deposiciones. El sangrado suele ser escaso y la anemia es rara. Las manifestaciones sistémicas, a diferencia de la enteropatía y la enterocolitis, suelen estar ausentes. Los pacientes suelen tener buen estado general sin presentar aspecto de enfermedad.

El examen del colon demuestra en muchos pacientes colitis, difusa o focal, siendo un hallazgo frecuente la presencia de hiperplasia nodular linfóide. La biopsia de la mucosa cólica revela la presencia de inflamación aguda moderada con una marcada infiltración de eosinófilos en el epitelio, lámina propia y a veces en la "muscularis" mucosa. Con frecuencia se observan abscesos crípticos formados por eosinófilos y neutrófilos. Los nódulos linfoides son frecuentes<sup>(14)</sup>.

El diagnóstico se realiza por la demostración de lesiones en la biopsia cólica tomada en el curso de una rectosigmoidoscopia y la respuesta a la dieta de exclusión que resuelve los síntomas en 48-72 horas. Cuando el niño está alimentado con lactancia materna es la madre la que deberá realizar una estricta dieta sin leche de vaca. La prueba de provocación induce la aparición de sangre en heces a las 72 horas<sup>(15)</sup>.

El diagnóstico diferencial incluye causas como la proctitis infecciosa, la fisura anal y la hiperplasia nodular linfóide del colon y recto, que puede ocurrir sin una causa alérgica demostrada<sup>(16)</sup>. El tratamiento es la dieta de exclusión para la madre en el caso de lactancia materna y los hidrolizados de proteína en los alimentados con biberón. A veces es necesario el uso de dietas elementales a base de aminoácidos si los hidrolizados no resuelven el sangrado<sup>(2,5)</sup>.

El pronóstico es excelente desarrollando tolerancia en la mayoría de los casos hacia el año de vida y permitiendo la reintroducción de la proteína causal<sup>(5,2)</sup>.

## ENFERMEDAD CELÍACA (EC)<sup>(17-19)</sup>

La enfermedad celíaca (EC) es una enteropatía de origen inmunológico causada por el gluten del trigo, centeno y

cebada en individuos genéticamente susceptibles. La toxicidad del gluten es permanente y su ingesta desencadena cambios característicos en la mucosa del intestino delgado. La supresión del gluten de la dieta de estos pacientes resuelve los síntomas y la mayor parte de las alteraciones intestinales. La susceptibilidad al gluten está determinada, en parte, por su asociación a determinados HLA clase II: HLA DQA1\* 0501-DQB1\*02 (DQ2) y HLA-DQA1\*0301-DQB1\*0302 (DQ8). Estos genes, localizados en el cromosoma 6p21.3, codifican glicoproteínas que se unen a péptidos, formando un complejo HLA-antígeno que puede ser reconocido por receptores CD4+ de las células T en la mucosa intestinal. DQ2 está presente en el 86-100% de los pacientes. Casi todos los pacientes sin HLA-DQ2 tienen la molécula DQ8. Aproximadamente el 30% de la población española es DQ2 positiva y se conoce que el desarrollo de la EC es multigénico siendo imprescindible la presencia de DQ2 o DQ8. El estudio de ambos tiene implicaciones diagnósticas ya que, si bien esta prueba tiene una elevada sensibilidad pero baja especificidad, el valor predictivo negativo es muy elevado.

Su prevalencia en la edad pediátrica se sitúa entre 1:300/1:80 según las series y puede aparecer en cualquier edad de la vida.

Los mecanismos patogénicos todavía son desconocidos. Se considera que es resultado de la interrelación de factores ambientales y genéticos. Al igual que en las entidades anteriormente vistas, es una proteína, la prolamina, derivada de la digestión del gluten (cuando se deriva del trigo se llama gliadina) la que origina la alteración en la mucosa intestinal. Estas proteínas, al atravesar el enterocito (previamente alterado por una agresión de etiología desconocida), serían presentadas a los macrófagos y linfocitos T interepiteliales, desencadenando una reacción inflamatoria local mediante la producción de enzimas (la transglutaminasa), interleucinas y Factor de necrosis tumoral  $\alpha$  entre otros. Los linfocitos T por un lado, provocan la activación de fibroblastos a través del TNF  $\alpha$ , que serían los causantes de la atrofia vellositaria y, por otro, activarían a clones de linfocitos B que son el origen de la producción de los anticuerpos frente a las prolaminas (gliadinas) y frente a la transglutaminasa originando la inhibición de un factor de crecimiento implicado en la diferenciación de las células epiteliales que forman las estructuras vellositarias y que propiciaría la proliferación de células indiferenciadas que llevan a la hiperplasia de las criptas, originando así la alteración característica, que no patognomónica, de la EC.

Existen cuatro formas clínicas de EC: clásica, atípica, silente y potencial

- *Forma clásica*: se caracteriza por la aparición de manifestaciones gastrointestinales que comienzan habitualmente entre los 9 y 24 meses de edad después de la introducción del gluten en la dieta. Aparece diarrea crónica, distensión abdominal, alteración del crecimiento, pérdida

del apetito y alteración del carácter. Inicialmente existe un aplanamiento en la curva ponderal que termina en pérdida importante de peso. Su evolución puede desencadenar la llamada "crisis celíaca" que se caracteriza por diarrea acuosa explosiva con aumento de la distensión abdominal, deshidratación, alteración hidroelectrolítica, hipotensión y letargia muy frecuente en el siglo pasado pero de incidencia menor en el momento actual.

- *Forma atípica*: aparece en niños de mayor edad (2-7 años), siendo las manifestaciones gastrointestinales típicas casi inusuales y existiendo síntomas como dolor abdominal, meteorismo, vómitos e incluso estreñimiento. Las manifestaciones extraintestinales dominan el cuadro: anemia ferropénica resistente al hierro, talla baja, retraso en la pubertad, defectos en el esmalte dental, alteraciones en las transaminasas, aftas recurrentes o dermatitis herpetiforme (rara en niños).

- *Forma silente*: se define EC silente cuando encontramos la enteropatía por gluten en un paciente aparentemente asintomático. Es frecuente en familiares de primer grado de enfermos celíacos y en población con enfermedades autoinmunes (diabéticos insulino dependientes).

- *Forma potencial*: es la forma diagnosticada en aquellos pacientes que, teniendo los anticuerpos antiendomiso y/o antitransglutaminasa (característicos de la EC) y existiendo predisposición genética, la biopsia intestinal es normal o presenta mínimas alteraciones.

La EC puede asociarse a otras entidades, algunas de ellas con base autoinmune en su fisiopatología. Entre éstas está la diabetes mellitus tipo I, la tiroiditis autoinmune, la enfermedad inflamatoria intestinal o las hepatitis autoinmunes. Por otro lado, la asociación entre EC y síndromes como el de Down, Turner y Williams o el déficit de IgA está ampliamente demostrada. En el suero de los pacientes aparecen unos autoanticuerpos característicos: anticuerpos anti gliadina (dirigidos frente a la fracción proteica de la gliadina; pueden ser IgA e IgG), anticuerpos antiendomiso (dirigido frente a la sustancia intermiofibrilar del músculo liso, son de tipo IgA e IgG) y anticuerpos antitransglutaminasa (IgA). Las elevadas sensibilidad y especificidad de los anticuerpos antiendomiso y antitransglutaminasa les confiere una gran utilidad tanto para la identificación de pacientes con la enfermedad como para monitorizar el seguimiento de la dieta.

El diagnóstico de la EC está basado en la existencia de auto-anticuerpos órgano-específicos y en la demostración de una enteropatía caracterizada por el incremento de los linfocitos interepiteliales con grados variables de atrofia vellosa y de la hiperplasia de las criptas, todo ello en presencia de los HLA DQ2 o DQ8. La respuesta (clínica y/o histológica y serológica) a la retirada del gluten confirma el diagnóstico. El diagnóstico diferencial se planteará con aquellas patologías que presenten aplanamiento de las vellosi-

dades como la enteropatía por otras proteínas de la dieta y algunas parasitaciones (*Giardia lamblia*) o infecciones (*criptosporidium*), entre otras. La biopsia intestinal es necesaria para confirmar el diagnóstico clínico y/o serológico en todos los casos y por ello debe realizarse siempre.

El tratamiento de la EC es la eliminación permanente del gluten de la dieta lo que conlleva la normalización de la mucosa intestinal, la corrección de los déficit y permite el desarrollo normal del paciente.

#### HEMOSIDEROSIS PULMONAR O ENFERMEDAD DE HEINER

Entidad muy poco frecuente. Se desconocen cuáles son las causas de esta patología en la edad pediátrica aunque se ha relacionado con la sensibilización a las proteínas de la leche. Parece que la aspiración a vía aérea juega un papel en su desencadenamiento.

Consiste en la aparición de rinitis, sibilancias, infiltrados pulmonares y hemosiderosis. En ocasiones asocia hemorragia digestiva. En el laboratorio se observa anemia ferropenia y eosinofilia.

#### AGRADECIMIENTOS

Este trabajo ha sido en parte financiado por el Instituto de Salud Carlos III Proyecto FIS Exp Exp 02/0031.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Martin Stern. Allergic Enteropathy /Food Allergy. En: Walker AW, Durie PR, Hamilton JR, Walker-Smith JA, Warkins JB, eds. Pediatric Gastrointestinal Disease. 3<sup>rd</sup> ed. Ontario, BC Decker Inc, 2000: 746-62.
2. Sicherer SH. Clinical. Aspects of Gastrointestinal Food Allergy in Childhood. Pediatrics 2003; 111: 1609-16.
3. Jon A. Vanderhoof and Rosemay J. Young. Allergic disorder of the gastrointestinal tract. Current Opinion in clinical Nutrition and Metabolic Care 2001, 4: 553-56.
4. Christopher J. Justinich. Update in Gastrointestinal allergic diseases. Current Opinion in Pediatrics 2000, 12: 456-9.
5. Heine RG, Elsayed S, Hosking CS, Hill DJ. Cow's milk allergy in infancy. Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology 2002, 2: 217-25.
6. Lake AM. Dietary Protein Enterocolitis. Current Allergy Reports: 2001; 1:76-79.
7. Van Sickle GJ, Powell GK, McDonald PJ, Goldblum RM. Milk- and soy protein- induced enterocolitis: evidence for lymphocyte sensitization to specific food proteins. Gastroenterology 1985; 88: 1915-21.
8. Hoffman KM, Ho DG, Sampson HA. Evaluation of the usefulness of lymphocyte proliferation assays in the diagnosis of allergy to cow's milk. J Allergy Clin Immunol 1997; 99: 360-6.
9. Heyman M, Darmon N, Dupont C, Dugas B, Hirribaren A, Blaton MA, et al. Mononuclear cells from infants allergic to cow's milk secrete tumor necrosis factor alpha, altering intestinal function. Gastroenterology 1994; 106: 1514-23.
10. Chung HL, Hwang JB, Park JJ, Kim SG. Expression of transforming growth factor beta1, transforming growth factor type I and II receptors, and TNF-alpha in the mucosa of the small intestine in infants with food protein-induced enterocolitis syndrome. J Allergy Clin Immunol 2002; 109: 150-4.
11. Sicherer SH. Food protein-induced enterocolitis syndrome: Case presentations and management lessons. J Allergy Clin Immunol 2005; 115: 149-56.
12. Nowak-Wegrzyn A, Sampson HA, Wood RA, And Sisherer SH. Food protein-induced enterocolitis syndrome caused by solid food proteins. Pediatrics 2003; 111: 829-35.
13. Sampson HA. Update in food allergy. J Allergy Immunol 2004; 113: 805-19.
14. Sampson HA, Anderson JA. Summary and Recommendations: Classification of Gastrointestinal Manifestations Due to Immunologic Reactions to Foods in Infants and Young Children. J Ped Gastroenterol Nutr 2000; 30: S87-S94.
15. Lake AM. Food-Induced Eosinophilic Proctocolitis. J Ped Gastroenterol Nutr 2000; 30: S58-S60.
16. Sampson HA. Update in food allergy. J Allergy immunol 2004; 113: 805-19.
17. Kokkonen J, Karttunen TJ. Lymphonodular Hyperplasia on the Mucosa of the Lower Gastrointestinal Tract in Children: An Indication of Enhanced Immune Response? J Ped Gastroenterol and Nutr 2002; 34: 42-6.
18. Alessio F. Clinical presentation of Celiac disease in the Pediatric Population. Gastroenterology 2005; 128: S68-S73.
19. Hill ID, Dirks MH, Liptak GS, Colletti RB, Fasano A, Guandalini S, et al. Guideline for the diagnosis and treatment of celiac disease in children: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2005; 40: 1-19.
20. Walker-Smith J. Celiac Disease. En: Walker AW, Durie PR, Hamilton JR, Walker-Smith JA, Warkins JB, eds. Pediatric Gastrointestinal Disease. 3<sup>rd</sup> ed. Ontario, BC Decker Inc, 2000. p. 727-46.



# Trastornos gastrointestinales eosinofílicos primarios

M.P. Sánchez Miranda, R. Solaguren Alberdi

Complejo Hospitalario de Toledo. Hospital Virgen de la Salud. Toledo

## RESUMEN

Los trastornos gastrointestinales eosinofílicos primarios fueron descritos por primera vez en 1937; sin embargo, no ha sido hasta los últimos años cuando han adquirido relevancia.

En este artículo tratamos de definir las patologías que se encuadran dentro de estos trastornos, los criterios diagnósticos y sus posibles tratamientos, así como hacemos hincapié en la importancia de los alérgenos alimentarios como uno de los factores causantes de los mismos.

**Palabras Clave:** Esofagitis eosinofílica; Gastroenteritis eosinofílica; Colitis eosinofílica; Alergia alimentaria; Disfagia.

## ABSTRACT

Although primary eosinophilic gastrointestinal disorders were described for first time in 1937<sup>(1)</sup>, it has been in recent years that they have received an increasing attention in the medical literature.

In this review we try to clarify what entities are included within these disorders and their diagnostic criteria. The key role of alimentary allergens in these disorders is emphasized. Besides we make recommendations for management.

**Key Words:** Eosinophilic esophagitis; Eosinophilic gastroenteritis; Eosinophilic colitis; Food allergy; Dysphagia.

---

*Correspondencia:* M<sup>a</sup> del Pilar Sánchez Miranda. Complejo Hospitalario de Toledo. Hospital Virgen de la Salud. Avda. Barber s/n. Toledo  
*Recibido:* Septiembre 2005

REV ESP PEDIATR 2006;62(1):53-58

## INTRODUCCIÓN

En los últimos años se conocen y reconocen, cada día más y mejor, los trastornos gastrointestinales relacionados con proteínas de la dieta. También llamados enfermedades alérgicas del tracto gastrointestinal, son realmente una serie de desórdenes que resultan de reacciones inmunes adversas frente a antígenos alimentarios.

De acuerdo con los conocimientos actuales, se clasifican en tres grandes grupos<sup>(2,3)</sup>. Un primer grupo constituido por trastornos mediados por inmunoglobulina E (Ig E), el segundo no mediado por Ig E y, por último, el tercero, a caballo entre los anteriores, en el que se incluyen los trastornos gastrointestinales eosinofílicos primarios (TGIEP).

Los trastornos gastrointestinales eosinofílicos primarios (TGIEP) son un grupo muy heterogéneo pero con una característica común: la presencia de un infiltrado rico en eosinófilos, que afecta a una o varias partes del tracto digestivo, sin que pueda demostrarse una causa conocida de eosinofilia tisular<sup>(4)</sup>. Incluyen la esofagitis eosinofílica, la gastroenteritis eosinofílica y la colitis eosinofílica.

No se conoce con certeza la etiopatogenia de estos trastornos, si bien se sabe que implican mecanismos que se sitúan entre las respuestas puramente mediadas por Ig E y las respuestas diferidas mediadas por linfocitos Th.

La clínica aparece de forma tardía tras la introducción de la proteína alimentaria implicada en la dieta y varía en función del tramo digestivo afecto.

Para establecer el diagnóstico es necesario demostrar la presencia de un número elevado de eosinófilos en una muestra de tejido. Aunque el esófago normal carece de eosinófilos, no ocurre así en el resto del tracto gastrointestinal: mientras que en el estómago son escasos, a nivel del íleon terminal y del colon pueden encontrarse recuentos elevados<sup>(5)</sup>.

Cuando se sospecha un TGIEP conviene descartar otros procesos que también cursan con eosinofilia tisular, como son la hipersensibilidad medicamentosa, la enfermedad in-

flamatoria intestinal, las colagenosis o algunas parasitosis, fundamentalmente la infestación por *Anisakis* spp.

En estos pacientes, sobre todo en los que se demuestra la existencia de alérgenos alimentarios, la manipulación dietética es el primer escalón terapéutico, si bien puede ser necesario un tratamiento farmacológico que incluye desde los corticoides tópicos hasta los inmunosupresores.

### ESOFAGITIS EOSINOFÍLICA

La incidencia de la esofagitis eosinofílica (EE) no ha sido rigurosamente calculada, probablemente porque en muchas ocasiones ha sido confundida con el reflujo gastroesofágico. Así, aunque algunos autores la han cifrado en 2 por cada 10.000 niños<sup>(4)</sup>, otros citan una prevalencia de un 3,5% entre todos los niños con esofagitis<sup>(6)</sup>. Es de suponer que, debido a la naturaleza de esta entidad, existirán variaciones en función de las distintas áreas geográficas.

Puede presentarse a cualquier edad, y en la infancia tiene dos picos de incidencia: en el primer año de la vida (38%) y entre los 10 y los 14 años (38%), con un claro predominio en varones<sup>(7-14)</sup>. Estos datos no son comunes a todas las series<sup>(6)</sup>.

### ETIOPATOGENIA

La etiopatogenia es desconocida pero, debido a su frecuente asociación con enfermedades alérgicas<sup>(7-9,11,13)</sup>, a la presencia de eosinofilia periférica en un alto porcentaje de los casos<sup>(6,7)</sup> y al reconocido papel de los eosinófilos en este tipo de enfermedades, la mayoría de los autores le suponen una base alérgica.

Mediante estudios inmunohistoquímicos se ha comprobado que, además de un aumento en el número de eosinófilos, existe un aumento en el número de linfocitos CD3, CD8 y células presentadoras de antígenos CD1a en la mucosa de los pacientes con esofagitis eosinofílica<sup>(8)</sup>. A partir de estos datos se especula que un antígeno, tras ser presentado a las células de Langerhans, cruza el epitelio escamoso de la mucosa esofágica y estimula la proliferación de células T y de quimiotaxinas para los eosinófilos; éstos migran y, tras activarse, liberan citocinas y proteínas granulares que estimulan la contracción del músculo liso esofágico desencadenando la disfagia<sup>(8)</sup>.

El antígeno que desencadena esta respuesta inmunológica es aún desconocido, aunque se supone que es una proteína alimentaria o un aeroalérgeno. Se ha demostrado la existencia de alérgenos alimentarios en un 45-70% de los pacientes<sup>(7,9,11)</sup>: los más frecuentes son la leche de vaca y el huevo mediante pruebas cutáneas en *prick* y RAST, y el trigo mediante parche epicutáneo<sup>(9)</sup>. No todos los alergólogos aceptan la validez de los parches epicutáneos *patch-test* debido a que no existen extractos estandarizados de cada alimento, ni está validada su metodología ni se conoce su eficacia diagnóstica. En aquellos pacientes en los que se

logra demostrar una alergia alimentaria mediada por IgE, ésta suele estar desencadenada por varios alérgenos<sup>(7,9)</sup>.

La existencia de un grupo de pacientes con antecedentes de alergia respiratoria, ausencia de alérgenos alimentarios demostrados y falta de respuesta a las restricciones dietéticas, apoyaría la teoría de la existencia de un alérgeno inhalado<sup>(15)</sup>. La aparición de eosinofilia esofágica como respuesta a la exposición a aeroalérgenos ha sido demostrada en un modelo en ratones; en este modelo la respuesta dependiente de IL-5 tenía lugar exclusivamente en el esófago<sup>(16)</sup>. En humanos se ha descrito la presencia de variaciones clínicas e histológicas según la estación del año en pacientes con esofagitis eosinofílica sensibilizados a alérgenos inhalados<sup>(17)</sup>. Un potencial mecanismo para la esofagitis eosinofílica inducida por neumoalérgenos es su depósito en el área naso-faríngea y la posterior deglución de las secreciones nasales.

### CLÍNICA

En los niños pequeños es frecuente la presencia de vómitos y rechazo del alimento, por lo que clínicamente puede confundirse con reflujo gastroesofágico (RGE). Por lo tanto, en niños con esta clínica y falta de respuesta al tratamiento antirreflujo debemos sospechar una EE. También puede manifestarse como estancamiento ponderal<sup>(6)</sup>.

En los niños mayores y adolescentes, sin embargo, predomina la presencia de disfagia<sup>(18)</sup>, impactaciones esofágicas y epigastralgia<sup>(7)</sup>, aunque esta sintomatología suele ser intermitente.

La disfagia en los niños suele deberse a un trastorno de motilidad, mientras que en los adolescentes pueden existir verdaderas estenosis, generalmente en el tercio proximal, o un estrechamiento difuso del calibre esofágico, como una complicación tardía de la enfermedad<sup>(15)</sup>.

### DIAGNÓSTICO

El diagnóstico definitivo se establece por la presencia de un infiltrado rico en eosinófilos en la muestra de biopsia, aunque existen otros datos que pueden apoyar o no la sospecha clínica inicial.

La presencia de eosinofilia periférica, en un rango que va desde un 35 hasta un 80% según las distintas series<sup>(6-8,11)</sup>, obliga a descartar la presencia de infecciones parasitarias (serología, estudio en heces y en muestras de aspirado intestinal). Pueden encontrarse, no siempre asociados a la existencia de eosinofilia periférica, niveles elevados de Ig E<sup>(11)</sup>.

La pH-metría de 24 horas suele ser normal<sup>(6,18)</sup>; sin embargo, la presencia de RGE no excluye el diagnóstico, dado que puede ser una consecuencia inespecífica de la infiltración esofágica<sup>(19)</sup>.

La manometría (en caso de realizarse, pues no es obligada para el diagnóstico) puede mostrar ondas peristálticas inefectivas y contracciones de gran amplitud<sup>(18,20)</sup>.

En los casos de disfagia y/o impactación debe realizarse un esofagograma para descartar la presencia de estenosis. La impactación alimentaria en los niños menores de 5 años suele deberse a una lesión anatómica, mientras que en el 90% de los adolescentes se debe a la presencia de esofagitis eosinofílica<sup>(15)</sup>. Usando ecografía intraesofágica se ha visto un engrosamiento del total de la pared esofágica, de la suma de mucosa y submucosa y de la “muscularis” propia en niños con EE<sup>(12)</sup>, hallazgos que podrían explicar la presencia de disfagia e impactaciones sin estenosis.

Es obligada la interconsulta al alergólogo para que realice la búsqueda de potenciales alérgenos alimentarios mediante la práctica de estudios de IgE antígeno-específicos (ahora es mediante técnica de CAPA RAST) o de pruebas cutáneas y parches epicutáneos (finalmente, deberá realizarse una esofagogastroscoopia. En un porcentaje considerable de casos el aspecto macroscópico de la mucosa es normal<sup>(18)</sup> por lo que es obligada la toma de muestras de biopsia. El cambio más frecuente es un eritema leve-moderado con pérdida del patrón vascular normal<sup>(6,15)</sup>. Los hallazgos más característicos son la presencia de surcos o anillos que confieren al esófago un aspecto arrugado o de traquealización<sup>(7,13,14)</sup>. También es característica la presencia de placas blanquecinas adherentes<sup>(15)</sup> o punteado blanquecino<sup>(10)</sup>, con lesiones de 1 a 3 mm, que recuerdan a la infección por *Candida albicans*; mientras que las úlceras se suelen localizar en el tercio inferior, los exudados blanquecinos aparecen a lo largo de todo el esófago<sup>(10)</sup>. Para descartar la infección por levaduras se utilizan una preparación de hidróxido de potasio o tinciones histológicas específicas.

Además de muestras esofágicas, deben obtenerse muestras de fundus, antro gástrico y duodeno<sup>(6,7,15)</sup> para descartar una gastroenteritis eosinofílica dada la superposición de síntomas entre ambas entidades.

El diagnóstico definitivo, como ya hemos comentado, se establece por la presencia de un elevado número de eosinófilos en la mucosa esofágica. Aunque no existe acuerdo unánime, en general se acepta como eosinofilia esofágica la presencia de más de 15-20 eosinófilos por campo de gran aumento<sup>(18)</sup>. En otras patologías (RGE, enfermedad de Crohn, leiomiomatosis, vasculitis, etc.) pueden encontrarse eosinófilos en la mucosa esofágica, aunque no con recuentos tan elevados (< 10/HPF). La presencia de entre 10 y 20 eosinófilos/HPF continúa siendo controvertida<sup>(7)</sup>. La localización de los eosinófilos, tanto a nivel proximal como distal denota EE, mientras que su predominio en el esófago distal, es típico del RGE<sup>(7,19)</sup>. En ocasiones los eosinófilos forman microabscesos<sup>(8,11,13,14)</sup>. Otros hallazgos histológicos que pueden aparecer son la elongación de las papilas y la hiperplasia basal<sup>(6,7,13)</sup>; puesto que también aparecen en el RGE, estos parámetros son pobres discriminadores entre ambas entidades.

Como las muestras que se obtienen no abarcan todo el grosor de la pared, existen pocos datos disponibles sobre la profundidad que puede alcanzar el infiltrado.

Otro hecho controvertido es la existencia de pacientes en los que, en la primera muestra de biopsia no se objetivó infiltrado de eosinófilos, si bien en muestras posteriores, obtenidas ante la persistencia de la clínica, sí se confirmó su presencia<sup>(6)</sup>.

## TRATAMIENTO

Existen varias opciones terapéuticas:

1. Restricción dietética. Puede ser:

– *Dirigida*: se eliminan los alimentos identificados mediante CAP pruebas cutáneas *prick-test* o parches epicutáneos. La eficacia en los diferentes estudios es muy variable, desde un 70-80% de pacientes que responden<sup>(7,9,11)</sup> a la ausencia de respuesta en todos los pacientes de la serie<sup>(8)</sup>. La mejoría clínica aparece a las 2-4 semanas<sup>(9)</sup>. A medio-largo plazo aparecen recaídas en 2/3 de los pacientes<sup>(7)</sup>.

– *Dieta elemental*: indicada en los casos de múltiples alérgenos alimentarios, de fuerte sospecha de su existencia aun sin demostración y de fracaso de la dieta de eliminación dirigida. Generalmente precisa de administración mediante sonda nasogástrica a débito continuo. Tras lograr la remisión de la clínica, lo cual ocurre en unos 10 días, la dieta se mantiene unas 4-6 semanas, y posteriormente los distintos grupos de alimentos se van reintroduciendo de forma paulatina y separados entre sí unos 5-7 días<sup>(7,11,14)</sup>.

2. Corticoterapia: de dos tipos:

– *Oral*: se ha utilizado prednisona, a 1,5 mg/kg/día durante 4 semanas, sin embargo debido a la alta incidencia de efectos secundarios con este tratamiento, no se considera de primera elección en niños.

– *Tópica*: supone una alternativa a la dieta elemental. Se utiliza fluticasona propionato administrada mediante un inhalador sin cámara espaciadora y posteriormente deglutida; el paciente no debe comer ni beber en el plazo de 1 a 3 horas. Aún no se ha establecido la dosis mínima eficaz ni la duración ideal. Algunas de las pautas usadas son: 750 µg 3 veces al día durante 6 semanas<sup>(6)</sup>, o bien dosis edad-dependiente (88 µg si 2-4 años, 220 µg si 5-10 años y 440 µg si mayores de 11 años) dos veces al día durante 8 semanas<sup>(8)</sup>. Como efecto secundario se ha descrito el desarrollo de candidiasis esofágica en un número reducido de pacientes<sup>(8)</sup>. La respuesta al tratamiento es variable, con aparición de recaídas en algunos pacientes al cabo de un tiempo<sup>(6)</sup>.

3. Dilataciones esofágicas: deben reservarse para los raros casos de pacientes con síntomas obstructivos que no responden a ningún otro tratamiento<sup>(15)</sup>.

4. Otros: antileucotrienos, con montelukast, en adultos se ha visto alivio sintomático pero sin remisión histológica; los síntomas reaparecieron tras cesar tratamiento<sup>(21)</sup>; en otro pequeño estudio en niños se observó buena respuesta tan-

to clínica como histológica pero tras finalizar el tratamiento aparecieron recaídas autolimitadas en relación con transgresiones dietéticas<sup>(22)</sup>. Se han utilizado las , cromonas<sup>(7)</sup> y otros fármacos sin que se tenga una experiencia amplia con ninguno de ellos.

En nuestra opinión, una vez que el diagnóstico se ha establecido, debe realizarse una valoración alergológica para tratar de identificar posibles alérgenos.

En los casos en los que se identifica un número reducido de alimentos potencialmente responsables de la enfermedad, éstos deben retirarse de la dieta durante 4-6 semanas.

En aquellos pacientes que no presenten respuesta clínica, no se identifique ningún alérgeno o en los que el número de alimentos a retirar suponga un riesgo de malnutrición, debe intentarse el tratamiento con fluticasona inhalada.

Si este tratamiento fracasa, debe decidirse de forma individualizada la utilización de una dieta elemental o de corticoides sistémicos. Si se opta por estos últimos, tras lograr la remisión pueden usarse los corticoides tópicos como mantenimiento.

La historia natural de esta entidad es poco conocida y a pesar de que la resolución puede ocurrir como respuesta a distintos tratamientos, existe cierta tendencia a la recaída y se desconoce cuál es la mejor opción terapéutica a largo plazo.

Algunos autores proponen el descenso de la eosinofilia periférica como marcador de la respuesta al tratamiento<sup>(6)</sup>.

En base al menor número de adultos afectados, hay autores que sugieren que la EE en la infancia es autolimitada y que los pacientes adultos representan aquellos en los que la resolución espontánea no ha tenido lugar, de forma similar a lo que ocurre en la dermatitis atópica<sup>(23)</sup>. No se ha descrito la asociación de EE con esófago de Barrett ni con otros tipos de metaplasia.

## GASTROENTERITIS EOSINOFÍLICA

Es un trastorno inflamatorio crónico que se caracteriza por un denso infiltrado de eosinófilos a nivel del estómago, intestino delgado o ambos, con una afectación variable de esófago e intestino grueso.

Aunque puede aparecer a cualquier edad, comparada con la esofagitis eosinofílica, afecta a niños de mayor edad, su comienzo es más agudo y existe una mayor afectación del estado general<sup>(15)</sup>. La prevalencia en la población general es desconocida.

## CLÍNICA

Los síntomas van a depender tanto del tramo gastrointestinal afecto como de la profundidad del infiltrado eosinófilo.

Según la profundidad del infiltrado, distinguimos la forma mucosa, que es la más común, la forma muscular y la forma serosa, que en niños es excepcional.

La afectación de la mucosa gástrica condiciona un vaciamiento gástrico lento que produce anorexia, saciedad precoz, vómitos, dolor abdominal y escasa ganancia ponderal<sup>(9)</sup>.

La afectación mucosa del intestino delgado produce dolor abdominal, diarrea y malabsorción. Puede ocasionar una enteropatía pierde-proteínas con hipoalbuminemia y, en ocasiones, se detecta sangre oculta en heces y anemia ferropénica. Estas situaciones pueden condicionar un retraso de crecimiento.

La afectación ileocólica puede simular una enfermedad de Crohn. La afectación cólica puede originar hematoquecia.

La infiltración de las capas musculares conduce a un engrosamiento de la pared intestinal que origina trastornos de motilidad y síntomas obstructivos.

La forma serosa origina ascitis, aunque esto ocurre en raras ocasiones. La presencia de líquido se confirma por ecografía, permitiendo la paracentesis obtener un líquido rico en eosinófilos.

## DIAGNÓSTICO

Las exploraciones complementarias que deben realizarse no están protocolizadas. Conviene realizar un estudio analítico en el que podremos encontrar eosinofilia periférica, elevación de la IgE total y/o hipoalbuminemia<sup>(15)</sup>.

Cuando se demuestra sensibilización mediante IgE específica el CAP/RAST en general es frente a una o dos proteínas de la dieta<sup>(15)</sup>, a diferencia de lo que ocurre en la EE.

Una elevación de la excreción fecal de  $\alpha$ -1-antitripsina puede confirmar la presencia de enteropatía pierde-proteínas.

A nivel endoscópico los hallazgos pueden ser mínimos o mostrar claramente edema o erosiones de la mucosa. A nivel gástrico pueden verse micrónodulos o pólipos que contienen agregados de linfocitos y eosinófilos<sup>(4,24)</sup>.

El diagnóstico definitivo requiere la demostración histológica de la infiltración eosinofílica. En la valoración de estas biopsias debe tenerse en cuenta que en condiciones normales en el fundus y el antro gástrico la presencia de eosinófilos es escasa (< 10 eosinófilos/HPF). En íleon terminal y colon proximal, sin embargo, se pueden observar recuentos de más de 20 eosinófilos/HPF. Su número disminuye progresivamente en el colon distal, y de nuevo aumentan a nivel rectal donde el recuento medio es de 10/HPF, aunque hasta en el 20% de los sujetos pueden hallarse más de 20/HPF. Se localizan principalmente en la lámina propia, excepto a nivel gástrico donde tienden a ser basales<sup>(5)</sup>.

Debido a la naturaleza parcheada de la enfermedad, deben obtenerse múltiples muestras de antro, bulbo y duodeno<sup>(15)</sup>. Algunos autores incluso recomiendan que, en caso de síntomas digestivos persistentes y primera biopsia normal, debe repetirse la endoscopia para nueva toma de muestras<sup>(25)</sup>.

Los estudios inmunohistoquímicos pueden confirmar la activación de los eosinófilos y la liberación de proteína básica mayor, IL-5 y otras citocinas<sup>(15)</sup>.

Conviene descartar otras enfermedades que también cursan con eosinofilia gastrointestinal como son la infección por *Helicobacter pylorii*, las parasitosis (sobre todo *Anisakis* spp), la enfermedad inflamatoria intestinal, las vasculitis, etc.

## TRATAMIENTO

La eliminación de la dieta de los alérgenos alimentarios detectados tiene resultados muy variables. Una vez que se logra la remisión de la enfermedad, los grupos de alimentos son reintroducidos lentamente, con un intervalo de 3 semanas entre cada grupo<sup>(4)</sup>.

Si no se encuentra sensibilización, la restricción selectiva fracasa, o no es factible llevarla a cabo, se instaura una dieta elemental<sup>(4)</sup>. Como ya comentamos al hablar de la EE, suele requerirse alimentación enteral a débito continuo a través de sonda nasogástrica.

Puede también hacerse un intento terapéutico con glucocorticoides tópicos de liberación intestinal, como los usados en la enfermedad inflamatoria intestinal.

Los corticoides sistémicos están indicados cuando fallan los anteriores tratamientos o en aquellos pacientes con síntomas obstructivos o afectación serosa<sup>(25)</sup>. Se suele usar prednisona a 1 mg/kg/día<sup>(24)</sup>. Permiten mejorar a la mayoría de los pacientes, pero más de la mitad recaen al cesar el tratamiento.

En pacientes adultos puede usarse cromoglicato sódico como terapia de primera línea o como adyuvante de los corticoides<sup>(25)</sup>. También existe algún caso descrito de tratamiento con montelukast<sup>(22,24)</sup>, ketotifeno<sup>(24)</sup> y anticuerpos monoclonales anti-IL-5<sup>(26)</sup> con resultados variables.

En casos severos refractarios al tratamiento es preciso recurrir a inmunosupresores, como la azatioprina o la 6-mercaptopurina<sup>(24)</sup>.

Finalmente, algunos autores aconsejan asociar inhibidores de la bomba de protones, pues podría aliviar los síntomas incluso en aquellos casos en los que no existe RGE<sup>(4)</sup>.

La historia natural de la enfermedad no ha sido bien documentada aunque suele tener un curso crónico, con exacerbaciones y remisiones. Cuando la enfermedad aparece en la infancia y se logra identificar un alérgeno alimentario responsable, es altamente probable que se produzca la remisión en la infancia tardía<sup>(4)</sup>.

## COLITIS EOSINOFÍLICA

También llamada colitis alérgica, constituye la primera causa de deposiciones sanguinolentas en el primer año de la vida.

En este tipo de TGIEP es muy poco frecuente detectar una reacción inmunológica mediada por IgE<sup>(27)</sup>.

Generalmente está desencadenada por proteínas de leche de vaca o de soja aunque, curiosamente, puede manifestarse en niños alimentados al pecho<sup>(27,28)</sup> e incluso ocurre en niños que toman fórmulas con proteínas hidrolizadas.

De forma típica aparece en lactantes de menos de 3 meses y se manifiesta con deposiciones con sangre, sin afectación del estado general, aunque puede acompañarse de rechazo de tomas y estancamiento ponderal.

Hoy en día no se considera necesaria la realización de estudios complementarios, basándose el diagnóstico tanto en la sospecha clínica como en la respuesta a la intervención dietética.

La endoscopia mostraría eritema parcheado, pérdida del patrón vascular<sup>(4)</sup> y zonas petequiales<sup>(27)</sup>.

A nivel histológico la arquitectura de la mucosa está bastante preservada pero aparecen agregados de eosinófilos en la lámina propia, criptas y muscularis mucosae<sup>(4,28)</sup>.

En los niños alimentados al pecho se aconseja la retirada de lácteos de la dieta de la madre y, si esta medida fracasa, se instaura una dieta con fórmulas de alto grado de hidrólisis proteica<sup>(27)</sup>.

El pronóstico es excelente, con desaparición de las heces sanguinolentas en unos 3 días. Tras un periodo de exclusión de unos 6-23 meses<sup>(27)</sup>, la reintroducción de la proteína suele ser bien tolerada.

Existe otra forma de presentación de la colitis eosinofílica, en el adolescente y el adulto joven, que quizá constituya una entidad diferente. En este subtipo la respuesta dietética suele ser insuficiente y debe recurrirse a tratamiento farmacológico con cromoglicato, antihistamínicos, corticoides o incluso inmunosupresores. En estos casos el pronóstico no es tan claro<sup>(4)</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Kaijer R. Kenntnis der allergischen affektionen des verdauungskanals vom standpunkt des chirurgen aus. Arch Klin Chir 1937; 188: 36-64.
2. Sampson H, Anderson J. Summary and recommendations: clasification of gastrointestinal manifestations due to immunologic reactions to foods in infants and young children. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2000; 30: S87-S94.
3. Sicherer S. Clinical aspects of gastrointestinal food allergy in childhood. Pediatrics 2003; 111: 1609-16.
4. Rothenberg M. Eosinophilic gastrointestinal disorders. J Allergy Clin Immunol 2004; 113: 11-28.
5. Lowichik A, Weinberg A. A quantitative evaluation of mucosal eosinophils in the pediatric gastrointestinal tract. Mod Pathol 1996; 9: 110-4.
6. Espósito S, Marinello D, Paracchini R, Guidali P, Oderda G. Long-term follow-up of symptoms and peripheral eosinophil counts in seven children with eosinophilic esophagitis. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2004; 38: 452-6.
7. Orenstein SR, Shalaby TM, Di Lorenzo C, Putman P, Sigurdsson L, Kocoshis S. The spectrum of pediatric eosinophilic

- esophagitis beyond infancy: a clinical series of 30 children. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 1422-30.
8. Teitelbaum J, Fox V, Twarog F, Nurko S, Antonioli D, Gleich G, et al. Eosinophilic esophagitis in children: immunopathological analysis and response to fluticasone propionate. *Gastroenterology* 2002; 122: 1216-25.
  9. Spergel J, Beausoleil J, Mascarenhas M, Liacouras C. The use of skin prick tests and patch tests to identify causative foods in eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109: 363-8.
  10. Lim J, Gupta S, Croffie J, Pfefferkorn M, Molleston J, Corkins M, et al. White specks in the esophageal mucosa: an endoscopic manifestation of non-reflux eosinophilic esophagitis. *Gastrointest Endosc* 2004; 59: 835-8.
  11. Sundaram S, Sunku B, Nelson S, Sentogo T, Melin-Aldana H, Kumar R, et al. Adherent white plaques: an endoscopic finding in eosinophilic esophagitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004; 38: 208-12.
  12. Fox V, Nurko S, Teitelbaum J, Badizadegan K, Furuta G. High-resolution EUS in children with eosinophilic "allergic" esophagitis. *Gastrointest Endosc* 2003; 57: 30-6.
  13. Cheung K, Oliver M, Cameron C, Catto-Smith A, Chow C. Esophageal eosinophilia in children with dysphagia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003; 37: 498-503.
  14. Markowitz J, Spergel J, Ruchelli E, Liacouras C. Elemental diet is an effective treatment for eosinophilic esophagitis in children and adolescents. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 777-82.
  15. Lake A. Allergic bowel disease. *Adolesc Med* 2004; 15: 105-17.
  16. Mishra A, Hogan S, Brandt E, Rothenberg M. An etiological role for aeroallergens and eosinophils in experimental esophagitis. *J Clin Invest* 2001; 107: 83-90.
  17. Fogg M, Ruchelli E, Spergel J. Pollen and eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol* 112: 796-7.
  18. Attwood S, Smyrk T, DeMeester T, Jones J. Esophageal eosinophilia with dysphagia: a distinct clinicopathologic syndrome. *Dig Dis Sci* 1993; 38: 109-16.
  19. Fox V, Nurko S, Furuta G. Eosinophilic esophagitis: it's not just kid's stuff. *Gastrointest Endosc* 2002; 56: 260-70.
  20. Nurko S, Fox V, Fortunato C, Antonioli D, Badizadegan K, Teitelbaum J, et al. Esophageal motor abnormalities in patients with allergic esophagitis. A study with prolonged esophageal pH/manometry. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001; 33: 417-8.
  21. Attwood S, Lewis C, Bronder C, Morris C, Armstrong G, Whittam J. Eosinophilic oesophagitis: a novel treatment using Montelukast. *Gut* 2003; 52: 181-5.
  22. Martin de Carpi J, Gómez Chiari M, Castejón Ponce E, Masiques Mas L, Acuña Veyna C, Santana Sandoval L, et al. Tratamiento de esofagitis eosinofílica con montelukast en pacientes pediátricos. *Pediatrka* 2005; 25: 200-54.
  23. Straumann A, Spichtin HP, Grize L, Bucher KA, Beglinger C, Simon HU. Natural history of primary eosinophilic esophagitis: a follow up of 30 adult patients for up to 11.5 years. *Gastroenterology* 2003; 125: 1660-9.
  24. Jiménez-Rivera C, Ngan B, Jackson R, Ahmed N. Gastric pseudopolyps in eosinophilic gastroenteritis. 2005; 40: 83-6.
  25. Daneshjoo R, Talley N. Eosinophilic gastroenteritis. *Curr Gastroenterol Rep* 2002; 4: 366-72.
  26. Prussin C, James SP, Huber MM, Klion AD, Metcalfe DD. Pilot study of anti-IL 5 in eosinophilic gastroenteritis. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: S275.
  27. Sorea S, Dabadie A, Bridoux-Henno L, Balançon-Morival M, Jouan H, Le Gall E. Colite hémorragique chez les nourrissons en allaitement maternel exclusif. *Arch Pediatr* 2003; 10: 772-5.
  28. Cordero Miranda MA, Blandón Vijil V, Reyes Ruiz NI, Ávila Castañón L, del Río Navarro BE, García Aranda JA, et al. Proctocolitis eosinofílica inducida por alimentos. Reporte de un caso. *Rev Alerg Mex* 2002; 49: 196-9.

# Cólico del lactante, reflujo gastroesofágico y estreñimiento en la hipersensibilidad a proteínas vacunas. ¿Dónde están los límites?

R.A. Muñoz Codoceo, M.J. Martínez Gómez

*Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid*

## RESUMEN

El diagnóstico de alergia o intolerancia a proteínas de leche de vaca es sencillo cuando las manifestaciones clínicas se corresponden con los cuadros típicos de las mismas, entre los que se incluyen las gastroenteritis o enterocolitis. En estos casos la eliminación de las proteínas de leche de vaca de la alimentación se sigue en todos los casos de desaparición de la sintomatología. El problema lo suponen aquellos cuadros clínicos en los que las proteínas de leche de vaca (PLV) pueden estar implicadas en su patogenia, pero no existe clara evidencia de su papel etiológico.

El cólico del lactante, el reflujo gastroesofágico y el estreñimiento, constituyen tres ejemplos de esta situación. En los tres existe implicación de las proteínas de leche de vaca en su etiopatogenia, aunque con diferente grado de evidencia. La dieta de exclusión de proteínas vacunas tiene valor diagnóstico.

**Palabras Clave:** Cólico del lactante; Reflujo gastroesofágico; Estreñimiento; Alergia a proteínas leche de vaca; Hipersensibilidad a proteínas vacunas; Enteropatía.

## ABSTRACT

The diagnosis of Cow's milk allergy is not difficult in patients with clinical manifestations of IgE mediated hypersensitivity and avoidance of the offending proteins resolves the symptoms of allergy. Recently additional disorders have been attributed to cow milk allergy: infant colic, gastroesophageal reflux, and constipation. Immunological basis of these are not well established and the diagnosis

requires differentiating these disorders from other causes of similar symptoms. Trials elimination diets have diagnostic value.

**Key Words:** Infant colic; Constipation gastroesophageal reflux; Cow's milk allergy; enteropathy; cow's hypersensitivity.

## INTRODUCCIÓN

La incidencia de enfermedades alérgicas ha experimentado un gran aumento en los últimos años. La alergia alimentaria afecta a entre 2 y 8% de los niños pequeños y aproximadamente a un 2% de adultos. Se han descrito diferentes entidades clínicas y, atendiendo a su fisiopatología, se han clasificado en 3 grupos: mediadas por anticuerpos IgE, mediadas por anticuerpos IgE y/o por células y mediadas por células (no IgE).

En épocas recientes algunos cuadros clínicos que incluyen el cólico del lactante, el reflujo gastroesofágico y el estreñimiento se han atribuido, en algunos pacientes, a una alergia alimentaria. Esta relación es controvertida y establecerla en un determinado paciente supone un reto para el clínico. En esta revisión analizaremos los datos disponibles para establecer su posible etiología alérgica, las manifestaciones clínicas y el tratamiento de estas entidades.

## CÓLICO DEL LACTANTE

El cólico del lactante (CL) se diagnostica en el 15-40% de los niños en los primeros cuatro meses de vida independientemente del tipo de lactancia que estén recibiendo ya sea materna o artificial. Se caracteriza por episodios de llanto intenso e inconsolable de predominio vespertino y que se acompaña de otros síntomas sugestivos de «dolor» abdominal. El cuadro tiende a resolverse espontáneamente alrededor de los 3-4 meses.

*Correspondencia:* M.J. Martínez Gómez. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Avda. Menéndez Pelayo, 65. 28009 Madrid

*Recibido:* Septiembre 2005

REV ESP PEDIATR 2006;62(1):59-63

El cólico del lactante se define por la *regla del tres*: llanto más de tres horas al día, más de tres días a la semana y durante más de tres semanas consecutivas en un niño., por lo demás, sano<sup>(12)</sup>.

La etiología del cólico del lactante es multifactorial y a pesar del gran número de trabajos que existen al respecto, su causa exacta se desconoce todavía<sup>(13-15)</sup>. Se han propuesto múltiples teorías:

#### 1. Causas psicológicas del niño

No existe evidencia de que la ansiedad o determinada personalidad materna o paterna sea la causa del cólico del lactante<sup>(14)</sup>.

#### 2. Causas gastrointestinales

Se ha sugerido que, en los niños con CL, existe un hiperperistaltismo intestinal. También se ha hecho referencia al reflujo gastroesofágico como causa del cólico, un reflujo silencioso cuya única manifestación sería el llanto<sup>(15)</sup>.

#### 3. Causas alérgicas

De las posibles causas del CL, es probable que la alergia/intolerancia a la proteína de la leche de vaca (IPLV) sea la más ampliamente aceptada<sup>(16-18)</sup>, Jakobsson y cols. encontraron una mejoría en los niños con CL al suprimir la PLV en las madres lactantes. Posteriormente, el CL se relacionó con el contenido de IgG bovina en la leche materna. Lothe y cols. han mostrado en diversos estudios que la PLV puede ser un factor etiológico importante en las formas moderadas y severas del CL. Al sustituir la leche de fórmula primero por una leche de soja y, posteriormente, por un hidrolizado de caseína encontraron que el 71% de los cólicos era provocado por la PLV y el 53% de estos niños no mejoraba o empeoraba con leche de soja y fórmula de PLV. Todos ellos mejoraron con el hidrolizado. Asimismo y de acuerdo con otros trabajos, demostraron que los niños con antecedente de CL padecían con mayor frecuencia que la población normal IPLV y otras alergias alimentarias a la edad de un año. Aunque muchos autores objetaron deficiencias método, todos ellos coinciden en que la leche de soja no es una opción de tratamiento en el CL, dada la frecuencia de intolerancia cruzada a la soja en estos niños.

Posteriormente y tras subsanar los posibles errores metodológicos, en un trabajo doble ciego reprodujeron los síntomas del CL al administrar  $\beta$ -lactoalbúmina a un grupo de niños a los que inicialmente habían tratado con un hidrolizado de caseína. Estos niños mejoraron del CL (disminuye la media de horas de llanto) con el hidrolizado y empeoraron significativamente respecto al placebo al administrarles cápsulas con  $\beta$ -lactoalbúmina<sup>(19-23)</sup>.

Estos resultados coinciden con los obtenidos anteriormente por Jakobsson en un grupo de niños con lactancia materna<sup>(24)</sup>. En 1989, Forsyth y cols. publicaron un trabajo interesante, a pesar del pequeño tamaño de la muestra. Se trata de un estudio de distribución aleatoria, doble ciego y de secuencia cruzada, que permite asegurar que la me-

joría observada no es espontánea. Demostraron que los niños con cólico disminuyen las horas de llanto al tomar un hidrolizado y que las aumentan al cambiar a una fórmula adaptada<sup>(18)</sup>. Hay que reseñar la posibilidad del efecto placebo del cambio de fórmula (2/17 niños mejoraron con los tres cambios realizados), lo que coincide con otros trabajos. Además, comprobaron que existe gran variabilidad en las horas de cólico de un día a otro e incluso mejorando con el hidrolizado, los niños pueden padecer horas de cólico algunos días.

Otros autores también relacionan el CL con la PLV y atribuyen un alto porcentaje (11-12%) de los CL severos a la IPLV<sup>(25,26)</sup>.

## TRATAMIENTO

A pesar de la evolución favorable espontánea del CL, que desaparece o mejora alrededor de los 3-4 meses de vida, la mayoría de los padres necesitan y solicitan ayuda médica. Los enfoques terapéuticos varían según la causa a la que se atribuye el cólico, pero no está nada claro cuál de ellos es más efectivo.

El tratamiento medicamentoso con simeticona ampliamente empleado no ha demostrado mayor eficacia que el placebo en estudios amplios randomizados. El uso de drogas anticolinérgicas, que sí puede mejorar los síntomas, sin embargo es potencialmente tóxico y se ha asociado con apnea en menores de 6 meses de edad. Se han utilizado también infusiones a base de mezclas de hierbas (manzanilla, verbena, tila) que, administradas tres veces al día, parecen disminuir el llanto. Sin embargo, la falta de estandarización, la ausencia de conocimiento de la dosificación correcta y la posible interferencia con la alimentación normal del lactante, obligan a utilizarlas con precaución<sup>(12)</sup>.

La eliminación de la PLV de la dieta es eficaz tanto en grupos seleccionados como en la población general de niños con CL, aunque la mayoría de los estudios se basan en grupos de niños con cólicos moderados y severos.

La frecuencia del CL es la misma, en niños alimentados al pecho o artificialmente, por tanto en el caso de lactancia materna se debe animar a continuar la misma. Algunos estudios controlados encuentran un posible beneficio terapéutico en la supresión de la alimentación de la madre lactante de algunos productos como leche, huevos, soja y frutos secos<sup>(26-29)</sup>.

## REFLUJO GASTROESOFÁGICO

Se denomina reflujo gastroesofágico (RGE) el retorno sin esfuerzo del contenido gástrico al esófago. El RGE ocurre en la práctica totalidad de los lactantes de forma esporádica y especialmente en el período posprandial. Cuando este fenómeno incrementa su frecuencia e intensidad, puede llegar a superar la capacidad defensiva de la mucosa esofágica y provocar una enfermedad por RGE (ERGE), con sintomatología variable, evidente o silente, típica o atípica,



TABLA 1. Síntomas comunes y específicos de RGE y APLV

	RGE	RGE/APLV	APLV
Digestivos	Disfagia Hematemesis Melena	Vómitos Regurgitaciones	Diarrea Rectorragia
Extradigestivos	Neumonías espirativas Estridor laríngeo Tos en decubito S. Sandifer	Rechazo del alimento Retraso ponderal Anemia ferropénica Broncoespasmo Apnea Trastornos del sueño	Rinitis Anafilaxia Eccema/Dermatitis Angioedema Urticaria

con repercusiones clínicas, que no siempre se logran controlar con tratamiento médico, provocando ocasionalmente esofagitis (0,5%) y/o estenosis esofágicas (0,1%).

El RGE se clasifica como primario: fisiológico o patológico (con presentación típica o atípica) y secundario. El RGE se considera fisiológico cuando la curva de peso es adecuada y no existen complicaciones. La regurgitación es el síntoma más frecuente y afecta aproximadamente al 50% de los lactantes menores de 3 meses, aumentando a los dos tercios a partir de los 4 meses para disminuir progresivamente a partir de los 10-12 meses. La prevalencia de RGE documentado por pH-metría intraesofágica en una población de lactantes no seleccionada se calcula en el 10%. La historia natural del RGE es la mejoría progresiva, permaneciendo sintomáticos solamente el 2% de los niños a los 2 años de edad.

RGE patológico es aquel que se asocia con otras manifestaciones como: pérdida de peso, rechazo del alimento, esofagitis, hematemesis, anemia ferropénica manifestaciones respiratorias u ORL, apnea o episodios amenazantes para la vida, síndrome de Sandifer. Las manifestaciones extradigestivas del RGE suelen ocurrir en ausencia de sintomatología digestiva<sup>(30,31)</sup>.

El RGE secundario se considera una entidad distinta y puede estar causado por múltiples causas entre las que se encuentran infecciones, alteraciones neurológicas y alergia a alimentos.

Tanto el RGE como la APLV comparten sintomatología y edad de presentación lo que sugiere su interrelación<sup>(32,33)</sup>.

Hay una serie de síntomas como: llanto, irritabilidad, rechazo del alimento, retraso pondero-estatural, vómitos, regurgitaciones, anemia ferropénica, broncoespasmo, apnea, trastornos del sueño, que pueden relacionarse tanto con RGE como con APLV.

Sin embargo, la asociación con diarrea o deposiciones sanguinolentas, la existencia de afectación cutánea: eccema, dermatitis, urticaria, anafilaxia, angioedema; rinitis o congestión nasal asociadas, son propias de la alergia a PLV<sup>(34)</sup>.

Por otra parte, son exclusivas de la enfermedad por RGE (ERGE) las manifestaciones derivadas de la esofagitis: hematemesis, disfagia, melena o clínica respiratoria como neumonías aspirativas, estridor laríngeo, tos nocturna o neurológica como síndrome de Sandifer (Tabla 1).

Múltiples estudios han constatado la coexistencia de RGE y APLV que puede alcanzar al 15-20% de los niños con síntomas compatibles con ambas entidades. En pacientes previamente diagnosticados de ERGE con mala respuesta al tratamiento, la desaparición de los síntomas en las primeras 2 semanas de exclusión de PLV de la dieta puede llegar, según diferentes estudios, al 40% de los afectados<sup>(35,36)</sup>.

La asociación de RGE y APLV es indiscutible; sin embargo, la etiología de la misma no está clara. En niños con RGE y APLV se ha encontrado aumento de permeabilidad intestinal en un 85% de los casos. Se ha defendido también la existencia en estos niños de anticuerpos séricos anti-beta-lactoglobulina; sin embargo, otros estudios no encuentran diferencias significativas de los niveles de estos anticuerpos entre niños con APLV y controles sanos.

Otros autores especulan, en base a los resultados de pH-metría intraesofágica en estos pacientes, que puede estar implicada una disminución del tono en reposo del esfínter esofágico inferior (EEI). Se ha querido también relacionar un determinado registro de pH-metría consistente en aumento de pH esofágico con las comidas y disminución del mismo entre las tomas de alimento, como propio de la asociación de ambas entidades. Sin embargo, la experiencia nos ha demostrado que este trazado del registro es propio de lactantes pequeños que reciben alimento numerosas veces al día y que está en relación con la disminución del vaciamiento gástrico propia de esta etapa de la vida.

El retraso del vaciamiento gástrico está implicado en la patogenia del RGE y es la causa de la relajación inapropiada del EEI. El vaciamiento gástrico parece estar retrasado en el caso de APLV en comparación con controles lo que explicaría la mayor incidencia de RGE en este grupo.

## DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

Es imprescindible una historia y un examen físico cuidadosos para detectar los síntomas de RGE y/o APLV.

Cuando existe sospecha de coexistencia de alergia o intolerancia a proteínas de leche de vaca es necesaria la exclusión de la misma de la alimentación. La segunda situación en la que la exclusión de PLV estaría indicada es la del RGE diagnosticado y tratado previamente y que no responde a las medidas posturales y dietéticas ni a la medicación con procinéticos y antiácidos.

La eliminación de las PLV de la dieta debe hacerse con la sustitución de ésta por una fórmula que cubra todos los requisitos nutricionales, sobre todo si se trata de un lactante, en el que va a constituir su única alimentación.

Las fórmulas basadas en proteínas de soja no están recomendadas en general para el tratamiento de la alergia a PLV. Entre el 10 y el 67% de niños alérgicos a leche lo son también a soja según los diferentes grupos. La indicación para utilizarla serían los niños mayores de 6 meses de edad con alergia a PLV mediada por IgE y sin alergia a soja demostrada.

Tampoco están recomendadas las fórmulas parcialmente hidrolizadas denominadas, comercialmente, hipoalérgicas (HA).

Un hidrolizado de caseína o proteínas séricas (HC) puede ser tolerado por el 90% de los niños alérgicos a proteínas de LV. Un buen hidrolizado es aquel que no contiene péptidos de peso molecular mayor de 1.200 daltons, pero algunos hidrolizados contienen péptidos entre 1.200-1.500 daltons que pueden provocar reacciones alérgicas. No existen criterios clínicos para saber con antelación qué niños tolerarán ó no el HC, por lo que cuando la mejoría no se produzca habrá que recurrir a la administración de una fórmula elemental. Estas, dada su ausencia completa de antigenicidad, están indicadas cuando existen múltiples alergias a alimentos. La respuesta clínica a las fórmulas elementales en el caso del RGE parecen deberse no sólo a su ausencia de antigenicidad sino también al efecto sobre la motilidad, el vaciamiento gástrico, la secreción ácida y el cambio en la microflora bacteriana que induce la administración de una fórmula que contiene aminoácidos, con modificación de la grasa y con polímeros de glucosa como aporte hidrocárbonico<sup>(37)</sup>.

## ESTREÑIMIENTO

El estreñimiento con o sin encopresis es un problema muy frecuente en el niño. Representa aproximadamente el 3-5% de las visitas al pediatra y hasta un 25% de los niños enviados a la consulta de gastroenterología pediátrica. Puede afectar al 4% de los niños preescolares<sup>(38,39)</sup>.

El estreñimiento se define como la disminución en la frecuencia de la emisión de heces, cualquiera que sea su consistencia o volumen. Pero también puede ser definido como

las deposiciones dolorosas acompañadas de llanto en el niño o si existe retención de heces con o sin encopresis<sup>(39,40)</sup>.

El 95% de los casos de estreñimiento son de origen idiopático. No hay un único mecanismo responsable del estreñimiento funcional. Varios factores van a contribuir, como, por ejemplo: constitucionales, hereditarios, psicológicos, educacionales, dolor a la defecación y, fundamentalmente, factores dietéticos; el niño con estreñimiento bebe poco líquido, tiene un régimen habitualmente poco equilibrado, rico en proteínas e hidratos de carbono, con escasas fibras.

No hay que olvidar que la motilidad intestinal no alcanza los parámetros del adulto hasta aproximadamente los tres años de edad, siendo ésta la razón fundamental de la frecuencia de estreñimiento en estas edades.

Diversos estudios han avalado la idea de que la alergia a proteínas de leche de vaca da lugar a un trastorno de motilidad intestinal que contribuye tanto al RGE como al estreñimiento.

Iacono y cols. encontraron, en un estudio realizado en 26 niños con estreñimiento, que 21 de ellos curaron con dieta exenta de PLV, con resolución tanto del estreñimiento como de los episodios de dolor abdominal, las fisuras perianales y el eritema perianal que acompañaba al mismo. Tras la reintroducción de proteínas vacunas reaparecieron los síntomas en las primeras 48 horas. Comprobaron aumento de anticuerpos antibetalactoglobulina en aproximadamente un tercio de los pacientes, otro tercio mostraba aumento de IgE sérica y el 30%, eosinofilia periférica<sup>(41,42)</sup>.

En un trabajo reciente (Turunen y cols.) se estudia la incidencia de APLV en 35 niños con estreñimiento refractario al tratamiento habitual a los que se realizó colonoscopia con toma de biopsia basal y tras cuatro semanas de exclusión de PLV de la dieta. El hallazgo más relevante fue la existencia de hiperplasia nodular linfoide en aproximadamente la mitad de los pacientes estudiados y que histológicamente correspondía a infiltración de linfocitos con escasos eosinófilos. Los cambios histológicos remitieron en el 83% de los pacientes que siguieron dieta de exclusión, aunque solamente en el 34% mejoró el estreñimiento. Los autores concluyen que existe evidencia de la asociación entre estreñimiento y alergia a proteínas de leche de vaca<sup>(43)</sup>.

Sin embargo, a pesar de estos resultados, la existencia de estreñimiento como única manifestación de APLV ha sido escasamente comunicada.

En la mayoría de los casos, en que el estreñimiento es consecuencia de la alergia a la leche coexisten otros síntomas de alergia, siendo los más frecuentes: broncoespasmo, rinitis y reacciones cutáneas<sup>(44)</sup>.

En cualquiera de los casos en un estreñimiento refractario a las medidas dietéticas habituales está indicado el tratamiento con dieta exenta de leche, sustituyendo la misma por hidrolizado de caseína.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Spergel JM, Pawlowski NA. Food Allergy: Mechanism, diagnosis and management in children. *Ped Clin N Am* 2002; 49: 73-96.
2. Lake AM. Allergic bowel disease. *Adolescent Med Clin* 2004; 15: 105-17.
3. Johansson S, Hourihane JO'B, Bousquet J, Brujinzeel-Koomen C, Dreborg S, Haahtela T, et al. A revised nomenclature for Allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy* 2001; 56: 813-24.
4. Sampson HA. Update on food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113(5): 805-19.
5. Scurlock AM, Lee LA, Burks AW. Food Allergy in children. *Immunol Allergy N Am* 2005: 369-88.
6. Rothenberg M. Eosinophilic gastrointestinal disorders. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 11-28.
7. Bock SA. Prospective appraisal of complaints of adverse reactions to foods in children during the first three years of life. *Pediatric* 1987; 79: 683-8.
8. Host A, Halken SA. A prospective study of cow's milk allergy in Danish infants during the first three years of life. Clinical course in relation to clinical and immunological type of hypersensitivity reaction. *Allergy* 1990; 45: 587-96.
9. Schrandt JJP, Van Den Bogart JPH, Forget PP, et al. Cow's milk protein intolerance in infants under 1 year of age: a prospective epidemiological study. *Eur J Pediatr* 1993; 152: 640-4.
10. Hill DJ, Hosking CS, Heine RG. Clinical Spectrum of food allergy in children in Australia and South-East Asia: identification and targets for treatment. *Ann Med* 1999; 31: 272-81.
11. Businco L, Bruno G, Giampietro PG. Nutrición y Alergias Alimentarias. En: *Tratado de Nutrición Pediátrica*. R. Tojo (ed). DOYMA 2001: 661-72.
12. Roberts D, Ostapchuk M, O'Brien J. Infantile colic. *Am Family Ph* 2004; 70.
13. Thomas DW, McGilligan K, Eisenberg LD, Lieberman HM, Rissman EM. Infantile colic and type of milk feeding. *Am J Dis Child* 1987; 141: 451-3.
14. Forsyth BW, Leventhal JM, McCarthy PL. Mother's perceptions of problems of feeding and crying behaviors. *Am J Dis Child* 1985; 139: 269-72.
15. Illingworth RS. Infantile colic revisited. *Arch Dis Child* 1985; 60: 981-5.
16. Clyne PS, Kulzycyck JrA. Human breastmilk contains bovine IgG. Relationship to infant colic? *Pediatrics* 1991; 87: 439-44.
17. Iacono G, Carroccio A, Montalto G, Cava-taio F, Bragion E, Lorrello D et al. Severe infantile colic and food intolerance: A long-term prospective study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1991; 12: 332-5.
18. Forsyth BW. Colic and the effect on changing formulas: A double-blind, multiple-cross-over study. *J Pediatr* 1989; 115: 521-6.
19. Sampson HA. Infantile colic and foodallergy: Fact or fiction? *J Pediatr* 1989; 115: 583-4.
20. Berkowitz D, Naveh Y, Berant M. «Infantile colic» as the sole manifestation of gastroesophageal reflux. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997; 24: 231-3.
21. Lindberg T. Infantile colic and small intestinal function: a nutritional problem? *Acta Paediatr* 1999; 88: 58-60.
22. Hill DJ, Hosking CS. Role of adverse reactions in infantile colic. En: de Week AL, Sampson HA, eds. *Intestinal immunology and food allergy*. New York: Raven Press, 1995; 131-40.
23. Shanon WR. Colic in breast-fed infants as a result of sensitization to foods in the mother's dietary. *Arch Paediatr* 1991; 38: 756-61.
24. Jakobsson I, Lindberg T. Cow's milk as a cause of infantile colic in breastfed infants. *Lancet* 1978; 26: 437-9.
25. Lothe L, Lindberg T, Jakobsson I. Cow's milk formula as a cause of infantile colic: A double-blind study. *Pediatrics* 1982; 70: 7-10.
26. Lucassen PL, Assendelft WJJ, Gubbels JW, Van Eijk JTM, Van Geldrop WJ, Knuistingh Neven A. Effectiveness of treatments for infantile colic: systematic review. *Br Med J* 1998; 316: 1563-9.
27. Lucassen PL, Assendelft WJ, Gubbels JW, Van Eijk JT, Dowves AC. Infantile colic: crying time reduction with a whey hydrolysate: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Pediatrics* 2000; 106: 1349-54.
28. Hill DJ, Hudson IL, Sheffield LJ, Shelton MJ, Menahem S, Hosking CS. A low allergen diet is a significant intervention in infantile colic: results of a community-based study. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 96: 886-92.
29. Garrison MM, Cristakis DA. A systematic review of treatments for infant colic. *Pediatric* 2000; 106: 184-90.
30. Guidelines for evaluation and treatment of gastroesophageal reflux in infants and children: Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001; 32 (Suppl 2): S1-31.
31. Orenstein SR, Izadnia F, Khan S. Gastroesophageal reflux disease in children. *Gastroenterol Clin North Am* 1999; 28: 947-69.
32. Kamer B, Chillarski A, Lange A, Plaseczna-Petrowska A. Gastroesophageal reflux in infants with food allergy. *Med Sci Monit* 2000; 6: 348-52.
33. Salvatore S, Vandeplas Y. Gastroesophageal reflux and Cow milk allergy: Is there a link? *Pediatrics* 2002; 110: 972-84.
34. Nielsen RG, Bindslev-Jensen C, Kruse-Andersen S, Husby S. Severe Gastroesophageal Reflux Disease and Cow Milk Hypersensitivity in Infants and Children: Disease Association and Evaluation of a New Challenge Procedure. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004; 39: 383-91.
35. Cavataio F, Carroccio A, Iacono G. Milk -induced reflux in infants less than one year of age. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 30: S36-S44.
36. Staiano A, Troncone M, Simeone D, et al. Differentiation of cow's milk intolerance and gastroesophageal reflux. *Arch Dis Child* 1995; 73: 439-42.
37. Ravelli AM, Tobanelli P, Volpi S, et al. Vomiting and gastric motility in infants with cow's milk allergy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001; 32: 59-64.
38. Loening-Baucke V. Constipation in children. *N Engl J Med* 1998; 339: 1155-6.
39. Loening-Baucke V. Constipation in early childhood: patient characteristics, treatment, and longterm follow up. *Gut* 1993; 34: 1400-4.
40. Felt BT, Brown P, Coran AG, Kochhar P, Opipari-Arrigan L, Van Harrison R. Functional constipation and soiling in children. *Clinics Family Practice* 2004; 6: 709-30.
41. Iacono G, Carroccio A, Cavataio F, Montalto G, Cantarero MD, Notarbartolo A. Chronic constipation as a symptom of cow milk allergy. *J Ped* 1995; 126: 34-9.
42. Iacono G, Cavataio F, Montalto G, Florena A, Tumminello M, Soresi M, et al. Intolerance of cow's milk and chronic constipation in children. *N Engl J Med* 1998; 339: 1100-4.
43. Turunen S, Kartunnen T, Kokkonen J. Lymphoid nodular hyperplasia and cow's milk hypersensitivity in children with chronic constipation. *J Ped* 2004; 145: 604-11.
44. Stricker T, Braegger CP. Constipation and intolerance to cow's milk. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 30: 224.

# Metodología diagnóstica en la alergia a los alimentos

B. de la Hoz Caballer<sup>1</sup>, C. Miranda<sup>2</sup>, C. Camarero Salces<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Alergia. <sup>2</sup>Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid

## RESUMEN

El diagnóstico correcto en la alergia a los alimentos es crucial, no sólo para realizar un adecuado tratamiento sino también para evitar dietas innecesarias que ocasionan trastornos sociales, familiares y nutricionales. La historia clínica bien dirigida permite identificar los alimentos implicados y orienta sobre el mecanismo inmunológico subyacente. Las pruebas de diagnóstico incluyen las pruebas cutáneas por punción *prick* y la determinación de IgE específica en suero. Otras pruebas que pueden ayudar puntualmente al diagnóstico, como los parches epicutáneos, aún no están estandarizados y no se ha establecido su eficacia. Para el diagnóstico definitivo, o bien en algún momento para el seguimiento de la evolución de la enfermedad, se deberá realizar una prueba de provocación oral. La alergia a alimentos mediada por IgE es una situación clínica dinámica, el resultado de las pruebas disponibles se debe interpretar según el momento evolutivo de la enfermedad.

**Palabras Clave:** Pruebas cutáneas *prick*; IgE específica; Provocación oral con alimentos.

## ABSTRACT

The accurate diagnosis of food allergy is crucial not only for the right treatment but also for the avoidance of unnecessary diets. The history may be used to identify de implicated food and to classify the reaction in a possible immunological mechanism. Skin prick tests and specific serum IgE antibodies to food extracts are helpful in the diagnostic approach. The atopic patch tests need to be scientifically

validated. Controlled oral food challenges remain the gold standard in the diagnostic work-up of suspected food.

**Key Words:** Skin prick tests; Oral food challenge; Food specific IgE.

## INTRODUCCIÓN

El diagnóstico y manejo de las reacciones adversas a los alimentos es un verdadero reto para el pediatra, que suele ser el primer facultativo que se consulta. Los niños de cualquier edad pueden presentar síntomas que se atribuyen a los diversos componentes de la dieta. Un diagnóstico correcto es crucial, no sólo para realizar un tratamiento adecuado, sino también para evitar dietas innecesarias que suelen ocasionar trastornos sociales, familiares y nutricionales.

Como aproximación al tema, es muy oportuno recordar la clasificación de la Academia Europea de Alergia e Inmunología Clínica (EAACI), que está más basada en los mecanismos subyacentes de la enfermedad que en las manifestaciones clínicas<sup>(1-3)</sup> (Fig. 1). Por lo tanto, se definen como reacciones alérgicas a los alimentos a las reacciones adversas producidas por un mecanismo inmunológico frente al alimento. Se diferencian también, según el mecanismo inmunológico, en reacciones mediadas por IgE y no mediadas por IgE, sin embargo, no siempre es posible por completo separar las manifestaciones clínicas en estos apartados, especialmente en las no mediadas por IgE. En la práctica clínica es muy útil diferenciar las reacciones a los alimentos en inmediatas (primeras dos horas) y tardías. La utilización del término alergia se conecta con las reacciones mediadas por IgE, situación comprensible si se tiene en cuenta que son las más frecuentes, las que mejor se relacionan con el alimento y para las que se tienen pruebas de diagnóstico suficientemente desarrolladas y validadas. En este capítulo se

**Correspondencia:** Belén de la Hoz Caballer. Servicio de Alergia. Hospital Ramón y Cajal. Ctra. Colmenar km 9,100. 28034 Madrid. e-mail: bhoz.hrc@salud.madrid.org  
**Recibido:** Septiembre 2005

REV ESP PEDIATR 2006;62(1):64-73

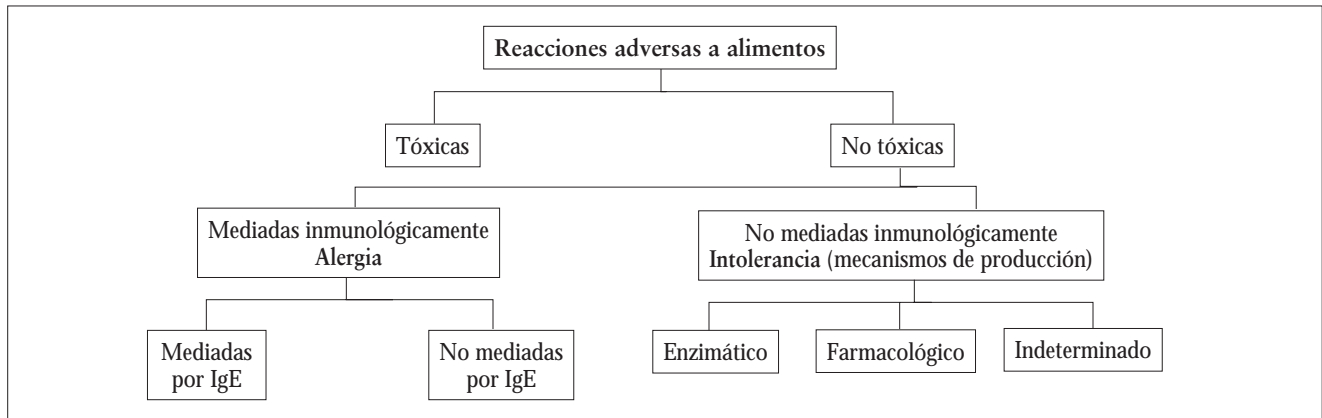


FIGURA 1. Clasificación de las reacciones adversas a los alimentos de acuerdo a los mecanismos que las producen (EAACI) cita 1.

TABLA 1. Métodos de diagnóstico en la alergia de alimentos

Historia clínica
Dietario cronológico
Dieta de eliminación
Pruebas cutáneas
Determinación de IgE específica
Liberación de histamina de basófilos
Prueba de provocación oral con alimentos
Técnicas de imagen radiografía, ecografía, TAC-resonancia
Endoscopia digestiva
Biopsia

revisa de forma prioritaria el diagnóstico de las reacciones alérgicas frente a los alimentos mediadas por IgE.

El diagnóstico de las reacciones alérgicas a alimentos debe incluir el establecimiento de una asociación causal entre el alimento y las manifestaciones clínicas referidas por el paciente y la identificación del mecanismo inmunológico subyacente. En la primera etapa se trata de identificar y relacionar la clínica del paciente con el o los alimentos, en este punto la historia clínica y la exploración física son fundamentales. Posteriormente se trata de identificar el mecanismo inmunológico mediante pruebas de diagnóstico. Por último, bien para el diagnóstico definitivo o bien en algún momento para el seguimiento de la evolución de la enfermedad, será la prueba de provocación oral con el alimento la que confirme que la sensibilización al alimento es la responsable de la clínica<sup>(4)</sup>. Hay que tener en cuenta que la alergia a los alimentos mediada por mecanismo IgE es una situación clínica dinámica, con una evolución espontánea hacia la tolerancia, en particular en los niños y con determinados alimentos como son huevo y leche. El resultado

que obtengamos en las pruebas disponibles deberán interpretarse en el momento evolutivo de la enfermedad. Las pruebas que están disponibles para el diagnóstico se resumen en la tabla 1.

Habitualmente se procede en el siguiente orden.

#### HISTORIA CLÍNICA Y EXPLORACIÓN FÍSICA

La historia clínica y exploración física son fundamentales para identificar el alimento responsable de la clínica y sospechar qué tipo de reacción inmunológica está implicada. La anamnesis determinará las posteriores pruebas diagnósticas a realizar.

Para el alergólogo, además la historia, no sólo sugiere un diagnóstico, sino que también proporciona los detalles para diseñar de forma adecuada y segura la provocación oral.

Es esencial su elaboración detallada, recogiendo la naturaleza y gravedad de los síntomas, la edad de comienzo, los factores precipitantes y la relación temporal entre la ingestión del alimento sospechoso y el síndrome clínico<sup>(5,6)</sup>. Datos fundamentales de la anamnesis se muestran en la tabla 2.

En el caso de reacciones alérgicas mediadas por IgE, una historia clínica sugestiva de reacción de hipersensibilidad tipo I en el momento de realizar el diagnóstico es la mejor prueba para predecir alergia a ese alimento; por otra parte, un paciente expuesto, de forma natural o accidental, a una cantidad normal para la edad de un alimento sin reacción alguna, debe considerarse tolerante.

En el lactante y niño pequeño debe establecerse una cronología detallada de la alimentación, fijando las fechas de introducción de nuevos alimentos y su tolerancia. Es importante dejar reflejada la existencia o no de lactancia natural y su comienzo (existencia de biberones previos a su instauración).

Se debe considerar la posibilidad de otros alimentos tomados simultáneamente, la contaminación del alimento y la presencia de otros ingredientes.

TABLA 2. Datos fundamentales de la anamnesis

Referentes al cuadro clínico:
Síntomas
Tiempo de aparición de los síntomas:
Gravedad
Frecuencia
Tiempo transcurrido desde el último episodio
Referentes al alimento
Identificación del alimento
Presentación del alimento
Cantidad ingerida
Tolerancia previa o posterior
Reacciones cruzadas
Alimentos ocultos o contaminantes
Referentes al paciente
Edad actual y de comienzo de la sintomatología
Circunstancias acompañantes
Antecedentes personales y familiares de otras enfermedades atópicas
Factores de riesgo

Pueden usarse *diarios dietéticos* para recoger los alimentos tomados durante el tiempo en el que aparecen los síntomas. A menudo son útiles en la evaluación de manifestaciones crónicas, tales como dermatitis atópica y esofagitis o gastroenteritis alérgicas eosinofílicas y enteropatías<sup>(5)</sup>. En los casos de reacción alérgica mediada por anticuerpos de clase IgE, la relación temporal es más fácil de establecer, ya que las reacciones aparecen de forma inmediata (dos horas) a la ingestión y, además de los síntomas digestivos se acompañan en la mayoría de los casos de síntomas en piel y conjuntiva ocular, o vía aérea produciendo rinitis o asma, compatibles con las reacciones de hipersensibilidad tipo I. Los diarios dietéticos son muy útiles en el caso de que el alimento sospechoso sea identificado, pero persistan los síntomas. El paciente y cuidadores deben mantener un registro cronológico de todos los alimentos ingeridos, e incluso de los que ha tenido en la boca aunque no los haya tragado. En muchas ocasiones estos diarios revelan fuentes desconocidas de alérgenos alimentarios o de alimentos ocultos. En los lactantes se debe realizar un diario de la dieta materna. Son datos prospectivos lo que conlleva a menos errores.

Se debe valorar el estado nutricional, la repercusión sobre el crecimiento y su desarrollo, descartando la existencia de un síndrome de malabsorción.

Se debe explorar la posible existencia de otras enfermedades alérgicas como la rinitis, asma o dermatitis atópica.

Durante el examen físico se tendrá especial interés en la piel y los aparatos gastrointestinal y respiratorio, y en detectar signos de atopía.

### DIAGNÓSTICO ALERGOLOGICO

La anamnesis y el examen físico orientan sobre la naturaleza y el alimento implicado en la reacción, si bien mediante el uso de técnicas de laboratorio se podrá determinar el mecanismo inmune subyacente y el alimento causante.

Una de las dificultades para el diagnóstico de las enfermedades alérgicas causadas por alimentos es distinguir aquellos síntomas clínicos que puedan orientar hacia una patología alérgica. En los pacientes con síntomas gastrointestinales (vómitos, diarrea, cólico, falta de medro), persistentes o intermitentes, sin otro motivo aparente, debería investigarse la presencia de una alergia alimentaria. El estudio alérgico es necesario si estas manifestaciones van asociadas a otras sugestivas de un mecanismo de hipersensibilidad tipo I (asma, rinitis, urticaria) o en el contexto de un anafilaxia. Se considera igualmente necesario el estudio, con un nivel de evidencia B, cuando estos síntomas gastrointestinales aparecen en un niño con otras enfermedades atópicas concurrentes<sup>(7)</sup>.

En la tabla 3 se recogen los datos clínicos en las manifestaciones gastrointestinales sugestivas de enfermedad alérgica.

Determinación de anticuerpos de clase IgE que reconocen de forma específica un determinado alérgeno

Se realizará el estudio frente a los alimentos sospechosos mediante pruebas cutáneas de lectura inmediata para anticuerpos fijos a tejidos o mediante métodos en suero (RAST, CAP, ELISA, etc.) para la determinación de anticuerpos de clase IgE circulantes.

#### *La prueba cutánea por punción*

El método de elección para demostrar en un paciente sensibilización mediada por anticuerpos de clase IgE frente a un alimento es la prueba cutánea mediante la técnica de punción *prick*<sup>(3)</sup>.

– *Realización práctica.* Se siguen las normas aceptadas internacionalmente<sup>(8)</sup>. La lectura se efectúa a los 10-15 minutos y se considera positiva una prueba que muestre un diámetro de pápula al menos de 3 mm respecto al control negativo (suero salino). Además, hay que tener en cuenta las condiciones adecuadas para su realización: el resultado de las pruebas cutáneas puede ser interferido por diversas circunstancias, como el material alérgico utilizado<sup>(9-12)</sup> y la edad del paciente<sup>(13,14)</sup>; a veces en los lactantes las pruebas cutáneas pueden ser negativas a pesar de una hipersensibilidad clínica manifiesta, la presencia de dermatitis atópica<sup>(15)</sup>

TABLA 3. Datos clínicos que sugieren una alergia a alimentos

1. Relación temporal de los síntomas con un determinado alimento
2. Mejoría de los síntomas tras la eliminación de la dieta de los alimentos implicados
3. Síntomas similares a los que aparecen en los mecanismos de hipersensibilidad conocidos.
4. Síntomas digestivos que permanecen a pesar de haber excluido una causa anatómica, metabólica, infecciosa y otras enfermedades inflamatorias. O bien fallo clínico tras el tratamiento con terapias convencionales de dichas causas
5. Presencia de dermatitis atópica, asma o rinitis
6. Evidencia de eosinofilia, elevación IgE total, presencia de anticuerpos específicos de clase IgE en suero
7. Respuesta clínica con el tratamiento con corticoides

tratamiento tópico con corticoides y medicamentos sistémicos (antihistamínicos y antidepresivos tricíclicos), que pueden interferir con la reactividad cutánea de la histamina<sup>(14,16)</sup>.

En ocasiones los niños menores de un año de edad pueden tener pruebas falsamente negativas y niños por debajo de dos años pueden tener pápulas de menor tamaño<sup>(13,14)</sup>. Esta diferencia en la eficacia de las pruebas cutáneas con alimentos según la edad del paciente ha sido motivo de inadecuadas recomendaciones. Se ha indicado sin criterio científico, y de forma equivocada, no realizar pruebas cutáneas hasta los tres años de vida; la realidad científica es que no existe un límite inferior de edad para la realización de las pruebas cutáneas. En los niños más pequeños las pruebas cutáneas tienen menor sensibilidad, pero su especificidad es muy alta<sup>(14)</sup>.

– **Rendimiento.** La prueba cutánea como técnica es de fácil realización, segura y reproducible, barata y permite una evaluación rápida para explorar la existencia de sensibilización a diversos alimentos. Sin embargo, su sensibilidad y especificidad en función de la prueba patrón (la provocación oral doble ciego controlada con placebo) es buena, si bien va a estar limitada por los extractos de los alérgenos que se utilicen. Los extractos de alérgenos de alimentos, como leche de vaca, huevo, trigo, soja, pescados, leguminosas y frutos secos, están bien caracterizados y se preparan siguiendo procesos de extracción bien definidos. Una prueba cutánea negativa prácticamente excluye la posibilidad de aparición de síntomas en la prueba de provocación<sup>(16-18)</sup>. Sin embargo, una prueba cutánea positiva es sólo sugestiva de alergia tipo I frente a ese alimento y su interpretación debe supeditarse a la historia clínica<sup>(16-18)</sup>, si bien en aquellos casos de reacción anafiláctica grave tras la ingestión de un alimento aislado, una prueba cutánea positiva se considera de valor diagnóstico definitivo<sup>(14,16)</sup>.

Una técnica modificada es el *prick-prick* con alimentos frescos; es sencilla, reproducible y aumenta la sensibilidad cuando se trata de estudiar alimentos con contenido antigénico lábil (hortalizas, frutas frescas, etc.)<sup>(4,5,19,20)</sup>.

Los pacientes con síndromes de reactividad cruzada entre aeroalérgenos y alimentos deben ser evaluados de forma selectiva ya que pueden tener un gran número de resultados positivos para alimentos y que en realidad sólo tengan síntomas para unos pocos<sup>(11,12)</sup>.

En los niños que suelen evolucionar hacia la tolerancia del alimento, en especial con la leche y el huevo, mantienen pruebas cutáneas positivas (sensibilización subclínica) a pesar de haber alcanzado la tolerancia<sup>(14,16)</sup>.

Las pruebas cutáneas intradérmicas y escarificación no ofrecen ninguna ventaja clínica sobre la prueba cutánea en *prick* y tienen el riesgo potencial de producir reacciones alérgicas sistémicas en pacientes muy sensibilizados por lo que no se recomienda su utilización para el diagnóstico de la alergia a alimentos<sup>(21)</sup>.

La determinación de IgE específica en sangre, existen diversas técnicas (radioisotópicas, inmunoenzimáticas, colorimétricas, fluorométricas y quimioluminescentes) en las que el alérgeno puede encontrarse en fase líquida o sólida. Siempre se debe utilizar un método validado, entre ellos existe, en general, buena correlación y poseen similar eficacia<sup>(7, 22)</sup>. En las primeras técnicas de determinación de IgE específica se utilizaba un radioinmunoensayo (RAST). A partir de los años noventa se desarrolla la segunda generación de técnicas, una de las más utilizadas es una técnica inmunoenzimática y fluorescente (FEIA), que mide IgE específica (Pharmacia CAP-System). Tiene un novedoso sistema de calibración le permite ser un método cuantitativo y el resultado se mide en kilo unidades de anticuerpo/ litro (kU<sub>A</sub>/l). Los métodos adecuados para medir cuantitativamente IgE específica además de objetivar hipersensibilidad, tienen una fiabilidad diagnóstica similar a la prueba cutánea. Al igual que en las pruebas cutáneas, existe variabilidad en función de la naturaleza del alimento y de la procedencia del extracto. Tanto la especificidad como la sensibilidad son buenas para alimentos como la leche, el huevo, cacahuete y pescado<sup>(13,14)</sup>, pero es baja para frutas frescas y vegetales<sup>(10)</sup>. La determinación de IgE específica debe ser utilizada en conjunción con la historia clínica. La investigación con los niveles de IgE específica como pruebas de diagnóstico ha permitido establecer las características estadísticas de diversos puntos de corte frente a la provocación oral doble ciego controlada con placebo. Estos puntos de corte puede ser útiles para establecer con qué probabilidad la prueba de provocación va a ser positiva; sin embargo, el rango de sensibilidad, especificidad y valores predictivos, varía ampliamente dependiendo de los alimentos y de la población estudiada; sólo son aplicables a pacientes con las mismas características que la muestra estudiada<sup>(23,24)</sup>.

TABLA 4. Comparación de las pruebas cutáneas y determinación IgE en suero

	Pruebas cutáneas	Determinación IgE en suero
Ventaja	Barata Resultado inmediato Varios alérgenos	Varios alérgenos en muestra única No interferencia fármacos o enfermedad subyacente
Desventaja -	Interferencia de fármacos Interferencia enfermedad grave (dermatitis atópica, urticaria) Posibilidad de reacción sistémica	Caras Demora en el resultado No todos los alérgenos

La determinación de IgE específica se considera una alternativa a las pruebas cutáneas cuando no es posible la realización de éstas (enfermedad dermatológica grave, dermatografismo, etcétera) o en el caso de reacción sistémica. Sin embargo, es una técnica cara y los resultados no están disponibles en el momento, por lo que las pruebas cutáneas siguen siendo el sistema de elección para la investigación de la presencia de anticuerpos de clase IgE específica para alimentos. En la tabla 4 se resumen las ventajas e inconvenientes de las pruebas cutáneas y la determinación de IgE específica.

Otros métodos aplicables al diagnóstico de las reacciones de hipersensibilidad inmediata son la prueba de liberación de histamina por los basófilos, por estímulo antigénico *in vitro* es un método indirecto para detectar la presencia de IgE específica. En eficacia diagnóstica es superponible al *prick* pero es una técnica muy laboriosa<sup>(22)</sup>.

#### Otras pruebas cutáneas

Las pruebas epicutáneas en parche con alimentos no tienen utilidad para el diagnóstico de reacciones mediadas por anticuerpos de clase IgE. Las realizadas con agentes de bajo peso molecular se utilizan en el diagnóstico de la hipersensibilidad retardada, como la dermatitis de contacto. En los últimos años se han utilizado parches epicutáneos con alimentos y alérgenos ambientales en pacientes con dermatitis atópica, a esta variante se ha llamado parches de atopia (APT), por las características de la población que estudian. Son un buen modelo *in vivo* para investigar la inflamación alérgica en la piel de estos pacientes. Algunos autores sugieren que la combinación de pruebas cutáneas en *prick* y epicutáneas con leche, en niños con dermatitis atópica, pueden mejorar la eficacia diagnóstica de las pruebas en relación con la provocación oral<sup>(25-28)</sup>. De hecho tienen una buena sensibilidad y especificidad para detectar reacciones tardías<sup>(25,26,28)</sup>. Sin embargo, no todos los autores tienen buenos resultados<sup>(29-32)</sup>. Además, no están por completo estandarizados, se obtienen respuestas que son atribuibles a irritación cutánea y sólo han sido evaluados en los pacientes con dermatitis atópica<sup>(29,32)</sup>.

Se han utilizado para la identificación de alérgenos alimentarios en el diagnóstico de la esofagitis eosinofílica, si bien su utilización en esta entidad no está estandarizada y los resultados obtenidos no son concluyentes<sup>(33)</sup>.

#### Cuantificación de IgE sérica total

Cuantificación de IgE sérica total que permite distinguir entre atópicos y no atópicos, aunque tiene sus limitaciones, derivadas de la amplia variabilidad de los valores normales de la población general y de la posibilidad de su elevación en procesos no alérgicos. En los niños, el valor normal de la IgE total aumenta gradualmente hasta la edad pre-puberal, momento que alcanza los niveles de adulto. Una IgE total normal no excluye la existencia de una alergia específica, pero no aporta otros datos de utilidad en el diagnóstico de alergia a alimentos<sup>(7)</sup>.

#### Determinaciones de inmunoglobulinas de otras clases

No se recomienda la determinación de anticuerpos frente a alimentos de clase IgA o IgM o IgG ni inmunocomplejos por tratarse de hallazgos inespecíficos. No hay evidencia de que las subclases de IgG o el cociente de IgE frente a IgG4 puedan ser de utilidad diagnóstica<sup>(34)</sup>. Los niveles de IgG específica frente a alimentos pueden estar elevados en enfermedades que afectan la absorción de proteínas de los alimentos. Sólo es útil la determinación de IgA antigliadina para el diagnóstico diferencial de la enfermedad celíaca.

#### Determinación de marcadores de la reacción alérgica

La determinación de marcadores de la reacción alérgica tras las provocaciones orales, como son la histamina sérica, metil-histamina en orina, triptasa sérica o la proteína catiónica del eosinófilo, sólo se utiliza en investigación y su utilidad clínica aún no está bien documentada, siendo todas ellas técnicas de uso no habitual en el diagnóstico de la alergia a alimentos.

#### Pruebas de provocación controlada

Las pruebas de provocación controlada con alimentos constituyen el procedimiento definitivo para verificar



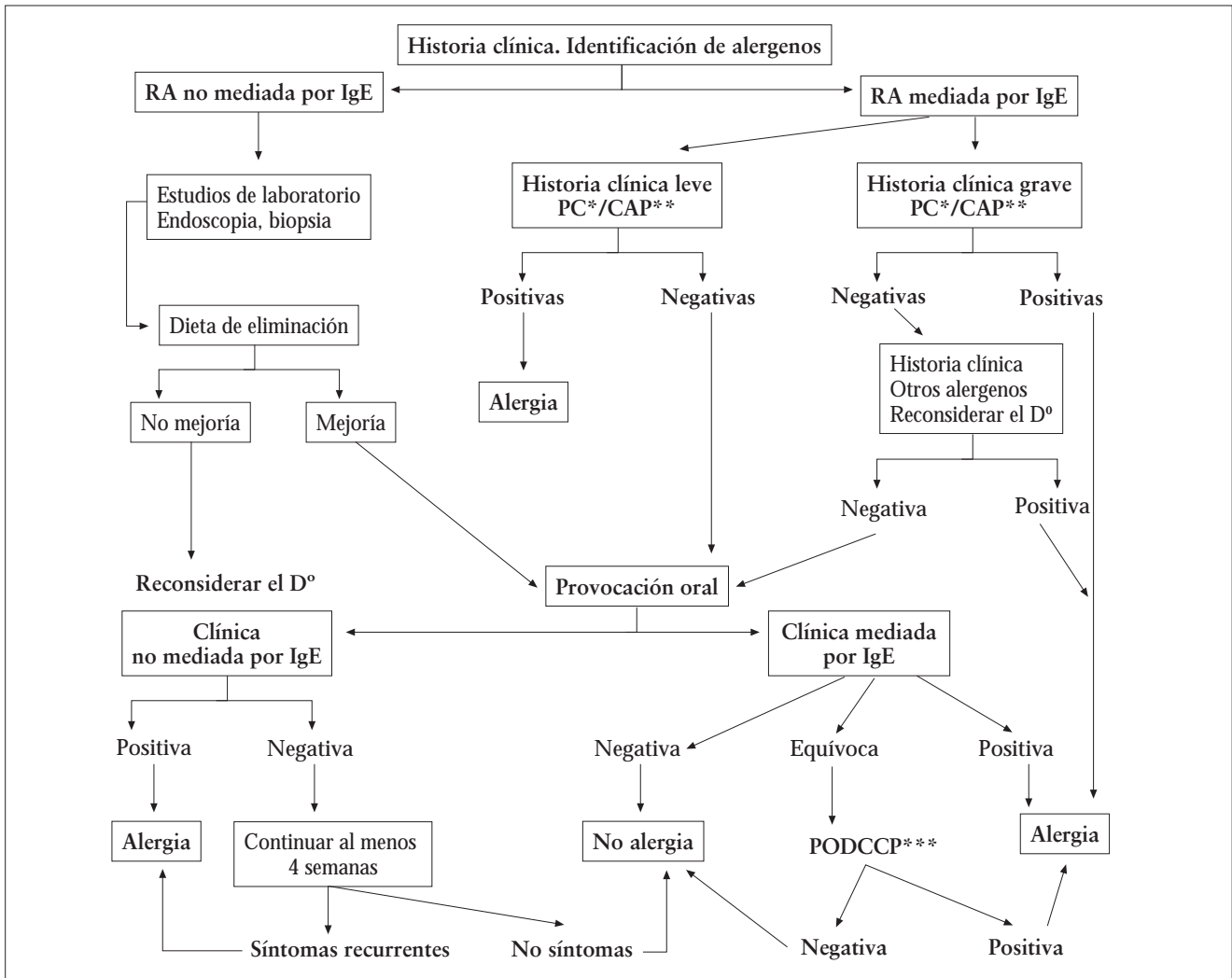


FIGURA 2. Algoritmo de diagnóstico en las reacciones adversas a alimentos (\*PC: prueba cutánea en prick, \*\*CAP: IgE específica sérica, \*\*\*PODCCP: provocación oral a doble ciego controlada con placebo).

una relación causal entre la ingestión a del alimento y las manifestaciones clínicas<sup>(35,36)</sup>. En las manifestaciones clínicas de hipersensibilidad inmediata, como son urticaria, síntomas digestivos, respiratorios o anafilaxia que ocurren en relación con un alimento y que han tenido lugar en un tiempo cercano (meses) al momento de estudiar al paciente, el diagnóstico puede establecerse mediante la constatación de pruebas cutáneas o IgE específica. Sin embargo, existe un porcentaje significativo de niños, especialmente aquellos con dermatitis atópica, que pueden presentar pruebas cutáneas positivas e IgE específica, es decir, sensibilización frente a los alimentos, pero sin clínica de alergia. Además, muchos pacientes, sobre todo niños pueden hacerse tolerantes a un determinado alimento manteniendo pruebas positivas. Por lo tanto, en aquellas situaciones en que exista una discrepancia entre la clínica y el resultado de las pruebas o bien sea necesario evaluar la evolución de un paciente diagnosticado

previamente, se realizarán pruebas de provocación con el alimento sospechoso<sup>(4,35,36)</sup>.

La utilización de las pruebas de provocación, en particular las realizadas a doble ciego controladas con placebo, han mejorado de forma muy importante la precisión del diagnóstico de alergia a los alimentos. Su utilización no está indicada en caso de cuadros anafilácticos graves u otras reacciones alérgicas que pongan en peligro la vida del paciente o aquellas situaciones en que esté contraindicada la utilización de adrenalina<sup>(4,9,15,17,37)</sup>.

#### Indicaciones

1. Para establecer o excluir el diagnóstico de hipersensibilidad a alimentos antes de instaurar una dieta de exclusión prolongada. Se llevará a cabo cuando existan dudas razonables y la reacción no haya sido grave (anafilaxia), o en caso de discrepancia entre las pruebas de diagnóstico y la reacción (véase figura 2).

2. Para valorar la aparición de tolerancia a lo largo de la evolución de la enfermedad. Hay que tener en cuenta que, al menos en niños, es frecuente la evolución a la tolerancia en el tiempo y, por lo tanto, el diagnóstico debe reconsiderarse periódicamente.

#### *Condiciones para su realización*

Deben realizarse con el paciente asintomático. Es necesario realizar una dieta de eliminación previa del alimento en cuestión como primer paso para la confirmación diagnóstica. En los casos de hipersensibilidad inmediata la desaparición de la sintomatología es inmediata. En el caso de dermatitis atópica o urticaria crónica, y en el caso de anafilaxia por ejercicio en que se sospeche la relación con alimentos, la dieta de eliminación se hará durante un periodo de dos semanas con aquellos alimentos que produzcan pruebas cutáneas o IgE específica. Si bien no existen unas directrices concretas en el caso de reacciones alérgicas no IgE mediadas, se recomienda un tiempo de evitación entre ocho a doce semanas<sup>(5)</sup>, y puede requerirse la confirmación de la evolución con la dieta mediante biopsia y endoscopia.

#### *Dieta de eliminación*

La evitación del alimento sospechoso de causar la reacción alérgica es el primer paso para la confirmación del diagnóstico. En algunos pacientes la desaparición de los síntomas con la evitación del alimento identificado por las pruebas de diagnóstico es suficiente para establecer el diagnóstico. En otros casos la dieta de eliminación será previa y la resolución de síntomas será indicación de una sospecha clínica acertada que, posteriormente, deberá ser confirmada mediante una prueba de provocación controlada<sup>(4)</sup>.

En el caso de dermatitis atópica o urticaria crónica, y también de anafilaxia por ejercicio dependiente de alimentos, la dieta de eliminación se hará durante un periodo de dos semanas con aquellos alimentos que puedan estar implicados por historia clínica y a los que el paciente esté sensibilizado.

#### *Condiciones para la realización de provocaciones con alimentos*

Deben realizarse siempre en centros que dispongan de personal entrenado y equipos de reanimación para el control de posibles reacciones anafilácticas graves<sup>(4,37,38)</sup>. El tratamiento de las reacciones inducidas durante la provocación debe ser inmediato, con adrenalina intramuscular o subcutánea y reposición de volumen, acompañadas de otras medidas habituales en el tratamiento de la anafilaxia.

#### *Tipos de provocaciones*

Las provocaciones orales con alimentos pueden realizarse de forma abierta (paciente y médico conocen el contenido

de la provocación), simple ciego (sólo el médico conoce el contenido) o doble ciego controlado con placebo (ni el paciente ni el médico conocen el contenido de la provocación). La provocación doble ciego controlada con placebo se considera actualmente el estándar diagnóstico en las reacciones adversas y, particularmente, en estudios de investigación, en el contexto de enfermedades crónicas y manifestaciones clínicas subjetivas o atípicas. El alimento en cuestión se eliminará de la dieta durante dos semanas, así como algunos medicamentos como los antihistamínicos, beta-agonistas de acción rápida (12 horas), teofilinas (12 horas), cromoglicato (12 horas) y corticoides orales (2 semanas)<sup>(37-39)</sup>.

Las provocaciones en ciego controladas con placebo exigen enmascaramiento del color, textura y sabor del alimento; esto puede realizarse mediante cápsulas o mezcla de ingredientes como vehículo. El alimento puede administrarse en su forma natural o como residuo seco liofilizado<sup>(38,39)</sup>. En cualquier caso, el alimento debe administrarse en dosis crecientes comenzando por una cantidad inferior a la que supuestamente originó la reacción, hasta que aparezcan manifestaciones clínicas o hasta una dosis equivalente a una ración habitual del alimento. El estudio debe finalizar, siempre que no se desencadenen manifestaciones clínicas durante la provocación ciega, con una provocación abierta con el alimento procesado y cocinado en la misma forma que causó la reacción.

En los casos de anafilaxia inducida por ejercicio dependiente de alimentos, la negatividad de la prueba de provocación de forma obligatoria debe completarse con una nueva provocación que incluya un ejercicio similar al que desencadenó la clínica.

#### **ENDOSCOPIA Y BIOPSIA**

La endoscopia digestiva con toma de biopsias para el examen anatomopatológico de la mucosa intestinal son herramientas útiles y necesarias para establecer el diagnóstico en algunos pacientes con alergias alimentarias. Es obvio que las biopsias gastrointestinales raras veces están indicadas en el niño con reacciones inmediatas a un alimento; sin embargo, este estudio está justificado en muchos de los niños con manifestaciones gastrointestinales de la alergia a alimentos no mediada por IgE.

La endoscopia puede demostrar alteraciones en el tubo digestivo en algunas situaciones clínicas en estos pacientes. En la esofagitis eosinofílica la imagen del esófago obtenida durante la endoscopia puede ser normal o mostrar estenosis o pequeñas placas blanquecinas que son la expresión de los acúmulos de eosinófilos presentes en la mucosa esofágica. Un hallazgo endoscópico relacionado con la alergia a alimentos que se ha identificado en los últimos años ha sido la hiperplasia nodular linfoide del intestino (HNL). Kokkonen<sup>(40)</sup> observó HNL en 22 de 33 pacientes con alergia alimentaria (65%) y solo en 2 de 33 niños con otros sín-

tomas digestivos, siendo la diferencia estadísticamente significativa ( $P < 0,0001$ ). La presencia de esta lesión en el íleon terminal y colon también se ha demostrado estar asociada a alergia a alimentos en otros estudio<sup>(41,42)</sup>. La observación de esta lesión en el curso de una endoscopia digestiva debe llamar la atención sobre una posible causa alérgica de los síntomas que motivaron esta exploración.

La frecuente aparición de sangre, a veces con moco, en las heces de un lactante con una historia personal o familiar de atopia impone la realización de una colonoscopia con toma de biopsias para identificar las colitis alérgicas.

La biopsia del intestino delgado es aconsejable en los niños con sospecha de enteropatía por proteínas de la dieta, especialmente por leche de vaca<sup>(43)</sup>. Cuando los signos clínicos sugieren la presencia de malabsorción la toma de una biopsia de intestino delgado (duodeno o yeyuno) es muy informativa. En estos pacientes no existe un patrón histológico específico y las lesiones suelen ser similares a las observadas en la enfermedad celiaca aunque menos pronunciadas. Pueden existir grados variables de atrofia de vellosidades, hiperplasia de las criptas y aumento de la inflamación tanto a nivel del epitelio (aumento de los linfocitos interepiteliales) como de la lámina propia (aumento de linfocitos, células plasmáticas y eosinófilos). Habitualmente se observan atrofas parciales y en algunos pacientes la biopsia puede tener solamente cambios mínimos. Un hecho que confirma el diagnóstico es que el intestino recupera la normalidad cuando el niño deja de recibir el alimento implicado en el desarrollo de la alergia.

En los síndromes eosinofílicos la endoscopia y toma de biopsias con el objeto de demostrar la infiltración eosinofílica de alguna porción del tracto intestinal son exploraciones necesarias para establecer el diagnóstico<sup>(44,45)</sup>.

La utilización racional de las diversas pruebas de diagnóstico en la alergia a los alimentos se sintetizan en algoritmos de diagnóstico<sup>(3,46)</sup> (Fig. 2). Además, se tienen que establecer unos canales fluidos de comunicación entre los diversos especialistas que tratan esta patología (véase Epílogo).

## OTRAS PRUEBAS

Existe una serie de pruebas para las cuales no hay evidencia científica de su utilización como son la determinación de anticuerpos de clase IgM, IgG como IgG4, determinación de inmunocomplejos, o activación de linfocitos. Hay que tener en cuenta que varios laboratorios realizan determinación de IgE e IgG frente a múltiples alimentos, cuyos resultados, por sí mismos, son utilizados para establecer dietas con unas restricciones que pueden ocasionar trastornos alimentarios e incluso malnutrición por lo que se hace imperiosa la clarificación de la utilidad real de estas pruebas.

Por otra parte, una serie de pruebas cuya eficacia diagnóstica no se ha comprobado son las pruebas de citotoksi-

cidad y técnicas equivalentes, la kinesiología, prueba del pulso y prueba electrodérmica<sup>(34)</sup>.

Los avances en la tecnología han permitido el desarrollo de técnicas muy sofisticadas que permiten identificar en los alimentos los alérgenos mayores que específicamente reconocen los anticuerpos de clase IgE<sup>(47)</sup>. Se conoce que los alérgenos de huevo y leche pueden ser conformacionales o secuenciales y su distinto reconocimiento va a causar patrones clínicos diferentes en cuanto a gravedad<sup>(47-49)</sup>. El desarrollo de técnica de análisis en micromatrices permitirá el análisis de un gran número de alérgenos alimentarios con una mínima cantidad de sangre<sup>(50)</sup>.

## EPÍLOGO: COORDINACIÓN DE LOS ESPECIALISTAS EN EL ESTUDIO DE LA ALERGIA A ALIMENTOS EN LOS NIÑOS

La alergia a los alimentos en la infancia tiene un interés médico, sanitario y social en cuanto al diagnóstico, manejo y tratamiento, donde se ven implicadas muchas especialidades médicas. La complejidad de especialistas necesarios para las distintas facetas de la atención de estos pacientes obliga a establecer una infraestructura perfectamente coordinada que permita la óptima atención al paciente con las mínimas molestias y dificultades siempre en el marco de una adecuada utilización de los recursos que evite un gasto sanitario no justificado. Si existen unas normas que orienten sobre las actuaciones y relaciones siempre van a mejorar la atención de los pacientes. Existen directrices locales para establecer la relación y derivación de las enfermedades entre niveles de atención sanitaria y especialidades médicas que se establecen en cada área sanitaria en función de sus peculiaridades como son recursos, características demográficas y particulares de la población, etcétera. Pero, en la alergia a alimentos en los niños, no existen protocolos generales de derivación y coordinación elaborados entre las diversas sociedades médicas de pediatría y alergología. Para la coordinación y mejora de la atención a estos pacientes se proponen una repartición de funciones entre pediatras, alergólogos, gastroenterólogos, nutricionistas, dietistas y psicólogos, así como personal de enfermería especializado.

### Relación entre los especialistas en el manejo de la alergia a los alimentos en la infancia

1. Diagnóstico de Sospecha inicial: pediatra (ocasional otro especialista)
2. Pruebas complementarias:
  - Alérgicas: alergólogo
  - Endoscopia-Biopsia: gastroenterólogo
  - Radiología: radiólogo
3. Diagnóstico definitivo:
  - Seguimiento
  - Evitación del alimento: alergólogo, pediatra
  - Instrucciones y evitaciones: alergólogo, pediatra

- Situaciones especiales: alergólogo, pediatra
- Manejo de la anafilaxia: alergólogo, pediatra
- Prevención de otra alergia: alergólogo, pediatra
  - Vigilancia nutricional (si muchos alimentos implicados): nutricionista, dietista, pediatra
  - Revisar y evaluar tolerancia: alergólogo.

## AGRADECIMIENTOS

Este trabajo ha sido parcialmente financiado por el Instituto de Salud Carlos III, beca FIS : Evaluación de las pruebas de diagnóstico en la alergia a proteínas de huevo en la población infantil PI 020973.

## BIBLIOGRAFÍA

- Johansson SG, Hourihane JO, Bousquet J, Brujnzeel-Koomen C, Dreborg S, Haahtela T, et al; EAACI (the European Academy of Allergology and Clinical Immunology) nomenclature task force. A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy* 2001;56(9): 813-24. Review. Erratum in: *Allergy* 2001; 56: 1229.
- Johansson SG, Bieber T, Dahl R, Friedmann PS, Lanier BQ, Lockey RF, et al. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 832-6.
- Brujnzeel-Koomen C, Ortolani C, Aas K, Bindslev-Jensen C, Bjorksten B, Moneret-Vautrin D, et al. Adverse reactions to food. European Academy of Allergology and Clinical Immunology Subcommittee. *Allergy* 1995; 50: 623-35.
- Comité de reacciones adversas a alimentos. SEAIC. Metodología diagnóstica en la alergia a alimentos (Artículo especial). *Alergol Immunol Clin* 1999; 14: 50-62.
- Sampson HA. Update on food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 805-19.
- Crespo JF, Pascual C, Caballero MT, Romulado L, Martín-Esteban M. Espectro clínico de las reacciones alérgicas a alimentos en la infancia. *An Esp Pediatr* 1995; 42: 328-32.
- Host A, Andrae S, Charkin S, Diaz-Vázquez C, Dreborg S, Eigenmann PA, et al. Allergy testing in children: why, who, when and how? *Allergy* 2003; 58: 559-69. *Allergy* 2003 559-69.
- Malling HJ. Methods of skin tests, position paper: Allergen standardization and skin tests. The European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *Allergy* 1993; 48 (14 Suppl): 55-56.
- Sampson HA. Comparative study of commercial food antigen extracts for the diagnosis of food hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 82: 718-26.
- Ortolani C, Spano M, Pastorello EA, Ansaloni R, Magri GC. Comparison of results of skin prick tests (with fresh foods and commercial food extracts) and RAST in 100 patients with oral allergy syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 83: 683-90.
- Pastorello E, Ortolani C, Farioli L, et al. Allergenic cross-reactivity among peach, apricot, plum, and cherry in patients with oral allergy syndrome: an in vivo and in vitro study. *J Allergy Clin Immunol* 1994; 94: 699-707.
- Rosen J, Selcow J, Mendelson L, Grodofsky M, Factor J, Sampson H. Skin testing with natural foods in patients suspected of having food allergies...is it necessary? *J Allergy Clin Immunol* 1994; 93:1068-70.
- Menardo J, Bousquet J, Rodiere M, et al. Skin test reactivity in infancy. *J Allergy Clin Immunol* 1985; 74: 646-51.
- Bock A. In vivo diagnosis: skin testing and oral challenge procedures. En Metcalfe DD, Sampson HA, Simon RA, eds. *Food allergy : adverse reactions to foods and food additives*. 2ª edición. Blackwell Science, Inc 1997. p. 151-68.
- Eigenmann PA, Sicherer SH, Borkowski TA, Cohen BD, Sampson HA. Prevalence of IgE-mediated food allergy among children with atopic dermatitis. *Pediatrics* 1998; 101: e8.
- Sampson HA. Food allergy. Part 2: diagnosis and management. *J Allergy Clin Immunol*. 1999; 103: 981-9. Review.
- Bock S, Buckley J, Holst A, May C. Proper use of skin tests with food extracts in diagnosis of food hypersensitivity. *Clin Allergy* 1978; 8: 559-64.
- Sampson HA, Albergo R. Comparison of results of skin tests, RAST, and double-blind, placebo-controlled food challenges in children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1984; 74: 26-33.
- Pastorello EA. Skin tests for the diagnosis of IgE mediated allergy. position paper: Allergen standardization and skin tests. The European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *Allergy* 1993; 48(14 Suppl): 57-62.
- Dreborg S, Foucard T. Allergy to apple, carrot and potato in children with birch pollen allergy. *Allergy* 1983; 38: 167-72.
- Lockey RF. Adverse reactions associated with skin testing and immunotherapy. *Allergy Proc* 1995;16:293-6.
- Hamilton RG, Franklin Adkinson N Jr. In vitro assays for the diagnosis of IgE-mediated disorders. *J Allergy Clin Immunol*. 2004; 114: 213-25
- Jaeschke R, Guyatt GH, Sackett DL. Users' guides to the medical literature. III. How to use an article about a diagnostic test. B. What are the results and will they help me in caring for my patients? The Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA* 1994; 271: 703-7.
- Eigenmann PA. Are specific immunoglobulin E titres reliable for prediction of food allergy? *Clin Exp Allergy* 2005; 35: 247-9.
- Isolauri E, Turjanmaa K. Combined skin prick and patch testing enhances identification of food allergy in infants with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 1996; 97(1 Pt 1): 9-15.
- Niggemann B, Reibel S, Wahn U. The atopy patch test (APT): a useful tool for the diagnosis of food allergy in children with atopic dermatitis. *Allergy* 2000; 55: 281-5.
- Roehr CC, Reibel S, Ziegert M, Sommerfeld C, Wahn U, Niggemann B. Atopy patch tests, together with determination of specific IgE. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 548-53.
- Niggemann B, Reibel S, Roehr CC, Felger D, Ziegert M, Sommerfeld C, Wahn U. Predictors of positive food challenge outcome in non-IgE-mediated reactions to food in children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: 1053-8.
- Vanto T, Juntunen-Backman K, Kalimo K, Klemola T, Koivikko A, Koskinen P, Syvanen P, Valovirta E, Varjonen E. The patch test, skin prick test, and serum milk-specific IgE as diagnostic tools in cow's milk allergy in infants. *Allergy* 1999; 54: 837-42.

30. Osterballe M, Andersen KE, Bindslev-Jensen C. The diagnostic accuracy of the atopy patch test in diagnosing hypersensitivity to cow's milk and hen's egg in unselected children with and without atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2004; 51: 556-62.
31. Breuer K, Heratizadeh A, Wulf A, Baumann U, Constien A, Tetau D, et al. Late eczematous reactions to food in children with atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy* 2004; 34: 817-24.
32. Martorell Aragonés A. [Etiologic implication of foods in atopic dermatitis: evidence against] *Allergol Immunopathol* 2002; 30: 120-6.
33. Spergel JM, Beausoleil JL, Mascarenhas M, Liacouras CA. The use of skin prick tests and patch tests to identify causative foods in eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2002; 109: 363-8.
34. Beyer K, Teuber S. Food allergy diagnostics: scientific and unproven procedures. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005; 5: 261-6.
35. Bindslev-Jensen C, Ballmer-Weber BK, Bengtsson U, Blanco C, Ebner C, Hourihane J, et al. European Academy of Allergy and Clinical Immunology. Standardization of food challenges in patients with immediate reactions to foods—position paper from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy* 2004; 59: 690-7.
36. Niggemann B, Rolinck-Werninghaus C, Mehl A, Binder C, Ziegert M, Beyer K. Controlled oral food challenges in children—when indicated, when superfluous? *Allergy* 2005; 60: 865-70.
37. Bock SA, Sampson HA, Atkins FM, Zeiger RS, Lehrer S, Sachs M, Bush RK, Metcalfe DD. Double-blind, placebo-controlled food challenge (DBPCFC) as an office procedure: a manual. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 82:986-97.
38. Noe D, Bartemucci L, Mariani N, Cantari D. Practical aspects of preparation of foods for double-blind, placebo-controlled food challenge. *Allergy* 1998;53(46 Suppl):75-7.
39. Vlieg-Boerstra BJ, Bijleveld CM, van der Heide S, Beusekamp BJ, Wolt-Plompen SA, Kukler J, Brinkman J, Duiverman EJ, Dubois AE. Development and validation of challenge materials for double-blind, placebo-controlled food challenges in children. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 341-6.
40. Kokkonen J. Lymphonodular hyperplasia on the duodenal bulb indicates food allergy in children. *Endoscopy* 1999; 31: 464-7.
41. Turunen S, Karttunen TJ, Kokkonen J. Lymphoid nodular hyperplasia and cow's milk hypersensitivity in children with chronic constipation. *J Pediatr* 2004; 145: 606-11.
42. Bellanti JA, Zeligs BJ, Malka-Rais J, Sabra A. Abnormalities of Th1 function in non-IgE food allergy, celiac disease, and ileal lymphonodular hyperplasia: a new relationship? *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003; 90: 84-9.
43. Savilahti E. Food-induced malabsorption syndromes. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 30 Suppl: S61-6.
44. Martin de Carpi J, Gómez Chiari M, Straumann A, Simon HU. The physiological and pathophysiological roles of eosinophils in the gastrointestinal tract. *Allergy* 2004; 59: 15-25.
45. Castejón Ponce E, Masiques Más ML, Vilar Escrigas P, Varea Calderón V. Increasing diagnosis of eosinophilic esophagitis in Spain. *An Pediatr (Barc)*. 2005; 62: 333-9.
46. Sicherer SH. Food allergy. *Lancet* 2002; 360(9334): 701-10.
47. Vila L, Beyer K, Jarvinen KM, Chatchatee P, Bardina L, Sampson HA. Role of conformational and linear epitopes in the achievement of tolerance in cow's milk allergy. *Clin Exp Allergy* 2001; 31: 1599-606.
48. Jarvinen KM, Beyer K, Vila L, Chatchatee P, Busse PJ, Sampson HA. B-cell epitopes as a screening instrument for persistent cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110: 293-7.
49. Beyer K, Ellman-Grunther L, Jarvinen KM, Wood RA, Hourihane J, Sampson HA. Measurement of peptide-specific IgE as an additional tool in identifying patients with clinical reactivity to peanuts. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112: 202-7.
50. Shreffler WG, Beyer K, Chu TH, Burks AW, Sampson HA. Microarray immunoassay: association of clinical history, in vitro IgE function, and heterogeneity of allergenic peanut epitopes. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 776-82.

# Prevención y tratamiento de la alergia a alimentos

M.D.P. Ibáñez Sandín<sup>1</sup>, E. Alonso Lebrero<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Alergia. Hospital Universitario Niño Jesús. Madrid. <sup>2</sup>Servicio de Alergia Infantil. Hospital Gregorio Marañón. Madrid

## RESUMEN

En los últimos años se ha debatido ampliamente la posibilidad de prevenir la alergia a alimentos en niños. La prevención primaria se plantea en dos grandes niveles: sobre la dieta materna y sobre la dieta del lactante. Las dietas preventivas en lactantes de alto riesgo pueden tener efecto preventivo sobre la alergia a alimentos, especialmente sobre la alergia a proteínas de leche de vaca y la dermatitis atópica. No existen evidencias convincentes sobre el efecto preventivo de la dieta materna durante el embarazo o la lactancia. La prevención secundaria se basa en la evitación del alérgeno. La realización correcta de estas dietas es complicada y requiere una gran atención por parte del entorno del niño, por lo que tiene un impacto sobre su familia y sobre toda la trama social. En este artículo se analizan las dificultades para realizar correctamente estas dietas, como es el etiquetado de los alimentos, los aspectos psicosociales y nutricionales sobre los que se tiene que poner una especial atención cuando se diagnostica a un niño de alergia a alimentos. Aunque los anihistamínicos y los corticoides pueden ser útiles en el tratamiento de las reacciones alérgicas a alimentos, lo fundamental es que los pacientes o cuidadores de niños alérgicos a alimentos con riesgo de presentar reacciones graves dispongan de adrenalina autoinyectable y estén entrenados para su administración. Actualmente se están abordando nuevas terapéuticas esperanzadoras, pero en fase de investigación.

**Palabras Clave:** Alergia a alimentos; Etiquetado alimentos; Colegios; Restaurantes; Impacto psicosocial; Anafilaxia.

*Correspondencia:* M. Dolores Paloma Ibáñez Sandín.  
Servicio de Alergia. H. Universitario Niño Jesús.  
C/ Menéndez Pelayo, 65. 28009 Madrid  
*Recibido:* Septiembre 2005

REV ESP PEDIATR 2006;62(1):74-85

## ABSTRACT

There has been a great debate during recent years about the possibility of preventing food allergy in children, but it still exists controversy in this topic. Primary prevention could be planned during pregnancy and neonatal period, since both are where infant are firstly exposed to food allergens. Early intervention for prevention could be implemented on maternal diet or in infants diet. Different trials establish that preventive diets on high-risk infants, may have a preventive effect on food allergy, mainly on milk allergy and on atopic dermatitis. There is no evidence of preventive effect of maternal dietary intervention during neither pregnancy or lactation. Secondary prevention is based on avoidance of offending food. This avoidance has sometimes a important impact in children and their families. Difficulties to carry out dietary restriction on food allergic children are analysed in this article, such as the labelling of food products. Nutritional and psycho-social aspects are important issues when a child is diagnosed from food allergy. Symptomatic treatment includes antihistamines and steroids and self-administered epinephrine. The latter is of utmost importance in high allergic subjects and parents and tutors should know how to administer it. New treatments for food allergy are currently under investigation.

**Key Words:** Food allergy; Label reading; Schools; Restaurants; Psychosocial impact; Anaphylaxis.

## PREVENCIÓN DE LA ALERGIA A ALIMENTOS

Desde que Grulee y Sanford<sup>(1)</sup> describieron por primera vez que la lactancia materna exclusiva podía prevenir la atopia y la alergia a alimentos, se ha debatido ampliamente si se puede prevenir este tipo de alergia. La principal fuente de exposición primaria a los alérgenos alimentarios durante el periodo prenatal es a través de la placenta y en la

primera infancia la lactancia materna y la introducción de la alimentación. La prevención primaria se debe plantear en el periodo perinatal, desde los últimos meses de embarazo hasta el primer año de vida del niño, ya que constituye la época en la cual se va a tener el primer contacto con la mayoría de los alimentos. Por lo tanto, aunque los datos sobre la prevención de la alergia a alimentos son confusos y conflictivos, la prevención primaria se debe abordar en dos grandes niveles de intervención: sobre la dieta materna y sobre la dieta del recién nacido y el lactante.

Todos los autores coinciden en que la manipulación o modificación de la dieta, tanto en la madre como en el niño, se debe plantear únicamente en los que tienen un alto riesgo de padecer atopia o enfermedad alérgica, que son los que van a tener más riesgo de sensibilización a determinados alérgenos alimentarios. Se han realizado muchos esfuerzos en la búsqueda de indicadores válidos para la identificación precoz perinatal de estos niños con riesgo. La historia familiar de atopia en uno o dos de los padres y la IgE total elevada en sangre del cordón umbilical al nacimiento pueden considerarse útiles. Se ha establecido un riesgo para padecer alergia de entre un 50-80% si los dos padres presentan la misma enfermedad atópica, entre un 40-60% si los dos padres son atópicos con distintas manifestaciones, entre un 20-40% si sólo uno de los padres es atópico y entre un 5-15% si ninguno de los padres es atópico<sup>(2)</sup>. La IgE total en sangre de cordón umbilical también podría ser predecir atopia pero no es una técnica asequible para su aplicación rutinaria en la práctica clínica diaria. También se ha relacionado la presencia de IgE específica a determinados alérgenos alimentarios, como es el caso del huevo, con el desarrollo de dermatitis atópica a los 18 meses y asma y rinitis alérgica a los 7 años<sup>(3)</sup>.

Las medidas de prevención están encaminadas a reducir la exposición a alimentos considerados muy alérgicos en los niños con factores de riesgo, con el objetivo de disminuir la exposición a alérgenos del feto y del neonato, mediante la eliminación de alimentos con mayor capacidad alérgica de la dieta de la madre durante el embarazo y la lactancia y de la dieta del neonato con riesgo<sup>(4)</sup>.

#### Dieta en el embarazo

Aunque no parece una vía importante de sensibilización alérgica, se ha descrito que puede existir sensibilización a alérgenos alimentarios intraútero y se ha demostrado una respuesta inmunológica IgE en el feto frente a determinados alérgenos alimentarios. La restricción dietética en madres durante el tercer trimestre del embarazo está encaminada a reducir la exposición alérgica por esta vía. Se ha investigado su beneficio; sin embargo, estudios aleatorizados prospectivos no han podido demostrar un efecto beneficioso sobre la prevalencia de dermatitis atópica del niño, la sensibilización a alérgenos alimentarios, ni sobre la

de la patología respiratoria alérgica a los 18 meses y a los 5 años de edad del niño<sup>(5,6)</sup>.

Por lo tanto, no están indicadas las restricciones dietéticas en la madre gestante ya que, además, podrían ocasionar a un déficit nutricional tanto en la madre como en el feto.

#### Dieta durante la lactancia

Se ha demostrado la presencia de pequeñas cantidades de proteínas de leche de vaca (PLV), huevo y gliadina en la leche materna<sup>(7-9)</sup>. Estas pequeñas cantidades de proteínas son capaces de sensibilizar a niños genéticamente predispuestos, incluso se han descrito reacciones alérgicas por alimentos presentes en la leche materna<sup>(10,11)</sup>. Esta sensibilización a través de la leche materna explicaría las reacciones alérgicas que se producen en la primera ocasión que el niño toma un alimento como una fórmula adaptada de PLV, huevo, pescado, etcétera.

La capacidad de la leche materna para vehicular alérgenos ha hecho pensar en la necesidad de que las madres de lactantes alérgicos a un determinado alimento deberían eliminar dicho alimento de su dieta como abordaje terapéutico y preventivo de las reacciones alérgicas a ese alimento, en el lactante. También se ha planteado que la dieta en la madre sin los alimentos más alérgicos puede tener un efecto en la prevención de la alergia a alimentos en el lactante. Diferentes estudios hablan de una disminución de la prevalencia de dermatitis atópica en los primeros meses de vida en niños de madres con dieta de exclusión de leche, huevo y pescado durante la lactancia, persistiendo este beneficio incluso hasta los 4 años de edad y de una menor existencia de IgE específica frente a huevo y leche a los 3 meses<sup>(12-14)</sup>. No obstante, en otros estudios no se han confirmado dichos efectos preventivos, al menos con lo que a la leche, al huevo y al pescado se refiere<sup>(15,16)</sup>.

Nuevamente, existen controversias en este tema, y las diferencias de metodología de los diferentes estudios hacen que no sean comparables entre sí. Según el meta-análisis de la Cochrane<sup>(17)</sup>, los estudios sobre este tema son escasos para alcanzar conclusiones definitivas, aunque parece que las dietas de eliminación en las madres tienen un efecto beneficioso en la presencia de dermatitis atópica en los 12-18 primeros meses de vida. Dos recientes e importantes artículos de revisión crítica sobre la utilización de las dietas para prevención de la alergia desaconsejan este tipo de dieta<sup>(18,19)</sup>. La sección de Pediatría de la Academia Europea de Alergia e Inmunología Clínica (ESPACI)<sup>(18)</sup> no incluye la recomendación de evitar dichos alimentos en la dieta de la madre durante la lactancia ni durante el embarazo por dichas discrepancias. Friedman<sup>(19)</sup> realiza una crítica evaluación del papel de la lactancia materna en el desarrollo de las enfermedades alérgicas y el asma y concluye que con la información publicada no se puede tener la certeza de que los

antígenos que se encuentran en la leche materna puedan inducir alergia o proporcionar una protección inmunológica en cada individuo particular. Por lo tanto, la dieta de exclusión de alimentos potencialmente alergénicos no es una medida que se deba recomendar a la madre durante la lactancia para la prevención de alergia a alimentos.

## Dieta del neonato y el niño

### *Lactancia materna*

La leche de vaca suele ser el primer suplemento a la lactancia materna y en ocasiones constituye la única fuente de aporte proteico durante los primeros meses de vida. Muchas de las medidas preventivas han estado dirigidas a reducir la exposición antigénica a las proteínas de la leche de vaca y en este aspecto se han barajado dos posibilidades: la promoción de la lactancia materna exclusiva y el uso de fórmulas sustitutivas hipoalergénicas.

Existen numerosos estudios que analizan al efecto preventivo de la lactancia materna en las enfermedades alérgicas; sin embargo, la diferente metodología empleada hace que sea difícil compararlos. El resultado de todos estos estudios pueden ser de tres tipos<sup>(19)</sup>: que la lactancia materna disminuye de alguna manera el riesgo de desarrollar atopia, que aumente el riesgo o que no tenga efecto.

Un estudio prospectivo realizado por Saarinen y cols.<sup>(20)</sup> demuestra un efecto protector de la lactancia materna durante al menos 6 meses sobre la prevalencia de dermatitis atópica al año, la alergia alimentaria a los 3 años y la alergia respiratoria a los 17 años. El estudio no incluye estudio alergológico para el diagnóstico de alergia a alimentos de los niños incluidos y se basa únicamente en la historia clínica y cuestionarios. Además, el efecto preventivo sobre la alergia a alimentos es transitorio, existiendo a los 17 años la misma prevalencia de alergia a alimentos en el grupo con lactancia materna prolongada que en el grupo sin lactancia materna o en el que la recibieron durante menos de un mes. Estudios prospectivos observacionales han demostrado que la alimentación con lactancia materna durante al menos 3-6 meses y la introducción tardía de alimentación sólida después de los 4-6 meses está asociado a un menor riesgo de alergia a proteínas de leche de vaca y alergia a alimentos hasta los 3 años de edad<sup>(21)</sup>. El efecto protector de la lactancia materna podría ser, por sí mismo, o derivado de la introducción tardía de fórmulas adaptadas de leche de vaca.

Sin embargo, otras publicaciones proponen que la administración precoz y en cantidades normales de fórmula adaptada podría inducir tolerancia más que alergia y que la leche materna podría ser más sensibilizante, ya que va aportando las proteínas alergénicas en pequeñas cantidades. Esta razón explicaría el hecho del desarrollo de síntomas alérgicos tras la primera toma de una fórmula adaptada después del período de lactancia materna<sup>(2)</sup>. Incluso en algunos estudios se impli-

ca a la lactancia materna como un factor de riesgo para el desarrollo de enfermedad atópica y alergia a PLV<sup>(18,19)</sup>.

A pesar de algunos datos publicados controvertidos, la ESPACI determina que la lactancia materna tiene un efecto inequívocamente preventivo en los niños con alto riesgo<sup>(18)</sup>.

Además, la lactancia materna tiene muchas ventajas en relación con las fórmulas adaptadas con respecto a sus valores nutritivos, protección inmunológica y beneficios psicológicos, lo que hace que deba ser recomendada en todos los recién nacidos siempre que sea posible.

### *Utilización de leches hipoalergénicas*

Las fórmulas de proteínas de leche de vaca extensamente hidrolizadas constituyen la primera opción de tratamiento en niños lactantes con alergia o intolerancia a las PLV si no se puede realizar lactancia materna; sin embargo, su utilidad como prevención de alergia ha sido ampliamente discutida.

Estudios prospectivos muestran un efecto preventivo cuando se combina la utilización de hidrolizados extensos de PLV y la evitación de PLV y alimentos sólidos durante los primeros meses de vida<sup>(18)</sup> sobre la incidencia acumulada de eccema atópico o alergia a alimentos y especialmente para alergia a PLV hasta los 4 años de edad. También se ha demostrado una reducción significativa de la incidencia acumulada de la alergia a alimentos y la alergia a PLV a los 5 y 7 años<sup>(22)</sup>.

Con respecto a los hidrolizados parciales de PLV con moderadamente reducida alergenicidad, la ESPACI<sup>(18)</sup> reconoce que pueden tener algún efecto, pero siempre inferior que las fórmulas altamente hidrolizadas. Además, se ha demostrado su alergenicidad en diversos estudios, por lo que no son seguras en el tratamiento de los niños con alergia a leche de vaca. Los expertos no recomiendan estas fórmulas para su uso en prevención de alergia a alimentos.

Las fórmulas a base de soja, a pesar de cumplir con los requerimientos nutricionales adecuados, tienen una importante capacidad inmunogénica y alergénica, al menos tan importante como la de las PLV y no se recomienda su uso para la prevención de la alergia a alimentos y otras enfermedades atópicas<sup>(18)</sup>.

En los últimos años hay algunas tendencias que podrían cambiar el planteamiento actual sobre la prevención de la alergia a alimentos. La observación de que los lactantes alimentados exclusivamente con fórmulas adaptadas desde el nacimiento raramente desarrollan alergia a la leche de vaca y que las fórmulas parcialmente hidrolizadas pueden prevenir de alguna manera la alergia a proteínas de leche de vaca, indica que la prevención podría dirigirse a la inducción de tolerancia a los alimentos, mediante la introducción precoz de cantidades moderadas del alimento de manera mantenida, en vez del retraso en la introducción del mismo en la dieta del lactante, pero esta hipótesis tiene que ser investigada más ampliamente<sup>(19)</sup>.



### Introducción de alimentos

A pesar de que en numerosas ocasiones se ha implicado a los “biberones pirata” como un riesgo para desarrollar alergia a alimentos, estudios bien controlados no han podido demostrar esta hipótesis<sup>(23)</sup>. Evidentemente, no es la única fuente de contacto con el alimento aunque sí la más fácil de evitar.

La información sobre el efecto de la introducción de alimentos sólidos son escasos. La introducción de alimentación complementaria de alimentos sólidos durante los primeros 4-6 meses de vida ha sido asociada con un mayor riesgo de eccema. Además, el efecto preventivo de la lactancia materna o los hidrolizados extensos se ha demostrado únicamente en estudios que incluían la evitación de otros alimentos durante al menos los primeros 4 meses de vida<sup>(18)</sup>.

Aunque no está analizada convenientemente esta medida en la prevención de alergia a alimentos, las recomendaciones apuntan a que se debe evitar la introducción de alimentos sólidos en la dieta del lactante al menos hasta los 5 meses de edad por su capacidad para prevenir la dermatitis atópica recurrente en niños con alto riesgo atópico.

### Probióticos

Hipotéticamente la microflora intestinal puede influir en el desarrollo de la sensibilización alérgica por lo que se han realizado estudios con *Lactobacillus* (probióticos), que regula la composición de la microflora. Existe algún estudio prospectivo que demuestra un efecto preventivo del suplemento con probióticos en la dieta de niños con alto riesgo, desde las 2-4 semanas antes del nacimiento y los 6 primeros meses de vida, sobre la dermatitis atópica moderada a la edad de 2 años, pero no se ha demostrado efecto sobre la sensibilización o la alergia a alimentos. La utilización de probióticos en la prevención de la alergia a alimentos debe ser investigada más profundamente.

### Conclusiones

El grupo de expertos de la EAACI<sup>(18)</sup>, tras analizar profundamente los trabajos prospectivos en niños de alto riesgo publicados hasta el momento, establece que las dietas preventivas tienen efecto sobre la alergia a alimentos, especialmente sobre la alergia a proteínas de leche de vaca y sobre la dermatitis atópica y que:

- La lactancia materna exclusiva durante, al menos, 4 meses se asocia con una más baja incidencia acumulada de alergia a leche de vaca hasta los 18 meses de edad.
- No existen evidencias convincentes sobre el efecto preventivo de la dieta materna durante el embarazo o la lactancia.
- Las fórmulas hipoalérgicas extensamente hidrolizadas, combinadas con la evitación de alimentos sólidos du-

rante 4-6 meses, reducen la incidencia acumulada de la alergia a proteínas de leche de vaca y la dermatitis atópica.

- Las fórmulas parcialmente hidrolizadas pueden tener algún efecto, pero mucho menor que las extensamente hidrolizadas.
- No existen evidencias de que las dietas después de los 4-6 meses de vida tengan un efecto preventivo.
- El efecto preventivo se ha demostrado únicamente en lactantes de alto riesgo.

### TRATAMIENTO DE LA ALERGIA A ALIMENTOS

Las reacciones desencadenadas por la ingestión, contacto o inhalación del alimento al que el niño es alérgico, puede desencadenar desde reacciones locales leves, como la urticaria, a reacciones extremadamente graves, como un choque anafiláctico.

El reconocimiento de los síntomas y su gravedad y su tratamiento precoz es imprescindible.

El tratamiento agudo de las reacciones anafilácticas por alimentos no difiere del manejo general de la anafilaxia, resultando el empleo inmediato de adrenalina el procedimiento de elección. La adrenalina debe ser administrada por vía intramuscular, ya que la concentración plasmática máxima y la rapidez a la que se consigue son mayores por vía intramuscular que por vía subcutánea, sin diferencias de seguridad entre ambas. Esta dosis debe repetirse a los 5 minutos en caso de no obtener beneficio o en caso de deterioro del estado del paciente. Los pacientes alérgicos o cuidadores de niños alérgicos a alimentos con riesgo de presentar reacciones graves deben disponer de adrenalina autoinyectable (Adreyect, ALK Abelló, 0,15 mg o 0,5 mg)<sup>(24)</sup> y estar previamente entrenados en su uso.

El tratamiento con antihistamínicos y corticoides puede ser útil como complemento a la adrenalina en los casos de anafilaxia, pero hay que tener en cuenta que no son tratamientos que “salven vidas”. Sin embargo, pueden mejorar de forma efectiva los síntomas agudos, especialmente el prurito y la urticaria. Diferentes estudios avalan la utilización conjunta de antihistamínicos antiH1 y antiH2 en las reacciones más graves. En los casos de urticaria / angioedema agudos producidos por alimentos los antihistamínicos de primera generación (desclorfeniramina, difenhidramina) tienen más efecto por su acción sedativa. En las urticarias más prolongadas se recomiendan los antihistamínicos de segunda generación (cetirizina, levo-cetirizina ebastina, desloratadina) por su menor efecto sedante.

Los corticoides (hidrocortisona: 10-100 mg IV) se pueden utilizar en el tratamiento de la fase aguda, sobre todo por su acción sobre la fase tardía de la reacción alérgica. También pueden ser útiles para prevenir las recurrencias de las reacciones (0,5 mg/kg de metil-prednisolona o equivalente).

TABLA 1. Encuesta autocumplimentada realizada en sala de espera a familiares sobre 106 pacientes diagnosticados previamente de alergia a alimentos (revisiones). Hospital Materno-Infantil Gregorio Marañón. Dra. E. Alonso Lebrero (datos preliminares)

	Mucho	Poco	Nada
Informado alergia alimentos	68,9%	30,2%	
Aumento de gastos	36,8%	37,7%	25,5%
Aumento trabajo en casa	32,1%	43,4%	24,5%
Cambios en la vida familiar	35,8%	39,6%	24,4%
Problemas respecto comedor escolar	44,3%	32,1%	22,6%
Problemas con salidas escolares	50,9%	29,2%	17,9%
Miedo de déficit de alimentación	21,7%	39,6%	36,8%
Miedo de los padres a una reacción grave	62,3%	30,2%	5,7%
Ingestión inadvertida en los últimos 2 años	Sí 66%	No 32%	
Acudieron a urgencias por ingestión accidental en el último año	Sí 17,9%	No 79,2%	

## PREVENCIÓN SECUNDARIA

### Evitación de alérgenos

El tratamiento indicado en todos los casos es la dieta de evitación que, en el caso de alimentos habituales para las costumbres gastronómicas de una población, obliga a modificar los hábitos familiares y sociales.

El diagnóstico de alergia a alimentos en un niño es una nueva situación que tiene impacto sobre cada minuto y sobre cada día de la vida del niño, de su familia y por extensión, de toda la trama social<sup>(25)</sup>.

La dieta es uno de los tratamientos más fáciles de prescribir y más difíciles de cumplir. Según datos referidos espontáneamente hasta 1/3 de los niños alérgicos a leche y/o huevo sufren síntomas producidos por ingestión inadvertida o transgresión con el alimento implicado<sup>(26)</sup>. Estas cifras pueden llegar hasta un 60% si se consideran los últimos 2 años y requerir asistencia a urgencias en los últimos 12 meses en el 18% de los encuestados (datos propios no publicados elaborados sobre encuestas en consulta) (Tabla 1). Estos porcentajes son semejantes a los referidos por otros autores en niños<sup>(27)</sup>.

Por todo ello, la alergia a alimentos debe abordarse como un problema clínico y terapéutico, pero también como un hecho social en el que están involucrados los médicos, los padres, los cuidadores, la escuela, la industria alimentaria, la industria de ocio, las autoridades sanitarias y los poderes legislativos.

### *El primer paso para un buen control es conseguir un diagnóstico precoz*

Resulta fundamental la realización de un diagnóstico de sospecha por parte del pediatra y una derivación a atención especializada que conduzca a un diagnóstico preciso y actualizado. Una vez establecido este diagnóstico, es el mo-

mento de iniciar el tratamiento de evitación proporcionando a los familiares información y educación<sup>(25)</sup> que debe incidir en los siguientes aspectos:

#### 1. Dieta estricta del o de los alimentos implicados.

Incluye lectura práctica de etiquetado e información sobre reacciones cruzadas en alimentos del mismo grupo, p. ej.: lentejas y guisantes, diferentes pescados, mariscos, o alimentos cuya alergenicidad se asocia con frecuencia. Debe precisarse si estas reacciones cruzadas tienen o no significación clínica.

#### 2. Información nutricional.

Es frecuente la mitificación de las cualidades alimenticias de algunos alimentos que no se corresponden con la realidad (p. ej.: la leche como fuente imprescindible de calcio). Es conveniente un asesoramiento dietético que evite temores infundados y permita una nutrición correcta y agradable para el paciente.

3. En pacientes sensibilizados a varios grupos de alimentos habituales en nuestra dieta (leche, huevo, pescado, legumbres) la alimentación diaria debe elaborarse sobre unas bases diferentes de las habituales.

Es más seguro, más satisfactorio para el paciente y a medio y largo plazo más cómodo para la familia cambiar los menús habituales por otros compatibles con la alergia y con valor nutritivo equivalente. Sin embargo, este cambio en los hábitos alimentarios es complejo de establecer y, en una primera etapa puede ser necesario un aprendizaje culinario y nutricional. Además del asesoramiento facultativo las asociaciones de pacientes ofrecen información práctica, intercambio de recetas, direcciones de proveedores, etc.

(AEPNAA [www.aepnaa.org](http://www.aepnaa.org), Inmunita veras [www.fut.es/~inmunita/](http://www.fut.es/~inmunita/) y Acaal [info@acaal.info](mailto:info@acaal.info) en Cataluña, Elikalte [elikalte@euskalnet.net](mailto:elikalte@euskalnet.net). en el País Vasco y organizaciones en otros países entre las que destacan, The Food Allergy & Anaphylaxis Network FAAN [www.foodallergy.org](http://www.foodallergy.org) y la As-

Normativa actual sobre etiquetado, presentación y publicidad de productos alimenticios (BOE 28 Nov 2004)

Recoge la directiva del Parlamento Europeo y el Consejo de la Unión Europea 10 11 2003

- Regulación e información detallada mediante la eliminación de la "regla del 25%"
- Sólo se aplica a ingredientes y sustancias utilizados intencionadamente en productos alimentarios
- No aborda alimentos en otros productos (fármacos, cosméticos, etc.)

- Enumeración de ingredientes según orden decreciente de peso
- Los ingredientes que constituyan menos del 2% pueden enumerarse en orden diferente
- Cualquier sustancia que siga presente en el producto acabado y que figure en el listado del anexo V se indicará en la etiqueta como una referencia clara al producto del que procede
- Hasta el 25 de noviembre de 2005 se podrán comercializar los productos ajustados a las normativas anteriores

FIGURA 1. Normativa actual sobre etiquetado, presentación y publicidad de productos alimenticio.

Anexo V

- Cereales que contengan gluten (trigo, avena, cebada, espelta, kamut y productos derivados)
- Crustáceos y productos a base de crustáceos
- Huevos y productos a base de huevo
- Pescado y productos a base de pescado
- Cacahuets y productos a base de cacahuets
- Frutos de cáscara, almendras, nueces de nogal, anacardos, pacana, castaña de Pará, pistachos, nueces macadamia y nueces de Australia y productos derivados.
- Apio y productos derivados
- Mostaza y productos derivados
- Granos de sésamo y productos a base de granos de sésamo
- Anhídrido sulfuroso y sulfitos en concentraciones superiores a 10 mg/kg o 10 mg/l expresado como SO<sub>2</sub>

FIGURA 2. Anexo V del Real Decreto BOE 27 Nov 2004.

sociation Quebecoise des Allergies Alimentaires [www.aqaa.qc.ca](http://www.aqaa.qc.ca))

#### Información sobre los alimentos

La evitación de la ingestión es fácil en niños pequeños, con limitada actividad social y supervisión continua por cuidadores y en el caso de alimentos fácilmente reconocibles. No resulta sencilla en niños escolares y adolescentes con actividades y, por consiguiente, dietas poco controlables. Por otra parte, muchos alimentos habituales en nuestra dieta contienen varios productos, a su vez elaborados de tal manera que no se reconocen sus ingredientes (bollería, paste-

les, embutidos, salsas, carnes picadas, etc., pueden contener leche, huevo, frutos secos, etc.).

Las causas de ingestión accidental que han sido identificadas son:

1. Falta de información del paciente o de sus familiares sobre la composición de un alimento.
2. Falta de información o información insuficiente del acompañante sobre la condición de alérgico del paciente.
3. Simple confusión.
4. Intercambio de alimentos entre niños.
5. Contaminación accidental del alimento con otros alimentos.

Las asociaciones españolas han plasmado recientemente los problemas, necesidades percibidas y peticiones de sus asociados en documentos dirigidos al Ministerio de Sanidad y Consumo por parte de AEPNAA en octubre de 2004 y al Sindic de Greuges por Immunitas Vera en diciembre de 2002

**Solicitan:**

Estudios epidemiológicos sobre prevalencia

**Identifican:**

- Problemas de etiquetado (aún con la nueva normativa)
  - Sólo 12 productos
  - Sólo aplicable a alimentos (no cosméticos)
  - Información defensiva legal “contiene trazas de...”
  - Problemas de contaminación cruzada entre alimentos envasados
  - Falta de información en suministro y servicio de comidas preparadas (comidas fuera de casa)
- Carga económica
- Inseguridad en medio sanitario
- Inseguridad en medio escolar
- Demora en diagnóstico, seguimiento y tratamiento (lista de espera, derivación a otros especialistas)

FIGURA 3. Indicaciones de las asociaciones españolas de alérgicos a alimentos.

Pueden producirse también síntomas por contacto cutáneo directo o indirecto con el alimento y por inhalación de humos o vapores.

En general todas las circunstancias que varían la rutina diaria favorecen los errores.

Los lugares donde más frecuentemente ocurren estos incidentes han sido motivo de estudios que buscan identificar lugares o circunstancias de riesgo<sup>(28)</sup>.

Se han señalado que suceden en el propio domicilio en un 25% de los casos seguido por restaurantes 17,6%, guardería o escuela en 16%, casas de amigos o familiares 14%, actividades de ocio 12%, en hospital 3,5% o en tienda de alimentación 2%<sup>(29)</sup>.

Los padres y los pacientes mayores deben conocer que “los accidentes ocurren” y estar entrenados en un plan de Acción<sup>(30)</sup>.

#### Etiquetado de alimentos: situación actual

Hasta la entrada en vigor de la nueva Directiva Europea 2003 /89/CE sobre etiquetado, presentación y publicidad de productos alimenticios se admitía la presencia de ingredientes no especificados en la etiqueta siempre que no supusieran más del 25% del peso total del producto con limitación autorizada de la información para envases de pequeño tamaño (cara mayor < 10 cm<sup>2</sup>).

Entre las consideraciones de esta Directiva se menciona que “el Comité Científico de la alimentación humana ha señalado que la incidencia de alergias alimentarias ha llegado al punto de afectar a la salud e incluso a la vida de muchas personas provocándoles enfermedades”.

Según el Real Decreto 2220/2004<sup>(31)</sup>, será obligatorio hacer constar los 12 productos que han sido considerados

como la causa más frecuente de alergia. Esta normativa se aplica evidentemente a productos incluidos intencionadamente en el producto. No afecta al resto de alimentos no incluidos en Anexo V que incluye entre ellos un aditivo, los sulfitos (Figs. 1 y 2).

En cumplimiento de la Directiva del Parlamento Europeo “se indicará en etiqueta mediante una referencia clara al nombre del ingrediente”. Esta lista “volverá a examinarse sistemáticamente y, si procede, se actualizará sobre la base de los conocimientos científicos más recientes”. La lista de ingredientes aparecerá por orden decreciente de su importancia ponderada. “Cuando puedan utilizarse ingredientes similares o intercambiables sin que altere su naturaleza o valor percibido y siempre que constituyan menos del 2% puede constar como contiene y/o... Este punto no se aplica a los ingredientes enumerados en el anexo V”. “Cuando se trate de mezcla de frutas, hortalizas o setas, se expresará genéricamente seguido de “en proporción variable” y la enumeración de sus componentes. La mezcla se indicará en la lista de ingredientes en función del peso total del conjunto”.

En esta regulación no se ha considerado el etiquetado de ingredientes alimenticios no usados como alimentación humana pero que pueden ir incluidos en la composición de productos de manejo tan habituales como jabones, cosméticos, medicamentos, material de manualidades y arte, comidas de mascotas etc.

Otra fuente de problemas es la contaminación no intencional de alimentos, la falta de cumplimiento de la normativa 3484/ 2000<sup>(32)</sup> sobre evitación de contaminación cruzada entre alimentos en la elaboración, envasado, transporte, distribución, venta, suministro y servicio de comidas preparadas.

Muchos fabricantes incluyen lo que podríamos llamar información defensiva legal mencionando “*puede contener trazas de...*” en sus productos lo que restringe, quizá innecesariamente, la utilización de estos alimentos y encierra a los pacientes en unos límites alimenticios aún más estrechos<sup>(33,34)</sup>.

Los afectados y sus familiares han demandado a las autoridades una descripción de ingredientes sencilla e inequívoca, accesible para todos, p. ej.: iconográfica (una vaca, un huevo, un cacahuete) fácilmente visible e identificable a cualquier edad y adaptada al espectro de alergia de nuestros pacientes y de nuestras costumbres culinarias, así como una extensión de la normativa para los otros productos que contienen alimentos en su composición y otros puntos que consideran necesarios para su seguridad y disminución de cargas (Fig 3).

### Aspectos psicosociales

Existen pocos trabajos que aborden cuantitativamente el impacto psicosocial y de calidad de vida de los niños alérgicos a alimentos<sup>(35,36)</sup>.

Una fuente de temores, inseguridades y, posiblemente, de restricciones innecesarias en muchos casos es el desconocimiento de cuál es la cantidad mínima “tolerable” o “permisible” de alimento que podría considerarse segura aun para individuos anafilácticos<sup>(37,38)</sup>. Probablemente, además de variaciones individuales, la sensibilidad del paciente varía con el tiempo aumentando o disminuyendo. No existen datos inmunoalérgicos que permitan establecer *a priori* estos límites.

Esto conduce a dos opciones:

- Se aconsejan al paciente dietas totalmente restrictivas (incómodas pero totalmente seguras).
- Se acepta cierta permisividad basada en experiencias previas de buena tolerancia casuales, accidentales, o comprobadas mediante provocación (p. ej.: huevo muy cocido pero no huevo poco cocinado). En ambos casos tanto el cuidador del paciente y el médico sólo pueden apoyarse en la clínica más reciente “si no nota nada puede tomarlo” pero representa para ambos una sobrecarga emocional e incluso legal.

Utilizando como valoración de calidad de vida el cuestionario genérico *Impact on Family Questionary* (IFQ) y escala visual analógica (VAS) según un estudio<sup>(39)</sup> comparativo entre alérgicos a cacahuete y pacientes con artritis reumatoide resulta mayor la restricción de actividad social, la alteración de actividades diarias de los niños y la alteración de actividades sociales en las familias en el grupo de alérgicos. En otro estudio<sup>(40)</sup> entre un grupo de padres de alérgicos pertenecientes a una asociación de autoayuda (*Food Allergy Network*) y utilizando el CHQ-PF50 *Children Health Questionnaire* y comparando puntuaciones con las de la población general de EE.UU., se encuentran diferen-

cias significativas estadísticamente en 5 “ítems”: menor salud mental, menor percepción de salud, alteración emocional-preocupación de los padres, menores actividades familiares y un aumento de cohesión familiar. Las puntuaciones bajan en relación con el número de alimentos implicados y con la comorbilidad con asma y dermatitis.

Otros aspectos poco conocidos son la sobreestimación por parte de la población de la frecuencia de reacciones alérgicas a alimentos que no se comprueba posteriormente mediante provocaciones controladas (las erupciones virales, los vómitos, diarreas y otros problemas habituales en la infancia) y la atribución de alergia a alimentos en cuadros como síndrome hiperquinético, el déficit de atención-hiperactividad (ADHD), autismo, etc., empleando metodologías poco contrastadas.

La situación psicológica de los pacientes que han sufrido cuadros graves de anafilaxia con afectación vital próxima a la muerte y de sus familiares no ha sido tampoco suficientemente valorada pero podría considerarse semejante a otros procesos graves que cursan con trastornos tras estrés (*PTDS Post Traumatic Stress Disorder*)<sup>(41)</sup>.

Según datos propios (Tabla 1), la alergia a alimentos ocasiona cambios en la vida familiar, conlleva gastos extra, supone problemas en cuanto a más trabajo familiar y respecto a escolarización, comedores escolares y actividades con salidas del centro y es motivo de preocupación y miedo a una reacción grave por parte de los cuidadores. Esta preocupación se ve refrendada por la alta frecuentación a urgencias en los 12 meses previos.

Para paliar estos problemas, los afectados demandan ayudas sociales y soporte económico para alimentos especiales o diferentes, más difíciles de encontrar en el mercado y de mayor precio, así como apoyo respecto a escuelas cercanas al domicilio o trabajo de los padres o facilidades laborales para prolongación de su cuidado.

Surgen, asimismo, problemas de relación con el entorno social por el desconocimiento y la desinformación de la población en general, incluido el personal docente y/o en contacto con el niño, sobre la alergia a alimentos. Existe asimismo, una situación de laguna o ambigüedad legal sobre competencias y responsabilidades en el tratamiento de las reacciones graves (con medicación inyectable) por parte de personal no sanitario en la escuela, lugares de ocio y públicos.

### Aspectos nutricionales

Aunque la alergia a alimentos es para los padres una fuente de preocupación sobre la calidad de la nutrición de sus hijos, no existen datos que confirmen este temor.

Sí son frecuentes en individuos con múltiples sensibilizaciones las dietas monótonas y, en alguna ocasión, alteraciones del comportamiento alimentario, que pueden requerir atención psicológica.

El Ministerio de Sanidad y Consumo aborda, a través de un Proyecto de Real Decreto reciente (2005) y como parte de la Estrategia NAOS (Nutrición, Actividad Física, prevención de Obesidad y Salud) *“las condiciones sanitarias que deben cumplir los comedores escolares de los centros docentes públicos y privados, no universitarios, para ofrecer un servicio de comidas preparadas seguras y de acuerdo con las características de una dieta saludable. Se estima que el 20% de los niños realiza, durante cinco días a la semana, su comida principal en el centro de enseñanza, porcentaje que aumenta hasta el 32% en el grupo de edad de 2 a 5 años.*

*Se ofrecerán menús alternativos para aquellos alumnos del centro que, por problemas de salud, intolerancia a algunos alimentos, creencias religiosas u otras circunstancias debidamente justificadas, requieran un menú especial. En particular, se atenderá a las necesidades alimentarias de los alumnos celíacos, alérgicos y que sufran otras patologías. Cuando no sea posible, se facilitarán los medios de conservación adecuada para que los escolares depositen la comida preparada en su casa hasta el momento del consumo. Asimismo, se facilitarán a los escolares los medios necesarios para el calentamiento de las comidas previamente preparadas en su casa. Con la finalidad de que las familias puedan completar el régimen alimenticio de sus hijos de acuerdo con los criterios de una alimentación saludable y equilibrada, la programación de los menús se expondrá en los tabloneros de anuncios del centro y se dará a conocer a los padres y madres del alumnado usuario del comedor escolar, incluyendo el tipo de preparación, así como la composición de las guarniciones y los postres y complementada con la valoración nutricional de cada plato”.*

El ámbito familiar es necesario para una buena educación alimentaria:

Lo que las familias comen depende de: sus costumbres, sus conocimientos nutricionales, la oferta existente, sus posibilidades económicas, su disponibilidad de tiempo y de sus habilidades. En algunos de estos puntos se puede incidir mediante intervenciones educativas.

Dentro de la pirámide alimenticia las posibilidades de sustitución de un alimento por otro de funciones equivalentes son múltiples y es necesario descartar la creencia de que existen alimentos indispensables. Todo puede ser sustituido por otro producto o combinación de ellos con cualidades nutritivas semejantes.

Una buena información nutricional y un apoyo inicial en la confección de menús pueden resolver cualquier carencia. Aquí juegan un papel importante el pediatra, el alergólogo, las asociaciones de pacientes y los nutricionistas para lograr una alimentación segura, equilibrada y apetitosa<sup>(42)</sup>.

#### Tratamiento farmacológico

Se han utilizado algunas medicaciones, como los antihistamínicos, ketotifeno, corticoesteroides o inhibidores

de los leucotrienos para modificar los síntomas desencadenados por alergia a alimentos. Los antihistamínicos utilizados de forma continua como tratamiento preventivo de la alergia a alimentos, puede enmascarar síntomas como el prurito del síndrome de alergia oral y los síntomas cutáneos mediados por IgE, pero sólo tienen una mínima eficacia para evitar las reacciones sistémicas. El enmascarar las reacciones más leves, que habitualmente preceden a las reacciones graves, puede impedir el tratamiento precoz y derivar en consecuencias más graves.

Los corticoides suelen ser efectivos en el tratamiento de enfermedades crónicas, como la dermatitis atópica o las enfermedades gastrointestinales como la esofagitis alérgica eosinofílica, o la gastroenteritis o enteropatía inducida por proteínas de alimentos, pero hay que tener en cuenta sus efectos secundarios<sup>(43)</sup>.

#### Nuevas terapéuticas

La dieta de exclusión del alimento al que el niño es alérgico en muchas ocasiones es una medida insuficiente para el manejo de la alergia a alimentos o puede resultar una opción terapéutica inviable para los pacientes.

En la actualidad se está investigando en la utilización de procedimientos de inducción de tolerancia o hiposensibilización preferentemente con leche de vaca y en diversas modalidades de tratamientos inmunomoduladores, como la inmunoterapia convencional, la terapia anti-IgE, la inmunización con ADN, la inmunoterapia con péptidos o la inmunoterapia con proteínas mutadas, o mediante la producción de alimentos hipoalérgicos<sup>(43)</sup>.

– *Desensibilización oral o inducción de tolerancia:* siguiendo en modelo de desensibilización con medicamentos se están intentando desarrollar pautas de sensibilización oral en pacientes alérgicos a alimentos. El procedimiento consiste en la administración de cantidades progresivamente crecientes del alimento problema (leche, huevos y pescado...). Se han descrito con éxito pautas<sup>(44)</sup> para hiposensibilización con leche de vaca, que se completan en 4-7 meses, y pautas más cortas, que pueden durar 5 días<sup>(45-47)</sup>. Muchos pacientes llegan a tolerar una cantidad normal para su edad y en otros casos llegaban a tolerar la cantidad suficiente para protegerlos de las posibles transgresiones accidentales. Para mantener la tolerancia es necesario no interrumpir su administración, pero esto no sería problema para alimentos que se toman diariamente, como la leche de vaca.

La desensibilización oral es una posibilidad terapéutica que permite adelantar la tolerancia clínica a la leche de vaca, aunque debería acumularse más experiencia y con más alimentos con el fin de valorar su eficacia y seguridad antes de que pueda incluirse en la rutina de manejo de la alergia a alimentos y, preferentemente, de leche de vaca.

– *Inmunoterapia:* existen pocos estudios de *inmunoterapia convencional* para el tratamiento de la alergia a ali-

mentos. Teóricamente tendría indicación en aquellos pacientes que han sufrido reacciones anafilácticas o con alergia a alimentos difíciles de evitar. Se ha ensayado inmunoterapia convencional parenteral con extractos acuosos de cacahuete<sup>(48,49)</sup>, consiguiendo alcanzar dosis de mantenimiento y una reducción en los síntomas tras provocación controlada. Sin embargo, este tratamiento induce un elevado número de reacciones sistémicas por lo que en la actualidad no está recomendado para el tratamiento de la alergia a alimentos en la práctica clínica.

Se ha descrito cómo el tratamiento con inmunoterapia convencional frente a diversos pólenes es capaz de producir una mejoría en el control del síndrome de alergia oral por frutas que presentan reactividad cruzada con dichos pólenes<sup>(50,51)</sup>. Sin embargo, aunque constituye un efecto beneficioso, no es el objetivo ni la indicación de este tipo de inmunoterapia.

Un reciente estudio doble ciego controlado con placebo: *Inmunoterapia con anti-IgE* humanizada (TNX-901), realizado en 81 adolescentes y adultos de 12 a 60 años alérgicos a cacahuete, demuestra que este tratamiento con inmunoterapia evita reacciones alérgicas graves pero no cura totalmente la alergia al alimento implicado<sup>(52)</sup>. Ya que el tratamiento con anti-IgE ha demostrado ser eficaz para el control de la rinitis y el asma alérgico, se podría utilizar en los pacientes con alergia a inhalantes y alergia asociada a alimentos vegetales ya que se actuaría sobre un mecanismo patogénico común. También podría utilizarse como prevención de la respuesta anafiláctica inducida por inmunoterapia con alérgenos alimentarios<sup>(53)</sup>, sin embargo, todavía no hay ensayos suficientes en humanos.

En los últimos años, se viene experimentando en modelos animales con *inmunización con vacunas de plásmidos de ADN e inmunoterapia con proteínas alérgicas mutadas* genéticamente. La *inmunización con DNA* es particularmente interesante en la alergia porque favorece la inducción de Th1 sobre Th2<sup>(53)</sup>. Se ha ensayado con inmunoterapia parenteral y oral, como es el caso de un estudio en ratones de inmunoterapia con plásmidos que codifican el alérgeno mayor del cacahuete, demostrando protección frente a la respuesta anafiláctica tras provocación<sup>(54)</sup>. La producción mediante "métodos de ingeniería", de *proteínas mutadas* genéticamente, permite realizar la inmunoterapia con proteínas con alergenidad reducida y con una capacidad muy reducida o inexistente para unirse a la IgE. Los resultados de los experimentos en modelos murinos, con el alérgeno del cacahuete Ara h1, mostraron una marcada reducción de síntomas, niveles plasmáticos de histamina y niveles de IgE específica en comparación con el placebo<sup>(53)</sup>. En un futuro, estas pueden ser nuevas fórmulas de inmunoterapia en procesos de alergia alimentaria, aunque todavía no se dispone de estudios en humanos.

### Alimentos hipoalergénicos

La creación de "alimentos hipoalergénicos" consiste en reducir su contenido de proteínas alérgicas. Se pueden eliminar selectivamente o ser desnaturalizadas o hidrolizadas. Un ejemplo son las fórmulas hidrolizadas.

Existen algunos métodos para reducir los niveles de alérgenos en los alimentos.

Sobre la base del conocimiento de las proteínas que tienen capacidad alérgica, se pueden seleccionar los medios de cultivo para desarrollar alimentos hipoalergénicos. Existen estudios recientes sobre cultivos que seleccionan plantas con baja alergenidad. Se han detectado cultivos de manzana con alto y bajo contenido en alérgeno mayor Mal d1 y cultivos de pimienta, cacahuete, kiwi, etc., con diferente contenido de alérgenos mayores.

Una segunda aproximación es el obtener alimentos hipoalergénicos por modificación genética. Hay varios métodos disponibles. Recientemente se han publicado hallazgos sobre tomates libres de proteínas alérgicas (LTP y profilinas) y manzanas con poca expresión del alérgeno Mal d1. Se están llevando a cabo trabajos sobre la evaluación clínica de estos alimentos vegetales hipoalergénicos. Las limitaciones de este método es que aún está limitado a los alérgenos mayores, un pequeño número de proteínas de los alimentos y sólo es posible si la proteína no tiene una función biológica. Además, aún no se ha valorado la aceptación por parte del consumidor<sup>(37)</sup>.

La preparación de alimentos también puede influir en su alergenidad. Con el lavado, pelado y cortado del alimento puede haber diferencias. Por ejemplo, en el caso de la manzana la mayoría de uno de sus alérgenos principales, el Mal d3 (LTP), está concentrada en la piel y si se pela se reduce el Mal d3 drásticamente.

La temperatura también ejerce un efecto sobre la alergenidad de los alimentos. El calentamiento y la congelación puede desnaturalizar alérgenos. La purificación (destilación, filtración, presión, centrifugación) impacta sobre las estructuras del alimento y puede cambiar su conformación. Otros tratamientos como son la preservación física y química (deshidratación, irradiación, altas presiones, salinizar, fermentación) puede incrementar o disminuir la alergenidad dependiendo de los alérgenos individuales. Por ejemplo, el Ara h1, el alérgeno mayor del cacahuete, es diferente si está tostado (150-170° C), frito (120° C) o hervido (100° C). En el cacahuete tostado Ara h1 es estable, en el frito y hervido se reduce su alergenidad. Se ha demostrado que en el cacahuete tostado se incrementa la capacidad de unir IgE 90 veces comparado con el cacahuete crudo<sup>(56)</sup>. La unión de IgE a todos los alérgenos se redujo en cacahuete frito y hervido. Otras legumbres, como las que se consumen habitualmente en el Mediterráneo, como la lenteja y el garbanzo, también aumentan su alergenidad tras la cocción<sup>(57)</sup>.

## AGRADECIMIENTOS

Este trabajo ha sido parcialmente financiado por el Instituto de Salud Carlos III, Red Temática de Investigación Cooperativa G03/094 (Vegetalia: Alergia a los alimentos vegetales en España).

## BIBLIOGRAFÍA

1. Grulee CG, Sanford HN. The influence of breast feeding and artificial feeding in infantile eczema. *J Pediatr* 1936; 9: 223-5.
2. Porcel S, Martorell A. Tratamiento y prevención de la alergia a alimentos. En: *Alergia a Alimentos CRAA*. SEAIC. EUROMEDICE, Madrid: Ediciones Médicas, S.L. 2004. p. 199-219.
3. Zeiger R, Heller S. The development and prediction of atopy in high risk children: Follow up a age seven years in a prospective randomized study of combined maternal and infant food allergen avoidance. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 95: 1179-90.
4. von Mutius E, Martínez F. Natural History, Development, and Prevention of Allergic Disease in childhood. En: Middleton R Jr, Adkinson NF Jr, Yunginger JW, Busse WW, Bochner BS, Holgate ST, Simons FER, eds. *Allergy: Principles and Practice*. St Louis: Mosby; 2003. p. 1169-74.
5. Falth Magnusson K, Kjellman N. Development of atopic disease in babies whose mothers were receiving exclusion diet during pregnancy-a randomized study. *J Allergy Clin Immunol* 1987; 80: 868-75.
6. Lija G, Dannaes A, Falth Magnusson K, et al. Immune response of the atopic woman and fetus: effects of high and low dose food allergen intake during late pregnancy. *Clin Allergy* 1988; 18: 131-2.
7. Stuart C, Twiselton R, Nichola M, Hide D. Passage of cow's milk proteins in breast milk. *Clin Allergy* 1984; 14: 551-9.
8. Cant A, Narsden R, Kilshaw P. Egg and cow's milk hypersensitivity in exclusively breast-fed infants with eczema, and detection of egg protein in breast milk. *Br Med J* 1985; 291: 932-5.
9. Troncone R, Scarcella A, Donatiello A, et al. Pasaje of gliadin into human breast milk. *Acta Paediatr Scand* 1987; 76: 453-6.
10. Bergman R, Diepgen T, Kuss O, et al. Breastfeeding duration is a risk factor of atopic eczema. *Clin Exp Allergy* 2002; 32: 205-9.
11. Gerrard J. Allergy in breast-feed babies to ingredients in breast milk. *Ann Allergy* 1979; 42: 69-72.
12. Hattevig G, Kjellman, Sigurs N. Effects of maternal avoidance of eggs, cow's milk and fish during lactation upon allergic manifestations in infants. *Clin Exp Allergy* 1989; 19: 27-32.
13. Chandra R, Shakuntla P, Hamed A. Influence of maternal diet during lactation an use of formula feeds on development of atopic eczema in high risk infants. *Br Med J* 1989; 299: 228-30.
14. Sigurs N, Hattevig G, Kjellman B. Maternal avoidance of eggs, cow's milk, and fish during lactation: effect on allergic manifestations, skin-prick test, and specific IgE antibodies in children at age 4 years. *Pediatrics* 1992; 89: 735-9.
15. Hattevig G, Sigurs N, Kjellman B. Effects of maternal dietary avoidance during lactation on allergy in children at 10 years of age. *Acta Paediatr* 1999; 88: 7-12.
16. Hermann M, Danneman A, Gruters A, et al. Prospective study on the atopy preventive effect of maternal avoidance of milk and eggs during pregnancy and lactation. *Eur J Pediatr* 1996; 155: 770-4.
17. Kramer MS. Maternal antigen avoidance during lactation for preventing atopic disease in infants of women at high risk. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (2): CD000132. Review
18. Mura A, Dreborg S, Halken S, Høst A, Niggemann B, Aalberse R, et al. Dietary prevention of allergic diseases in infants and small children. Part III: Critical review of published peer-reviewed observational and interventional studies and final recommendations. *Pediatr Allergy Immunol* 2004; 15: 291-307. Review.
19. Friedman NJ, Zeider RS. The role of breast-feeding in the development of allergies and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 1238-48.
20. Saarinen UM, Kajosaari M. Breastfeeding as prophylaxis against atopic disease: prospective follow-up study until 17 years old. *Lancet* 1995; 346: 1065-69.
21. van Odijk J, Kull I, Borres MP, Brandtzaeg P, Edberg U, Hanson LÅ, et al. Breastfeeding and allergic disease: a multidisciplinary review of the literature (1966-2001) on the mode of early feeding in infancy and its impact on later atopic manifestations. *Allergy* 2003; 58: 833-43.
22. Zeiger R, Heller S. The development and prediction of atopy in high risk children: Follow up a age seven years in a prospective randomized study of combined maternal and infant food allergen avoidance. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 95: 1179-90.
23. De Jong M, Scharp V, Aalberse R, et al. Randomised controlled trial of brief neonatal exposure to cow's milk on the development of atopy. *Arch Dis Child* 1998; 79: 126-30.
24. Laffond E, Poncel S. Reacciones alérgicas graves por alimentos. Diagnóstico y tratamiento. En: *Alergia a Alimento CRAA*. SEAIC. EUROMEDICE, Madrid: Ediciones Médicas, S.L. 2004. p. 185-99.
25. Muñoz-Furlong A. Daily Coping Strategies for Patients and Their Families. *Pediatrics* 2003; 111, 6: 1654-61.
26. Alonso Lebrero E, Fernandez Moya L, Somoza Álvarez ML. Alergia a leche y huevo en niños. *Alergología e Inmunología Clínica* 2001; 16, 2: 96-110.
27. Nowak-Wegrzyn A, Conover-Walker MK, Wood RA. Food allergy reactions in school and preschool. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2001; 155: 790-5.
28. Furlong T, De Simone J, Shicherer S. Peanut and tree nut allergic reactions in restaurants and other food establishments. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: 867-70.
29. Eigenmann PA, Zamora SA. An internet-based survey on the circumstances of food-induced reactions following the diagnosis of IgE-mediated food allergy *Allergy* 2002; 57: 449-53.
30. Alonso E, Zapatero L, Martínez MI. Educación del paciente alérgico: prevención de riesgos y tratamiento. *Protocolos Diagnósticos y Terapéuticos en Pediatría*. Anales de Pediatría. 2003 España Asociación Española de Pediatría; tomo 783-94.



31. Real Decreto 2220/2004 del 26 noviembre por el que se modifica la norma general de etiquetado, presentación y publicidad de los productos alimenticios, aprobada por el Real Decreto 1334/1999 de 31 julio. BOE 27 noviembre 2004. p. 39355-7.
32. Real Decreto 3484/2000 de 29 diciembre .por el que se establecen las normas de higiene para la elaboración , distribución y comercio de comidas preparadas. BOE 12 enero 2001; 1436-14441.
33. Josdhi P, Modifi S, Sicherer S. Interpretation of commercial food ingredient labels by parents of food-allergic children *J Allergy Clin Immunol* 2002; 1019-21.
34. Wood RA. Food manufacturing and the allergic consumer: Accidents waiting to happen. *J Allergy Clin- Immunol* 2002; 109: 920-2.
35. Alonso Lebrero E. Impacto social de la alergia a alimentos. *Allergol et Immunopathol* 2005; 33 (Supp 1): 17-27.
36. Björkstén B. How allergenic is food? *Clinical and Experimental. Allergy* 2004; 34,5: 673-5.
37. Kelsay K. Psychological Aspects of Food Allergy. *Current Allergy and Asthma Reports* 2003; 341-6.
38. Taylor SL, Hefle SL, Bindslev-Jensen C, et al. Factors affecting the determination of threshold doses for allergenic food. How much is too much? *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109: 24-30.
39. Primeau MN, Kagan R, Joseph L, Lim H, Dufresne C, Duffy C, et al. The psychological burden of peanut allergy as perceived by adults with peanut allergy and the parents of peanut-allergic children. *Clinical and Experimental Allergy* 2000; 30; 1134-43.
40. Sicherer S, Noone S, Muñoz-Furlong. The impact of childhood food allergy on quality of life. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001; 87: 461-4.
41. Stuber M, Kazak AE, Meeske K, et al. Predictors of post-traumatic stress symptoms in childhood cancer survivors. *Pediatrics* 1997; 100: 958-64.
42. Mofidi SH. Nutricional Management of Pediatric Food Hypersensitivity. *Pediatrics* 2003; 111: 1645-53.
43. Sampson HA. Adverse Reactions to Foods. En: Middleton R Jr, Adkinson NF Jr, Yunginger JW, Busse WW , Bochner BS, Holgate ST, Simons FER, eds. *Allergy: Principles and Practice*. St Louis: Mosby; 2003. p. 1619-45.
44. Meglio P, Bartone E, Plantamura M, Arabito E, Giampietro PG. A protocol for oral desensitization in children with IgE-mediated cow's milk allergy. *Allergy* 2004; 59: 980-7.
45. Bauer A, Ekanayake Mudiyanse S, Wigger-Alberti W, Elsner P. Oral rush desensitization to milk. *Allergy* 1999; 54: 894-5.
46. Martorell A, Pérez C, Cerdá JC, Ferriols E, Alvarez V. Inducción de tolerancia clínica en alérgicos a leche de vaca. *Allergol Immunopathol* 2002; 180: 183.
47. Zapatero L, Alonso E, Molero MI. Desensibilización oral a leche en niños *Allergol et Immunopathol* 2005; 33 (Suppl 1): 59-60.
48. Oppenheimer J, Nelson H, Bocj A, et al. Treatment of peanut allergy with rush immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 90: 256-62.
49. Nelson H, Lahr J, Rule R, et al. Treatment of anaphylactic sensitivity to peanuts with injections of aqueous peanut extract. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99: 744-51.
50. Asero R. Effects of birch pollen-specific immunotherapy on apple allergy in birch pollen-hypersensitive patients. *Clin Exp Allergy* 1998; 28: 1368-73.
51. Asero R. Fennel, cucumber, and melon allergy successfully treated with pollen specific injection immunotherapy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000; 84: 460-2.
52. Leung DYM, Sampson HA, Yunginger JW, Burks AW, Schneider LC, Wortel CH, for the TNX-901 Peanut Allergy Study Group Effect of anti-IgE therapy in patients with peanut allergy. *N Engl J Med* 2003; 348: 986-93. Epub 2003 Mar 10.
53. Burks W, Bannon G, Lehrer S. Classic specific immunotherapy and new perspectives in specific immunotherapy for food allergy. *Allergy* 2001; 56: 121-4.
54. Roy K, Mao H, Huang S. Oral gene delivery with chitosan-DNA nanoparticles generates immunologic protection in a murine model of peanut allergy. *Nat Med* 1995; 5: 387-91.
55. Lerher S. Genetic modification of food allergens. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004; 93(5 Suppl 3): S19-25. Review.
56. Beyer K, Morrow E, Xiu-Min L, Bardina L, Bannon GA, Burks AW, et al. Effects of cooking methods on peanut allergenicity. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 1077-81.
57. Martínez San Ireneo M, Ibáñez Sandín MD, Fernández Caldas E, Marañón F, Muñoz MC, Laso MT. The diagnostic value of crude or boiled extracts to identify tolerant versus non-tolerant lenti-sensitive children. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002; 86: 686-90.

# Tratamiento de la alergia a alimentos

J.C. Vitoria Cormenzana, T. González Frutos

*Servicio de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica. Unidad de Investigación. Hospital de Cruces. Universidad del País Vasco/EHU. Bilbao*

## RESUMEN

Una vez que se ha establecido con certeza el diagnóstico de alergia alimentaria, el siguiente paso es instaurar una dieta estricta de eliminación del alimento causante de la sintomatología. Por ello, la educación del paciente y de sus familias es fundamental para saber cómo evitar el antígeno alimentario responsable. Los alérgenos se pueden encontrar ocultos en alimentos insospechados, por lo que hay que tener muy en cuenta el etiquetado de los mismos y la contaminación cruzada. Por último, se ha de garantizar que la dieta sea la adecuada para asegurar un crecimiento y desarrollo adecuados. En la alergia a alimentos, lo más frecuente es que se produzca una tolerancia con el curso del tiempo. Sin embargo, existen casos en que la sensibilización puede durar toda la vida. Hay que tener en cuenta que los alimentos que se eliminan de la dieta pueden ser cruciales en determinadas etapas de la vida. Además, esta dieta de eliminación tiene especial relevancia en el caso de las alergias múltiples que puede crear situaciones de riesgo nutricional en las que el crecimiento se puede ver comprometido.

Se debe realizar una correcta evaluación nutricional y, en casos de necesidad, se debe considerar incluir suplementos con el fin de complementar la ingesta de determinados nutrientes. Las dietas de eliminación se deben manejar con precaución especialmente si un grupo o varios alimentos están restringidos. La provocación oral es importante para determinar si es necesario continuar con la dieta de eliminación de un determinado alimento o, por el contrario, si éste se puede incluir de nuevo en la dieta.

El tratamiento de la alergia a la leche de vaca (LV) en el lactante consiste en la completa eliminación de las proteínas de LV de la dieta del paciente. La fórmula alternativa ideal es la que no tenga reactividad cruzada entre las proteínas de la leche de vaca, que nutricionalmente sea adecuada, tenga un sabor agradable y sea de bajo coste.

**Palabras Clave:** Alergia a alimentos; Hipersensibilidad a alimentos; Alergia a leche de vaca; Nutrición; Dietas de eliminación

## ABSTRACT

Once diagnosis of food allergy has been established, strict elimination of the offending food allergen from diet is the next step. Therefore, patient and family education about allergen avoidance of the suspect food is essential. Food allergens, can be hidden in unsuspected foods, so food labels and cross-contamination should be considered. Finally, diet should provide an adequate diet to ensure appropriate growth and development of the child. Most food allergy is indeed lost over time, a patient becomes tolerant to a food that had previously caused a reaction. However, certain sensitizations may persist over the long term. The restriction of several foods from diet is of particular importance in certain periods. Moreover, elimination diets should be undertaken with caution, especially in children with multiple allergies because there is a risk for growth and nutritional deficiencies.

Correct assessment of growth and nutrition is fundamental and, if needed supplements should be considered to enhance the intake of particular nutrients. Oral food challenge should be conducted to determine whether elimination diet with a single restricted food needs to be followed or, on the contrary, the offending food may be included in the diet.

Treatment for cow's milk allergy in infancy consists of complete elimination of cow's milk proteins from the patient's diet. The ideal alternative formula is such which lacks

*Correspondencia:* Juan Carlos Vitoria Cormenzana. Sección de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica. Unidad de Investigación. Hospital de Cruces. Bilbao  
*Recibido:* Septiembre 2005

REV ESP PEDIATR 2006;62(1):86-94

cross reactivity with cow's milk proteins, meets all nutrient requirements and, has good taste and low cost.

**Key Words:** Food allergy; Food hypersensitivity; Cow's milk allergy; Nutrition; Elimination diet.

---

## INTRODUCCIÓN

Una vez que se ha establecido con certeza el diagnóstico de alergia alimentaria, el siguiente paso es instaurar una dieta estricta de eliminación del alimento causante de la sintomatología. La utilización indiscriminada de dietas de eliminación sin un diagnóstico fiable es una práctica que no se debe realizar.

En la alergia a alimentos, lo más frecuente es que se produzca una tolerancia con el curso del tiempo. Sin embargo, existen casos en que la sensibilización puede durar toda la vida.

Por ello, la educación del paciente y de sus familias es fundamental para saber cómo evitar el antígeno alimentario responsable. Además, se debe instruir a los pacientes y a sus entornos en cómo reconocer los síntomas iniciales de la alergia alimentos y sobre cómo actuar en caso de que ésta ocurra.

Por último, se ha de garantizar que la dieta sea la adecuada para asegurar un crecimiento y desarrollo adecuados, a pesar de que se eliminen de la dieta los alimentos causantes. Los alimentos que se eliminan de la dieta pueden ser cruciales en determinadas etapas de la vida como, por ejemplo, lo es la leche en la época de lactancia. Además, esta dieta de eliminación tiene una especial relevancia en el caso de las alergias múltiples a varios alimentos (leche, huevo, trigo, etc.) que puede crear situaciones de riesgo nutricional en las que el crecimiento se puede ver comprometido.

## BASES PARA LA NUTRICIÓN DE LACTANTES Y NIÑOS CON HIPERSENSIBILIDAD ALIMENTARIA

### Valoración del crecimiento

En la atención pediátrica de cualquier niño se deben realizar una correcta evaluación nutricional y valoración del crecimiento. En el caso de la valoración del crecimiento se utilizarán los mismos principios que para los niños sanos de esa población: curvas para el peso, talla, perímetro craneal, perímetro braquial, y velocidad de crecimiento (cm/año). El dato que proporciona la velocidad de crecimiento es un índice más sensible que la talla o el peso en un momento puntual, ya que es una medida de los cambios de estos parámetros a lo largo del tiempo. En el caso de que la velocidad de crecimiento no fuera la adecuada, habría que realizar una valoración del estado nutricional y, si fuese necesario, dar asesoramiento nutricional.

### Entrevista dietética y etiquetado de alimentos

Para realizar una correcta valoración del estado nutricional se pueden realizar al paciente una encuesta nutricional de "Recuerdo de 24 horas" o un "Diario dietético" de 3 días en el que se indiquen todos los alimentos que son ingeridos en dichos intervalos de tiempo. También es útil realizar un diario de la relación alimentos/síntomas (una o dos semanas) en el que son recogidos datos sobre el tipo de alimento, la hora y la cantidad ingerida, la hora de aparición de los síntomas (si los hubiera) y los fármacos utilizados (los fármacos podrían cambiar la percepción de los síntomas). Estos datos son de gran utilidad, no sólo para interpretar los síntomas observados al ingerir ciertos alimentos, sino también como medio para informar sobre la idoneidad de la dieta durante el seguimiento.

Se debe tener presente que los alimentos causantes de alergia pueden encontrarse en los preparados alimenticios de forma oculta, ocasionando una ingesta accidental que puede ser nefasta en alguna ocasión. Cantidades mínimas de antígeno alimentario, incluso de trazas, pueden desencadenar la reacción alérgica. Se recomienda, por lo tanto, leer minuciosamente las etiquetas de estos preparados y conocer bien las posibles denominaciones de los alimentos no tolerados, para poder así identificarlos. Por tanto, la declaración de ingredientes que figura en la etiqueta de los alimentos envasados proporciona una información esencial para los consumidores alérgicos a alimentos.

En 1999, la *Comisión del Codex Alimentarius*<sup>(1)</sup> adoptó una lista de alimentos e ingredientes que se sabe provocan hipersensibilidad, por lo que siempre deben declararse. Éstos son: cereales que contienen gluten, como trigo, centeno, cebada y sus variedades híbridas; crustáceos, huevos, pescado, cacahuets, soja, leche (incluida la lactosa), nueces, y los productos derivados de ellos. Asimismo, entre los aditivos se deben declarar los sulfitos cuando se encuentran en concentraciones de 10 mg/kg o superiores.

### Necesidades nutricionales

Se debe realizar la evaluación de la calidad de la dieta y del grado de cumplimiento de la misma con el fin de prevenir problemas en el crecimiento y desarrollo. Hay que prestar atención a la ingesta energética, de proteínas, grasas, vitaminas, minerales y elementos traza, en las dietas de estos niños con alergia a alimentos. También cobra especial importancia el reparto de macro-nutrientes (hidratos de carbono, proteínas y grasas) porque la proporción de proteínas de la dieta se puede ver alterada. No debemos olvidar que los alérgenos son proteínas y que en las dietas de eliminación se puede cambiar la proporción de éstas, con lo que al final cambiarían todas las proporciones de los macronutrientes.

1. *Valor energético de la dieta y proteínas:* como hemos comentado anteriormente, las necesidades nutricionales

de los niños alérgicos son similares a la de los niños de la población de referencia (se pueden consultar las tablas de las *Recommended Dietary Allowances-RDAs*<sup>(2)</sup> y las *Dietary Reference Intakes-DRIs*<sup>(3)</sup> norteamericanas para estimar las necesidades nutricionales).

En el caso de las proteínas, es importante asegurar que el contenido en aminoácidos esenciales es apropiado tanto desde el punto de vista cualitativo como cuantitativo. Si la ingesta de proteínas de alto valor biológico estuviese comprometida se podría justificar la utilización de fórmulas hidrolizadas y/o elementales con el fin de asegurar estos aportes. Asimismo, en determinados casos, se deberían valorar las necesidades aumentadas de algunos nutrientes como, por ejemplo, en el caso de una dermatitis atópica moderada o severa en la que se deberían considerar los aportes de calorías y proteínas en función del grado de afectación cutánea.

2. **Grasas:** la ingesta de grasa, no sólo proporciona las calorías adecuadas, sino que también cubre los requerimientos de ácidos grasos esenciales (AGE) del niño. El ácido linoleico y uno de sus derivados, el ácido araquidónico (C20:4 n-6), son precursores de los eicosanoides (prostaglandinas y leucotrienos) implicados en mecanismos de señalización celular. Asimismo, el alfa-linoleico, junto con uno de sus derivados, el ácido eicosapentaenoico, son importantes componentes estructurales del cerebro y la retina.

Los requerimientos óptimos de AGE de las familias n-3 y n-6 no se conocen con exactitud. El Comité de Nutrición de la Academia Americana de Pediatría (AAP) recomienda que entre el 1-4,5% de la ingesta energética provenga del ácido linoleico y el 1% de linoléico<sup>(4)</sup> lo que garantizaría un adecuado aporte de AGE para el crecimiento de los tejidos, el mantenimiento de la integridad celular estructural y la formación de eicosanoides. La ESPGHAN (Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica), sin embargo, indica que el rango de ácido linoleico se debe situar entre el 4,5-10,8% de la energía total y que la relación ácido linoleico/alfa linoléico sea de 5-15<sup>(5)</sup>.

Los aceites vegetales (salvo el aceite de coco) son predominantemente insaturados con un alto contenido en ácido linoleico y baja cantidad de ácido linoléico. Las principales fuentes de ácido linoléico son los pescados azules, aceites de pescado y el aceite extraído de las semillas de la Onagra (*Oenothera biennis*). Se debe conseguir que la dieta proporcione valores equivalentes de grasas saturadas, monoinsaturadas y poliinsaturadas. Se recomienda utilizar, en los individuos alérgicos, aceites vegetales como oliva, girasol, maíz, o soja, con el fin de conseguir la cantidad óptima de ácidos grasos mono y poliinsaturados así como los ácidos grasos esenciales<sup>(6)</sup>.

3. **Hidratos de carbono:** los hidratos de carbono son la fuente principal de energía y aportan entre el 40-60% de

TABLA 1. Vitaminas y minerales aportados por varios alimentos antigénicos

Antígeno alimentario	Vitaminas y minerales
Leche	Vitaminas A, D, riboflavina, ácido pantoténico, B <sub>12</sub> , calcio y fósforo
Huevo	Vitamina B <sub>12</sub> , riboflavina, ácido pantoténico, biotina y selenio
Soja	Tiamina, riboflavina, piridoxina, ácido fólico, calcio, fósforo, magnesio, hierro y cinc
Trigo	Tiamina, riboflavina, niacina, hierro
Cacahuets	Vitamina E, niacina, magnesio y cromo

los requerimientos energéticos de la dieta. Los cereales, frutas y las verduras, son buenas fuentes de hidratos de carbono. Se debe insistir en que se consuman hidratos de carbono complejos, no sólo por su aporte energético sino también por su aporte en fibra dietética.

4. **Vitaminas, minerales y elementos traza:** en las dietas de eliminación se deben ofrecer alternativas a los alimentos que son eliminados con el fin de aportar los nutrientes que se puedan perder. Se debe considerar la posibilidad de que exista riesgo nutricional, tanto en el caso de las dietas de eliminación por sospecha de alergia alimentaria, como en el caso de que ésta sea por una elección personal.

Se pueden emplear las RDAs<sup>(2)</sup> y RDIs<sup>(3)</sup> como guía para conocer los requerimientos de los niños con alergia alimentaria si bien las cantidades exactas no se conocen con exactitud. En un estudio reciente<sup>(7)</sup> se revisó la ingesta de un grupo de niños (de uno a nueve años) con alergia alimentaria y se comprobó que las ingestas de algunos nutrientes (calcio, hierro, vitamina D, vitamina E y cinc) eran deficitarias y que eran aportados en una cantidad inferior al 67% de las RDAs.

La tabla 1 sobre vitaminas y minerales aportados por varios alimentos antigénicos puede ser de utilidad a la hora de determinar qué nutrientes se pueden ver afectados con la dieta de eliminación.

Por ejemplo, si la alergia es causada por un alimento que es un contribuyente importante, como la leche de vaca, se deben evitar todos los alimentos del grupo de la leche. Por consiguiente, el calcio, fósforo, riboflavina, ácido pantoténico, vitamina B<sub>12</sub>, vitamina A y vitamina D, deberán ser aportados por otras fuentes. La suplementación del calcio y de la vitamina D es fundamental en los individuos alérgicos a la leche de cualquier edad. Conseguir la cantidad de calcio necesario a través de otros alimentos distintos de los lácteos es bastante difícil. Existen algunas bebidas alternati-

vas (de soja y arroz) enriquecidas en calcio y suplementos de este mineral que están exentos de proteínas lácteas.

## USO DE SUPLEMENTOS EN LA ALERGIA ALIMENTARIA

En el caso de niños con alergia a alimentos se debe considerar incluir suplementos con el fin de complementar la ingesta de determinados nutrientes. Éstos incluyen tanto formulaciones completas como suplementos vitamínicos y minerales.

En lo que respecta a las fórmulas completas, existen diversos estudios y recomendaciones sobre el uso de hidrolizados proteicos de alto grado o de fórmulas elementales en lactantes y niños pequeños con alergia alimentaria<sup>(8-11)</sup>. La utilización de estos preparados se ha llevado a cabo con éxito en niños con alergia a proteína de leche de vaca. No obstante, existen casos de sensibilización incluso a los hidrolizados de alto grado<sup>(12)</sup>. En el caso de las fórmulas a base de aminoácidos se ha visto que hacen desaparecer los síntomas que no se conseguían aliviar completamente con las fórmulas hidrolizadas.

En un estudio publicado por Isolauri<sup>(13)</sup> en el que se valoró el crecimiento de un grupo de 100 niños con alergia a la leche de vaca (mayores de 12 meses de edad) y un grupo control de niños sanos con idénticas características de edad y sexo, se observó que los valores de peso, talla y velocidad de crecimiento eran menores en el grupo de los niños con alergia. Asimismo, se pudo constatar que la edad de aparición de los síntomas y aquella a la que se instauraba la dieta de eliminación eran los factores que más contribuían a los problemas de crecimiento.

En otro estudio multicéntrico<sup>(14)</sup> doble-ciego se evaluó la eficacia de las fórmulas a base de aminoácidos *versus* las fórmulas altamente hidrolizadas. Analizaron el crecimiento y la mejora de los síntomas en un grupo de 73 niños con alergia/intolerancia a leche de vaca y dermatitis atópica. Pudieron observar que los síntomas mejoraban en los dos grupos, ambos con similares ingestas energéticas. En los que tomaban la fórmula elemental se advirtió que mejoraba más el crecimiento (especialmente la talla) en relación con el grupo que tomaba la fórmula altamente hidrolizada.

Cuando las necesidades proteicas no pueden ser cubiertas mediante los alimentos permitidos en la dieta, como en el caso de los niños con alergias múltiples, puede estar especialmente indicada la utilización de las fórmulas elementales, para garantizar una adecuada ingesta de aminoácidos esenciales.

## DIETAS DE ELIMINACIÓN

Las dietas de eliminación se deben manejar con precaución especialmente si un grupo o varios alimentos están restringidos. Existen informes acerca de la mala utilización de las dietas de eliminación<sup>(15-17)</sup>. Éstas pueden producir una

inadecuada ingesta calórica y un fracaso del crecimiento en diferentes sectores de la población. La identificación precisa del alérgeno alimentario es crítica, no sólo para la resolución de los síntomas, sino también para evitar una innecesaria restricción de alimentos de la dieta.

La provocación oral es importante para determinar si es necesario continuar con la dieta de eliminación de un determinado alimento o, por el contrario, si éste se puede incluir de nuevo en la dieta<sup>(18)</sup>.

Cuando las dietas de eliminación son empleadas en el proceso de diagnóstico, éstas tienen una duración determinada. Los síntomas atribuidos al alimento en cuestión deberían resolverse y volver a reaparecer cuando el alimento es reintroducido en la alimentación. La duración de la dieta de prueba puede ir desde una semana para los síntomas agudos (erupciones) hasta incluso ocho semanas para los síntomas crónicos, como los vómitos o diarrea que se producen en algunas enfermedades gastrointestinales de origen alérgico.

Cuando exista la sospecha de que haya más de un alimento causante de alergia alimentaria se suele prescribir una dieta "oligoantigénica", que consiste en una dieta personalizada para cada situación particular en la que se evite la ingestión de los antígenos alimentarios en cuestión. La personalización de la dieta es importante, no sólo para asegurar una adecuada selección de los alimentos permitidos, sino también para garantizar un adecuado cumplimiento de dicha dieta. En el caso de que los síntomas atribuidos a los alimentos persistieran, se debería revisar la dieta para asegurarse de que no se hayan añadido alérgenos a la dieta de forma inadvertida.

Un ejemplo de dieta de eliminación, en caso de alergia a leche de vaca y productos lácteos, consiste en dar una fórmula elemental a base de aminoácidos y complementar la alimentación con la adición de arroz o maíz. En caso de que las fórmulas altamente hidrolizadas sean toleradas se puede optar por éstas.

Es muy importante adecuar las texturas de las comidas a la edad del niño, no sólo para satisfacer sus necesidades nutricionales, sino también para continuar con el proceso de aprendizaje de las habilidades del niño (orales y manejo de utensilios).

Independientemente de la causa subyacente responsable, se debería procurar la ayuda de un dietista, sobre todo en el caso de los niños con alergias a alimentos múltiples. Ellos deberían planificar dietas que permitan un adecuado crecimiento y desarrollo y que también fuesen agradables para los pacientes.

## DIETAS LIBRES DE ALERGENOS Y ETIQUETADO DE LOS ALIMENTOS

La eliminación de alimentos como la leche, trigo, soja o cacahuets, no es un proceso tan sencillo. Decirles a los pa-

TABLA 2. Sustancias que figuran en las etiquetas de los productos alimenticios que pueden contener alérgenos alimentarios

Leche	Mantequilla, aroma de mantequilla, crema agria, queso, caseína, caseinatos (de calcio, magnesio, potasio y sodio), hidrolizados (de caseína, de leche, de proteínas de leche y suero), lactoalbúmina, lactoglobulina, lactosa, lactulosa, sólidos lácteos, leche en polvo, sólidos lácteos no grasos, suero, seroproteínas, yogur, etc.
Huevo	Albúmina, huevo (clara, yema, desecado, en polvo, sólidos de huevo), mayonesa, livetina, lisozima, ovoalbúmina, ovomucina, vitelina, coagulante, emulsificante, ovomucoide, E-161b (luteína, pigmento amarillo), etc.
Frutos secos	Cacahuets, almendras, nueces del Brasil, anacardos, avellanas, pipas de girasol, pistachos, piñones, castañas, nueces, nuez pacana, nuez de macadamia, mazapán/pasta de almendra, turrón, mantequilla de frutos secos (de cacahuete, etc.).

TABLA 3. Lista de ingredientes causantes de la mayoría de los casos de alergia e intolerancia alimentaria

Cereales que contengan gluten (es decir, trigo, centeno, cebada, avena, espelta, kamut o sus variedades híbridas) y productos derivados

Crustáceos y productos a base de crustáceos

Huevos y productos a base de huevo

Pescado y productos a base de pescado

Cacahuets y productos a base de cacahuets

Soja y productos a base de soja

Leche y sus derivados (incluida la lactosa)

Frutos de cáscara, es decir, almendras (*Amygdalus communis* L.), avellanas (*Corylus avellana*), nueces (de nogal) (*Juglans regia*), anacardos (*Anacardium occidentale*), pacanas [*Carya illinoensis* (Wangenh.) K. Koch], castañas de Pará (*Bertholletia excelsa*), pistachos (*Pistacia vera*), nueces macadamia y nueces de Australia (*Macadamia ternifolia*) y productos derivados

Apio y productos derivados

Mostaza y productos derivados

Granos de sésamo y productos a base de granos de sésamo

Anhídrido sulfuroso y sulfitos en concentraciones superiores a 10 mg/kg o 10 mg/litro expresado como SO<sub>2</sub>

cientes “que eviten la leche” es como decirle a un diabético “que se ponga insulina”, es decir, si no se dan una serie de instrucciones no sirve absolutamente de nada.

Los alérgenos se pueden encontrar en los preparados alimenticios de forma oculta. Hoy día, con toda la tecnología

a disposición de la industria de los alimentos, se crean nuevos productos cada día. Además, los fabricantes cambian la formulación de ingredientes y las materias primas de sus productos. A esto se suma la posible contaminación industrial, no deseada, de los alimentos, debido a la utilización compartida de las mismas líneas de producción o por deficiencias en la limpieza, como sucede en el caso de la elaboración de pastas alimenticias con y sin huevo o los productos denominados “sin gluten”. Todo esto tiene repercusiones económicas y domésticas en la familia: más dificultades a la hora de elegir los alimentos, más tiempo para realizar las compras, así como para elaborar las comidas.

Los alérgenos se pueden encontrar ocultos en alimentos insospechados como, por ejemplo, proteínas lácteas o de huevo en productos de panadería, etc. En la tabla 2 muestra una enumeración de sustancias que figuran en las etiquetas de los productos alimenticios que pueden contener alérgenos alimentarios.

La adherencia y cumplimiento de la dieta de eliminación se ve afectada en gran medida por el número de alimentos eliminados. No es lo mismo si se trata de un niño con alergia al plátano que un niño con alergia al huevo. En el caso del plátano, únicamente se tendrá que eliminar este alimento, lo cual supone un inconveniente pero no presenta mayores complicaciones. Sin embargo, en el caso de la alergia al huevo, la eliminación completa de la dieta resulta más complicada por la ubicuidad del huevo como ingrediente en los preparados alimenticios.

Por lo tanto, es sumamente importante educar sobre cómo evitar los alimentos que contengan huevo (mayonesa, helados, merengue,...) y sobre cómo identificar los ingredientes que aparecen en las etiquetas y que indican la presencia de proteína de huevo. Así, los padres deberían saber qué ingredientes identifican fácilmente la presencia de huevo (clara de huevo), ingredientes cuyos nombres no son tan obvios (ovomucoide, globulina) e incluso otros ingredientes que pueden estar fabricados o no a partir de huevo (lecitina, aroma natural, etc.).

Por último, se debe enseñar a los padres a preparar recetas de alimentos en los que se sustituya el alimento alérgico por otras alternativas como, por ejemplo, rebozar los alimentos en zumo de naranja y harina con el fin de sustituir el huevo y conseguir el color que éste proporciona a los alimentos rebozados.

En cuanto a la normativa que regula el etiquetado de alimentos, se acaba de aprobar recientemente la Directiva 2003/89/CE (del Parlamento Europeo y del Consejo, de 10 de noviembre de 2003)<sup>(19)</sup> respecto a la indicación de los ingredientes presentes en los productos alimenticios.

La mayor aportación se refiere a aquellos ingredientes causantes de la mayor parte de alergias o de intolerancias alimentarias, para lo que se establece una lista de ingredientes causantes de la mayoría de los casos, y en la que no se va a admitir excepción alguna en materia de etiquetado (Tabla 3).

Atendiendo a las conclusiones realizadas por el Comité Científico de Alimentación Humana de la Unión Europea<sup>(20)</sup> que reconocen que «entre los alérgenos alimentarios más corrientes se encuentran la leche de vaca, las frutas, las leguminosas (en particular, los cacahuets y la soja), los huevos, los crustáceos, las nueces, el pescado, las hortalizas (el apio y otros alimentos de la familia de las umbelíferas), el trigo y otros cereales», presentes en una gran variedad de alimentos preparados, la nueva normativa incluye una lista de ingredientes susceptibles de producir alergias o intolerancias que tienen que ser mencionados siempre que estén presentes en el producto final (Tabla 3).

Según esta normativa, serán de declaración obligatoria en la lista de ingredientes la presencia de cualquier cantidad de los alimentos arriba mencionados. Esta lista queda pendiente de revisión sistemática y, si procede, se actualizará en función de los conocimientos científicos. Además, cualquier ingrediente incluido en la composición del alimento deberá ser enumerado en la lista de ingredientes siempre que constituya más del 2% del producto acabado. Esta misma disposición se aplica también a las especias.

Los aditivos alimentarios se encuentran también sometidos a las normas de etiquetado para dar la información adecuada a los consumidores que sufren de alergias alimentarias<sup>(19)</sup>.

### CONTAMINACIÓN CRUZADA

Una de las fuentes más importantes de alérgenos es la contaminación cruzada. El contacto con un alimento a nivel incluso de trazas supone un grave problema para los pacientes alérgicos. La contaminación cruzada puede deberse a errores en el procesado de los alimentos, cuando se añade un ingrediente por error, cuando no se ha limpiado el equipamiento correctamente o cuando se comparte una misma línea de producción para varios productos. Esta misma contaminación cruzada se puede producir cuando los alimentos son troceados o fileteados con los mismos utensilios

que han sido utilizados para los alimentos alérgicos (quesos, carnes, jamón...).

En algunos países<sup>(21)</sup> (Canadá, Estados Unidos, Australia, Reino Unido) se utiliza el etiquetado precautorio con el fin de avisar a los consumidores de la posible presencia de alérgenos en sus productos debida a la contaminación cruzada. Este etiquetado precautorio aparece de diversas formas: “podría contener trazas de frutos secos”, “podría contener...”, “elaborado en el mismo lugar que...”, etc. Este etiquetado precautorio no es obligatorio según la legislación vigente en nuestro país<sup>(22)</sup> (Real Decreto 1334/1999 por el que se aprueba la Norma general de etiquetado, presentación y publicidad de los productos alimenticios) pero proporciona información muy útil y podría ser un elemento importante para aumentar la seguridad alimentaria en los individuos con alergia.

### TRATAMIENTO DE LA ALERGIA A LA LECHE DE VACA EN EL LACTANTE

El tratamiento de la alergia a la leche de vaca (LV) ha sido tratado por distintos comités en nuestro país<sup>(23,24)</sup> y consiste en la completa eliminación de las proteínas de LV, de la dieta del paciente. Debido a que en el caso de la enteropatía sensible a proteínas de leche de vaca (ESPLV) se asocia con frecuencia una intolerancia a la lactosa, ésta debe ser también eliminada de la dieta, sobre todo en las primeras fases cuando la lesión intestinal es evidente.

Las características de una fórmula alternativa ideal son: a) que no tenga reactividad cruzada entre las proteínas de la leche de vaca (PLV); b) ausencia completa de PLV intactas; c) nutricionalmente adecuada; d) bajo coste y sabor agradable. Existen 4 tipos de fórmulas que se pueden utilizar como sustitutivas de la LV y que reúnen, en mayor o menor medida, las características citadas:

– *Fórmulas altamente hidrolizadas (FH)*. Son fórmulas en las cuales las proteínas han sufrido un alto grado de hidrólisis mediante diferentes técnicas (calor, tratamiento enzimático, combinación de las dos anteriores, ultrafiltración), de manera que entre el 85 y 100% de los péptidos tienen pesos moleculares inferiores a 2.500 daltons<sup>(25,26)</sup>. Las FH, fundamentalmente las de caseína, vienen utilizándose desde hace muchos años, y hay acuerdo casi unánime en que constituyen el tratamiento de elección para la alergia a la LV. Su eficacia ha sido demostrada en el tratamiento de las manifestaciones de la alergia alimentaria. Sin embargo, han sido referidos casos de reacciones adversas graves tras la administración de FH de caseína y de proteínas séricas. De hecho, diferentes estudios han demostrado que todas las FH tienen cierta capacidad alérgica residual. Por ello, el inicio de su administración debe hacerse bajo control médico.

Las FH son nutricionalmente adecuadas. El desarrollo ponderoestatural de lactantes alimentados con FH durante meses es comparable al de los alimentados con fórmulas

TABLA 4. Tipos de fórmulas hidrolizadas

	Hidrólisis proteica	Hidratos de carbono	Lípidos
Dietas semielementales (FH)	+ + + +	Dextrinomaltosa No lactosa	MCT
Fórmulas extensivamente hidrolizadas (FH)	+ + + +	Lactosa	No MCT
Fórmulas parcialmente hidrolizadas	+ +	Lactosa	No MCT

MCT: triglicéridos de cadena media.

convencionales o lactancia materna. Las FH tienen mal sabor, lo cual hace que algunos lactantes previamente alimentados con leche materna o fórmulas convencionales las rechacen, pero en general son bien aceptadas. Un inconveniente adicional es su alto coste.

Las fórmulas parcialmente hidrolizadas (HA), comercializadas con las siglas HA, no están indicadas con fines terapéuticos, por lo que no deben administrarse a pacientes con alergia<sup>(27,28)</sup>.

Dentro de las fórmulas FH podemos incluir la llamadas semielementales, así denominadas por presentar también modificaciones en las grasas con presencia de triglicéridos de cadena media y polímeros de glucosa como carbohidrato. Éstas están indicadas sobre todo en niños con graves alteraciones del tracto digestivo y malnutrición (Tabla 4).

– *Fórmulas de soja.* Son bien toleradas por los niños con alergia a la LV mediada por IgE. Sin embargo, diversos estudios clínicos<sup>(29,30)</sup> han demostrado un porcentaje variable (15-50%) de niños con ESPLV que desarrollan intolerancia a la soja.

Debido a la controversia existente sobre la capacidad sensibilizante de la soja y a que no ha sido demostrada reactividad cruzada de anticuerpos IgE entre la proteína de la soja y las de la LV, hay discrepancia entre diferentes comités sobre las indicaciones de las fórmulas de soja<sup>(10,23,25,31)</sup>.

Como todas las proteínas heterólogas, también las proteínas de soja pueden inducir hipersensibilidad. Dado que los mecanismos de defensa de la barrera intestinal dependen, entre otros factores, de la edad y que estos se alteran por procesos como la gastroenteritis aguda, parece prudente no alimentar a lactantes afectados de ESPLV menores de 6 meses con una proteína heteróloga como es la soja<sup>(30)</sup>. Pasada esta edad, si los síntomas gastrointestinales han desaparecido, las fórmulas de soja son una alternativa a las FH, que se debe valorar con prudencia. Las fórmulas de soja tienen la ventaja de que no suelen provocar rechazo por su sabor y, además, son más baratas que las FH.

– *Fórmulas a base de carne, preparadas en casa.* Desde hace años se utilizan fórmulas, a base de diversas carnes (pollo, cordero, etc.), como sustitutivas de la LV en pacientes con ESPLV. Aunque han sido utilizadas en lactantes de muy corta edad, parece prudente no administrarlas antes de los 6 meses por los mismos motivos de las fórmulas de soja, así como por la necesidad de complementarlas con suplementos vitamínico-minerales. Hoy en día no tienen mucho papel en arsenal terapéutico en nuestro medio. Son, sin embargo, una alternativa en medios socioeconómicos bajos y como terapia primaria en países en vías de desarrollo, dado el alto coste de los hidrolizados<sup>(24)</sup>.

– *Dietas elementales.* Son fórmulas a base de L-aminoácidos, dextrinomaltosa, aceites vegetales y triglicéridos de cadena media. Su capacidad sensibilizante es teóricamente nula. Sin embargo, su mal sabor y alto precio, hacen que su uso esté prácticamente restringido a pacientes en los que hayan fracasado las fórmulas FH y/o presenten malnutrición grave, con el fin de evitar la nutrición parenteral.

La mayoría de los autores están de acuerdo en que la fórmula de elección para el tratamiento de la alergia a la LV es una FH. En el mercado existen FH a partir de caseína, proteínas séricas de la LV, mezcla de ambas e incluso FH de soja y colágeno. La elección del tipo de FH depende de la experiencia de cada médico en su uso, si bien existe mayor experiencia con las FH de caseína<sup>(24)</sup>.

Actualmente, son excepcionales los pacientes afectados de una ESPLV que, tras una evolución más o menos prolongada, ingresan en el hospital con una malnutrición grave. En estos casos, puede estar indicada la administración de las fórmulas elementales o semielementales, por medio de una alimentación enteral a débito continuo. Es muy importante que estos pacientes malnutridos comiencen su recuperación rápidamente, por lo que deberemos mantenerlos hipocalóricos el menor tiempo posible y, si no es posible alimentarlos adecuadamente por vía digestiva, se impone una alimentación parenteral. Las heces de los pa-



cientes que reciben estas fórmulas suelen ser más líquidas y grumosas que lo habitual, por lo que no deben ser valoradas como diarreas<sup>(24)</sup>.

Mientras dure la administración de una fórmula alternativa a la leche (FH u otras), debe vigilarse al paciente y realizar determinaciones analíticas a fin de detectar deficiencias nutricionales asociadas.

## OTRAS MEDIDAS TERAPÉUTICAS EN LA ALERGIA ALIMENTARIA

Existen pocas dudas acerca de que la eliminación del antígeno causante es el soporte fundamental para el tratamiento de la alergia.

No se debe olvidar que la eliminación del antígeno únicamente no previene de las manifestaciones de la dermatitis atópica y que se deben emplear fármacos antiinflamatorios, emolientes, antihistamínicos y antibióticos, como parte del tratamiento integral de esta enfermedad. El médico tampoco debe olvidar explicar el plan de acción en caso de ingesta accidental del antígeno y qué implica la utilización de adrenalina en casos en que se pueda poner la vida en peligro (afectación respiratoria, reacciones cardiovasculares e incluso aparición de *shock*).

Se debe instruir al paciente, a sus familiares y profesores sobre la severidad potencial de las reacciones alérgicas y la pauta de actuación. El paciente debe llevar consigo un preparado disponible de adrenalina precargada para ser administrado en el mismo momento en que se descubra que se ha ingerido el alimento causante.

No se debe excluir al niño de las actividades cotidianas como son, la asistencia al comedor escolar, actividades escolares, excursiones, viajes debido a la alergia alimentaria. Es muy importante proporcionar al personal docente la información adecuada sobre la alergia y el plan de acción en caso de una urgencia. Es muy útil que en el centro se disponga de toda la información por escrito y de los *kits* de adrenalina precargada en el botiquín de primeros auxilios.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Bousquet J, Bjorksten B, Brujnzeel-Koomen CA, Huggett A, Ortolani C, Warner JO, Smith M. Scientific criteria and the selection of allergenic foods for product labelling. *Allergy*. 1998; 53 (47 Suppl): 3-21.
2. Food and Nutrition Board, National Research Council: recommended dietary allowances, ed 10. Washington DC, 1989, National Academy Press.
3. Food and Nutrition Board, Institute of Medicine: Dietary reference intakes: applications in dietary assessment. A report of the Subcommittee on Interpretation and Uses of Dietary Reference Intakes and the Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes, Washington, DC, 2000, National academy Press.
4. Jones PJH, Kubow S. Lipids, sterols, and their metabolites. En: Shils ME, Olson JA, Shike M, eds. *Modern nutrition in health and disease*, ed 9, Baltimore: Williams & Wilkins 1999.
5. Aggett PJ, Haschke F, Heine W, Hernell O, Koletzko B, Louniala K, et al. Comment on the content and composition of lipids in infant formulas. ESPGAN Committee on Nutrition. *Acta Paediatr Scand* 1991; 80(8-9): 887-96.
6. Goodnight SH Jr, Harris WS, Connor WE, et al. Polyunsaturated fatty acids, hyperlipidemia, and thrombosis. *Arteriosclerosis* 1982; 2: 87-113.
7. Salman S, Christie L, Burks AW, et al. Dietary intakes of children with food allergies: comparison of the food guide pyramid and the Recommended Dietary Allowances. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109: S214.
8. Sampson HA, James JM, Bernhisel-Broadbent J. Safety of amino acid-derived infant formula in children allergic to cow milk *Pediatrics* 1992; 40: 463-5.
9. Isolauri E, Sutas Y, Makinen S, Oja SS, Isosomppi R, Turjana K. Efficacy and safety of hydrolyzed cow milk and amino acid derived formulas in infants with cow milk allergy. *J Pediatr* 1995; 127: 550-7.
10. Høst A, Koletzko B, Dreborg S, et al. Society for Paediatric Allergology and Clinical Immunology (ESPACI) Committee on Hypoallergenic Formulas and the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) Committee on Nutrition. Dietary products used in infants for treatment and prevention of food allergy. *Arch Dis Child* 1999; 81: 80-4.
11. Ballabriga A, Moya M, Martín Esteban M, et al. Comité de Nutrición de la Asociación Española de Pediatría. Recomendaciones sobre el uso de fórmulas para el tratamiento y prevención de las reacciones adversas a proteínas de leche de vaca. *An Esp Pediatr* 2001; 54: 372-9.
12. Vanderhoof JA, Murray ND, Kaufman SS, et al. Intolerance to protein hydrolysate infant formulas: An underrecognised cause of gastrointestinal symptoms in infants. *J Pediatr* 1997; 131: 741-4.
13. Isolauri E, Sutas Y, Salo MK, et al. Elimination diet in cow's milk allergy: risk for impaired growth in young children. *J Pediatr* 1998; 132: 1004-9.
14. Niggeman B, Christaine B, Dupont C, et al. Prospective, controlled, multi-center study on the effect of amino acid based formula in infants with cow's milk allergy/intolerance and atopic dermatitis. *Pediatr Allergy Immunol* 2001; 12: 78-82.
15. Podleski WK. Elimination diet therapy in allergic children: a word of caution 1985; 139: 330.
16. Arbola T, Holmberg- Marttila D. Benefits and risks of elimination diets. *Ann Med* 1999; 31: 293-8.
17. Liu T, Howard RM, Manzini AJ, et al. Kwashiorkor in the United States: fed diets, perceived and true milk allergy, and nutritional ignorance. *Arch Dermatol* 2001; 137: 630-6.
18. Sicherer SH. Food allergy: when and how to perform oral food challenges. *Pediatr Allergy Immunol* 1999; 10: 226-34.
19. Directiva 2003/89/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 10 de noviembre de 2003, Diario Oficial n° L 308 de 25/11/2003 p. 0015-0018.
20. Directiva 2000/443/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 18 de mayo de 2000, Diario Oficial n° L 179 de 18/07/2000 p. 0013-0014.

21. Taylor SL. Emerging problems with food allergens. *Journal of Food, Nutrition and Agriculture (FNA)* 2000; 26: 14-23.
22. Real Decreto 1334/1999, de 31 de julio, por el que se aprueba la Norma general de etiquetado, presentación y publicidad de los productos alimenticios.
23. Martín Esteban M, Boné J, Martorell A, Nevot S, Plaza AM. Grupo de Trabajo sobre Alergia a Proteínas de Leche de Vaca de la Sociedad Española de Inmunología Clínica y Alergología Pediátrica. Reacciones adversas a proteínas de leche de vaca. *Pediatrka* 1998; 18: 319-54.
24. Vitoria JC, Dalmau J, Ros L, Olivera JE, Sánchez-Valverde F. Grupo de Trabajo de la Sociedad Española de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica. Enteropatía sensible a proteínas de leche de vaca. *An Esp Pediatr* 1995; 42: 355-60.
25. American Academy Pediatrics. Committee on Nutrition: "Hypoallergenic infant formulas". *Pediatrics* 1989; 83: 1068-9.
26. Bindels JG, Boerma JA. Hydrolysed cow's milk formulae. *Pediatr Allergy Immunol* 1994; 5: 189-90.
27. ESPGAN. Committee on Nutrition: "Comment on antigen-reduced infant formulae". *Acta Paediatr* 1993; 82: 314-9.
28. Businco L, Dreborg S, Einarsson R, et al. Hydrolysed cow's milk formulae. Allergenicity and use in treatment and prevention. An ESPACI position paper. *Pediatr Allergy Immunol* 1993; 4: 101-11.
29. Vitoria JC, Arguinzoniz JM, Sojo A, et al. Enteropatía sensible a las proteínas de leche de vaca (ESPLV). I. Su asociación a enteropatía sensible a la soja. *Rev Esp Pediatr* 1983; 39: 177-81.
30. Iyngkaran N, Yadav M, Looi LM. Effect of soy protein on the small bowel mucosa of young infants recovering from acute gastroenteritis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1988; 7: 68-75.
31. American Academy Pediatrics. Committee on Nutrition: "Hypoallergenic infant formulas". *Pediatrics* 2000; 106: 346-9.