

ALERGIA ALIMENTARIA:

**de la teoría
a la práctica**

Daniela Rivero Yevevino
Rosa Elena Huerta Hernández
Elisa Ortega Jordá Rodríguez
Guillermo Wakida Kuzunoki



COMEDIA

Colegio Mexicano de Pediatras Especialistas
en Inmunología Clínica y Alergia

Alergia alimentaria: de la teoría a la práctica

Editores:

Daniela Rivero Yeverino

Rosa Elena Huerta Hernández

Elisa Ortega Jordá Rodríguez

Guillermo Hideo Wakida Kusunoki

ALERGIA ALIMENTARIA:

de la teoría a la práctica

Editores:

Daniela Rivero Yeverino

Rosa Elena Huerta Hernández

Elisa Ortega Jordá Rodríguez

Guillermo Hideo Wakida Kusunoki



COMPEDIA
Colegio Mexicano de Pediatras Especialistas
en Inmunología Clínica y Alergia



Alergia alimentaria: de la teoría a la práctica

ISBN: 978-607-97695-3-6

Derechos reservados:

© Daniela Rivero Yeverino

Guillermo Hideo Wakida Kuzunoki

Rosa Elena Huerta Hernández

Elisa Ortega Jordá Rodríguez

Ninguna parte de esta obra puede ser reproducida o transmitida, mediante ningún sistema o método, electrónico o mecánico sin consentimiento por escrito de los autores.

Editado en México por



Tel.: 55 8589-8527 al 32.

Marzo de 2023.

Índice

- 9 Índice de autores**
- 19 Agradecimientos**
Dra. Daniela Rivero Yeverino
- 20 Prólogo**
Dr. Guillermo Hideo Wakida Kuzunoki
- 21 Capítulo 1**
Alergia a alimentos en Latinoamérica y México: prevalencia y factores asociados
Martín Bedolla Barajas, Jaime Morales Romero,
Tonatiuh Ramsés Bedolla Pulido,
Daniela Rivero Yeverino
- 50 Capítulo 2**
Inmunidad intestinal y tolerancia oral
Alejandro Escobar Gutiérrez, Ernesto Onuma Takane,
María del Carmen Sánchez León
- 70 Capítulo 3**
Alérgenos alimentarios
Alejandra Medina Hernández,
Mónica Rodríguez González, Víctor González Uribe,
María del Carmen Costa Domínguez

- 94** **Capítulo 4**
Bases inmunológicas de las reacciones alérgicas alimentarias
Blanca María del Refugio Morfín Maciel,
Amyra Ali Azamar Jácome, Héctor Hugo Campos
- 123** **Capítulo 5**
Manifestaciones respiratorias de la alergia alimentaria
Fernando Ramírez Jiménez,
Gandhi Fernando Pavón Romero,
Yunuen Rocío Huerta Villalobos,
Luis Manuel Terán Juárez
- 144** **Capítulo 6**
Síndrome polen-alimento
Daniela Rivero Yeverino, Elisa Ortega Jordá Rodríguez,
Alexis Guadalupe Rosales Blanco
- 163** **Capítulo 7**
Manifestaciones cutáneas de la alergia alimentaria
José Alonso Gutiérrez Hernández,
Emilia María Hidalgo Castro, Lorena Aguilar Zanela
- 188** **Capítulo 8**
Esofagopatías eosinofílicas
Margarita Gabriela Domínguez Silva,
Christian Alcocer Arreguín, Fátima Azereth Reynoso Zarzosa,
Sandra Isabel Núñez Barrera
- 219** **Capítulo 9**
Enteropatía, enterocolitis, proctocolitis inducida por proteínas alimentarias y cólico infantil
Paola de Baro Álvarez,
Rodolfo Muriel Vizcaíno

- 238** **Capítulo 10**
Alergia a las proteínas de leche de vaca
Rosa Elena Huerta Hernández,
Benjamín Zepeda Ortega, Elizabeth Estrada Reyes
- 267** **Capítulo 11**
**Anafilaxia asociada a alimentos
y anafilaxia asociada a alimentos
e inducida por ejercicio**
Aída Inés López García,
Chrystopherson Gengyny Caballero López,
Juan Jesús Ríos López, José Sergio Papaqui Tapia
- 284** **Capítulo 12**
Diagnóstico clínico y pruebas *in vitro* en alergia alimentaria
Joaquín Alberto Alejandro Pimentel Hayashi,
Blanca Estela Del Río Navarro, Pablo Perea Valle,
Karla Saray Céspedes Verde,
Jesús Fernando Ledezma Ortega
- 308** **Capítulo 13**
**Diagnóstico de alergia alimentaria
por pruebas *in vivo***
María de la Luz Hortensia García Cruz,
Diana Leticia Aguirre Ramírez,
Jonathan Higgins Payan Díaz,
Rosa Martha Covarrubias Carrillo,
Elsy Maureen Navarrete Rodríguez,
Karla Saray Céspedes Verde
- 329** **Capítulo 14**
Prevención de alergia alimentaria
José Antonio Ortega Martell,
Guadalupe Morales de León,
Erick Manuel Toro Monjaraz,
Carlos Tiberio Quezada Chalita,
Juan Manuel Montiel Herrera

- 357** **Capítulo 15**
Tratamiento de la alergia alimentaria
César Fireth Pozo Beltrán,
Mariana Carmona Barro, Iván Gerardo Benítez Ruíz,
Adriana Virginia Briceño Gamboa,
Daniela Rivero Yeverino
- 385** **Capítulo 16**
**Reflexiones psicológicas
sobre alergia alimentaria**
Héctor Juan Pelayo González,
Guadalupe Janet Rojas Hernández
- 406** **Capítulo 17**
Alergia a aditivos alimentarios
Pablo Manuel Mérida Rodríguez
- 430** **Capítulo 18**
Enfermedad celíaca
Ileana María Madrigal Beas,
Claudia Elizabeth Jiménez Carrillo,
Christian Jaramillo Buendía,
Elizabeth Hernández Chávez
- 454** **Respuestas**

Índice de autores

Editores:

Daniela Rivero Yeверino

Alergóloga e inmunóloga clínica, pediatra. Maestra en Educación. Servicio de Alergia e Inmunología Clínica del Hospital Universitario de Puebla. Profesora tutor de la especialidad en Alergología e Inmunología Clínica, HUP. Profesora invitada de la Facultad de Medicina, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla.

Rosa Elena Huerta Hernández

Alergóloga e inmunóloga clínica, pediatra. Egresada del Instituto Nacional de Pediatría. Directora de la Clínica de Alergia Pediátrica. Pachuca, Hidalgo.

Elisa Ortega Jordá Rodríguez

Alergóloga e inmunóloga clínica, pediatra. Egresada de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí y Benemérita Universidad Autónoma de Puebla. Práctica privada en el Hospital Ángeles Puebla. Profesor en la Universidad Popular Autónoma del Estado de Puebla (UPAEP).

Guillermo Hideo Wakida Kuzunoki

Alergólogo e inmunólogo clínico, pediatra. Presidente de COMPEDIA 2022-23. Jefe de la Unidad de Integración e Innovación Clínica Pedagógica de la Secretaría de Enseñanza Clínica, internado y servicio social de la facultad de medicina de la UNAM.

Autores:

Martín Bedolla Barajas

Médico cirujano, pediatría, alergia e inmunología clínica por la Universidad de Guadalajara. Unidad Médica Morelos Tepatitlán. Tepatitlán de Morelos, Jalisco.

Jaime Morales Romero

Especialidad médica en epidemiología. Centro Médico Nacional de Occidente, IMSS/Centro Universitario de Ciencias de la Salud. Maestría en Ciencias de la Salud Pública con Especialidad en Epidemiología, Centro Universitario de Ciencias de la Salud. Doctorado en Ciencias de la Salud Pública, Centro Universitario de Ciencias de la Salud.

Tonatiuh Ramsés Bedolla Pulido

Médico pediatra, egresado de la Universidad de Guadalajara.

Alejandro Escobar Gutiérrez

Especialidad en inmunología por *The George Washington University*. Químico bacteriólogo parasitólogo. Maestro en Ciencias, Escuela Nacional de Ciencias Biológicas. Doctor en Inmunología. Profesor titular del Departamento de Inmunología en la Escuela Nacional de Ciencias Biológicas. México.

Ernesto Onuma Takane

Alergólogo, pediatra e inmunólogo egresado del Instituto Nacional de Pediatría. Coordinador de Alergia e Inmunología, Hospital Médica Sur.

María del Carmen Sánchez León

Alergóloga e inmunóloga pediatra. Adscrita al Hospital Ángeles Metropolitano, Instituto Politécnico Nacional. Ciudad de México.

Alejandra Medina Hernández

Médico pediatra especialista en inmunología clínica y alergia. Profesor de tiempo libre de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Querétaro. Médico por la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Querétaro. Pediatría médica e inmunología clínica y alergia por el Instituto Nacional de Pediatría, UNAM. Maestría en Investigación Médica por la Universidad Autónoma de Querétaro. Doctorado en Ciencias Médicas por la Universidad Autónoma de Querétaro.

Mónica Rodríguez González

Alergóloga e inmunóloga pediatra. Médico adscrito al Servicio de Alergia en el Hospital Español, Ciudad de México. Miembro de la Mesa Directiva COMPEDIA (2022-2023). Médico por la Facultad de Medicina de la UNAM. Egresada del Instituto Nacional de Pediatría.

Víctor González Uribe

Profesor de pre y postgrado, Facultad Mexicana de Medicina, Universidad La Salle México. Sistema Nacional de Investigadores. Médico por la Facultad Mexicana de Medicina, Universidad La Salle México. Pediatría/alergia e inmunología clínica, Hospital Infantil de México Federico Gómez. Maestría en Ciencias, Instituto Politécnico Nacional. Inmunogenética, Universidad de Manchester, Reino Unido.

María del Carmen Costa Domínguez

Alergóloga e inmunóloga. Médico adscrito y jefa del Servicio de Alergología en el Hospital Español de México. Médico por la Facultad de Medicina de la UNAM. Especialista en alergología e inmunología clínica por el Hospital Universitario de La Coruña avalado por el Ministerio Español de Sanidad.

Blanca María del Refugio Morfín Maciel

Alergóloga e inmunóloga pediatra. Egresada del Instituto Nacional de Pediatría. Maestría en Ciencias Médicas, UNAM. Alergóloga del Hospital San Ángel Inn, Chapultepec.

Amyra Ali Azamar Jácome

Alergóloga e inmunóloga pediatra. Hospital Regional "General Ignacio Zaragoza", ISSSTE.

Héctor Hugo Campos

Pediatra, alergólogo e inmunólogo. Profesor adjunto de la Especialidad de Alergia e Inmunología en el Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional de Occidente. Guadalajara, Jalisco.

Fernando Ramírez Jiménez

Internista, alergólogo e inmunólogo clínico. Adscrito al Departamento de Inmunogenética y Alergia, Instituto Nacional de Enfermedades

Respiratorias Ismael Cosío Villegas. Profesor de la asignatura de Alergología en el Instituto Politécnico Nacional. Profesor adjunto de la Especialidad de Alergia e Inmunología Clínica en la Universidad Autónoma de México.

Gandhi Fernando Pavón Romero

Alergólogo e inmunólogo pediatra. Miembro del Sistema Nacional de Investigadores (SNI-1). Adscrito al Departamento de Inmunogenética y Alergia, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER) Ismael Cosío Villegas, Ciudad de México.

Yunuen Rocío Huerta Villalobos

Pediatra en el Star Médica Hospital Infantil privado. Alergología e inmunología clínica en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias. Práctica privada Kidzmed.

Luis Manuel Terán Juárez

Alergólogo e inmunólogo, jefe del Departamento de Inmunogenética y Alergia, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas. Doctorado en Medicina, Universidad de Southampton, Reino Unido. Postdoctorado de la Universidad Kiel Alemania y Universidad de Londres, Reino Unido. Miembro de la Academia Nacional de Medicina y del Sistema Nacional de Investigadores (SNI-3). Profesor titular de la Especialidad de Alergia e Inmunología Clínica en la Universidad Autónoma de México.

Alexis Guadalupe Rosales Blanco

Alergóloga e inmunóloga pediatra. Práctica privada. Atlixco, Puebla.

José Alonso Gutiérrez Hernández

Inmunólogo y alergólogo pediatra del Instituto Nacional de Pediatría, México.

Emilia María Hidalgo Castro

Alergóloga pediatra egresada del Hospital Infantil de México Federico Gómez. Consulta privada en Centro de Asma y Alergia de México.

Lorena Aguilar Zanela

Alergóloga e inmunóloga pediatra. Centro de Asma y Alergia de México. Benito Juárez, Ciudad de México.

Margarita Gabriela Domínguez Silva

Médico cirujano egresada de la Universidad Nacional Autónoma de México. Pediatra egresada del Hospital Infantil de México Federico Gómez. Especialista en Alergia e Inmunología Pediátrica egresada del Hospital Infantil de México Federico Gómez. Desempeño actual en práctica privada en la Ciudad de México y en el Instituto Mexicano del Seguro Social.

Christian Alcocer Arreguín

Alergólogo e inmunólogo pediatra. Egresado del Hospital Infantil de México Federico Gómez. Práctica privada, Guadalajara, Jalisco.

Fátima Azereth Reynoso Zarzosa

Gastroenteróloga pediatra por la Universidad de Guadalajara. Master en hepatología, Universidad de Alcalá Autónoma de Madrid. Maestría en ciencias, UPAEP. Diplomado en nutrición Dr. Koletzko. Pediatría, Hospital ISSSTEP-BUAP. Profesora en la UPAEP. Hospital Ángeles Puebla.

Sandra Isabel Núñez Barrera

Gastroenteróloga y nutrición pediátrica egresada de la Universidad Nacional Autónoma de México. Hospital Ángeles Puebla, Puebla.

Paola de Baro Álvarez

Médico cirujano por la Universidad Anáhuac del Norte. Pediatra egresada del Instituto Nacional de Pediatría, certificada por el Consejo Nacional de Pediatría. Alergología e inmunología egresada del Hospital Infantil de México Federico Gómez. Diplomado en Psiconeuroinmunología.

Rodolfo Muriel Vizcaíno

Pediatra egresado del Instituto Nacional de Pediatría. Alergología e inmunología egresado del Hospital Infantil de México Federico Gómez, Alta Especialidad en Inmunodeficiencias Primarias.

Benjamín Zepeda Ortega

Médico cirujano, Facultad Mexicana de Medicina Universidad La Salle. Pediatría médica, Hospital Infantil de México Federico Gómez. Alergia e Inmunología Clínica Pediátrica, Hospital Infantil de México Federico Gómez. Académico Numerario de la Academia Mexicana de Pediatría. Vicepresidente (2022-2023) del Colegio Mexicano de Pediatras Especialistas en Inmunología Clínica y Alergia (COMPEDIA), próximo presidente ciclo 2024-2025.

Elizabeth Estrada Reyes

Pediatra, alergóloga e inmunóloga clínica. Egresada del Hospital Infantil de México. Hospital Ángeles Metropolitano. Miembro del Comité Académico de la Subespecialidad de Alergia e Inmunología Clínica, UNAM. Profesor de Licenciatura en Nutrición Humana, UNAM. Sinodal en el Examen de Consejo de la Especialidad de Alergia e Inmunología Pediátrica. Revisor en revistas médicas.

Aída Inés López García

Pediatra, alergóloga e inmunóloga clínica, jefa del Servicio de Alergia e Inmunología Clínica, Hospital Universitario de Puebla, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla. Profesora titular de la especialidad. Profesora investigadora de la Facultad de Medicina, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla. Directora del Centro de Alergología, Pediatría y Medicina Interna.

Chrystopheron Gengyny Caballero López

Alergólogo e inmunólogo clínico, egresado del Hospital Universitario de Puebla. Profesor adjunto de la especialidad en Alergia e Inmunología Clínica. Profesor investigador de la Facultad de Medicina, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla. Director de la Clínica Integral de Alergia, Pediatría e Inmunología.

Juan Jesús Ríos López

Alergólogo e inmunólogo pediatra. Adscrito al Servicio de Alergia e Inmunología Clínica del Hospital Universitario de Puebla. Profesor tutor de la Especialidad de Alergia e Inmunología Clínica del Hospital Universitario de Puebla. Catedrático de la Facultad de Medicina de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla.

José Sergio Papaqui Tapia

Médico internista. Profesor tutor de la Especialidad de Alergia e Inmunología Clínica y de Nosología y Clínica del Aparato Respiratorio, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla. Práctica privada en el Centro de Alergología, Pediatría y Medicina Interna, Puebla.

Joaquín Alberto Alejandro Pimentel Hayashi

Médico cirujano egresado de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México. Programa de Alta

Exigencia Académica. Pediatra egresado del Hospital Infantil de México Federico Gómez y UNAM. Subespecialidad en Alergia e Inmunología Clínica Pediátrica en el Hospital Infantil de México Federico Gómez, avalada por la UNAM. Centro de Excelencia CONACyT.

Blanca Estela Del Río Navarro

Alergóloga e inmunóloga clínica, pediatra. Hospital Infantil de México Federico Gómez. Jefa del Servicio de Alergia, Hospital Infantil de México Federico Gómez, Ciudad de México.

Pablo Perea Valle

Alergólogo e inmunólogo pediatra. Egresado del Hospital Infantil de México Federico Gómez. Práctica privada, Ciudad de México.

Karla Saray Céspedes Verde

Alergóloga e inmunóloga clínica, pediatra. Hospital Infantil de México Federico Gómez. Ciudad de México, México.

Jesús Fernando Ledezma Ortega

Pediatra, Hospital General con Especialidades “Juan María Salvatierra”, Baja California Sur. UNAM.

María de la Luz Hortensia García Cruz

Alergóloga e inmunóloga clínica, pediatra. Adscrita al Departamento de Otorrinolaringología del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER). Coordinadora del Servicio de Alergia en el INER. Coordinadora de la Clínica IAPA. Maestría en Ciencias Médicas. Maestría en Alta Dirección.

Diana Leticia Aguirre Ramírez

Alergóloga e inmunóloga pediatra. Clínica Pediátrica Pigüi. Hospital Español de México.

Jonathan Higgins Payan Díaz

Alergólogo e inmunólogo pediatra. Adscrito al Hospital General Regional 270 IMSS, Reynosa, Tamaulipas. Profesor adjunto de la Especialidad de Enfermería Pediátrica de la Escuela de Enfermería “Dr. José Ángel Cadena y Cadena”. Maestría en Administración de Hospitales y en Tecnología Educativa.

Rosa Martha Covarrubias Carrillo

Alergóloga e inmunóloga pediatra. Unidad Académica de Medicina Humana y Ciencias de la Salud de la UAZ. Hospital San Agustín.

Elsy Maureen Navarrete Rodríguez

Alergóloga e inmunóloga pediatra. Profesora adjunta de la Especialidad de Alergia e Inmunología Clínica Pediátrica, Hospital Infantil de México Federico Gómez. Maestra en Ciencias Médicas y de la Salud, UNAM. Doctora en Ciencias Médicas y de la Salud, UNAM. Miembro del Sistema Nacional de Investigadores SNI 1. Adscrita al Servicio de Alergia e Inmunología. Hospital Infantil de México Federico Gómez. Ciudad de México, México.

José Antonio Ortega Martell

Pediatra alergólogo e inmunólogo clínico. Profesor de Inmunología de la Facultad de Medicina del Instituto de Ciencias para la Salud de la Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo.

Guadalupe Morales de León

Pediatra, alergóloga e inmunóloga clínica. Máster en Microbiota, Probióticos y Prebióticos. Médico adscrito al Servicio de Alergología, Hospital ISSSTEP. Profesora de Alergología e Inmunología de la Facultad de Medicina de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla.

Erick Manuel Toro Monjaraz

Gastroenterólogo pediatra. Unidad de Motilidad Gastrointestinal, Instituto Nacional de Pediatría. Sistema Nacional de Investigadores nivel 1.

Carlos Tiberio Quezada Chalita

Pediatra egresado del Instituto Nacional de Pediatría. Médico alergólogo e inmunólogo pediatra egresado del Hospital Infantil de México.

Juan Manuel Montiel Herrera

Médico Especialista en Alergología e Inmunología del Centro Médico ABC. Médico Cirujano en la Universidad Veracruzana. Alergología e Inmunología por la Universidad Nacional Autónoma de México, Hospital Infantil de México Federico Gómez.

César Fireth Pozo Beltrán

Alergólogo e inmunólogo pediatra, Hospital Infantil de México Federico Gómez. *Fellowship* en Alergia Alimentaria, Hospital Niño Jesús, Madrid,

España. Profesor titular de la Especialidad de Pediatría, Hospital General con Especialidades “Juan María de Salvatierra”, Baja California Sur. Comité Académico de Pediatría Médica, UNAM. Presidente Jr. Member de SLaaI. Comité Jr. Member WAO. Comité de Asma Pediátrica, WAO.

Mariana Carmona Barro

Alergóloga e inmunóloga pediatra egresada del Instituto Nacional de Pediatría. Práctica privada, Ciudad de México.

Iván Gerardo Benítez Ruíz

Especialista en Nutrición Pediátrica en Cancún, Quintana Roo. Egresado de la Universidad Autónoma de Querétaro (UAQ) como Licenciado en Nutrición. Nutrición Clínica Pediátrica, Hospital Infantil de México Federico Gómez.

Adriana Virginia Briceño Gamboa

Alergóloga e inmunóloga pediatra. Hospital Infantil de México Federico Gómez.

Héctor Juan Pelayo González

Licenciatura en psicología. Maestría en diagnóstico y rehabilitación neuropsicológica, Doctor en ciencias biomédicas. Coordinador de la Maestría en Neuropsicología BUAP. Coordinador del Departamento de Neurodesarrollo en el Hospital General del Norte. Miembro del Sistema Nacional de Investigadores nivel 1.

Guadalupe Janet Rojas Hernández

Licenciada en psicología. Maestría en Educación Sexual. Maestría en Psicología Clínica. Docente BUAP.

Pablo Manuel Mérida Rodríguez

Pediatra egresado del Star Médica Hospital Infantil privado. Alergólogo pediatra egresado del Sant Joan de Déu, Barcelona, España. Director Médico de la Clínica de Asma y Alergia en Mexicali, Baja California.

Ileana María Madrigal Beas

Pediatra, alergóloga e inmunóloga clínica, adscrita al Centro Médico Nacional de Occidente, IMSS, Unidad Médica de Alta Especialidad. Clínica de Angioedema Hereditario. Profesora adjunta de la Especialidad de Alergia e Inmunología Clínica en HE-CMNO, IMSS.

Claudia Elizabeth Jiménez Carrillo

Médico Especialista en Alergia e Inmunología Clínica. Especialidad en Pediatría. Egresada de la Universidad de Guadalajara. Adscrita al Servicio de Alergia e Inmunología Clínica, Hospital Regional "Dr. Valentín Gómez Farías". Profesor Titular de la Especialidad de Alergia e Inmunología Clínica Pediátrica. Profesor de Alergia e Inmunología clínica de la Escuela de Medicina del Tecnológico de Monterrey. Maestría en Educación Basada en Competencias. Revisor de la Revista de Alergia de México.

Christian Jaramillo Buendía

Gastroenterólogo por el Centro Médico Nacional de Occidente (CMNO), Guadalajara, Jalisco avalado por la Universidad de Guadalajara. Certificado ante el Consejo Mexicano de Gastroenterología. Miembro de la Asociación Mexicana de Gastroenterología. Miembro de la Asociación Mexicana de Neurogastroenterología. Miembro de la Asociación Mexicana de Hepatología. Miembro del Colegio de Gastroenterología y Endoscopia de Jalisco. Miembro de la Asociación Americana de Gastroenterología. Profesor adjunto de la Especialidad de Gastroenterología, CMNO.

Elizabeth Hernández Chávez

Pediatra gastroenteróloga. *Fellow* en hígado, adscrito al Servicio de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica CMNO, IMSS. Profesor adjunto de la Especialidad de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica, UNAM. Profesor adjunto de la Especialidad de Pediatría Médica U de G.

Revisores

Guillermo Hideo Wakida Kusunoki
Daniela Fernández-Pellón Fernández
José Antonio Ortega Martell
José Santos Lozano Sáenz
Sara Elva Espinosa Padilla
Elías Medina Segura
Yair Humberto González Tuyub
Alejandra Macías Weinmann
Valente Armando Maldonado Ríos
Carlos Macouzet Sánchez
José Luis Gálvez Romero
Francisco Valle Rodríguez

Agradecimientos

El libro de *Alergia alimentaria: de la teoría a la práctica* pretende ser un texto de consulta sencilla para el médico en formación, de primer contacto o especialista en alergia. Este recurso bibliográfico se complementa con un curso virtual, que echando mano de las tecnologías de la información y la comunicación ayudará al médico a construir y afinar su conocimiento acerca de los temas. El viaje a través de estas páginas nos lleva desde lo básico hasta lo complejo de cada enfermedad, su abordaje diagnóstico y terapéutico en el que participan diferentes disciplinas, reconociendo al paciente como un ser integral.

Quiero agradecer especialmente a los editores y cada uno de los autores y revisores, expertos en los distintos temas, que al participar en la elaboración de los diferentes capítulos invirtieron su tiempo y esfuerzo en crear material de alta calidad.

Al Colegio Mexicano de Pediatras Especialistas en Inmunología Clínica y Alergia (COMPEDIA), encabezado por el Dr. Guillermo Hideo Wakida Kuzunoki, que acorde con su visión de promover la educación médica continua favorece y prioriza la realización de estos proyectos para la divulgación de conocimientos médicos que mejoren el desempeño profesional e impactan positivamente la salud de los pacientes y su familia.

A mi red de apoyo personal, especialmente a mi madre, por su apoyo y aliento siempre y en todas las etapas de la realización de este libro.

La única razón de este texto es mejorar la calidad de vida de aquéllos que padecen estas enfermedades y cuentan con nosotros para recuperar su salud.

Dra. Daniela Rivero Yeverino

Prólogo

Esta obra forma parte del proyecto para la difusión del conocimiento sobre alergia a alimentos, padecimiento que ha visto en los últimos años un incremento en su incidencia nacional. Para la mesa directiva 2022-2023 del Colegio Mexicano de Pediatras Especialistas en Inmunología Clínica y Alergia, la educación médica continua y la investigación son objetivos prioritarios.

Este libro reúne los elementos que se requieren para el éxito educativo: 1) presenta un estilo sencillo, con herramientas didácticas, que permiten un fácil aprendizaje; 2) autores expertos en cada uno de los temas expuestos; 3) una revisión y edición exhaustiva por la Dra. Daniela Rivero Yeverino, quien tiene una maestría en educación, la Dra. Elisa Ortega Jordá Rodríguez y la Dra. Rosa Elena Huerta Hernández quien se ha convertido con el paso de los años en nuestra experta en el tema de alergia a la proteína de la leche de vaca; y 4) presenta al final de cada capítulo una autoevaluación, que permitirá medir objetivamente el aprendizaje logrado.

El material de esta obra llena un vacío en la literatura médica nacional, que permitirá mejorar la atención médica integral de nuestros pacientes por los diferentes profesionales de la salud. Será de utilidad para estudiantes de medicina, alergólogos, inmunólogos, pediatras, médicos generales, nutriólogos, gastroenterólogos, y para todo profesional de la salud involucrado en el diagnóstico y tratamiento de este padecimiento.

Finalmente, me permito felicitar y agradecer a COMPEDIA y a todos los autores que han participado en la elaboración de este material, además de compartir los conocimientos actualizados escritos tan brillantemente en cada capítulo.

¡Enhorabuena por este logro!

Dr. Guillermo Hideo Wakida Kuzunoki
Presidente de COMPEDIA 2022-2023.

Alergia a alimentos en Latinoamérica y México: prevalencia y factores asociados

Martín Bedolla Barajas, Jaime Morales Romero,
Tonatiuh Ramsés Bedolla Pulido,
Daniela Rivero Yeverino

Mensajes clave

- En Latinoamérica y México la prevalencia de alergia a alimentos mediada por la inmunoglobulina E (IgE) en niños va desde 0.4 hasta 8% y en adultos desde 8 hasta 17%.
- Los alimentos más frecuentemente relacionados con la alergia a alimentos en niños fueron la leche y el camarón; por su parte, en los adultos sobresalieron las frutas, vegetales y el camarón.
- La variación en la prevalencia de la alergia alimentaria está en función de la región geográfica, los hábitos de alimentación, la disponibilidad de los alimentos, la frecuencia de sensibilización alérgica a aeroalérgenos, así como los métodos y definiciones que son utilizados para estimarla.

www.medigraphic.org.mx

Desde hace muchos años el mundo ha experimentado un incremento sustancial en la prevalencia de las enfermedades alérgicas; aún hoy en día, diversas regiones han visto modificaciones al alza en la frecuencia del asma, la rinitis alérgica y la dermatitis atópica, un suceso que ha sido denominado como la “primera ola” de las enfermedades alérgicas. De manera reciente, algunos países han empezado a experimentar una “segunda ola”, pero que ahora está dominada por un incremento en la prevalencia de la alergia a los alimentos (AA). Hasta el momento, en Latinoamérica no existe evidencia de tal suceso, la mayoría de los estudios existentes han evaluado la prevalencia y no la tendencia de la AA.

Esta revisión tiene como objetivo poner en perspectiva la evidencia disponible relacionada principalmente con la AA mediada por la IgE, específicamente aquella que se ha generado en los países que conforman Latinoamérica, con mayor énfasis en México, durante los 15 años previos; sobre todo centrada en la prevalencia y en los factores de riesgo asociados con dicho suceso en aquellos estudios que así lo hayan hecho.

Abordaje metodológico

En la presente revisión se hizo una búsqueda de los artículos de investigación original publicados en la base de datos de la National Library of Medicine (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>) durante los últimos 15 años, utilizando palabras clave como “food hypersensitivity”, “oral allergy syndrome”, “cow’s milk protein allergy”, “seafood allergy”, “peanut allergy”, “prevalence”, “children”, “adult”, “asthma” y “allergic rhinitis”.

Se aplicaron los siguientes criterios de exclusión: estudios realizados en población diferente de Latinoamérica, publicados en idioma diferente al inglés o español, artículos de revisión o fuentes secundarias y aquellos en los cuales no pudo recuperarse su versión en texto completo. Los estudios fueron clasificados con base en su país de origen, diseño, características de la población de estudio, prevalencia del problema estudiado y factores asociados.

Prevalencia de alergia alimentaria en Latinoamérica

Un primer estudio realizado en Colombia, el cual incluyó a más de 3,000 sujetos con edades de uno a 83 años, mostró que la prevalen-

cia autorreportada de AA fue desde 10.1 hasta 17.5%; los jóvenes de 17 a 24 años fueron el grupo etario mayormente afectado, seguido por el grupo de 33 a 40 años; y las mujeres expresaron mayor prevalencia de AA que los hombres (16.4 vs 12.8%, $p < 0.05$); en cuanto a los síntomas, predominaron las molestias cutáneas (61%) y los síntomas gastrointestinales (29%); los principales alimentos involucrados fueron las frutas/vegetales y los mariscos.¹

En México varios estudios han documentado la prevalencia de la AA en diferentes grupos de edad, a través del uso de encuestas que fueron respondidas por los propios participantes. En uno de ellos se analizó a 1,126 adultos con edades de 18 a 50 años; la prevalencia global de hipersensibilidad a alimentos fue de 16.7%; el síndrome de alergia oral (SAO), la urticaria y la anafilaxia fueron los problemas clínicos más frecuentemente relacionados con la AA; las frutas/vegetales y los mariscos fueron los alimentos mayormente implicados; por otra parte, los siguientes factores de riesgo estuvieron relacionados con la alergia a los alimentos: edad de 18 a 24 años e historia de enfermedad alérgica.² En otro estudio realizado en 1,200 estudiantes universitarios, con edad de 18 a 25 años, a través de una encuesta se les interrogó por la presencia de síntomas tras el consumo de alimentos, en este caso, la prevalencia de hipersensibilidad a alimentos fue de 30%; de nueva cuenta, el SAO, la urticaria y los síntomas sistémicos fueron las molestias predominantes y los alimentos responsables fueron frutas/verduras y mariscos; la historia personal de atopia y ser mujer actuaron como factores de riesgo para alergia a alimentos.³ De manera más reciente, la prevalencia de una reacción de AA en 1,992 adolescentes tardíos fue de 7.8%, donde las molestias cutáneas y respiratorias destacaron como las más importantes; en este caso, los alimentos que desencadenaron los síntomas fueron el camarón, la leche de vaca, la nuez y el aguacate; la historia personal y materna de enfermedad alérgica y ser mujer fueron los factores de riesgo relacionados con la alergia a alimentos.⁴

Dado que existe la percepción de que la AA es más prevalente durante la niñez, a continuación se muestran una serie de estudios llevados a cabo en varios países de Latinoamérica en niños; entre ellos destacan los realizados en México, El Salvador, Argentina y Colombia, desarrollados por un grupo de investigadores bajo la misma metodología. El grupo de estudio fueron niños de cinco a 12 años, se utilizaron encuestas y diversas definiciones operacio-

nales de alergia a alimentos. En México la frecuencia de reacciones adversas a alimentos fue de 10%; sin embargo, la prevalencia de reacción alérgica temprana actual fue de 3.5%; las molestias principales fueron dolor abdominal, vómitos y ronchas en el cuerpo; el camarón y los mariscos, las fresas, el chocolate y el huevo fueron los alimentos más frecuentemente responsables de las molestias.⁵ Mientras que en El Salvador la prevalencia de reacciones adversas fue de 15.9%, pero la frecuencia de alergia a alimentos actual fue de 5%; en este caso las molestias cutáneas como ronchas en la piel, edema de labios o facial, así como piel rojiza destacaron por su frecuencia; los alimentos responsables de los síntomas fueron leche, camarón y cacahuete.⁶ Por otro lado, la prevalencia de reacciones adversas asociadas a alimentos en niños argentinos fue de 10.2% y de alergia a alimentos actual fue de 1.4%; el chocolate, los chiles, las nueces y el cacahuete fueron los alimentos que principalmente desencadenaron los síntomas.⁷ Más recientemente en Colombia, la prevalencia de reacciones adversas en niños fue de 12.8% y la frecuencia de alergia a alimentos actual fue de 3.3%; al igual que los niños en El Salvador, los síntomas más frecuentes fueron las molestias cutáneas y los alimentos responsables fueron leche, frutas y carnes rojas.⁸

En Chile, los padres de casi 500 niños con edad de cinco a 15 años contestaron dos cuestionarios estructurados; el primero tenía como objetivo identificar reacciones adversas después del consumo de alimentos; el segundo ahondó en relación a la probabilidad de que estas molestias fueran de origen alérgico; de esta manera, la prevalencia percibida de alergia fue de 13.0% y de probable alergia de 5.5%; las nueces, el cacahuete y el huevo fueron los alimentos identificados como responsables de los síntomas como dolor abdominal, ronchas, vómitos y diarrea.⁹

Un estudio único en su tipo fue realizado en Brasil, donde los padres de más de casi 4,000 lactantes y preescolares contestaron una encuesta encaminada a identificar reacciones adversas producidas por alimentos, de esta manera, 23.5 y 17.6%, respectivamente, tuvieron molestias repetitivas después del consumo de alimentos; no obstante, después de una revisión más minuciosa, que consistió en realizar una historia clínica, pruebas cutáneas y pruebas de reto oral, mostró que la prevalencia de alergia a alimentos confirmada fue de 1.9% para el grupo de lactantes y de 0.4% para los preescolares. Los síntomas cutáneos y respiratorios estuvieron entre los más fre-

cuentes; la leche, el huevo y el trigo fueron los principales alimentos desencadenantes de los síntomas.¹⁰

Con respecto a estudios de sensibilización alérgica a alimentos en población seleccionada, tenemos que en un servicio de alergia en Honduras se analizó la información correspondiente a 365 niños; de ellos, 23% estuvo sensibilizado al menos a un alimento. La leche, el huevo y el cacahuete fueron los alimentos más frecuentemente identificados.¹¹ En Chile, una investigación con 282 pacientes con alergia a alimentos, determinada por la historia clínica y una prueba cutánea o de IgE específica positiva a alimentos, mostró que la leche de vaca, el huevo, el cacahuete y la nuez fueron los alimentos más implicados en los síntomas de los pacientes; sobre todo cuando se trataba de niños menores de 12 años.¹²

Por su parte en México, el análisis de los datos correspondientes a 1,971 niños con alergia a alimentos detectada por médicos alergólogos dejó ver que los principales alimentos responsables de los síntomas fueron la leche de vaca, las frutas, el huevo y los cereales; las molestias más frecuentes fueron las cutáneas, seguidas de las molestias nasales y las gastrointestinales.¹³ En población adulta con enfermedades alérgicas, la frecuencia de sensibilización alérgica a alimentos mostró que 37% de los pacientes estuvieron sensibilizados al menos a uno de los alimentos probados; la soya, la almendra, el camarón y el cacahuete fueron los alimentos que mayormente sensibilizaron a los pacientes.¹⁴ En otro estudio se analizó el patrón de sensibilización alérgica a alimentos en 1,795 registros de individuos en un laboratorio especializado; donde la leche, el trigo y el cacahuete fueron los alimentos más prevalentes. La leche sobresalió en el grupo de niños menores a dos años, mientras que en el grupo de seis a 17 años fue el cacahuete, las almendras y el trigo, y en los adultos fue la manzana. Notoriamente, no se observó diferencia en la frecuencia de resultados positivos de acuerdo con el sexo.¹⁵ En la **Tabla 1** se resumen los trabajos encontrados sobre la prevalencia de alergia alimentaria.

Síndrome de alergia oral (SAO)

El síndrome de alergia oral, se define como la presencia de síntomas en la cavidad oral (prurito leve, hormigueo y/o angioedema en los labios, el paladar, la lengua o la orofaringe), y con menor frecuencia sistémicos, tras el consumo de alimentos. Se caracteriza principalmente

Tabla 1: Prevalencia de la alergia alimentaria en Latinoamérica.

Autor (año)	País	Diseño	Tamaño muestral o población de estudio	Alimentos involucrados	Prevalencia	Factores asociados involucrados
Marrugo, et al (2008) ¹	Colombia	Transversal. Muestreo aleatorio	3,099 sujetos de 1 a 83 años	Frutas/vegetales, mariscos y carnes, principalmente	Prevalencia de alergia alimentaria: 14.9% Mujeres: 16.4% Hombres: 12.8%	Enfermedades atópicas y el sexo (mujer)
Bedolla-Barajas, et al (2014) ²	México	Transversal. Muestreo aleatorio estratificado por edad, sexo y lugar de residencia	1,126 adultos de 18 a 50 años	Frutas/vegetales, mariscos principalmente	Hipersensibilidad a alimentos: 16.7% Mayor en mujeres (17.5%) que en hombres (15.9%)	Edad e historia de enfermedad alérgica
Puente-Fernández, et al (2016) ³	México	Transversal	1,253 estudiantes universitarios de 18 a 25 años	Frutas/vegetales y mariscos	Hipersensibilidad a alimentos: 30%; más alta en mujeres Probable alergia alimentaria: 5.9%; más alta en mujeres	Historia personal de atopía y el sexo (mujer)
Bedolla-Pulido, et al (2019) ⁴	México	Transversal. Muestreo aleatorio estratificado	1,992 adolescentes tardíos (de 15 a 18 años)	Camarón, leche de vaca, nuez y aguacate	Probable alergia alimentaria: 7.8% Mayor en las mujeres (10.1%) que en los hombres (5.1%)	Antecedente personal y materno de enfermedad alérgica y el sexo (mujer)
Ontiveros, et al (2016) ⁵	México	Transversal con base poblacional. Muestreo a conveniencia	1,049 niños de 5 a 13 años	Camarón y mariscos, fresas, chocolate y huevo, principalmente	Reacciones adversas a alimentos: 10% Alergia a alimentos temprana: 3.5%	Dermatitis atópica y rinitis alérgica
Cabrera-Chávez, et al (2018) ⁶	El Salvador	Encuesta transversal con base poblacional. Muestreo a conveniencia	508 niños en edad escolar	Leche, camarón y cacahuete	Reacciones adversas a alimentos: 15.9% Alergia a alimentos: 5.3%	No se reportaron

Continúa la Tabla 1: Prevalencia de la alergia alimentaria en Latinoamérica.

Autor (año)	País	Diseño	Tamaño muestral o población de estudio	Alimentos involucrados	Prevalencia	Factores asociados involucrados
Arámburo-Gálvez, et al (2020) ⁷	Argentina	Transversal con base poblacional	1,431 niños en edad escolar de 5 a 14 años	Chocolate, chile, nueces, cacahuete y trigo	Reacciones adversas a alimentos: 10.2% Alergia a alimentos: 1.4%	Antecedentes familiares de enfermedades alérgicas o tener una enfermedad alérgica diferente de la alergia a los alimentos
Beltrán-Cárdenas, et al (2021) ⁸	Colombia	Encuesta transversal con base poblacional	969 niños en edad escolar de 5 a 12 años	Leche, frutas y carnes rojas	Reacciones adversas a alimentos: 12.8% Alergia a alimentos actual: 3.3%	No se reportaron
Hoyos-Bachiloglu, et al (2014) ⁹	Chile	Encuesta transversal con base poblacional. Muestreo a conveniencia	455 niños de 5 a 15 años	Nueces, cacahuete y huevo	Alergia percibida a alimentos: 13.0% Probable alergia a alimentos: 5.5%	Asma y dermatitis atópica
Goncalves, et al (2016) ¹⁰	Brasil	Estudio transversal en dos fases. 1: Encuesta. 2: Entrevista clínica, examen físico, pruebas cutáneas o prueba de reto oral	3,897 lactantes o preescolares	Leche, huevo y trigo	Reacciones adversas a alimentos: 23.5% en lactantes y 17.6% en preescolares Alergia a alimentos confirmada: 1.9% en lactantes y 0.4% en preescolares	No se reportaron
González-González, et al (2018) ¹¹	Honduras	Estudio transversal retrolectivo a partir de los registros del Servicio de Alergia de un hospital	365 niños de 1 a 18 años con enfermedades alérgicas	Leche, huevo y cacahuete	Sensibilización a al menos un alérgeno alimentario: 23%	No se reportaron

Continúa la Tabla 1: Prevalencia de la alergia alimentaria en Latinoamérica.

Autor (año)	País	Diseño	Tamaño muestral o población de estudio	Alimentos involucrados	Prevalencia	Factores asociados involucrados
Feuerhake, et al (2018) ¹²	Chile	Revisión retrospectiva de expedientes clínicos de pacientes con alergia alimentaria mediada por la IgE	282 pacientes con alergia a alimentos	Leche, huevo, cacahuete y nuez	No aplica	No se reportaron
Medina-Hernández, et al (2015) ¹³	México	Estudio transversal realizado en consultorios médicos de los estados de la República Mexicana	1,971 niños con alergia a alimentos	Leche, frutas, huevo, cereales	No aplica	No se reportaron
Bedolla-Barajas, et al (2017) ¹⁴	México	Transversal. Búsqueda retrolectiva de expedientes clínicos	258 pacientes con enfermedades alérgicas \geq 16 años	Soya, almendra, camarón y cacahuete	Prevalencia de sensibilización a alimentos en personas con enfermedades alérgicas (37.2%)	Sensibilización a epitelio de gato y el tener 5 o más pruebas cutáneas positivas
Ruiz-Segura, et al (2020) ¹⁵	México	Estudio transversal. Revisión de registros de un laboratorio especializado	Se revisaron 1,795 registros de pacientes con sospecha de alergia alimentaria	Leche, trigo y cacahuete	Positividad (IgE \geq 0.35 kUA/L) a por lo menos un alimento fue de 24%	La leche (edad < 2 años) y cacahuete (6 a 17 años) predominaron

por la sensibilización previa a los alérgenos provenientes de los pólenes; por tal motivo, se considera que pertenece predominantemente al grupo de alergia a alimentos clase dos.¹⁶

La prevalencia del SAO en población no seleccionada de Latinoamérica pocas veces ha sido estimada; el primer estudio que ahondó en el problema de la alergia a alimentos fue realizado en

Colombia e incluyó una muestra de niños y adultos superior a las 3,000 personas, en ellos se observó que la presencia de prurito y edema de labios/boca fue de 4.7%; sin embargo, los autores no declararon qué alimentos específicamente producían los síntomas, al parecer fueron las frutas y las verduras los principales responsables.¹ En México, la prevalencia del SAO en adultos de 18 a 50 años fue de 6.2%, los alimentos que con mayor frecuencia produjeron los síntomas fueron el camarón, el durazno, el aguacate, la manzana y el kiwi.² En este mismo país, en una muestra de estudiantes universitarios con edad de 18 a 25 años, la prevalencia de SAO fue de 3.4%, identificando al kiwi, durazno, aguacate, camarón y leche como los alimentos más frecuentemente relacionados.³ Recientemente, en un grupo de adolescentes de 15 a 18 años la prevalencia de SAO fue 4.9%; de nueva cuenta, el camarón figuró como el principal desencadenante de los síntomas, seguido por el aguacate, la leche, el durazno y la manzana.⁴ Por último, varios estudios que utilizaron una misma metodología para estimar la prevalencia de alergia a alimentos en niños de 5 a 13 años no hicieron mención específicamente de la prevalencia del SAO, en su lugar se observó que 6, 7 y 10% de los niños en México, el Salvador y Colombia, respectivamente, manifestaron prurito faríngeo con el consumo de alimentos; no obstante, en ninguno de dichos estudios se declaró cuáles fueron los alimentos involucrados con este síndrome.^{5,6,8}

De nueva cuenta, los estudios que han analizado la frecuencia del SAO, pero ahora en población seleccionada, son escasos. En México, en una muestra de 100 adultos con rinitis alérgica asociada a sensibilización a pólenes, la frecuencia del SAO fue de 13%, los frutos procedentes de la familia de las Rosaceae (durazno, manzana, pera y almendra) fueron los principales alimentos causales; notoriamente una gran proporción de estos pacientes estuvieron sensibilizados al polen del aliso o del encino.¹⁷ En un hospital de tercer nivel ubicado en la Ciudad de México, se analizaron los datos correspondientes a 44 pacientes con SAO, en ellos se identificaron la manzana, el durazno, el plátano y el camarón como los principales alimentos responsables de los síntomas.¹⁸ Algunos estudios en niños mostraron que la frecuencia de esta patología y asma o rinitis alérgica fue de 8.8 y 9.1%, respectivamente; la piña, el durazno y el aguacate fueron los principales alimentos culpables, el polen del encino mostró una fuerte asociación con la prevalencia del SAO. En otro estudio que incluyó a 538 niños con enfermedades alérgicas, 5.3% de ellos tuvieron

SAO, principalmente producido por manzana, durazno y plátano.^{19,20} En adultos mexicanos con polinosis nasal y SAO se observó que la frecuencia de manifestaciones sistémicas como prurito corporal fue de 16.7% de los casos, sibilancias en 6.7% y ronchas en 3.3%; entre las molestias extraorales sobresalieron el rash perioral y el prurito nasal y/u ótico.¹⁷

Uno de los mejores esfuerzos encaminados a conocer el perfil clínico de los pacientes con alergia a alimentos en todo un país fue realizado en México, éste incluyó una muestra de niños con diagnóstico de alergia a alimentos realizado por médicos alergólogos, se mostró que la prevalencia del SAO fue de 18%, los principales alimentos implicados fueron la leche de vaca, el huevo, las carnes rojas, el pollo y el pescado.¹³

Una explicación a este suceso puede ser encontrada en una propuesta reciente que se hizo en relación a la clasificación del SAO, que toma como base los alimentos que lo producen; se ha observado que existen pacientes con síntomas únicamente producidos por alimentos de origen vegetal (fenotipo I), en contraparte, existe otro grupo que los relaciona al consumo de alimentos de origen vegetal y animal (fenotipo II); este segundo grupo es el que tendría mayor posibilidad de evolucionar a síntomas sistémicos o anafilaxia.²¹

A diferencia de otras enfermedades alérgicas como asma, rinitis alérgica o dermatitis atópica, en el SAO no se han documentado variaciones dependientes del sexo; de igual manera, la historia familiar de enfermedades alérgicas no está asociada con la prevalencia del SAO.^{17,19,21} Por su parte, al menos en el grupo de los adolescentes, la alergia al polen o al látex actúan como factores independientes fuertemente relacionados con este síndrome.²² En la **Tabla 2** se resumen los trabajos encontrados sobre la prevalencia de esta enfermedad.

Anafilaxia por alimentos

La anafilaxia se define como una reacción sistémica grave, aguda y potencialmente fatal, que de manera habitual compromete a más de un órgano y/o sistema.²³ Los principales agentes desencadenantes son dependientes de la edad y el área geográfica; los alimentos, el veneno procedente de los insectos y los medicamentos están entre ellos.

Tabla 2: Prevalencia del síndrome de alergia oral en Latinoamérica.

Autor (año)	País	Diseño	Tamaño muestral o población de estudio	Alimentos involucrados	Prevalencia
Marrugo, et al (2008) ¹	Colombia	Transversal. Muestreo aleatorio	3,099 sujetos de 1 a 83 años	No referido	4.7% (prurito y edema de labios/boca)
Bedolla-Barajas, et al (2014) ²	México	Transversal	1,126 adultos de 18 a 50 años	Camarón, durazno, aguacate, manzana y kiwi	SAO: 6.2%
Puente-Fernández, et al (2016) ³	México	Transversal	1,253 estudiantes universitarios de 18 a 25 años	Kiwi, durazno, aguacate, camarón y leche	SAO: 3.4%
Bedolla-Pulido, et al (2019) ⁴	México	Transversal	1,992 adolescentes tardíos (de 15 a 18 años)	Camarón, aguacate, leche, durazno y manzana	SAO: 4.9%
Bedolla-Barajas, et al (2013) ¹⁷	México	Transversal	100 adultos con rinitis alérgica asociada a la sensibilización a pólenes	Durazno, manzana, pera y almendra	SAO: 13%
Bedolla-Barajas, et al (2017) ¹⁹	México	Transversal	267 niños con enfermedades alérgicas de 6 a 15 años	Piña, durazno y aguacate	SAO general: 8.9% Niños con RA: 8.8% Niños con asma: 9.1%
Azamar-Jácome, et al (2017) ²⁰	México	Transversal	538 niños de 6 a 18 años con enfermedades alérgicas	Manzana, durazno y plátano	SAO: 5.3%
Medina-Hernández, et al (2015) ¹³	México	Estudio transversal realizado en consultorios médicos de los estados de la República Mexicana	1,971 niños con diagnóstico de alergia a alimentos	Leche de vaca, huevo, carnes rojas, pollo y pescado	SAO: 18%

SAO = síndrome de alergia oral; RA = rinitis alérgica.

A nivel mundial existe escasas de información relacionada con la epidemiología de la anafilaxia y Latinoamérica y México no escapan a dicho suceso; las dificultades existentes para definir con claridad una reacción anafiláctica contribuyen con esta falta de información.

Estudios poblacionales realizados en México que han analizado su prevalencia asociada al consumo de alimentos muestran variaciones dependientes de la edad. En adultos jóvenes la prevalencia fue de 1.3% y los principales alimentos que la provocaron fueron los camarones, el pescado y el cacahuete.² Mientras que en adolescentes tardíos su frecuencia fue de 1.4% con los cacahuates, los duraznos y las nueces como los principales agentes que la desencadenaron.⁴ En otro estudio que comprendió a 1,200 estudiantes universitarios, 0.9% de ellos informaron de síntomas compatibles con una reacción anafiláctica, el camarón, los lácteos y las almejas resultaron ser los principales alimentos que la producían.³

Estudios realizados con niños de diversos países de Latinoamérica, y que utilizaron encuestas para identificar reacciones anafilácticas dependientes de alimentos, informaron de una prevalencia de este tipo de reacciones con cifras que fueron de 0.8 a 2.5%; la cifra más alta y más baja se observó en los niños de El Salvador y Argentina, respectivamente.⁶⁻⁸

En Colombia, al analizar la información de más de 3,000 sujetos, solamente uno de ellos tuvo datos francos de anafilaxia; sin embargo, hubo otros 24 casos que tuvieron síntomas respiratorios como sibilancias, disnea, tos y opresión faríngea después del consumo de alimentos y que no fueron catalogados como una reacción anafiláctica; de nueva cuenta, tampoco en este estudio se mencionan los alimentos responsables de los síntomas.¹ Los padres de niños mexicanos con alergia a alimentos declararon que 5% de ellos tuvieron síntomas compatibles con una reacción anafiláctica.¹³ Finalmente, en Chile, los padres de 455 niños no informaron de reacciones anafilácticas por alimentos; no obstante, cuando se analizó detalladamente los síntomas, 12 (2.6%) de ellos cumplían con los criterios para definir una reacción anafiláctica.⁹ En la **Tabla 3** se resumen los trabajos encontrados sobre la prevalencia de anafilaxia por alimentos.

Anafilaxia inducida por el ejercicio dependiente de alimentos

De manera reciente, un grupo de reacciones alérgicas que ha llamado poderosamente la atención corresponde a aquellos sujetos que

Tabla 3: Prevalencia de anafilaxia por alimentos en Latinoamérica.

Autor (año)	País	Diseño	Tamaño muestral o población de estudio	Alimentos involucrados	Prevalencia
Bedolla-Barajas, et al (2014) ²	México	Transversal. Muestreo aleatorio estratificado por edad, sexo y lugar de residencia	1,126 adultos de 18 a 50 años	Camarones, pescado y cacahuete	Anafilaxia por alimentos: 1.3%
Bedolla-Pulido, et al (2019) ⁴	México	Transversal. Muestreo aleatorio estratificado	1,992 adolescentes tardíos (de 15 a 18 años)	Cacahuates, duraznos y nueces	Anafilaxia por alimentos: 1.4%
Puente-Fernández, et al (2016) ³	México	Transversal	1,253 estudiantes universitarios de 18 a 25 años	Camarón, lácteos y frutas	Anafilaxia por alimentos: 0.9% (síntomas compatibles)
Ontiveros, et al (2016) ⁵	México	Transversal con base poblacional. Muestreo a conveniencia	1,049 niños de 5 a 13 años	Camarón, leche, chocolate, fresa, huevo, chile y nuez	Anafilaxia por alimentos: 13 niños de 1,049 (1.2%)
Cabrera-Chávez, et al (2018) ⁶	El Salvador	Encuesta transversal con base poblacional. Muestreo a conveniencia	508 niños en edad escolar	No referido específicamente para ADA	Reacciones anafilácticas dependiente de alimentos: 13 niños de 508 (2.5%)
Arámburo-Gálvez, et al (2020) ⁷	Argentina	Transversal con base poblacional	1,431 niños en edad escolar de 5 a 14 años	No referido específicamente para ADA	Reacciones anafilácticas dependientes de alimentos: 0.8%
Beltrán-Cárdenas, et al (2021) ⁸	Colombia	Encuesta transversal con base poblacional	969 niños en edad escolar de 5 a 12 años	No referido específicamente para ADA	Anafilaxia dependiente de alimentos: 1.85%. Más alta en el grupo de 9 a 12 años que en el grupo de 4 a 8 años

Continúa la Tabla 3: Prevalencia de anafilaxia por alimentos en Latinoamérica.

Autor (año)	País	Diseño	Tamaño muestral o población de estudio	Alimentos involucrados	Prevalencia
Marrugo, et al (2008) ¹	Colombia	Transversal. Muestreo aleatorio	3,099 sujetos de 1 a 83 años	No referido específicamente para ADA	Uno y 24 sujetos de 3,099 presentaron datos francos de anafilaxia o compatibles, respectivamente. En 461 sujetos con alergia alimentaria el único caso franco de anafilaxia correspondió a 0.2%
Medina-Hernández, et al (2015) ¹³	México	Estudio transversal realizado en consultorios médicos de los estados de la República Mexicana	1,971 niños con alergia a alimentos	Alimentos reportados: frutas, mariscos, frutos secos y pescado, principalmente	Síntomas compatibles con una reacción anafiláctica: 5%
Hoyos-Bachiloglu, et al (2014) ⁹	Chile	Encuesta transversal con base poblacional. Muestreo a conveniencia	455 niños de 5 a 15 años	No referido específicamente para ADA	0 reportes de reacciones anafilácticas. 12 casos de 455 niños presentaron síntomas compatibles: 2.6%

ADA = anafilaxia dependiente de alimentos.

manifiestan una reacción anafiláctica dependiente de alimentos y que está inducida por un cofactor, éste se define como las circunstancias relacionadas con el paciente o externas asociadas a una reacción alérgica más grave; entre los principales cofactores sobresalen el ejercicio, las infecciones, los medicamentos o el uso de alcohol.²⁴ En ese sentido, en Latinoamérica la información relacionada con la anafilaxia inducida por el ejercicio dependiente de los alimentos es

prácticamente nula; hasta la fecha sólo se cuenta con un cuestionario validado que tendrá como objetivo principal contribuir a estimar la prevalencia de la anafilaxia inducida por el ejercicio dependiente de los alimentos en población Latinoamericana, por lo que habrá que esperar un tiempo a que se generen los primeros resultados obtenidos con esta herramienta.²⁵

Asma y alergia a alimentos

Desde hace muchos años se ha cuestionado si los alimentos son capaces de desencadenar o no síntomas de asma. En este aspecto, la experiencia generada en nuestra región es muy limitada.

En un estudio realizado en México con 257 pacientes adultos con asma y/o rinitis alérgica, la frecuencia de alergia a alimentos fue de 17.5%; los principales alimentos identificados como causa de los síntomas fueron soya, camarón, almendra, manzana y aguacate; sin embargo, en el grupo de pacientes con asma, ninguno de ellos vio agravado sus síntomas tras el consumo de alguno de los alimentos investigados.⁴

Alergia a las proteínas de la leche de vaca

La leche de vaca y sus productos están entre los alimentos que más se consumen a nivel mundial, pues son una fuente importante de nutrientes; no obstante, en algunas personas es causa de diversos problemas de salud. La alergia a las proteínas de la leche de vaca (APLV) es más frecuente en niños, pero también es un problema en la población adulta con dimensiones similares a las observadas durante la niñez.

Estudios realizados en población no seleccionada en Latinoamérica han informado que el consumo de la leche de vaca representa un problema. En niños de seis a 12 años la prevalencia de APLV va de 1.4 a 2.0%,⁵⁻⁸ en niños brasileños menores de cinco años fue de 0.09%¹⁰ y en los niños chilenos de cinco a 15 años, de 0.4%.⁹ En adolescentes tardíos en México, la prevalencia de APLV fue de 1.0% y los síntomas principales fueron el SAO y la urticaria.⁴ Por su parte en población adulta, de 18 a 50 años, la leche de vaca fue la responsable de 1.5% de las reacciones adversas y de 2.5% en estudiantes universitarios, donde las manifestaciones principales fueron urticaria y luego anafilaxia.^{2,26}

En población seleccionada de un servicio de alergología en Colombia, la frecuencia de sensibilización alérgica a la leche fue de 6.1%; sin embargo, no se describió si la edad actuó como un factor asociado, pues en este estudio se incluyeron sujetos de uno a 93 años.²⁷ En un grupo de niños argentinos menores de 18 años con alergia a alimentos, la leche fue el principal alimento responsable de los síntomas (68%), con un franco predominio en los niños menores de dos años.²

En un estudio de cohorte realizado en Argentina con más de 14,000 recién nacidos, y que fueron seguidos hasta el año, 116 de ellos (0.8%) cumplieron con alguna de las definiciones para APLV.²⁹ Por su parte, en Chile, un estudio conformado por dos cohortes, una con niños de nivel socioeconómico alto y otra de nivel socioeconómico bajo mostró que la prevalencia global fue de 5.2%; no obstante, cuando ésta fue categorizada de acuerdo con el nivel socioeconómico, la prevalencia en el grupo de ingresos altos fue mayor (9.2%) comparada con el de ingresos bajos (1.5%).³⁰ En México se observó que el uso de antibióticos durante la etapa gestacional y la lactancia materna corta son dos factores de riesgo para la APLV.³¹ En la **Tabla 4** se resumen los trabajos encontrados sobre la prevalencia de esta enfermedad.

Alergia al cacahuete

En países desarrollados la alergia al cacahuete representa uno de los principales problemas de salud derivado de la carga producida por la enfermedad y sus posibles consecuencias. En Latinoamérica y en México la prevalencia de alergia al cacahuete es un tema que recientemente ha sido analizado. Estudios realizados en población adulta mexicana muestran que la prevalencia de alergia al cacahuete es de 0.6% y principalmente está asociada al síndrome de alergia oral o a la anafilaxia; en este mismo país, 0.2% de los estudiantes universitarios manifestaron ser alérgicos al cacahuete.^{2,32} En contraparte, en Colombia el cacahuete no figuró entre los alimentos responsables de una reacción alérgica.¹ El grupo con mayor evidencia de esta alergia es el de los niños; la prevalencia en Argentina, Colombia, El Salvador y México fue de 0.1, 0.3, 1.0 y 0.3%, respectivamente.⁵⁻⁸ En Brasil, los padres de los niños menores a cinco años informaron que 0.3% de sus hijos eran alérgicos al cacahuete.¹⁰ De nueva cuenta en México, la prevalencia en niños escolares fue de

Tabla 4: Prevalencia de alergia a las proteínas de la leche de vaca en Latinoamérica.

Autor (año)	País	Diseño	Tamaño muestral o población de estudio	Alimentos involucrados	Prevalencia
Ontiveros, et al (2016) ⁵	México	Transversal con base poblacional. Muestreo a conveniencia	1,049 niños de 5 a 13 años	Leche de vaca	21 de 1,049 niños (2%)
Cabrera-Chávez, et al (2018) ⁶	El Salvador	Encuesta transversal con base poblacional. Muestreo a conveniencia	508 niños en edad escolar	Leche de vaca	9 de 508 niños (1.7%)
Arámburo-Gálvez, et al (2020) ⁷	Argentina	Transversal con base poblacional	1,431 niños en edad escolar de 5 a 14 años	Leche de vaca	1 de 1,431 niños (0.07%)
Beltrán-Cárdenas, et al (2021) ⁸	Colombia	Encuesta transversal con base poblacional	969 niños en edad escolar de 5 a 12 años	Leche de vaca	14 de 969 niños (1.44%)
Goncalves, et al (2016) ¹⁰	Brasil	Estudio transversal en dos fases. 1: Encuesta. 2: Entrevista clínica, examen físico, pruebas cutáneas o prueba de reto oral	3,897 lactantes o preescolares	Leche de vaca	0.09% (en preescolares)
Hoyos-Bachiloglu, et al (2014) ⁹	Chile	Encuesta transversal con base poblacional. Muestreo a conveniencia	455 niños de 5 a 15 años	Leche de vaca	0.4%
Bedolla-Pulido, et al (2019) ⁴	México	Transversal. Muestreo aleatorio estratificado	1,992 adolescentes tardíos (de 15 a 18 años)	Leche de vaca	1.0%
Bedolla-Barajas, et al (2014) ²	México	Transversal. Muestreo aleatorio estratificado por edad, sexo y residencia	1,126 adultos de 18 a 50 años	Leche de vaca	1.5%

Continúa la Tabla 4: Prevalencia de alergia a las proteínas de la leche de vaca en Latinoamérica.

Autor (año)	País	Diseño	Tamaño muestral o población de estudio	Alimentos involucrados	Prevalencia
Domínguez, et al (2019) ²⁶	México	Transversal	1,200 estudiantes universitarios de 18 a 25 años	Leche de vaca	2.5%
Mopan, et al (2015) ²⁷	Colombia	Retrospectivo	Pacientes con enfermedades alérgicas mediadas por la IgE de 1 a 93 años	Leche de vaca	27 casos en 441 sujetos (6.1%)
Petritz, et al (2020) ²⁸	Argentina	Transversal	Población menor de 18 años con alergia a alimentos	Leche de vaca	Prevalencia no reportada. La leche de vaca fue responsable de 68% de los síntomas. Predominio en < 2 años
Feuerhake, et al (2018) ²⁹	Chile	Revisión retrospectiva de expedientes clínicos de pacientes con alergia alimentaria mediada por la IgE	282 pacientes con alergia a alimentos	Leche de vaca	Prevalencia no reportada. La leche de vaca fue responsable de 25% de los síntomas
Mehaudy, et al (2018) ³⁰	Argentina	Cohorte retrospectiva	14,710 recién nacidos con seguimiento hasta el año	Leche de vaca	0.8%
Arancibia, et al (2020) ³⁰	Chile	Cohorte prospectiva	Dos cohortes de niños con nivel socioeconómico alto (n = 184) o bajo (n = 199)	Leche de vaca	Prevalencia general: 5.2%. Según el ingreso económico: alto: 9.2%; bajo: 1.5%
Toro Monjaraz, et al (2015) ³¹	México	Transversal comparativo	101 niños con alergia a la proteína de la leche de vaca vs 90 niños sin alergias (grupo control)	Leche de vaca	No aplica el reporte de prevalencia. Factores asociados: uso de antibióticos durante la gestación y un periodo corto de lactancia

1.8%; en este mismo estudio llamó la atención que 1.9% de los niños tuvieron reacciones adversas después de haberlo consumido por primera vez.³³

En población seleccionada de niños que acudieron a consulta médica a un hospital de Argentina, la prevalencia de alergia al cacahuete varió de acuerdo con la edad, ésta fue de 1, 10, 5 y 23% para el grupo de dos o menos años, 3 a 5 años, 6 a 11 años y 12 a 17 años, respectivamente.²⁸ En niños mexicanos con enfermedades alérgicas, la frecuencia de sensibilización alérgica al cacahuete fue de 7.2%; sin embargo, después de una prueba de reto oral la frecuencia fue de 2%.³⁴ En Honduras 4.9% de los niños que acudieron a recibir atención médica en un servicio de alergología estuvieron sensibilizados al cacahuete; tras una prueba de reto oral esta cifra disminuyó a 0.8%.¹¹ Hallazgos similares fueron observados en adultos mexicanos, la frecuencia de sensibilización alérgica al cacahuete fue de 7.0% y la alergia corroborada con una prueba positiva al cacahuete con síntomas después de su consumo fue de 2.7%.³⁵

Entre los factores de riesgo que han sido esgrimidos para explicar las reacciones alérgicas al cacahuete en niños de Latinoamérica están la historia personal de dermatitis atópica³³ y consumo tardío de cacahuete por primera vez.³⁴ Mientras que en adultos la historia personal de asma fue el principal factor asociado con la alergia al cacahuete³⁶ y la historia de sensibilización alérgica al polen fue el principal factor relacionado con anafilaxia producida por el cacahuete.³⁷ En la **Tabla 5** se resumen los trabajos encontrados sobre la prevalencia de la alergia al cacahuete.

Alergia al huevo de gallina

Al igual que la leche de vaca, el huevo de gallina está entre los alimentos de mayor consumo a nivel mundial, debido a su alto contenido proteico y su introducción temprana en la dieta, lo convierten en uno de los alimentos que con mayor frecuencia producen reacciones alérgicas.

Los estudios poblacionales que han determinado la prevalencia de alergia al huevo de gallina han dejado ver que dicho problema es mayor en niños que en adultos. En los primeros ha sido estimada que va desde 0.1 hasta 0.4%,⁵⁻⁸ en cambio en los segundos, el huevo no figuró como causa de alergia a alimentos.^{2,3}

Tabla 5: Prevalencia de alergia al cacahuete en Latinoamérica.

Autor (año)	País	Diseño	Tamaño muestral o población de estudio	Alimentos involucrados	Prevalencia
Bedolla-Barajas, et al (2014) ²	México	Transversal. Muestreo aleatorio estratificado por edad, sexo y lugar de residencia	1,126 adultos de 18 a 50 años	Cacahuete	Hipersensibilidad: 0.6%
Domínguez, et al (2018) ¹²	México	Transversal	1,200 estudiantes universitarios de 18 a 25 años	Cacahuete	0.2%
Ontiveros, et al (2016) ³	México	Transversal con base poblacional. Muestreo a conveniencia	1,049 niños de 5 a 13 años	Cacahuete	0.3%
Cabrera-Chávez, et al (2018) ⁶	El Salvador	Encuesta transversal con base poblacional. Muestreo a conveniencia	508 niños en edad escolar	Cacahuete	1.0%
Arámburo-Gálvez, et al (2020) ⁷	Argentina	Transversal con base poblacional	1,431 niños en edad escolar de 5 a 14 años	Cacahuete	0.1%
Beltrán-Cárdenas, et al (2021) ⁸	Colombia	Encuesta transversal con base poblacional	969 niños en edad escolar de 5 a 12 años	Cacahuete	0.3%
Goncalves, et al (2016) ¹⁰	Brasil	Estudio transversal en dos fases. 1: Encuesta. 2: Entrevista clínica, examen físico, pruebas cutáneas o prueba de reto oral	3,897 lactantes o preescolares	Cacahuete	0.3% en infantes

Continúa la Tabla 5: Prevalencia de alergia al cacahuete en Latinoamérica.

Autor (año)	País	Diseño	Tamaño muestral o población de estudio	Alimentos involucrados	Prevalencia
Bedolla-Barajas, et al (2017) ³³	México	Transversal	756 niños de 6 a 7 años	Cacahuete	1.8%
Petritz, et al (2020) ³⁸	Argentina	Transversal	Población menor de 18 años con alergia a alimentos	Cacahuete	De 1% (≤ 2 años) a 23% (12 a 17 años)
Bedolla-Barajas, et al (2016) ³⁴	México	Transversal en cuatro fases. 1: Identificación de RA, asma o DA. 2: Detección de sensibilización a aeroalérgenos. 3: Aplicación de cuestionario. 4: Prueba de reto oral	Niños con enfermedades alérgicas	Cacahuete	De 2.1% (después de una prueba de reto oral)
Hernández-Colín, et al (2019) ³⁵	México	Transversal	257 adultos (≥ 16 años) con asma o rinitis alérgica	Cacahuete	Sensibilización alérgica: 7.0% Corroborada por prueba positiva: 2.7%
Bedolla-Barajas, et al (2015) ³⁶	México	Transversal. Muestreo aleatorio estratificado	1,126 sujetos adultos de 18 a 50 años	Cacahuete	0.6% Factores asociados: asma
Morales-Romero, et al (2019) ³⁷	México	Transversal. Muestreo aleatorio estratificado	1,992 adolescentes tardíos (de 15 a 18 años)	Cacahuete	Prevalencia de anafilaxia producida por cacahuete: 0.9% Factor asociado: historia personal de alergia al polen

RA = rinitis alérgica, DA = dermatitis atópica.

En Colombia, la frecuencia de sensibilización alérgica a las proteínas del huevo en pacientes con enfermedades alérgicas fue de 4.5%; notoriamente en este estudio se logró identificar sensibilización alérgica a las proteínas Gal d1 (2.4%) y Gal d2 (2.1%).²⁷ En niños hondureños con enfermedades alérgicas, la frecuencia de sensibilización alérgica al huevo fue de 6.9%; la prevalencia confirmada por una prueba de reto oral positiva fue de 5.2%.¹¹ En niños argentinos con alergia confirmada a alimentos con una prueba de reto oral, el huevo fue el alimento responsable en 20% de los casos; al igual que la leche de vaca, se observó predominio por los niños menores de dos años.²⁸ El huevo fue el principal alimento responsable (33%) de los síntomas en niños chilenos con alergia a alimentos.¹²

Los estudios encaminados a identificar específicamente factores asociados con la alergia al huevo en Latinoamérica son escasos; hasta la fecha sólo se tiene información de un estudio realizado en niños mexicanos con enfermedades alérgicas, en el cual se observó que la lactancia materna prolongada incrementó el riesgo de sensibilización alérgica a las proteínas del huevo; en contraparte, la introducción tardía de la leche entera de vaca disminuyó dicho riesgo.³⁸ En la **Tabla 6** se resumen los trabajos encontrados sobre la prevalencia de alergia al huevo de gallina.

Alergia a mariscos, pescado y frutos secos

En general, los países en desarrollo carecen de información epidemiológica relacionada con la alergia a mariscos, pescados y frutos secos. Por su gran posibilidad de producir reacciones graves, estos alimentos han recibido mucha atención. En Latinoamérica sólo se cuenta con evidencia epidemiológica de dos estudios poblacionales realizados en México que han dado cuenta específicamente de este problema. En el primero de ellos la prevalencia de alergia a mariscos, pescados y frutos secos en adultos jóvenes fue de 4.7, 1.2 y 0.3%, respectivamente; en relación con los factores de riesgo, la historia personal de enfermedades alérgicas estuvo asociada notoriamente con la alergia a cualquiera de estos alimentos.³⁶ En el otro estudio la prevalencia de alergia a mariscos fue de 1.8%, a pescados de 0.5% y a frutos secos de 0.8%.³² En la **Tabla 7** se resumen los trabajos encontrados sobre la prevalencia de alergia a mariscos, pescado y frutos secos.

Tabla 6: Prevalencia de alergia al huevo de gallina en Latinoamérica.

Autor (año)	País	Diseño	Tamaño muestral o población de estudio	Alimentos involucrados	Prevalencia
Ontiveros, et al (2016) ⁵	México	Transversal con base poblacional. Muestreo a conveniencia	1,049 niños de 5 a 13 años	Huevo de gallina	0.4%
Cabrera-Chávez, et al (2018) ⁶	El Salvador	Encuesta transversal con base poblacional. Muestreo a conveniencia	508 niños en edad escolar	Huevo de gallina	0.2%
Arámburo-Gálvez, et al (2020) ⁷	Argentina	Transversal con base poblacional	1,431 niños en edad escolar de 5 a 14 años	Huevo de gallina	0.3%
Beltrán-Cárdenas, et al (2021) ⁸	Colombia	Encuesta transversal con base poblacional	969 niños en edad escolar de 5 a 12 años	Huevo de gallina	0.1%
Bedolla-Barajas, et al (2014) ¹	México	Transversal. Muestreo aleatorio estratificado por edad, sexo y lugar de residencia	1,126 adultos de 18 a 50 años	Huevo de gallina	No figuró como causa de alergia a alimentos
Puente-Fernández, et al (2016) ³	México	Transversal	1,253 estudiantes universitarios de 18 a 25 años	Huevo de gallina	No figuró como causa de alergia a alimentos
Mopan, et al (2015) ²⁷	Colombia	Retrospectivo	Pacientes de un Servicio de Alergología con sospecha de enfermedad alérgica mediada por la IgE	Huevo de gallina	4.5%

Continúa la Tabla 6: Prevalencia de alergia al huevo de gallina en Latinoamérica.

Autor (año)	País	Diseño	Tamaño muestral o población de estudio	Alimentos involucrados	Prevalencia
González-González, et al (2018) ¹¹	Honduras	Estudio transversal retrolectivo a partir de los registros del Servicio de Alergia de un hospital	365 niños de 1 a 18 años con enfermedades alérgicas	Huevo de gallina	Sensibilización alérgica: 6.9% Confirmada mediante prueba de reto oral: 5.2%
Petriz, et al (2020) ¹⁸	Argentina	Transversal	Población menor de 18 años con alergia a alimentos	Huevo de gallina	El huevo estuvo relacionado en 20% de los casos en < 2 años
Feuerhake, et al (2018) ¹²	Chile	Revisión retrospectiva de expedientes clínicos de pacientes con alergia alimentaria mediada por la IgE	282 pacientes con alergia a alimentos	Huevo de gallina	El huevo estuvo relacionado en 33% de los casos

Tabla 7: Prevalencia de alergia a mariscos, pescado y frutos secos en Latinoamérica.

Autor (año)	País	Diseño	Tamaño muestral o población de estudio	Alimentos involucrados	Prevalencia
Bedolla-Barajas, et al (2015) ³⁶	México	Transversal. Muestreo aleatorio estratificado	1,126 sujetos adultos de 18 a 50 años	Mariscos, pescado y frutos secos	Mariscos: 4.7% Pescado: 1.2% Frutos secos: 0.3%
Domínguez, et al (2018) ³²	México	Transversal	1,200 estudiantes universitarios de 18 a 25 años	Mariscos, pescado y frutos secos	Mariscos: 1.8% Pescado: 0.5% Frutos secos: 0.8%

Necesidades no cumplidas en la epidemiología de la alergia a alimentos en Latinoamérica y en México

1. Información correspondiente al resto de países que conforman Latinoamérica, así como los estados de la República Mexicana.
2. Estudios epidemiológicos que vayan más allá de la detección de AA a través de encuestas, sino también realizar historias clínicas, pruebas para detectar sensibilización alérgica mediada por la IgE contra alérgenos procedentes de los alimentos, así como la práctica de pruebas de reto oral.
3. La información relacionada a la epidemiología de las reacciones inmunológicas contra alimentos no mediadas por la IgE es sumamente escasa en todos los países de Latinoamérica.

Bibliografía

1. Marrugo J, Hernández L, Villalba V. Prevalence of self-reported food allergy in Cartagena (Colombia) population. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2008;36(6):320-324. doi: 10.1016/s0301-0546(08)75863-4.
2. Bedolla-Barajas M, Bedolla-Pulido TR, Camacho-Peña AS, González-García E, Morales-Romero J. Food hypersensitivity in Mexican adults at 18 to 50 years of age: a questionnaire survey. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2014;6(6):511-516. doi: 10.4168/air.2014.6.6.511.
3. Puente-Fernández C, Maya-Hernández RL, Flores-Merino MV, Romero-Figueroa M del S, Bedolla-Barajas M, Domínguez García MV. Self-reported prevalence and risk factors associated with food hypersensitivity in Mexican young adults. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2016;116(6):523-527.e3. doi: 10.1016/j.anai.2016.03.010.
4. Bedolla-Pulido TR, Bedolla-Barajas M, Morales-Romero J, Bedolla-Pulido TI, Domínguez-García MV, Hernández-Colín DD, et al. Self-reported hypersensitivity and allergy to foods amongst Mexican adolescents: prevalence and associated factors. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2019;47(3):246-253. doi: 10.1016/j.aller.2018.09.004.
5. Ontiveros N, Valdez-Meza EE, Vergara-Jiménez MJ, Canizalez-Román A, Borzutzky A, Cabrera-Chávez F. Parent-reported prevalence of food allergy in Mexican schoolchildren: A population-based study. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2016;44(6):563-570. doi: 10.1016/j.aller.2016.03.003.
6. Cabrera-Chávez F, Rodríguez-Bellegarrigue CI, Figueroa-Salcido OG, Lopez-Gallardo JA, Arámburo-Gálvez JG, Vergara-Jiménez MJ, et al. Food allergy prevalence in Salvadoran schoolchildren estimated by parent-report. *Int J Environ Res Public Health*. 2018;15(11):2446. doi: 10.3390/ijerph15112446.
7. Arámburo-Gálvez JG, de los Ángeles Sabaté M, Wagner I, Dezar GVA, de Jesús Vergara-Jiménez M, Ontiveros N, et al. Food allergy in Argentinian schoolchildren: A survey-based cross-sectional study. *Rev Med UAS*. 2020;10(4):210-216. Available in: doi.org/10.28960/revmeduas.2007-8013.v10.n4.006
8. Beltrán-Cárdenas CE, Granda-Restrepo DM, Franco-Aguilar A, Lopez-Teros V, Arvizu-Flores AA, Cárdenas-Torres FI, et al. Prevalence of food-hypersensitivity

- and food-dependent anaphylaxis in Colombian schoolchildren by parent-report. *Medicina (Kaunas)*. 2021;57(2):146. doi: 10.3390/medicina57020146.
9. Hoyos-Bachiloglu R, Ivanovic-Zivic D, Álvarez J, Linn K, Thöne N, de los Ángeles Paul M, et al. Prevalence of parent-reported immediate hypersensitivity food allergy in Chilean school-aged children. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2014;42(6):527-532. doi: 10.1016/j.aller.2013.09.006.
 10. Goncalves LC, Guimaraes TC, Silva RM, Cheik MF, de Ramos Nápolis AC, Barbosa E Silva G, et al. Prevalence of food allergy in infants and pre-schoolers in Brazil. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2016;44(6):497-503. doi: 10.1016/j.aller.2016.04.009.
 11. González-González VA, Díaz AM, Fernández K, Rivera MF. Prevalence of food allergens sensitization and food allergies in a group of allergic Honduran children. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2018;14:23. doi: 10.1186/s13223-018-0245-x.
 12. Feuerhake T, Aguilera-Insunza R, Morales PS, Talesnik E, Linn K, Thone N, et al. Clinical characterization of Chilean patients with IgE-mediated food allergy. *Rev Chil Pediatr*. 2018;89(4):448-453. doi: 10.4067/S0370-41062018005000403.
 13. Medina-Hernández A, Huerta-Hernández RE, Góngora-Meléndez MA, Domínguez-Silva MG, Mendoza-Hernández DA, Romero-Tapia SJ, et al. Perfil clínico-epidemiológico de pacientes con sospecha de alergia alimentaria en México. *Estudio Mexipreval*. *Rev Alerg Mex*. 2015;62(1):28-40.
 14. Bedolla-Barajas M, Torres-Álvarez NE, Contreras-González U, Hernández-Colín D, Bedolla-Pulido TI, Robles-Figueroa M, et al. Alta prevalencia de sensibilización a alimentos en adultos con enfermedades alérgicas residentes en la zona metropolitana de Guadalajara. *Rev Alerg Mex*. 2017;64(1):66-75. doi: 10.29262/ram.v64i1.239.
 15. Ruiz Segura LT, Figueroa Pérez E, Nowak-Wegrzyn A, Siepmann T, Larenas-Linnemann D. Food allergen sensitization patterns in a large allergic population in Mexico. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2020;48(6):553-559. doi: 10.1016/j.aller.2020.02.004.
 16. Kondo Y, Urisu A. Oral allergy syndrome. *Allergol Int*. 2009;58(4):485-491. doi: 10.2332/allergolint.09-RAI-0136.
 17. Bedolla-Barajas M, Morales-Romero J, Ortiz-Miramontes LR, Jáuregui-Franco RO. Frequency and clinical features of the oral allergy syndrome in Mexican adults with nasal pollinosis. *Rev Alerg Mex*. 2013;60(1):17-25.
 18. Rodríguez-Mireles KA, Gaspar-López A, López-Rocha EG, Del Rivero-Hernández L, Segura-Méndez NH. Síndrome de alergia oral en adultos de un hospital de tercer nivel. *Rev Alerg Mex*. 2014;61(2):65-72.
 19. Bedolla-Barajas M, Kestler-Gramajo A, Alcalá-Padilla G, Morales-Romero J. Prevalence of oral allergy syndrome in children with allergic diseases. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2017;45(2):127-133. doi: 10.1016/j.aller.2016.04.017.
 20. Azamar-Jácome AA, Azamar-Jácome MA, Borjas-Aguilar KL, Mendoza-Hernández DA, Huerta-López JG. Perfil clínico-epidemiológico del síndrome de alergia oral en población de 6 a 18 años. *Rev Alerg Mex*. 2017;64(2):142-152. doi: 10.29262/ram.v64i2.235.
 21. Mariscal-Castro J, Bedolla-Barajas M, Bedolla-Pulido TR, Domínguez-García MV, Bedolla-Pulido TI, Morales-Romero J, et al. Prevalencia del síndrome de alergia oral: a propósito de una nueva clasificación. *Rev Alerg Mex*. 2020;67(3):214-223. doi: 10.29262/ram.v67i3.740.
 22. Bedolla-Barajas M, Bedolla-Pulido TR, Flores-Merino MV, Jiménez-Rosales A, Domínguez-García MV. Oral allergy syndrome amongst young Mexicans:

- prevalence and associated factors. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2019;51(1):15-20. doi: 10.23822/EurAnnACI.1764-1489.59.
23. Cardona V, Ansoategui IJ, Ebisawa M, El-Gamal Y, Fernandez Rivas M, Fineman S, et al. World allergy organization anaphylaxis guidance 2020. *World Allergy Organ J.* 2020;13(10):100472. doi: 10.1016/j.waojou.2020.100472.
 24. Shin M. Food allergies and food-induced anaphylaxis: role of cofactors. *Clin Exp Pediatr.* 2021;64(8):393-399. doi: 10.3345/cep.2020.01088.
 25. González-Santamaría J, Arámburo-Gálvez JG, Beltrán-Cárdenas CE, Mora-Melgem JA, Figueroa-Salcido OG, Ramírez-Torres GI, et al. Design, assessment, and validation of a questionnaire to estimate food-dependent exercise-induced anaphylaxis prevalence in Latin American Population. *Healthcare (Basel).* 2020;8(4):519. doi: 10.3390/healthcare8040519.
 26. Domínguez V, Flores-Merino MV, Morales-Romero J, Bedolla-Pulido A, Mariscal-Castro J, Bedolla-Barajas M. Alergia a la proteína de la leche de vaca o intolerancia a lactosa: un estudio transversal en estudiantes universitarios. *Rev Alerg Mex.* 2019;66(4):394-402.
 27. Mopan J, Sánchez J, Chinchilla C, Cardona R. Prevalencia de sensibilización a leche y huevo en pacientes con sospecha de enfermedades mediadas por IgE. *Rev Alerg Mex.* 2015;62(1):41-47.
 28. Petriz NA, Antonietti C, Parente C, Mehaudy R, Parrales Villacreses M, Ursino F, et al. Epidemiological study of food allergy in a population of Argentine children. *Arch Argent Pediatr.* 2020;118(6):418-426. doi: 10.5546/aap.2020.eng.418.
 29. Mehaudy R, Parisi C, Petriz N, Eymann A, Jauregui MB, Orsi M. Prevalence of cow's milk protein allergy among children in a university community hospital. *Arch Argent Pediatr.* 2018;116(3):219-223. doi: 10.5546/aap.2018.eng.219.
 30. Arancibia ME, Lucero Y, Miquel I, Marchant P, Rodriguez L, Alliende F, et al. Association of cow's milk protein allergy prevalence with socioeconomic status in a cohort of Chilean infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2020;71(3):e80-e83. doi: 10.1097/MPG.0000000000002787.
 31. Toro Monjaraz EM, Ramírez Mayans JA, Cervantes Bustamante R, Gómez Morales E, Molina Rosales A, Montijo Barrios E, et al. Perinatal factors associated with the development of cow's milk protein allergy. *Rev Gastroenterol Mex.* 2015;80(1):27-31. doi: 10.1016/j.rgmx.2015.01.004.
 32. Domínguez-García MV, Flores-Merino MV, Puente-Fernández C, Morales-Romero J, Bedolla-Barajas M. Self-reported prevalence of clinical features of allergy to nuts and seeds, and seafood in university students. *Asia Pac Allergy.* 2018;8(2):e19. doi: 10.5415/apallergy.2018.8.e19.
 33. Bedolla-Barajas M, Valdez-López F, Alcalá-Padilla G, Bedolla-Pulido TI, Rivera-Mejía V, Morales-Romero J. Prevalence and factors associated to peanut allergy in Mexican school children. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2017;45(1):69-76. doi: 10.1016/j.aller.2016.04.013.
 34. Bedolla Barajas M, Alcalá-Padilla G, Morales Romero J, Camacho Fregoso J, Rivera Mejía V. Peanut allergy in Mexican children: what is the effect of age at first consumption? *Iran J Allergy Asthma Immunol.* 2016;15(1):53-61.
 35. Hernández-Colín DD, Fregoso-Zúñiga E, Morales-Romero J, Bedolla-Pulido TI, Barajas-Serrano AC, Bedolla-Pulido A, et al. Peanut allergy among Mexican adults with allergic respiratory diseases: prevalence and clinical manifestations. *Rev Alerg Mex.* 2019;66(3):314-321. doi: 10.29262/ram.v66i3.619.
 36. Bedolla-Barajas M, Bedolla-Pulido TR, Macriz-Romero N, Morales-Romero J, Robles-Figueroa M. Prevalence of peanut, tree nut, sesame, and seafood allergy in Mexican adults. *Rev Invest Clin.* 2015;67(6):379-386.

37. Morales-Romero J, Bedolla-Barajas M, Valdez-Soto JA, Bedolla-Pulido TI, Segura-Delgadillo MA, Bedolla-Pulido A. Anaphylaxis associated with peanuts and nuts in late Mexican adolescents: a population based study. *Int J Pediatr*. 2019;7(5):9443-9451. doi: 10.22038/ijp.2019.36479.3178.
38. Bedolla-Barajas M, Morales-Romero J, Gaxiola-Arredondo BY, Alcalá-Padilla G, Romero-Velarde E. Prolonged breastfeeding and delayed introduction of whole cow's milk into the diet are factors associated with egg sensitization: A matched case-control study. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2018;46(6):539-545. doi: 10.1016/j.aller.2018.01.006.

www.medigraphic.org.mx

Autoevaluación

1. En los adolescentes tardíos, ¿cuáles son los alimentos más frecuentemente relacionados con alergia alimentaria?
 - a) Camarón, leche de vaca, nuez y aguacate
 - b) Manzana, pera, durazno y leche
 - c) Carne de cerdo, leche, pescado y camarón
 - d) Melón, aguacate, sandía y pepino
2. ¿Cuál es la prevalencia de alergia al cacahuete en niños mexicanos con enfermedades alérgicas?
 - a) 1.1%
 - b) 2.1%
 - c) 3.1%
 - d) 4.1%
3. ¿Cuál es la prevalencia de síndrome de alergia oral en adolescentes tardíos en México?
 - a) 2.9%
 - b) 3.9%
 - c) 4.9%
 - d) 15%
4. ¿Cuáles son los alimentos que más frecuentemente están asociados con alergia a alimentos en niños con enfermedades alérgicas?
 - a) Cacahuete, trigo y camarón
 - b) Frutas, verduras y mariscos
 - c) Leche de vaca, frutas, huevo y cereales
 - d) Manzana, pera, durazno y huevo
5. ¿Cuál es la prevalencia de anafilaxia inducida por cacahuete en niños de 15 a 17 años en México?
 - a) 0.6%
 - b) 0.7%
 - c) 0.8%
 - d) 0.9%

Inmunidad intestinal y tolerancia oral

Alejandro Escobar Gutiérrez,
Ernesto Onuma Takane,
María del Carmen Sánchez León

Mensajes clave

- La mucosa gastrointestinal contiene 70% de los linfocitos del cuerpo humano.
- La microbiota y sus metabolitos, la capa mucosa y sus componentes antibacterianos, y los procesos coadyuvantes ejercidos por el propio epitelio intestinal son algunos mecanismos que favorecen la homeostasis intestinal.
- La conformación del microbioma en el niño pasa por tres estadios: fase de desarrollo, etapa transicional y estabilidad.
- La inducción de la tolerancia inmunológica no se limita a la mucosa oral y gastrointestinal, también puede producirse a través de la piel o las vías respiratorias.

www.medigraphic.org.mx

Introducción

La tolerancia oral se define como la supresión activa de la respuesta inmunológica hacia antígenos localizados en el tracto gastrointestinal. Es un mecanismo de protección contra agentes extraños que se encuentran en alimentos u organismos comensales del aparato digestivo. Si no se genera tolerancia se produce un estado de alergia y/o inflamación.^{1,2} En humanos el desarrollo de la tolerancia se evidencia por la ausencia o disminución de las reacciones de hipersensibilidad ante la exposición a un alérgeno, reducción de síntomas y de producción de anticuerpos.

Sistema inmune gastrointestinal

El tracto gastrointestinal es un sistema complejo, su epitelio conforma la primera línea de defensa contra la invasión exógena, es una barrera continua con mecanismos regulatorios que preservan la interacción del hospedero con los microorganismos y la homeostasis inmune y tisular.³

El reconocimiento de antígenos posiblemente dañinos que puedan provocar una respuesta de defensa es de particular importancia en las mucosas, ya que éstas constituyen la mayor superficie del organismo expuesta al medio ambiente. La interrelación entre el sistema inmunológico y la mucosa del sistema digestivo es tal, que incluso se ha propuesto un origen evolutivo en común para las funciones de defensa y absorción.⁴

La capacidad para evitar la colonización e infección por patógenos en el tracto gastrointestinal está mediada por una compleja red de interacciones entre las células inmunitarias que se encuentran organizadas a lo largo del tubo digestivo y otros mecanismos que favorecen la homeostasis intestinal, entre los que se encuentran: la microbiota y sus metabolitos, la capa mucosa y sus componentes antibacterianos, y los procesos coadyuvantes ejercidos por el propio epitelio intestinal.^{4,5}

La mucosa gastrointestinal es el compartimento inmunológico más grande, contiene 70% de los linfocitos del cuerpo humano. Está compuesto por el epitelio, la lámina propia y el tejido linfoide asociado a intestino (GALT, por sus siglas en inglés), que se clasifica por su función y estructura en: organizado y difuso.^{2,6,7} (Figura 1).

El GALT organizado recibe su nombre por formar estructuras histológicas distinguibles a lo largo del tracto digestivo como las

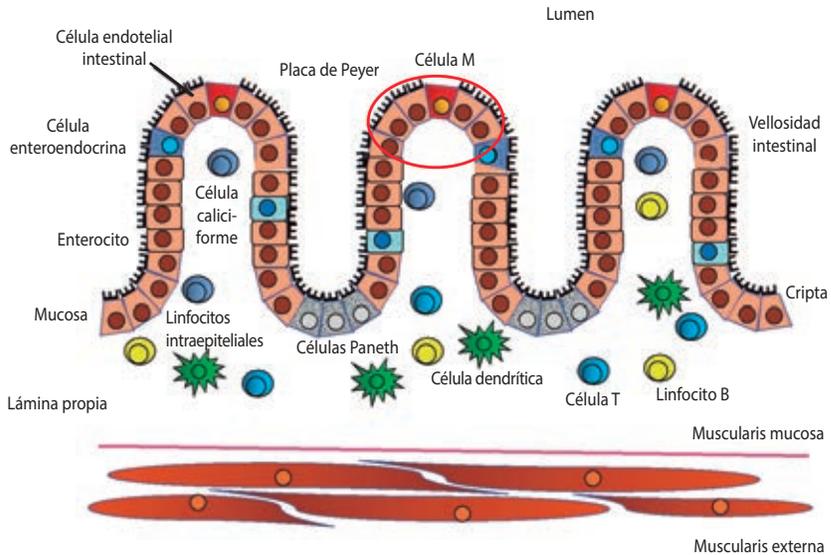


Figura 1: Estructura del tejido gastrointestinal y principales componentes relacionados con la respuesta inmunológica. El GALT (tejido linfoide asociado a intestino) está formado por las placas de Peyer, linfocitos intraepiteliales y linfocitos de la lámina propia.

amígdalas, las placas de Peyer, el apéndice ileocecal y los folículos linfoides del intestino grueso y recto.^{7,8}

Las placas de Peyer son estructuras visibles macroscópicamente, situadas en la cara antimesentérica de la mucosa a lo largo del intestino delgado, varían en cantidad entre 100 y 200 en humanos.⁹ Se encuentran en mayor cantidad en el íleon, por la carga bacteriana contienen las células necesarias para inducir respuestas inmunológicas adaptativas; en su organización se puede definir un centro germinal compuesto por conglomerados de células en maduración productoras de inmunoglobulina A (IgA), y en menor medida de células plasmáticas. Estas poblaciones celulares contribuyen tanto a la respuesta de anticuerpos T dependiente como T independiente. A continuación, de adentro hacia afuera, se encuentra una capa de células dendríticas (DC) foliculares (CD8a⁺CD11b⁺ y CD8a⁻CD11b⁻), rodeándola está el área parafolicular, que se compone principalmente de células T y vénulas que facilitan la migración celular. Las

placas de Peyer carecen de vasos linfáticos aferentes, ya que los antígenos provienen del epitelio intestinal suprayacente, del cual sólo se encuentran separadas por una monocapa de células columnares conocida como epitelio asociado al folículo, el cual difiere funcional y transcriptómicamente del resto del epitelio intestinal.^{5,8,9}

Entre las estructuras más relevantes del GALT organizado también se encuentran los ganglios linfáticos mesentéricos, que en volumen son los más grandes del organismo. Al igual que en las placas de Peyer, en éstos se observan grandes cantidades de linfoblastos B ya inducidos para la producción de IgA, que tras proliferar migran a través de la circulación local hacia la mucosa y los tejidos secretores. Los nódulos mesentéricos también presentan diversas subpoblaciones de DC de clase CD11c⁺ MHCII⁺ representadas tanto por células migratorias de la lámina propia CD103⁺ CD11b⁻ cDC1 como células residentes CD11b⁻ CD8a⁺ cDC.⁷⁻⁹

Por otro lado, el GALT de tipo difuso carece de estructuras macroscópicas distinguibles, se encuentra representado por una amplia gama de células inmunocompetentes distribuidas a lo largo del epitelio intestinal y la lámina propia; se compone por células linfoides y mieloides, entre las que podemos encontrar las células T y B así como DC: cDC1 CD103⁺CD141⁺CLEC9A⁺XCR1⁺ y cDC2 CD103⁺CD1c⁺Sirpa⁺, células linfoides innatas (ILC), neutrófilos, células cebadas y otros granulocitos.^{8,9} Se piensa que por su alta representación (~70%) en la lámina propia, las células T CD4⁺ son las principales responsables del procesamiento de los antígenos provenientes del epitelio intestinal, en conjunción con macrófagos y DC. El principal isotipo de inmunoglobulina producido por células plasmáticas en el GALT difuso es la IgA (~80%).^{7,9}

La superficie mucosa está compuesta por una monocapa de células epiteliales intestinales (IEC, por sus siglas en inglés) que participan de manera importante en la inmunidad innata mediante la función de barrera que evita el paso de agentes dañinos hacia la circulación. La mucosa está dispuesta en proyecciones dirigidas hacia el lumen del intestino, denominadas vellosidades intestinales y en invaginaciones tubulares que dan lugar a las criptas de Lieberkühn, en las cuales se sintetizan varias sustancias con funciones antimicrobianas y enzimáticas. Las IEC comprenden varios tipos celulares, entre los que destacan: los enterocitos, que forman parte esencial de la barrera intestinal debido a su capacidad absorbente, las células caliciformes productoras de mucina y glicoproteínas, las células enteroendocrinas, las células M y las

células de Paneth. Por su parte, las moléculas de adhesión de la unión (JAMs, por sus siglas en inglés), claudinas y ocludinas mantienen la unión intercelular firme, de modo que establecen un sello que regula la permeabilidad de agua, iones y nutrientes e impiden el ingreso directo de moléculas y partículas.^{10,11} En la base de las criptas intestinales residen células troncales que se reproducen para generar los precursores de las células secretoras y de los enterocitos, estos precursores se diferencian en varios tipos de IEC con funciones especializadas.^{12,13} Las células M (del inglés microfold) se encuentran intercaladas en el epitelio y son capaces de transportar partículas desde lumen hacia el tejido inmunológico subyacente. Las células caliciformes secretan mucinas que lubrican la superficie epitelial, además de capturar partículas y residuos de alimentos transportándolos hacia el exterior. Los enterocitos y las células de Paneth producen péptidos antimicrobianos tales como las defensinas alfa y beta, además de lisozima C, fosfolipasas y una lectina tipo C (RegIII), que son importantes para impedir el contacto directo de la microbiota o de cualquier agente patógeno con las células del epitelio intestinal. De especial importancia en la defensa contra infecciones microbianas son los inflamasomas intracelulares NLRP6, que contribuyen al mantenimiento de la integridad epitelial promoviendo la liberación de interleucina (IL) 18 que induce la producción de moco y péptidos antimicrobianos hacia el lumen del intestino. El recambio constante de las células del epitelio intestinal previene la unión y colonización bacteriana patógena. La señalización ejercida por las bacterias comensales vía IEC induce el desarrollo tolerogénico de DC CD103⁺, macrófagos residentes CX3CR1⁺, células T reguladoras (Treg) y células linfoides innatas de tipo 3 (ILC3).^{5,14}

El sistema inmunológico mucoso neonatal se distingue por ser más permisible para inducir tolerancia a largo plazo, debido a que las células T fetales, a diferencia de las del adulto, están preparadas para inducir un fenotipo inmunotolerante. En modelos murinos las células Treg tímicas (tTreg) del periodo perinatal pueden establecer un estado de tolerancia oral duradero, lo que sugiere una ventana de oportunidad durante el periodo neonatal para establecer tolerancia a los alimentos.¹⁵

Microbiota intestinal y tolerancia oral

La microbiota es una comunidad microbiana compleja que reside en distintas partes del cuerpo como el tracto gastrointestinal. Estos mi-

croorganismos y sus metabolitos son importantes para el desarrollo y mantenimiento de la homeostasis del sistema inmunológico local. El humano se considera un holobionte que a través de millones de años ha establecido una relación simbiótica de mutuo beneficio con su flora microbiana.¹²

El tracto gastrointestinal contiene aproximadamente 100 billones de bacterias, el microbioma del intestino está formado principalmente por Firmicutes y Bacteroidetes, y varía de manera constante de acuerdo con factores ambientales como la dieta, intervenciones médicas, condiciones socioeconómicas, sexo, edad, peso, sueño, estrés, tabaquismo y consumo de alcohol, siendo la ingesta de alimentos y los hábitos alimentarios los más importantes. Según la abundancia bacteriana intestinal se conforman tres enterotipos: tipo 1 Bacteroides, tipo 2 Prevotella y tipo 3 Ruminococcus. Los virus (bacteriófagos), levaduras y protistas también forman parte de esta diversidad¹⁶ (Figura 2).

La colonización microbiana del recién nacido se ve afectada principalmente por el entorno, la flora bacteriana de la madre, la vía de nacimiento, la edad gestacional, el tipo de alimentación y la administración de antibióticos prenatales, también existe evidencia de la transferencia de microorganismos de la placenta, membranas fetales, cordón umbilical y meconio hacia el feto.¹⁵ La conformación del microbioma en el niño pasa por tres fases: fase de desarrollo (de tres a 14 meses), etapa transicional (de 15 a 30 meses) y estabilidad (de 31 a 46 meses).¹²

El nacimiento por vía vaginal y la lactancia materna se han asociado con el desarrollo de tolerancia. En los lactantes alimentados con seno materno exclusivo las bacterias predominantes en la flora son Bifidobacterias (90%) y Lactobacillus, mientras que en aquéllos alimentados con fórmulas de reemplazo serán más abundantes los enterococos, coliformes y clostridios. Con la ablactación, la microbiota se modifica en favor de especies como Firmicutes y Bacteroidetes. El destete se caracteriza por un incremento en la producción de IFN- γ y TNF- α .¹²

La microbiota en desarrollo propicia la generación de las células colónicas Treg ROR γ t,⁺ que a través de un mecanismo dependiente de Myd88 se asocia al reconocimiento de los receptores tipo Toll (TLR), fomentando así la tolerancia temprana y suprimiendo la respuesta Th2; existen otros factores asociados a la diferenciación de estas células como la vitamina A.¹⁵ Recientemente se demostró que la administración del probiótico Bifidobacterium breve promueve

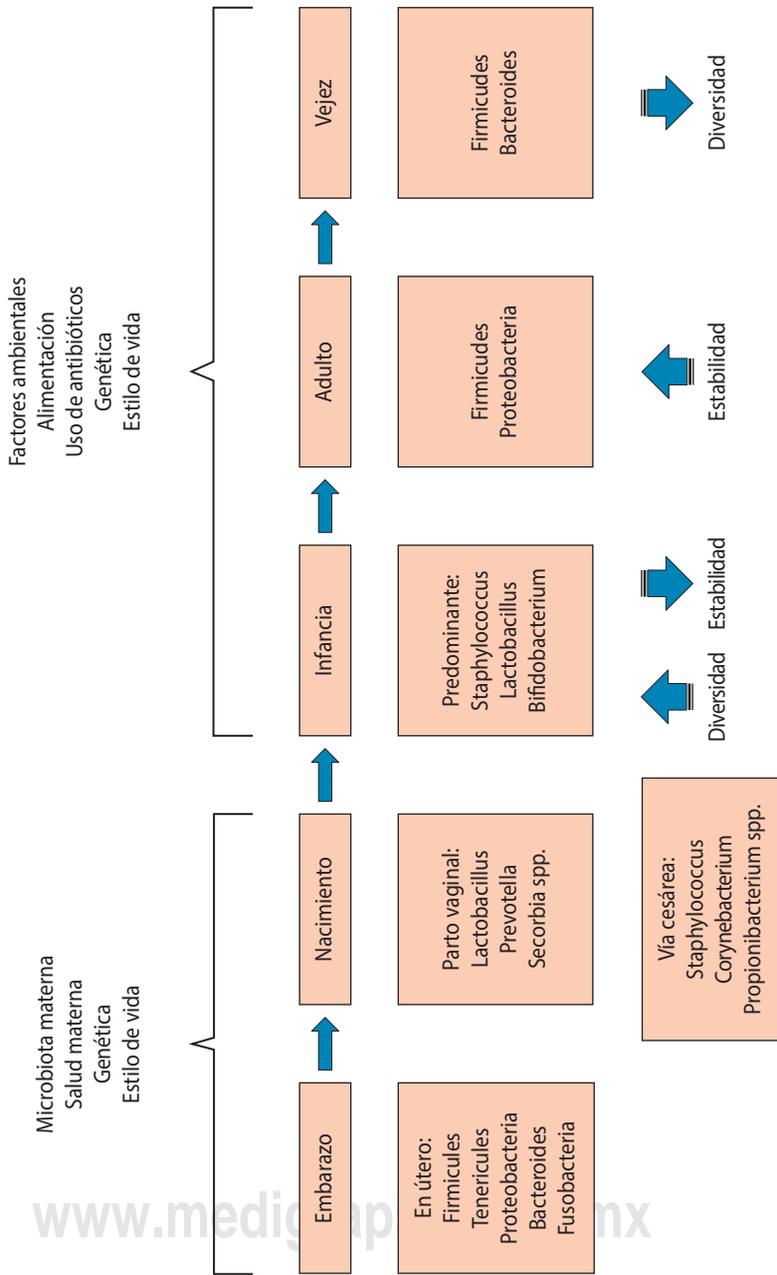


Figura 2: Cambios en la microbiota a diferentes edades influenciados por factores genéticos y ambientales.

el desarrollo de células Treg productoras de IL-10 por DC CD103⁺ mediante la vía de estimulación TLR2, regulador de la tolerancia oral en el tracto gastrointestinal.⁸

Otra manera de inducir tolerancia, independiente de TLR, es manteniendo la integridad de la barrera epitelial mediante la estimulación a los macrófagos para secretar IL-1b e IL-22 por las ILC3. Por otro lado, una dieta alta en fibra a través de la fermentación anaeróbica microbiana induce la secreción de IgA intestinal y la formación de ácidos grasos de cadena corta (SCFAs) como acetato, butirato y propionato, que mejoran la función de la barrera epitelial, promueven la diferenciación a Treg, regulan la motilidad intestinal, la secreción de hormonas y estimulan al sistema nervioso al unirse a los receptores acoplados a proteína G (GPR) 41 y 43 que se expresan en las células enteroendocrinas.^{1,12,17}

En modelos murinos se ha demostrado que la dieta alta en fibra protege del desarrollo de alergia alimentaria.¹⁶

La colonización en ratones con especies de Clostridium aumenta la producción de IL-22 por las ILC3 ROR γ t⁺ y células T en la lámina propia del intestino, que contribuye a reducir la permeabilidad oral a antígenos; y también favorece el cambio de isotipo de anticuerpos hacia IgA que ayuda a suprimir el ingreso antigénico.¹

Factores asociados a la tolerancia oral

El desarrollo de la tolerancia oral puede verse afectado por múltiples causas como la estructura del antígeno, factores genéticos, la integridad de la barrera, la edad, el momento de la introducción de los alérgenos alimentarios, el microambiente intestinal y el estado inmunológico (Tabla 1).

Los antígenos proteicos son los más tolerogénicos, los carbohidratos y los lípidos son menos efectivos en la inducción de tolerancia. Una proteína soluble produce tolerancia de forma eficiente, mientras que en un estado insoluble o al agregarse pierde su potencial para producirla.¹⁸ El procesamiento de los alimentos puede alterar la estructura de los antígenos para ser reconocidos por el sistema inmunológico, las proteínas alimentarias que son resistentes al calor y al efecto de enzimas digestivas tienden a ser responsables de la mayoría de las reacciones alérgicas.¹⁹

La historia familiar de alergia alimentaria es un factor de riesgo importante de sensibilización; variantes genéticas y mutaciones se han

Tabla 1: Factores asociados al desarrollo de la tolerancia oral.

Estructura del antígeno	Los antígenos proteínicos solubles son los más tolerogénicos
Factores genéticos	Las variantes genéticas y mutaciones se asocian al riesgo de desarrollar alergia alimentaria
Edad y momento de introducción de alérgenos alimentarios	Mayor incidencia de alergia alimentaria en edades tempranas Exposición prenatal a antígenos y exposición mediante rutas no orales
Integridad de la barrera y microambiente intestinal	Contribuyen con las homeóstasis inmunológica y metabólica locales
Estado inmunológico	Mayor prevalencia de alergia alimentaria en algunos errores innatos de la inmunidad

asociado a aumento de riesgo de alergia a cacahuete y a proteínas de leche de vaca.^{19,20}

Los grupos comúnmente afectados son los lactantes y niños pequeños como resultado de la inmadurez de la barrera intestinal y del sistema inmunitario en estas edades. Hasta hace poco las recomendaciones en alimentación infantil incluían evitar la exposición temprana a alérgenos alimentarios aunado a mantener la lactancia materna exclusiva durante los primeros seis meses de vida; sin embargo, en diversos estudios se encontró que los niños que consumían cacahuete en una etapa temprana mostraban reducción en la alergia al mismo.^{20,21} El papel de la exposición prenatal a antígenos específicos se ha estudiado poco en los humanos; sin embargo, estudios en mujeres embarazadas han descrito la existencia de varios alérgenos alimentarios en el líquido amniótico, además de la detección de alérgenos alimentarios en la leche materna.²²

La homeostasis del ambiente inmunológico intestinal local de la barrera epitelial promueve el desarrollo de una respuesta de tolerancia, afectada por la secreción de mucina que favorece la inducción de Tregs al aumentar el transporte de antígenos por las células caliciformes y su captación por las DC tolerogénicas, así como la composición del

microbioma que contribuye a mantener el estado inmunológico y metabólico.¹ Por otro lado, la IgA presente en la leche materna neutraliza antígenos alimentarios limitando su acceso al sistema inmunológico y posee ligandos para el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR, por sus siglas en inglés) que regulan la reacción de destete.^{1,15}

Algunos errores innatos de la inmunidad se asocian a mayor prevalencia de alergia alimentaria como en el caso de la deficiencia selectiva de IgA, la inmunodeficiencia común variable y el síndrome IPEX (síndrome de inmunodesregulación, poliendocrinopatía, enteropatía, ligado al cromosoma X).²⁰

Los factores genéticos desempeñan un papel importante en el desarrollo de la alergia alimentaria; sin embargo, los factores epigenéticos y ambientales parecen tener más relevancia en el reciente aumento de la prevalencia.²⁰

La tolerancia oral puede ocurrir por mecanismos diferentes, después de la administración de una sola dosis elevada de antígeno (mayor de 20 mg) o repetidas dosis bajas (100 ng-1 mg). Muchos ensayos clínicos principalmente en modelos murinos se han llevado a cabo para explicar estos mecanismos.⁵

1. Las dosis altas de antígeno inducen anergia o depleción (apoptosis) de células T antígeno específicas en placas de Peyer, nódulos linfáticos mesentéricos, periféricos y bazo.
2. Las dosis bajas de antígeno propician la proliferación de células T antígeno específicas con incremento en la producción de IL-4, IL-10 y factor de crecimiento transformante beta (TGF- β), así como la inducción de células Treg CD4⁺CD25⁺FoxP3⁺.

Rutas no orales de tolerancia

La inducción de la tolerancia inmunológica no se limita a la mucosa oral y gastrointestinal, también puede producirse a través de la piel o las vías respiratorias.¹

Algunos individuos pueden presentar reacciones alérgicas con la primera ingesta del alimento, debido a que la sensibilización al antígeno alimentario puede ocurrir con la exposición primaria por vía no oral, lo que puede suceder con el uso de productos que contengan proteínas derivadas de alimentos como aceites, cremas y jabones corporales. También ocurre con la exposición ocupacional en cocineros y trabajadores de procesamiento de alimentos.^{23,24}

El contacto de antígenos con la piel puede generar tolerancia, como se ha demostrado con la exposición epicutánea a cacahuete y ovoalbúmina.¹ La inmunoterapia epicutánea (ITEP) regula la baja respuesta específica al alérgeno, por lo que la desensibilización también podría lograrse mediante la exposición al antígeno por este medio.²³ Se han completado varios ensayos clínicos con ITEP con buena tolerancia y perfil de seguridad favorable;²⁵ sin embargo, su eficacia a largo plazo aún se encuentra en investigación.²⁶ En modelos murinos se ha observado que la exposición a un antígeno por vía inhalada puede inducir tolerancia vía Treg.^{27,28}

Citocinas asociadas a la tolerancia oral

La tolerancia oral se mantiene gracias a una compleja red de células y citocinas. Se conocen tres citocinas inhibitorias fundamentales que controlan la mayoría de las células y mecanismos que intervienen en la respuesta inmunológica: TGF- β , IL-10 e IL-35.¹⁵ Se debe considerar que estas citocinas son pleiotrópicas y llevan a cabo múltiples funciones, muchas de ellas opuestas entre sí, según su concentración, el estado de activación celular y de las condiciones fisiológicas de las células en las que actúan.

El TGF- β es una citocina multifuncional producida por numerosas células como macrófagos, linfocitos, endotelio y plaquetas. Sus funciones más relevantes son antiinflamatorias e inmunosupresoras, además de participar en otros procesos biológicos como crecimiento y diferenciación celular. Se produce en tres isoformas: TGF- β 1, TGF- β 2 y TGF- β 3, siendo la primera la forma prototípica. Este factor es reconocido por receptores membranales TGF β RI y TGF β RII expresados en muy diversos tipos celulares, unión que desencadena la fosforilación de varios factores citoplasmáticos de la familia conocida como SMAD, los cuales se activan en cascada y forman complejos que finalmente se traslocan al núcleo para asociarse a otras proteínas de unión al ADN para activar o inhibir la transcripción de genes específicos como los que codifican para FoxP3 en las células reguladoras.^{29,30}

IL-10 es una citocina homodimérica sintetizada por macrófagos, monocitos, granulocitos, DC, natural killers, T CD4+, T CD8+, células B, hepatocitos y queratinocitos. Es reconocida por el receptor IL-10R de distribución ubicua en células mieloides y linfoides principalmente. Su función es mantener la homeostasis tisular durante la infección

y la inflamación restringiendo el exceso de la respuesta inflamatoria, inducir la respuesta innata y promover la reparación tisular. Inhibe la producción de citocinas proinflamatorias INF- γ , TNF- α , IL-12, IL-1 β , IL-6, IL-8, y MIP-1 α y disminuye la capacidad de las células presentadoras de antígenos (CPA), lo que redundando indirectamente en la inhibición de las respuestas Th1, Th2 y Th17.³¹

IL-35 es heterodimérica (cadenas IL-12 α e IL-27 β), producida por DC activadas, células Treg, TCD8⁺reg y células B reguladoras. Inhibe la proliferación de células T y el desarrollo y diferenciación de células Th1 y Th17.³²

Captación de antígenos en el intestino

El paso directo de moléculas del lumen intestinal hacia la submucosa, sitio donde se inician las respuestas inmunológicas correspondientes, no es posible gracias a que las células epiteliales se mantienen firmemente cohesionadas mediante uniones estrechas. Para el paso a esta submucosa intestinal, las moléculas y partículas de la ingesta son capturadas y transportadas por diferentes vías según su naturaleza química, tamaño y solubilidad.³³

Los antígenos solubles penetran por pinocitosis efectuada por los enterocitos con la subsecuente formación de endosomas citoplasmáticos que al fusionarse con los lisosomas permiten la degradación de las moléculas endocitadas.³⁴ Las células caliciformes, cuyo papel fundamental es la producción y secreción de moco, también capturan antígenos solubles de bajo peso molecular y los transportan hacia la submucosa a través de las uniones comunicantes GAPs (del inglés goblet-cell-associated antigen passage) entrando así en contacto con DC CD103⁺CX3CR1⁻.²⁷ Las DC CD11b⁺ CX3CR1⁺ también pueden capturar antígenos del contenido luminal a través de dendritas que se proyectan e intercalan entre los enterocitos (paso transepitelial), sin dañar las uniones estrechas. Los macrófagos también fagocitan moléculas solubles y las procesan.³⁵

Los antígenos particulados, incluyendo virus y bacterias, son endocitados por las células M,³³ los materiales ingeridos no son modificados durante su transcitosis y son descargados en estado nativo al espacio subepitelial donde pueden interactuar con DC y macrófagos que los transportan a los ganglios linfáticos mesentéricos y a las placas de Peyer subyacentes.³⁵

Inducción de la tolerancia oral

Después de que los antígenos ganaron el acceso a la submucosa mediante los procesos ya descritos, es en el retículo endoplásmico de las DC y los macrófagos donde se procesan y los péptidos resultantes se manifiestan en el surco de moléculas del MHCII presentes en la membrana celular. Las DC responsables de inducir respuestas de tolerancia son las que expresan la molécula CD103, y el sitio de generación son los ganglios linfáticos mesentéricos, en tanto que las placas de Peyer no intervienen en este proceso.^{36,37} Los macrófagos presentadores de antígenos no pueden emigrar a los ganglios linfáticos mesentéricos por ausencia de receptores para las quimiocinas que podrían atraerlos; sin embargo, las porciones de su membrana que expresan moléculas MHCII cargadas son transferidas a las DC CD103+ contiguas, fenómeno conocido como trogocitosis.³⁸ Este proceso es de gran trascendencia en la inducción de tolerancia, ya que la cooperación funcional macrófago-célula dendrítica favorece que los antígenos solubles, difíciles de capturar por las DC, sean capturados por los macrófagos y los complejos MHCII-antígeno resultantes se incorporen a las DC CD103+. Son éstas quienes así los llevan eficientemente a los ganglios linfáticos mesentéricos mediante un mecanismo dependiente del receptor de quimiocinas CCR7.³⁹ Una vez establecidas las condiciones para su activación y expansión clonal, las células efectoras migran hacia los tejidos y allí expresan sus funciones características.

Células asociadas a la tolerancia oral

Las células Treg CD4⁺ fueron las primeras en ser identificadas como responsables de la tolerancia inmunológica. Se caracterizan por emplear el factor de transcripción FoxP3, expresar constitutivamente en su superficie: CD25 (componente del receptor para IL-2), LAG-3 (bloqueador de las moléculas del MHC-II), CTLA-4 (competidor negativo de CD28 por las moléculas de coestimulación CD80 y CD86), PD-1 (inhibidor de funciones efectoras activado por su unión a PDL-1 y a PDL-2), así como por la secreción de citocinas antiinflamatorias IL-10, TGF- β e IL-35. Como resultado, las células Treg bloquean las respuestas mediadas por células T en todos sus pasos, la presentación de antígenos y la coestimulación a cargo de las DC son abatidas a través de la interacción con LAG 3 y CTLA4 respectivamente; en la

síntesis y secreción de citocinas proinflamatorias por las células Th1 y Th17 mediante la captura y neutralización de la IL-2; la proliferación de células T efectoras es inhibida por IL-10, IL-35 y TGF- β , la muerte por apoptosis de las DC y T activadas que expresan PDL-1 o PDL-2 es inducida al unirse a PD-1 en las Treg y activar la secreción de perforinas y granzimas.^{40,41}

Existen dos poblaciones de células Treg, las tTreg generadas en el timo, relevantes en el control de células T autorreactivas, y las pTreg inducidas por antígenos en los tejidos periféricos bajo la influencia de TGF- β , responsables de mantener el control de las respuestas efectoras que incluyen la generación de tolerancia.⁴² A la fecha no se han identificado marcadores celulares que permitan distinguir claramente a un tipo celular del otro, aunque moléculas como la neuropilina-1 (Nrp-1) es más abundante en las tTreg que en las pTreg. Se han descrito otras subpoblaciones de células Treg⁴³ clasificadas bajo distintos criterios como la producción diferencial de citocinas, p. ej., las Th3 productoras de TGF- β , Tr1 de IL-10 y Treg, o la presencia o ausencia de memoria mediante marcadores como CD45RA o CD45RO. Sin embargo, se consideran una población homogénea.⁴⁴

Las células del epitelio intestinal secretan grandes cantidades de ácido retinoico y de TGF- β que promueven la formación de DC CD103+ y que, a su vez, inducen la generación de células Treg.⁴⁵ Las DC inmaduras, residentes en la submucosa representan el enlace principal entre la inmunidad innata y la adaptativa.⁴⁶

Los macrófagos también pueden presentar antígenos a las células T, aunque esta capacidad es inferior a la que muestran las DC. El tipo M2 posee un espectro antiinflamatorio mediante la secreción de altos niveles de IL-10 y TGF- β , la baja producción de IL-6, TNF- α y MCP-1 y la regulación a la baja de moléculas de superficie proinflamatorias.⁴⁷

Se han identificado otras células inmunológicas con propiedades reguladoras como las T con el receptor gamma-delta ($T\gamma\delta$) y al menos una población de células linfoides innatas (ILC), las ILC reguladoras.^{44,48}

Pérdida de la tolerancia oral

La alergia alimentaria y las enfermedades por hipersensibilidad son secundarias a una pérdida de la tolerancia oral. El mecanismo de pérdida de la tolerancia depende de varios factores como inhabilidad de regenerar células Treg, el momento de introducir alimentos

sólidos, cantidad del antígeno, propiedades antigénicas del alimento como adyuvantes de células Th2 de mucosas y alteraciones en la composición de la microbiota del intestino.

Los antígenos de la dieta son sujetos a digestión a péptidos y aminoácidos; sin embargo, una pequeña fracción alcanza el sistema inmunológico atravesando el epitelio gastrointestinal en forma intacta e interactuar con las células presentadoras de antígeno. La disrupción de la digestión, por ejemplo, con el uso de antiácidos puede inducir mayor producción de IgE.¹

La disbiosis puede ocurrir por el uso temprano de antibióticos, incluso in utero, aún a dosis bajas, además del patrón dietético del individuo y estrés en exceso.^{1,2} Este desequilibrio que resulta en la pérdida del eje microbiota-células Treg Myd88-ROR γ t⁺ propicia el desarrollo de la alergia alimentaria disminuyendo la IgA secretora y aumentando la producción de IgE, por lo que la afectación de la interacción simbiótica entre el huésped y la flora resulta en una tolerancia deteriorada a antígenos dietéticos y bacterianos.²¹ Se ha propuesto que la microbiota en piel es capaz de regular la susceptibilidad para la alergia alimentaria, especialmente en pacientes con eccema o con mutaciones de filagrina. La disrupción de la barrera de la piel puede condicionar a las DC hacia una sensibilización alérgica en lugar del establecimiento de la tolerancia oral a alimentos ingeridos.^{1,2}

La inflamación intestinal puede ocasionar una reducción en la habilidad de las DC CD103+ para promover la diferenciación a células pTreg, el daño tisular también propicia un incremento en la liberación de las alarminas: IL-25, IL-33 y TSLP (linfopoyetina estromal tímica), lo que produce una respuesta de tipo Th2 alérgica y la activación de ILC2.²

La sensibilización alimentaria produce liberación de IL-4 que perpetúa la reacción alérgica induciendo mayor expresión del receptor para IgE (Fc ϵ RI) en las células cebadas; también representa un estímulo para el desarrollo de las mismas en las mucosas (MMC9s), lo que promueve la inducción de IL-9 con la ingestión repetida del alimento. Se ha propuesto a esta última población como una causa importante de la pérdida de la tolerancia a antígenos alimentarios.²

Por otro lado, se ha documentado el efecto de la dieta en el desarrollo de inflamación intestinal. La dieta occidental incluye alimentos procesados, comida rápida, refrigerios (snacks) y bebidas con azúcar, con poca ingesta de vitaminas, fibra y minerales, con el consecuente incremento del peso, cambios patológicos metabólicos (diabetes,

hipertrigliceridemia, hipertensión, obesidad) y por consecuente activación anormal del sistema inmunológico. Este modelo dietético da lugar a mecanismos proinflamatorios que incluyen reducción en la producción de moco luminal, degradación de la IgA secretora, señalización modificada a través del inflamasoma NLRP6 y TLRs, disminución de Treg productoras de IL-10 y generación de cantidades elevadas de IL-1 β ocasionando la proliferación de células mieloides inflamatorias y precursores de granulocitos-monocitos que perpetúan la inflamación crónica.⁴⁹

Por el contrario, la dieta mediterránea se basa en la ingesta de grandes cantidades de fibra, vegetales, frutas, cereales, leguminosas, nueces, pescado y uso de aceite de oliva como fuente central de aporte de lípidos. Diversas publicaciones han demostrado su asociación con disminución de riesgo cardiovascular, metabólico y disminución en los marcadores séricos de inflamación. Los ácidos grasos poliinsaturados (PUFAs) omega 3, omega 6 y omega 9 constituyen una parte muy importante de este tipo de dieta. El ácido linolénico, eicosapentaenoico y docosahexaenoico son tipos de omega 3 con acción antiinflamatoria.⁴⁹

En madres alérgicas se ha descrito un entorno distinto de citoquinas y quimiocinas, lo cual podría explicar la mayor incidencia de hipersensibilidad en sus hijos.⁵ La dieta materna y la presencia de alérgenos alimentarios en la leche materna no ha demostrado ser un desencadenante de enfermedad alérgica en el lactante, incluso, algunos estudios han demostrado que el consumo elevado de alérgenos durante el embarazo tiene un efecto protector relacionado a tasas más bajas de alergia alimentaria y asma en los niños.^{6,20}

La ingesta de fórmulas infantiles o alimentos complementarios provoca un cambio en la microbiota intestinal del lactante, lo que aunado a la relativa inmadurez de su tracto digestivo promueve el paso anormal de alérgenos a través de la mucosa intestinal, aumentando la probabilidad de sensibilización y reacciones alérgicas.^{6,50} Se ha demostrado una clara asociación entre el inicio temprano de dermatitis atópica y el desarrollo de alergias alimentarias sugiriendo el papel de la exposición transcutánea.⁶

Conclusión

Cuando la tolerancia oral falla, se desarrolla una alergia alimentaria. Esto ocurre en individuos con predisposición atópica en quienes la

tolerancia a los antígenos alimentarios no se instaura en etapas tempranas de la vida o se manifiesta a una edad más avanzada debido a un funcionamiento alterado del sistema inmunitario intestinal. Existen diferentes factores asociados como los genéticos, el estado metabólico, la disbiosis, los hábitos alimentarios, entre otros, siendo los elementos modificables un área de oportunidad para disminuir la incidencia de alergia alimentaria.

Bibliografía

1. Tordesillas L, Berin MC. Mechanisms of oral tolerance. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2018;55(2):107-117.
2. Wambre E, Jeong D. Oral tolerance development and maintenance. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2018;38(1):27-37.
3. Ali A, Tan H, Kaiko GE. Role of the intestinal epithelium and its interaction with the microbiota in food allergy. *Front Immunol*. 2020;11:604054.
4. Broderick NA. A common origin for immunity and digestion. *Front Immunol*. 2015;6:72.
5. Shi N, Li N, Duan X, Niu H. Interaction between the gut microbiome and mucosal immune system. *Mil Med Res*. 2017;4:14.
6. Abrams EM, Watson W, Vander Leek TK, Atkinson A, Primeau MN, Francoeur MJ, et al. Dietary exposures and allergy prevention in high-risk infants. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2022;18(1):36.
7. Hoh RA, Boyd SD. Gut mucosal antibody responses and implications for food allergy. *Front Immunol*. 2018;9:2221.
8. Castro-Sánchez P, Martín-Villa JM. Gut immune system and oral tolerance. *Br J Nutr*. 2013;109(S2):S3-11.
9. Liu EG, Yin X, Swaminathan A, Eisenbarth SC. Antigen-presenting cells in food tolerance and allergy. *Front Immunol*. 2021;11:616020.
10. Groschwitz KR, Hogan SP. Intestinal barrier function: molecular regulation and disease pathogenesis. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124(1):3-22.
11. Soderholm AT, Pedicord VA. Intestinal epithelial cells: at the interface of the microbiota and mucosal immunity. *Immunology*. 2019;158(4):267-280.
12. Takiishi T, Fenero CIM, Camara NOS. Intestinal barrier and gut microbiota: Shaping our immune responses throughout life. *Tissue Barriers*. 2017;5(4):e1373208.
13. Blander JM. Death in the intestinal epithelium-basic biology and implications for inflammatory bowel disease. *FEBS J*. 2016;283(14):2720-2730.
14. Venuprasad K, Theiss AL. NLRP6 in host defense and intestinal inflammation. *Cell Rep*. 2021;35(4):109043.
15. Stephen-Victor E, Crestani E, Chatila TA. Dietary and microbial determinants in food allergy. *Immunity*. 2020;53(2):277-289.
16. Sricharunrat T, Pumirat P, Leungwutiwong P. Oral tolerance: recent advances on mechanisms and potential applications. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2018;36(4):207-216.
17. Navia-López LA, Ignorosa-Arellano KR, Zárate-Mondragón FE, Cervantes-Bustamante R, Toro-Monjaráz EM, León JFC, et al. Gastrointestinal microbiota and its relationship with allergy. *Acta Pediatr Mex*. 2020;41(3):135-147.

18. Steele L, Cecilia Berin M. Immunological tolerance. En: Metcalfe DD, Sampson HA, Simon RA, Lack G, editores. *Food Allergy*. Chichester, UK: John Wiley & Sons Ltd; 2014.
19. Berin MC, Sampson HA. Food allergy: an enigmatic epidemic. *Trends Immunol*. 2013;34(8):390-397.
20. Nowak-Węgrzyn A, Chatchatee P. Mechanisms of tolerance induction. *Ann Nutr Metab*. 2017;70(Suppl. 2):7-24.
21. Stephen-Victor E, Chatila TA. Regulation of oral immune tolerance by the microbiome in food allergy. *Curr Opin Immunol*. 2019;60:141-147.
22. Bryce PJ. Balancing tolerance or allergy to food proteins. *Trends Immunol*. 2016;37(10):659-667.
23. Steele L, Mayer L, Cecilia Berin M. Mucosal immunology of tolerance and allergy in the gastrointestinal tract. *Immunol Res*. 2012;54(1-3):75-82.
24. Mori Y, Ugajin T, Okada K, Handa Y, Umemoto N, Iijima H, et al. Epicutaneously sensitized food-induced anaphylaxis is ameliorated with "oral tolerance" to antigen. *Exp Dermatol*. 2021;30(3):367-376.
25. Wang J, Sampson HA. Safety and efficacy of epicutaneous immunotherapy for food allergy. *Pediatr Allergy Immunol*. 2018;29(4):341-349.
26. Kim EH, Burks AW. Food allergy immunotherapy: oral immunotherapy and epicutaneous immunotherapy. *Allergy*. 2020;75(6):1337-1346.
27. Hintzen G, Ohl L, del Rio ML, Rodriguez-Barbosa JI, Pabst O, Kocks JR, et al. Induction of tolerance to innocuous inhaled antigen relies on a CCR7-dependent dendritic cell-mediated antigen transport to the bronchial lymph node. *J Immunol*. 2006;177(10):7346-7354.
28. Alvarez D, Swirski FK, Yang TC, Fattouh R, Croitoru K, Bramson JL, et al. Inhalation tolerance is induced selectively in thoracic lymph nodes but executed pervasively at distant mucosal and nonmucosal tissues. *J Immunol*. 2006;176(4):2568-2580.
29. Cerwenka A, Swain SL. TGF-beta1: immunosuppressant and viability factor for T lymphocytes. *Microbes Infect*. 1999;1(15):1291-1296.
30. Moreau JM, Velegraki M, Bolyard C, Rosenblum MD, Li Z. Transforming growth factor-β1 in regulatory T cell biology. *Sci Immunol*. 2022;7(69):eabi4613.
31. Ouyang W, Rutz S, Crellin NK, Valdez PA, Hymowitz SG. Regulation and functions of the IL-10 family of cytokines in inflammation and disease. *Annu Rev Immunol*. 2011;29:71-109.
32. Zhang J, Zhang Y, Wang Q, Li C, Deng H, Si C, et al. Interleukin-35 in immune-related diseases: protection or destruction. *Immunology*. 2019;157(1):13-20.
33. Mallegol J, Van Niel G, Lebreton C, Lepelletier Y, Candalh C, Dugave C, et al. T84-intestinal epithelial exosomes bear MHC class II/peptide complexes potentiating antigen presentation by dendritic cells. *Gastroenterology*. 2007;132(5):1866-1876.
34. Knoop KA, Miller MJ, Newberry RD. Transepithelial antigen delivery in the small intestine: different paths, different outcomes. *Curr Opin Gastroenterol*. 2013;29(2):112-118.
35. McDole JR, Wheeler LW, McDonald KG, Wang B, Konjufca V, Knoop KA, et al. Goblet cells deliver luminal antigen to CD103+ dendritic cells in the small intestine. *Nature*. 2012;483(7389):345-349.
36. Worbs T, Bode U, Yan S, Hoffmann MW, Hintzen G, Bernhardt G, et al. Oral tolerance originates in the intestinal immune system and relies on antigen carriage by dendritic cells. *J Exp Med*. 2006;203(3):519-527.

37. Spahn TW, Fontana A, Faria AM, Slavin AJ, Eugster HP, Zhang X, et al. Induction of oral tolerance to cellular immune responses in the absence of Peyer's patches. *Eur J Immunol.* 2001;31(4):1278-1287.
38. Mazzini E, Massimiliano L, Penna G, Rescigno M. Oral tolerance can be established via gap junction transfer of fed antigens from CX3CR1+ macrophages to CD103+ dendritic cells. *Immunity.* 2014;40(2):248-261.
39. Schulz O, Jaensson E, Persson EK, Liu X, Worbs T, Agace WW, et al. Intestinal CD103+, but not CX3CR1+, antigen sampling cells migrate in lymph and serve classical dendritic cell functions. *J Exp Med.* 2009;206(13):3101-3114.
40. Pelaez-Prestel HF, Sanchez-Trincado JL, Lafuente EM, Reche PA. Immune tolerance in the oral mucosa. *Int J Mol Sci.* 2021;22(22):12149.
41. Tang Q, Bluestone JA. The Foxp3+ regulatory T cell: a jack of all trades, master of regulation. *Nat Immunol.* 2008;9(3):239-244.
42. Bluestone JA, Abbas AK. Natural versus adaptive regulatory T cells. *Nat Rev Immunol.* 2003;3(3):253-257.
43. Weiss JM, Bilate AM, Gobert M, Ding Y, Curotto de Lafaille MA, Parkhurst CN, et al. Neuropilin 1 is expressed on thymus-derived natural regulatory T cells, but not mucosa-generated induced Foxp3+ T reg cells. *J Exp Med.* 2012;209(10):1723-1742, S1.
44. Rezende RM, Weiner HL. Oral tolerance: an updated review. *Immunol Lett.* 2022;245:29-37.
45. Iliev ID, Spadoni I, Mileti E, Matteoli G, Sonzogni A, Sampietro GM, et al. Human intestinal epithelial cells promote the differentiation of tolerogenic dendritic cells. *Gut.* 2009;58(11):1481-1489.
46. Tsuji NM, Kosaka A. Oral tolerance: intestinal homeostasis and antigen-specific regulatory T cells. *Trends Immunol.* 2008;29(11):532-540.
47. Atri C, Guerfali FZ, Laouini D. Role of human macrophage polarization in inflammation during infectious diseases. *Int J Mol Sci.* 2018;19(6):E1801.
48. Wang S, Xia P, Chen Y, Qu Y, Xiong Z, Ye B, et al. Regulatory innate lymphoid cells control innate intestinal inflammation. *Cell.* 2017;171(1):201-216.e18.
49. Christ A, Lauterbach M, Latz E. Western diet and the immune system: an inflammatory connection. *Immunity.* 2019;51(5):794-811.
50. Warner JO, Warner JA. The foetal origins of allergy and potential nutritional interventions to prevent disease. *Nutrients.* 2022;14(8):1590.

Autoevaluación

1. El sitio de mayor cantidad de placas de Peyer en el intestino es:
 - a) Duodeno
 - b) Yeyuno
 - c) Íleon
 - d) Colon
2. Ácido graso capaz de estimular al sistema nervioso al unirse a los receptores acoplados a proteína G (GPR) 41 y 43 que se expresan en las células enteroendocrinas.
 - a) Eicosapentaenoico
 - b) Araquidónico
 - c) Butirato
 - d) Docosahexaenoico
3. Principales citocinas inhibitorias asociadas a la respuesta de tolerancia oral:
 - a) IL-33, IL-12, IL-10
 - b) IL-10, IL-35, TGF- β
 - c) IL-25, IL-33, TSLP
 - d) IL-10, IL-33, TGF α
4. Uno de los mecanismos para inducción de la tolerancia oral en las células dendríticas es mediante:
 - a) Aumento en la expresión de moléculas MHC-II por el antígeno
 - b) Disminución en la expresión de IL-10 y de TGF- β
 - c) Expresión de moléculas PDL-1, PDL-2 y CTLA-4
 - d) Disminución en la expresión de FoxP3
5. Se considera que la molécula neuropilina-1 (Nrp-1) como marcador celular se encuentra en mayor cantidad en:
 - a) Célula T regulatoria tímica
 - b) Célula T regulatoria periférica
 - c) Célula dendrítica
 - d) Célula Th2

Alérgenos alimentarios

Alejandra Medina Hernández,
Mónica Rodríguez González, Víctor González Uribe,
María del Carmen Costa Domínguez

Mensajes clave

- El reconocimiento del perfil de sensibilización de los pacientes con alergia alimentaria permite distinguir las fuentes alérgicas de acuerdo a la familia de proteínas alérgicas a la que pertenecen.
- La reactividad cruzada comprende una homología estructural mayor de 70% entre las proteínas alérgicas.
- La preparación o procesamiento de los alimentos puede generar cambios estructurales modificando su alergenicidad.
- La matriz alimentaria se compone por proteínas, lípidos, hidratos de carbono, minerales, que al interactuar entre sí pueden determinar diferencias en alergenicidad de un mismo alimento.

Introducción

Los alimentos representan una fuente alérgica con un impacto clínico cada vez más importante. La fuente alérgica, p. ej., cacahuete o huevo de gallina, representa una mezcla de compuestos alérgicos y no alérgicos, donde sólo algunos son capaces de inducir una

respuesta inmunológica. Mientras que los alérgenos alimentarios son en su gran mayoría proteínas, mismas que son reconocidas por el sistema inmunológico de un paciente atópico para inducir una respuesta inflamatoria alérgica que se traduce en manifestaciones clínicas. Es por tanto que los alérgenos se pueden clasificar dentro de familias de proteínas alergénicas según su función biológica, la similitud en la secuencia de aminoácidos y la estructura tridimensional.

Características inmunológicas y moleculares

¿Qué hace alergénico al alérgeno alimentario?

Los alérgenos poseen un epítopo que es reconocido por el parátopo, sitio de reconocimiento en el anticuerpo, de regiones hipervariables en las cadenas pesadas y ligeras de la inmunoglobulina E (IgE). Los epítopos, que generalmente comprenden parches conformacionales e hidrófobos presentes en el alérgeno, pueden ser lineales secuencias de aminoácidos continuos y contiguos, y conformacionales; secuencias de aminoácidos discontinuos y distantes que se acercan entre sí por plegamiento o conformación tridimensional. El tipo de unión bioquímica del epítopo con el parátopo es mediante puentes de hidrógeno, a mayor complementariedad y fuerza de unión la capacidad inmunogénica del alérgeno alimentario será mayor. De hecho, la mayoría de los alérgenos tienen sólo de uno a cinco epítopos inmunodominantes. Un epítopo lineal que potencialmente cubra una distancia de 20-54 nm, equivalente a 40-108 aminoácidos (4,400 a 11,880 Da), sería suficiente para ser reconocido por IgE con la subsecuente degranulación de la célula cebada.

Una proporción significativa de la IgE se dirige contra los epítopos de células B glicosiladas. Esto podría ser una consecuencia del aumento celular multiplicado por 100 de las proteínas y péptidos glicosilados por parte de las células presentadoras de antígeno en comparación con sus contrapartes no glicosiladas y como resultado una respuesta inmunológica mejorada. Sin embargo, otros sugieren que la glicosilación no es un determinante crítico común de la alergenicidad, ya que los alérgenos alimentarios comprenden tanto glucoproteínas como proteínas no glicosiladas.¹

Los avances en la biología molecular en la biotecnología, en los métodos de análisis del genoma y en la secuenciación proteica han revolucionado el enfoque diagnóstico de la alergia en los últimos 30

años. A partir de los años 80 se ha trabajado intensamente para reflejar la estructura alergénica en su nomenclatura, de tal manera que se permita identificar desde el nombre similitudes o diferencias entre alérgenos e inferir posibles reactividades cruzadas.

Reactividad cruzada y panalérgenos

Existen cientos de fuentes alergénicas; sin embargo, los alérgenos alimentarios pertenecen a relativamente pocas familias de proteínas alergénicas, lo que se traduce molecular y clínicamente en una estrecha relación entre ellos. En inmunología la especificidad cuantifica la discriminación de la respuesta inmunológica entre dos antígenos y la reactividad cruzada determina el parecido de dos antígenos al ser identificados por el sistema inmunológico.²

El concepto de reactividad cruzada en alergología se refiere a que la IgE específica (sIgE) dirigida a un alérgeno en particular se puede unir a un alérgeno similar induciendo activación de la inflamación alérgica sin distinguir entre el sensibilizante original y el semejante.^{3,4}

Desde el punto de vista molecular, este reconocimiento se debe a que la sIgE reconoce un epítipo que estructuralmente es muy similar al que había ocasionado la sensibilización alérgica primaria (Figura 1). La similitud e identidad se establecen mediante la caracterización de la secuencia de aminoácidos de las proteínas alergénicas. A mayor homología estructural mayor probabilidad de reactividad cruzada, comprendida como una similitud secuencial mayor de 70%. Estudios in vitro demuestran la unión de la sIgE con alérgenos que no corresponden a los sensibilizantes primarios (estudios de inhibición).⁵

Desde el punto de vista clínico, esto se traduce en que un paciente puede presentar síntomas alérgicos tras el contacto con un alérgeno al que no había sido expuesto. En alergia alimentaria destaca la relevancia clínica que representan los síndromes de reactividad cruzada aeroalérgenos-alimentos, donde pacientes con alergia respiratoria y sensibilizados a distintos aeroalérgenos presentan síntomas tras el consumo de ciertos alimentos y reactividad cruzada con diferentes fuentes alergénicas alimentarias.

Se ha propuesto el índice A-RISC (por sus siglas en inglés Allergens'–Relative Identity, Similarity and Cross-reactivity) que establece categorías según la intensidad de la reactividad cruzada en: alta, moderada-alta, moderada y moderada-baja, dependiendo de la ho-

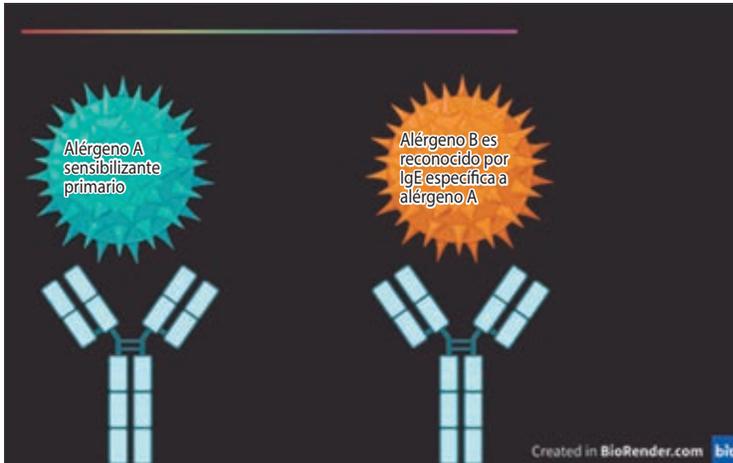


Figura 1: Reconocimiento de antígenos. Se muestra el mecanismo de reactividad cruzada, cuando la IgE se sensibiliza frente al epítipo del alérgeno A (los epítipos de alérgenos A y B son muy similares), reconoce del mismo modo al epítipo del alérgeno B.

mología secuencial de las proteínas y el reporte de reactividad clínica entre fuentes alérgicas.⁶

La polisensibilización alérgica en un paciente puede deberse a la presencia de sIgE dirigidas a diferentes alérgenos y/o a la presencia de una sIgE dirigida a un alérgeno que también reconoce otros similares. El reconocimiento de la reactividad cruzada permite establecer un origen en común entre fuentes alérgicas en estos pacientes (Tabla 1).

Panalérgenos y alérgenos relevantes en alergia alimentaria

Se denominan panalérgenos aquéllos cuya función biológica vital ha permitido que evolutivamente se conserven. Se encuentran presentes en diferentes fuentes alérgicas con un mismo origen filogenético. La sensibilización primaria a un panalérgeno puede generar reactividad cruzada, lo que dependerá de sus características estructurales, la exposición al mismo y la respuesta inmunológica del paciente.⁷

Conocer la sensibilización alérgica de los pacientes con alergia alimentaria permite identificar familias de panalérgenos, la relación entre distintas fuentes alergénicas, sus características y relevancia clínica.

En la **Tabla 2** se presentan algunas familias de gran relevancia y sus características clínicas. El semáforo en **rojo** representa que la sensibilización por lo general generará gravedad y en **verde** síntomas leves o nulos.

La **Tabla 3** muestra los alimentos como fuentes alergénicas, sus proteínas, determinantes alergénicos y características clínicas importantes. El semáforo en rojo representa gravedad.

Modificaciones químicas y físicas

Alteraciones de los alérgenos alimentarios con el procesamiento o preparación de los alimentos

Los alimentos son sometidos a diferentes procesos de elaboración o preparación que pueden modificar sus propiedades. Los métodos de procesamiento térmico como hervir, freír o asar se aplican con frecuencia a algunos alimentos para lograr idoneidad para su consumo.

Tabla 1: Ejemplos de diagnósticos clínicos de alergia complementados con diagnóstico molecular para identificar la reactividad cruzada con otras fuentes alergénicas.

Diagnóstico clínico	Sensibilizante primario	Reactividad cruzada
Rinitis alérgica moderada intermitente + síndrome de alergia oral con frutas	Bet v 1	Mal d 1 (manzana) y Pru p 1 (durazno)
Rinitis alérgica moderada intermitente + síndrome de alergia oral con alimentos + sensibilización al látex (sin alergia al látex)	Phl p 12	Hev b 8 (látex), Cuc m 2 (melón), Cit s 2 (naranja) y Gly m 3 (soya)
Alergia alimentaria a la nuez de Castilla	Jug r 2, Jug r 6	Car i 2 (nuez pecana), Cor a 11 (avellana)

Tabla 2: Familias alergénicas.

Familia de proteínas	Ejemplos de determinantes antígenicos	Características
 <p>Proteínas de almacenamiento</p> 	<p>Albúminas 2S</p> <hr/> <p>Globulinas 7S (vicilinas)</p> <hr/> <p>Globulinas 11S (leguminas)</p>	<p>Ara h 2, Ara h 6, Ara h 7, Gly m 8, Jug r 1, Jug n 1, Car i 1, Cor a 14</p> <p>Ara h 1, Gly m 5, Pis s 1, Pis s 2, Lup an 1, Len c 1, Vig r 2, Jug r 2, Jug r 6, Jug n 2, Car i 2, Cor a 11</p> <p>Termoestables, marcadores de alergia a legumbres, nueces y semillas. Reacciones graves</p>
 <p>Lipoproteínas transportadoras de lípidos no específicas (nsLTP)</p> 	<p>Pru p 3, Mal d 3, Ara h 9, Cor a 8, Jug r 3, Tri a 14, Zea m 14</p>	<p>Termoestables, se relacionan con reacciones graves. Presentes en verduras, frutas, nueces, semillas y cereales</p>
 <p>Proteínas reguladoras de giberelinas (GRP)</p> 	<p>Pru p 7, Cap a 7, Pru av 7, Pun g 7, Cit s 7</p>	<p>Termoestables, involucradas en síndrome polen alimentos y reacciones graves a alimentos, siendo durazno, cereza, cítricos y granada los más involucrados. Presentes en la cáscara y la pulpa del fruto</p>

Continúa la Tabla 2: Familias alergénicas.

Familia de proteínas	Ejemplos de determinantes antigénicos	Características
 <p>Oleosinas</p> 	<p>Ara h 10, Ara h 11, Ara h 14, Ara h 15, Cor a 12, Cor a 13, Cor a 15, Ses i 4, Ses i 5</p>	<p>Termoestables, la exposición de alimentos como cacahuate o avellana a procesos de cocción aumenta su alergenicidad</p>
 <p>Tropomiosina</p> 	<p>Der p 10, Pen a 1, Pen m 1, Bla g 7, Per a 7, Cra c 1, Oct v1</p>	<p>Termoestables, consideradas el panalérgeno de los invertebrados. Generalmente involucradas en alergia a mariscos</p>
 <p>Parvalbúmina</p> 	<p>Gad c1, Sar sa1, Cyp c1, Thu a1, Lat c1, Ras k1, Sco s1, Xip g1, Sal s1, Seb m1, Pan h1</p>	<p>La parvalbúmina se considera el panalérgeno de los pescados, entre 70 y 90% de los pacientes alérgicos al pescado presentan sensibilización a este alérgeno. Otros alérgenos que también se presentan en alergia al pescado son la enolasa, aldolasa, colágeno o tropomiosina</p>

Continúa la Tabla 2: Familias alergénicas.

Familia de proteínas	Ejemplos de determinantes antigénicos	Características
 <p>Proteínas relacionadas con la patogénesis 10 (PR10)</p> 	<p>Homólogos Bet v1</p> <p>Bet v1, Mal d1, Ara h 8, Gly m 4, Pru p1, Act d 8, Cor a1</p>	<p>Termolábil, responsable principalmente del síndrome polen alimentos. Presente en diversos vegetales, frutas, nueces y semillas</p>
 <p>Profilinas</p> 	<p>Hev b 8, Ara h 5, Cor a 2, Mal d 4, Pru p 4, Cuc m 2, Act d 9, Dau c1</p>	<p>Termolábiles, 50% de los pacientes sensibilizados a profilinas presentan síndrome polen alimentos. Es característica la reactividad a jitomate crudo, melón, sandía, cítricos, entre otros</p>
 <p>Seroalbúmina</p> 	<p>Bos d 6, Can f 3, Cav p 4, Equ c 1, Fel d 2, Gal d 5, Sus s 1</p>	<p>Termolábil, implicado en el síndrome gato cerdo. Alérgeno para considerar en pacientes alérgicos a leche o carne de mamíferos</p>

El horneado, la cocción a presión o el calentamiento por microondas representan métodos adicionales. El procesamiento no térmico, como el pelado, solo se aplica a ciertos alimentos como verduras o frutas. Es importante destacar que la alergenicidad de los alimentos puede verse afectada de forma variable por el tipo de procesamiento

Tabla 3: Fuentes alergénicas, proteínas, determinantes alérgicos y características clínicas.

Fuente alergénica	Proteína alergénica	Determinante alérgico	Características
<p>Pescado</p> 	<p>Parvalbúmina</p> 	<p>Gad c 1 Sar sa 1 Cyp c 1 Thu a 1 Lat c 1 Ras k 1 Sco s 1 Xip g 1 Sal s 1 Seb m 1 Pan h 1</p>	<p>La parvalbúmina se considera el panalérgeno de los pescados. Se asocia a reacciones alimentarias graves</p>
<p>Crustáceos</p> 	<p>Tropomiosina</p> 	<p>Pen m 1</p>	<p>Alérgeno mayoritario termoestable. Tiene reactividad cruzada con tropomiosinas de otras especies como ácaros, cucarachas y moluscos. Se asocia a reacciones alimentarias graves</p>
	<p>Arginin kinasa</p> 	<p>Pen m 2</p>	<p>Alérgeno mayoritario termolábil tiene reactividad cruzada con cefalópodos y algunos insectos comestibles</p>
<p>Huevo</p> 	<p>Ovomucoide</p> 	<p>Gal d 1</p>	<p>Mayoritario, termoestable, marcador de persistencia de alergia y gravedad</p>
	<p>Ovoalbúmina</p> 	<p>Gal d 2</p>	<p>Mayoritario, termolábil. Síntomas con huevo poco cocinado</p>

Continúa la Tabla 3: Fuentes alergénicas, proteínas, determinantes alérgicos y características clínicas.

Fuente alergénica	Proteína alergénica	Determinante antigénico	Características
	Ovotransferrina	Gal d 3	Mayoritario, termolábil. Síntomas con huevo poco cocinado
	Lisozima	Gal d 4	Mayoritario, termolábil. Síntomas con huevo poco cocinado
	α -levitina	Gal d 5	Mayoritario, yema, termoestable, síndrome ave huevo
Leche de vaca 	Caseína 	Bos d 8	Alérgeno mayoritario en pacientes con alergia a la leche, termoestable, reactividad cruzada más de 85% con caseínas de otros mamíferos, p. ej., oveja o cabra
	Alfa-s1-caseína	Bos d 9	
	Alfa-s2-caseína	Bos d 10	
	Beta-caseína	Bos d 11	
	Kappa-caseína	Bos d 12	
	Alfa-lactoalbúmina	Bos d 4	Minoritario, termolábil
	Beta-lactoglobulina	Bos d 5	Minoritario, termolábil
	Seroalbúmina bovina	Bos d 6	Termolábil, 15-20% reactividad cruzada con carne cruda

Continúa la Tabla 3: Fuentes alergénicas, proteínas, determinantes alérgicos y características clínicas.

Fuente alergénica	Proteína alergénica	Determinante antigénico	Características
Carne de mamíferos 	α -Gal 		Termoestable, relacionado con anafilaxia tardía y reactividad cruzada con cetuximab
	Seroalbúminas	Fel d 2 Can f 3 Sus s 1 Bos d 6	Termolábil responsable del síndrome gato cerdo
Trigo 	ω -5 gliadina 	Tri a 19	Responsable del síndrome de anafilaxia en el contexto de trigo y ejercicio

aplicado, las condiciones, el tiempo, el entorno, etc. debido a modificaciones en la estructura química específica de una proteína o sus características alergénicas como destrucción de epítomos existentes o formación de neoalérgenos como un resultado del cambio conformacional.

El tipo de alimento, su estructura y contenido alergénico también son factores clave que tienen un papel importante en los efectos del proceso.⁸ En ese sentido, se ha encontrado que algunos alérgenos alimentarios son lábiles a ciertos tipos de procesamiento, p. ej., la mayoría de los alérgenos de alimentos vegetales homólogos al alérgeno mayor del abedul (Bet v1) son más lábiles al procesamiento térmico que otro tipo de alérgenos. Éstos tienen el potencial de desplegarse y perder epítomos conformacionales de unión a IgE tras tratamientos térmicos específicos.^{9,10} Otros alérgenos tienen una alta resistencia al procesamiento como las proteínas de almacenamiento albúminas 2S del cacahuate (Ara h2) o las proteínas de transferencia de lípidos

(nsLTP) que se caracterizan por una estructura tridimensional conservada por una red de enlaces disulfuro que mantienen la conformación proteica. Se ha descubierto que la estructura compacta de tales alérgenos enriquecidos en alfa-hélices es clave para mantener su estabilidad durante el procesamiento, así como la resistencia a la degradación enzimática, variaciones en el pH, etc.^{9,11} Es interesante observar que varios estudios han demostrado que los métodos de preparación y cocción de los alimentos logran enmascarar o evidenciar determinados epítomos que pueden ser reconocidos por IgE debido a la gran variedad de reacciones bioquímicas como la reacción de Maillard, que tiene un rol clave en las modificaciones alérgicas de ciertos aminoácidos con azúcares reductores.^{9,10}

Pelado y alergenidad

La composición de la cáscara y la pulpa en muchas frutas pertenecientes a la familia Rosaceae es particular. La cáscara es rica en proteínas y alérgenos importantes como las proteínas reguladoras de giberelinas (GRP) y las nsLTP, y se relaciona con reacciones más graves, p. ej., en pacientes sensibilizados a Mal d 3 y Pru p 3 cuando consumen manzana y durazno respectivamente.¹²⁻¹⁴ De hecho, algunos análisis han demostrado que la concentración de nsLTP en la cáscara es 250 veces mayor versus el contenido encontrado en la pulpa. Por lo tanto, se ha propuesto que el pelado mecánico o químico (tratamiento con NaOH a 10% a 70 °C, durante 30-60 segundos) de estas frutas puede ser una estrategia viable para reducir el contenido de estos alérgenos específicos con un posible beneficio para sujetos sensibilizados a ellos.^{15,16}

Ebullición y alergenidad

La ebullición se utiliza para procesar una amplia variedad de alimentos antes de su consumo. Se han realizado estudios sobre los efectos del hervido en la alergenidad en varios alimentos como legumbres, frutos secos, trigo, huevo, leche, pescado o crustáceos.¹⁷⁻²¹ Las legumbres como lentejas, ejotes o garbanzos suelen someterse a una ebullición extensa antes de consumirlas con poco efecto en sus alérgenos, lo mismo sucede con el extracto de proteína entera de soya que presenta resistencia a este método.^{10,22}

Otras legumbres, como el cacahuate, se consumen hervidas sólo en algunos países como China, mientras que asar o freír son trata-

mientos térmicos típicos en América o Europa. El proceso de ebullición de esta oleaginosa ha llamado la atención a lo largo de los años, ya que investigaciones realizadas en 2001 demostraron que este método podría disminuir su alergenicidad.²³ En años más recientes, varios estudios han intentado comprender el efecto en alérgenos específicos como Ara h 2, Ara h 6 y Ara h 7, de bajo peso molecular, concluyendo que estos determinantes se transfieren hacia el agua de cocción, lo que puede explicar la disminución del contenido de éstos en el fruto después de hervir.^{24,25}

En el caso del trigo, algunos pacientes alérgicos a este cereal tuvieron los mismos síntomas tras la ingesta de formas crudas y cocidas (hervido) al realizarse una prueba de provocación doble ciego controlado con placebo (DBPCFC).²⁶ Se demostró in vitro que la reactividad de IgE frente a las tres fracciones de proteína, albúmina/globulina, gliadinas y gluteninas fue similar en sus dos presentaciones en la mayoría de los sueros de los pacientes. Sin embargo, se pueden encontrar algunas diferencias a nivel de alérgenos individuales, p. ej., la nsLTP del trigo, Tri a 14, al hervirse muestra una disminución de la capacidad de unión a sIgE.^{27,28}

Al hervir la leche de vaca durante al menos dos horas disminuye la cantidad e integridad de las proteínas de suero: alfa-lactoalbúmina, beta-lactoglobulina y lactoferrina. El procesamiento de horneado y ebullición ha demostrado contribuir a la inducción de tolerancia en pacientes con alergia a la proteína de la leche de vaca^{29,30} (Tabla 4).

Horneado y alergenicidad

El horneado y sus efectos en la alergenicidad han llamado la atención debido a estudios que han demostrado que ciertos pacientes pueden tolerar algunas formas de preparación de alimentos como el huevo o la leche. Las altas temperaturas alcanzadas durante el proceso y la interacción de los componentes de algunos alimentos pueden reducir la exposición de epítomos o generar interacciones químicas con proteínas en la matriz alimentaria disminuyendo su alergenicidad, como la formación de moléculas de alto peso molecular del ovomucoide al hornearse con el trigo.

Por estas razones, hornear puede tener mayor impacto en la modificación de la alergia al huevo y la leche que hervir. Ensayos clínicos han mostrado que alrededor de 70% de los niños alérgicos fueron capaces de tolerar estos alimentos horneados e incorporarlos en sus

Tabla 4: Efectos de la ebullición en la reactividad de IgE / antigenicidad de fuentes específicas de alérgenos alimentarios.

Fuente	Alérgenos	Condiciones	Reactividad IgE/ alergenicidad
Cacahuete	Ara h 2, 6, 7	100 °C, 6 h	↓
	Ara h 2	100 °C, 15 min	↓
	Ara h 1	100 °C, 15 min	↓
Soya	Gly m Bd 30K (P34)	100 °C, 1 h	↓
	Gly m 7	Buffer Tris-HCL	=
Lenteja Garbanzo verde	EP	100 °C, > 1 h	=(~↓)
	nsLTP	100 °C, 15 min	=
	31 kDa	100 °C, > 1 h	=
Chícharo	EP	30 min	=
Nuez de la India	Ana o 1, 2, 3	100 °C, 10 min	~ ↓
Almendra	EP	100 °C, 5 y 10 min	=
Piñón	Pin p 1	100 °C, 2 h	=
Trigo	nsLTP	100 °C	↓
	α-amilasa/familia	100 °C	=
	de la tripsina y gliadinas		
	Tri a 36	10 min	=
Leche	EP	100 °C, 2 h	↓
Huevo	EP	100 °C (en agua)	↓
Pescado	Parvalbúminas	95 °C, 20 min	=(~↓)

nsLTP = lipoproteínas de transferencia no específica. EP = extracto proteico.
Tris-HCL = trisaminometano hidrocloreuro.

dietas cuando los perfiles de sensibilización correspondían a alérgenos termolábiles.³¹

También se han analizado los efectos de este proceso en la alergenicidad del trigo. Estudios previos demostraron que el horneado puede inducir mayor resistencia a la digestión de ciertos alérgenos de este cereal, manteniendo su forma inmunológicamente activa al alcanzar la mucosa intestinal. En contraparte, se ha demostrado que otros, como los inhibidores de la α -amilasa, disminuyen su capacidad de unión a IgE.^{32,33}

Freído, tostado y alergenicidad

Los efectos del freído en la alergenicidad se han estudiado en alimentos de origen animal y vegetal. Con respecto a la carne de res, este tipo de cocción parece tener cierto impacto en la reducción de la capacidad reactiva de IgE de sus determinantes antigénicos; por otro lado, los alérgenos de α -Gal se conservaron sin cambios después de 20 minutos de fritura.³⁴

El efecto en la alergenicidad del pescado depende de la especie y los alérgenos particulares. Un estudio mostró que la parvalbúmina de la carpa resistió las condiciones de fritura en aceite a 180 °C durante ocho minutos.³⁵ Los humos generados al freír pescado tienen el potencial de provocar reacciones alérgicas.³⁵⁻³⁷

En alimentos de origen vegetal el freído disminuye la cantidad de los determinantes del cacahuete Ara h 1, Ara h 2 y Ara h 3 así como la estabilidad de su estructura antigénica y la capacidad de unión a IgE.³⁸ En el caso de frutos secos como almendra, nuez o avellana, la antigenicidad de sus proteínas se mantuvo estable después de freírlas en aceite vegetal a 191 °C durante un minuto.^{39,40}

Al someterse al tostado la súper familia de las prolaminas 2S del cacahuete conserva su alergenicidad. Algunos alérgenos de las cupinas como globulinas 7S y 11S sufren modificaciones, pierden solubilidad y disminuyen su capacidad alérgica.

Cocción a presión y alergenicidad

La cocción a presión involucra la producción de vapor a partir de un líquido con base agua contenido en un recipiente sellado que genera una presión máxima de funcionamiento de alrededor de una atmósfera (equivalente a ~1 bar o ~15 psi), que es regulada por una

válvula que libera el vapor al llegar al límite establecido, alcanzando una temperatura máxima de cocción de ~121 °C, lo que disminuye el tiempo de cocción de los alimentos, a esto le conocemos como olla de presión. Varios estudios han analizado el efecto de la cocción a presión en la alergenicidad de los alimentos, algunos centrándose en las condiciones de funcionamiento de las ollas de presión domésticas, mientras que otros han investigado el efecto de mayor presión y temperatura sólo capaz de alcanzarse con una autoclave.^{40,41}

En los frutos secos como la nuez de la India, sus alérgenos poseen una alta estabilidad a una amplia variedad de tratamientos, por lo que se reconocen como termoestables; sin embargo, la alergenicidad de los determinantes antigénicos Ana o 1, Ana o 2 y Ana o 3 parece verse afectada en cierta medida sólo por la cocción a presión a 15 psi, 121 °C durante 20 minutos. El mismo procesamiento en combinación con un pretratamiento de radiación gamma mostró mayor impacto en la disminución de su alergenicidad.^{40,41}

En el caso de cacahuete y otras legumbres como lupino, lentejas o garbanzos se encontraron efectos similares de reducción de la unión a IgE con condiciones de autoclave de 37 psi, 138 °C durante 15 o 30 minutos. La combinación de presión y calor en condiciones específicas durante el autoclave conduce a la fragmentación de proteínas con efecto parecido al de ciertas enzimas. Curiosamente, otros tratamientos alimentarios que involucran alta presión y baja temperatura no tuvieron el mismo efecto. Por lo tanto, la combinación de calor y presión parece ser crucial para la degradación de proteínas y la posible disminución de la reactividad de sIgE.⁴¹

Calentamiento por microondas y alergenicidad

Los hornos de microondas se utilizan ampliamente en todo el mundo para el procesamiento térmico de alimentos.⁴² Las microondas tienen el potencial de alterar la estructura nativa de las proteínas y, por lo tanto, podrían tener un impacto en la capacidad de ser reconocidas por la IgE en sujetos sensibilizados. Diversos estudios han analizado la capacidad de estas ondas electromagnéticas para modificar la alergenicidad de determinados alimentos, p. ej., los lupinos sumergidos en agua sometidos a calentamiento por microondas durante 30 min a 750 y 900 watts (W) presentaron cambios mínimos en el perfil de unión de sus proteínas a IgE.^{23,43}

En otros alimentos como el trigo, el calentamiento hasta por cinco minutos a 70, 200 y 500 W no disminuyó la reactividad IgE de la gliadina (Tri a 19) de trigo. En frutos secos como la almendra, la nuez de la India o la nuez pecana, el perfil proteico y la antigenicidad de ciertas proteínas permanecieron estables después de varios tratamientos de procesamiento térmico, incluido el calentamiento por microondas a 500 W durante uno o tres minutos²⁵ (Tabla 5).

Fermentación y alergenicidad

La fermentación es una reacción química natural mediada por microorganismos como levaduras y bacterias. Los microorganismos fermentadores secretan proteasas que causan la degradación de algunas proteínas, asimismo el bajo PH de la fermentación láctica ocasiona que las proteínas se desplieguen y se precipiten. En alimentos como trigo, salsa de soya, yogurt, mantequilla y leche fermentada se ha documentado una disminución de la reactividad de sIgE.⁴⁴

Tabla 5: Efectos del calentamiento por microondas en la reactividad/ antigenicidad de IgE en alérgenos alimentarios.

Fuente	Alérgenos	Condiciones	Reactividad IgE/ antigenicidad
Nuez de la India	Ana o 1, 2, 3 Extracto proteico	1,000 W, 2 min	=
		500 W, 3 min	=
Almendra	Extracto proteico	1,000 W, 2 min	=
Nuez	Extracto proteico	500 W, 3 min	=
Nuez de Brasil	Extracto proteico	500 W, 3 min	=
Lupino	Extracto proteico	900 W, 30 min	=
Trigo	Gliadina	500 W, 5 min	=

IgE = inmunoglobina E.

Hidrólisis y alergenicidad

Es un proceso por el cual las proteínas quedan reducidas a péptidos o fracciones de bajo peso molecular, disminuyendo así su capacidad de estímulo para desencadenar una reacción alérgica. La hidrólisis puede llevarse a cabo mediante dos métodos: 1) bioquímico, añadiendo enzimas exógenas sin impacto en la calidad nutricional del alimento; 2) químico, adicionando ácidos o álcalis que actúan directamente en los enlaces peptídicos. Esta modificación se ha utilizado en fórmulas infantiles con una importante reducción en la alergenicidad de las proteínas de la leche de vaca, de igual modo en otros alimentos como las lentejas.^{44,45}

Relevancia clínica

La investigación en el procesamiento de alimentos se beneficiaría de una mayor estandarización de las condiciones y los métodos utilizados para así poder evaluar su impacto en la alergenicidad y reactividad de las fuentes. Se ha demostrado que algunos métodos usados cotidianamente son efectivos para disminuir el contenido y la reactividad de alérgenos específicos, lo que puede abrir un camino futuro para el desarrollo de alimentos hipoalergénicos y su uso en la inducción de tolerancia.³⁹

Matriz alimentaria

Al preparar una comida se obtiene una mezcla compleja conocida como matriz alimentaria (MA), que se conforma por componentes nutrientes y no nutrientes de los alimentos y sus relaciones moleculares. Esta matriz se convierte en un factor importante para comprender la sensibilización a proteínas específicas alimentarias, ya que el alérgeno nunca está en contacto inicial con el sistema inmunológico en un estado purificado. La MA rodea, interactúa y puede afectar las características fisicoquímicas de los alérgenos durante el procesamiento de alimentos, donde las proteínas pueden estar expuestas a cambios de pH, calor y otros cambios ambientales.³⁹⁻⁴¹ Este conjunto complejo de nutrientes puede contener proteínas, grasas, carbohidratos y numerosos componentes no nutritivos con potencial desconocido para contribuir a la alergenicidad.

Sus influencias principales en los alérgenos alimentarios son variaciones en la biodisponibilidad y liberación de antígenos, la digestibilidad y las interacciones con el sistema inmunológico, p, ej., los lípidos pueden influir en la sensibilización y gravedad de las respuestas de provocación a través de la liberación alterada de antígenos, la digestión o la inmunomodulación. Las interacciones proteína-proteína también pueden afectar la digestión de los alérgenos, ya que éstas tienen el potencial de estimular directamente el sistema inmunológico.⁴⁶

Alergia a insectos comestibles

La entomofagia es una práctica común en América Latina, Asia y África, se ha propuesto como un recurso para la obtención de minerales, ácidos grasos, vitaminas y proteínas saludables con menor impacto ambiental y mayor carga nutricional.^{47,48} Aproximadamente son 2,000 especies de insectos comestibles, México aporta 30% del total. Entre los insectos de mayor consumo en nuestro país se encuentran: himenópteros (hormigas, escamoles, avispas, abejas), lepidópteros (gusanos de maguey, chinicuil), ortópteros (grillos, saltamontes, langostas), hemípteros (axayácatl) y pentatómidos (jumiles).

Las proteínas alergénicas principalmente involucradas son la tropomiosina y la arginina esterasa (panalérgeno de los artrópodos) que pueden ocasionar reactividad cruzada con crustáceos, ácaros del polvo y otros insectos debido a su relación filogenética.^{48,49} En la jalea real las proteínas 8 y 9 se han reconocido como isoalérgenos de Api m 1 y Api m 2, determinantes antigénicos presentes en el veneno de abeja, lo que se ha identificado como un factor de riesgo de presentar una sensibilización cruzada y manifestaciones clínicas relevantes.⁵⁰

Aunque el reporte de alergia a insectos comestibles es aislado y poco frecuente, debe considerarse para un diagnóstico integral, ya que México se considera una de las regiones con más consumo de insectos y además se prevé que la entomofagia formará parte de las prácticas habituales de alimentación en el futuro.

Conclusiones

El análisis de las propiedades fisicoquímicas e inmunológicas alergénicas de los alimentos nos permite conocer desde su estructura

molecular y función biológica hasta la relevancia clínica en cuanto a fenotipos de gravedad y las modificaciones relacionadas con su preparación o procesamiento. El entendimiento del alérgeno desde el punto de vista molecular permite su reconocimiento a partir de la familia de proteínas alergénicas a la que pertenece y por tanto, la relación con otros alérgenos en términos de reactividad cruzada y de relevancia clínica.

Bibliografía

1. Teodorowicz M, van Neerven J, Savelkoul H. Food processing: the influence of the maillard reaction on immunogenicity and allergenicity of food proteins. *Nutrients*. 2017;9(8):835.
2. Frank SA. Immunology and evolution of infectious disease. Specificity and cross-reactivity. Chapter 4, Princeton University Press; Princeton (NJ), 2002.
3. Aalberse RC. Structural biology of allergens. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;106(2):228-238. Available in: <http://dx.doi.org/10.1067/mai.2000.108434>
4. Aalberse RC. Assessment of allergen cross-reactivity. *Clin Mol Allergy*. 2007;5(1):2. Available in: <http://dx.doi.org/10.1186/1476-7961-5-2>
5. Ferreira F, Hawranek T, Gruber P, Wopfner N, Mari A. Allergic cross-reactivity: from gene to the clinic. *Allergy*. 2004;59(3):243-267. Available in: <http://dx.doi.org/10.1046/j.1398-9995.2003.00407>
6. Chruszcz M, Kapingidza AB, Dolamore C, Kowal K. A robust method for the estimation and visualization of IgE cross-reactivity likelihood between allergens belonging to the same protein family. *PLoS One*. 2018;13(11):e0208276. Available in: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0208276>
7. Hauser M, Roulias A, Ferreira F, Egger M. Panallergens and their impact on the allergic patient. *Allergy Asthma Clin Immunol [Internet]*. 2010;6(1):1. Available in: <http://dx.doi.org/10.1186/1710-1492-6-1>
8. Shandilya UK, Kapila R, Haq RM, Kapila S, Kansal VK. Effect of thermal processing of cow and buffalo milk on the allergenic response to caseins and whey proteins in mice. *J Sci Food Agric*. 2013;93(9):2287-2292.
9. Leszczynska J, Lacka A, Szemraj J, Lukamowicz J, Zegota H. The effect of microwave treatment on the immunoreactivity of gliadin and wheat flour. *European Food Research and Technology*. 2003;217:387-391.
10. Primavesi L, Brenna OV, Pompei C, Pravettoni V, Farioli L, Pastorello EA. Influence of cultivar and processing on cherry (*Prunus avium*) allergenicity. *J Agric Food Chem*. 2006;54:9930-9935.
11. Maleki SJ. Food processing: effects on allergenicity. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2004;4:241-245.
12. Ahrazem O, Jimeno L, López-Torrejón G, Herrero M, Espada JL, Sánchez-Monge R, et al. Assessing allergen levels in peach and nectarine cultivars. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2007;99(1):42-47.
13. Brenna OV, Pastorello EA, Farioli L, Pravettoni V, Pompei C. Presence of allergenic proteins in different peach (*Prunus persica*) cultivars and dependence of their content on fruit ripening. *J Agric Food Chem*. 2004;52(26):7997-8000.

14. Cai QF, Liu GM, Li T, Hara K, Wang XC, Su WJ, et al. Purification and characterization of parvalbumins, the major allergens in red stingray (*Dasyatis akajei*). *J Agric Food Chem*. 2010;58(24):12964-12969.
15. Boyano-Martínez T, Pedrosa M, Belver T, Quirce S, García-Ara C. Peach allergy in Spanish children: tolerance to the pulp and molecular sensitization profile. *Pediatr Allergy Immunol*. 2013;24(2):168-172.
16. Pastorello EA, Farioli L, Conti A, Pravettoni V, Bonomi S, Iametti S, et al. Wheat IgE-mediated food allergy in European patients: alpha-amylase inhibitors, lipid transfer proteins and low-molecular-weight glutenins. Allergenic molecules recognized by double-blind, placebo-controlled food challenge. *Int Arch Allergy Immunol*. 2007;144(1):10-22.
17. Crespo JF, Pascual C, Dominguez C, Ojeda I, Muñoz FM, Esteban MM. Allergic reactions associated with airborne fish particles in IgE-mediated fish hypersensitive patients. *Allergy*. 1995;50(3):257-261.
18. Hilger C, Grigioni F, Thill L, Mertens L, Hentges F. Severe IgE-mediated anaphylaxis following consumption of fried frog legs: definition of alpha-parvalbumin as the allergen in cause. *Allergy*. 2002;57(11):1053-1058.
19. Kalogeromitros D, Armenaka M, Galatas I, Capellou O, Katsarou A. Anaphylaxis induced by lentils. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1996;77(6):480-482.
20. Maleki SJ, Viquez O, Jacks T, Dodo H, Champagne ET, Chung SY, et al. The major peanut allergen, Ara h 2, functions as a trypsin inhibitor, and roasting enhances this function. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;112(1):190-195.
21. Pascual CY, Fernandez-Crespo J, Sanchez-Pastor S, Padial MA, Diaz-Pena JM, Martin-Muñoz F, et al. Allergy to lentils in Mediterranean pediatric patients. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;103(1 Pt 1):154-158.
22. Venkatachalam M, Teuber SS, Roux KH, Sathe SK. Effects of roasting, blanching, autoclaving, and microwave heating on antigenicity of almond (*Prunus dulcis* L.) proteins. *J Agric Food Chem*. 2002;50(12):3544-3548.
23. Beyer K, Morrow E, Li XM, Bardina L, Bannon GA, Burks AW, et al. Effects of cooking methods on peanut allergenicity. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;107(6):1077-1081.
24. Blanc F, Vissers YM, Adel-Patient K, Rigby NM, Mackie AR, Gunning AP, et al. Boiling peanut Ara h 1 results in the formation of aggregates with reduced allergenicity. *Mol. Nutr. Food Res*. 2011;55:1887-1894.
25. Venkatachalam M, Teuber SS, Peterson WR, Roux KH, Sathe SK. Antigenic stability of pecan [*Carya illinoensis* (Wangenh.) K. Koch] proteins: effects of thermal treatments and in vitro digestion. *J Agric Food Chem*. 2006;54(4):1449-1458.
26. Schwager C, Kull S, Behrends J, Rockendorf N, Schocker F, Frey A, et al. Peanut oleosins associated with severe peanut allergy-importance of lipophilic allergens for comprehensive allergy diagnostics. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140(5):1331-1338.e8. doi: 10.1016/j.jaci.2017.02.020.
27. Nowak-Węgrzyn A, Fioocchi A. Rare, medium, or well done? The effect of heating and food matrix on food protein allergenicity. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2009;9(3):234-237.
28. Baar A, Pahr S, Constantini C, Scheibhofer S, Thalhamer J, Giavi S, et al. Molecular and immunological characterization of Tri a 36, a low molecular weight glutenin, as a novel major wheat food allergen. *J Immunol*. 2012;189: 3018-3025.
29. Mueller GA, Maleki SJ, Johnson K, Hurlburt BK, Cheng H, Ruan S, et al. Identification of Maillard reaction products on peanut allergens that influence binding to the receptor for advanced glycation end products. *Allergy*. 2013;68(12):1546-1554.

30. Scibilia J, Pastorello EA, Zisa G, Ottolenghi A, Bindslev-Jensen C, Pravettoni V, et al. Wheat allergy: a double-blind, placebo-controlled study in adults. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;117(2):433-439.
31. Lemon-Mulé H, Sampson HA, Sicherer SH, Shreffler WG, Noone S, Nowak-Węgrzyn A. Immunologic changes in children with egg allergy ingesting extensively heated egg. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;122(5):977-983.e1.
32. Kulis M, Macqueen I, Li Y, Guo R, Zhong XP, Burks AW. Pepsinized cashew proteins are hypoallergenic and immunogenic and provide effective immunotherapy in mice with cashew allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;130(3):716-723.
33. Nowak-Węgrzyn A, Bloom KA, Sicherer SH, Shreffler WG, Noone S, Wanich N, Sampson HA. Tolerance to extensively heated milk in children with cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;122(2):342-7, 347.e1-2.
34. Apostolovic D, Tran TA, Hamsten C, Starkhammar M, Cirkovic Velickovic T, van Hage M. Immunoproteomics of processed beef proteins reveal novel galactose- α -1,3-galactose-containing allergens. *Allergy.* 2014;69(10):1308-1315.
35. Bublin M, Kostadinova M, Fuchs JE, Ackerbauer D, Moraes AH, Almeida FC, et al. A cross-reactive human single-chain antibody for detection of major fish allergens, parvalbumins, and identification of a major IgE-binding epitope. *PLoS One.* 2015;10(11):e0142625.
36. Cavatorta V, Sforza S, Mastrobuoni G, Pieraccini G, Francese S, Moneti G, et al. Unambiguous characterization and tissue localization of Pru P 3 peach allergen by electrospray mass spectrometry and MALDI imaging. *J Mass Spectrom.* 2009;44:891-897.
37. Comstock SS, Maleki SJ, Teuber SS. Boiling and frying peanuts decreases soluble peanut (*Arachis hypogaea*) allergens Ara h 1 and Ara h 2 but does not generate hypoallergenic peanuts. *PLoS One.* 2016;11(6):e0157849.
38. Sathe SK, Sharma GM. Effects of food processing on food allergens. *Mol Nutr Food Res.* 2009;53(8):970-978.
39. Cabanillas B, Crespo JF, Maleki SJ, Rodríguez J, Novak N. Pin p 1 is a major allergen in pine nut and the first food allergen described in the plant group of gymnosperms. *Food Chem.* 2016;210:70-77.
40. Cabanillas B, Cuadrado C, Rodríguez J, Hart J, Burbano C, Crespo JF, et al. Potential changes in the allergenicity of three forms of peanut after thermal processing. *Food Chem.* 2015;183:18-25.
41. Cabanillas B, Maleki SJ, Rodríguez J, Cheng H, Teuber SS, Wallowitz ML, et al. Allergenic properties and differential response of walnut subjected to processing treatments. *Food Chem.* 2014;157: 141-147.
42. Downs ML, Simpson A, Custovic A, Semic-Jusufagic A, Bartra J, et al. Insoluble and soluble roasted walnut proteins retain antibody reactivity. *Food Chem.* 2016;194:1013-1021.
43. Ibáñez SD, Martínez SIM, Marañón LF, Fernández-Caldas E, Alonso LE, Laso BT. Specific IgE determinations to crude and boiled lentil (*Lens culinaris*) extracts in lentil-sensitive children and controls. *Allergy.* 1999;54(11):1209-1214.
44. El Mecherfi KE, Todorov SD, Cavalcanti de Albuquerque MA, Denery-Papini S, Lupi R, Haertlé T, et al. Allergenicity of fermented foods: emphasis on seeds protein-based products. *Foods.* 2020;9(6):792. doi: 10.3390/foods9060792.
45. Wesley BA, Holgate ST, O'Hehir R, Broide DH, Bacharier LB, Khurana HGK et al. Middleton's allergy: principles and practice. 9th edition. Elsevier. 2020. pp. 500-508.

46. McClain S, Bowman C, Fernández-Rivas M, Ladics GS, Ree R Van. Allergic sensitization: food- and protein-related factors. *Clin Transl Allergy*. 2014;4(1):11.
47. Chomchai S, Laoraksa P, Virojvatanakul P, Boonratana P, Chomchai C. Prevalence and cluster effect of self-reported allergic reactions among insect consumers. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2020;38(1):40-46. doi: 10.12932/AP-220218-0271.
48. Ribeiro JC, Cunha LM, Sousa-Pinto B, Fonseca J. Allergic risks of consuming edible insects: a systematic review. *Mol Nutr Food Res*. 2018;62(1). doi: 10.1002/mnfr.201700030.
49. Karin H, Christiane H, Alexandra S, Leticia D las V, Stephanie D. *Molecular Allergology User's Guide 2.0*. Londres, Inglaterra: ISTE Ltd and John Wiley & Sons; 2022.
50. Blank S, Bantleon FI, McIntyre M, Ollert M, Spillner E. The major royal jelly proteins 8 and 9 (Api m 11) are glycosylated components of *Apis mellifera* venom with allergenic potential beyond carbohydrate-based reactivity. *Clin Exp Allergy*. 2012;42(6):976-985. doi: 10.1111/j.1365-2222.2012.03966.x

www.medigraphic.org.mx

Autoevaluación

1. ¿Qué porcentaje de similitud estructural secuencial es condicionante de reactividad cruzada entre dos alérgenos?
 - a) 10%
 - b) 70%
 - c) 25%
 - d) 50%
2. Alérgeno clase albúmina 2S que ha demostrado ser un indicador de reacciones graves a la soya:
 - a) Gly m 2
 - b) Gly m 5
 - c) Gly m 6
 - d) Gly m 8
3. Alérgenos estables al calor y a las enzimas digestivas presentes tanto en la piel como en la pulpa del fruto, lo que provoca manifestaciones clínicas sistémicas:
 - a) Lipoproteínas de transferencia no específicas (LTP)
 - b) Proteínas reguladas por giberelinas (GRP)
 - c) Proteínas relacionadas con la patogénesis 10 (PR10)
 - d) Profilinas
4. ¿Cuál es la proteína perteneciente a la leche de vaca que es termolábil y presenta reactividad cruzada con carne de res cruda hasta en 15-20%?
 - a) Caseína
 - b) β -lactoglobulina
 - c) Seroalbúmina bovina
 - d) α -lactoalbúmina
5. ¿Cuál es el determinante antigénico responsable de la anafilaxia inducida por ejercicio dependiente de trigo?
 - a) Tri a 19
 - b) Tri a 3
 - c) Tri a 10
 - d) Tri a 7

Bases inmunológicas de las reacciones alérgicas alimentarias

Blanca María del Refugio Morfín Maciel,
Amyra Ali Azamar Jácome, Héctor Hugo Campos

Mensajes clave

- La alergia alimentaria se clasifica como: mediada por inmunoglobulina E (IgE), no mediada por IgE y mixta, de acuerdo con los mecanismos inmunológicos subyacentes.
- Las reacciones mediadas por IgE son de inicio rápido y comprenden distintas manifestaciones clínicas como prurito, edema oral, dolor abdominal, constipación nasal e incluso anafilaxia.
- En las reacciones no mediadas por IgE y mixtas, las células efectoras son los linfocitos T CD8, Th1, neutrófilos y macrófagos.
- Es importante distinguir la AA de la intolerancia alimentaria, que es una reacción no inmunológica secundaria a alteraciones metabólicas, malabsorción o déficit enzimático, entre otros.

www.medigraphic.org.mx

Introducción

La alergia alimentaria (AA) es una reacción patológica del sistema inmunológico originada por la ingestión de un antígeno alimentario que desencadena, de manera reproducible, distintos síntomas clínicos cuya gravedad varía de leve a potencialmente mortal.¹ Puede agruparse de acuerdo a los mecanismos inmunológicos que se desencadenan ante la exposición, se clasifican como mediada por inmunoglobulina E (IgE), no mediada por IgE y mixta.^{1,2} Por otro lado, es importante distinguir la AA de la intolerancia alimentaria, la cual se define como una reacción no inmunológica que puede surgir de una alteración metabólica, mala absorción, déficit enzimático, farmacológico o no definido³ (Figura 1).

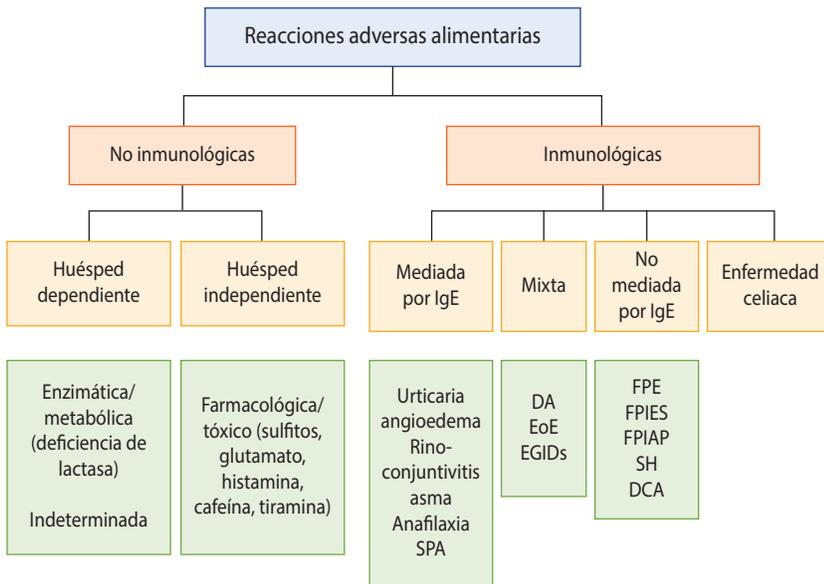


Figura 1: Clasificación de reacciones adversas alimentarias.

IgE = Inmunoglobulina E. DA = dermatitis atópica. EoE = esofagitis eosinofílica. EGIDs = desórdenes gastrointestinales eosinofílicos. FPE = enteropatía inducida por proteínas alimentarias. FPIES = síndrome de enterocolitis inducida por proteínas de alimentos. FPIAP = proctocolitis alérgica inducida por proteínas alimentarias. SH = síndrome de Heiner. DCA = dermatitis por contacto.

Reacciones mediadas por IgE

Se produce como resultado de la pérdida de la tolerancia. El daño epitelial o la inflamación en las mucosas en intestino, piel o vías respiratorias permite mayor entrada de antígenos de manera libre, desencadenando una respuesta inmunológica inicial a nivel epitelial con la secreción de citocinas, conocidas como alarminas, interleucina (IL) 25, IL-33 y linfopoyetina estromal tímica (TSLP) que activan un fenotipo alérgico de linfocitos T helper 2 (Th2, secretan y promueven la expansión de las células linfoides innatas de tipo 2 (ILC 2) y activan células dendríticas (DC), que captan y procesan el antígeno para convertirlo en un péptido.^{1,3} Posteriormente las DC migran a los ganglios linfáticos y aumentan la expresión de la proteína OX40L en su superficie que interactúa con el receptor OX40 de los linfocitos T (LT) vírgenes, que junto con el complejo mayor de histocompatibilidad tipo II (MHC II) y el receptor de las células T (TCR) más otras señales de activación (CD80/86:B7, CD2:LFA3) promueven su diferenciación hacia LT foliculares (Tfh), que desempeñan un papel muy importante en la regulación de la producción de IgE.

Los linfocitos Th2 junto con las ILC a nivel de la lámina propia del intestino secretan citocinas proinflamatorias como IL-5, IL-4 e IL-13 que contribuyen al reclutamiento de eosinófilos y basófilos, además de la inducción de cambio de clase de inmunoglobulinas hacia IgE específica (sIgE) de antígeno alimentario, originando la sensibilización primaria. Los LT helper 9 (Th9) contribuyen secretando IL-9 que aumenta la acumulación de mastocitos en los tejidos y amplifica la señalización de IL-4 promoviendo de igual manera la polarización hacia Th2.¹⁻³

Cuando existe una nueva exposición al alérgeno alimentario se desencadena la fase efectora, a partir entrecruzamiento de las IgE unidas a los receptores de alta afinidad (FcεRI), lo que desencadena la señalización intracelular originando la expresión de genes proinflamatorios que codifican interleucinas como IL-4, IL-5 e IL-13, liberación de mediadores preformados como la histamina y mediadores de novo como los leucotrienos, prostaglandinas y factor activador de plaquetas contribuyendo así a la inflamación alérgica. Esto se conoce como fase efectora¹⁻³ (Figura 2).

La IL-3, IL-5 y el factor estimulante de colonias de granulocitos y monocitos (GM-CSF) son reguladores del crecimiento y la maduración del eosinófilo, célula que se encuentra principalmente en la mucosa digestiva. Sus gránulos citoplasmáticos contienen: proteína catiónica

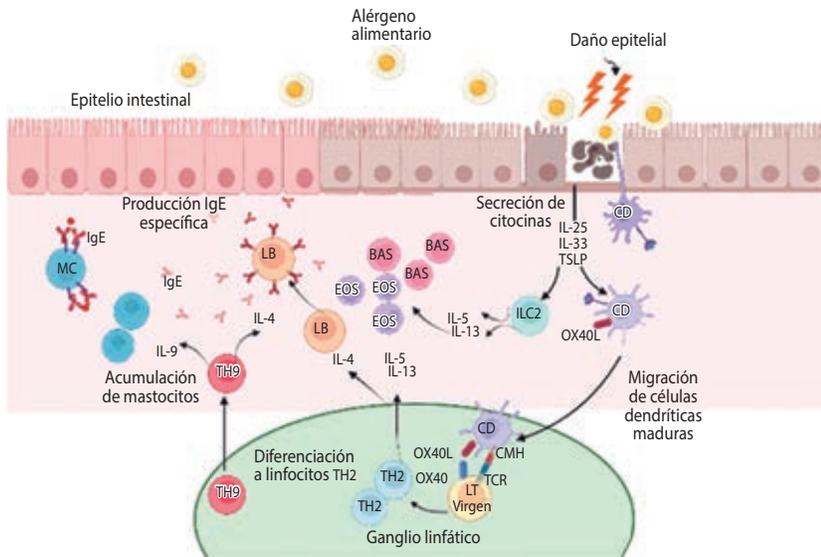


Figura 2: Alergia alimentaria mediada por IgE. El daño epitelial a nivel del intestino permite una mayor entrada de antígenos que promueve la liberación de IL-25, IL-33 y TSLP, lo que produce una expansión de las células innatas linfoides de tipo 2 y la activación de las células dendríticas que promueve una diferenciación hacia los LTh2, los cuales secretan IL-4 que estimulan a los LB para producir de IgE específica, la IL-5/IL-13 reclutan eosinófilos y basófilos. Los linfocitos Th9 secretan IL-9 para amplificar la señalización de IL-4. TSLP = linfopoyetina estromal tímica. MC = mastocitos. LB = linfocitos B. EOS = eosinófilos.

eosinofílica (ECP), neurotoxina derivada del eosinófilo (NE), proteína básica mayor (MBP) y peroxidasa eosinofílica (EP) que al liberarse ocasionan daño tisular. Los eosinófilos producen también mediadores lipídicos (leucotrienos y factor activador de plaquetas), neuromediadores (sustancia P y péptido intestinal vasoactivo), radicales de oxígeno y quimiocinas e interleucinas.

Las reacciones mediadas por IgE son de inicio rápido, originan distintas manifestaciones clínicas como parestesias, prurito, edema oral, náuseas, dolor abdominal y vómitos. En la piel puede existir eritema, urticaria, angioedema y prurito. En sistema respiratorio síntomas nasales y sibilancias. También pueden presentarse afecciones sistémicas como anafilaxia.⁴⁻⁶

Síndrome de alergia polen alimentos

Presentación leve de la alergia alimentaria mediada por IgE originada por la reactividad cruzada que existe entre tipos de polen y alimentos vegetales como nueces, frutas o vegetales, donde la sensibilización primaria puede ser digestiva (clase 1) o respiratoria (clase 2)^{7,8} (Figura 3). La reacción cruzada se produce entre alérgenos que comparten epítomos con una homología estructural de al menos 70%, el reconocimiento induce una respuesta inmunológica secundaria a través de los LT de memoria y la IgE, provocando la activación de los mastocitos y basófilos con la consecuente liberación de mediadores inflamatorios⁷⁻⁹ (Figura 4).

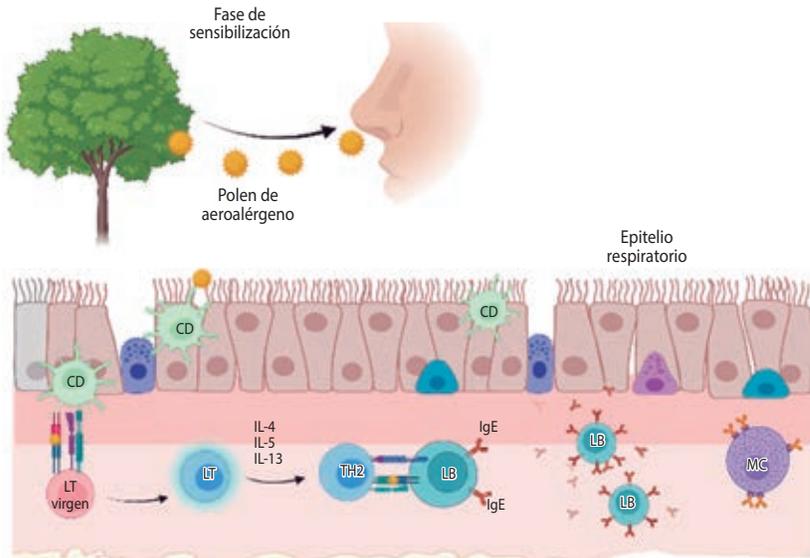


Figura 3: Fase preliminar del síndrome polen-fruta. La sensibilización alérgica se lleva a cabo a través de las vías respiratorias mediante el procesamiento del alérgeno por parte de las células dendríticas y su presentación a los linfocitos T vírgenes, que cambian hacia un perfil Th2, facilitando el reclutamiento de eosinófilos mediante la liberación de la IL-5 y la producción por los linfocitos B de IgE específica para epítomos derivados del polen tras la secreción de IL-4 e IL-13.

MC = mastocitos. LB = linfocitos B. CD = células dendríticas.

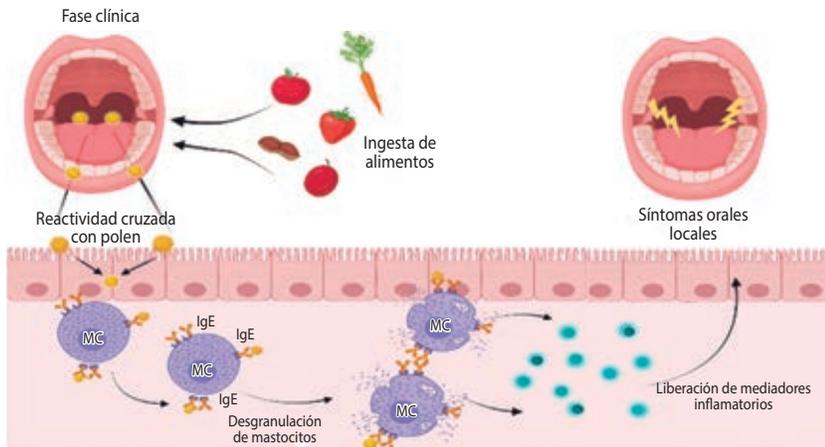


Figura 4: Fase clínica del síndrome polen-fruta. Originada tras la ingestión de frutas o verduras por una reacción cruzada con homología de más de 70% entre las moléculas del polen y alimentos principalmente crudos, que a través de los LT de memoria y la IgE específica unida a los mastocitos liberan mediadores inflamatorios ocasionando síntomas orales locales como prurito oral, disfagia, náuseas, disfonía, picazón nasal, urticaria perioral y angioedema. MC = mastocitos.

Entre las diferentes familias de proteínas, algunas con más relevancia, están las prolaminas, albuminas 2S, proteínas transportadoras de lípidos no específicas (nsLTP), cupinas, profilinas y proteínas relacionadas con la patogénesis tipo 10 (PR-10), siendo estas últimas las más frecuentes en la etiología de este síndrome hasta en 70%. Algunas se desnaturalizan y degradan fácilmente con el ácido gástrico, enzimas digestivas y calor, como es el caso de PR-10 y profilinas, de tal manera que los signos y síntomas habitualmente se limitan a la mucosa orofaríngea y ocurren en los primeros cinco a 10 minutos después de haber ingerido el alimento, al contrario de otras familias como nsLTP que representan mayor riesgo de reacciones graves debido a su estabilidad térmica y digestiva.⁷⁻⁹

Anafilaxia inducida por ejercicio dependiente de alimentos

La anafilaxia es una enfermedad aguda generalizada y potencialmente mortal caracterizada por inicio súbito y afectación multisistémica.

La anafilaxia inducida por el ejercicio dependiente de alimentos (FDEIA, por sus siglas en inglés) es un subtipo que se caracteriza por presentar una reacción anafiláctica durante o poco tiempo después de un esfuerzo físico, que puede variar en intensidad, y la ingesta previa de un alimento específico.¹⁰⁻¹³ Se ha postulado una sensibilización primaria a los alérgenos a través del tracto gastrointestinal o de la piel. El ejercicio físico altera el procesamiento de alérgenos específicos ocasionando un aumento de su alergenicidad mediante el incremento de la permeabilidad gástrica e intestinal permitiendo mayor absorción y entrada de antígenos al torrente sanguíneo con la activación y degranulación de mastocitos y basófilos, lo que produce síntomas desde 10 minutos hasta cuatro horas posteriores a la ingesta del alérgeno alimentario¹⁰⁻¹⁴ (Figura 5). La redistribución del flujo sanguíneo extraintestinal incrementa la cantidad de antígeno alimentario en otros tejidos donde existen mastocitos menos tolerogénicos. La ingesta de la ω -5 gliadina del trigo (Tri a 19) reduce el umbral de tolerancia y aumenta la gravedad de la reacción alérgica debido a un aumento de la actividad de la enzima transglutaminasa tisular durante el ejercicio, resultando en la formación de complejos inmunogénicos de ω -5 gliadina e IgE. El incremento de la osmolaridad local y la disminución del pH originados por la actividad física en la mucosa pueden activar las células cebadas (CC). Otros cofactores relacionados son: los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINES) y el consumo de alcohol, infecciones, temperaturas extremas, consumo de cannabis, fase premenstrual ovulatoria, temporadas altas de polinización y medicamentos como los IECAS, beta-bloqueadores y antiácidos.¹⁵⁻¹⁷

Anafilaxia inducida por α -gal

Se caracteriza por el desarrollo de anticuerpos IgE específicos contra el carbohidrato galactosa- α -1,3-galactosa (α -gal) presente en tejidos de mamíferos, excepto primates. La sensibilización alérgica primaria ocurre después de repetidas mordeduras de la garrapata *Amblyomma americanum*, cuya saliva contiene moléculas inmunomoduladoras y proteínas glicosiladas con α -gal. Estos glicolípidos en un microambiente de IL-4 favorecido por iNKT son procesados y presentados por las células B a los linfocitos T, quienes a su vez las estimulan para producir IgE específica versus α -gal. En la carne, este carbohidrato se encuentra unido a proteínas y lípidos, al ingerirse con la digestión en

estómago y duodeno se convierten en monoglicéridos y ácidos grasos libres por acción de la lipasa, éstos se solubilizan en el intestino y forman micelas que se absorben en las vellosidades intestinales y se constituyen en quilomicrones, que aproximadamente a las cuatro horas alcanza el interior de los enterocitos y pasan a la circulación alcanzando mastocitos y basófilos recubiertos de IgE específica ocasionando reacciones sistémicas (Figura 6).

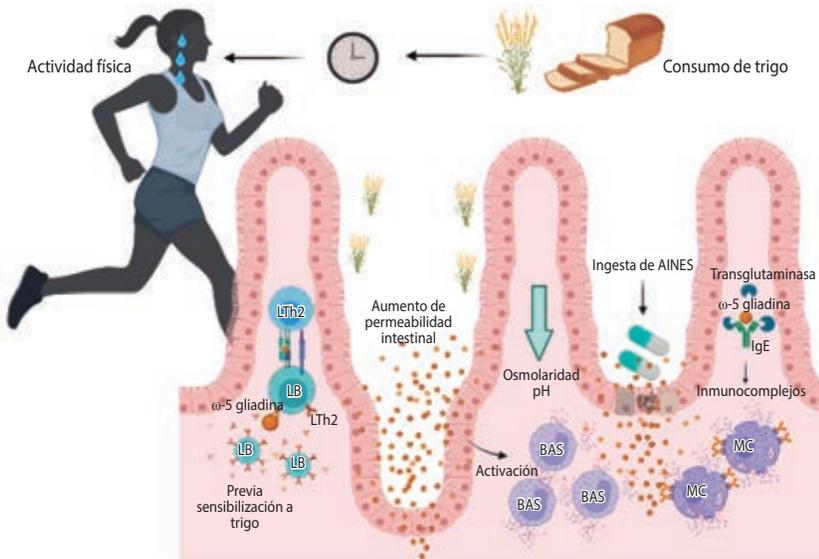


Figura 5: Anafilaxia inducida por el ejercicio dependiente de alimentos. Sensibilización primaria a los alérgenos alimentarios a través del tracto gastrointestinal o de la piel preexistente, tras realizar ejercicio físico se produce un aumento de alergenicidad al aumentar la permeabilidad intestinal permitiendo mayor absorción del alérgeno y entrada de antígenos al torrente sanguíneo, originando la activación y degranulación de mastocitos y basófilos con la subsecuente liberación de mediadores como la histamina, leucotrienos, prostaglandinas, factor activador de plaquetas y triptasa. Existen otros mecanismos, que junto con la actividad física, pueden contribuir al desarrollo de una reacción grave como el consumo de AINES, aumento de la actividad de la enzima transglutaminasa en el consumo de trigo, disminución de la osmolaridad y pH local.

MC = mastocitos. LB = linfocitos B. BAS = basófilos.

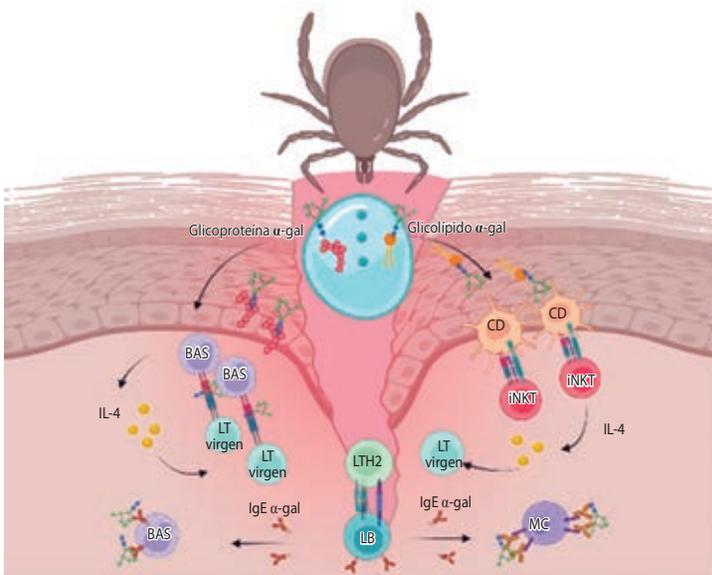


Figura 6: Sensibilización alérgica primaria α -gal. Ocurre tras la mordedura de la garrapata *Amblyomma americanum*, cuya saliva contiene moléculas inmunomoduladoras y proteínas glicosiladas con α -gal. Estos glicolípidos en un microambiente de IL-4 favorecido por iNKT son procesados y presentados por las células B a los linfocitos T, que a su vez las estimulan para producir IgE específica versus α -gal que posteriormente se unirán a basófilos y mastocitos.

BAS = basófilo, LT = linfocito T, MC = mastocito, iNKT = natural killers invariables, CD = células dendríticas, LB = linfocito B.

Se conoce como síndrome de α -gal a la presentación de anafilaxia tardía, entre tres y seis horas posteriores al consumo de carne de res, cerdo o cordero en pacientes previamente sensibilizados. También se han reportado respuestas inmediatas después de la administración intravenosa de medicamentos que contienen este oligosacárido como el cetuximab.^{18,19} La aparición más temprana de los síntomas y la gravedad de la reacción depende del tipo de carne, ya que las que contienen mayor cantidad de grasa presentan más epítopos de α -gal. Otros cofactores como el consumo de alcohol y el ejercicio pueden aumentar la concentración de lípidos a nivel sérico y facilitar su absorción^{18,19} (Figura 7).

Reacciones no mediadas por IgE

En este rubro se incluyen procesos inflamatorios subagudos y crónicos desencadenados por alimentos que dañan principalmente el intestino, aunque pueden afectar también otros órganos. Este grupo de patologías comprenden: enteropatía inducida por alimentos (FPE), síndrome de enterocolitis inducida por proteínas de alimentos (FPIES), proctocolitis/proctitis inducida por proteínas de alimentos (FPIAP), hemosiderosis por alimentos (síndrome de Heiner) y dermatitis de contacto por alimentos (DCA).²⁰

Algunos autores incluyen dentro de este grupo los trastornos de dismotilidad por alergia (tránsito muy rápido, muy lento, altera-

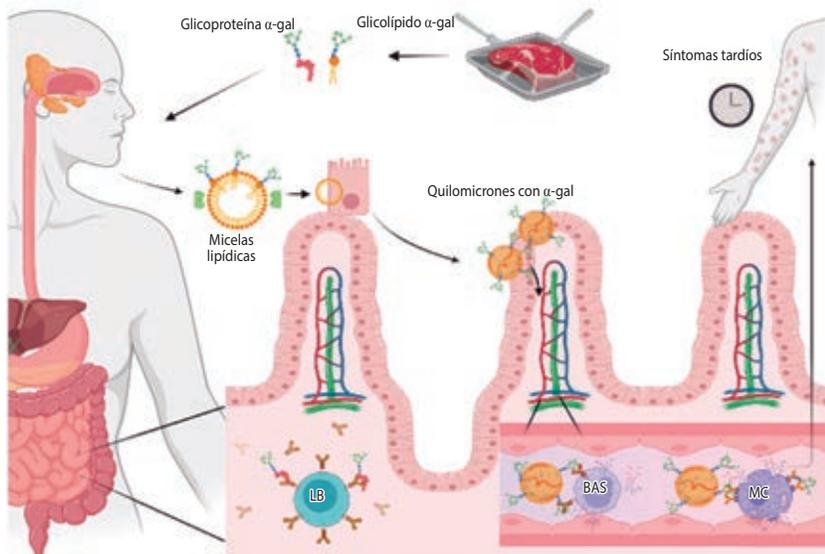


Figura 7: Personas sensibilizadas con anticuerpos IgE contra α-gal. La segunda exposición a las glicoproteínas α-gal, que son reconocidas por los linfocitos B de memoria que de acuerdo al metabolismo de los lípidos forman micelas dando paso a quilomicrones que al alcanzar el torrente sanguíneo son reconocidos por los basófilos y mastocitos recubiertos por anticuerpos IgE contra α-gal provocando la liberación de mediadores inflamatorios que desencadenan una reacción alérgica sistémica tardía.

BAS = basófilos. MC = mastocitos. LB = linfocitos B.

do, retrógrado) que están asociados a incremento de IL-4 y TNF- α como enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE), vómito, cólico infantil, vaciamiento gástrico retardado, diarrea, intestino irritable, constipación y otros trastornos intestinales vagos, de acuerdo a los criterios de Roma III, como distensión y flatulencia.^{21,22} La constipación se presenta en 45% de pacientes con AA no-IgE, la biopsia rectal revela eosinófilos y células cebadas en abundancia.²¹

La patogénesis de la AA no IgE se conoce poco, el diagnóstico es clínico, la endoscopia y la toma de biopsias no se efectúan rutinariamente.^{22,23} La FPE, FPIES y FPIAP comparten algunos síntomas clínicos y hallazgos histológicos con las gastroenteropatías eosinofílicas (EGIDs), presentando cierto grado de inflamación eosinofílica demostrada en biopsias intestinales.²³

Proctocolitis alérgica inducida por proteínas alimentarias (FPIAP)

Se produce por una colitis focal del recto sigmoides, que podría ser propiciada por el uso de antiácidos. Se asocia a eritema focal con infiltrado denso de eosinófilos que forman abscesos en las criptas (> 20-60 eos/CAP) y que al degranularse erosionan la mucosa dando lugar a la presencia de hematoquecia en lactantes alimentados con leche materna o fórmulas de reemplazo.²⁴ En la FPIAP existe hiperplasia nodular linfoide (HNL), actividad reducida del TGF- β y expresión baja del receptor TGF- β 1 en células epiteliales así como incremento en la expresión de TNF- α en los mononucleares de la lámina propia, lo que debilita el efecto de barrera de la mucosa intestinal promoviendo la fuga de líquido con diarrea y hematoquecia (Figura 8).²⁴⁻²⁶

Enteropatía inducida por proteínas alimentarias (FPE)

Se caracteriza por daño estructural de la mucosa yeyunal, con atrofia de las vellosidades debido a la infiltración de linfocitos CD8+ citotóxicos intraepiteliales alérgeno específicos que determinan malabsorción, desnutrición y diarrea y linfocitos CD4+ alérgeno específicos que expresan citocinas Th2 (> 25/100 cel. epiteliales).²⁷ Existe erosión mucosa por infiltración eosinofílica con escasa degranulación e HNL en duodeno y colon, esta última que es característica de la AA no-IgE sugiere una respuesta inmunológica incrementada a nivel intestinal y favorece la entrada de antígenos a tra-

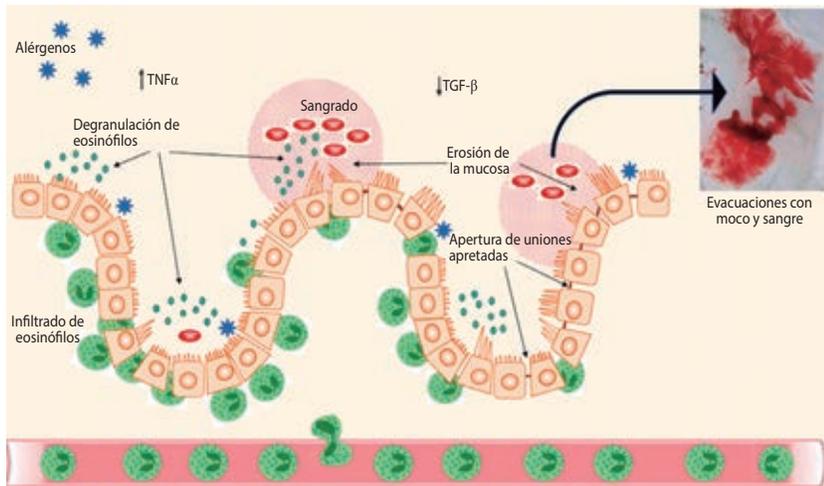


Figura 8: Fisiopatología de proctocolitis alérgica. El contacto con alérgenos alimentarios activa la migración y acúmulo de eosinófilos intraepiteliales con la liberación de gránulos citotóxicos que dañan la mucosa. En células epiteliales incrementa la liberación de TNF- α y reduce el TGF- β .

vés de la mucosa del intestino como resultado de una inflamación reactiva en el tejido linfóide.²⁸

En las biopsias yeyunales se encuentra un incremento de IL-4 e INF- γ que contribuye al daño de las vellosidades, existe producción de sIgE a nivel de la mucosa sin incremento sistémico.²⁷ Como un intento por restablecer la homeostasis intestinal, se incrementa la densidad de células TCR $\gamma\delta$ + intraepiteliales que tienen un papel reparador celular.²⁵

Síndrome de enterocolitis inducida por proteínas de alimentos (FPIES)

La fisiopatología no se conoce completamente, pero se sabe que el sistema inmunológico innato y la inmunidad mediada por células están involucrados. Con la exposición existe una activación masiva de la inmunidad innata y de LT, neutrófilos, monocitos, eosinófilos, células NK y células cebadas, incrementando las interleucinas: IL-1B, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-9, IL-10, IL-13, IL-17, IL-18 así como

TREM-1 (activador de la expresión celular mieloide), proteína C reactiva, oncostatina M, factor inhibidor de leucemia, TNF- α , triptasa y el marcador de daño a la mucosa REG1A (miembro 1 alfa de la familia de regeneración). Las ILC secretan citocinas tipo 1: IL-17A, IL-22, IL-17C, y CCL20.²⁹ Se activan los genes de metaloproteasa de matriz 9, IL-1B y STAT3. Los LT expresan CD69 que favorece su extravasación.³⁰

Los alérgenos alimentarios activan y favorecen la infiltración de linfocitos CD8+ que expresan TIA1 (marcador de gránulos citotóxicos) en epitelio intestinal, con incremento de TNF- α e INF- γ que causarán inflamación en íleon y colon, aumentando la permeabilidad y la fuga de líquidos a la luz intestinal así como la entrada masiva de alérgenos. Se reduce la expresión del receptor TFG- β 1 en epitelio.³¹

Las células plasmáticas incrementan la producción de IgM e IgA, anticuerpos neutralizantes en la mucosa. En FPIES agudo se sugiere la participación de mecanismos neuroinmunes dada la mejoría sintomática de los vómitos, dolor abdominal y letargia al administrar ondansetrón, antagonista selectivo de la serotonina. En la biopsia se encuentra una infiltración difusa de eosinófilos en la lámina propia e infiltración focal del epitelio con mucosa friable y pérdida de vascularidad, colitis aguda con abscesos en criptas y depleción de moco en glándulas rectales (Figura 9). Los alérgenos, al desencadenar la reacción inmunológica que daña el íleo terminal promueven HNL que contienen grandes cantidades de linfocitos en el tejido gastrointestinal adyacente a las placas de Peyer.²⁸

En FPIES crónico ocurre un daño de la mucosa con atrofia parcial de las vellosidades del yeyuno que favorece la malabsorción y desnutrición. En las heces pueden encontrarse neutrófilos, IgM, IgA, butirato reducido y neurotoxina derivada de eosinófilos que reflejan inflamación colónica. La expresión de los receptores de anidamiento mucoso en los diferentes segmentos del tracto gastrointestinal explica las manifestaciones clínicas diversas del FPIES.^{26,31}

Como ya se mencionó anteriormente, existen hallazgos de EGID en la AA no-IgE; 30% de pacientes tienen FPIES atípico con sIgE positiva baja y pruebas cutáneas positivas, lo que se considera un marcador de persistencia de la enfermedad.²⁵ Los eosinófilos periféricos se reducen en el estado agudo, pero luego incrementan paulatinamente. La presencia de eosinófilos e interleucinas del perfil Th2 (IL-4, IL-5, IL-13) son más frecuentes en pacientes con evacuaciones con sangre. Los casos leves a moderados tendrán inflamación eosinofílica y los casos severos infiltración neutrofílica.^{32,33}

Enteropatía por gluten o enfermedad celiaca (EC)

La enfermedad celiaca (EC) es una enteropatía autoinmune asociada a la ingesta de gluten que ocurre en individuos genéticamente susceptibles que expresan HLA-DQ2 y/o HLA-DQ8. No se considera una patología alérgica. Los epítopes inmunogénicos responsables de esta enfermedad se encuentran en las gliadinas y gluteninas, proteínas resistentes a las enzimas digestivas, pertenecientes a la familia de las prolaminas que son ricas en restos de aminoácidos de prolina y glutamina. Asociadas a esta patología se encuentran alfa gliadina, omega gliadina

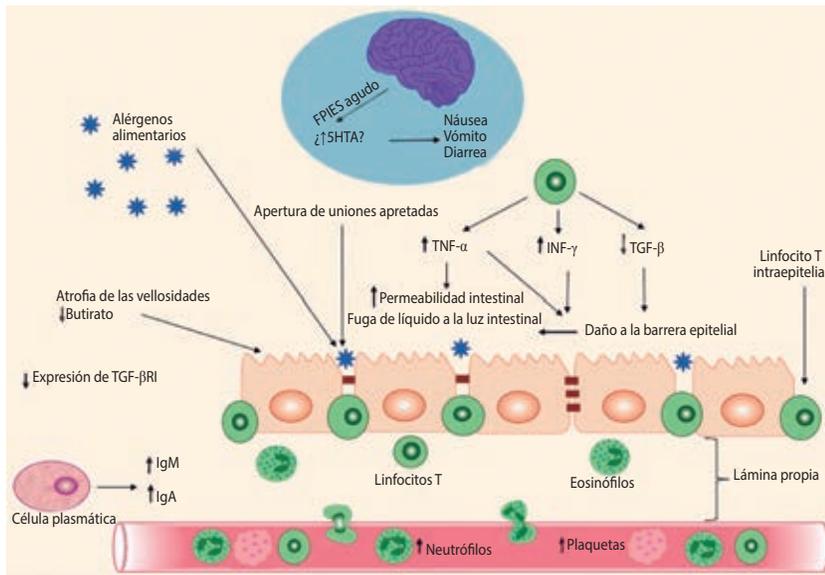


Figura 9: Fisiopatología de FPIES. Activación de linfocitos T intraepiteliales que secretan $\text{INF-}\gamma$ y $\text{TNF-}\alpha$ favoreciendo el daño del epitelio con incremento en la permeabilidad y fuga de líquido a la luz intestinal. Disminución de la expresión de $\text{TGF-}\beta$ y su receptor $\text{TGF-}\beta$ RI en epitelio. Incremento de neutrófilos y plaquetas en circulación. Aumento en la producción de IgM e IgA con acción neutralizante en mucosa. Se cree que la producción de 5HTA por células cromafines intestinales está involucrada en el cuadro agudo, dada la buena respuesta al ondansetrón que es un inhibidor de la 5HT. En la fase crónica se atrofian las vellosidades, lo que determina malabsorción y desnutrición.

(trigo), hordeína (cebada) y secalina (centeno), aunque también se ha identificado a la avenina en un grupo de pacientes.

Las secuencias de aminoácidos de la glutamina se modifican en ácido glutámico por la enzima transglutaminasa tipo 2 (TG2). Se desamina y se introducen cargas negativas que permiten la unión de alta afinidad con la molécula DQ2/DQ8 y el reconocimiento por el TCR con activación de CD8/CD4+ específicos en lámina propia, induciendo la liberación de INF- γ , IL-15, IL-7, que favorecen la citotoxicidad de los linfocitos intraepiteliales (IEL) y el daño de la mucosa del íleon terminal resultando en hipertrofia de las criptas, desarreglo de la arquitectura epitelial, infiltración de linfocitos en el epitelio y la lámina propia, HNL y atrofia de las vellosidades conduciendo a malabsorción, diarrea acuosa, pérdida de peso, distensión abdominal y otros síntomas que desaparecen al suspender el gluten en forma estricta.³⁴

Se observa una redistribución de los IEL hacia la punta de las vellosidades y un incremento de los tipos TCR $\gamma\delta+$ y CD8+ $\alpha\beta$ TCR+, estos últimos involucrados en la muerte de las células epiteliales y la remodelación tisular en la EC activa. Por otro lado, el aumento en la producción de IL-15 por parte de las células dendríticas y los monocitos estimula la expresión de Fas, TNF- α , y NKG2D con la subsecuente activación de células NK. La IL-2 y la IL-21 contribuyen a la activación y proliferación de IEL.³⁵ Al iniciar la dieta libre de gluten, el número de LT CD8 $\alpha\beta+$ se normaliza, pero el número de LT $\gamma\delta+$ permanece elevado y podría propiciar la homeostasis y reparación. Los linfocitos B producen anticuerpos antitransglutaminasa tipo 2 (IgA-TG2), anti-endomisio (IgA-EMA) y contra los péptidos del gluten desaminado (IgG-DGPA), que pueden servir como biomarcadores para el diagnóstico^{34,35} (Figura 10).

Síndrome de Heiner (SH)

El SH es una patología pulmonar secundaria a alergia a las proteínas de la leche de vaca no mediada por IgE que afecta a niños menores de 30 meses semejando neumonías de repetición. El primer síntoma puede ser sangrado gastrointestinal alto o bajo. El mecanismo inmunológico implicado no se conoce completamente, se sugiere la formación de complejos inmunes circulantes (hipersensibilidad tipo III) que se depositan en vasos sanguíneos pulmonares pudiendo ocasionar hemorragia alveolar difusa mani-

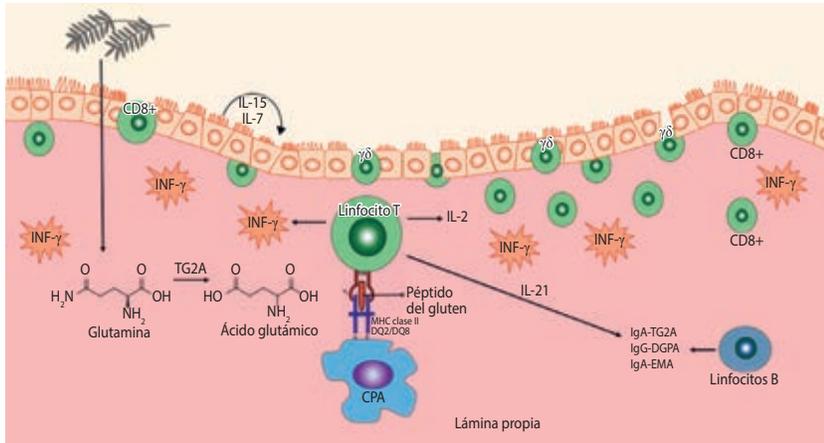


Figura 10: Enfermedad celíaca. Se observa aplanamiento de las vellosidades y pérdida de la arquitectura de células epiteliales. La glutamina se convierte en ácido glutámico por la transglutaminasa 2 (TG2A) y es reconocida con gran afinidad por el HLA II DQ2/DQ8. La interacción péptido con linfocitos T CD4+ anti-glutén favorece la producción de INF- γ , IL-2 e IL-21 que activa al linfocito B dando producción de inmunoglobulinas. La IL-15 e IL-7 propicia la activación de células NK y citotoxicidad de linfocitos intraepiteliales.

festándose como hemoptisis, anemia y depósitos de hierro alveolares. Otros datos clínicos son la falla de medro, fiebre, anorexia, vómitos, diarrea y dolor abdominal. Se han detectado siderófagos, proteína catiónica eosinofílica e histamina en lavados bronquioalveolares.³⁶ Los complejos formados por precipitinas para leche también pueden depositarse en tracto gastrointestinal, ocasionando sangrado alto (hematemesis) o bajo (hematoquecia). Se piensa que existe una contribución de la hipersensibilidad tipo IV en las diferentes formas clínicas.³⁷

Dermatitis de contacto por alimentos

La dermatitis por contacto por alimentos (DCA) es mediada por una reacción de hipersensibilidad tipo IV, es importante diferenciarla de la dermatitis y urticaria por contacto originada por proteínas alimentarias generadas por una reacción de hipersensibilidad tipo I.³⁸

Los alérgenos, llamados haptenos, tienen bajo peso molecular, por lo que deben unirse a proteínas epidérmicas para volverse inmunógenos e inducir la liberación de citocinas proinflamatorias por los queratinocitos epidérmicos activados. En la fase de sensibilización (de una a dos semanas), la exposición origina un ambiente proinflamatorio en la piel, las células cebadas se activan por señales de peligro (ATP/P2X7 e IL-33/ST2) generando vasodilatación, aumento en la permeabilidad, secreción de TNF- α y migración de neutrófilos a la dermis. La exposición prolongada al alérgeno propicia el procesamiento y presentación de las DC a las LT, lo que lleva a la expansión clonal de LT específicos de memoria, que migran a la piel gracias al receptor de anidamiento CLA (antígeno linfocitario cutáneo) y se mantienen recirculando. En exposiciones subsecuentes, fase efectora, las CD8+ de memoria se activan rápidamente produciendo INF- γ e IL-17A, que favorece la producción de IL-1 β por queratinocitos³⁹ (Figura 11). Las lesiones se presentan de seis a 48 horas después del contacto con frutas, vegetales, especias o aditivos. La ingesta o manipulación origina lesiones periorales, perianales, en cara, cuello y manos principalmente. La resolución de las lesiones se lleva a cabo gracias a LT reguladores, IL-10 y TGF- β al suspender el contacto.³⁸⁻⁴⁰

La DCA se desencadena por contacto con moléculas irritantes de cítricos, zanahoria, maíz, ajo, mostaza, cebolla, papa, laurel, canela o rábano así como aditivos alimentarios como ácido acético, ácido ascórbico (pasta de dientes), ácido láctico, propolio (cosméticos y jarabes), propilenglicol (postres, bebidas) y alimentos que contienen níquel (cacao, almendras, avellana, ajonjolí, etc.). En DCA, el alérgeno más frecuente en frutas y vegetales es el urushiol presente en oleorresinas del mango, roble y hiedra. Se han identificado más de 60 aceites esenciales causales contenidos en ajo, paprika, clavo, pimienta, canela, nuez moscada, jengibre, plantas de la familia Compositae (té de camomila y equinácea), bálsamo de Perú (cátsup, pepinillos, vino), aspartame (se convierte en formaldehído en el hígado), etc. La DC fotoalérgica es frecuente con ajo. En la DC fototóxica los químicos de los alimentos se activan con la exposición solar con rayos UV 320-400 nm, lo que genera toxinas que dañan los queratinocitos ocasionando manchas hiperpigmentadas en la zona de contacto que pueden durar meses, los psoralenos contenidos en apio, zanahoria, cítricos e higo son el ejemplo más frecuente.⁴⁰

Reacciones mixtas

En este apartado hablaremos de las patologías mediadas por IgE y por un mecanismo celular como esofagitis eosinofílica, desórdenes gastrointestinales eosinofílicos y la dermatitis atópica.

Esofagitis eosinofílica

La esofagitis eosinofílica (EoE) es una entidad clínico patológica caracterizada por la presencia de eosinófilos en la mucosa esofágica asociada a síntomas de disfunción por dismotilidad secundaria y remodelamiento, consecuencia de la inflamación crónica. La evidencia actual sugiere que la IgE no tiene un papel primario en la fisiopatología de esta entidad.⁴¹ Se ha descrito en la literatura que los eosinófilos

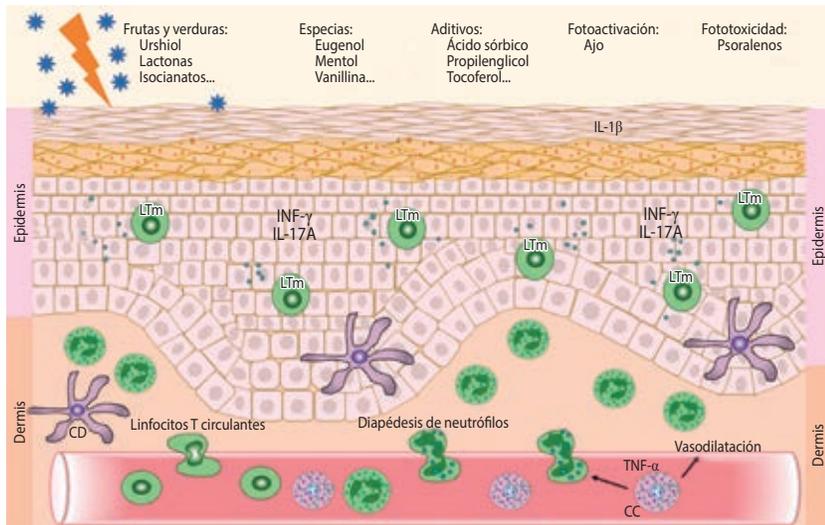


Figura 11: Fase efectora de la dermatitis por contacto por alimentos. Las células T de memoria específicas se encuentran en la epidermis, y al contacto con el alérgeno sufren activación masiva liberando INF- γ e IL-17A. Las células cebadas secretan TNF- α , que favorece la vasodilatación y extravasación de neutrófilos que infiltran la dermis y activan las células dendríticas perpetuando la activación de los linfocitos T específicos. LTm = linfocitos de memoria específicos.

nófilos forman parte del sistema inmunológico asociado a mucosas del tracto gastrointestinal a lo largo de todo el tubo digestivo, con excepción del esófago, con efectos que contribuyen a la homeostasis de la barrera epitelial. La infiltración local por estas células se propone como resultado de una inflamación de tipo Th2 que tiene su origen en un factor agresor ambiental.⁴² Estudios recientes sugieren que la disfunción de la barrera epitelial del esófago desempeña un papel central en el inicio de la inflamación Th2 local, y posiblemente también sistémica, en respuesta a alérgenos alimentarios principalmente leche, trigo, huevo, leguminosas, carnes y soya, y también ambientales, en individuos genéticamente susceptibles.⁴³ Una vez en la mucosa, el eosinófilo libera proteínas granulares como MBP y PE con efectos citotóxicos en el epitelio esofágico; ECP y NE proteínas con efectos neurotóxicos, que en un microambiente de citocinas Th2 (IL-5, IL-4 e IL-13) perpetúan la inflamación y propician la migración de LT, células iNK, basófilos y mastocitos que amplifican la inflamación y la toxicidad en las células epiteliales esofágicas⁴⁴ (Figura 12).

Algunos de los defectos genéticos descritos que favorecen la presentación de esta entidad son polimorfismos de defecto único a nivel molecular en TGF- β , Eotaxina, receptor tipo Toll 3 (TLR3), linfopoyetina estromal tímica, calpaína 14, fosfatidilinositol-3,4,5-trisfosfato 3-fosfatasa (PTEN) y en el inhibidor de proteasa epitelial SPINK5.⁴⁵⁻⁵¹ Por otro lado, se ha descrito mayor incidencia de esta patología en enfermedades del tejido conectivo como síndrome de Marfan, síndrome de Ehlers Danlos y síndrome de Hiper-IgE.^{52,53} Los factores ambientales que han demostrado aumentar el riesgo de desarrollar EoE son aquéllos que afectan a la biodiversidad como el antecedente de prematuridad, nacimiento por vía cesárea, uso excesivo de antibióticos y uso de antiácidos en etapas tempranas de la vida.⁵⁴

Desórdenes gastrointestinales eosinofílicos (EGIDs)

Los EGIDs constituyen un grupo de enfermedades aparentemente raras en las cuales el papel de los alérgenos alimentarios es menos claro. En éstas se afectan de forma exclusiva y primaria las diferentes porciones del tracto gastrointestinal (estómago, duodeno, íleon o colón).^{55,56} En el caso de la gastroenteritis eosinofílica pueden estar involucradas múltiples partes del tracto gastrointestinal, mientras que en la gastritis y la colitis eosinofílicas la infiltración es localizada.⁵⁷

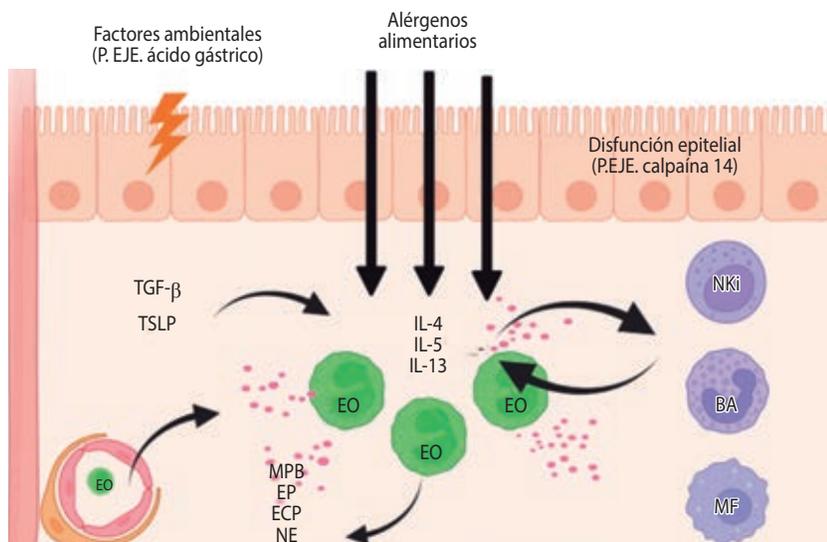


Figura 12: Mecanismos fisiopatogénicos de la EoE. La disfunción de la barrera epitelial del esófago ocasionada por factores ambientales o defectos genéticos permite el paso de los alérgenos alimentarios favoreciendo la inflamación de tipo TH2 (IL4, IL5, IL13) y la infiltración por eosinófilos.

TSLP = linfopoyetina estromal tímica. EO = eosinófilos. MPB = proteína básica mayor. EP = peroxidasa eosinofílica. ECP = proteína catiónica eosinofílica. NE = neurotoxina derivada del eosinófilo. NKi = natural killers invariante. BA = basófilos. MF = fagocitos macrófagos.

En contraste con los eosinófilos circulantes, los eosinófilos gastrointestinales se encuentran activos incluso en estados no inflamatorios, lo que les confiere funciones bactericidas y les permite actuar como células presentadoras de antígenos y coordinar la respuesta innata y adaptativa del sistema inmunológico gastrointestinal.⁵⁸⁻⁶⁰ Sin embargo, la presencia de un número elevado de eosinófilos puede llegar a ser patológico sobre todo cuando se asocia con cambios estructurales.⁶¹

El tipo de inflamación presente en estas patologías parece ser similar, aunque no es claro si se trata de enfermedades diferentes o distintas formas de presentación de un mismo espectro.⁶² Al igual que en fisiopatogénesis de EoE, en los EGIDs se ha documentado una

respuesta de tipo Th2 incrementada, aunque no es claro si los mecanismos por los que se desencadena esta respuesta son los mismos en ambas entidades.^{63,64} Debido a la mayor prevalencia de enfermedades atópicas en estos pacientes, se ha sugerido que la exposición a alérgenos alimentarios o inhalables podría conducir a la acumulación y activación de eosinófilos en la mucosa gastrointestinal; sin embargo, existen otras señales activadoras como el daño tisular, las infecciones bacterianas o parasitarias, la disbiosis gastrointestinal y algunas malformaciones anatómicas.^{65,66} Una vez activado el eosinófilo, incrementa la respuesta de tipo Th2 y tiene efectos en la remodelación, sensibilidad y motilidad gastrointestinal, lo cual en última instancia conduce a la aparición de los síntomas característicos de estas enfermedades⁶⁷ (Figura 13).

Algunos autores sugieren dos tipos distintos de respuesta Th2 a los alérgenos alimentarios: una rica en IL-5 (IL-5⁺IL-4⁺) y otra pobre en IL-5 (IL-5⁻IL-4⁺). La primera presente principalmente en EGIDs y la segunda en las alergias mediadas por IgE.⁶⁸

De tal forma que la inflamación eosinofílica de estos desórdenes puede explicarse como una combinación de la predisposición genética asociada a factores ambientales desencadenantes.

Dermatitis atópica

Se han descrito dos subtipos de dermatitis atópica (DA): intrínseca no alérgica, y extrínseca o alérgica.^{69,70} Esta última corresponde aproximadamente a 50-80% de los pacientes, se asocia a niveles elevados de IgE y a sensibilización a alimentos en hasta una tercera parte de los casos, característicamente se presenta como cuadro de inicio temprano, moderado a severo y/o refractario al tratamiento tópico.⁷¹⁻⁷³ Este tipo de DA asociada a alergia a alimentos es un fenómeno mixto en el que intervienen tanto mecanismos mediados por la IgE como por LT. La disfunción de la barrera epitelial es la alteración etiopatológica distintiva de la DA, que surge como consecuencia de diferentes mutaciones genéticas, p. ej., en el gen de la filagrina.^{74,75} Sin embargo, algunos estudios han reportado un desequilibrio en la expresión de citocinas cutáneas, principalmente IL-4 e IL-13, que pueden afectar de forma negativa la expresión de la filagrina o afectar desfavorablemente la síntesis de ceramidas, teniendo efectos en la permeabilidad de la barrera epitelial.^{76,77} La discontinuidad de la piel permite la penetración de microorganismos.

mos y alérgenos que interactúan con los componentes del sistema inmunológico provocando una sensibilización mediada por IgE así como activación de Th22, Th17, Th1 y principalmente Th2, responsables de la inflamación alérgica.⁷⁸

Las respuestas mediadas por IgE en DA provocan prurito y eritema.⁷⁹ En algunos pacientes se ha demostrado sobreexpresión de AMP cíclico de los leucocitos que contribuye a la producción elevada de IgE e IL4, de igual manera existe sobreexpresión de CD86 en los linfocitos B, lo que promueve un aumento en la producción de IgE.^{80,81} Por otro lado, se ha documentado un incremento en la expresión del receptor de alta afinidad de IgE (FcεRI) en las células de Langerhans y de las células dendríticas, ambas presentadoras de antígenos altamente efectivas y especialmente eficientes para la activación de linfocitos Th2.^{82,83} Se ha documentado que la exposición

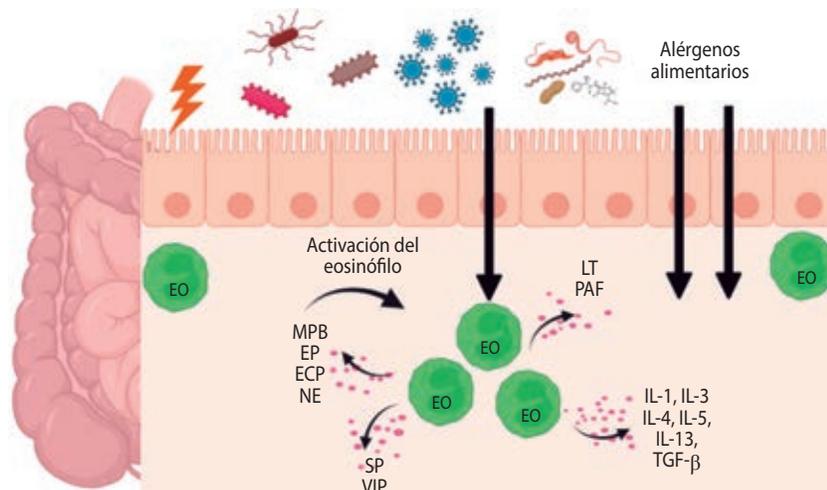


Figura 13: Mecanismos fisiopatogénicos de la EGIDs. Existe daño tisular secundario a la liberación de mediadores preformados y formados de novo por parte de los eosinófilos, que son activados por una respuesta inmunológica tipo 2 derivada de la exposición a alérgenos alimentarios y otro factores ambientales.

EO = eosinófilos. MPB = proteína básica mayor. EP = peroxidasa eosinofílica. ECP = proteína catiónica eosinofílica. NE = neurotoxina derivada del eosinófilo. LT = leucotrienos. PAF = factor activador de plaquetas. SP = sustancia P. VIP = péptido intestinal vasoactivo.

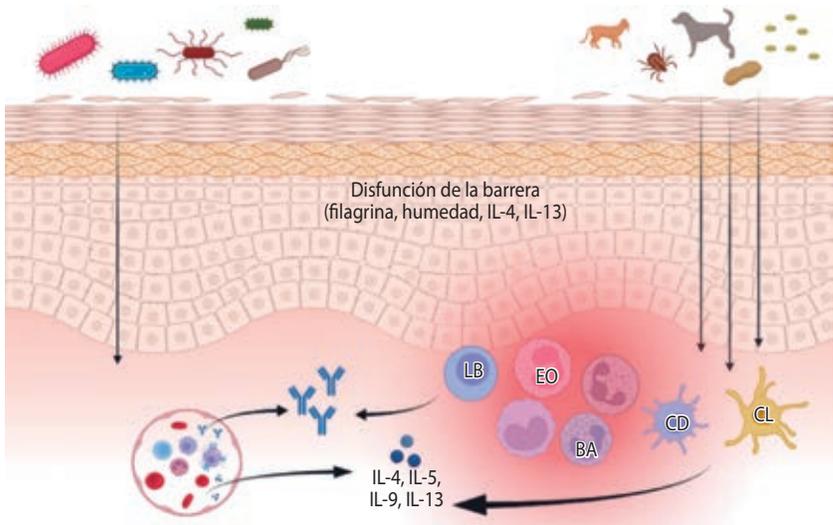


Figura 14: Mecanismos fisiopatogénicos de las alergias alimentarias en DA. La barrera epitelial defectuosa permite el paso y la sensibilización a alimentos y por su parte, la exposición crónica a éstos permite la liberación de mediadores inflamatorios de forma sistémica que contribuyen a perpetuar e incrementar la inflamación y el daño en la piel.
 LB = linfocitos B. EO = eosinófilos. BA = basófilos. CD = célula dendrítica. CL = célula de Langerhans.

crónica a alérgenos alimentarios induce la liberación de histamina por parte de los basófilos y mayores niveles de eosinófilos en pacientes con DA asociada a alergia a alimentos. De tal forma que en estos pacientes tras la exposición a alérgenos alimentarios ocurre una liberación sistémica de histamina y citocinas de tipo Th2 (IL-4, IL-5 e IL-13), con aumento en la producción y liberación de eosinófilos así como de la producción de IgE, fenómenos que contribuyen a perpetuar e incrementar aún más la respuesta Th2 y los efectos de ésta en la inflamación de la piel⁸⁴ (Figura 14).

Bibliografía

1. Yu W, Freeland DMH, Nadeau KC. Food allergy: immune mechanisms, diagnosis and immunotherapy. *Nat Rev Immunol*. 2016;16(12):751-765.

2. Anvari S, Miller J, Yeh C-Y, Davis CM. IgE-mediated food allergy. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2019;57(2):244-260.
3. Tordesillas L, Berin MC, Sampson HA. Immunology of food allergy. *Immunity.* 2017;47(1):32-50.
4. Peters RL, Krawiec M, Koplin JJ, Santos AF. Update on food allergy. *Pediatr Allergy Immunol.* 2021;32(4):647-657.
5. Celebioglu E, Akarsu A, Sahiner ÜM. IgE-mediated food allergy throughout life. *Turk J Med Sci.* 2021;51(1):49-60.
6. Barni S, Liccioli G, Sarti L, Giovannini M, Novembre E, Mori F. Immunoglobulin E (IgE)-mediated food allergy in children: Epidemiology, pathogenesis, diagnosis, prevention, and management. *Medicina (Kaunas).* 2020;56(3):111.
7. Carlson G, Coop C. Pollen food allergy syndrome (PFAS): A review of current available literature. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2019;123(4):359-365.
8. Poncet P, Sénéchal H, Charpin D. Update on pollen-food allergy syndrome. *Expert Rev Clin Immunol.* 2020;16(6):561-578.
9. Mastrorilli C, Cardinale F, Giannetti A, Caffarelli C. Pollen-food allergy syndrome: a not so rare disease in childhood. *Medicina (Kaunas).* 2019;55(10):641.
10. Christensen MJ, Eller E, Kjaer HF, Broesby-Olsen S, Mortz CG, Bindslev-Jensen C. Exercise-induced anaphylaxis: causes, consequences, and management recommendations. *Expert Rev Clin Immunol.* 2019;15(3):265-273.
11. Giannetti MP. Exercise-induced anaphylaxis: literature review and recent updates. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2018;18(12):72.
12. Feldweg AM. Exercise-induced anaphylaxis. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2015;35(2):261-275.
13. Fishbein AB, Makhija MM, Pongracic JA. Anaphylaxis to food. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2015;35(2):231-45.
14. Foong R-X, Giovannini M, du Toit G. Food-dependent exercise-induced anaphylaxis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2019;19(3):224-228.
15. Scherf KA, Brockow K, Biedermann T, Koehler P, Wieser H. Wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis. *Clin Exp Allergy.* 2016;46(1):10-20.
16. Morita E, Kunie K, Matsuo H. Food-dependent exercise-induced anaphylaxis. *J Dermatol Sci.* 2007;47(2):109-117.
17. Minty B. Food-dependent exercise-induced anaphylaxis. *Can Fam Physician.* 2017;63(1):42-43.
18. Wilson JM, Platts-Mills TAE. Red meat allergy in children and adults. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2019;19(3):229-235.
19. Román-Carrasco P, Hemmer W, Cabezas-Cruz A, Hodzic A, de la Fuente J, Swoboda I. The α -Gal syndrome and potential mechanisms. *Front Allergy.* 2021;2:783279.
20. Kim EH, Wesley B. Immunological basis of food allergy (IgE-mediated, non-IgE mediated, and tolerance). En: Ebisawa M, Ballmer-Weber BK, Vieths S, Wood RA. Food allergy: molecular basis and clinical practice. Chemical Immunology and Allergy. Karger, Basilea, Suiza: 2015. p. 8-17.
21. Semeniuk J, Wasilewska J, Kaczmarek M. Serum IL-4 and TNF- α concentrations in children with primary acid gastroesophageal reflux and acid gastroesophageal reflux secondary to cow's milk allergy. *Adv Med Sci.* 2012;57:273-281.
22. Saps M, Lu P, Bonilla S. Cow's-milk allergy is a risk factor for the development of FGIDs in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011;52:166-169.
23. Nowak-Wegrzyn A, Katz Y, Shoeil MS, et al. Non-IgE mediated gastrointestinal food allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;135(5):1114-1124.

24. Meyer R, Chebar LA, Fleischer DM, et al. Diagnosis and management of non-IgE gastrointestinal allergies in breastfed infants-an EAACI position paper. *Allergy*. 2020;75:14-32.
25. Meyer R, Fox AT, Chebar LA, et al. Non-IgE-mediated gastrointestinal allergies-Do they have a place in a new model of atopic march? *Pediatr Allergy Immunol*. 2019;30:149-158.
26. Zhang S, Sicherer S, Berin C, et al. Increased TNF- α ; decreased TGF- β 1 receptor activity and TGF- β ligand expression. Evidence suggests predominantly eosinophil mediated response. *Pathophysiology of non-IgE mediated food allergy*. *Immunotargets Ther*. 2021;10:431-446.
27. Caubet JC, Szalewska H, Shamir R, et al. Non-IgE mediated gastrointestinal food allergies in children. *Pediatr Allergy Immunol*. 2017;28(1):6-17.
28. Iacono G, Ravelli A, Di Prima L, et al. Colonic lymphoid nodular hyperplasia in children: relationship to food hypersensitivity. *Clin Gastroen Hepatol*. 2007;5:361-366.
29. Caubet JC, Nowak-Wegrzyn A. Current understanding of the immune mechanisms of food protein-induced enterocolitis syndrome. *Exp Rev Clin Immunol*. 2011;7:317-327.
30. Berin MC, Lozano-Ojalvo D, Agashe C, et al. Acute FPIES reactions are associated with an IL-17 inflammatory signature. *J Allergy Clin Immunol*. 2021;148(3):895-901.
31. Berin MC. Immunopathophysiology of food protein-induced enterocolitis syndrome. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135:1108-1013.
32. Nowak-Wegrzyn A, Chehade M, Groetch ME, et al. International consensus guidelines for the diagnosis and management of food protein-induced enterocolitis syndrome: executive summary-workgroup report of the adverse reactions to foods committee, American Academy of Allergy, asthma & Immunology. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139:1111-1126.e4.
33. Labrosse R, Graham F, Caubet JC. Non-IgE-mediated gastrointestinal food allergies in children: an update. *Nutrients*. 2020;12:2086-21147.
34. Vriezinga SL, Schweizer JJ, Koning F, et al. Coeliac disease and gluten-related disorders in childhood. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015;12(9):527-536.
35. Carroccio A, Mansueto P, D'Alcamo A, et al. Non-celiac wheat sensitivity as an allergic condition: personal experience and narrative review. *Am J Gastroenterol*. 2013;108:1845-1853.
36. Arasi S, Mastroianni C, Pecoraro L, et al. Heiner syndrome and milk hypersensitivity: an update overview on the current evidence. *Nutrients*. 2021;13:1710-1722.
37. Ortega-Espinosa A, Martínez-Benaiges MA, Rojas-Pineda N, Morfin-Maciél B. Hematemesis en un neonato con síndrome de Heiner. Reporte de caso. *Rev Alerg Mex*. 2021;68(3):209-213.
38. Aquino M, Rosner G. Systemic contact dermatitis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2018;5:64-74.
39. Duus JJ, Menné BC, Ferlov JBS, et al. Novel insights in contact dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2022;149(4):1162-1171.
40. Walter A, Seegraber M, Wollenberg A. Food-related contact dermatitis, contact urticaria, and atopic patch test with food. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2019;56(1):19-31.
41. Simon D, Cianferoni A, Spergel JM, et al. Eosinophilic esophagitis is characterized by a non-IgE-mediated food hypersensitivity. *Allergy*. 2016;71(5):611-620.

42. Cianferoni A. Non-IgE mediated food allergy. *Curr Pediat Rev.* 2020;16:95-105.
43. Cianferoni A, Spergel J. Eosinophilic esophagitis: a comprehensive review. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2016;50(2):159-174.
44. Ruffner MA, Kennedy K, Cianferoni A. Pathophysiology of eosinophilic esophagitis: recent advances and their clinical implications. *Expert Rev Clin Immunol.* 2019;15(1):83-95.
45. Aceves SS, Ackerman SJ. Relationships between eosinophilic inflammation, tissue remodeling, and fibrosis in eosinophilic esophagitis. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2009;29(1):197-211, xiii-xiv.
46. Blanchard C, Wang N, Stringer KF, et al. Eotaxin-3 and a uniquely conserved gene-expression profile in eosinophilic esophagitis. *J Clin Invest.* 2006;116(2):536-547.
47. Ávila-Castellano R, García-Lozano JR, Cimbollek S, et al. Genetic variations in the TLR3 locus are associated with eosinophilic esophagitis. *United European Gastroenterol J.* 2018;6(3):349-357.
48. Sherrill JD, Gao PS, Stucke EM, et al. Variants of thymic stromal lymphopoietin and its receptor associate with eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;126:160-165 e3.
49. Rothenberg ME, Spergel JM, Sherrill JD, et al. Common variants at 5q22 associate with pediatric eosinophilic esophagitis. *Nat Genet.* 2010;42(4):289-291.
50. Paluel-Marmont C, Bellon N, Barbet P, et al. Eosinophilic esophagitis and colonic mucosal eosinophilia in Netherton syndrome. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;139(6):2003-2005 e1.
51. Henderson CJ, Ngeow J, Collins MH, et al. Increased prevalence of eosinophilic gastrointestinal disorders in pediatric PTEN hamartoma tumor syndromes. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014;58(5):553-560.
52. Abonia JP, Wen T, Stucke EM, et al. High prevalence of eosinophilic esophagitis in patients with inherited connective tissue disorders. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;132(2):378-386.
53. Arora M, Bagi P, Strongin A, et al. Gastrointestinal manifestations of STAT3-deficient hyper-IgE syndrome. *J Clin Immunol.* 2017;37(7):695-700.
54. Jensen ET, Kuhl JT, Martin LJ, et al. Early-life environmental exposures interact with genetic susceptibility variants in pediatric patients with eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;141:632-637 e5.
55. Furuta GT, Forbes D, Boey C, et al. Eosinophilic gastrointestinal diseases working group. Eosinophilic gastrointestinal diseases (EGIDs). *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2008;47(2):234-238.
56. Mukkada VA, Furuta GT. Idiopathic eosinophilic disorders of the gastrointestinal tract in children. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2008;22(3):497-509.
57. Pineton de Chambrun G, Gonzalez F, Canva JY, et al. Natural history of eosinophilic gastroenteritis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2011;9:950-956 e1.
58. Yousefi S, Gold JA, Andina N, et al. Catapult like release of mitochondrial DNA by eosinophils contributes to antibacterial defense. *Nat Med.* 2008;14:949-953.
59. Kato M, Kephart GM, Talley NJ, et al. Eosinophil infiltration and degranulation in normal human tissue. *Anat Rec.* 1998;252:418-425.
60. Straumann A, Kristl J, Conus S, et al. Cytokine expression in healthy and uninfamed mucosa; probing the role of eosinophils in the digestive tract. *Inflamm Bowel Dis.* 2005;11:720-726.
61. Weller PF, Spencer LA. Functions of tissue-resident eosinophils. *Nat Rev Immunol.* 2017;17:746-760.

62. Caldwell JM, Collins MH, Stucke EM, et al. Histologic eosinophilic gastritis is a systemic disorder associated with blood and extragastric eosinophilia, TH2 immunity, and a unique gastric transcriptome. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;134(5):1114-1124.
63. Lucendo AJ, Arias A. Eosinophilic gastroenteritis: an update. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2012;6:591-601.
64. Hogan SP, Rothenberg ME, Forbes E, et al. Chemokines in eosinophil-associated gastrointestinal disorders. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2004;4(1):74-82.
65. Pratt CA, Demain JG, Rathkopf MM. Food allergy and eosinophilic gastrointestinal disorders: guiding our diagnosis and treatment. *Curr Probl Pediatric Adolesc Health Care.* 2008;38:170-188.
66. Licari A, Votto M, D'Auria E, et al. Eosinophilic gastrointestinal diseases in children: a practical review. *Curr Pediatr Rev.* 2020;16:106-114.
67. Walker MM. Inflammation, genetics, dysbiosis, and the environment: New paradigms for diagnosis in complex chronic gut syndromes. *J Clin Gastroenterol.* 2016;50(Suppl. 1):S4-5.
68. Prussin C, Lee J, Foster B. Eosinophilic gastrointestinal disease and peanut allergy are alternatively associated with IL5+ and IL5- T(H)2 responses. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;124:1326-1332.e6.
69. Weidinger S, Novak N. Atopic dermatitis. *Lancet.* 2016;387:1109-1122.
70. Akdis CA, Akdis M. Immunological differences between intrinsic and extrinsic types of atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy.* 2003;33:1618-1621.
71. Burks AW, Mallory SB, Williams LW, et al. Atopic dermatitis: clinical relevance of food hypersensitivity reactions. *J Pediatr.* 1988;113(3):447-451.
72. Hill DJ, Hosking CS. Food allergy and atopic dermatitis in infancy: an epidemiologic study. *Pediatr Allergy Immunol.* 2004;15(5):421-427.
73. Martin PE, Eckert JK, Koplin JJ, et al. Which infants with eczema are at risk of food allergy? Results from a population-based cohort. *Clin Exp Allergy.* 2015;45(1):255-264.
74. Goleva E, Berdyshev E, Leung DY. Epithelial barrier repair and prevention of allergy. *J Clin Invest.* 2019;129:1463-1474.
75. Mitamura Y, Nunomura S, Nanri Y, et al. The IL-13/periostin/IL-24 pathway causes epidermal barrier dysfunction in allergic skin inflammation. *Allergy.* 2018;73:1881-1891.
76. Howell MD, Kim BE, Gao P, et al. Cytokine modulation of atopic dermatitis filaggrin skin expression. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;124(Suppl 2):R7-R12.
77. Hatano Y, Terashi H, Arakawa S, et al. Interleukin-4 suppresses the enhancement of ceramide synthesis and cutaneous permeability barrier functions induced by tumor necrosis factor- α and interferon- γ in human epidermis. *J Invest Dermatol.* 2005;124:786-792.
78. Brunner PM, Guttman-Yassky E, Leung DY. The immunology of atopic dermatitis and its reversibility with broad-spectrum and targeted therapies. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;139(4S):S65-76.
79. Akdis CA, Akdis M, Bieber T, et al. Diagnosis and treatment of atopic dermatitis in children and adults: European Academy of Allergology and Clinical Immunology/ American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/PRACTALL Consensus Report. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;118:152-169.
80. Hanifin JM, Chan SC, Cheng JB, et al. Type 4 phosphodiesterase inhibitors have clinical and in vitro anti-inflammatory effects in atopic dermatitis. *J Invest Dermatol.* 1996;107:5156.

81. Jirapongsananuruk O, Hofer MF, Trumble AE, et al. Enhanced expression of B7.2 (CD86) in patients with atopic dermatitis: a potential role in the modulation of IgE synthesis. *J Immunol.* 1998;160:4622-4627.
82. Novak N, Tepel C, Koch S, et al. Evidence for a differential expression of the Fcepsilon R1gamma chain in dendritic cells of atopic and nonatopic donors. *J Clin Invest.* 2003;111:1047-1056.
83. Mudde GC, Bheekha R, Buijnzeel-Koomen CA. Consequences of IgE/CD23-mediated antigen presentation in allergy. *Immunol Today.* 1995;16:380-383.
84. Greenhawt M. The role of food allergy in atopic dermatitis. *Allergy Asthma Proc.* 2010;31:392-397.

Autoevaluación

1. ¿Cuál es la proteína de superficie que se expresa en las células dendríticas activadas para poder interactuar con los linfocitos T vírgenes?
 - a) CD40L
 - b) CCX9
 - c) OX40L
 - d) CD14
2. Reacción adversa a un alimento que se debe a las propiedades inherentes del alimento o una respuesta anormal del huésped.
 - a) Reacción alérgica mediada por IgE
 - b) Intolerancia alimentaria
 - c) Reacción alérgica no mediada por IgE
 - d) Reacción alimentaria mixta
3. La hiperplasia nodular linfoide es característica de:
 - a) Anafilaxia
 - b) Dermatitis atópica
 - c) Alergia alimentaria no mediada por IgE
 - d) Síndrome de alergia polen-alimentos
4. La enteropatía por gluten o enfermedad celíaca se asocia a:
 - a) HLA-B27
 - b) HLA-DQ2 o HLA-DQ8
 - c) HLA-DRW52
 - d) HLA-B51
5. Los siderófagos son característicos de la siguiente enfermedad:
 - a) Síndrome de Heiner
 - b) FPIES
 - c) Dermatitis atópica
 - d) EGIDs

www.medigraphic.org.mx

Manifestaciones respiratorias de la alergia alimentaria

Fernando Ramírez Jiménez,
Gandhi Fernando Pavón Romero,
Yunuen Rocío Huerta Villalobos, Luis Manuel Terán Juárez

Mensajes clave

- La coexistencia de alergia respiratoria y alergia alimentaria es común, incluso durante la infancia temprana se reconoce a esta última como factor de riesgo de desarrollar alergia respiratoria.
- Es inusual tener síntomas exclusivamente respiratorios ocasionados por alergia alimentaria, por lo regular se acompañan de otras manifestaciones.
- La alergia alimentaria es un factor que contribuye a la morbi-mortalidad en los pacientes con asma.
- El diagnóstico diferencial de los síntomas respiratorios asociados al consumo de alimentos es extenso y en ocasiones la certeza diagnóstica se obtiene por exclusión.

Introducción

Desde finales del siglo XX se ha descrito de manera más fehaciente la asociación entre rinitis alérgica, asma y alergia alimentaria. Ejemplo de ello es la descripción del fenómeno referido por los autores

de ese entonces como “marcha atópica”, que describe la progresión de ciertas enfermedades alérgicas, comenzando con el eccema en lactantes, posteriormente alergia alimentaria (AA), rinitis alérgica y culminando con el asma en niños mayores de seis años.¹ Sin embargo, este fenómeno no se presenta en todos los pacientes alérgicos, además de que no es condicional; por ejemplo, no todos los pacientes con rinitis alérgica padecen o padecieron dermatitis atópica.² Sin embargo, el padecer AA es un factor de riesgo de desarrollar de asma, rinitis alérgica y un desencadenante para la inducción de crisis asmáticas.³

Las asociaciones de estas enfermedades se han corroborado en estudios tanto retrospectivos como prospectivos efectuados en cohortes poblacionales. Por ejemplo, una cohorte retrospectiva desde el nacimiento reportó que la AA tiene un importante papel en la predisposición a presentar rinitis [OR = 2.59 (cacahuete), 1.80 (huevo) y 1.46 (leche)] y asma [OR = 1.74 (cacahuete), 1.38 (leche), y 1.60 (huevo)].⁴ En el caso de la AA, habitualmente es diagnosticada o sospechada alrededor del segundo año de vida. La incidencia de asma es 2.9-6.2 veces más alta en los pacientes que padecen esta entidad en comparación con quienes no la tienen.⁵

Una cohorte del Reino Unido demostró que la alergia al huevo en la infancia predice enfermedad alérgica respiratoria a los cuatro años de edad cuando hay dermatitis atópica asociada [OR = 5, valor predictivo positivo (VPP) = 55% y valor predictivo negativo (VPN) = 80%].⁶ Además, la sensibilidad a alimentos como huevo y leche o ambos en el primer año de vida fue un factor asociado a la presencia del asma en la etapa adulta [OR = 10.7; sensibilidad = 57%, especificidad = 89%].⁷

Epidemiología

El asma y la AA son enfermedades cuya prevalencia ha aumentado en los últimos años. Como ya se ha mencionado la prevalencia global de la AA es mayor en pacientes preescolares que en adultos (8% versus 4%), así como el padecer cualquier tipo de AA aumenta dos veces la probabilidad de padecer asma, crisis asmática y uso de medicamentos de rescate.^{4,8} Es interesante observar que padecer más de una AA incrementa cuatro veces el riesgo de hospitalización y condiciona menor función pulmonar. Por otra parte, de 12%

a 68% de los pacientes adultos con AA mediada por mecanismos celulares como la esofagitis eosinofílica pueden presentar síntomas de asma.⁹

Conocer la prevalencia real de los síntomas respiratorios inducidos por alergia alimentaria es difícil, ya que en muchas ocasiones las estimaciones se realizan con base en el interrogatorio de los pacientes. Incluso la percepción pública del control del asma y sus exacerbaciones o inducciones es muy alta, ya que más de 60% de los pacientes con asma reportan relación de sus síntomas con alimentos.¹⁰ Sin embargo, la mejor manera de establecer estas asociaciones es por medio de ensayos objetivos como los retos alimentarios. Por ejemplo, un estudio reciente reportó una incidencia de 2.5% de síntomas respiratorios en retos dobleciego placebo controlado (DBPC, por sus siglas en inglés) en pacientes pediátricos con asma.¹¹ Previamente se había reportado una incidencia no mayor de 9% en pacientes alérgicos a huevo, leche y pescado sometidos a DBPC.^{12,13} Entre las cohortes más grandes, se encuentra la francesa de más de 33,000 sujetos en la cual la prevalencia de alergia alimentaria fue de 3.24% y sólo 6.5% de éstos presentaron síntomas de rinitis y 5.7% síntomas asociados a asma.¹⁴

Fisiopatología

Se ha identificado asociación entre la AA y los síntomas respiratorios, aunque la relación fisiopatológica se desconoce de manera exacta, la mayoría de las enfermedades alérgicas comparten un mecanismo inmunopatológico en común, siendo el mecanismo de la hipersensibilidad tipo I el más conocido, donde la presentación de alérgenos por las células presentadoras de antígeno induce a la síntesis de interleucinas (IL) 4, 5 y 13 por los linfocitos Th2, mecanismo tradicionalmente conocido como respuesta Th2, y en consecuencia la producción de IgE específica. Todos estos mediadores activan a los eosinófilos, lo que conlleva a la degranulación de su contenido lítico-inflamatorio a nivel epitelial. Este daño per se ha sido motivo de estudio desde la década de 2010, ya sea por lesión directa o secundario a los mecanismos inflamatorios. La lesión epitelial induce a la síntesis de alarminas (IL-25, IL-33, linfopoyetina estromal tímica) capaces de activar a células linfoides innatas tipo 2 (ILC-2) e inducir altas concentraciones de IL-5, citocina que tiene como objetivo ac-

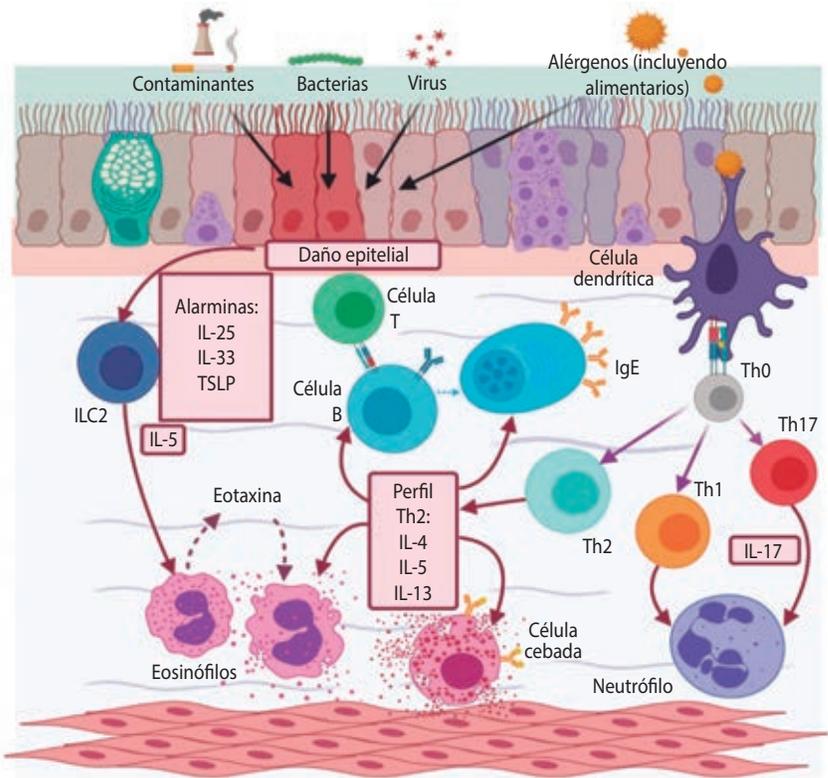


Figura 1: Fisiopatología de las manifestaciones respiratorias en la alergia alimentaria. Tanto los síntomas nasales como bronquiales en la alergia alimentaria son resultado de la liberación de mediadores preformados y de síntesis de novo por las células cebadas, fase conocida como de elicitación; la fase que precede denominada sensibilización no difiere de la que ocurre con aeroalérgenos, en ésta, la célula presentadora de antígeno es la responsable de captar a los potenciales alérgenos, para así presentarlos a las células T cooperadoras, las cuales comúnmente migran su función hacia un perfil Th2. ILC = células linfoides innatas. TSLP = linfopoyetina estromal tímica. IL = interleucina.

tivar eosinófilos y mastocitos, perpetuando el estado y daño inmunológico¹⁵ (Figura 1).

Se sugiere que el empeoramiento del asma en pacientes con AA asociada podría ocurrir debido a tres factores diferentes:

1. Linfocitos T en la mucosa intestinal activados en pacientes alérgicos a los alimentos que estimulan la mucosa del bronquio resultando en hiperreactividad bronquial.
2. La alergia alimentaria puede ser solo un signo de presentación de un paciente cuya respuesta inmunitaria está sesgada hacia una reacción alérgica proinflamatoria.
3. La exposición oral repetida del alérgeno alimentario, el contacto cutáneo o la inhalación crónica de partículas de alimentos puede provocar una activación celular persistente con liberación de citoquinas que empeoran el asma.¹⁰

Características clínicas

Los trastornos alérgicos inducidos por alimentos son reacciones adversas inmunológicas que posiblemente ponen en riesgo la vida con la exposición al desencadenante. Se clasifican en mediadas por inmunoglobulina E (IgE), no mediadas por IgE y mixtas. En el primer tipo, la aparición de síntomas ocurre rápidamente en las primeras dos horas de la ingesta con compromiso respiratorio, cutáneo, neurológico, gastrointestinal y/o cardiovascular. En el segundo tipo los síntomas son tardíos, ocurren hasta después de 12 a 24 horas, principalmente afectan la piel y el tracto gastrointestinal.¹⁶ Los síntomas respiratorios son una de las manifestaciones frecuentes a las que se enfrentan los profesionales de la salud y pueden estar relacionados a procesos alérgicos no siempre por aeroalérgenos. Las reacciones alérgicas a alimentos pueden generar una variedad de síntomas respiratorios; sin embargo, cuando están asociadas a respuestas mediadas por IgE rara vez ocurren de manera aislada y se acompañan con frecuencia de manifestaciones cutáneas, intestinales o cardiovasculares. Es importante mencionar que la etiología del asma y/o rinitis alérgica atribuida exclusivamente a la alergia alimentaria es inusual.¹⁷

La rinitis puede clasificarse por los mecanismos patogénicos como alérgica o no alérgica. La rinitis alérgica (RA) se define como una enfermedad con síntomas mediados inmunológicamente (la mayoría dependientes de IgE) por inflamación posterior a la exposición de la mucosa nasal a alérgenos específicos.¹⁸ La RA es la enfermedad alérgica más común a nivel mundial y una de las condiciones crónicas que afectan tanto a niños como adultos, su prevalencia global es de 10-30% en adultos y hasta de 40% en niños.¹⁹ El diagnóstico se sugiere por la presencia de uno o más de los siguientes síntomas también conocidos

como la tétada clásica: estornudos en salva, prurito nasal, congestión nasal y rinorrea hialina anterior o posterior.²⁰ Es importante recordar que la prevalencia de asma en pacientes con rinitis varía considerablemente, pero se ha llegado a reportar hasta en 80%.²¹ La coexistencia de sensibilización a alimentos en pacientes con rinitis alérgica es alta, principalmente en niños; estudios con pruebas cutáneas y determinación de IgE específica identifican una prevalencia de sensibilización al huevo entre 40-54% y a la leche entre 9-31%.^{22,23} Recientemente, una encuesta transversal de prevalencia de alergias alimentarias en EEUU reportó mayor riesgo de alergia a mariscos en los niños con rinitis alérgica [OR = 2.0 (1.4-2.9)] en comparación con quienes no la padecen.²⁴

La Iniciativa Global para el Asma (GINA-Global Initiative for Asthma) ha definido al asma como “una enfermedad heterogénea, generalmente caracterizada por inflamación crónica de las vías respiratorias. Se define por la historia de síntomas respiratorios como sibilancias, dificultad para respirar, opresión torácica y tos que varían con el tiempo y en intensidad, en conjunto con una limitación variable del flujo de aire espiratorio”. Esta definición proporciona los síntomas clave para su diagnóstico. La coexistencia de la AA con asma tiene suma relevancia debido al incremento de la morbilidad respiratoria, se ha reportado incremento de hospitalizaciones en pacientes asmáticos con alergia a leche y cacahuete, así como mayor necesidad de corticoesteroides sistémicos en aquellos pacientes asmáticos con alergia a la leche.²⁵ Además, la polisensibilización a alimentos se ha asociado a un número más grande de hospitalizaciones, requerimiento de atención en servicios de urgencias y el aumento en el uso de esteroides sistémicos como tratamiento de las exacerbaciones de asma.²⁶ Se tiene documentado en estudios retrospectivos que niños y adultos que tuvieron un evento de asma casi fatal, presentaron mayor incidencia de alergia alimentaria (OR = 3.6; 95% CI: 1.6-8.2) y/o anafilaxia (OR = 5.3; 95% CI: 2.7-10.6).²⁷

En niños con alergia a la proteína de leche de vaca (APLV), Malmberg y colaboradores encontraron niveles elevados en la fracción exhalada de óxido nítrico ($p = 0.0009$) y mayor hiperreactividad en la prueba de provocación bronquial con histamina ($p = 0.027$), sobre todo en aquéllos con IgE sérica específica a estas proteínas respecto a los controles.²⁸

Entre las manifestaciones respiratorias mayormente asociadas a la AA se encuentran edema laríngeo, rinitis y síntomas típicos de asma, lo que contrasta con encuestas que han reportado síntomas respiratorios típicos de asma.

Aunque tradicionalmente se relaciona la ingesta como desencadenante del cuadro clínico, es importante aclarar que la vía inhalatoria también ha sido asociada. Pacientes con asma ocupacional como panaderos, pescadores, avicultores, etc., presentan síntomas con alérgenos alimentarios a la inhalación, aunque esto sólo representa alrededor de 1%.^{29,30} De manera más interesante y quizá más común, se ha demostrado que los pacientes con alergia alimentaria pueden presentar síntomas respiratorios al exponerse a los aerosoles que se producen al cocinar los alimentos desencadenantes; el cacahuete, la leche y el huevo son los más asociados a esta reacción.^{26,31} Aunque estos datos son interesantes, deben tomarse con cautela, ya que muchas investigaciones epidemiológicas basan el diagnóstico de AA en cuestionarios, encuestas o pruebas cutáneas sin realizar una prueba de reto, considerada el estándar de oro para el diagnóstico de esta patología.

En la **Tabla 1** se resumen los principales signos y síntomas respiratorios asociados a la exposición de un alérgeno alimentario.

Rinitis y asma ocupacional asociada a alérgenos alimentarios

Las enfermedades respiratorias ocupacionales son un problema mundial en salud. De 10-25% de los casos de asma ocupacional (AO) y rinitis ocupacional (RO) son causados por inhalación de materiales (proteínas) derivados de los alimentos manipulados y procesados en el lugar de trabajo. La mayoría de las RO se deben a agentes de alto peso molecular (> 10 kDa) y son mediadas por IgE y células Th2, esta patología es dos a cuatro veces más frecuente que el AO con la que

Tabla 1: Síntomas respiratorios asociados a la alergia alimentaria mediada por IgE.

Síntomas de las vías respiratorias altas	Síntomas de las vías respiratorias bajas
Congestión nasal Rinorrea Estornudos Prurito nasal, palatino y faríngeo Edema laríngeo	Tos Sibilancias

IgE = Inmunoglobulina.

comúnmente se asocia.²⁰ Se estima que 25% de todos los casos de asma están relacionados al trabajo. El AO es la enfermedad pulmonar ocupacional más común en países industrializados. La atopia se considera un factor de riesgo importante de desarrollar estas enfermedades, en trabajadores expuestos a harina, enzimas y cangrejo se ha evidenciado la asociación entre atopia y AO, no así en otros entornos como en la manipulación del salmón. Hombres y mujeres panaderos, y también agricultores de uva muestran mayor probabilidad de desarrollar asma. En manipuladores de pescado y cangrejo se denota mayor riesgo de AO en el sexo femenino.³²

Alergia alimentaria no mediada por IgE y síntomas respiratorios

La alergia no mediada por mecanismos asociados a IgE generalmente presenta síntomas gastrointestinales, como ocurre en las enteropatías y gastropatías; no obstante, desde la década de 1960 Heiner y Sears realizaron el primer reporte de pacientes pediátricos con un síndrome que consistía en episodios recurrentes de neumonía asociados a infiltrados pulmonares, hemosiderosis, sangrado de tubo digestivo, anemia por deficiencia de hierro y falla en el crecimiento asociado a precipitinas contra la leche de vaca.^{33,34} Desde entonces, el síndrome de Heiner se sigue considerando una rara hipersensibilidad inducida por alimentos cuya literatura se limita sólo a unos cuantos reportes o series de casos. El diagnóstico suele ser tardío, ya que su presentación es poco frecuente con manifestaciones disímiles.³⁵ La propuesta más reciente para su identificación se resume en la **Figura 2**.

Síntomas respiratorios como parte de la anafilaxia inducida por alimentos

La anafilaxia es una de las presentaciones clínicas que puede tener la AA en conjunto con síntomas respiratorios. Las reacciones sistémicas por la ingesta de alimentos pueden ser mal diagnosticadas como exacerbaciones de asma, ya que el broncoespasmo inducido por los alimentos puede tener un retraso entre la exposición al alérgeno y el desarrollo de los síntomas respiratorios. No obstante, padecer asma en coexistencia de AA es un factor de riesgo de morbilidad, p. ej., durante la década de 1990, el diagnóstico de asma había sido confirmado en 97% de los casos fatales rela-

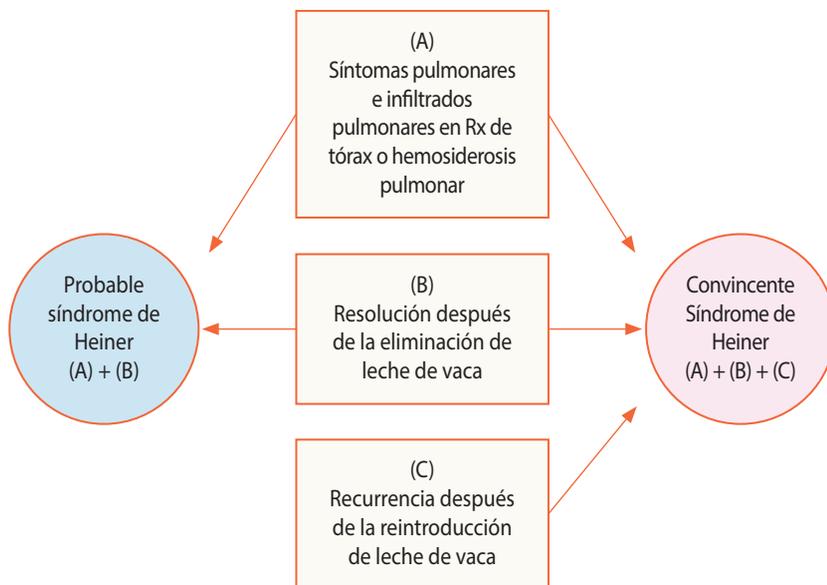


Figura 2: Aproximación propuesta para el diagnóstico de síndrome de Heiner.¹⁸

cionados con anafilaxia por alimentos en EE.UU y en 100% de los casos en el Reino Unido.^{36,37} Los cacahuates y nueces han sido los alimentos principalmente implicados, seguidos de huevo y leche. La presencia de síntomas respiratorios es crucial dentro del diagnóstico de anafilaxia, a partir de 2020 el consenso de la Organización Mundial de Alergia (WAO, por siglas en inglés) estipula que para su diagnóstico se necesitan dos criterios:

1. Compromiso simultáneo de la piel, el tejido mucoso o ambos (urticaria generalizada, prurito, eritema, angioedema) con al menos uno de los siguientes síntomas: a) compromiso respiratorio: disnea, estridor, sibilancias-broncoespasmo, flujo espiratorio pico reducido, hipoxemia/cianosis; b) disminución de la presión arterial o síntomas asociados de hipoperfusión de órgano blanco: síncope, incontinencia, encefalopatía, lesión renal, etc.; c) síntomas gastrointestinales: dolor abdominal tipo cólico intenso, náuseas, vómitos repetitivos), especialmente después de la exposición a alérgenos no alimentarios.

2. Inicio agudo de hipotensión o broncoespasmo o compromiso laríngeo después de la exposición a un alérgeno conocido o altamente probable para ese paciente (de minutos a varias horas), incluso en ausencia del compromiso típico de la piel.³⁸

La fisiopatología de la anafilaxia y su asociación con síntomas respiratorios se resume en la **Figura 3**.

Abordaje diagnóstico

El diagnóstico de alergia alimentaria asociado a síntomas respiratorios comienza con la realización de una historia clínica detallada, tomando en cuenta de manera particular el momento del inicio de los síntomas en relación con la ingesta de alimentos. Las reacciones mediadas por IgE comúnmente ocurren en cuestión de segundos a minutos después de la ingesta del alimento sospechoso o ya confirmado, rara vez estas reacciones ocurren después de dos horas o están asociadas a otros cofactores como el ejercicio; dentro de estas excepciones se encuentra también la alergia al trigo, donde los síntomas pueden ser tardíos, en la anafilaxia inducida por este cereal existe menor proporción de síntomas respiratorios (< 55%) en comparación con la anafilaxia por otros alimentos, donde se presentan en más de 80% de los casos.³⁹ En el caso de exacerbaciones de asma inexplicables, un alimento puede ser considerado como el desencadenante subyacente, cuidando detalles sobre la historia de la dieta del paciente en relación con exacerbaciones¹⁰ (**Figura 4**).

Las pruebas cutáneas o pruebas in vitro para cuantificar IgE específica deben adaptarse en función al interrogatorio y se debe efectuar una provocación o reto oral (abierto o DBPC) cuando la historia clínica o las pruebas específicas no confirman ni refutan una alergia alimentaria con síntomas respiratorios de manera convincente. Estos retos orales deberán realizarse bajo protocolos estructurados para el alimento sospechoso y como se mencionó con anterioridad, el reto doble ciego placebo controlado continúa considerándose el estándar de oro. Todas las provocaciones deben realizarse en entornos conformados con los medios necesarios, medicamentos, equipo y personal para tratar la anafilaxia, y sólo deben ser realizadas por especialistas en alergia familiarizados en tratamiento de reacciones sistémicas.

El diagnóstico de anafilaxia suele ser sencillo, pero puede representar un desafío si la presentación es atípica, como en los casos que

Anafilaxia

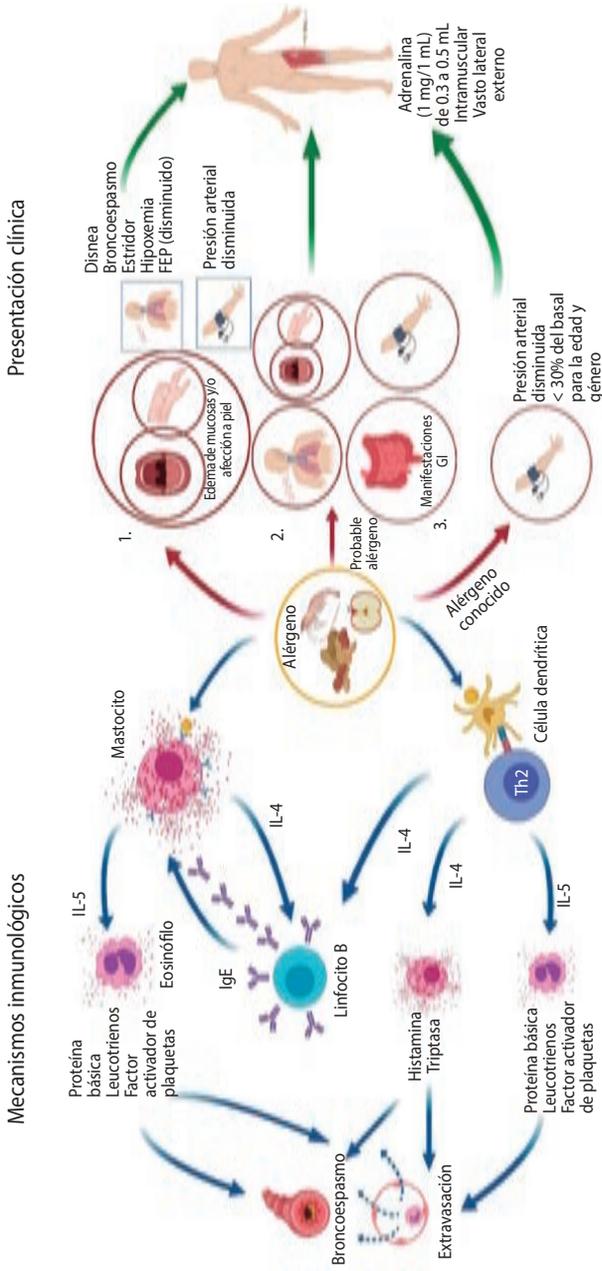


Figura 3: Fisiopatología y presentación clínica de la anafilaxia. Reacción de hipersensibilidad tipo 1, donde la presentación de alérgenos por las células presentadoras de antígeno induce a la síntesis de IL-4, IL-5 e IL-13 por los linfocitos Th2, mecanismo tradicionalmente conocido como respuesta Th2, y en consecuencia la producción de IgE específica. Todos estos mediadores activan a los eosinófilos, lo que conlleva a la degranulación de su contenido lítico inflamatorio a nivel epitelial. La lesión epitelial induce a la síntesis de alarminas (IL-25, IL-33, TSLP) capaces de activar a ILC-2 e inducir altas concentraciones de IL-5, citocina que tiene como objetivo activar eosinófilos y mastocitos perpetuando el estado y daño inmunológico. TSLP = linfopoyetina estromal tímica. IL = interleucina.

se presentan exclusivamente con síntomas respiratorios. En pacientes con síntomas atípicos que se sospecha se deben a una reacción alérgica aguda, la triptasa sérica puede proporcionar información diagnóstica adicional, una elevación aguda de los niveles de triptasa sérica de más de 12.4 ng/mL tiene un alto valor predictivo positivo (VPP), pero escasa sensibilidad y bajo valor predictivo negativo (VPN).⁴⁰ Se ha reportado que es más frecuente la elevación de este biomarcador cuando la causa de anafilaxia es por AA en comparación con otras causas; no obstante, su mayor asociación es cuando se

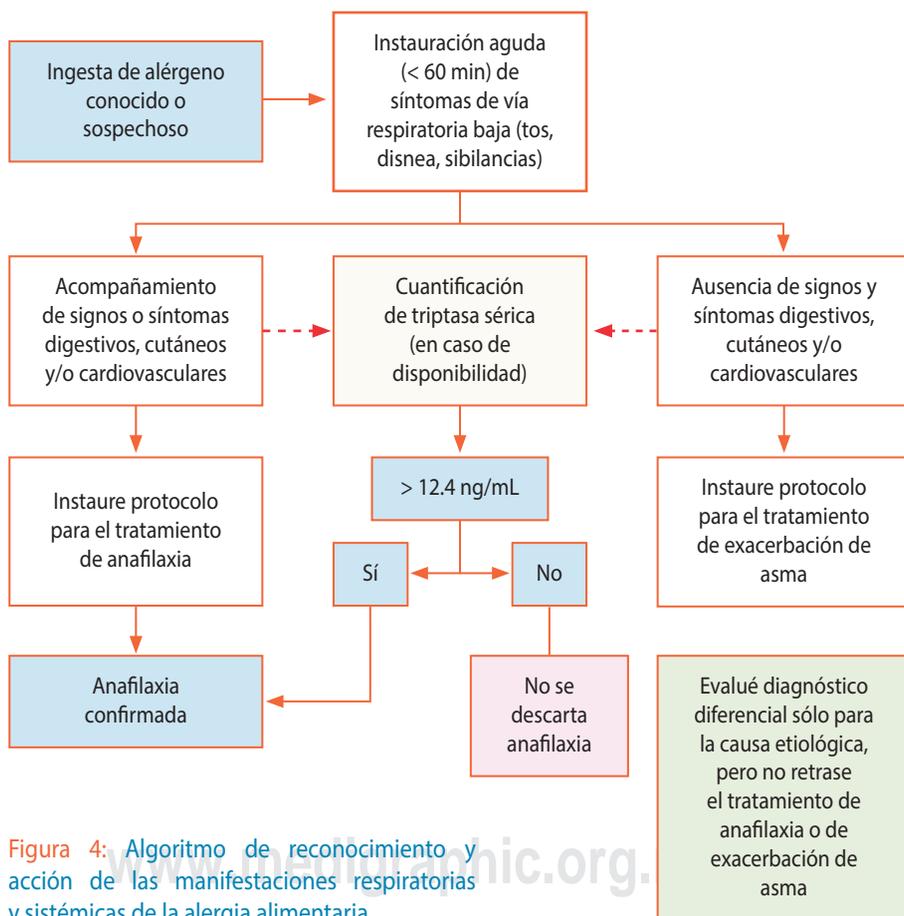


Figura 4: Algoritmo de reconocimiento y acción de las manifestaciones respiratorias y sistémicas de la alergia alimentaria.

presenta afección cardiovascular (hipotensión) y no con los síntomas respiratorios.⁴¹

Diagnóstico diferencial

En la evaluación integral del paciente con síntomas respiratorios y AA deben considerarse numerosas etiologías en el diagnóstico diferencial. En esta sección describiremos algunos padecimientos que frecuentemente generan confusión, muchos de ellos con enfoque en asma. En la **Tabla 2** se resume el diagnóstico diferencial.

Enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE). El Colegio Americano de Gastroenterología la define como “síntomas crónicos o daño de la mucosa producida por el reflujo anormal de contenido gástrico hacia el esófago”.⁴² Tiene un espectro amplio, se puede dividir en dos tipos: síndromes esofágicos (ERGE típica) que se caracterizan por pirosis y regurgitación; y síndromes extraesofágicos (ERGE atípica) que pueden manifestarse con otros síntomas como disfonía, tos crónica y globo faríngeo.⁴³ El costo es mayor para el tratamiento de reflujo extraesofágico (EER por sus siglas en inglés), que puede atribuirse al retraso en el diagnóstico, la falta de una prueba de referencia, un tratamiento eficaz y el uso generalizado de inhibidores de bomba de protones. El diagnóstico de reflujo laringofaríngeo, un subtipo de EER, representa 10% de toda la patología situada en la cabeza (oídos, nariz y garganta), se caracteriza por disfonía (71%), tos crónica (51%), sensación de

Tabla 2: Diagnóstico diferencial de alergia alimentaria asociada a síntomas respiratorios.

Vías respiratorias altas	Vías respiratorias bajas
<p>Etiología alérgica</p> <ul style="list-style-type: none"> - Rinitis alérgica - Alergia alimentaria <p>Etiología no alérgica</p> <ul style="list-style-type: none"> - Rinitis vasomotora - Intolerancia alimentaria - ERGE - Afección laríngea 	<p>Etiología alérgica</p> <ul style="list-style-type: none"> - Asma - Anafilaxia - Alergia alimentaria - Síndrome de Heiner (no IgE) <p>Etiología no alérgica</p> <ul style="list-style-type: none"> - Aspiración de cuerpo extraño - ERGE

ERGE = Enfermedad por reflujo gastroesofágico. IgE = Inmunoglobulina.

globo faríngeo (47%) y frecuente aclaramiento (42%), lo que puede confundirse con un síntoma respiratorio agudo generado por un alimento.⁴⁴

Patologías laríngeas. Existe un número importante de enfermedades que generan afección en laringe; no obstante, existe evidencia de que los procesos alérgicos per se a nivel nasal pueden ser motivo de síntomas laríngeos. La RA causa congestión nasal, obstrucción, rinorrea e hipersecreción que desencadenan reflejos rinolaríngeos, lo que resulta en una alteración de la resonancia de la voz, disfonía, edema laríngeo y disfagia. Recientemente se encontró asociación entre RA y procesos laríngeos observados por laringoscopia. Se han identificado nódulos vocales, laringitis, edema de cuerdas vocales, pólipos vocales y quistes epiglóticos como las cinco principales causas de quejas de voz y enfermedad laríngea asociadas a padecimientos alérgicos.⁴⁵

Aspiración de cuerpo extraño. Se presenta más comúnmente en pacientes pediátricos, pero se asocia con gran morbilidad. Las manifestaciones clínicas pueden variar desde leves hasta ser emergencias que ponen en peligro la vida. Los pacientes pueden presentar cuadros agudos de tos, dolor torácico, sibilancias (comúnmente unilaterales) y disnea; debido a que la sintomatología puede ser aguda, posterior o durante la alimentación se considera parte del diagnóstico diferencial.^{46,47} La mayoría se resuelve con la extracción del objeto mediante broncoscopia flexible, si este método falla se requerirá de cirugía para aliviar la sintomatología.⁴⁸

Intolerancia alimentaria. A menudo los profesionales de la salud, los pacientes y la población en general confunden entre sí las alergias e intolerancias alimentarias. Específicamente, éstas se caracterizan por no afectar el sistema inmunológico y por lo tanto, no son reacciones alérgicas.⁴⁹ Algunas intolerancias alimentarias implican un proceso fisiopatológico orgánico, por ejemplo, la intolerancia a la lactosa se produce como consecuencia de la deficiencia de la enzima lactasa y se manifiesta por síntomas digestivos. Sin embargo, algunas intolerancias alimentarias no pueden explicarse fácilmente mediante los procesos orgánicos que se conocen actualmente y manifestarán síntomas respiratorios agudos, entre éstas encontramos:

1. Rinitis gustativa. El síntoma principal es rinorrea posterior a la ingesta del alimento y puede existir prurito. Especialmente desen-

cadena por alimentos calientes o capsaicina. Se atribuye a un reflejo neurológico del sistema no colinérgico y no adrenérgico.²⁰

2. Reacción adversa a histamina. Es una entidad secundaria a la ingestión de cantidades no tóxicas de histamina, en la que las enzimas encargadas de su inactivación: diamino oxidasa (DAO) y N-metiltransferasa diamina (HNMT) presentan disfunción. También se le conoce como intolerancia a la histamina. La histamina no altera el olor, apariencia, sabor, es estable al calor y permanece después de la congelación o enlatado. Puede afectar diferentes aparatos y sistemas, entre ellos el respiratorio ocasionando síntomas similares al asma. La presentación multifacética, no reproducible y subjetiva complica la evaluación clínica de estos cuadros.⁵⁰
3. Ingesta de sulfitos. Los sulfitos y el dióxido de sulfuro (SO₂) son agentes utilizados principalmente como conservadores por sus propiedades antifúngicas, antioxidantes y antibacterianas; también pueden encontrarse naturalmente en bebidas fermentadas como el vino. Aunque no se ha dilucidado completamente el mecanismo por el cual desencadenan broncoespasmo, se piensa que puede deberse a la formación de SO₂ en las vías respiratorias después de su ingestión o inhalación, afectando la mucosa y activando la vía colinérgica y en cierto modo una respuesta mediada por IgE. Algunos estudios han sugerido que la sensibilización a estos aditivos se encuentra asociada a un mal control del asma. El grupo de pacientes pediátricos es el más vulnerable ante esta ingestión, ya que las concentraciones de este residuo serán mayores en ellos. La Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés) así como la Norma Oficial Mexicana NOM-051-SCFI/SSA1-2010 han dispuesto la especificación obligatoria en las etiquetas de los productos con concentraciones de sulfitos de 10 mg/kg o más, y no se deben agregar a alimentos que se pretenden servir crudos o presentar frescos.^{51,52}

Tratamiento

La identificación y eliminación del alérgeno junto con la asistencia de un nutriólogo suele ser muy útil para prevenir la exposición inadvertida a los alimentos implicados y se considera el estándar de oro en el tratamiento. Sin embargo, el uso de terapia biológica con omalizumab durante cuatro meses en pacientes con asma grave y sensibilidad al menos a dos alimentos permite que esta población tenga un

mayor umbral de tolerancia (10,000 ng para trigo y huevo o 4,000 ng para leche) así como mejoría en su calidad de vida. A pesar de tener un efecto benéfico adicional de la terapia para el asma, este anticuerpo monoclonal aún no está indicado para su tratamiento per se.⁵³ Respecto a la inmunoterapia con alimentos, es importante mencionar que la mayoría de los estudios tienen como objetivo en los apartados de eficacia y seguridad incrementar el umbral de proteína al que el paciente pudiera tener algún tipo de reacción y evaluar la presencia de síntomas como anafilaxia, la respuesta que se mencionó con anterioridad involucra la presencia de síntomas respiratorios.⁵⁴

Conclusión

Las manifestaciones respiratorias secundarias deben considerarse en el diagnóstico y seguimiento de los pacientes con alergia alimentaria inmediata o tardía debido al progresivo incremento en su prevalencia. Existen asociaciones muy claras, p. ej., la relación de AA con asma, donde la sensibilización alimentaria es un factor de mayor severidad, mal control de la enfermedad e incremento en la tasa de hospitalizaciones. De igual modo, los pacientes asmáticos tienen mayor riesgo de presentar AA en comparación con población sana. Se debe tomar en cuenta el gran abanico de diagnósticos diferenciales con el fin de iniciar un tratamiento apropiado que mejore la calidad de vida.

Bibliografía

1. Hill DA, Spergel JM. The atopic march: Critical evidence and clinical relevance. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2018;120(2):131-137. Available in: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29413336>
2. Paller AS, Spergel JM, Mina-Osorio P, Irvine AD. The atopic march and atopic multimorbidity: Many trajectories, many pathways. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;143(1):46-55. Available in: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30458183>
3. Zhou H, Dai C, Pan J. Pediatric Asthma and Food Allergy. *Indian J Pediatr.* 2017;84(8):585-590. Available in: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28386780>
4. Hill DA, Grundmeier RW, Ram G, Spergel JM. The epidemiologic characteristics of healthcare provider-diagnosed eczema, asthma, allergic rhinitis, and food allergy in children: a retrospective cohort study. *BMC Pediatr.* 2016;16:133. Available in: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27542726>
5. Schroeder A, Kumar R, Pongracic JA, Sullivan CL, Caruso DM, Costello J, et al. Food allergy is associated with an increased risk of asthma. *Clin Exp Allergy.* 2009;39(2):261-270. Available in: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19187334>

6. Tariq SM, Matthews SM, Hakim EA, Arshad SH. Egg allergy in infancy predicts respiratory allergic disease by 4 years of age. *Pediatr Allergy Immunol.* 2000;11(3):162-167. Available in: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10981525>
7. Rhodes HL, Sporik R, Thomas P, Holgate ST, Cogswell JJ. Early life risk factors for adult asthma: a birth cohort study of subjects at risk. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;108(5):720-725. Available in: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11692095>
8. Roberts G, Pfaar O, Akdis CA, Anstogui IJ, Durham SR, Gerth van Wijk R, et al. EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy: Allergic Rhinoconjunctivitis. *Allergy.* 2018;73(4):765-798. Available in: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/all.13317>
9. Durrani SR, Mukkada VA, Guilbert TW. Eosinophilic esophagitis: an important comorbid condition of asthma? *Clin Rev Allergy Immunol.* 2018;55(1):56-64. Available in: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29455359>
10. Bird JA, Burks AW. Food allergy and asthma. *Prim Care Respir J.* 2009;18(4):258-265. Available in: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19588055>
11. Krogulska A, Dynowski J, Jedrzejczyk M, Sardecka I, Malachowska B, Wasowska-Królikowska K. The impact of food allergens on airway responsiveness in schoolchildren with asthma: A DBPCFC study. *Pediatr Pulmonol.* 2016;51(8):787-795. Available in: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26731485>
12. Yazicioglu M, Baspinar I, Ones U, Pala O, Kiziler U. Egg and milk allergy in asthmatic children: assessment by immulite allergy food panel, skin prick tests and double-blind placebo-controlled food challenges. *Allergol Immunopathol.* 1999;27(6):287-293. Available in: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10611552>
13. Oehling A, Baena Cagnani CE. Food allergy and child asthma. *Allergol Immunopathol.* 1980;8(1):7-14. Available in: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7405760>
14. Kanny G, Moneret-Vautrin DA, Flabbee J, Beaudouin E, Morisset M, Thevenin F. Population study of food allergy in France. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;108(1):133-140. Available in: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11447395>
15. Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy: A review and update on epidemiology, pathogenesis, diagnosis, prevention, and management. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;141(1):41-58. Available in: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29157945>
16. Di Palmo E, Gallucci M, Cipriani F, Bertelli L, Giannetti A, Ricci G. Asthma and food allergy: which risks? *Medicina.* 2019;55(9):509. Available in: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31438462>
17. James JM. Common respiratory manifestations of food allergy: a critical focus on otitis media. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2004;4(4):294-301. Available in: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15175144>
18. World Allergy Organization (WAO) White Book on Allergy: Update 2013 [Internet]. Milwaukee, Wisconsin; 2013, p. 242. Available in: <https://www.worldallergy.org/wao-white-book-on-allergy>
19. Keith PK, Desrosiers M, Laister T, Schellenberg RR, Wasserman S. The burden of allergic rhinitis (AR) in Canada: perspectives of physicians and patients. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2012;8(1):7. Available in: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22656186>
20. Dykewicz MS, Wallace D V, Amrol DJ, Baroody FM, Bernstein JA, Craig TJ, et al. Rhinitis 2020: a practice parameter update. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;146(4):721-767. Available in: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32707227>

21. Bantz SK, Zhu Z, Zheng T. The atopic march: progression from atopic dermatitis to allergic rhinitis and asthma. *J Clin Cell Immunol.* 2014;5(2):202. Available in: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25419479>
22. Chiang WC, Kidon MI, Liew WK, Goh A, Tang JPL, Chay OM. The changing face of food hypersensitivity in an Asian community. *Clin Exp Allergy.* 2007;37(7):1055-1061. Available in: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17581199>
23. Pang KA, Pang KP, Pang EB, Tan YN, Chan YH, Siow JK. Food allergy and allergic rhinitis in 435 asian patients - A descriptive review. *Med J Malaysia.* 2017;72(4):215-220. Available in: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28889132>
24. Wang HT, Warren CM, Gupta RS, Davis CM. Prevalence and Characteristics of Shellfish Allergy in the Pediatric Population of the United States. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020;8(4):1359-1370.e2. Available in: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31917365>
25. Simpson AB, Glutting J, Yousef E. Food allergy and asthma morbidity in children. *Pediatr Pulmonol.* 2007;42(6):489-495. Available in: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17469157>
26. Berns SH, Halm EA, Sampson HA, Sicherer SH, Busse PJ, Wisnivesky JP. Food allergy as a risk factor for asthma morbidity in adults. *J Asthma.* 2007;44(5):377-381. Available in: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17613633>
27. Mitchell I, Tough SC, Semple LK, Green FH, Hessel PA. Near-fatal asthma: a population-based study of risk factors. *Chest.* 2002;121(5):1407-1413. Available in: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12006421>
28. Malmberg LP, Saarinen KM, Pelkonen AS, Savilahti E, Makela MJ. Cow's milk allergy as a predictor of bronchial hyperresponsiveness and airway inflammation at school age: CMA, bronchial responsiveness and inflammation. *Clin Exp Allergy.* 2010;40(10):1491-1497. Available in: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2222.2010.03567.x>
29. Jeebhay MF, Baatjies R. Prevention of baker's asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2020;20(2):96-102. Available in: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31850920>
30. Medina-Hernández A, Huerta-Hernández RE, Góngora-MeléndeZ MA, Domínguez-Silva MG, Mendoza-Hernández DA, Romero-Tapia SJ, et al. [Clinical-epidemiological profile of patients with suspicion of alimentary allergy in Mexico. Mexipreval Study]. *Rev Alerg Mex.* 2015;62(1):28-40. Available in: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25758111>
31. Roberts G, Golder N, Lack G. Bronchial challenges with aerosolized food in asthmatic, food-allergic children. *Allergy.* 2002;57(8):713-717. Available in: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12121190>
32. Jeebhay MF, Moscato G, Bang BE, Folletti I, Lipińska-Ojrzanowska A, Lopata AL, et al. Food processing and occupational respiratory allergy- An EAACI position paper. *Allergy.* 2019;74(10):1852-1871. Available in: 10.1111/all.13807.
33. Nowak-Węgrzyn A, Katz Y, Mehr SS, Koletzko S. Non-IgE-mediated gastrointestinal food allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;135(5):1114-1124. Available in: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25956013>
34. Heiner D, Sears JW, Kniker W. Multiple precipitins to cow's milk in chronic respiratory disease. A syndrome including poor growth, gastrointestinal symptoms, evidence of allergy, iron deficiency anemia, and pulmonary hemosiderosis. *Am J Dis Child.* 1962;103(5):634. doi: 10.1001/ARCHPEDI.1962.02080020649003
35. Arasi S, Mastroianni C, Pecoraro L, Giovannini M, Mori F, Barni S, et al. Heiner syndrome and milk hypersensitivity: an updated overview on the current

- evidence. *Nutrients*. 2021;13(5):1710. Available in: <https://www.mdpi.com/2072-6643/13/5/1710>
36. Bock SA, Muñoz-Furlong A, Sampson HA. Fatalities due to anaphylactic reactions to foods. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;107(1):191-193. Available in: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S009167490114683X>
 37. Macdougall CF, Cant AJ, Colver AF. How dangerous is food allergy in childhood? The incidence of severe and fatal allergic reactions across the UK and Ireland. *Arch Dis Child*. 2002;86(4):236-239. Available in: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11919093>
 38. Cardona V, Ansoategui IJ, Ebisawa M, El-Gamal Y, Fernandez Rivas M, Fineman S, et al. World Allergy Organization Anaphylaxis Guidance 2020. *World Allergy Organ J*. 2020;13(10):100472. Available in: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1939455120303756>
 39. Kraft M, Dolle-Bierke S, Renaudin J-M, Rueff F, Scherer Hofmeier K, Treudler R, et al. Wheat anaphylaxis in adults differs from reactions to other types of food. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9(7):2844-2852.e5. Available in: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33831620>
 40. Ansen K, Björnsson HM, Gunnbjörnsdóttir MI. [Utility of serum tryptase in Emergency Department patients with possible anaphylaxis]. *Laeknabladid*. 2021;107(10):470-475. Available in: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34585673>
 41. Buka RJ, Knibb RC, Crossman RJ, Melchior CL, Huissoon AP, Hackett S, et al. Anaphylaxis and clinical utility of real-world measurement of acute serum tryptase in UK emergency departments. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017;5(5):1280-1287.e2. Available in: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2213219817305056>
 42. Dent J, Brun J, Fendrick A, Fennerty M, Janssens J, Kahrilas P, et al. An evidence-based appraisal of reflux disease management--the Genval Workshop Report. *Gut*. 1999;44 Suppl 2:S1-16. Available in: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10741335>
 43. Patrick L. Gastroesophageal reflux disease (GERD): a review of conventional and alternative treatments. *Altern Med Rev*. 2011;16(2):116-133. Available in: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21649454>
 44. Barrett CM, Patel D, Vaezi MF. Laryngopharyngeal reflux and atypical gastroesophageal reflux disease. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2020;30(2):361-376. Available in: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1052515719301497>
 45. Wang YT, Chang GH, Yang YH, Liu CY, Tsai YT, Hsu C-, et al. Allergic Rhinitis and Laryngeal Pathology: Real-World Evidence. *Healthc (Basel, Switzerland)*. 2021;9(1):36. Available in: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33401606>
 46. Kann K, Long B, Koyfman A. Clinical mimics: an emergency medicine-focused review of asthma mimics. *J Emerg Med*. 2017;53(2):195-201. Available in: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28233608>
 47. Khurana AS, Verma SK, Sohal BS. Foreign body bronchus - presenting with asthma. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*. 1999;52(1):107-108. Available in: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23119645>
 48. Bajaj D, Sachdeva A, Deepak D. Foreign body aspiration. *J Thorac Dis*. 2021;13(8):5159-5175. Available in: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34527356>
 49. Turnbull JL, Adams HN, Gorard DA. Review article: the diagnosis and management of food allergy and food intolerances. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;41(1):3-25. Available in: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/apt.12984>

50. Tamasi J, Balla Z, Csuka D, Kalabay L, Farkas H. The missing link: a case of severe adverse reaction to histamine in food and beverages. *Am J Case Rep.* 2022;23:e934212. Available in: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35249096>
51. Reddel HK, Taylor DR, Bateman ED, Boulet L-P, Boushey HA, Busse WW, et al. An official American Thoracic Society/European respiratory society statement: asthma control and exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;180(1):59-99. Available in: <http://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/rccm.200801-060ST>
52. Marengo Arellano V, Reaño Martos M, Rodríguez Cabreros M, Bueso Fernández A, García Loria J, Rodríguez Mosquera M. Sulfite sensitivity in a patient with allergic asthma. *Allergol Immunopathol.* 2011;39(5):306-307. Available in: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21168256>
53. Fiocchi A, Artesani MC, Riccardi C, Mennini M, Pecora V, Fierro V, et al. Impact of omalizumab on food allergy in patients treated for asthma: a real-life study. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019;7(6):1901-1909.e5. Available in: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30797778>
54. Nowak-Węgrzyn A, Sato S, Fiocchi A, Ebisawa M. Oral and sublingual immunotherapy for food allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2019;19(6):606-613. Available in: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31524655>

Autoevaluación

1. ¿Qué alérgenos alimentarios se han visto asociados a mayor incremento de hospitalizaciones y necesidad de corticosteroides sistémicos en pacientes asmáticos?
 - a) Mariscos y pescado
 - b) Trigo y huevo
 - c) Leche y cacahuete
 - d) Frutos secos
2. ¿Cuál es el anticuerpo monoclonal que ha mostrado incrementar el umbral de tolerancia en pacientes alérgicos a trigo y huevo?
 - a) Dupilumab
 - b) Omalizumab
 - c) Benralizumab
 - d) Mepolizumab
3. ¿Cuáles son los alimentos con mayor riesgo de provocar síntomas respiratorios al ser cocinados cerca de pacientes alérgicos?
 - a) Cacahuete, leche y huevo
 - b) Frutas y verduras
 - c) Pescado, soya y arroz
 - d) Nueces, trigo y maíz
4. Señala las enzimas responsables de la intolerancia a la histamina:
 - a) Diamino oxidasa y N-metiltransferasa diamina
 - b) Triptasa y lactasa
 - c) Glucosa-isomerasa
 - d) Deshidrogenasas y ptialina
5. ¿Cuáles son los alimentos principalmente relacionados a la presencia de asma en el contexto de anafilaxia asociada a alimentos?
 - a) Frutas y verduras
 - b) Cacahuete y nueces
 - c) Pescado y mariscos
 - d) Trigo y arroz

Síndrome polen-alimento

Daniela Rivero Yeverino, Elisa Ortega Jordá Rodríguez,
Alexis Guadalupe Rosales Blanco

Mensajes clave

- El síndrome polen-alimento (SPA) se caracteriza por la aparición de síntomas con la ingesta de alimentos como frutas, verduras, legumbres y semillas, asociada a una sensibilización al polen.
- El síndrome polen-alimento es una reacción alérgica mediada por inmunoglobulina E dirigida hacia alérgenos de alimentos planta.
- Los síntomas inician de cinco a 10 minutos después de la ingesta del alimento, principalmente crudo, como prurito oral y faríngeo, dificultad para deglutir, disfonía, prurito nasal, prurito ótico, angioedema labial, lingual o palatino.
- PR-10 se considera la primera causa del síndrome polen-alimento, son proteínas de defensa vegetal ante diferentes agresiones del medio ambiente.
- Hasta 70% de los pacientes alérgicos al látex de caucho natural muestran hipersensibilidad asociada a algunos alimentos derivados de plantas.

www.medigraphic.org.mx

Introducción

El síndrome polen-alimento se caracteriza por la aparición de síntomas con la ingesta de alimentos como frutas, verduras, legumbres y semillas, asociada a una sensibilización al polen. Anteriormente se definía como síndrome de alergia oral; sin embargo, en la actualidad se prefiere el término síndrome polen-alimento (SPA), debido a que las manifestaciones clínicas pueden presentarse en diversos aparatos y sistemas y no sólo en la mucosa orofaríngea. En México se reporta una prevalencia de 9.90% y se ha asociado con polinosis y rinitis alérgica en 45-90%.¹⁻⁴

Fisiopatología

El SPA es una reacción alérgica mediada por inmunoglobulina E (IgE) dirigida hacia alérgenos de alimentos planta. Los alérgenos de frutas y verduras son ampliamente expresados y comparten diversos grados de homología con los alérgenos de otras frutas y verduras así como con polen. Esta homología estructural y funcional genera la extensa reactividad cruzada observada clínicamente.

Dependiendo de la vía de sensibilización, estabilidad y sintomatología asociada, los alérgenos alimentarios pueden clasificarse en clase I y II (Tabla 1).

Tabla 1: Alérgenos alimentarios.

Clase I	Clase II
Sensibilización gastrointestinal Peso: 10-70 kDa Alérgenos completos Proteínas hidrosolubles y glicoproteínas Resistentes al calor y a las enzimas digestivas Mayormente reacciones sistémicas nsLTP, GRP, semillas de almacenamiento, quitinasas (látex), glucanasas (látex), cisteína proteasas	Sensibilización respiratoria Alérgenos incompletos Reactividad cruzada con alimentos derivados de plantas Lábiles al calor y a las enzimas digestivas Síndrome polen-alimento, ocasionalmente reacciones sistémicas Profilinas y PR-10 Mayor riesgo de anafilaxia: almendras, cerezas, apio, lentejas, duraznos, tomates, ciruelas

La fermentación disminuye su alergenidad³⁹

Tabla 2: Proteínas relacionadas con la patogénesis 10 (PR-10).

Aeroalérgenos	Alérgeno alimentario
Abedul (Bet v1)	Manzana (Mal d 1) Avellana (Cor a 1.04) Durazno (Pru p 1) Apio (Api g 1)
Sensibilizante primario	Soya (Gly m 4) Cacahuete (Ara h 8) Tomate (Sola l 4)
Roble blanco (Que a 1)	Melocotón (Pru ar f1) Cereza (Pru av 1) Fresa (Fra a 1)
Castaño (Cas s 1)	Pera (Pyr c 1) Zanahoria (Dau c 1) Kiwi (Act d 8)

Existen diferentes proteínas asociadas a este síndrome, a continuación se describen las más frecuentes:

Familia de las proteínas relacionadas con la patogénesis 10 (PR-10)

Se consideran la causa más frecuente de SPA, son proteínas de defensa vegetal ante diferentes agresiones del medio ambiente, tienen propiedades hidrofílicas, son sensibles al calor y a la digestión, por lo que los síntomas que provocan generalmente son leves y limitados a la orofaringe.⁴⁻⁷

Bet v 1, con un peso de 17.5 kDa, es el principal determinante antigénico en los granos de polen de esta familia, responsable de la sensibilización hasta en 74%.^{6,7} Su homología molecular con otros tipos de polen, frutas, verduras, nueces y semillas genera la reactividad cruzada que a la ingesta conlleva la sintomatología⁸ (Tabla 2).

Profilinas

Son proteínas ubicuas presentes en las células eucariotas consideradas como panalérgenos, su peso molecular es 12-15 kDa. Regulan la

señalización intracelular, la conformación de la membrana y la movilidad del citoesqueleto.⁴

Se encuentran en el polen, frutas, vegetales y látex, poseen una alta reactividad cruzada entre las diferentes especies. Son sensibles al calor y a la digestión, a excepción de Api g 4 (apio), por lo que al igual que la familia de las PR-10 provocan predominantemente sintomatología orofaríngea, aunque se han reportado también reacciones sistémicas^{5,6,9-12} (Tabla 3).

Lipoproteínas de transferencia no específicas (nsLTP)

Las nsLTP pueden inducir alergia alimentaria sin estar asociadas a sensibilización al polen, pertenecen a la superfamilia de las prolaminas,

Tabla 3: Profilinas.	
Aeroalérgenos	Alérgeno alimentario
	Almendra (Pru du 4)
	Lichi (Lit c 1)
	Apio (Api g 4)
	Avellana (Cor a 2)
Abedul (Bet v 2)	Fresa (Fra a 4)
	Manzana (Mal d 4)
Ambrosía (Amb b 8)	Melocotón (Pru p 4)
	Melón (Cuc m 2)
Artemisa (Art v 4)	Pimiento (Cap a 2)
	Plátano (Mus xp 1)
Phleum P (Phl p 12)	Soya (Gly m 3)
	Tomate (Lyc e 1)
Chenopodium a (Che a 2)	Mostaza (Sin a 4)
	Zanahoria (Dau c 4)
Cynodon (Cyn d 12)	Kiwi (Act d 9)
	Naranja (Cit s 2)
Olea (Ole e 2)	Cacahuete (Ara h 5)
	Pera (Pyr c 4)
Helianthus annuus (Hel a 2)	Piña (Ana c 1)
	Arroz (Ory s 12)
Látex (Hev b 8)	Trigo (Tri a 12)
	Sandía (Citr l 2)
	Aguacate (Pers a 4)
	Chícharo (Pis s)

Tabla 4: Lipoproteínas de transferencia no específica (nsLTP).

Aeroalérgenos	Alérgeno alimentario
Ambrosía (Amb a 6)	Melocotón (Pru p 3) Sensibilizante primario Pru ar 3 (albaricoque)
Artemisa (Art v 3)	Avellana (Cor a 8) Limón (Cit l 3) Cacahuete (Ara h 9) Cereza (Pru av 3)
Platanus acerifolia (Pla a 3)	Espárrago (Aspa o 1) Apio (Api g 2) Fresa (Fra a 3)
Castaño (Cas s 8)	Lechuga (Lac s 1) Maíz (Zea m 14) Manzana (Mal d 3) Nuez (Jug r 3)
Parietaria (Par j 1 y 2)	Tomate (Lyc e3) Uva (Vit v 1) Mostaza (Sin a 3)

poseen un peso molecular 7-10 kDa, son proteínas de defensa que se activan a consecuencia de infecciones y estrés.^{4,7} Se han reconocido en el polen de árboles, malezas, frutas, vegetales y látex; estos panalérgenos son estables a la digestión y al calor soportando temperaturas hasta de 90° C sin desnaturalizarse, por lo que a la ingesta llegan prácticamente intactas a nivel intestinal provocando con mayor frecuencia reacciones sistémicas y anafilaxia asociada al ejercicio.^{5,6,8}

Se encuentran en mayor cantidad en la piel más que en la pulpa de las frutas.⁸ Pru p 3 se considera sensibilizante primario y marcador de esta alergia⁵ (Tabla 4).

Proteínas reguladas por giberelinas (GRP)

Conocidas también como proteínas de la familia Snakin/GASA, con un peso molecular 7-8 kDa, se expresan como péptidos antimicrobianos en el crecimiento y desarrollo de las plantas desde su germinación, floración y desarrollo de los frutos.¹³

Las GRP son estables al calor y a las enzimas digestivas y, a diferencia de las nsLTP, están presentes tanto en la piel como en la pulpa

del fruto, lo que provoca manifestaciones sistémicas y las coloca como desencadenantes frecuentes de anafilaxia.^{13,14}

El primer determinante antigénico alimentario identificado fue Pru p 7, llamado peamacleína, también reconocido en otros frutos. Los determinantes antigénicos polínicos que se han considerado responsables de la reactividad cruzada son BP14 y Cup s 7 pertenecientes a *Cupressus sempervirens*^{13,15,16} (Tabla 5).

Snakin/GRP puede representar un nuevo marcador diagnóstico de SPA¹⁶

Se han identificado también otras proteínas relacionadas que no son tan comunes como taumatinas, quitinasas, cisteína proteasas, isoflavonas reductasa, β 1 y β 2 gluconasas.¹⁷

Cuadro clínico

La sintomatología, casi en su totalidad leve, inicia de cinco a 10 minutos después de la ingesta del alimento, principalmente crudo, se presenta como prurito oral y faríngeo, dificultad para deglutir, disfonía, prurito nasal, prurito ótico, angioedema labial, lingual o palatino.^{1,5,7,8,18}

En un porcentaje menor pueden existir manifestaciones cutáneas, respiratorias, gastrointestinales e incluso cardiovasculares que comprenden náuseas, vómito, malestar abdominal, tétada rinítica, disnea, rash, parestesias, urticaria y angioedema, pápulas o ampollas, hipotensión y de una manera extrema anafilaxia (1-2%).^{4,8} El edema facial, principalmente palpebral, se ha identificado como un síntoma frecuente asociado a las GRP.¹³

En la mayoría de los pacientes los síntomas asociados con la ingesta son perennes, aunque se ha observado hasta en 44% un

Tabla 5: Proteínas reguladas por giberelinas.

Aeroalérgenos	Alérgeno alimentario
Ciprés común (Cup s 7, BP14)	Melocotón (Pru p 7) Sensibilizante primario Melocotón japonés (Pru m 7) Granada (Pun g 7) Naranja (Cit s 7)

Tabla 6: Factores relacionados con el riesgo de una presentación clínica grave.

- Sensibilización a Pru p 3 (nsLTP)
- Antecedente de reacción sistémica al consumo del alimento
- Pruebas cutáneas por prick positivas al extracto alimentario
- Reacción al alimento cocido y falta de sensibilización al polen

aumento durante la temporada de polinización. En la **Tabla 6** se mencionan los factores que incrementan el riesgo de una presentación clínica grave.^{1,7,19,20}

Síndromes bien definidos

Síndromes polen-frutas

Los alérgenos de la familia PR-10 son responsables de la reactividad cruzada entre Bet v 1 (presente en 90% de los pacientes con alergia al abedul) y frutas de la familia de las Rosaceae; manzana (Mal d 1), durazno (Pru p 1), chabacano (Pru ar 1), cereza (Pru av 1), pera (Pyr c 1), fresa (Fra a 1), kiwi (Act d 8).¹ Son la causa más frecuente de alergias alimentarias relacionadas con el polen^{21,22} (**Figura 1**).

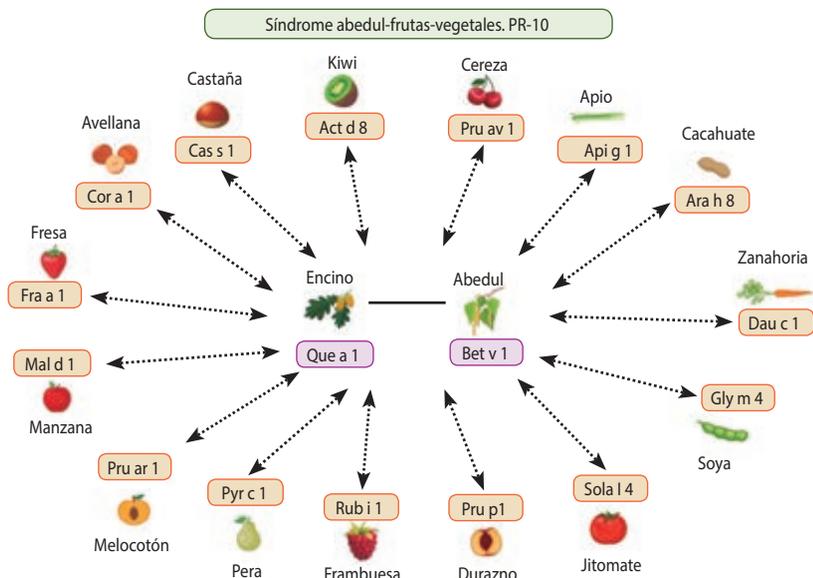
El síndrome olivo-fruta es ocasionado por la reactividad cruzada entre el árbol del olivo por Ole e 7, una nsLTP que se asocia a síntomas sistémicos al consumir durazno (Pru p 3), pera (Pyr c 3), melón (Cuc m 3) y kiwi (Act d 10).²⁰ Por otro lado, Ole e 2, una profilina, provoca síntomas de alergia oral al consumir durazno (Pru p 4), pera (Pyr c 4), melón (Cuc m 2) y kiwi (Act d 9)²³ (**Figura 2**).

La sensibilización al árbol ficus benjamina cursa con reactividad cruzada con el kiwi (Act d 1), piña (Ana c 2) y papaya (Car p 1), llamado síndrome ficus- fruta.^{24,25}

El síndrome ciprés-durazno es causado por las profilinas presentes en el ciprés (Cup s 8) y el durazno (Pru p 4) o sus taumatinas (Cup s 3 y Pru p 2).^{24,25}

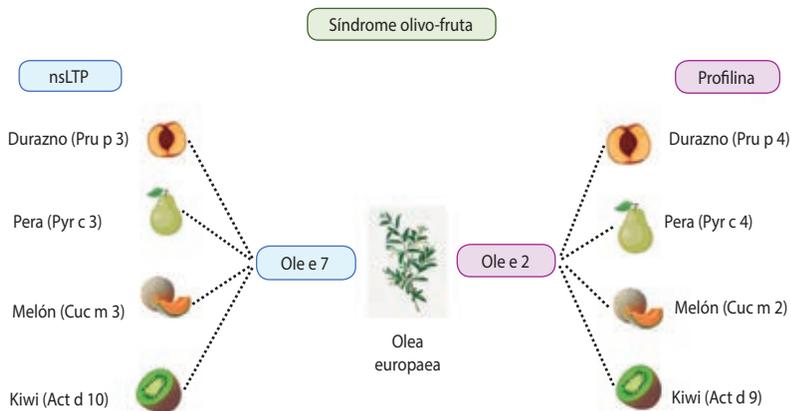
Las nsLTP de la artemisia y durazno (Art v 3, Pru p 3), así como las profilinas (Art v 4, Pru p 4) son responsables del síndrome artemisia-durazno²⁶ (**Figura 3**).

Los pacientes con sensibilización a ambrosia (Amb a 8) o *Chepodium album* (Che a 2) y síntomas con la ingesta de profilinas



La sensibilización al polen del abedul (Bet v 1) y del encino (Que a 1) presenta reactividad cruzada con las frutas y vegetales de la familia de las Rosaceae mediante la familia PR-10.

Figura 1: Síndrome abedul-frutas-vegetales.



El síndrome olivo-fruta es ocasionado por la reactividad cruzada entre el árbol del olivo mediante Ole e 7, una nsLTP que se asocia a síntomas sistémicos al consumir durazno, melón y kiwi. Ole e 2, una profilina provoca síntomas de alergia oral al consumir las mismas frutas.

Figura 2: Síndrome olivo-fruta.

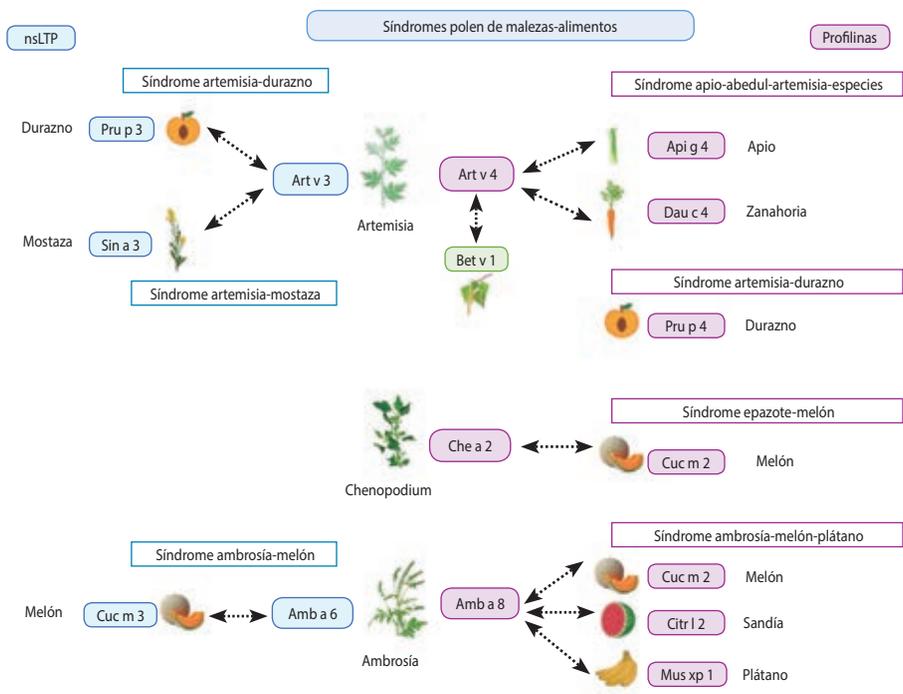


Figura 3: Síndromes malezas-alimentos.

La sensibilización respiratoria a artemia (Art v 4) y/o y Bet v 1 puede presentar reactividad cruzada ocasionada por profilinas con apio, zanahoria, ajo, cebolla, cebollín, paprika y pimienta negra. Mediante la nsLTP Art v 3 existe reacción cruzada con la mostaza y durazno. En la imagen también se muestra la reactividad cruzada entre las profilinas del epazote (*Chenopodium album*) y frutas como melón, plátano y durazno, así como las presentes en la ambrosia, que ocasionan síntomas con la ingesta de melón, sandía, calabaza, pepino y plátano.

de las familias Cucurbitaceae (melón, sandía, calabaza, pepino) y Musaceae (plátano), o nsLTP (Amb a 6, Cuc m 3) ocasionan el síndrome ambrosia-melón-plátano⁸ (Figura 3).

Los pacientes sensibilizados a profilinas en el pasto Timothy (Phl p 12) o *Cynodon dactylon* (Cyn d 12) pueden reaccionar al consumir melón (Cuc m 2), jitomate (Sola l 1) y otros alimentos como naranja, papa blanca, acelgas y cacahuete⁵ (Figura 4).

Síndromes polen-verduras y frutos secos

Bet v 1 apio ocasiona reactividad cruzada con las PR-10 que se encuentran en vegetales como apio (Api g 1), soya (Gly m 4),

cacahuete (Ara h 8), Cor a 1.04 (avellana) y zanahoria (Dau c 1)¹ (Figura 1).

Síndrome de apio-artemisia-abadul-especies

La sensibilización respiratoria a la artemisia (Art v 4) y Bet v 1 ocasiona reactividad cruzada con el apio (Api g 4) y zanahoria (Dau c 4) así como con las familias Amaryllidaceae (ajo, cebolla y cebollín), Solanaceae (paprika) y Piperaceae (pimienta negra).^{20, 27} Por otro lado, la sensibilización a la nsLTP, Art v 3 puede ocasionar incluso reacciones sistémicas al consumir mostaza por Sin a 3, miembro de la familia Brassicaceae/Cruciferae²⁸ (Figura 2).

Síndrome látex-alimentos

De los pacientes alérgicos al látex de caucho natural, 30-70% muestran hipersensibilidad asociada a algunos alimentos derivados de

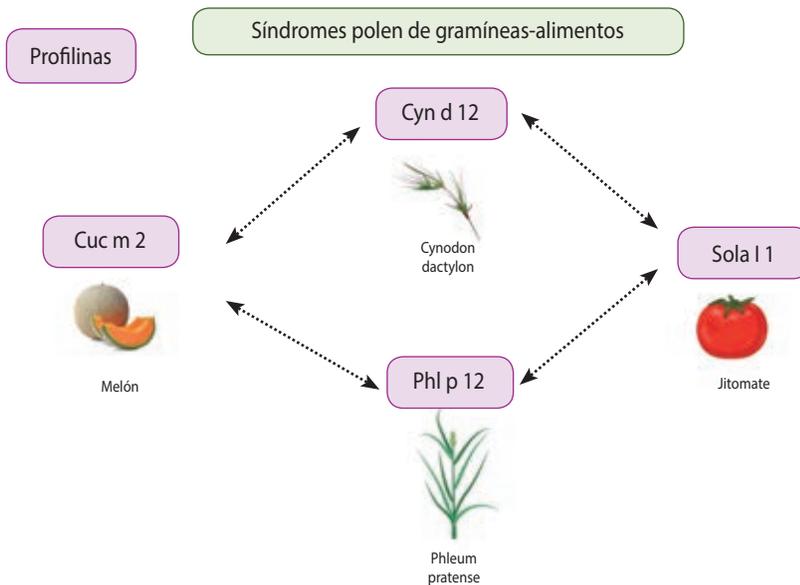


Figura 4: Síndromes polen de gramíneas-alimentos.

El polen de las gramíneas como Cynodon dactylon, pasto Timothy y Bermuda, mediante la familia de las profilinas, ocasiona reactividad cruzada con jitomate (sola l 1) y melón (Cuc m 2) y otros alimentos como naranja, papa blanca, acelgas y cacahuete.

plantas, especialmente frutas frescas. Existen reportes donde más de 50% de las reacciones a alimentos en personas alérgicas al látex fueron anafilácticas. Sin embargo, no está claro si la sensibilización al látex precede o procede a la alergia alimentaria así como la vía de sensibilización (piel, contacto con las membranas mucosas o inhalación) que subyace a la afección. La reactividad cruzada se atribuye al alérgeno principal del látex, la heveína (Hev b 6), y a los dominios similares a la heveína (HLD) de las quitinasas de clase I que están presentes en el látex de caucho natural (Hev b 11) y en varias frutas. Además de Hev b 6, otros alérgenos del caucho natural como profilinas, glucanasas y nsLTP pueden ser responsables.²⁹ Varios alimentos vegetales como aguacate, plátano, kiwi, castaña, durazno, higo, tomate, papa blanca y pimienta morrón se han asociado con este síndrome.²¹

Diagnóstico

La anamnesis es una herramienta confiable, con alta sensibilidad y especificidad para el diagnóstico. Se debe interrogar sobre prurito u hormigueo en la boca y la garganta, ronquera, angioedema, prurito nasal, ótico, hasta urticaria, dificultad respiratoria; puede presentarse anafilaxia. Los síntomas por lo general ocurren inmediatamente después de comer (Tabla 7).

Pruebas in vivo

Las pruebas por punción con extractos comerciales tienen una adecuada sensibilidad de 70-100% y un valor predictivo negativo mayor de 90%, su especificidad es menor de 40-70%, ya que durante el proceso de producción los alérgenos sufren modificaciones físicas y químicas con las que pierden sus propiedades, por consiguiente, la positividad a los alérgenos resistentes a estos procesos puede considerarse un factor pronóstico de reacciones sistémicas. La frecuencia de reacciones graves con este procedimiento, Mansoor y colaboradores reportan en su

Tabla 7: Sospecha clínica diagnóstico de síndrome polen-alimento (SPA).

- Instauración de sintomatología después (5-10 min) de la ingesta de alimento sospechoso
- Evidencia de sensibilización alérgica a pólenes y alimentos
- Reactividad cruzada conocida entre el alimento y el polen culpables

estudio urticaria generalizada, sibilancias, disnea y choque anafiláctico en 10% de los casos, mientras que Kim y su equipo reportan hasta 8%.¹⁹

Por lo antes mencionado, se deben considerar las pruebas prick-to-prick con el alimento sospechoso, frutas y verduras frescas o congeladas como una alternativa diagnóstica con mejor correlación con la reactividad clínica debido a la preservación de la mayoría de los determinantes anti-génicos intactos. En general para la manzana, naranja, tomate, zanahoria, apio, cereza y durazno, este tipo de prueba tiene mayor especificidad y sensibilidad que las pruebas por punción con extractos comerciales. Sin embargo, este tipo de pruebas carecen de estandarización.^{7,9,30,31}

Pruebas in vitro

El diagnóstico por componentes representa una herramienta que complementa y afina el diagnóstico. Es una prueba confiable que ha demostrado valores predictivos positivos comparables con las pruebas in vivo. Permite identificar los determinantes antigénicos específicos y sus posibles cruces alérgicos, reconocer panalérgenos (profilinas, PR-10, nsLTP) y estratificar el riesgo de reacciones graves de acuerdo con el determinante involucrado en la sensibilización.⁷ El reconocimiento de IgE específica puede ser determinada mediante plataformas de medición singleplex o multiplex, esta última permite detectar y cuantificar más de un alérgeno por análisis, actualmente existen dos disponibles: ISAC (Immuno Solid-phase Allergen Chip) que contiene 112 determinantes de 51 fuentes de alérgenos y ALEX (Allergy Explorer de Macroarray Diagnostic), que contiene 282 alérgenos: 156 extractos y 126 componentes.³²

Test de activación de basófilos

Se ha utilizado este tipo de prueba en el diagnóstico del SPA que muestra mayor sensibilidad y valor predictivo negativo que la sIgE. Ebo y colaboradores encontraron una sensibilidad de 88% y especificidad de 75% en el diagnóstico de SPA con abedul-manzana.^{33,34} Por lo que se considera una prueba confiable, aunque su uso es limitado y se precisan más datos.

Provocación oral

La provocación oral doble ciego controlada con placebo representa el estándar de oro para el diagnóstico; sin embargo, hay una serie de facto-

res que deben tenerse en cuenta antes de realizarla incluyendo historia clínica, edad, reacciones adversas o antecedentes de anafilaxia así como resultados de prueba de punción cutánea o resultados de IgE específica previos. Este procedimiento es difícil de realizar, ya que el material fresco es lábil, debe enmascararse y no debe tragarse rápidamente para permitir el desarrollo de la reacción. El desafío sistémico y mucoso secuencial puede emplearse en este síndrome.^{30,31,35} Para evitar reacciones graves, los pacientes reciben el alimento a analizar de forma titulada, por lo general en incrementos semilogarítmicos en intervalos de 20 a 30 minutos. Se suministran cantidades entre 3 mg y 3 g con base en el contenido de proteínas de los alimentos a probar. Por razones de seguridad, los desafíos orales sólo deben realizarse en un entorno donde las reacciones alérgicas, incluida la anafilaxia, puedan tratarse de manera adecuada.³⁵

Tratamiento

La eliminación de los alimentos responsables se considera el tratamiento más efectivo. La modificación química o física a la que se someten los alimentos, puede favorecer el cambio conformacional de los epítopos y la disminución de las manifestaciones clínicas. Los individuos sensibilizados a proteínas termolábiles como profilinas o PR-10 se benefician de la cocción de los alimentos, mientras que el pelado favorece a los individuos alérgicos a nsLTP y GRP.⁸

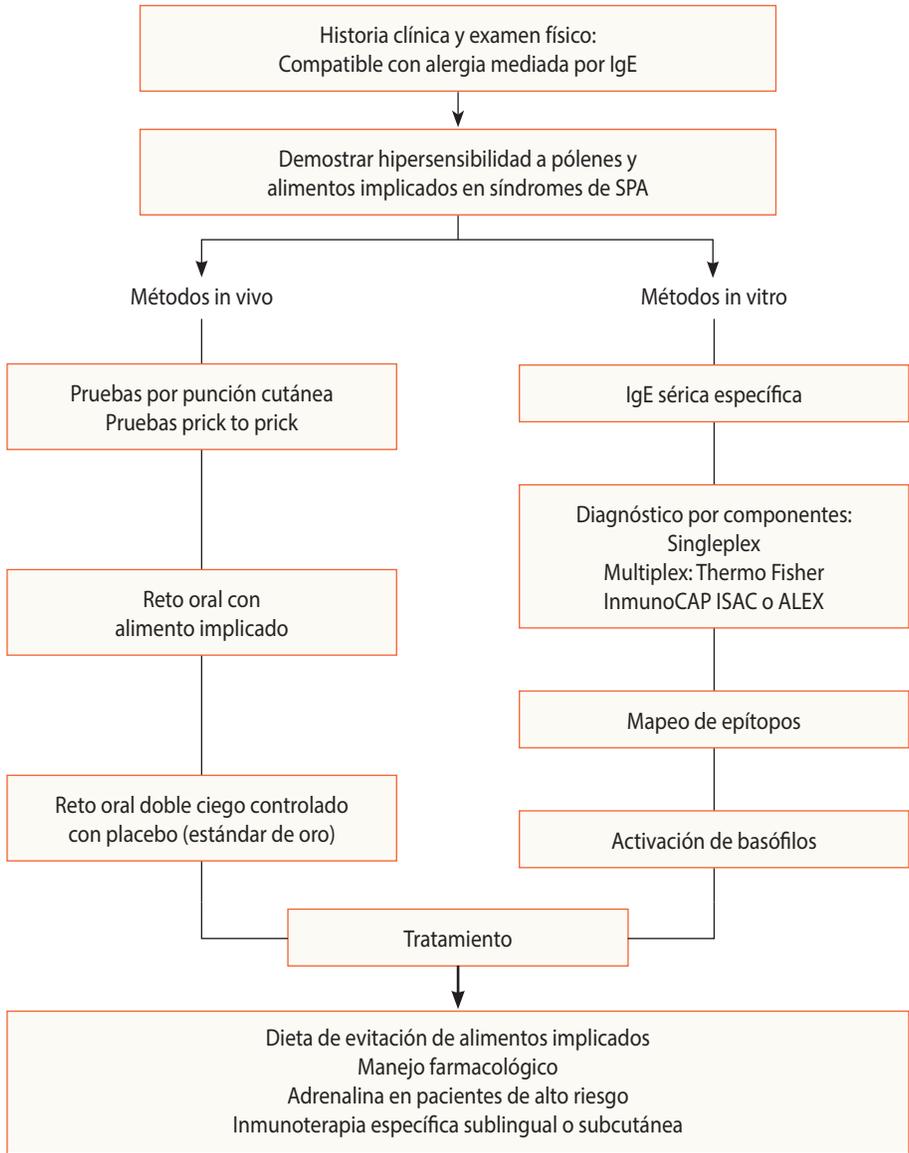
La suspensión de los alimentos que pudieran presentar reactividad cruzada con el desencadenante es controversial, para esto debe considerarse la historia clínica, la presencia de síntomas a la ingesta y en caso necesario la realización de la prueba de reto.^{8,30}

Tratamiento farmacológico

Los antihistamínicos han mostrado utilidad en el manejo de los síntomas agudos que no ponen en riesgo la vida como el prurito y la urticaria. Las manifestaciones sistémicas deben tratarse de forma individualizada, en caso de anafilaxia y pacientes con alto riesgo se debe contar con un plan de acción y la capacitación adecuada del paciente o cuidador para la administración de adrenalina vía intramuscular.^{30,35}

Inmunoterapia alérgica específica

La inmunoterapia con extractos de polen se ha utilizado para atenuar las manifestaciones del SPA. Sin embargo, esta patología representa



IgE = inmunoglobulina E. SPA = síndrome polen-alimento

Figura 5: Algoritmo de diagnóstico y tratamiento de síndrome polen-alimento.

una indicación absoluta y debe limitarse a pacientes que presenten síntomas respiratorios.²⁰

Tsumagari y colaboradores aplicaron inmunoterapia subcutánea (ITSC) con extracto de polen de abedul en pacientes con reactividad cruzada con frutas y verduras crudas, al cabo de un año de tratamiento 79% experimentó una reducción importante en la sintomatología de SPA, asimismo, individuos sensibilizados al polen de betuláceas con manifestaciones abdominales y respiratorias tras la ingesta de soya, Gly m 4 por slgE mostraron un importante incremento en la tolerancia a esta leguminosa después de un año de tratamiento con ITSC.^{36,37} La inmunoterapia sublingual con tabletas ha mostrado ser eficaz y segura en la disminución de los síntomas orofaríngeos asociados con sensibilización al polen de gramíneas, olivo y alimentos como el durazno, jitomate, almendra, trigo, kiwi y avellana después de siete meses de tratamiento.³⁷ El alérgeno recombinante de la manzana rMal d 1 administrado vía sublingual por 16 semanas en pacientes con síndrome abedul-manzana resultó ser seguro y clínica e inmunológicamente eficaz en el tratamiento de esta patología.³⁸

Los resultados de los estudios realizados con esta medida terapéutica son mixtos, ya que mientras algunos reportan mejoría significativa, en otros se ha demostrado la falta de mejora en los pacientes.²⁰ Los efectos de la inmunoterapia en el SPA a largo plazo todavía son cuestionables y algunos muestran tendencia a la recurrencia al concluir el tratamiento (Figura 5).^{9,39-41}

Bibliografía

1. Muluk NB, Cingi C. Oral allergy syndrome. *Am J Rhinol Allergy*. 2018;32(1):27-30. Available in: <http://dx.doi.org/10.2500/ajra.2018.32.4489>
2. Bedolla-Barajas M, Kestler-Gramajo A, Alcalá-Padilla G, Morales-Romero J. Prevalence of oral allergy syndrome in children with allergic diseases. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2017;45(2):127-133. Available in: <http://dx.doi.org/10.1016/j.aller.2016.04.017>
3. Bedolla-Barajas M, Bedolla-Pulido TR, Flores-Merino MV, Jiménez-Rosales A, Domínguez-García MV. Oral allergy syndrome amongst young Mexicans: prevalence and associated factors. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2019;51(1):15-20. Available in: <http://dx.doi.org/10.23822/EurAnnACI.1764-1489.59>
4. Poncet P, Sénéchal H, Charpin D. Update on pollen-food allergy syndrome. *Expert Rev Clin Immunol*. 2020;16(6):561-578. Available in: <http://dx.doi.org/10.1080/1744666X.2020.1774366>
5. Carlson G, Coop C. Pollen food allergy syndrome (PFAS): A review of current available literature. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2019;123(4):359-365. Available in: <http://dx.doi.org/10.1016/j.anai.2019.07.022>

6. Yagami A, Ebisawa M. New findings, pathophysiology, and antigen analysis in pollen-food allergy syndrome. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2019;19(3):218-223. Available in: <http://dx.doi.org/10.1097/aci.0000000000000533>
7. Sampson HA. Food allergy: past, present and future. *Allergol Int.* 2016;65(4):363-369. Available in: <http://dx.doi.org/10.1016/j.alit.2016.08.006>
8. Mastroianni C, Cardinale F, Giannetti A, Caffarelli C. Pollen-food allergy syndrome: a not so rare disease in childhood. *Medicina (Kaunas).* 2019;55(10):641. Available in: <http://dx.doi.org/10.3390/medicina55100641>
9. Jeon YH. Pollen-food allergy syndrome in children. *Clin Exp Pediatr.* 2020;63(12):463-468. Available in: <http://dx.doi.org/10.3345/cep.2019.00780>
10. Far J, Wuthrich B, Vieths S. Anaphylactic reaction to lychee fruit: evidence for sensitization to profilin. *Clin Exp Allergy.* 1995;25(10):1018-1023. Available in: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2222.1995.tb00405.x>
11. Alvarado MI, Jimeno L, De La Torre F, Boissy P, Rivas B, Lázaro MJ, et al. Profilin as a severe food allergen in allergic patients overexposed to grass pollen. *Allergy.* 2014;69(12):1610-1616. Available in: <http://dx.doi.org/10.1111/all.12509>.
12. Kleine-Tebbe J. Molecular allergy diagnostics: Innovation for a better patient management. Cham, Suiza: Springer International Publishing; 2018.
13. Inomata N. Gibberellin-regulated protein allergy: Clinical features and cross-reactivity. *Allergol Int.* 2020;69(1):11-18. Available in: <http://dx.doi.org/10.1016/j.alit.2019.10.007>
14. Biagioni B, Tomei L, Valleriani C, Liccioli G, Barni S, Sarti L, et al. Allergy to gibberellin-regulated proteins (Peamaclein) in children. *Int Arch Allergy Immunol.* 2021;182(12):1194-1199. Available in: <http://dx.doi.org/10.1159/000517413>
15. Tuppo L, Alessandri C, Giangrieco I, Tamburrini M, Arriaza RH, Chruszcz M, et al. When the frequencies of sensitization and elicitation of allergic reaction do not correlate—the case of apple gibberellin-regulated protein tested in an Italian population. *Front Allergy.* 2021;2:745825. Available in: <http://dx.doi.org/10.3389/falgy.2021.745825>
16. Sénéchal H, Santrucek J, Melcová M, Svoboda P, Zídková J, Charpin D, et al. A new allergen family involved in pollen food-associated syndrome: Snakin/gibberellin-regulated proteins. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;141(1):411-414.e4. Available in: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2017.06.041>
17. Alessandri C, Ferrara R, Bernardi ML, Zennaro D, Tuppo L, Giangrieco I, et al. Molecular approach to a patient's tailored diagnosis of the oral allergy syndrome. *Clin Transl Allergy.* 2020;10(1):22. Available in: <http://dx.doi.org/10.1186/s13601-020-00329-8>
18. Mizikar A. Food allergy: adverse reactions to foods and food additives (5th edition). *Ref Rev.* 2015;29(1):40-41. Available in: <http://dx.doi.org/10.1108/rr-07-2014-0204>
19. Ortolani C, Pastorello EA, Farioli L, Ispano M, Pravettoni V, Berti C, et al. IgE-mediated allergy from vegetable allergens. *Ann Allergy.* 1993;71(5):470-476.
20. Kim JH. Insights into pediatric pollen food allergy syndrome. *Clin Exp Pediatr.* 2020;63(12):483-484. Available in: <http://dx.doi.org/10.3345/cep.2019.01179>
21. Ballmer-Weber BK, Hoffmann-Sommergruber K. Molecular diagnosis of fruit and vegetable allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2011;11(3):229-235. Available in: <http://dx.doi.org/10.1097/aci.0b013e3283464c74>
22. Nothegger B, Reider N, Covaciu CE, Cova V, Ahammer L, Eidelpes R, et al. Oral birch pollen immunotherapy with apples: results of a phase II clinical pilot study. *Immun Inflamm Dis.* 2021;9(2):503-511. Available in: <http://dx.doi.org/10.1002/iid3.410>
23. Lipp T, Acar Sahin A, Aggelidis X, Arasi S, Barbalace A, Bourgoin A, et al. Heterogeneity of pollen food allergy syndrome in seven Southern European

- countries: The @IT.2020 multicenter study. *Allergy*. 2021;76(10):3041-3052. Available in: <http://dx.doi.org/10.1111/all.14742>
24. Brown CE, Katelaris CH. The prevalence of the oral allergy syndrome and pollen-food syndrome in an atopic paediatric population in south-west Sydney: Oral allergy syndrome. *J Paediatr Child Health*. 2014;50(10):795-800. Available in: <http://dx.doi.org/10.1111/jpc.12658>
 25. Egger M, Mutschlechner S, Wopfner N, Gadermaier G, Briza P, Ferreira F. Pollen-food syndromes associated with weed pollinosis: an update from the molecular point of view. *Allergy*. 2006;61(4):461-476. Available in: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1398-9995.2006.00994.x>
 26. Deng S, Yin J. Mugwort pollen-related food allergy: lipid transfer protein sensitization and correlation with the severity of allergic reactions in a Chinese population. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2019;11(1):116-128. Available in: <http://dx.doi.org/10.4168/air.2019.11.1.116>
 27. Osawa Y, Ito Y, Takahashi N, Sugimoto C, Kohno Y, Mori S, et al. Epidemiological study of oral allergy syndrome in birch pollen dispersal-free regions. *Allergol Int*. 2020;69(2):246-252. Available in: <http://dx.doi.org/10.1016/j.alit.2019.09.008>
 28. Figueroa J, Blanco C, Dumpiérrez AG, Almeida L, Ortega N, Castillo R, et al. Mustard allergy confirmed by double-blind placebo-controlled food challenges: clinical features and cross-reactivity with mugwort pollen and plant-derived foods. *Allergy*. 2005;60(1):48-55. Available in: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1398-9995.2005.00644.x>
 29. Faber MA, Van Gasse AL, Decuyper II, Sabato V, Hagendorens MM, Mertens C, et al. Cross-reactive aeroallergens: Which need to cross our mind in food allergy diagnosis? *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6(6):1813-1823. Available in: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaip.2018.08.010>
 30. O'Farrill-Romanillos PM, Bermúdez-Márquez JE, Maldonado-Domínguez ED, López-Moreno NV, Reyes-Aguilar JJ, Rivera-Alvarado KL, et al. Revista alergia Mexico (Tecamachalco, Puebla, Mexico: 1993). 2022;69 Suppl 1:s38-45. Available in: <http://dx.doi.org/10.29262/ram.v69iSupl1.1018>
 31. Kattan JD, Sicherer SH. Optimizing the diagnosis of food allergy. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2015;35(1):61-76. Available in: <http://dx.doi.org/10.1016/j.iacl.2014.09.009>
 32. Bojcukova J, Vlas T, Forstenlechner P, Panzner P. Comparison of two multiplex arrays in the diagnostics of allergy. *Clin Transl Allergy*. 2019;9(1). Available in: <http://dx.doi.org/10.1186/s13601-019-0270-y>
 33. Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K, et al. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines: diagnosis and management of food allergy. *Allergy*. 2014;69(8):1008-1025. doi: 10.1111/all.12429.
 34. Ebo DG, Hagendorens MM, Bridts CH, Schuerwegh AJ, De Clerck LS, Stevens WJ. Flow cytometric analysis of in vitro activated basophils, specific IgE and skin tests in the diagnosis of pollen-associated food allergy. *Cytometry B Clin Cytom*. 2005;64(1):28-33. doi: 10.1002/cyto.b.20042.
 35. Worm M, Reese I, Ballmer-Weber B, Beyer K, Bischoff SC, Classen M, et al. Guidelines on the management of IgE-mediated food allergies: S2k-guidelines of the German society for allergology and clinical immunology (DGAKI) in collaboration with the German medical association of allergologists (AeDA), the German professional association of pediatricians (BVKJ), the German allergy and asthma association (DAAB), German dermatological society (DDG), the German

society for nutrition (DGE), the German society for gastroenterology, digestive and metabolic diseases (DGVS), the German society for Oto-rhino-laryngology, head and neck surgery, the German society for pediatric and adolescent medicine (DGKJ), the German society for pediatric allergology and environmental medicine (GPA), the German society for pneumology (DGP), the German society for pediatric gastroenterology and nutrition (GPGE), German contact allergy group (DKG), the Austrian society for allergology and immunology (Æ-GAI), German professional association of nutritional sciences (VDOE) and the association of the scientific medical societies Germany (AWMF): S2k-guidelines of the German society for allergology and clinical immunology (DGAKI) in collaboration with the German medical association of allergologists (AeDA), the German professional association of pediatricians (BVKJ), the German allergy and asthma association (DAAB), German dermatological society (DDG), the German society for nutrition (DGE), the German society for gastroenterology, digestive and metabolic diseases (DGVS), the German society for Oto-rhino-laryngology, head and neck surgery, the German society for pediatric and adolescent medicine (DGKJ), the German society for pediatric allergology and environmental medicine (GPA), the German society for pneumology (DGP), the German society for pediatric gastroenterology and nutrition (GPGE), German contact allergy group (DKG), the Austrian society for allergology and immunology (AE-GAI), German professional association of nutritional sciences (VDOE) and the association of the scientific medical societies Germany (AWMF). *Allergo J Int.* 2015;24(7):256-293. Available in: <http://dx.doi.org/10.1007/s40629-015-0074-0>

36. Hamada M, Kagawa M, Tanaka I. Evaluation of subcutaneous immunotherapy with birch pollen extract for pollen-food allergy syndrome. *Asia Pac Allergy.* 2021;11(4):e39. Available in: <http://dx.doi.org/10.5415/apallergy.2021.11.e39>
37. Tsumagari S, Mori S, Ishizu H, Tanaka Y, Okamoto Y, Kurihara K. Evaluation of the effectiveness of subcutaneous immunotherapy using birch pollen extract for pollen-food allergy syndrome. *Arerugi.* 2018;67(3):211-218. Available in: <http://dx.doi.org/10.15036/arerugi.67.211>
38. Furci F, Ricciardi L. Plant food allergy improvement after grass pollen sublingual immunotherapy: a case series. *Pathogens.* 2021;10(11):1412. Available in: <http://dx.doi.org/10.3390/pathogens10111412>
39. Kinaciyani T, Nagl B, Faustmann S, Frommlet F, Kopp S, Wolkersdorfer M, et al. Efficacy and safety of 4 months of sublingual immunotherapy with recombinant Mal d 1 and Bet v 1 in patients with birch pollen-related apple allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;141(3):1002-1008. Available in: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2017.07.036>
40. Azamar-Jácome AA, Azamar-Jácome MA, Borjas-Aguilar KL, Mendoza-Hernández DA, Huerta-López JG. Clinical-epidemiological profile of oral allergy syndrome in the population aged 6 to 18 years. *Rev Alerg Mex.* 2017;64(2):142-152. Available in: <http://dx.doi.org/10.29262/ram.v64i2.235>
41. Moriyama T. Diversity of food allergy. *Journal of Nutritional Science and Vitaminology.* 2015; 61 Suppl(Supplement):S106-108. Available in: <https://doi.org/10.3177/jnsv.61.S106>

www.medigraphic.org.mx

Autoevaluación

1. Son la causa más frecuente de alergias alimentarias relacionadas con el polen:
 - a) Proteínas reguladas por giberelinas
 - b) Lipoproteínas de transferencia no específicas
 - c) PR-10
 - d) Profilinas
2. Son responsables del síndrome artemisia-durazno:
 - a) nsLTP y profilinas
 - b) Proteínas reguladas por giberelinas
 - c) Profilinas y PR-10
 - d) nsLTP y GRP
3. En el síndrome apio-artemisia-abadul-especies la sensibilización respiratoria es causada por:
 - a) Art v 1 y Bet v 1
 - b) Art v 4 y Bet v 1
 - c) Art v 3 y Bet v 2
 - d) Art v 2 y Bet v 1
4. En el síndrome látex-alimentos, la reactividad cruzada se atribuye al alérgeno principal del látex:
 - a) Hev b 12
 - b) Hev b 6
 - c) Hev b 3
 - d) Hev b 1
5. En el síndrome olivo-fruta la reactividad cruzada entre Ole 7 y Pru p 3 es causada por:
 - a) Proteínas reguladas por giberelinas
 - b) PR-10
 - c) Lipoproteínas de transferencia no específicas
 - d) Profilinas

www.medigraphic.org.mx

Manifestaciones cutáneas de la alergia alimentaria

José Alonso Gutiérrez Hernández,
Emilia María Hidalgo Castro, Lorena Aguilar Zanela

Mensajes clave

- Las manifestaciones clínicas más frecuentes de alergia alimentaria, mediadas o no mediadas por IgE, son cutáneas.
- La urticaria es el síntoma más común en pacientes que experimentan anafilaxia inducida por alimentos.
- La urticaria por contacto con alimentos puede ser inmunológica o no inmunológica.
- En la dermatitis atópica siempre se debe considerar dentro de los disparadores a los alérgenos alimentarios.
- La dermatitis por contacto asociada a alimentos puede ser irritativa, alérgica, sistémica, por contacto con proteínas y fototóxica.

Introducción

La piel representa uno de los órganos más importantes del ser humano ya que es el más grande, cubre una superficie de aproximadamente 2 m² y pesa de 4 a 5 kg (6% del peso corporal total).¹ Así como los intestinos, la piel es una barrera física y química que mantiene una

homeostasis inmune entre el ambiente y los tejidos profundos del huésped.

Muchos estudios, realizados tanto en animales como en humanos, apoyan la hipótesis del alérgeno dual, la cual sugiere que la alteración de la función de la barrera cutánea a edad temprana, como lo que sucede en el eccema o dermatitis atópica, puede causar sensibilización hacia alérgenos alimentarios más comúnmente que la exposición oral, sobre todo si se trata del primer contacto.² Cada vez hay más evidencia que apoya la vía de sensibilización cutánea como un posible mecanismo que lleva a la falta de desarrollo o a la pérdida de la tolerancia.³

Exposición ambiental de alérgenos a través de la piel. La habilidad de la piel para constituir una barrera protectora del daño externo y la exposición a antígenos es el resultado de una compleja interacción de sus propiedades, incluyendo la adecuada diferenciación de las células epidérmicas y sus uniones estrechas, un ambiente hidrolipídico conformado por lípidos, sebo, sudor y péptidos antimicrobianos, entre otros. La piel sana normalmente representa un ambiente no inflamatorio con múltiples células presentadoras de antígenos (CPA), que fagocitan un gran número de inmunógenos y también producen cantidades importantes de IL-10 induciendo así la diferenciación de las células T reguladoras (Treg) (Figura 1).³

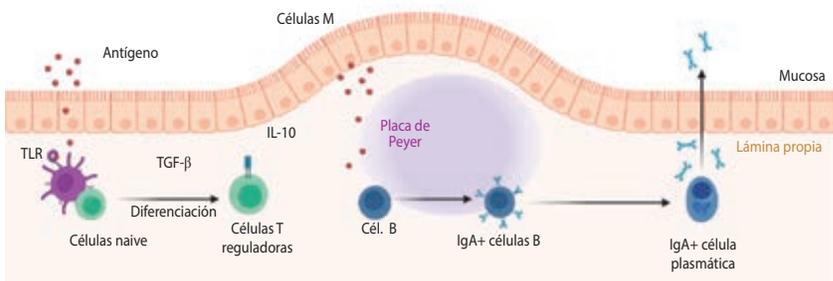


Figura 1: Fisiología de la piel sana. Normalmente la piel sana representa un ambiente no inflamatorio con múltiples células presentadoras de antígeno (CPA) residentes. Esta CPA fagocita grandes cantidades de antígenos, pero también produce grandes cantidades de IL-10 e induce efectivamente la diferenciación de las células T reguladoras.

TLR = receptores tipo Toll. TGF-β = factor de crecimiento transformante beta.

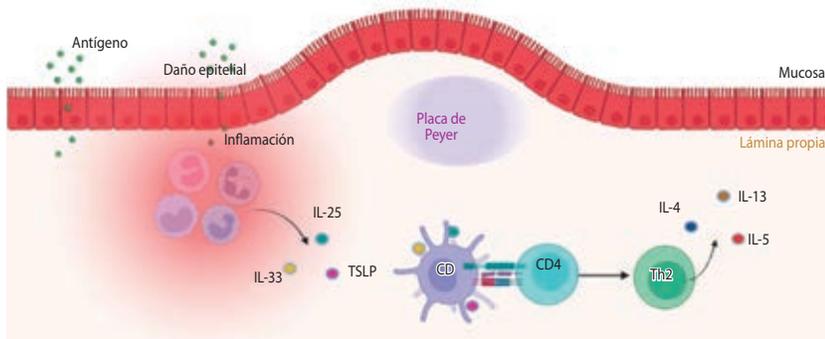


Figura 2: Fisiopatología de la piel dañada. La pérdida de la integridad y la inflamación de la piel pueden predisponer a la sensibilización alérgica, ya que permiten la penetración de grandes cantidades de antígenos. En respuesta a este daño, la activación por antígenos microbianos o alimenticios, o las señales inflamatorias (linfopoyetina estromal tímica, IL-33 y/o IL-25) producidas por los queratinocitos promueven la diferenciación hacia Th2.

La pérdida de la integridad y la inflamación de este órgano puede predisponer a la sensibilización alérgica, permitiendo la penetración de antígenos. En respuesta a este daño las señales inflamatorias, p. ej., la liberación de las alarminas: linfopoyetina estromal tímica (TSLP), IL-33 e IL-25, producidas por los queratinocitos, promueven la diferenciación hacia un perfil Th2 (Figura 2).³

Las manifestaciones clínicas más frecuentes de alergia alimentaria son cutáneas. Los alimentos, las especias y los aditivos alimentarios son capaces de inducir alergias de tipo inmediato y retardado (Tabla 1).⁴

Urticaria

Es uno de los trastornos de la piel más comunes.⁵ Se caracteriza por la aparición de habones o placas eritematosas pruriginosas, puede estar acompañada o no por angioedema superficial de la dermis, generalmente se resuelve en 24 horas.⁶ Se clasifica por su cronicidad, si la duración es menor a seis semanas se considera aguda (UA), mientras que si se repite con frecuencia durante más de seis semanas será crónica (UC).⁷

La UA tiende a ser más común en pacientes jóvenes y ocurre con más frecuencia en individuos atópicos, es más probable que ésta sea causada por alergia alimentaria que la UC que, por el contrario, rara vez se origina por reacciones alimentarias mediadas por IgE, afectando sólo de 1 a 2% de todos los pacientes. Sin embargo, los casos con frecuencia perciben los alimentos como una causa potencial no confirmada.

Esta enfermedad afecta aproximadamente a 20% de la población en algún momento y a cualquier edad; sin embargo, suele comenzar con más frecuencia entre la tercera y la quinta década de la vida. Una de cada 5 personas presentará urticaria a lo largo de su vida.^{6,8} La prevalencia oscila entre 0.05 y 5%, en función de la población estudiada. En el ámbito mundial la incidencia se ha estimado en 1.4% por año, con una incidencia acumulada de 4.9% durante 10 años.⁹ En México en 2021, Zamitiz y colaboradores estimaron la prevalencia en 10.5% muy por encima de lo descrito, tal vez porque el estudio se realizó en un centro de atención de enfermedades alérgicas donde la patología es esperada.¹⁰ Hernández Ochoa reportó 2.4% de incidencia, con mayor frecuencia de aparición en 14.5% durante el mes de julio y menor frecuencia de casos con 2.6% en diciembre.¹¹ En los niños, la

Tabla 1: Manifestaciones cutáneas de alergia a alimentos.

Presentación	Inmediata Mecanismo mediado por IgE Alergia tipo I	Retardada Mecanismo predominantemente no mediado por IgE Alergia tipo IV
Cutánea	Urticaria Urticaria por contacto Dermatitis por contacto por proteínas Dermatitis por contacto irritativa	Dermatitis por contacto Dermatitis por contacto por proteínas Dermatitis atópica Dermatitis por contacto fototóxica Dermatitis por contacto fotoalérgica
Sistémica	Urticaria por anafilaxia Dermatitis por contacto sistémica	Dermatitis atópica Dermatitis por contacto sistémica

Otros tipos mixtos son: urticaria no mediada inmunológicamente y síndrome de alergia oral.

prevalencia y persistencia es menor, varía de menos de 1% a casi 5%, dependiendo en gran medida de la metodología a nivel global.¹⁰

La frecuencia de alergia alimentaria ha aumentado espectacularmente en los últimos años.^{12,13} Dentro de los alimentos relacionados con urticaria se incluyen pescado, camarón, carne, huevo, especias, leche, avena, nueces y cacahuete.⁴ En el grupo pediátrico los alimentos principalmente involucrados son la leche, huevo, soya, cacahuete, trigo, mariscos y frutos secos.¹⁴⁻¹⁶ Los empleados de la industria de procesamiento de alimentos corren un mayor riesgo de desarrollar alergia por el constante contacto con ellos.⁴ El gran impacto social de estas enfermedades genera altos costos económicos directos e indirectos, disminución de la calidad de vida, ausentismo y un efecto negativo sobre el presentismo laboral.¹⁷

Fisiopatología

La fisiopatogenia de la urticaria por contacto relacionada con alimentos se basa en la ingestión y el procesamiento de antígenos a través del tracto gastrointestinal o por exposición tópica a un alimento que puede entrar en contacto directo con la piel, en forma de polvo, vapor o proteínas en aerosol, producidas durante la cocción o la ebullición que estimulan a los mastocitos. La reacción puede comenzar de manera local y después diseminarse ocasionando síntomas sistémicos (Figura 3).¹⁸

De acuerdo con el mecanismo causal subyacente se clasifica en:

1. Urticaria de contacto no inmunológico (intolerancia): es la más común. Es desencadenada por pseudoalérgenos, sustancias que inducen reacciones de hipersensibilidad o intolerancia similares a las reacciones alérgicas, pero sin existir un mecanismo mediado por IgE específica.^{4,6}

Los desencadenantes más comunes son alimentos que estimulan la activación directa de los mastocitos con la liberación de histamina y de otras sustancias vasoactivas como la sustancia A, bradicinina, prostaglandinas y los leucotrienos, como son alcohol, fresas, tomates; y aquellos ricos en histamina como los quesos curados, el arenque en escabeche, la piña, vino tinto, chucrut, atún, la levadura y los alimentos contaminados. Otros agentes causales comunes incluyen agentes saborizantes, conservantes y otros aditivos alimentarios tanto naturales como artificiales que se encuen-

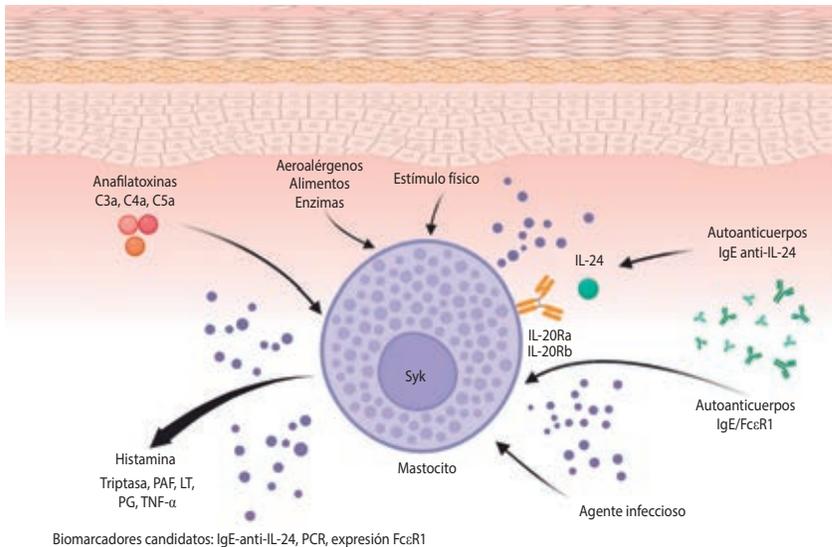


Figura 3: Fisiopatogenia de urticaria-angioedema. Diferentes disparadores son capaces de liberar mediadores del mastocito por medio de la vía Syk. IL = interleucina. IgE = inmunoglobulina E. PAF = factor activador de plaquetas. PG = prostaglandinas. LT = leucotrienos. TNF- α = factor de necrosis tumoral alfa. FcεR1 = receptor de alta afinidad para IgE. PCR = Proteína C reactiva.

tran en refrescos, gomas de mascar y productos horneados, como ácido benzoico, ácido sórbico, ácido cinámico, aldehído cinámico y *Myroxyton pereirae* (bálsamo de Perú) (Tabla 2).^{4,19,20}

Di Lorenzo y colaboradores estudiaron a 838 pacientes adultos con urticaria crónica, detectando una sensibilización a aditivos alimentarios en solo 1 a 3% de los casos. En la población pediátrica, la frecuencia notificada de intolerancia a los aditivos confirmada por provocación oral oscila entre 2.1 y 2.6%.²¹

2. Urticaria de contacto inmunológico (alergia): existe un mecanismo mediado por IgE. Se produce en personas sensibilizadas, cuando las sustancias lipofílicas presentes en determinados alimentos penetran en la piel. La interacción de éstos con la IgE preformada en los mastocitos tisulares y los basófilos circulantes conduce a su activación, dando lugar a la liberación de sustancias proinflamatorias y la formación del habón.

Cuadro clínico

Las lesiones clásicas son habones, hasta 40% de los pacientes curan con episodios asociados con angioedema. El enrojecimiento, el prurito y una erupción morbiliforme pueden preceder al desarrollo

Tabla 2: Productos y alimentos considerados pseudoalérgenos.			
Fresas	Chocolate	Chucrut, mayonesa	Quesos curados, emmental y gouda
Alcohol	Cacahuete, nueces	Levadura, pan multigrano, pasta, pizza	Pescados (atún, sardina, anchoas, arenque)
Tomates,* ciruelas,* albaricoques,* frambuesas,* grosellas negras,* cerezas*	Ajonjolí, semillas, frutos secos	Dulces	Saborizantes, conservantes, colorantes, emulsificantes, edulcorantes y aditivos de refrescos, gomas de mascar y productos horneados [‡]
Piña	Jugos artificiales, refrescos, helados, té herbal	Chocolate, [§] dulces	Medicamentos: imipenem, dobutamina, pancuronio, pentamidina, verapamilo, isoniazida, ácido clavulánico, hidralazina, cloroquina, acetilcisteína, metoclopramida, cefuroxima
Huevo	Vino tinto, [§] cerveza, [§] ginebra, licor vermut, [§] tabaco	Verduras en escabeche: remolacha, pepino	Cítricos: naranjas,* limón, uvas, mandarinas
Carnes frías ahumadas	Embutidos y enlatados	Hongos, espinacas	Espicias: chile, canela, clavo, vainilla, curry, pimienta de Jamaica, anís, jengibre

* Contiene salicilatos naturales. † Ácido benzoico, ácido sórbico, ácido cinámico, aldehído cinámico, bálsamo del Perú, benzoato de sodio (E211), metabisulfito de sodio, glutamato monosódico (E620), nitrato de sodio, tartrazina (E102), eritrosina (E127), ácido sórbico, hidroxianisol butilado, sacarina/ciclamato, etc. §Sulfitos.

Tabla 3: Diagnóstico diferencial en urticaria y angioedema.

Anafilaxia	Emergencia multisistémica que compromete la vida. Urticaria/angioedema asociado con signos y síntomas en dos o más órganos y sistemas
Urticaria/anafilaxia inducida por ejercicio	Progresa rápidamente a la anafilaxia en 30 minutos a 6 horas del inicio del ejercicio. Relacionada en ocasiones al consumo de un alimento, el más común es el trigo
Mastocitosis cutánea maculopapular	Máculas pigmentadas. Signo de Darier*. La biopsia cutánea confirma el diagnóstico. Afectación sistémica en 15-30%
Vasculitis urticariana	Habones atípicos dejan hiperpigmentación, incluso hematoma
Angioedema hereditario	Mediado por bradicinina. Angioedema sin urticaria y sin prurito. Disminución de los niveles de C4, disminución de C1INH en cantidad o función
Eritema polimorfo	Lesiones en diana en respuesta a infecciones o fármacos. Duración prolongada. En ocasiones, presenta fiebre, odinofagia, cefalea y tos
Dermatitis herpetiforme	Pápulas, vesículas y/o pequeñas ampollas, muy pruriginosas. Biopsia con depósito de IgA por IFD. Asociada a enfermedad celiaca. No desaparecen ante la presión
Síndromes autoinflamatorios (CAPS)	Síndrome autoinflamatorio familiar por frío. Síndrome de Muckle-Wells. Enfermedad inflamatoria multisistémica neonatal. Exantema urticariano, fiebre recurrente, artralgias, artritis. Síndrome autoinflamatorio familiar por frío conjuntivitis, fatiga, cefalea, nefritis
Síndrome de Schnitzler	Rash urticariano recurrente. Hiper IgM, fiebre, dolor óseo, mialgias, artritis y adenomegalia
Patologías neoplásicas	Pueden presentar urticaria. Disminución brusca de peso, fiebre y dolores diversos
Síndrome de Wells	Placas eritematosas redondeadas, tamaño variable y límites definidos ("figuras en llama"). Eosinofilia
Síndrome de Gleich	Angioedema recurrente, fiebre, hipereosinofilia sérica y elevación IgM sérica, sin alteración de los órganos vitales

IgA = inmunoglobulina A. C4 = componente 4 de complemento. C1INH = C1 inhibidor. IFD = inmunofluorescencia directa. IgM = inmunoglobulina M.

* El signo de Darier consiste en eritema y edema (urticación) producidos por el rascado en las lesiones cutáneas de pacientes con mastocitosis y refleja la degranulación de los mastocitos.

de éstas.⁶ Las formas y tamaños de las ronchas pueden variar desde milímetros hasta centímetros, y algunas pueden fusionarse para formar lesiones confluentes con bordes elevados.^{6,14,22} Los habones son evanescentes en cuestión de minutos u horas, habitualmente una roncha individual no debe persistir más de un día. La urticaria puede

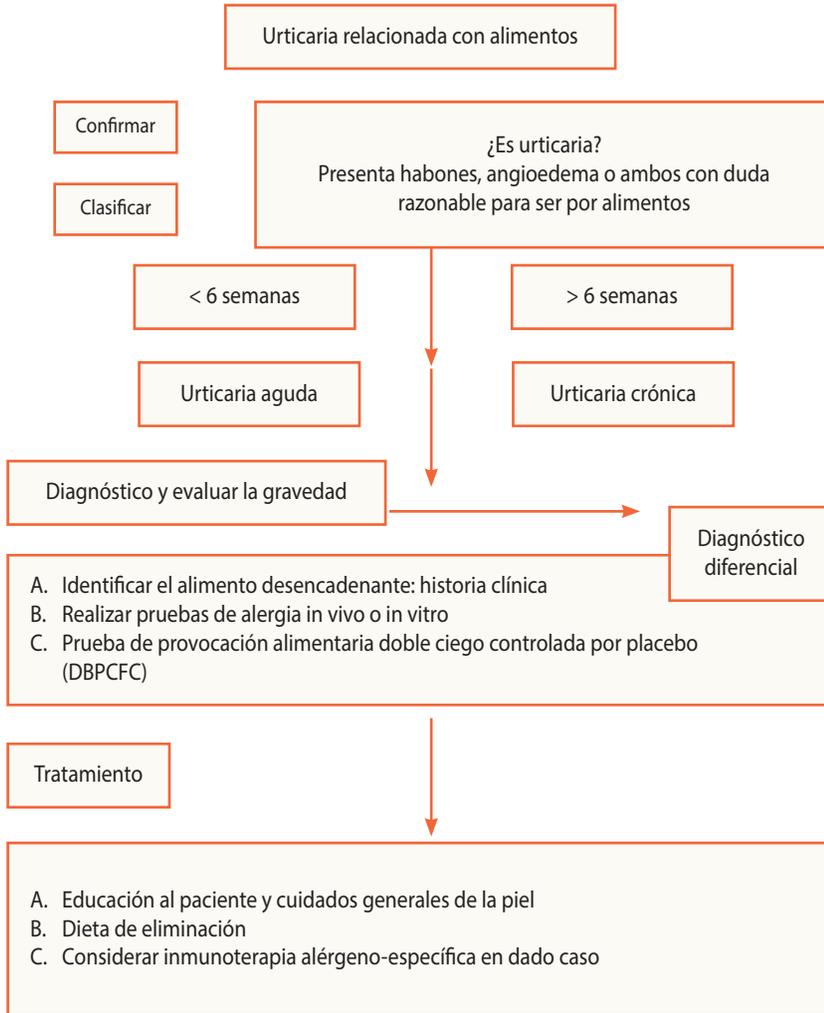


Figura 4: Algoritmo diagnóstico y tratamiento de la urticaria.

aparecer rápidamente en cuestión de minutos o hasta 2 horas después del consumo del alimento causante.

En especial en la urticaria inmunológica inducida por alimentos, el área en contacto con el desencadenante reaccionará con ronchas y prurito transitorios, el eritema y el edema se desarrollan inmediatamente en el sitio de contacto y suelen desaparecer aproximadamente en 45 min, aunque también puede presentarse como urticaria generalizada, y asociarse a síntomas sistémicos como rinitis, asma y anafilaxia. La aparición de estas lesiones es frecuente durante los eventos de anafilaxia inducida por alimentos, incluso en 75% de las pruebas de provocación alimentaria oral, manifestándose con erupciones pruriginosas, morbiliformes o maculares.^{4,8,14}

La UC inmunológica y no inmunológica se presentan de manera clínicamente similar, son más frecuentes con exposición laboral, p. ej., los panaderos y los preparadores de alimentos procesados se encuentran entre los más afectados por la urticaria de contacto ocupacional. Cualquier trabajo que implique la manipulación de alimentos puede ser una causa potencial de esta enfermedad. Las carnes crudas, los mariscos, las verduras y las frutas se encuentran entre los alimentos frecuentemente implicados.⁸

Diagnóstico

El diagnóstico es meramente clínico. Es fundamental en la exploración física encontrar el habón típico pruriginoso, sobreelevado y eritematoso o rosado de tamaño variable, puede tener palidez central al aparecer y tener distintas formas como: lineal (dermografismo), lesiones pequeñas con un centro pálido rodeado de un halo rojo (urticaria colinérgica). Una disestesia dolorosa o quemante no es característica de urticaria y sugiere la presencia de vasculitis cutánea.^{6,22}

Se debe realizar una historia personal y una exploración física detallada, en caso de ser necesario se realizarán pruebas in vivo e in vitro, como pruebas por prick (SPT), IgE sérica específica o pruebas de parche para establecer el diagnóstico de enfermedad cutánea relacionada con los alimentos. La SPT es la herramienta de diagnóstico estándar para detectar alergias de tipo inmediato y una importante herramienta de investigación en urticaria y dermatitis por contacto por proteínas (DCP).⁴ Debido a que los productos alimenticios disponibles como diluciones alérgicas comerciales estandarizadas son limitados, existe una modificación del SPT estándar conocida

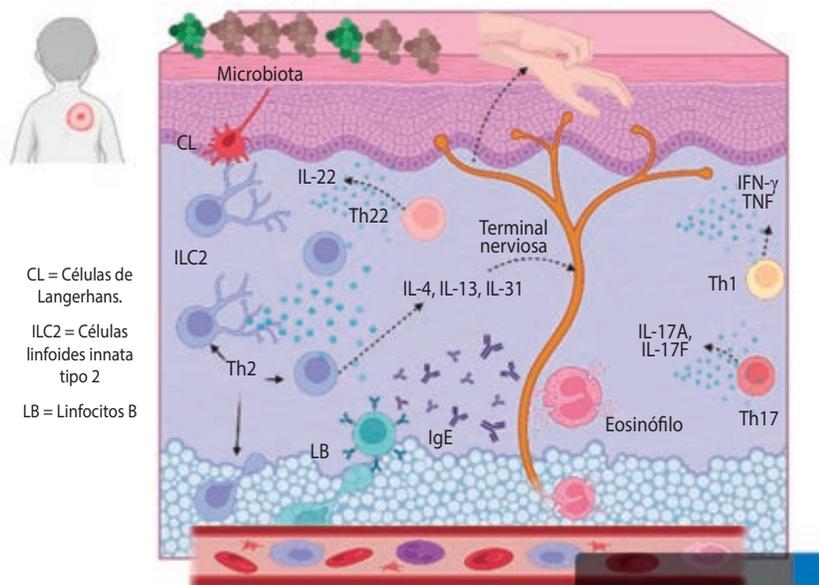


Figura 5: Fisiopatología de dermatitis atópica. La disfunción de las funciones de la barrera permite el paso de alérgenos y su interacción con las células presentadoras de antígeno (células de Langerhans) que al activarse favorecen un fenotipo Th2 con la producción de IL-4, IL-13 e IL-31 que estimulan los nervios sensoriales provocando inflamación y prurito. También participan linfocitos con fenotipos Th1, Th22, Th17, eosinófilos linfocitos B y células plasmáticas con producción de IgE.
 CL = células de Langerhans. ILC2 = células linfoides innata tipo 2. LB = linfocitos B. IL = interleucina. IFN- γ = interferón gamma. TNF = factor de necrosis tumoral.

como prick to prick, probando los alimentos frescos directamente en la piel.^{4,8} Pero sin duda, el estándar de oro para el diagnóstico es la prueba de provocación alimentaria doble ciego controlada por placebo (DBPCFC) (véase capítulo 13).^{8,22}

Diagnóstico diferencial

Se ha informado una serie de otras condiciones sistémicas diferenciales en urticaria, muchas de las cuales tienen una base inmunológica o mediada por el complemento, incluidas las deficiencias específicas

del componente del complemento; crioglobulinemia, p. ej., con hepatitis C y leucemia linfocítica crónica; enfermedad del suero u otros procesos mediados por inmunocomplejos; enfermedades del tejido conectivo, tales como lupus eritematoso sistémico, dermatomiositis, síndrome de Sjögren y artritis reumatoide juvenil; enfermedad tiroidea con hipotiroidismo e hipertiroidismo asociados; neoplasias particularmente malignidad linforreticular y trastornos linfoproliferativos; y otros trastornos endocrinos o terapias hormonales (Tabla 3).²²

Tratamiento

Consiste en la eliminación del alimento sospechoso.⁴ Es fácil prescribir una dieta de restricción, pero no resulta tan sencillo llevarla a la práctica, sobre todo con alimentos como la leche, huevo y frutos secos, que están presentes en diferentes productos elaborados, con la posibilidad de existencia de trazas que los convierten en ubicuos en nuestro entorno.²³ Por lo que un elemento vital del tratamiento es la educación del paciente, familiares, y cuidadores acerca de los alimentos a evitarse, así como la capacitación sobre la interpretación de su presencia en etiquetas.²³ Sin embargo, la dieta de evitación y sobre todo el miedo a una reacción grave pueden conducir a una alteración significativa en la calidad de vida, con un impacto emocional y limitación de las actividades. La prevención del riesgo de reacción puede provocar cambios en el estilo de vida familiar.²³ La inmunoterapia con alimentos es potencialmente un tratamiento curativo que puede incrementar la cantidad de alimento tolerado por el paciente previniendo los síntomas alérgicos y reduciendo el riesgo de una reacción anafiláctica potencialmente grave. Este tratamiento consiste en la administración de dosis progresivamente crecientes del alimento vía oral, sublingual, subcutánea o dosis fijas vía epicutánea. La más estudiada y utilizada es la inmunoterapia oral (ITO). Sin embargo, esta terapia actualmente es limitada y se ha dirigido para leche de vaca, huevo y cacahuate.²³ En la Figura 4 se muestra un algoritmo diagnóstico y tratamiento acerca de la urticaria relacionada con alimentos.

Dermatitis atópica

Representa un tema muy amplio con diferentes formas de presentación y de severidad, que se reconoce como un problema de salud

que puede afectar las esferas física, psicológica y social, alterando la calidad de vida. Cada vez existe mayor evidencia de que la alergia alimentaria se relaciona con la dermatitis atópica (DA) en su fisiopatología, lo que hace necesario su abordaje conjunto.

Esta patología se define como un proceso inflamatorio de la piel crónico recurrente caracterizado por presentar placas de eccema y prurito intenso, puede presentarse en cualquier rango de edad, género y grupo étnico, se ha calculado que afecta alrededor de 20% de la población en edad pediátrica y a 10% de los adultos.²⁴ También se realza su carácter como una enfermedad sistémica y no sólo como un proceso localizado. Desde el punto de vista etiológico se le subdivide en intrínseca y extrínseca. En la extrínseca se demuestra un componente alérgico como disparador, lo que difiere de la intrínseca que se considera secundaria sólo a defectos funcionales de la piel.

Se ha considerado como una forma de presentación de alergia que puede darse desde etapas muy tempranas de la vida y que está estrechamente relacionada con desencadenantes alérgicos, incluyendo los alimentarios como leche, huevo, cacahuete y almendra, incluso a edades muy tempranas; sin embargo, se han evocado múltiples factores involucrados en su fisiopatología, como son los genes y sus factores proteicos, la alteración de la barrera lipídica de la piel, las moléculas de adhesión del epitelio dérmico que debilitan las uniones estrechas intercelulares, la microbiota local y factores ambientales inflamatorios.²⁴⁻²⁸ Se calcula que alrededor de 35% de los pacientes con dermatitis atópica de moderada a severa tienen sensibilización a alérgenos alimentarios.^{25,26}

Fisiopatología

El componente genético asociado a la dermatitis atópica incluye no sólo defectos que afectan a elementos propios de la piel, sino también a los relacionados con el sistema inmune, por lo que se ha considerado su clasificación en relación con los mecanismos reguladores responsables.

En el primer grupo se encuentran los genes que regulan la respuesta inmune directamente, sobre todo aquéllos involucrados con la respuesta alérgica (IL-13, IL-4, STAT6) promoviendo un desbalance hacia Th2 y células efectoras como son los eosinófilos (IL-1RL1, IL-33, MYB, WDR36). El segundo grupo se relaciona con la formación de la barrera contra patógenos como son: receptores de reconocimiento

de patrones moleculares asociados a patógenos (como lipopolisacáridos), los ejemplos principales son el TLR4 y CD14 o enzimas como el glutatión S-transferasa. El tercer grupo lo conforman genes relacionados a las respuestas crónicas a la inflamación como ADAM33, PDE4D y COL29A1, este último regula la expresión del colágeno en la piel y se ha asociado a dermatitis atópica. En el cuarto grupo están los genes responsables de mantener la integridad del epitelio (YKL40, AMCasa) y aquellos que participan en la codificación de la filagrina.^{27,28}

Tabla 4: Diagnósticos diferenciales de dermatitis atópica.

Otras alérgicas	Dermatitis alérgica por contacto	Infecciosos	Escabiosis
Generales con fenómenos irritativos	Dermatitis seborreica		Tiña (pedis o de la mano)
	Toxicodermias		Impétigo
Con componente autoinmune	Psoriasis		Errores innatos de la inmunidad con afección a piel
	Enfermedad celiaca	Deficiencia de IgA Síndrome de DiGeorge (delección 22q11.2) Deficiencia de DOCK8 (hiper IgE o síndrome de Job) Agammaglobulinemia Síndrome de Netherton Síndrome de Wiskott-Aldrich	
Defectos génicos que afectan la piel excluyendo los incluidos en errores innatos de la inmunidad	Ictiosis vulgaris	Oncológicos	Linfoma cutáneo de células T
	Fenilcetonuria		
	Displasia ectodérmica		

Se ha demostrado la relación directa de la pérdida de función de la filagrina, en el contexto de que este defecto favorece una disrupción de la barrera cutánea facilitando la ruta transcutánea de sensibilización, con el riesgo de presentar alergia alimentaria con cacahuate, almendra y, aunque no se ha establecido una relación directa fisiopatológica con alergia a las proteínas de leche de vaca (APLV), existe una coincidencia significativa de pacientes que se han diagnosticado con ambas enfermedades.²⁵

La disfunción de la barrera cutánea, inicialmente de la capa lipídica, conduce a una menor diversidad en la microbiota local con predominio de patógenos como el *Staphylococcus aureus*, lo que representa un estímulo irritativo continuo que terminará por dañarla aún más y promover la alergia alimentaria activando a las células epiteliales y a las células presentadoras de antígenos (células de Langerhans) desencadenando la liberación de alarminas, el procesamiento de antígenos y la polarización hacia un fenotipo Th2, con la secreción de IL-4, IL-13, IL-31 e IL-33 que pueden estimular directamente a los nervios sensoriales provocando el prurito. La primera fase de la DA se describe histológicamente como espongiosis que representa el edema intracelular de la capa esponjosa. El prurito incrementa la agresión a la piel mediante el rascado contribuyendo a un mayor daño que favorece un incremento en el paso de irritantes, patógenos y alérgenos a las diferentes capas de la piel. Si los estímulos se perpetúan darán paso a una fase crónica, en la que también participan linfocitos Th1, con secreción de TNF- α , además de Th22 y Th17 que incrementa la respuesta de citocinas atrayendo cada vez a más células inflamatorias como eosinófilos y linfocitos B productores de IgE (Figura 5).²⁹⁻³⁵

Desde el punto de vista inmunológico, se ha descrito evidencia de sensibilización alimentaria prenatal, de diferentes maneras:

1. Se han identificado alérgenos alimentarios en líquido amniótico en 12 de 20 muestras de mujeres embarazadas entre las 15 y 20 semanas de gestación.
2. Nueve de 37 neonatos en quienes se encontró IgE específica a ovoalbúmina en sangre de cordón umbilical, desarrollaron alergia alimentaria o dermatitis atópica a los 14 meses de vida.
3. Se propone la hipótesis de que también hay impronta de la modulación inmunológica mediante reconocimiento antigénico de las biotas comensales in utero propuesto por el análisis de un ma-

yor riesgo de alergia en hijos de madres que recibieron antibióticos durante la gestación.³⁵

En relación con la duración de lactancia materna exclusiva o el momento de introducción de las fórmulas de leche de vaca en una revisión sistemática de la literatura se encontró evidencia limitada o insuficiente para hacer recomendaciones en consideración específica a dermatitis atópica.³⁶

Cuadro clínico

A la exploración física se encontrarán lesiones que corresponden a manifestaciones agudas, crónicas o ambas coexistiendo en el paciente, incluso en el mismo brote, teniendo como marcador principal la presencia del prurito. Las lesiones agudas se han considerado como placas con fondo eritematoso, edema y lesiones papulares que pueden exudar, mencionadas como “lesiones que lloran”. Por otro lado, las formas crónicas se reconocen por xerosis, liquenificación y zonas de pigmentación residuales.

Se ha reforzado la imagen clásica de diferentes presentaciones topográficas de acuerdo con el grupo etario en tres presentaciones:

1. Lactantes: afecta la cara, principalmente las mejillas, la piel cabelluda, el tronco y las caras extensoras de las grandes articulaciones, por lo regular respetando los pezones y el triángulo nasolabial.
2. Preescolares y escolares: entre dos y 12 años predominantemente en los sitios flexurales de codos, rodillas y muñecas, nuca, región perioral, mejillas, y dorso de manos y pies.
3. Adultos: sitios flexurales de codos y rodillas, cara, cuello, mejillas, dorso de manos y pies, así como pezones y zona genital (escroto).

Se han descrito tres fenotipos clínicos de dermatitis atópica relacionados con alergia alimentaria:

1. Reacciones inmediatas mediadas por IgE no eczematosas: se caracterizan porque el evento adverso inicia en las primeras dos horas posteriores a la ingesta del alimento con síntomas de urticaria, angioedema, manifestaciones respiratorias o digestivas, o anafilaxia.

2. Eccema tardío: la afección cutánea aparece pocas horas después del contacto con el alérgeno hasta las 48 horas posteriores.
3. Reacciones mixtas: una combinación de reacciones no ecematosas inmediatas con eccema tardío.

De éstos, la mayoría de los casos corresponden a reacciones inmediatas, tal como lo muestra el estudio de Eller y colaboradores donde 95% de los pacientes con afección cutánea y alergia alimentaria expuestos a DBPCFC mostraron reacción inmediata. En otros grupos de estudio han encontrado 45% de reacciones mixtas y sólo 12% de eventos de eccema tardío mediante provocación oral.³⁵

Diagnóstico

En cuanto al diagnóstico, siempre se ha considerado fundamentalmente clínico, no es habitual recurrir a la toma de biopsias como apoyo en la valoración. La nomenclatura de dermatitis atópica es muy significativa y denota la importancia del componente alérgico y la influencia genética en esta enfermedad, por lo que es importante interrogar sobre antecedentes alérgicos personales y familiares.

Se han propuesto diferentes criterios diagnósticos; desde la década de los 80 se han usado los criterios de Hanifin y Rajka, actualmente se han buscado otros métodos que simplifiquen y mejoren la sensibilidad diagnóstica. Dentro de las guías de práctica clínica nacionales y en el Consenso mexicano para el diagnóstico y tratamiento de la dermatitis atópica en adolescentes y adultos, se sugiere el uso de los criterios de Williams.³⁴

En algunas publicaciones se ha considerado imperativa la positividad en pruebas cutáneas o IgE específica; sin embargo, esto descartaría a aquellos individuos que, aun cumpliendo con todos los componentes clínicos el mecanismo de hipersensibilidad subyacente sea diferente al mediado por IgE, por lo que no se recomienda ser tan estrictos en este punto.³³ Debe realizarse un interrogatorio amplio y bien dirigido con el fin de identificar potenciales disparadores. Estadísticamente los alérgenos reportados con mayor frecuencia son: leche, huevo, cacahuete, almendras, nueces y avellanas, en caso de considerarse estudios deben solicitarse. Se sugiere considerar DBPCFC con el fin de hacer más certero el diagnóstico. En un estudio de 125 niños con dermatitis atópica y dietas de restricción, 89% de las pruebas de reto realizadas tuvo resultado negativo.

Diagnósticos diferenciales

Dentro de los diagnósticos diferenciales, se debe considerar un amplio grupo que incluye a los errores innatos de la inmunidad, muchos de ellos descritos anteriormente como inmunodeficiencias primarias, en los cuales, si bien el componente cutáneo puede parecer y responder como una dermatitis atópica, el no contemplar el cuadro completo puede causar problemas mayores a los pacientes. En la **Tabla 4** se comentan otros diagnósticos diferenciales.

Tratamiento

Se deben considerar inicialmente las afecciones sistémicas que presente el caso y con base en ello considerar el apoyo que se brindará en conjunto con otras especialidades.

El plan terapéutico referente a alergia alimentaria y dermatitis atópica contempla medidas farmacológicas y no farmacológicas. Dentro de las medidas no farmacológicas se incluyen los cuidados generales de la piel, evitando irritantes directos en la medida de lo posible, esto incluye considerar sustitutos de jabón, uso de agua tibia para el baño, evitar el tallado de la piel, la correcta hidratación de la piel, entre otros.

El manejo hidratante es el pilar fundamental en el tratamiento de la dermatitis atópica, además de ser la intervención más económica y de menor riesgo. La hidratación cutánea deberá recobrar la función de barrera de la capa córnea, retener o aumentar el contenido de agua de la piel y finalmente restaurar la capa lipídica manteniendo su integridad, su aspecto estético y funcional.³⁶

Respecto a las medidas alimentarias se sugiere cautela, ya que las dietas de exclusión demasiado amplias y poco dirigidas han demostrado mayores problemas que beneficios, ya que pueden promover estados de mal nutrición por restricción de nutrientes, con frustración de los pacientes y sus familiares por las dificultades al apego.⁸

El manejo farmacológico considera: corticoesteroides tópicos, teniendo en cuenta la potencia del esteroide, la dosis, la región anatómica, el vehículo y el tiempo de uso, ya que de acuerdo a esto puede dar lugar a complicaciones, incluso sistémicas, por lo que se sugiere ser cauto en su indicación. Los niños pueden absorber cantidades proporcionalmente mayores de los corticoesteroides tópicos. Hacemos énfasis en que si el producto se aplica en exceso no implica que se obtendrán mejores resultados ni más rápidos, todo lo contrario, sólo

se potencian los efectos adversos, incluyendo atrofia de piel y el tejido subcutáneo favoreciendo estrías. Los sitios anatómicos donde se debe evitar el uso de esteroides de mediana y alta potencias son: la cara, haciendo énfasis en los párpados y en la región genital. También hay que ser cuidadosos en áreas intertriginosas o flexoras. Los inhibidores tópicos de calcineurina como tacrolimus y pimecrolimus pueden ayudar en el control de la enfermedad y servir además como agentes ahorradores de esteroides. Su uso en piel muy inflamada puede causar ardor. El uso de antihistamínicos orales y antileucotrienos se indican como medida de confort para disminuir el prurito, aunque la respuesta clínica específicamente en dermatitis atópica no es tan evidente. El uso de fototerapia ha demostrado utilidad en un grupo de pacientes, se sugiere que este manejo sea dado específicamente por un dermatólogo con experiencia en esta técnica. Las terapias para pacientes refractarios y de difícil manejo incluyen a los inmunomoduladores sistémicos como la ciclosporina y a las terapias biológicas como dupilumab, las cuales se sugiere sean indicadas, manejadas y supervisadas por especialistas con experiencia.^{30,33,35,37-39}

Por todo lo anterior, se resalta la necesidad del envío al especialista de los pacientes con DA moderada a severa, o con pobre respuesta a tratamiento. Se deben indicar y aplicar exclusivamente las siguientes terapias por alergólogos e inmunólogos: inmunoterapia alérgeno-específica, fototerapia, inmmosupresores y anticuerpos monoclonales.

No debemos olvidar reforzar el apoyo a la salud mental, que idealmente incluirá a toda la familia para aceptar el padecimiento como algo crónico, con lo que se aprenderá a vivir, acompañar su duelo como pérdida del estado de salud y reforzar los lazos familiares para mantener un equilibrio entre sus integrantes. Se debe favorecer que la educación de los cuidados del paciente sea participativa, solidaria y en la medida de lo posible informar a la comunidad acerca de la enfermedad para sensibilizarles, evitando así el rechazo y la exclusión de estos casos.

En la **Figura 6** se muestra un algoritmo diagnóstico y tratamiento acerca de la dermatitis atópica asociada a alimentos.

Dermatitis por contacto relacionada con alimentos

La dermatitis por contacto es una condición inflamatoria, eritematosa y pruriginosa de la piel producida por una sustancia extraña. Una piel

pre dañada facilitará el desarrollo de esta enfermedad que puede ser irritativa (DCI), alérgica (DCA), sistémica (DCS), por contacto con proteínas (DCP) o fototóxica (DCFT) (Tabla 1).

Las lesiones de la DCI aparecen en un lapso de 24 horas del contacto y son localizadas en las áreas de acercamiento con el alérgeno, comúnmente en manos y cara. Entre los principales alimentos desencadenantes encontramos ajo, frutas cítricas, especias, mostaza, tomate, zanahoria, rábanos, maíz, papas y aditivos alimentarios como el bicarbonato de potasio, ácido ascórbico, acetato de calcio, entre otros. Debido a que esta reacción no inmunológica se debe a la activación del sistema inmune innato y al reclutamiento y estimulación directa de los linfocitos T, no se requiere de una sensibilización previa.^{4,8}

La DCA es mediada por una reacción de hipersensibilidad tipo IV, por lo que las lesiones se pueden presentar hasta 48 horas después, con bordes menos definidos y aparecer en otras partes del cuerpo donde no hubo contacto. Esta presentación en relación con alimentos no tan común suele afectar sobre todo a trabajadores de alimentos como cocineros, empacadores o agricultores de especias. Dentro de los alérgenos frecuentemente involucrados están las oleorresinas en frutas y vegetales.^{4,8,36}

Por otro lado, la DCS mediada por hipersensibilidad tipo II y IV puede cursar con síntomas respiratorios, gastrointestinales o incluso anafilaxia, la vía de contacto no se limita a ser cutánea si no puede ser oral, inhalada o intravenosa. Puede ser desencadenada por aditivos y alérgenos como el bálsamo de Perú que se encuentra en la vainilla, los cítricos, clavo, canela, curry; el níquel en chocolate oscuro, soya, frutas, verduras, mariscos; el formaldehído y sus liberadores en alimentos como el aspartame, el caviar, el jamón ahumado, la miel de maple, aunque cada vez son menos frecuentes debido a las advertencias en el daño a la salud.^{4,8,40}

La DCP se considera una patología ocupacional de aparición rápida, relacionada con alimentos como proteínas animales (pescado, mariscos crudos, huevo), proteínas vegetales (especias, frutas, frutos secos), granos (harinas, soya, frijoles, arroz) y enzimas (heveína, alfa amilasa, papaína). Durante los siguientes 30 minutos del contacto se presentan parestesias, eritema, vesículas y eccema que permanece durante semanas volviéndose crónico. El desarrollo de esta patología puede estar relacionado con la urticaria por contacto inmunológica. Su fisiopatogenia se ha considerado como una reacción mixta tipo I y IV.^{36,41}

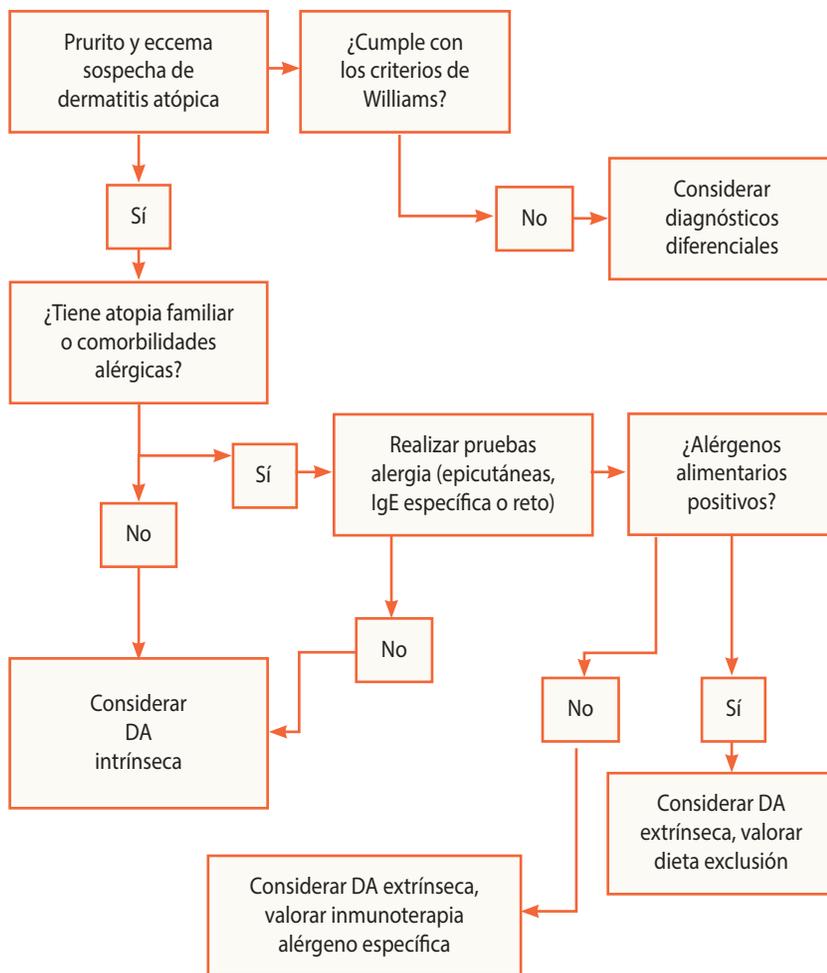


Figura 6: Algoritmo diagnóstico en pacientes con alergia alimentaria y dermatitis atópica.

LA DCFT se caracteriza por la aparición de lesiones lineares pruriginosas que después se tornan hiperpigmentadas y pueden durar meses. Aparecen después de la exposición solar, rayos UVA, de residuos de alimentos en la piel con frutas cítricas (limón) y los denominados psoralenos (zanahoria, apio).^{4,8,41}

En las manifestaciones cutáneas por contacto con alimentos, se recomienda realizar el diagnóstico con la exposición directa del alimento en la piel. Esta puede ser abierta, es decir, se coloca en la espalda o en la parte volar del antebrazo en una zona de 3 × 3 con lecturas a los 20, 40 y 60 minutos; semiabierta, donde se ocluye el alimento mediante una cámara de Finn durante 30 minutos esperando la reacción hasta los 40 minutos posteriores al contacto; o cerrada siguiendo el procedimiento de las pruebas de parche con alimentos frescos o disueltos en vehículos. Estas pruebas no son estandarizadas, por lo que sus resultados son variables y se requiere mayor investigación para normalizar su uso (véase capítulo 13).^{4,8}

Conclusión

Las manifestaciones cutáneas representan algunas de las expresiones clínicas más comunes de la alergia alimentaria, facilitando un marco para analizar los mecanismos inmunológicos comunes y diferentes de estas enfermedades. El objetivo del diagnóstico conjunto implica la identificación del alimento causante a través de la historia clínica, las pruebas de alergia pertinentes y la dieta de eliminación seguida por la provocación alimentaria. Todo esto con el fin de preservar la salud y la calidad de vida de los pacientes.

Bibliografía

1. García Dorado J, Alonso Fraile P. Anatomía y fisiología de la piel. *Pediatr Integral*. 2021;24(3)156.e1-156.e13. Disponible en: <https://www.pediatriaintegral.es/publicacion-2021-05/anatomia-y-fisiologia-de-la-piel/>
2. Calvani M, Anania C, Caffarelli C, Martelli A, Miraglia Del Giudice M, Cravidi C, et al. Food allergy: an updated review on pathogenesis, diagnosis, prevention and management. *Acta Biomed*. 2020;91(11-S):e2020012. doi: 10.23750/abm.v91i11-S.10316.
3. Chinthrajah RS, Hernandez JD, Boyd SD, Galli SJ, Nadeau KC. Molecular and cellular mechanisms of food allergy and food tolerance. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137(4):984-997. doi: 10.1016/j.jaci.2016.02.004.
4. Walter A, Seegraber M, Wollenberg A. Food-related contact dermatitis, contact urticaria, and atopy patch test with food. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2019;56(1):19-31. doi: 10.1007/s12016-018-8687-y.
5. Kudryavtseva AV, Neskorodova KA, Staubach P. Urticaria in children and adolescents: An updated review of the pathogenesis and management. *Pediatr Allergy Immunol*. 2019;30(1):17-24. doi: 10.1111/pai.12967.
6. Burks AW, Holgate S, O'Hehir R, Bacharier L, Broide D, Hershey GK, et al. *Middleton's allergy: principles and practice*. 9th ed. London: Elsevier; 2019.
7. Miller RL, Shtessel M, Robinson LB, Banerji A. Advances in drug allergy, urticaria, angioedema, and anaphylaxis in 2018. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;144(2):381-392. doi: 10.1016/j.jaci.2019.06.010.

8. Tam JS. Cutaneous manifestation of food allergy. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2017;37(1):217-231. doi: 10.1016/j.iac.2016.08.013.
9. Eun SJ, Lee JY, Kim DY, Yoon HS. Natural course of new-onset urticaria: Results of a 10-year follow-up, nationwide, population-based study. *Allergol Int*. 2019;68(1):52-58. doi: 10.1016/j.alit.2018.05.011.
10. Zamitiz-Hernández J, Celio-Murillo R, Torres-Reyes MA, León-Aguilar R, Ramírez-González V. Prevalencia de urticaria crónica en una unidad médica. *Rev Alerg Méx*. 2021;68(3):174-179.
11. Hernández-Ochoa C, Gómez-Gómez C, Rodríguez-Rodríguez I et al. Prevalencia de urticaria crónica y patologías asociadas en el Centro Regional de Alergia e Inmunología Clínica del Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González", Universidad Autónoma de Nuevo León. *Medicina Universitaria*. 2013;12(60):114-117.
12. Branum AM, Lukacs SL. Food allergy among U.S. children: trends in prevalence and hospitalizations. *NCHS Data Brief*. 2008;(10):1-8.
13. Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy: A review and update on epidemiology, pathogenesis, diagnosis, prevention, and management. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141(1):41-58. doi: 10.1016/j.jaci.2017.11.003.
14. Aydogan M, Topal E, Uysal P, Acar HC, Cavkaytar O, Hizli Demirkale Z, et al. Proven food-induced acute urticaria and predictive factors for definitive diagnosis in childhood. *Int Arch Allergy Immunol*. 2021;182(7):607-614. doi: 10.1159/000513267.
15. Winberg A, West CE, Strinnholm A, Nordström L, Hedman L, Rönmark E. Assessment of allergy to milk, egg, cod, and wheat in Swedish schoolchildren: a population based cohort study. *PLoS One*. 2015;10(7):e0131804. doi: 10.1371/journal.pone.0131804.
16. NIAID-Sponsored Expert Panel; Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW, Jones SM, Sampson HA, et al. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: report of the NIAID-sponsored expert panel. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126(6 Suppl):S1-S8. doi: 10.1016/j.jaci.2010.10.007.
17. Eckman JA, Hamilton RG, Gober LM, Sterba PM, Saini SS. Basophil phenotypes in chronic idiopathic urticaria in relation to disease activity and autoantibodies. *J Invest Dermatol*. 2008;128(8):1956-163. doi: 10.1038/jid.2008.55.
18. Bourrain JL. Occupational contact urticaria. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2006;30(1):39-46. doi: 10.1385/CRIAI:30:1:039.
19. Maintz L, Novak N. Histamine and histamine intolerance. *Am J Clin Nutr*. 2007;85(5):1185-1196. doi: 10.1093/ajcn/85.5.1185.
20. Larenas Linnemann D, Medina Ávalos MA, Ortega Martell JA, Beirana Palencia AM, Rojo Gutiérrez MI, Morales Sánchez MA, et al. Guía mexicana para el diagnóstico y el tratamiento de la urticaria. *Rev Alerg Mex*. 2014;61(Supl 2):S117-S193.
21. Di Lorenzo G, Pacor ML, Mansueto P, Martinelli N, Esposito-Pellitteri M, Lo Bianco C, et al. Food-additive-induced urticaria: a survey of 838 patients with recurrent chronic idiopathic urticaria. *Int Arch Allergy Immunol*. 2005;138(3):235-242. doi: 10.1159/000088724.
22. Bernstein JA, Lang DM, Khan DA, Craig T, Dreyfus D, Hsieh F, et al. The diagnosis and management of acute and chronic urticaria: 2014 update. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(5):1270-1277. doi: 10.1016/j.jaci.2014.02.036.
23. Martorell Aragonés A. Inmunoterapia específica con alérgenos alimentarios. *Protoc Diagn Ter Pediatr*. 2019;2:271-284.
24. David Boothe W, Tarbox JA, Tarbox MB. Atopic dermatitis: pathophysiology. *Adv Exp Med Biol*. 2017;1027:21-37. doi: 10.1007/978-3-319-64804-0_3.

25. Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy: Epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133(2):291-307; quiz 308. doi: 10.1016/j.jaci.2013.11.020.
26. Cartledge N, Chan S. Atopic dermatitis and food allergy: a paediatric approach. *Curr Pediatr Rev.* 2018;14(3):171-179. doi: 10.2174/1573396314666180613083616.
27. Ogrodowczyk A, Markiewicz L, Wróblewska B. Mutations in the flaggrin gene and food allergy. *Prz Gastroenterol.* 2014;9(4):200-207. doi: 10.5114/pg.2014.45100.
28. Drislane C, Irvine AD. The role of flaggrin in atopic dermatitis and allergic disease. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2020;124(1):36-43. doi: 10.1016/j.anai.2019.10.008.
29. Bos JD, Van Leent EJ, Sillevs Smitt JH. The millennium criteria for the diagnosis of atopic dermatitis. *Exp Dermatol.* 1998;7(4):132-138. doi: 10.1111/j.1600-0625.1998.tb00313.x.
30. Rincón-Pérez C, Larenas-Linnemann D, Figueroa-Morales MA, Luna-Pech J, García-Hidalgo L, Macías-Weinmann, et al. Consenso mexicano para el diagnóstico y tratamiento de la dermatitis atópica en adolescentes y adultos. *Rev Alerg Mex.* 2018;65(Supl 2):s1-s88. doi: 10.29262/ram.v65i6.526.
31. Langan SM, Irvine AD, Weidinger S. Atopic dermatitis. *Lancet.* 2020;396(10247):345-360. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31286-1.
32. Girolomoni G, de Bruin-Weller M, Aoki V, Kabashima K, Deleuran M, Puig L, et al. Nomenclature and clinical phenotypes of atopic dermatitis. *Ther Adv Chronic Dis.* 2021;12:20406223211002979. doi: 10.1177/20406223211002979.
33. Eichenfield LF, Tom WL, Berger TG, Krol A, Paller AS, Schwarzenberger K, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 2. Management and treatment of atopic dermatitis with topical therapies. *J Am Acad Dermatol.* 2014;71(1):116-132. doi: 10.1016/j.jaad.2014.03.023.
34. Williams HC, Burney PG, Pembroke AC, Hay RJ. The U.K. working party's diagnostic criteria for atopic dermatitis. III. Independent hospital validation. *Br J Dermatol.* 1994;131(3):406-416. doi: 10.1111/j.1365-2133.1994.tb08532.x.
35. Mastroianni C, Caffarelli C, Hoffmann-Sommergruber K. Food allergy and atopic dermatitis: Prediction, progression, and prevention. *Pediatr Allergy Immunol.* 2017;28(8):831-840. doi: 10.1111/pai.12831.
36. Hernández-Bel P, de la Cuadra J, García R, Alegre V. Dermatitis de contacto por proteínas. Revisión de 27 casos. *Actas Dermosifiliogr.* 2011;102(5):336-343.
37. Güngör D, Nadaud P, LaPergola CC, Dreibelbis C, Wong YP, Terry N, et al. Infant milk-feeding practices and food allergies, allergic rhinitis, atopic dermatitis, and asthma throughout the life span: a systematic review. *Am J Clin Nutr.* 2019;109(Suppl_7):772S-799S. doi: 10.1093/ajcn/nqy283.
38. Cabanillas B, Brehler AC, Novak N. Atopic dermatitis phenotypes and the need for personalized medicine. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2017;17(4):309-315. doi: 10.1097/ACI.0000000000000376.
39. Guía de Práctica Clínica. Diagnóstico y manejo de la dermatitis atópica desde el nacimiento hasta los 16 años de edad en el primer nivel de atención. México: Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud; 2009.
40. Katta R, Schlichte M. Diet and dermatitis: food triggers. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2014;7(3):30-36.
41. Hernández ZSI, Alonzo-Romero PL. Dermatitis por contacto a proteínas. *Rev Cent Dermatol Pascua.* 2009;18(2):47-56.

Autoevaluación

1. Sugiere que la alteración de la función de la barrera cutánea a edad temprana puede causar sensibilización hacia alérgenos alimentarios:
 - a) Marcha atópica
 - b) Hipótesis de la higiene
 - c) Hipótesis del alérgeno dual
 - d) Hipótesis del triple alérgeno
2. ¿Cuál de los siguientes alimentos se relaciona más frecuentemente con urticaria de contacto no inmunológica?
 - a) Huevo
 - b) Fresas
 - c) Trigo
 - d) Leche
3. ¿Qué alimento se considera causa frecuente de urticaria de contacto ocupacional?
 - a) Carnes crudas
 - b) Conservadores
 - c) Aditivos
 - d) Leche
4. ¿Qué tipo de dermatitis por contacto es mediada por una reacción de hipersensibilidad mixta tipo I y IV?
 - a) Dermatitis por contacto irritativa
 - b) Dermatitis por contacto alérgica
 - c) Dermatitis por contacto sistémica
 - d) Dermatitis por contacto por proteínas
5. En las manifestaciones cutáneas por contacto con alimentos, se recomienda realizar el diagnóstico mediante:
 - a) IgE específica
 - b) Pruebas cutáneas por prick
 - c) Exposición directa
 - d) IgE total

Esofagogastropatías eosinofílicas

Margarita Gabriela Domínguez Silva,
Christian Alcocer Arreguín, Fátima Azereth Reynoso Zarzosa,
Sandra Isabel Núñez Barrera

Mensajes clave

- Las esofagogastropatías eosinofílicas (EGIDs) comprenden esofagitis eosinofílica, gastritis eosinofílica, gastroenteritis eosinofílica y colitis eosinofílica.
- Hasta 80% de los pacientes con EGIDs presentan enfermedades alérgicas coexistentes.
- Los síntomas de esofagitis eosinofílica como vómito, disfagia, impactación de alimentos y falla de medro, varían con la edad.
- Los síntomas comunes de las gastropatías eosinofílicas son dolor abdominal, náuseas, vómitos, diarrea y pérdida de peso.
- Las terapias biológicas anti-IL-5, IL-5R α , IL-4R α , TNF e IL-13 se muestran prometedoras en el tratamiento de estas patologías.

Introducción

Las esofagogastropatías eosinofílicas (EGIDs) comprenden un grupo de enfermedades inflamatorias crónicas del tracto digestivo, caracterizadas clínicamente por síntomas relacionados con la disfunción

del segmento gastrointestinal afectado, y a nivel histológico por una densa infiltración eosinofílica en ausencia de causas secundarias.

Este grupo de patologías comprende: esofagitis eosinofílica (EoE), gastritis eosinofílica (GE), gastroenteritis eosinofílica (EGE) y colitis eosinofílica (CE).¹

Las EGIDs pueden afectar a todos los grupos etarios. Es indiscutible la influencia del componente genético y ambiental en esta enfermedad, ya que hasta 16% de los pacientes afectados reporta familiares con patologías similares, y en 80% coexisten afecciones alérgicas.^{1,2}

Fisiopatogenia

La esofagitis eosinofílica se considera una condición atópica, en la que factores ambientales y alimentarios interactúan con el epitelio esofágico dando lugar a la liberación de alarminas (IL-33, IL-25 y TSLP) estimulando así la respuesta Th2 y su perfil de citocinas. Además de la liberación de proteasas por los eosinófilos, se ha encontrado la presencia de factor de crecimiento transformante beta (TGF- β), que aumenta la expresión genética de colágeno y fibronectina, lo que puede causar la remodelación del esófago y posteriormente la fibrosis. La desmogleína, proteína de adhesión celular, se encuentra disminuida, permitiendo la penetración de alérgenos y microorganismos. La IL-15 se ha observado elevada hasta seis veces en el tejido de estos pacientes.^{1,3}

Aún no está clara del todo la etiología de estas patologías, aunque se ha propuesto la participación de alérgenos alimentarios por el tipo de respuesta inducida. Los eosinófilos residen de manera habitual en el tejido gastrointestinal, específicamente en la lámina propia del intestino delgado. Pueden activarse incluso en estados no inflamatorios, actuar como células presentadoras de antígenos y dirigir la respuesta inmunológica, innata y adquirida. Se ha asociado una respuesta Th2 aumentada y su perfil de citocinas IL-4, IL-5, IL-13 se ha asociado al incremento de la producción de IgE, acúmulo de eosinófilos tisulares y su activación, incrementando la mayor producción de eotaxina 3 y la liberación de peroxidasa, proteína básica mayor, neurotoxina derivada del eosinófilo y proteína catiónica eosinofílica, también producen mediadores inflamatorios de novo como leucotrieno C4, cuya forma activa genera contracción del músculo liso, daño tisular y reclutamiento de células inflamatorias como mastocitos, que al degranularse perpetúan la inflamación (Figura 1).⁴⁻⁶

Esofagitis eosinofílica

La esofagitis eosinofílica (EoE) es una enfermedad inflamatoria crónica eosinofílica que afecta el esófago. Las primeras descripciones de EoE se realizaron en los años 70. A principios de la década de los 90 se sugiere la primera asociación de esta patología con una respuesta de hipersensibilidad al contacto con alérgenos.⁷⁻⁹

Su incidencia se ha mostrado en ascenso, cuenta con una prevalencia de 50 a 100 casos por 100,000 habitantes por año, se presenta principalmente en hombres con un ratio de 3:1 respecto a las mujeres. Más de 65% de los casos ocurren en etapas pediátricas. Es más frecuente en Norteamérica y Europa que en países del Este.⁹⁻¹¹

La patogenia de la EoE involucra un complejo de componentes genéticos, ambientales e inmunológicos, se asocia a áreas rurales y densidad de población baja, entendiendo la participación de la disbiosis, contaminación y otros factores ambientales, así como variaciones estacionales con mayor frecuencia durante el verano.^{12,13}

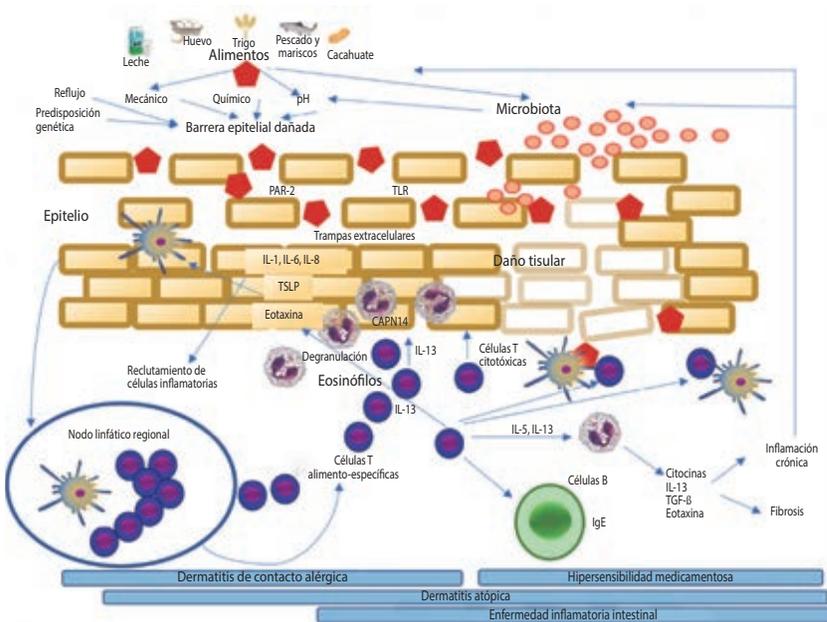


Figura 1: Factores asociados en la patogenia de las gastroenteritis eosinofílicas.

Características clínicas

Las manifestaciones clínicas dependen de la edad de presentación, aunque suelen comenzar en la infancia, pueden iniciar a cualquier edad. En niños los síntomas más frecuentes son vómitos, regurgitación, dolor abdominal, náuseas y rechazo a los alimentos; mientras que adolescentes y adultos presentan disfagia, dolor epigástrico, impactación alimentaria, dolor abdominal, acidez, diarrea, pérdida de peso. La falla de medro, la desnutrición y la perforación esofágica se consideran expresiones clínicas poco frecuentes. Los niños con EoE pueden desarrollar un comportamiento adaptativo enmascarando sus síntomas de disfagia con una alimentación lenta, masticación excesiva, comiendo pequeños bocados, bebiendo líquidos en exceso con las comidas y evitando los alimentos de textura dura. Estos comportamientos pueden contribuir a retrasar el diagnóstico.^{14,15}

En los adultos los principales síntomas son disfagia (70%) y piro-sis, también suelen mostrar síntomas asociados a fibrosis esofágica. Aproximadamente 50% se presenta de urgencia con una impactación alimentaria esofágica que requiere extracción endoscópica. Los adultos con EoE suelen ser diagnosticados con una media de siete años de retraso respecto al inicio de los síntomas.¹⁴⁻¹⁶

Pueden existir manifestaciones extraintestinales asociadas a alergia como rinosinusitis, asma, alergia alimentaria y piel atópica. Se ha documentado relación con alergia alimentaria hasta en 50% y alergia a inhalables en 33%. No existen características clínicas patognomónicas. La prevalencia de asma, dermatitis atópica y rinitis alérgica es más alta en pacientes con EoE. En poblaciones pediátricas con esta enfermedad la sensibilización a alimentos y aeroalérgenos es de 75 y 79% respectivamente. Los principales alimentos involucrados son leche, huevo, soya, trigo/arroz, carne de res y cacahuete. Se sugiere que el tratamiento de la alergia respiratoria puede ser un elemento importante a considerar, particularmente en pacientes mayores o en pediátricos refractarios al tratamiento con la dieta de eliminación.^{6,8}

Diagnóstico

El diagnóstico endoscópico se requiere ante la sospecha de EoE, tiene una sensibilidad de 15-48%, especificidad de 90-95%, valor predictivo positivo (VPP) de 51-73% y valor predictivo negativo (VPN) de

74-83%.¹⁶ En un bajo porcentaje puede reportarse la mucosa endoscópicamente normal. El valor de la endoscopia y la toma de biopsia esofágica es esencial para el diagnóstico y continúa siendo el estándar de oro.

Macroscópicamente se pueden identificar dos fenotipos (Tabla 1):^{17,18}

1. Proceso inflamatorio caracterizado por edema, exudado y surcos esofágicos; predomina en niños.
2. Proceso fibroestenótico con anillos esofágicos, estrechez o disminución de calibre y estenosis esofágica; predomina en adultos.

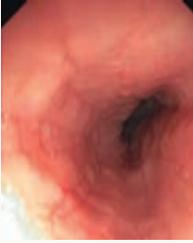
Histológicamente el conteo de ≥ 15 eo/CAP en el tejido se considera un criterio mayor para el diagnóstico. Debido al patrón inflamatorio en forma de parche se recomienda la toma de cinco muestras por segmento en esófago proximal, medio y distal para obtener 100% de sensibilidad en comparación con 55% de una sola biopsia. Se debe tomar tejido de estómago y duodeno para descartar gastroenteritis eosinofílica.¹⁹

Radiológicamente, el esofagograma provee información complementaria a la endoscopia, detecta anillos, estenosis o subestenosis, muestra la longitud y el diámetro del cuerpo esofágico. Es obligatorio antes de un procedimiento de dilatación y para el seguimiento del mismo. Se ha evidenciado que 25% de las estenosis menores de 15 mm en el diámetro esofágico se detectan en el esofagograma y no en el procedimiento endoscópico (Figura 2).²⁰⁻²⁴

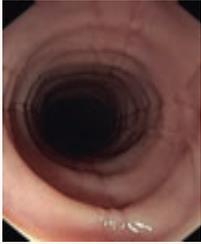
Otros métodos diagnósticos

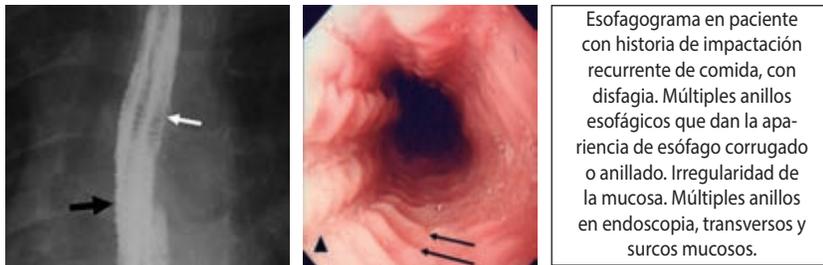
1. Estudios de fisiología esofágica. Muestra una exposición elevada anormal de ácido en el esófago.
2. Impedanciometría esofágica asociada a ph-metría. Niveles de pH significativamente bajos en esófago distal y medio, resistencia al paso del bolo alimenticio e integridad alterada de la mucosa.^{25,26}
3. Manometría esofágica de alta resolución. De 35 a 37% de los pacientes con EoE muestran un patrón de motilidad esofágica anormal con presencia de peristaltismo débil y fallido frecuente, presurización panesofágica en 17% de los casos y presurización compartimentada presente en 19% de los pacientes.

Tabla 1: Criterios endoscópicos diagnósticos en esofagitis eosinofílica.

Hallazgo	Descripción	Frecuencia	Imagen	Sensibilidad, [%]	Especificidad, [%]	Valor predictivo positivo [%]	Valor predictivo negativo [%]
Edema	Decremento de la vasculatura, palidez			43	90	65	79
Surcos	Líneas longitudinales sobre eje esofágico	41% niños 80% adultos		50	95	73	83
Exudados	Manchas blanquecinas superficiales revisten la mucosa, eosinófilos en superficie esofágica	16% adultos 15% niños					

Continúa Tabla 1: Criterios endoscópicos diagnósticos en esofagitis eosinofílica.

Hallazgo	Descripción	n	Imagen	Sensibilidad, [%]	Especificidad, [%]	Valor predictivo positivo [%]	Valor predictivo negativo [%]
Anillos	Traquealización esofágica	12% niños 64% adultos		48	91	64	84
Estenosis esofágica	Disminución de calibre esofágico o zona de estenosis	28-30% disminución del calibre 12% estenosis 0% niños		15	95	51	76



Esofagograma en paciente con historia de impactación recurrente de comida, con disfagia. Múltiples anillos esofágicos que dan la apariencia de esófago corrugado o anillado. Irregularidad de la mucosa. Múltiples anillos en endoscopia, transversos y surcos mucosos.

Figura 2: Diagnóstico radiológico en esofagitis eosinofílica.

4. Prueba de la cuerda (Esophageal String Test). Deglución de una cápsula de mínima invasión sujeta a una cuerda, al extraerla se mide la cantidad de proteínas de degradación de eosinófilos recolectadas.
5. EndoFLIP. Provee una imagen tridimensional del lumen esofágico a través de un balón con un transductor de presión y múltiples electrodos de planimetría de alta resolución, mide el diámetro y la presión, observando disminución en la distensibilidad del esófago a nivel de anillos, y estenosis con la posible necesidad de dilatación, además del riesgo de impactación. Es el mejor método de monitoreo de fibrosis esofágica.²⁷
6. Otros: endoscopia transnasal, heparina marcada con tecnecio, biomarcadores no invasivos como conteo absoluto de eosinófilos, CCR 3, proteína catiónica eosinofílica, EOTAXIN.²⁸

Papel de la IgG4 específica en el diagnóstico en EoE

Se han encontrado depósitos extracelulares granulares y células plasmáticas con abundante IgG4 específica a alimentos en pacientes con EoE. Clayton y colaboradores consideran que la elevación en los niveles de IgG específica sigue a una respuesta de tipo IgE y que los anticuerpos IgG4 bloquean la activación celular, sugiriendo que es una respuesta no patogénica. Por otro lado, diversos estudios muestran que tanto niños como adultos presentan niveles elevados de IgG4 específica a alimentos en el suero y el tejido esofágico de pacientes con EoE, y que con el tratamiento dietético y farmacológico llegan a normalizarse. Aún no se determina la relevancia de la IgG4 específica para alimentos en la patogénesis y el abordaje diagnóstico en la EoE.^{29,30}

La posibilidad de detectar marcadores alérgenos específicos en la activación inmunológica aumenta la posibilidad de encontrar el o los alimentos involucrados y disminuir el número de eventos invasivos. Algunos estudios sugieren que la identificación de células Th2 de memoria circulantes reactivas a la leche, puede funcionar como una prueba mínimamente invasiva que predice con alta especificidad y sensibilidad la EoE asociada a alergia a la leche.³¹

Pruebas cutáneas

En las EGIDs pueden utilizarse pruebas por punción para evaluar la respuesta mediada por IgE hacia alérgenos alimentarios o respiratorios; sin embargo, cuentan con una especificidad de 82% y baja sensibilidad de 18-75% para la identificación del alimento causal, lo que indica su escasa utilidad como único método diagnóstico. Por otro lado, en el escrutinio de las reacciones tipo IV, la especificidad de las pruebas de parche se ha reportado en 95% y su sensibilidad en 76%.³² La **Tabla 2** expone la precisión de las pruebas de punción y parche de acuerdo con diferentes alimentos en pacientes pediátricos con esofagitis eosinofílica.³³

Diagnóstico diferencial

Se deben descartar otras causas de eosinofilia esofágica como gastroenteritis eosinofílica, enfermedad de Crohn, infestación parasitaria, acalasia, síndromes hipereosinofílicos, enfermedad del tejido conectivo, vasculitis, hipersensibilidad a fármacos, entre otras.

Tratamiento

La terapia de EoE va dirigida a la mejoría de la sintomatología y a la resolución de la inflamación esofágica evitando las secuelas fibróticas y manteniendo una adecuada calidad de vida. El tratamiento de primera línea se compone por modificaciones dietéticas, uso de inhibidores de la bomba de protones (IBP), corticosteroides y, en caso necesario, dilatación esofágica.³⁴

- A) Inhibidores de bomba de protones. Entre 33 y 74% de los pacientes, niños y adultos, responden en un inicio a terapia con IBP, la eficacia a largo plazo es menos clara. Se ha documentado que aproximadamente 78% de pacientes pediátricos mantienen la re-

Tabla 2: Comparación de la precisión de pruebas de punción y parche en pacientes pediátricos con esofagitis eosinofílica.³¹

Alimento	Prueba de punción				Prueba de parche			
	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN
Leche	26.6	87.8	0.84	2.18	29.9	87	0.81	2.3
Huevo	70.0	85.5	0.35	4.92	48.8	91.4	0.56	5.7
Soya	40.4	82.1	0.73	2.25	52.5	86.7	0.55	3.95
Trigo	18.1	87.4	0.94	1.44	57.1	81.8	0.52	3.14
Cacahuete	88.2	88.4	0.13	7.61	60	92.6	0.43	8.15

VPP = valor predictivo positivo. VPN = valor predictivo negativo.

misión clínica e histológica después de un año de tratamiento, lo que sucede en forma similar en los adultos. Al discontinuar puede existir recurrencia clínica y recaída histológica. La supresión de la acidez por ocho semanas con IBP es ampliamente recomendada antes de la biopsia diagnóstica. Algunos investigadores defienden que la prueba terapéutica con estos fármacos es un requisito diagnóstico para excluir otras comorbilidades asociadas. Se ha propuesto que esta terapia presenta importantes efectos antiinflamatorios como la inhibición de la expresión de eotaxina e IL-4 a través del bloqueo de STAT6, disminuyendo así la cantidad de eosinófilos. Las dosis recomendadas se indican en la [Tabla 3](#).³⁵

- B) Corticosteroides. Disminuyen la quimiotaxis de los eosinófilos, incrementan su apoptosis e inhiben las citocinas proinflamatorias que promueven su supervivencia y activación. Los esteroides orales sistémicos a dosis de 1-2 mg/kg de prednisona o su equivalente inducen remisión de la sintomatología, pero su uso a largo plazo está limitado por los efectos adversos y altas tasas de recaída después de su suspensión. Se indica en niños con síntomas severos o falla de medro.

Se han utilizado esteroides tópicos como budesonida en presentación oral viscosa, mezcla que se logra al incorporar el fármaco en solución o polvo con sucralosa, miel o incluso puré de manzana así como fluticasona en aerosol deglutida, ambos con mejoría clínica e histológica ([Tabla 4](#)). Estos medicamentos deben tomarse después de las comidas, y evitar la ingesta de alimentos o líquidos de 30 a 60 min después de deglutirlos. No existen lineamientos para una óptima duración de la terapia con corticosteroides; sin embargo, al ser una enfermedad crónica, persistente y de frecuentes recaídas, la terapia a largo plazo está indicada. Aunque muestran un perfil de seguridad alto, dentro de los efectos adversos más comunes se encuentran la candidiasis esofágica en 10-20% de los pacientes y la esofagitis herpética. La supresión suprarrenal con esteroides tópicos es poco común.^{9,20}

Medidas dietéticas

Desde el punto de vista alergológico, existe una amplia evidencia de la participación de alérgenos ambientales y alimentarios en la pato-

Tabla 3: Dosis de inhibidores de bomba de protones.

Inhibidor de bomba de protones	Dosis diaria usualmente dosis dividida
Omeprazol	1 mg/kg bid, máx. 20-40 mg
Lanzoprazol	1 mg/kg bid, máx. 60 mg
Esomeprazol	1 mg/kg bid, máx. 40 mg
Pantoprazol	< 10 años: 1 mg/kg una vez al día, máx. 40 mg > 10 años: 20 mg una vez al día, máx. 40 mg

Bid = dos veces al día.

Tabla 4: Dosis de corticoesteroide en esofagitis eosinofílica.

Tópicos	Edad	Dosis
Propionato de fluticasona deglutida	Niños	440-880 µg/d c/6 horas
	Adolescentes y adultos	880-1,760 µg/d c/6 horas
Budesonida oral viscosa	Niños	1 mg/día, en una aplicación
	Adolescentes y adultos	1-4 mg/día, en una aplicación
Sistémicos		
Prednisona	Niños y adultos	1-2 mg/kg/día bid

Bid = dos veces al día.

génesis de la EoE, lo que se refleja con la mejoría clínica e histológica con el uso de dietas de restricción y su recurrencia ante la reintroducción del alimento involucrado.¹⁰ Existen distintos tipos de dietas:

1. Elemental
2. Dietas de eliminación guiadas por pruebas cutáneas. Targeted.
3. Dietas de eliminación empíricas u oligoméricas (de seis y cuatro alimentos, y progresivas (de dos, cuatro y seis alimentos).

En la **Figura 3** se pueden observar los rangos de remisión histológica por grupo de edad con las diferentes modalidades de tratamiento dietético.

Dieta elemental

Este régimen alimentario se basa en aminoácidos. Se ha evidenciado como el tratamiento más efectivo para la EoE. Estudios de Kelly y colaboradores muestran que un ciclo de seis semanas resulta en una completa resolución histológica y sintomática.³² A pesar de su alta efectividad (> 91% de remisión histológica), existen barreras para su uso como la mala palatabilidad, altos costos y su alta restricción. Se considera menos apropiada para niños mayores adolescentes y adultos.³⁶

Dietas de eliminación guiadas por pruebas cutáneas (targeted elimination)

Una alternativa para la dieta elemental es guiar la eliminación a través de los resultados en las pruebas cutáneas y epicutáneas, la

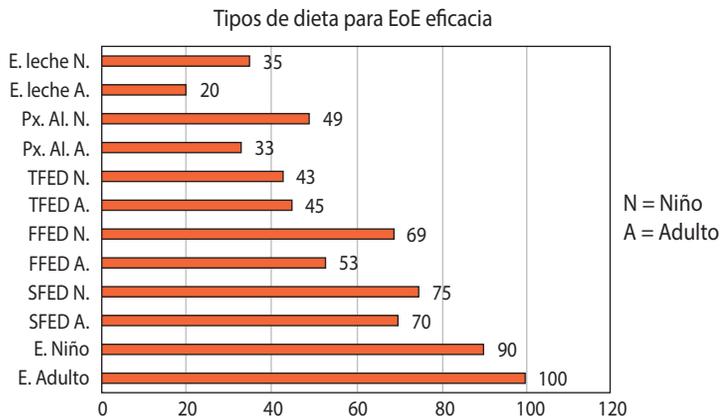


Figura 3: Comparación de eficacia entre los diferentes tipos de dieta para el tratamiento de la esofagitis eosinofílica.⁵³

E. Leche = dieta de eliminación de lácteos. Px Al = dieta de eliminación basada en pruebas de alergia. TFED = dieta de eliminación de dos alimentos. FFED = dieta de eliminación de 4 alimentos. SFED = dieta de eliminación de seis alimentos. E = elemental.

mejoría con este régimen se ha reportado hasta en 43%, aunque existe una amplia variabilidad según las fuentes. En un estudio realizado en 120 pacientes pediátricos con EoE sometidos a una dieta de seis a ocho semanas basada en resultados de pruebas de punción y parche, encontrando en 93% remisión completa de los síntomas, con recaída de 32.5% con la reintroducción de los alimentos.^{32,36} Mediante una detallada historia clínica alergológica, la realización de pruebas por alergólogos rigurosamente entrenados y considerando los alimentos alergénicos epidemiológicamente relevantes se podría identificar a los posibles culpables.³⁶

Dietas empíricas

Una tercera estrategia es la eliminación de los seis alimentos considerados como los más alergénicos: trigo, leche, huevo, soya, cacahuete/nueces y pescado/mariscos. Diversos autores han observado remisión histológica y sintomática hasta de 74%. Lucendo y colaboradores evaluaron el impacto de esta dieta a largo plazo encontrando remisión notable en los pacientes que la mantuvieron por dos a tres años; sin embargo, se debe considerar la amplia restricción, y la necesidad de numerosas endoscopias para monitorizar la enfermedad y guiar la reintroducción de los alimentos en forma individual.³⁷

La dieta de eliminación de cuatro alimentos: leche de vaca, trigo, huevo y soya/legumbres, y de dos alimentos: leche y trigo, confieren una remisión histológica hasta de 54% en adultos y 64% en pacientes pediátricos. En un estudio multicéntrico, utilizando una estrategia de dieta escalonada se logró una remisión histológica de 43, 60 y 79% con dietas de eliminación de dos, cuatro y seis alimentos respectivamente. Esta estrategia también permitió la disminución del uso de endoscopias en 20%.³⁶

La reintroducción progresiva propicia el reconocimiento del alérgeno desencadenante, en diferentes estudios se ha reportado: trigo 60%, leche 50%, soya 10%, nueces 10%, y huevo 5%.

La **Tabla 5** resume los pros y contras de cada tipo de estrategia de intervención dietética que debe establecerse de forma individualizada de acuerdo a las características del paciente y severidad del padecimiento en forma interdisciplinaria entre el especialista en alergia, gastroenterología y nutrición.

Tabla 5: Pros y contras de las diferentes intervenciones dietéticas en el manejo de esofagitis eosinofílica.³¹

Tipo de dieta	Definición	Pros	Contra
Elemental	Dieta basada exclusivamente en fórmula de aminoácidos	Hipoalergénica nutricionalmente aceptable, reduce los síntomas y la cuenta de eosinófilos	Sabor, útil sobre todo en edades tempranas, excluye todos los alimentos, impacto negativo en la calidad de vida. Puede requerir una sonda gástrica para su administración
Empírica	Dieta que elimina los principales alérgenos alimentarios en la dieta. (leche, huevo, trigo, soya, cacahuete, nuez, pescado, mariscos)	No se requieren pruebas de alergia, aplicable a un rango amplio de edades, reduce síntomas y cuenta con eosinófilos	Alguna evitación puede ser innecesaria, costosa e incompleta nutricionalmente
Dirigida	Dieta que elimina los alérgenos alimentarios con base en pruebas de punción y parche	Es la terapia más específica. Preserva la nutrición y variabilidad de la dieta Sensibilidad y especificidad establecida para orientar la reintroducción Reduce los síntomas y la cuenta de eosinófilos	La técnica y precisión diagnóstica puede ser variable La eliminación empírica de la leche mejora la respuesta notablemente Alguna evitación puede ser innecesaria (sensibilización o alergia)

Monitorización de la progresión de la enfermedad

No existe consenso para la definición de remisión o tratamiento exitoso, pero se ha propuesto el hallazgo de al menos 15 eosinófilos por campos de alta potencia (CPA) más la eliminación de los síntomas. Se sugiere agregar un alimento cada dos semanas de acuerdo con las recomendaciones de la [Figura 4](#).^{36,37} El seguimiento de los pacientes debe ser constante considerando la realización de endoscopias a intervalos regulares. No existe un consenso para la duración óptima de la terapia esteroidea o dietética ([Algoritmo 1](#)).³⁶

Gastritis y gastroenteritis eosinofílica

La gastritis (GE) y la gastroenteritis eosinofílica (EGE) se definen como una entidad clínica caracterizada por una densa infiltración de eosinófilos en las paredes estomacales. Se consideran la segunda gastropatía eosinofílica más frecuente después de la EoE, con una prevalencia estimada de 6.3 por 100,000 pacientes. Su prevalencia es mayor en el sexo femenino y disminuye con la edad, siendo más común en niños menores de cinco años.⁵

Reportes de series de pacientes en EE.UU. señalan la coexistencia de EoE en 10.6% de los pacientes con GE. Se ha mostrado una coexistencia de padecimientos alérgicos en 58.9% de los niños y 33.6% de los adultos, los más comúnmente asociados son alergia a medicamentos, rinitis, asma, sinusitis, dermatitis, alergia alimentaria, eccema y urticaria, de forma adicional se han descrito otros como enfermedad celíaca. Por lo anterior, se ha propuesto que dentro de su fisiopatogenia se encuentran mecanismos mediados por IgE y linfocitos Th2.⁵

Características clínicas

Las manifestaciones clínicas dependen de la localización y la profundidad de la afección del tejido gástrico. La GE se ha clasificado en tres variantes según la capa intestinal afectada: mucosa, muscular y subserosa, siendo la mucosa la más común ([Tabla 6](#)).⁵

Los síntomas más comunes tanto en niños como en adultos con GE son dolor abdominal (51.9%), dolor torácico o faríngeo (29.2%), náusea y vómito (25.2%), pirosis y reflujo (5.3%); mientras que en la EGE las manifestaciones predominantes son dolor abdominal, diarrea, náusea, vómito, e incluso datos de malabsorción y perforación

gastrointestinal. Los niños y adolescentes pueden presentar retraso en el crecimiento, talla baja y amenorrea.^{5,38,39}

Diagnóstico

El diagnóstico se establece con la presencia de síntomas gastrointestinales, características endoscópicas e histológicas con incremento de eosinófilos tisulares (de cinco a seis biopsias por sitio) y la ausencia de otras causas de eosinofilia gastrointestinal (Tabla 7 y Figura 5).⁴⁰

Dentro de los hallazgos radiológicos en la tomografía abdominal se puede observar engrosamiento de la pared intestinal, pólipos, úlceras, estenosis intestinal, ascitis, engrosamiento omental y linfadenopatía visceral.

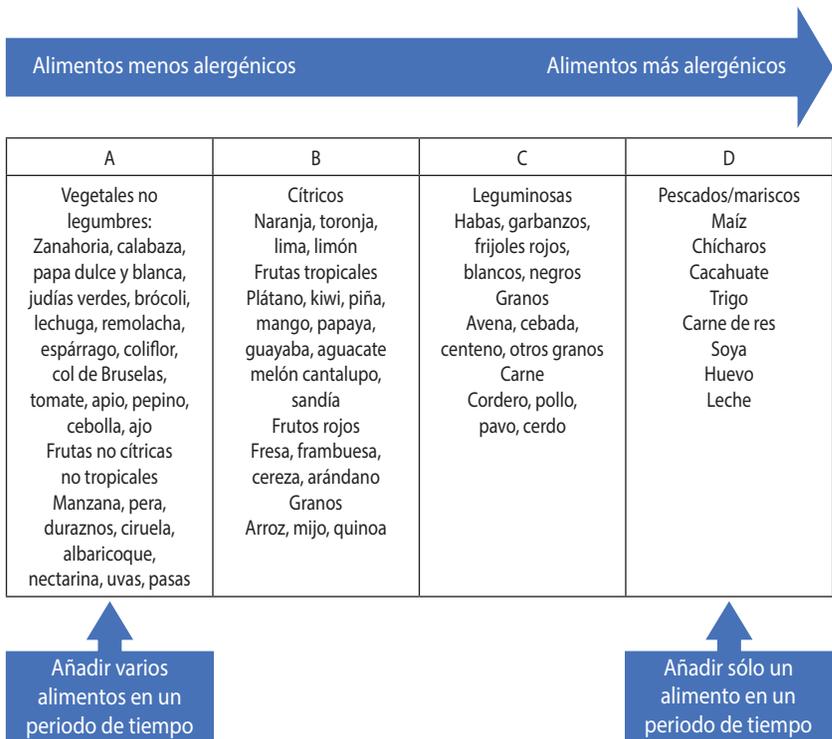
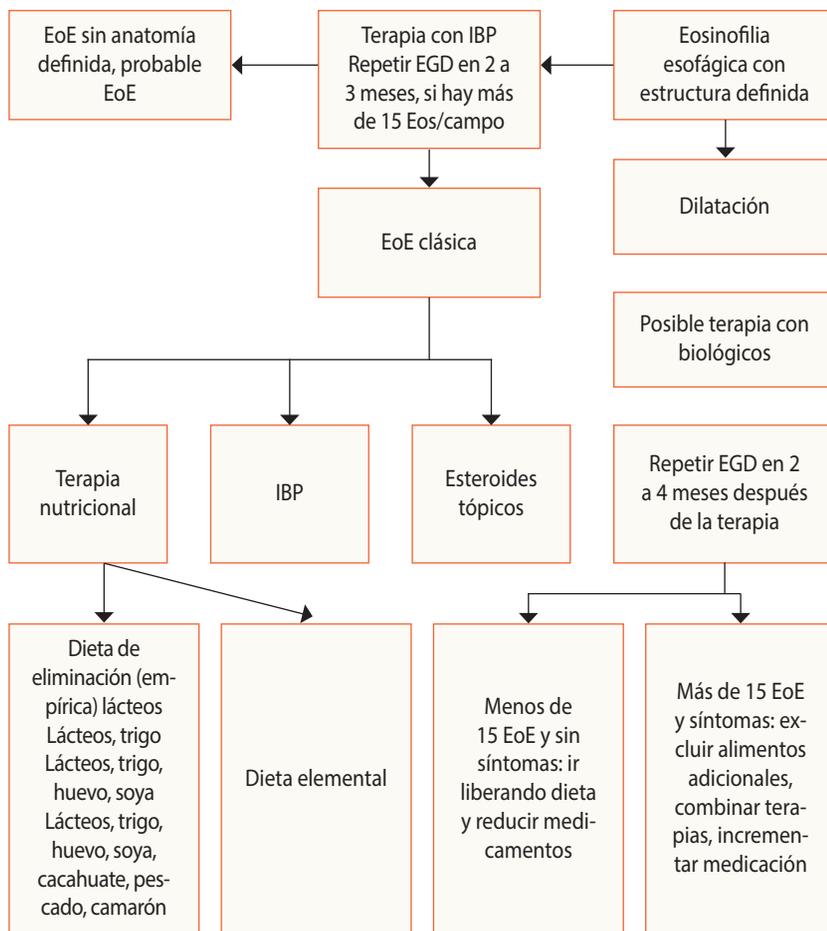


Figura 4: Guía de reintroducción empírica de alimentos alergénicos en gastropatías eosinofílicas.^{30,36}



Algoritmo 1: Abordaje diagnóstico y terapéutico de esofagitis eosinofílica.⁵³

En la **Tabla 8** se presentan otras causas a considerar en el diagnóstico diferencial.

Tratamiento

El tratamiento se resume en la **Tabla 9**, es importante tener en cuenta que en casos severos, complicados o refractarios al tra-

tamiento convencional, se instaurará terapia esteroidea, que ha mostrado remisión clínica en 50-90% de los pacientes.³⁹

Colitis eosinofílica

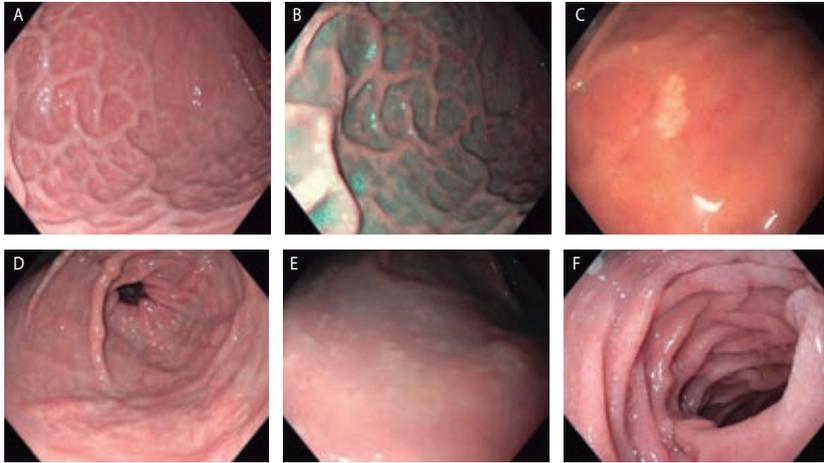
La colitis eosinofílica (CE) es una enfermedad inflamatoria rara, se caracteriza por la presencia de síntomas de disfunción, infiltrado eosinofílico primario mucoso que puede ser segmentario o difuso, y ausencia de causas secundarias de eosinofilia colónica. Parece ser

Tabla 6: Clasificación de Klein. Síntomas dependiendo de la localización y de capa gastrointestinal afectada.

Patrón mucoso 44-57,5%	Patrón muscular 12-30%	Patrón seroso 12,5-49%
Dolor abdominal Náusea y vómito Diarrea Sangrado rectal Anemia Enteropatía perdedora de proteína Malabsorción intestinal Pérdida de peso	Engrosamiento y obstrucción intestinal Invaginación Obstrucción del vaciamiento gástrico Ictericia obstructiva	Ascitis eosinofílica Perforación Peritonitis

Tabla 7: Características clínicas, endoscópicas e histopatológicas de la gastritis eosinofílica y gastroenteritis eosinofílica.³⁸

Categorías diagnósticas	Gastritis eosinofílica	Gastroenteritis eosinofílica
Hallazgos endoscópicos	Cambios inflamatorios: obstrucción pilórica. Subtipo nodular/ulcerativo	Aplanamiento de pliegues duodenales, edema, eritema, ulceración, estenosis intestinal
Criterios histopatológicos 5-6 biopsias por sitio	≥ 30 eos/CAP (al menos 5) ≥ 70 eos/CAP (al menos 3)	Duodeno ≥ 52 eos/CAP Íleo > 56 eos/CAP



- A) Nodularidad y eritema en parches en cuerpo gástrico con luz blanca
 B) Nodularidad y eritema en parches en cuerpo gástrico con imágenes de banda estrecha (NBI)
 C) Abscesos de eosinófilos en estómago
 D) Nodularidad y eritema en antro
 E) Cisura angular
 F) Duodeno distal

Figura 5: Hallazgos endoscópicos de la gastritis y gastroenteritis eosinofílica. Hallazgos endoscópicos: eritema 24%, ulceración 8%, nodularidad 8%, friabilidad de mucosa 6%.

Tabla 8: Diagnóstico diferencial gastritis eosinofílica y gastroenteritis eosinofílica.³⁹

Alergia alimentaria o medicamentosa
 Infecciones parasitarias: áscaris, toxocariasis, trichinosis, schistosomiasis, teniasis, anquilostomiasis, trichuriasis, strongyloidiasis
 Patologías oncológicas: leucemia, linfomas
 Enfermedad inflamatoria intestinal: Crohn, colitis ulcerativa crónica inespecífica
 Enfermedad crónica injerto contra huésped
 Enfermedades autoinmunes: granulomatosis eosinofílica, con poliangeitis o Sx. De Churg Strauss
 Síndrome hipereosinofílico (HES).

detonada por una combinación de predisposición genética y factores ambientales, se ha asociado con enfermedades alérgicas respiratorias, cutáneas y digestivas.⁶ Esta patología se considera la menos frecuente de estos desórdenes, aunque en las últimas dos décadas se ha mostrado un incremento en el número de casos, probablemente en relación con mayor reconocimiento. En los pacientes con infil-

Tabla 9: Tratamiento farmacológico en gastritis y gastroenteritis eosinofílicas.

Tratamiento	Indicaciones del tratamiento
Prednisona	Inducción a la remisión: 20-40 mg/día o 0.5-1 mg/kg por 2 semanas Mantenimiento: dependientes de esteroides: 5-10 mg/día
Montelukast	Agente ahorrador de esteroides: 5-10 mg/día
Cromoglicato de sodio	Adultos: 100-300 mg cada 6 horas diariamente por 10 semanas a 1 año
Ketotifeno	2-4 mg/día, tratamiento anecdótico por 20 años ³¹
Inhibidor de bomba de protones	20-60 mg/día dependiendo de los IBP utilizados
Azatioprina	2-2.25 mg/día
Mepolizumab	0.55, 2.5 o 10 mg/kg/día, por 12 meses
Omalizumab	375 mg cada 2 semanas para un total de 8 dosis
Reslizumab	1, 2, 3 mg/kg/d por 4 meses
Dupilumab	600 mg como dosis inicial, posteriormente 300 mg por 12 semanas
Infliximab/adalimumab	5 mg/kg, 3 dosis por 8 semanas

Otras opciones de tratamiento: tosilato de suplatast, inmunoglobulina intravenosa, interferón alfa, antagonista CRTh2, anti-TSLP, inmunoterapia subcutánea.

IBP = inhibidores de la bomba de protones.

trado que no cursan con sintomatología, se debe considerar la colitis primaria eosinofílica.^{6,7,39-41}

Características clínicas

La CE muestra un perfil clínico variable e inespecífico, el dolor abdominal es el síntoma más frecuente seguido de diarrea crónica intermitente, los niños pequeños pueden presentar diarrea sangui-nolenta autolimitada. Otros síntomas incluyen náuseas, vómito, san-grado gastrointestinal, obstrucción intestinal, malabsorción, pérdida de peso o ascitis. Las manifestaciones clínicas van en relación con la capa intestinal afectada (Tabla 10).^{41,42}

Diagnóstico

Por su etiología podemos encontrar la forma primaria que se asocia a procesos alérgicos mediados o no por IgE. Estos últimos compren-den un proceso inflamatorio del colon e infiltración eosinofílica tisular segmentaria o difusa en respuesta a proteínas alimentarias u otras condiciones atópicas.^{43,44}

La forma secundaria es condicionada por otras causas como parasitosis, síndromes hipereosinofílicos, neoplasias, discrasias sanguíneas, enfermedades autoinmunes, fármacos como carbama-zepina, rifampicina, antiinflamatorios no esteroideos (AINE), etc. En

Tabla 10: Presentaciones clínicas posibles de colitis eosinofílica.^{5,41}

- Historia de alergia o atopía
- Dolor abdominal
- Pérdida de peso
- Afección mucosa:
 - Diarrea – más común
 - Malabsorción
 - Eosinofilia periférica
 - Ascitis eosinofílica
 - Enteropatía perdedora de proteínas
- Afección transmural:
 - Obstrucción intestinal-vólvulos, invaginación intestinal
 - Engrosamiento del colon
 - Perforación del colon

adolescentes y adultos jóvenes se ha reconocido el curso de otras patologías del tracto gastrointestinal como la enfermedad inflamatoria intestinal, por lo que debe descartarse.^{42,44}

En la biometría hemática puede existir elevación de la IgE sérica en 75%, y eosinofilia periférica hasta en 70-80% de los casos con una cuenta de eosinófilos total mayor de 500/mm³. Las pruebas cutáneas o la IgE específica para aeroalérgenos y alimentos pueden ser útiles para reconocer el factor causal.^{43,45}

La tomografía abdominal contrastada es útil para identificar nodularidad y engrosamiento de la pared del colon normalmente circunferencial y localizado desde el colon ascendente hasta el descendente, llamado "signo del halo" debido a la estratificación de la pared intestinal y "signo de la pata de araña" en colon ascendente y transverso por el reforzamiento de los senos de la mucosa en el corte longitudinal (Figura 6).^{42,44}

El diagnóstico endoscópico requiere correlación con el estudio histopatológico, ya que en 74% de los pacientes la colonoscopia se reporta normal; 26% puede presentar hiperplasia nodular linfoide y con menos frecuencia edema, erosiones, pólipos o sangrado de la mucosa.⁴⁶ Los hallazgos colonoscópicos en adolescentes y adultos se describen en la Tabla 11.⁴⁷

Dentro de los hallazgos histológicos se puede observar incremento de la densidad de eosinófilos incluyendo criptitis, abscesos crípticos, anormalidades en la arquitectura críptica, aumento de eosinófilos intraepiteliales en la muscularis mucosa y la submucosa.^{1,42,44,48} Existen diferentes propuestas en cuanto al número de eosinófilos para realizar el diagnóstico, algunos autores sugieren un mínimo de 60 eosinófilos por campos de alta potencia (eos/CAP). Diaz del Arco

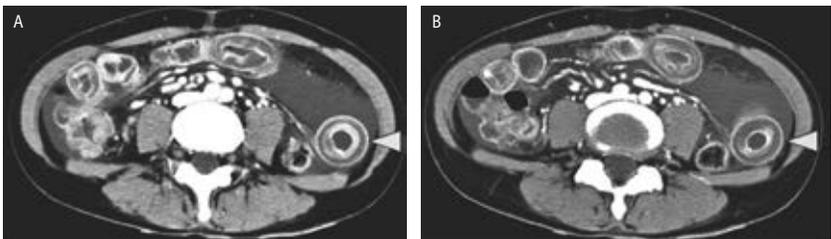
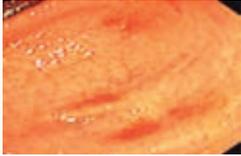
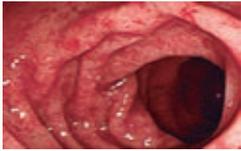
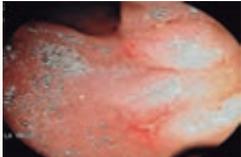
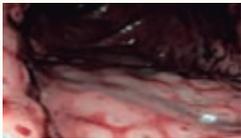


Figura 6: Signo de la pata de araña, araneid-limb-like.
Tomada de: Giudici, et al.⁴²

Tabla 11: Hallazgos colonoscópicos en colitis eosinofílica.^{45,47}

Lesiones macroscópicas en colonoscopia	Imagen	n
Eritema y pérdida del patrón vascular		88% de los casos
Edema e inflamación, lesiones purpúricas eritematosas, friabilidad de la mucosa		50% de los casos
Placas inflamatorias, eritema, edema y ulceraciones superficiales		Erosiones 63% y ulceraciones 50% casos
Hiperplasia nodular linfoide, la cual puede ser en parches, nodularidad confluyente o con pancolitis		26% de los casos

Adaptada de: Macaigne G.⁴⁷

y colaboradores mencionan 40 eos/CAP como número máximo con sensibilidad de 60% y especificidad de 50%.⁴²

Diagnóstico diferencial

Para poder llegar al diagnóstico de colitis eosinofílica es importante descartar la presencia de otras enfermedades que cursan con eosino-

filia en colon tales como ingesta de medicamentos (antiplaquetarios, clopidogrel, aspirina, ticlopidina, ibuprofeno, naproxeno, rifampicina, carbamazepina, tacrolimus, sales de oro), enfermedades parasitarias (ascaris toxocariasis, triquinosis, schistosomiasis, teniasis, anquilostomiasis, trichuriasis, estrongiloidiasis), malignidad (leucemia y linfoma), enfermedad inflamatoria intestinal (colitis ulcerosa crónica inespecífica [CUCI] y Crohn), enfermedades autoinmunes (granulomatosis eosinofílica con poliangeitis) y síndrome hipereosinofílico.^{42-44,49}

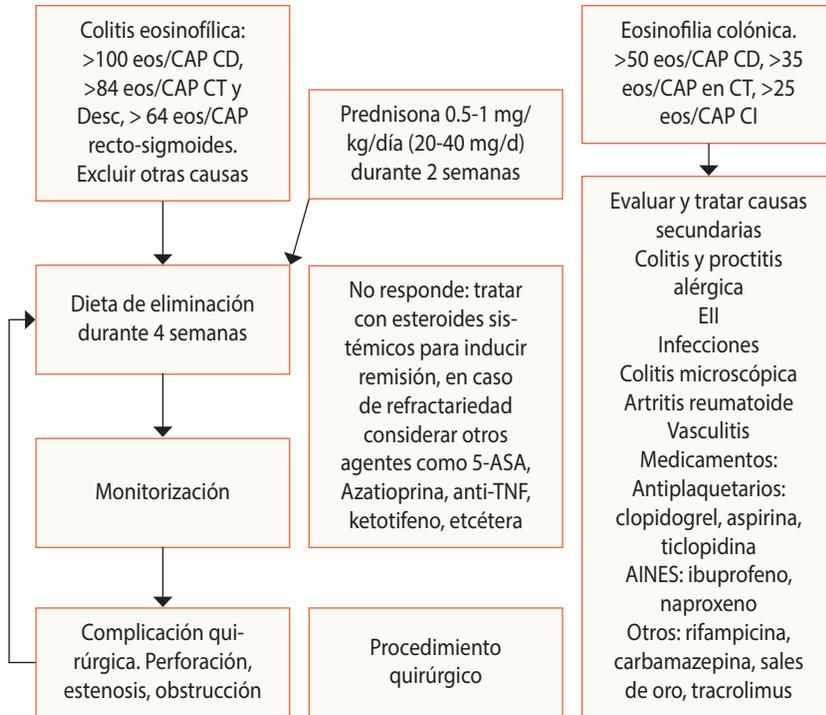
Tratamiento

La primera opción de tratamiento no farmacológico es la dieta elemental y de eliminación de cuatro o seis alimentos, evitando así la ingesta de los antígenos disparadores del proceso inflamatorio con una mejor respuesta en niños.

La terapia farmacológica de primera línea son los corticosteroides orales al menos durante dos a cuatro semanas con disminución progresiva de la dosis, aunque puede requerirse un tratamiento más prolongado para el que se ha propuesto el uso de budesonide que por su mala absorción oral muestra menos efectos que los esteroides convencionales.^{50,51} Otros tratamientos en caso de refractariedad o dependencia de esteroides incluyen 5-aminosalicilato (5-ASA), azatio-

Tabla 12: Medidas terapéuticas en la colitis eosinofílica.

Manejo dietético Primera línea de tratamiento	<ul style="list-style-type: none"> • Elemental • Dietas de eliminación guiadas por pruebas cutáneas • Dietas de eliminación empíricas de 6 o 4 alimentos
Medicamento	Dosis
Esteroides Primera línea farmacológica	
Metilprednisolona	1-2 mg/kg/d (máx. 40-60 mg/d)
Prednisona	20-40 mg/d o 0.5-1 mg/kg/d
Budesonide	Inducción: 9 mg/d Mantenimiento: 6 mg/d y después 3 mg/d
Ahorradores de esteroides, casos refractarios: 5-ASA, ketotifeno, azatioprina, montelukast, mesalazina, anti-IL-5, anti-TNF.	



Algoritmo 2: Diagnóstico y tratamiento de CE.

CD = colon descendente. CT = colon transverso. CAP = campo de alta potencia. EII = enfermedad inflamatoria intestinal. AINES = antiinflamatorios no esteroideos.

prina, montelukast, mesalazina, estabilizadores de mastocitos como el ketotifeno, terapia biológica anti-IL-5, anti-TNF, anti-CCR3 y el trasplante de microbiota fecal (Tabla 12).^{6,43,49} En las causas secundarias es esencial retirar el desencadenante (Algoritmo 2).

Terapia biológica de las EGIDs

Como alternativa al tratamiento convencional en las EGIDs, se han propuesto las terapias biológicas dirigidas contra la respuesta Th2, los eosinófilos y los mastocitos.

Dupilumab es un anticuerpo monoclonal anti-IL-4Rα que se ha utilizado de manera exitosa para el tratamiento de EoE a partir de los

12 años; en diversos estudios se evidencia la resolución sintomática e histológica de la patología. Cuenta con la aprobación de la FDA (Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos). La dosis recomendada es de 300 mg semanales por vía subcutánea. Cendakimab, anti-IL-13 ha mostrado también eficacia en el tratamiento de esta enfermedad. Otros biológicos en estudio como mepolizumab y reslizumab (anti-IL-5), benralizumab (anti-IL-5R α) liletelimab (anti-SIGLEC8) han mostrado disminución en la infiltración de eosinófilos, mas no mejoría clínica. Se encuentran en estudio.^{33,52}

En la EG y EGE la terapia con benralizumab y liletelimab (anti-SIGLEC 8) han mostrado mejoría clínica e histológica.⁵²

Los biológicos en EoE pueden ser una terapia prometedora, pero aún se requieren estudios clínicos en niños para determinar su utilidad.³³

Bibliografía

1. Koutri E, Papadopoulou A. Eosinophilic gastrointestinal diseases in childhood. *Ann Nutr Metab.* 2018;73Suppl 4:18-28. Available in: <http://dx.doi.org/10.1159/000493668>
2. O'Shea KM, Aceves SS, Dellon ES, Gupta SK, Spergel JM, Furuta GT, Rothenberg ME. Pathophysiology of eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology.* 2018;154(2):333-345.
3. Riggioni BV, Gómez HC, Alfaro HJC. Esófagitis eosinofílica: historia natural, diagnóstico y tratamiento. *Rev Méd Sinerg.* 2023;5(8):e552.
4. Simon D, Cianferoni A, Spergel JM, Aceves S, Holbreich M, Venter C, et al. Eosinophilic esophagitis is characterized by a non-IgE-mediated food hypersensitivity. *Allergy.* 2016;71:611-620.
5. Chen PH, Anderson L, Zhang K, Weiss GA. Eosinophilic gastritis/gastroenteritis. *Curr Gastroenterol Rep.* 2021;23(8):13. Available in: <http://dx.doi.org/10.1007/s11894-021-00809-2>
6. Impellizzeri G, Marasco G, Eusebi LH, Salfi N, Bazzoli F, Zagari RM. Eosinophilic colitis: a clinical review. *Dig Liver Dis.* 2019;51(6):769-773. Available in: <http://dx.doi.org/10.1016/j.dld.2019.04.011>
7. Alfadda AA, Storr MA, Shaffer EA. Eosinophilic colitis: an update on pathophysiology and treatment. *Br Med Bull.* 2011;100(1):59-72. Available in: <http://dx.doi.org/10.1093/bmb/ldr045>
8. Prieto RG, Prieto JE. Eosinophilic colitis: a seldom suspected diagnosis. *Rev Col Gastroenterol.* 2020;35(1):87-91. doi: <https://doi.org/10.22516/25007440.376>
9. Jensen ET, Dellon ES. Environmental factors and eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;142(1):32-40. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.04.015>
10. Molina-Infante J, Lucendo AJ. Dietary therapy for eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;142(1):41-47. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.02.028>
11. Gómez-Aldana A, Jaramillo-Santos M, Delgado A, Jaramillo C, Lúquez-Mindiola A. Eosinophilic esophagitis: Current concepts in diagnosis and treatment. *World J Gastroenterol.* 2019;25(32):4598-4613. Available in: <https://doi.org/10.3748/wjg.v25.i32.4598>

12. Rochman M, Azouz NP, Rothenberg ME. Epithelial origin of eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;142(1):10-23. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.05.008>
13. Spergel J, Aceves SS. Allergic components of eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;142(1):1-8. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.05.001>
14. Yousef E, Korotkaya Y, Simpson AB. Eosinophilic esophagitis in children: updates and practical aspects of management for allergists in a non-tertiary care private practice setup. *Allergy Asthma Proc.* 2022;43(1):5-11.
15. Muir A, Falk GW. Eosinophilic esophagitis: a review. *JAMA.* 2021 Oct 5;326(13):1310-1318.
16. Kim HP, Vance RB, Shaheen NJ, Dellon ES. The prevalence and diagnostic utility of endoscopic features of eosinophilic esophagitis: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2012;10(9):988-96.e5.
17. Nguyen N, Kramer RE, Menard-Katcher C. Endoscopy in pediatric eosinophilic esophagitis. *Front Pediatr.* 2021;9:713027. doi: 10.3389/fped.2021.713027.
18. Dellon ES. Optimizing the endoscopic examination in eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2021;19(12):2489-2492.e1. doi: 10.1016/j.cgh.2021.07.011.
19. Yantiss RK, Odze RD. Optimal approach to obtaining mucosal biopsies for assessment of inflammatory disorders of the gastrointestinal tract. *Am J Gastroenterol.* 2009;104(3):774-783. doi: 10.1038/ajg.2008.108.
20. Furuta GT, Liacouras CA, Collins MH, et al. Eosinophilic esophagitis in children and adults: a systematic review and consensus recommendations for diagnosis and treatment. *Gastroenterology.* 2007;133(4):1342-1363. doi: 10.1053/j.gastro.2007.08.017.
21. Farre R, Blondeau K, Clement D, et al. Evaluation of oesophageal mucosa integrity by the intraluminal impedance technique. *Gut* 2011;60:885-892. doi:10.1136/gut.2010.233049.
22. Gentile N, Katzka D, RaviK, et al. Oesophageal narrowing is common and frequently underappreciated at endoscopy in patients with oesophageal eosinophilia. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014;40:1333-1340.
23. Katzka DA. Eosinophilic esophagitis. *Ann Intern Med.* 2020;172(9):ITC65-ITC80.
24. Al-Hussaini A, AboZeid A, Hai A. How does esophagus look on barium esophagram in pediatric eosinophilic esophagitis? *Abdom Radiol (NY).* 2016;41(8):1466-1473. doi: 10.1007/s00261-016-0712-0.
25. Barrett C, Choksi Y, Vaezi MF. Mucosal impedance: a new approach to diagnosing gastroesophageal reflux disease and eosinophilic esophagitis. *Curr Gastroenterol Rep.* 2018;20:33. doi: 10.1007/s11894-018-0639-4.
26. Krarup AL, Villadsen GE, Mejgaard E, et al. Acid hypersensitivity in patients with eosinophilic oesophagitis. *Scand J Gastroenterol.* 2010;45:273-281. doi: 10.3109/00365520903469931.
27. Donnan EN, Pandolfino JE. EndoFLIP in the Esophagus: assessing sphincter function, wall stiffness, and motility to guide treatment. *Gastroenterol Clin North Am.* 2020;49(3):427-435. doi: 10.1016/j.gtc.2020.04.002.
28. McGowan EC, Aceves SS. Noninvasive tests for eosinophilic esophagitis: ready for use? *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2022;129(1):27-34. doi: 10.1016/j.anai.2021.10.025.
29. Clayton F. IgG4 is closely associated with eosinophilic esophagitis. *Ann Esophagus.* 2018;1:15-15. Available in: <http://dx.doi.org/10.21037/aoe.2018.09.05>

30. Clayton F, Fang JC, Gleich GJ, et al. Eosinophilic esophagitis in adults is associated with IgG4 and not mediated by IgE. *Gastroenterology*. 2014;147(3):602-609. Available in: <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2014.05.036>
31. Dilollo J, Rodríguez-López EM, Wilkey L, Martin EK, Spergel JM, Hill DA. Peripheral markers of allergen-specific immune activation predict clinical allergy in eosinophilic esophagitis. *Allergy*. 2021;76(11):3470-78. Available in: <http://dx.doi.org/10.1111/all.14854>
32. Greenhawt M, Aceves SS, Spergel JM, Rothenberg ME. The management of eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2013;1(4):332-40; quiz 341-2.
33. Tenero L, Arturi E, Piazza, Piacentini. Anti IL5 in pediatric allergic diseases. *Pediatr Allergy Immunol*. 2020;31(Suppl. 26): 17-19.
34. Biedermann L, Straumann A, Greuter T, Schreiner P. Eosinophilic esophagitis-established facts and new horizons. *Semin Immunopathol*. 2021;43:319-335. Available in: <https://doi.org/10.1007/s00281-021-00855-y>
35. Lucendo AJ, Arias Á, Molina-Infante J. Efficacy of proton pump inhibitor drugs for inducing clinical and histologic remission in patients with symptomatic esophageal eosinophilia: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016;14(1):13-22.
36. Steinbach EC, Hernandez M, Dellon ES. Eosinophilic esophagitis and the eosinophilic gastrointestinal diseases: Approach to diagnosis and management. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6(5):1483-1495. Available in: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaip.2018.06.012>
37. Lucendo AJ, Molina-Infante J. Dietary therapy for eosinophilic esophagitis: chances and limitations in the clinical practice. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2020;14(10):941-952. Available in: <http://dx.doi.org/10.1080/17474124.2020.1791084>
38. Talley NJ, Shorter RG, Phillips SF, Zinsmeister AR. Eosinophilic gastroenteritis: a clinicopathological study of patients with disease of the mucosa, muscle layer, and subserosal tissues. *Gut*. 1990; 31(1): 54-58.
39. Uppal V, Kreiger P, Kutsch E. Eosinophilic gastroenteritis and colitis: a comprehensive review. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2016;50(2):175-188.
40. Pesek RD, Reed CC, Collins MH, et al. Association between endoscopic and histologic findings in a multicenter retrospective cohort of patients with non-esophageal eosinophilic gastrointestinal disorders. *Dig Dis Sci*. 2020;65(7):2024-2035. Available in: <https://doi.org/10.1007/s10620-019-05961-4>
41. Alfadda AA, Storr MA, Shaffer EA. Eosinophilic colitis: epidemiology, clinical features, and current management. *Therap Adv Gastroenterol*. 2011;4(5):301-309. doi: 10.1177/1756283X10392443.
42. Giudici G, Ribaldone DG, Astegiano M, Saracco GM, Pellicano R. Eosinophilic colitis: clinical review and 2020 update. *Minerva Gastroenterol Dietol*. 2020;66(2):157-163.
43. Licari A, Votto M, D'Auria E, Castagnoli R, Caimmi SME, Marseglia GL. Eosinophilic gastrointestinal diseases in children: a practical review. *Curr Pediatr Rev*. 2020;16(2):106-114.
44. Huang X, Liao X, Xiao Z, Huang Z. Halo sign and araneid limb-like sign in eosinophilic enteritis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5(10):954.
45. Pesek RD, Greuter T, Lopez-Nunez O, Bernieh A, Straumann A, Collins MH. Clinicopathologic correlations in eosinophilic gastrointestinal disorders. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9(9):3258-3266.

46. Raffaele A, Vatta F, Votto M, et al. Eosinophilic colitis in children: a new and elusive enemy? *Pediatr Surg Int.* 2021;37(4):485-490. Available in: <https://doi.org/10.1007/s00383-020-04832-8>
47. Macaigne G. Eosinophilic colitis in adults. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology.* 2020;44(5):630-637. doi: 10.1016/j.clinre.2020.02.019.
48. Collins MH, Capocelli K, Yang GY. Eosinophilic Gastrointestinal Disorders Pathology. *Front Med (Lausanne).* 2018;4:261. Available in: <https://doi.org/10.3389/fmed.2017.00261>
49. Walker MM, Potter MD, Talley NJ. Eosinophilic colitis and colonic eosinophilia. *Curr Opin Gastroenterol.* 2019;35(1):42-50.
50. Egritas Gurkan O, Ozturk H, Karagol HIE, et al. Primary eosinophilic gastrointestinal diseases beyond eosinophilic esophagitis in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2021;72(2):294-299. Available in: <https://doi.org/10.1097/mpg.0000000000002925>
51. Sugnanam KK, Collins JT, Smith PK, Connor F, Lewindon P, Cleghorn G, Withers G. Dichotomy of food and inhalant allergen sensitization in eosinophilic esophagitis. *Allergy.* 2007;62(11):1257-1260.
52. Dellon ES, Spergel JM. Biologics in eosinophilic gastrointestinal diseases. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2023;130(1):21-27. doi: 10.1016/j.anai.2022.06.015.
53. Spergel JM, Brown-Whitehorn TA, Muir A, Liacouras CA. Medical algorithm: Diagnosis and treatment of eosinophilic esophagitis in children. *Allergy.* 2020;75(6):1522-1524. Available in: <https://doi.org/10.1111/all.14188>.

Autoevaluación

1. Enfermedad caracterizada por dificultad para alimentarse, náuseas, vómitos, rechazo a alimentos y disfunción gastroesofágica
 - a) Enterocolitis inducida por proteínas alimentarias
 - b) Esofagitis eosinofílica
 - c) Colitis eosinofílica
 - d) Gastroenteritis eosinofílica
2. El diagnóstico de la esofagitis eosinofílica se basa en el hallazgo en al menos:
 - a) ≥ 115 eo/CAP
 - b) ≥ 60 eo/CAP
 - c) ≥ 15 eo/CAP
 - d) < 10 eo/CAP
3. ¿Cuál es la capa intestinal más afectada en la gastritis eosinofílica?
 - a) Mucosa
 - b) Muscular
 - c) Serosa
 - d) Subserosa
4. ¿Cuál es el síntoma más frecuente en la colitis eosinofílica?
 - a) Diarrea
 - b) Falla de medro
 - c) Ascitis
 - d) Dolor abdominal
5. Anticuerpo monoclonal anti-IL-4R α autorizado por la FDA para el tratamiento de la esofagitis eosinofílica.
 - a) Dupilumab
 - b) Omalizumab
 - c) Mepolizumab
 - d) Tralokilumab

www.medigraphic.org.mx

Enteropatía, enterocolitis, proctocolitis inducida por proteínas alimentarias y cólico infantil

Paola de Baro Álvarez,
Rodolfo Muriel Vizcaíno

Mensajes clave

- Las alergias alimentarias no mediadas por IgE como la proctocolitis alérgica inducida por proteínas alimentarias, la enteropatía inducida por proteínas alimentarias y el síndrome de enterocolitis inducida por proteínas alimentarias se presentan de forma tardía desde cuatro hasta 72 horas después de la ingesta del alimento desencadenante.
- Se caracterizan por infiltración de células T específicas y una disregulación del ambiente local de citocinas, por lo que no se pueden diagnosticar en la mayoría de los casos por la presencia de IgE específica in vivo o in vitro.
- En la proctocolitis alérgica inducida por proteínas alimentarias (FPIAP) los pacientes tienen buen estado general y una ganancia ponderal adecuada, la mayoría son alimentados con seno materno exclusivo.

Introducción

Dentro del espectro de las alergias alimentarias no mediadas por IgE (AA-no-IgE) encontramos diversas patologías como la proctocolitis alérgica inducida por proteínas alimentarias (FPIAP), la enteropatía inducida por proteínas alimentarias (FPE) y el síndrome de enterocolitis inducida por proteínas alimentarias (FPIES). Éstas se caracterizan por manifestaciones tardías desde una hora, como es el caso de los vómitos en FPIES, hasta 72 horas después de la ingesta del alimento. Los síntomas son principalmente gastrointestinales y la expresión depende del sitio gastrointestinal afectado (Figura 1).¹

La FPIAP se caracteriza por la afeción de la parte distal del colon, se presenta generalmente en pacientes menores de seis meses que lucen sanos, pero tienen evacuaciones con moco y sangre.² La FPE afecta el intestino delgado produciendo diarrea con malabsorción

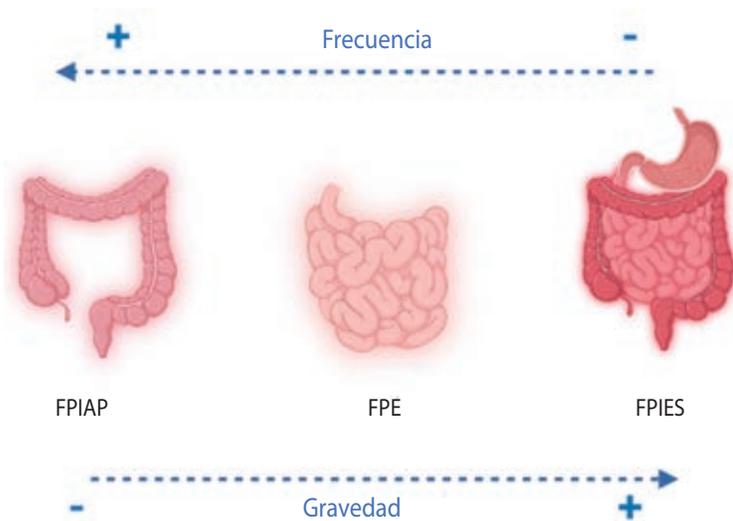


Figura 1: Órganos afectados en las patologías alérgicas no mediadas por IgE. FPIAP y FPE afectan el colon y el intestino delgado, respectivamente, mientras que FPIES afecta todo el tracto gastrointestinal.

Modificada de: Labrosse R, et al.¹

FPIAP = proctocolitis alérgica inducida por proteínas alimentarias. FPE = enteropatía inducida por proteínas alimentarias. FPIES = síndrome de enterocolitis inducida por proteínas alimentarias.

y en ocasiones falla de medro en niños generalmente menores de nueve meses. El FPIES afecta todo el tracto gastrointestinal, por lo que sus síntomas son más graves y diversos, el grupo etario más afectado abarca desde recién nacidos hasta los 12 meses de vida, su presentación puede ser aguda o crónica.¹

Fisiopatología

En general se considera a este grupo de alergias alimentarias como no mediadas por IgE (véase capítulo 4). El mecanismo preciso por el cual se producen aún no se ha descrito; sin embargo, la mayoría de los estudios muestran la participación de células T específicas que responden a las proteínas de los alimentos causantes. Estas células T específicas infiltran la pared del intestino según la zona afectada, produciendo una respuesta en la que predominan citocinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), con una disminución de las reguladoras como factor de crecimiento transformante beta (TGF- β).¹

Algunos estudios han mostrado que el TNF- α afecta las uniones estrechas entre las células del epitelio intestinal, alterando su función de barrera. Este mecanismo se ha sugerido concretamente como parte de la patogénesis en la FPIAP.²

La sensibilización a antígenos alimentarios tiene un rol clave en el desarrollo de las alergias alimentarias, como es el caso también de las no mediadas por IgE. Una de las razones por las cuales se manifiestan alergias como la FPIAP es la falla de la tolerancia a las proteínas de los alimentos. Algunos autores han sugerido que una disregulación del sistema inmunológico innato derivado de alteraciones en la microbiota intestinal disminuye la producción de células Th3 y su función inmunorreguladora.² Los pacientes con FPIAP presentan un denso infiltrado eosinofílico característico en la mucosa rectosigmoidea, aún se desconoce por qué en estos pacientes, muchos de ellos alimentados con leche materna, la inflamación se limita a la parte distal del colon, una teoría es que las inmunoglobulinas secretadas en la leche materna se unen a las proteínas de los alimentos y al llegar al colon las enzimas locales liberan las proteínas recuperando su capacidad alergénica. Se ha reconocido que el uso de antiácidos aumenta el potencial alergénico de las proteínas de los alimentos al prevenir su digestión; incrementando el riesgo de presentar FPIAP.

En FPIES principalmente existe la participación de varios actores de la respuesta inmunológica innata como neutrófilos, eosinófilos,

linfocitos citotóxicos naturales y monocitos, además de células T específicas y la característica disregulación de las citocinas inflamatorias y reguladoras con aumento de TNF- α y disminución de TGF- β .³ Esta inflamación se traduce en un aumento de la permeabilidad, favoreciendo el paso de líquido hacia la luz intestinal.⁴ Se ha descrito que un porcentaje (5-30%) de paciente con FPIES y alergia a la leche de vaca puede presentar IgE específica para sus proteínas.¹ La participación de mecanismos neuroinmunes se sugieren debido a la mejoría de síntomas como vómito, dolor abdominal y letargia con el uso de ondansetrón y sus efectos en el sistema nervioso central.^{5,6}

En la FPE se ha observado un infiltrado de células T específicas a las proteínas de los alimentos, principalmente células T CD8+, lo que produce un daño estructural en la mucosa del yeyuno, causando malabsorción, y CD4+ alergenos específicos que expresan citocinas Th2 (> 25/100 cel. epiteliales) (Figura 2).⁶

Características clínicas

De estas tres enfermedades alérgicas tardías, la más común y menos grave es la FPIAP, su prevalencia se estima en 0.16% de los lactantes sanos (uno de cada 1,000), y en 64% de los lactantes con sangre en las evacuaciones.² La FPIAP por lo general se presenta dentro de los dos primeros meses de vida en pacientes con buena apariencia y ganancia ponderal adecuada, la manifestación clínica más frecuente es la presencia de evacuaciones con moco y/o sangre, incluso diarreas, que pueden disminuir en consistencia. Se han descrito otros síntomas como cólicos y peristalsis aumentada. Los alimentos más comúnmente implicados son la leche de vaca y la soya, aunque más de 50% de los pacientes que inician con esta patología son alimentados con leche materna exclusiva, éstos suelen iniciar con síntomas de forma más tardía en comparación con los que son alimentados con fórmula láctea, además de que los cambios histológicos suelen ser más leves.^{1,2} La FPIAP rara vez se acompaña de anemia secundaria a la pérdida de sangre por las evacuaciones.⁷ Después del cambio de fórmula o la eliminación del alimento desencadenante de la dieta del paciente o de la madre los síntomas disminuyen gradualmente y suelen desaparecer de 72 a 96 horas.^{3,5}

En la FPE los pacientes presentan diarrea prolongada, vómitos, datos de malabsorción, esteatorrea, falla de medro, y en ocasiones anemia ferropénica, hipoproteinemia e intolerancia a los carbohi-

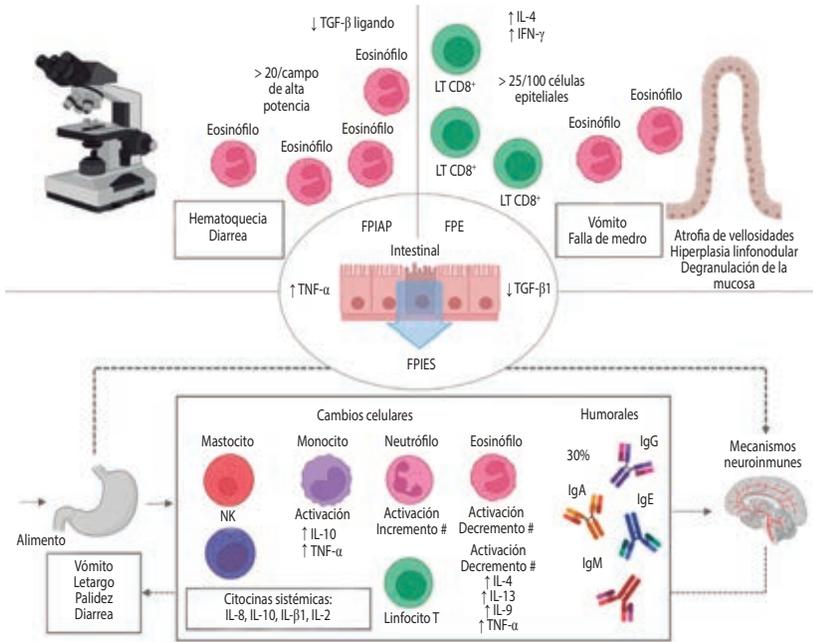


Figura 2: Fisiopatología. Estas tres patologías comparten el mismo mecanismo intestinal caracterizado por sobreexpresión de TNF- α , y disminución de la actividad del receptor TGF- β 1, lo que altera la integridad del epitelio intestinal. En FPIES existe además una combinación de mecanismos celulares que involucran mastocitos, natural killers, monocitos, neutrófilos, eosinófilos, linfocitos T e interleucinas como: IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-8, IL-9, IL-10, IL1-3, TNF- α ; mecanismos humorales (IgA, IgE, IgG, IgM) y mecanismos neuroinmunes. FPIAP presenta > 20 eosinófilos/campo de alta frecuencia. FPE presenta > 25 linfocitos/100 células epiteliales, atrofia de vellosidades, hiperplasia linfonodular, degranulación de la mucosa y aumento de IFN- γ e IL4. FPE = enteropatía inducida por proteínas alimentarias. FPIAP = proctocolitis alérgica inducida por proteínas alimentarias. FPIES = síndrome de enterocolitis inducida por proteínas alimentarias.

dratos debido al daño en la mucosa intestinal. Los síntomas generalmente se manifiestan con relación a la introducción de la leche de vaca o derivados en niños menores de nueve meses, incluso desde las primeras semanas de vida. Este alimento se ha reportado como el principal desencadenante, en algunos ensayos clínicos incluso en

100% de los sujetos de estudio. Otros alimentos asociados son soya, trigo, maíz y huevo.¹

En FPIES el grupo etario más afectado abarca desde recién nacidos hasta los 12 meses de vida, su presentación puede ser aguda o crónica, los alimentos que con más frecuencia están asociados son leche de vaca, soya y alimentos sólidos como arroz, aves de corral, pescado, frutas y vegetales. Puede haber alergia a dos o más alimentos.¹

En el FPIES agudo el síntoma característico es el vómito, que se presenta en promedio a las dos horas de la ingesta del alimento desencadenante. Se acompaña de diarrea en 25-50% de los casos, iniciando de cinco a 10 horas después del consumo. Otros síntomas comunes son letargia (65-100%) y palidez (30-90%), incluso en 15% de los casos se puede presentar un cuadro grave con choque hipovolémico. Estos pacientes con frecuencia evidencian leucocitosis con neutrofilia y bandemia, y en ocasiones acidosis metabólica y metahe-moglobinemia (Tabla 1).^{4,5}

En el FPIES crónico los pacientes presentan diarrea crónica, en algunos casos con moco y/o sangre, vómitos intermitentes que pueden ser progresivos, distensión abdominal, falla de medro o escasa ganancia ponderal. En 15-45% de los casos los síntomas pueden aumentar gradualmente llevando al paciente a la deshidratación y choque. Dentro de los hallazgos laboratoriales se encuentran anemia, hipoalbuminemia, neutrofilia y trombocitosis. Este fenotipo se presenta por lo general en pacientes alimentados con fórmulas a base de leche de vaca o soya, a diferencia de los pacientes con FPIES agudo en quienes los desencadenantes más comunes son alimentos sólidos como arroz. Es muy raro que los pacientes alimentados exclusivamente con leche materna muestren este tipo de alergia.^{4,5}

Otra forma de clasificar al FPIES es por el tipo de alimento desencadenante:

1. FPIES por leche y/o soya: puede tener un inicio temprano en neonatos o infantes menores de tres meses alimentados con fórmulas a base de leche de vaca o de soya que presentan síntomas crónicos, falla de medro o síntomas que semejan sepsis. En el inicio tardío los pacientes de cuatro a siete meses de edad tienen una reacción aguda tipo gastroenteritis con la ingesta de estos alimentos.
2. FPIES producida por sólidos: los síntomas generalmente se presentan entre cinco y siete meses de edad, lo que coincide con el

Tabla 1: Caracterización de las enteropatías alérgicas.

	FPIES	FPE	FPIAP
Edad de presentación	Leche/soya: primeras semanas-meses de vida Sólidos: 4-7 meses Puede ocurrir en adultos	2-24 meses	Primeras semanas-meses de vida (< 6 meses) Puede ocurrir en niños más grandes
Alimentos culpables	Leche de vaca, soya (C > A) Arroz, aves de corral, pescado, frutas, vegetales (A > C)	Leche de vaca, soya, trigo, huevo	Leche de vaca, soya, huevo, maíz, trigo, arroz
Múltiples alimentos	Frecuente ≥ 3 alimentos: 5-10%	Raro	Ocasional
Alimentación al inicio		Fórmula	Seno materno exclusivo (> 50%)
Presentación clínica	Agudo: vómitos repetidos, diarrea, deshidratación (choque: 15%), letargo, palidez, hipotermia Crónico: vómitos intermitentes, diarrea, falla de medro	Diarrea, vómitos intermitentes, falla de medro, malabsorción (esteatorrea), sangre en las evacuaciones (raro)	Evacuaciones sanguinolentas/moco, diarrea leve Buena apariencia en general
Comorbilidad atópica	40-60% AHF: 40-80%	20-40%	25-50% AHF: 30-60%
Laboratorio	Crónico: anemia, eosinofilia, hipoalbuminemia Agudo: trombocitosis Ambos: neutrofilia, acidosis metabólica, metahemoglobinemia	Anemia Hipoalbuminemia Deficiencia de hierro	Eosinofilia Raro: anemia, hipoalbuminemia
Estudio en heces	Sangre oculta en heces PMN Eosinófilos	Grasa en heces Excreción baja de D-xilosa	Sangre en heces Eosinófilos

Continúa la Tabla 1: Caracterización de las enteropatías alérgicas.

	FPIES	FPE	FPIAP
Endoscopia/ histología	Mucosa friable Úlceras Atrofia de vellosidades Abscesos en criptas Infiltrados inflamatorios	Atrofia de vellosidades Hiperplasia de criptas Infiltrados linfocitarios	Colitis focal leve Infiltrados eosinofílicos (> 60 eo/CPA) Hiperplasia linfonodular
Evaluación alérgica	Negativo Puede existir sIgE positiva hasta en 30%	Negativo (no recomendado)	Negativo (no recomendado)
Diagnóstico	Clínico +/- OFC	Clínico e histológico	Clínico +/- OFC
Tratamiento	Dieta de eliminación	Dieta de eliminación	Dieta de eliminación (dieta de eliminación materna)
Tiempo a la mejoría	(A) 4-12 h (< 24 h) (C) 3-10 días	Algunas semanas (1-2 semanas)	72 horas (hasta 2 semanas)
Historia natural	Resolución < 3-5 años Después si sIgE positiva o alimentos sólidos	Resolución < 1-2 años	Resolución < 1-2 años

FPE = enteropatía inducida por proteínas alimentarias. FPIAP = proctocolitis alérgica inducida por proteínas alimentarias. FPIES = síndrome de enterocolitis inducida por proteínas alimentarias. (A) = agudo. (C) = crónico. OFC = oral food challenge. PMN = polimorfonucleares. AHF = antecedentes heredo familiares. sIgE = IgE sérica específica.

Adaptada de: Labrosse R, et al.¹

inicio de la alimentación complementaria. Rara vez se manifiesta el primer cuadro después del primer año de vida. El alimento más común es el arroz o los primeros alimentos introducidos a la dieta del niño (el alimento causante varía con base en las costumbres de alimentación de cada región).

3. FPIES por múltiples alimentos: de 37 a 44% de los pacientes pueden tener reacciones a dos o más alimentos. Un tercio de los pacientes con alergia a la leche de vaca y/o soya también tienen

reacción a alimentos sólidos, y tienen más riesgo de reaccionar a múltiples alimentos. Los pacientes con FPIES secundario a proteínas de la leche de vaca presentan cosensibilización a las proteínas de la soya hasta en 60% de los casos y 40% viceversa.

La cantidad de alimento necesaria para desencadenar síntomas es muy pequeña, se pueden manifestar con tan sólo trazas de alimento. Hasta en 60% de los casos, los síntomas ocurren en la primera exposición al alimento. El FPIES se presenta de manera característica en niños; sin embargo, se han descrito recientemente casos crónicos en adultos, asociados al consumo de pescados y mariscos.⁵

Diagnóstico

El diagnóstico de estas patologías es un reto debido al inicio tardío y a la variedad de la sintomatología. Por la naturaleza de su fisiopatogenia no deben realizarse pruebas de punción, prick to prick, ni determinación de IgE sérica específica. Las pruebas de parche muestran mala sensibilidad, por lo que no se utilizan de manera rutinaria. El reto oral continúa siendo la herramienta principal, debe establecerse la asociación de la sintomatología con el alimento sospechoso mediante la ausencia de síntomas con la dieta de eliminación, y su recurrencia con su reintroducción.^{1,5,8}

En la FPIAP se han propuesto algunos auxiliares alternativos diagnósticos y de seguimiento; sin embargo, ninguno se considera determinante. Entre éstos se encuentran: 1) sangre oculta en heces, tiene una adecuada sensibilidad (84%) y valor predictivo negativo (83%), pero baja especificidad (66%) y valor predictivo positivo (68%); cabe mencionar que un tercio de los lactantes sanos pueden presentarla; 2) calprotectina fecal, biomarcador de inflamación de la mucosa intestinal, algunos estudios han demostrado una elevación estadísticamente significativa de ésta en pacientes con hematoquecia y sospecha de FPIAP en comparación con pacientes sanos; no se recomienda su uso como tamizaje diagnóstico habitual al ser un marcador inespecífico de inflamación; 3) la presencia de más de 60 eo/CPA en la lámina propia e infiltración eosinofílica en biopsia del epitelio es sugestiva de proctocolitis alérgica.^{2,8,9}

Las características clínicas y epidemiológicas junto con la remisión de la sintomatología a la eliminación del alimento proporcionan una alta sospecha diagnóstica de FPE, adicionalmente una biopsia de

intestino delgado con lesiones de las vellosidades, hiperplasia de criptas e infiltrado inflamatorio linfocitario confirma el diagnóstico.

En FPIES el diagnóstico se establece con la presencia de un conjunto de síntomas característicos. En la [Tabla 2](#) se indican los criterios mayores y menores para estandarizar el diagnóstico basados en la opinión de expertos. La prueba de reto oral (OFC) continúa siendo el estándar de oro, aunque ha dejado de estimarse como obligatorio para establecer el diagnóstico de FPIES agudo, debe considerarse para FPIES crónico.¹⁰⁻¹³ Las condiciones para realizar el OFC se resumen en la [Tabla 3](#).

Diagnóstico diferencial

En la FPIAP deben considerarse otras causas de hematoquecia como fisuras anales, infecciones, invaginación intestinal y defectos de la coagulación, entre otros, como diagnósticos diferenciales.

En general, el diagnóstico diferencial del FPIES agudo incluye varias entidades que se manifiestan con vómito agudo en un niño con apariencia enferma, se deben considerar principalmente las gastroenteritis de origen viral y bacteriano, algunos datos clínicos que ayudan a diferenciarlas son: el tiempo transcurrido entre la ingesta del alimento y la aparición de los síntomas, la historia de episodios repetidos y la resolución rápida, por lo general en 24 horas al suspender el alimento; mientras que el FPE y FPIES crónico comprenden una variedad de enfermedades que ocasionan síntomas gastrointestinales crónicos con falla de medro como errores innatos del metabolismo, inmunodeficiencias primarias, enfermedad celíaca y fibrosis quística, entre otros. La obstrucción mecánica causada por estenosis pilórica, vólvulo o enfermedad de Hirschsprung puede presentar vómitos agudos o crónicos, pero en contraste los síntomas no se relacionan a un alimento en específico. Por último, la alergia alimentaria mediada por IgE también muestra sintomatología que puede amenazar la vida, pero es fácil de discernirla de una FPIES, ya que los síntomas ocurren de manera inmediata, de minutos a una hora de haber ingerido el alimento ([Tabla 4](#)).^{1,5,11}

Tratamiento

El estándar de oro en el tratamiento de estas enfermedades es una dieta estricta de eliminación del alimento desencadenante teniendo en cuenta la reactividad cruzada.

Tabla 2: Criterios diagnósticos para alergia alimentaria no mediada por IgE.

FPIES aguda	
Criterios mayores	Criterios menores (≥ 3 en el episodio)
<ol style="list-style-type: none"> Vómito 1-4 h después de la ingesta del alimento sospechoso y Ausencia de síntomas de alergia mediada por IgE 	<ol style="list-style-type: none"> ≥ 2 episodios con el mismo alimento Un episodio con diferente alimento Letargia Palidez Necesidad de acudir a urgencias Necesidad de líquidos intravenosos Diarrea en 24 horas (5-10 horas) Hipotensión Hipotermia
FPIES crónica	
Síntomas y gravedad	Criterio
<p>Leve (menos dosis con ingesta intermitente):</p> <ol style="list-style-type: none"> Vómitos intermitentes y/o diarrea Falla de medro No deshidratación o acidosis metabólica <p>Grave (dosis más altas con ingesta crónica):</p> <ol style="list-style-type: none"> Intermitente con vómito progresivo y diarrea (ocasionalmente con sangre) Posible deshidratación y acidosis metabólica 	<ol style="list-style-type: none"> Resolución de los síntomas en días después de la eliminación del alimento Recurrencia aguda de los síntomas (vómito en 1-4 h, diarrea en < 24 h, usualmente 5-10 h) cuando el alimento se reintroduce OFC confirmatorio o diagnóstico presuntivo si OFC no se realiza
FPE	
<ol style="list-style-type: none"> Diagnóstico generalmente en menores de nueve meses, aunque también puede presentarse en mayores (2-24 meses) La ingesta del alimento ocasiona síntomas gastrointestinales (predominio de vómito y falla de medro) sin otra causa alternativa Confirmación histológica → biopsia del intestino delgado demuestra daño en las vellosidades, hiperplasia de las criptas e inflamación Mejoría clínica e histológica después de la eliminación del alimento de la dieta Exclusión de otras causas 	

Continúa la Tabla 2: Criterios diagnósticos para
alergia alimentaria no mediada por IgE.

FPIAP

1. Rectorragia leve en un lactante aparentemente sano con buen estado general.
2. Resolución de los síntomas después de la eliminación del alimento (si seno materno exclusivo, resolución después de eliminación de dieta materna).
3. Recurrencia de los síntomas al reintroducir el alimento a la dieta.
4. Exclusión de otras causas de sangrado rectal.

FPE = enteropatía inducida por proteínas alimentarias. FPIAP = proctocolitis alérgica inducida por proteínas alimentarias. PFIES = síndrome de enterocolitis inducida por proteínas alimentarias. OFC = oral food challenge. Adaptada de: Labrosse R, et al.¹

Tabla 3: Consideraciones para realizar el reto oral para FPIES.

Calcular la cantidad de proteínas con base en el peso del paciente

Dosis total: 0.3 g de proteína por kg, con un rango entre 0.06 y 0.6 g/kg

Dosis máxima: 3 g de proteína o 10 kg de proteína total, en caso de líquidos serán 100 mL

Administración

Dividir el total en tres dosis iguales y administrar cada 30 minutos.

Existen diferentes propuestas: iniciar con 25% del total y después de 4 horas ingerir la dosis completa. Consumir 25, 50 y 100% del total en días consecutivos

25-33% de la dosis total es suficiente para causar una reacción

En pacientes con antecedente de FPIES severo se recomienda iniciar con dosis bajas y tener mayores intervalos de ingesta

El procedimiento se debe llevar a cabo en una sala de urgencias, con personal capacitado e insumos para el tratamiento de reacciones. Al inicio establecer una venoclisis para poder administrar líquidos y medicamentos en caso necesario

El reto se considera positivo con tres de los siguientes criterios:

Síntomas: vómito (2-4 h), diarrea (5-8 h)

Paraclínicos: leucocitos fecales, eosinófilos fecales,
neutrofilia mayor de 3,500 cel/mm³ (6 horas)

PFIES = síndrome de enterocolitis inducida por proteínas alimentarias.

Tabla 4: Diagnóstico diferencial.

	FPIES aguda	FPIES crónica	FPE	FPIAP
Alérgico	Anafilaxia Gastroenteropatías eosinofílicas	FPIAP FPE Gastroenteropatías eosinofílicas	Enfermedad celiaca FPIES crónica Gastroenteropatías eosinofílicas	FPIES FPE Gastroenteropatías eosinofílicas
Infecioso	Sepsis Gastroenteritis viral/bacteriana/parasitaria	Gastroenteritis viral/bacteriana/parasitaria	Gastroenteritis viral/bacteriana/parasitaria	Gastroenteritis viral/bacteriana/parasitaria
Gastrointestinal	Hirschsprung Estenosis pilórica Intususcepción Vólvulos ECN	ERGE Estenosis pilórica VEOIBD	VEOIBD Fibrosis quística	Fisura anal Tragar sangre materna ECN Intususcepción Vólvulos Divertículo de Meckel Duplicación intestinal Quiste Pólipo infantil VEOIBD
Metabólico	Error innato del metabolismo DM tipo 1	Error innato del metabolismo DM tipo 1	Error innato del metabolismo Deficiencia congénita de disacaridasa DM tipo 1	
Hematológico	Metahemoglobinemia congénita	Metahemoglobinemia congénita	—	Defecto de coagulación Trombocitopenia
Neurológico	Vómitos cíclicos Masa intracraneal	Vómitos cíclicos Masa intracraneal	—	—
Cardiovascular	Defecto cardíaco congénito Cardiomiopatía Arritmia	Defecto cardíaco congénito Cardiomiopatía	—	Malformación vascular

Continúa la Tabla 4: Diagnóstico diferencial.

	FPIES aguda	FPIES crónica	FPE	FPIAP
Endocrinológico	Hipoplasia adrenal congénita	Hipoplasia adrenal congénita	Hipoplasia adrenal congénita	—
Inmunológico	—	IDP Enteropatía autoinmune	IDP Enteropatía autoinmune	—
Psicológico	Aversión alimentaria	Aversión alimentaria	Aversión alimentaria Negligencia	—

FPIES = síndrome de enterocolitis inducida por proteínas alimentarias. FPIAP = proctocolitis alérgica inducida por proteínas alimentarias. FPE = enteropatía inducida por proteínas alimentarias. ERGE = enfermedad por reflujo gastroesofágico. ECN = enterocolitis necrotizante. IDP = inmunodeficiencia primaria. DM = diabetes mellitus. VEOIBD = enfermedad inflamatoria intestinal de inicio muy temprano.

Adaptada de: Labrosse R, et al.¹

El manejo de la FPIAP en el caso de alergia a la proteína de leche de vaca (APLV) en los lactantes alimentados con seno materno se centra en iniciar dieta de eliminación de la madre, en aquéllos que estén siendo complementados o reciban fórmula láctea se debe iniciar una fórmula extensamente hidrolizada, sólo en 10% de los casos se requerirá una fórmula a base de aminoácidos para lograr la remisión de los síntomas. Se ha propuesto una corriente de tratamiento con base en la duración de la hematoquecia, si ésta se mantiene por más de un mes se inicia dieta de eliminación del alimento sospechoso durante 30 días, si al realizar la reintroducción se presenta de nuevo el sangrado, se suprime por tres meses más y se realiza nuevamente el reto. La FPIAP tiene un pronóstico favorable, la gran mayoría de los casos se resuelve a los 12 meses de edad.²

En el FPIES agudo la gravedad de los síntomas nos indicará la pauta a seguir. En síntomas leves, la hidratación oral, la administración de ondansetrón y la monitorización por cuatro a seis horas en casa suelen ser suficientes. Cuando hay síntomas moderados (> 3 episodios de emesis o letargia) se recomienda ingreso a urgencias u hospitalización para iniciar rehidratación intravenosa, administrar ondansetrón y considerar metilprednisolona intravenosa. En casos graves se deberán

corregir las alteraciones hidroelectrolíticas como acidemia, la metahe-moglobinemia y brindar soporte cardiorrespiratorio.⁵ El pronóstico del FPIES generalmente es favorable, se supera entre dos y cinco años de edad, aunque el tiempo varía dependiendo del alimento en cues-tión, p. ej., la leche de vaca resuelve entre tres y cinco años y en el caso del arroz 50% se soluciona a los cinco años. En el caso de la FPE la resolución de la alergia se espera entre 24 y 36 meses.¹ El manejo de estas patologías debe ser multidisciplinario (Figura 3).

Cólico infantil

Los cólicos infantiles por lo general se describen como eventos de llanto inexplicable, malestar o fastidio, paroxísticos, constantes, dura-deros e inconsolables, y que se mantienen durante más de tres horas al día, más de tres días de la semana y por lo menos durante tres se-manas en un niño sano y bien alimentado. Se presentan comúnmen-te en las primeras semanas de vida. El promedio de tiempo de llanto habitual en las primeras seis semanas de vida es de dos horas, dismi-nuyendo a una hora en promedio para la semana 10 a 12 de vida.¹⁴

Otros síntomas que con frecuencia acompañan a los cólicos son: rubefacción, ceño fruncido, aumento de la tensión en los músculos



Figura 3: Enfoque multidisciplinario, encabezado por el médico alergólogo, para el diagnóstico y tratamiento de los padecimientos gastrointestinales mediados por IgE.

del abdomen, puños apretados, piernas flexionadas, y en ocasiones distensión abdominal. Estos datos agregados nos ayudan a explicarles a los padres cómo identificar este problema común.¹⁴ Su prevalencia es muy variada, se estima que en las primeras seis semanas de vida es de 17-25%, entre las semanas ocho y nueve de 11% y hasta de 0.6% a partir de la semana 12.¹⁵

Su etiología es multifactorial. Se han asociado diversos factores gastrointestinales como inmadurez intestinal, incremento de la motilidad secundario a un desbalance del sistema autónomo y alteraciones de la microbiota. Problemas en la técnica de alimentación como sobrealimentación, subalimentación y/o la deglución de aire también contribuyen a la aparición de cólicos. Otros factores que se han identificado son la ansiedad o angustia de la madre en el último trimestre del embarazo, y la presencia de estrés o depresión en los padres.^{16,17}

La participación de la alergia alimentaria, sobre todo a las proteínas de la leche de vaca como desencadenante de los cólicos infantiles, es controversial y puede sospecharse en pacientes con cólicos muy intensos o con dermatitis atópica coexistente. Estos lactantes podrían beneficiarse de una dieta de supresión corta, de cuatro a ocho semanas. En APLV y alimentación con fórmula láctea se debe iniciar una fórmula extensamente hidrolizada, en caso de lactancia materna exclusiva se excluirán los lácteos y derivados por parte de la madre. Sin embargo, Gordon y colaboradores mostraron escasa evidencia de mejoría con la modificación de la dieta, debido a sesgos como el hecho de que la mayoría de los casos tienen una remisión o mejoría espontánea en periodos cortos, incluso sin dietas de eliminación, aunado a la rápida maduración del intestino en los primeros meses de vida.^{18,19}

Conclusiones

Con excepción de la FPIAP, que se presenta aproximadamente en siete de cada 100 lactantes sanos, el resto de las alergias alimentarias no mediadas por IgE, FPIES y FPE son enfermedades complejas y poco frecuentes que se manifiestan por lo general durante el primer año de vida. Los síntomas se presentan de forma tardía, con excepción de los vómitos en el FPIES agudo, por lo que en general es difícil identificar el alimento desencadenante. Las proteínas de la leche de vaca y la soya se encuentran dentro de los principales desencadenantes. Los síntomas son predominantemente digestivos, algunas entidades

pueden cursar con falla de medro y malabsorción, mientras que en otras como la FPIAP los pacientes cursan con un buen estado general. El tratamiento, como en la mayoría de los casos en las alergias alimentarias, es la dieta de eliminación estricta del alimento sospechoso. El reto oral es controvertido, su realización depende de la intensidad de los síntomas y de la decisión informada de los padres de que su hijo vuelva a experimentar los síntomas de la enfermedad.

Bibliografía

1. Labrosse R, Graham F, Caubet JC. Non-IgE-mediated gastrointestinal food allergies in children: an update. *Nutrients*. 2020;12(7):2086. doi: 10.3390/nu12072086.
2. Mennini M, Fiocchi AG, Cafarotti A, Montesano M, Mauro A, Villa MP, et al. Food protein-induced allergic proctocolitis in infants: literature review and proposal of a management protocol. *World Allergy Organ J* [Internet]. 2020;13(10):100471. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.waojou.2020.100471>
3. Goswami R, Blazquez AB, Kosoy R, Rahman A, Nowak-Węgrzyn A, Berin MC. Systemic innate immune activation in food protein-induced enterocolitis syndrome. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2017;139(6):1885-1896.e9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2016.12.971>
4. Agyemang A, Nowak-Węgrzyn A. Food protein-induced enterocolitis syndrome: a comprehensive review. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2019;57(2):261-271. doi: 10.1007/s12016-018-8722-z.
5. Leonard SA, Pecora V, Fiocchi AG, Nowak-Węgrzyn A. Food protein-induced enterocolitis syndrome: a review of the new guidelines. *World Allergy Organ J*. 2018;11(1):4. doi: 10.1186/s40413-017-0182-z.
6. Zhang S, Sicherer S, Berin MC, Agyemang A. Pathophysiology of non-IgE-mediated food allergy. *Immunotargets Ther*. 2021;10:431-446. doi: 10.2147/ITT.S284821.
7. Martin VM, Virkud YV, Seay H, Hickey A, Ndahayo R, Rosow R, et al. Prospective assessment of pediatrician-diagnosed food protein-induced allergic proctocolitis by gross or occult blood. *J Allergy Clin Immunol Pract* [Internet]. 2020;8(5):1692-1699.e1. Available in: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaip.2019.12.029>
8. Rycyk A, Cudowska B, Lebensztejn DM. Eosinophil-derived neurotoxin, tumor necrosis factor alpha, and calprotectin as non-invasive biomarkers of food protein-induced allergic proctocolitis in infants. *J Clin Med*. 2020;9(10):3147. doi: 10.3390/jcm9103147.
9. Galip N, Yuruker O, Babayigit A. Characteristics of allergic proctocolitis in early infancy; accuracy of diagnostic tools and factors related to tolerance development [published online ahead of print, 2021 Sep 5]. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2021. doi: 10.12932/AP-160221-1068.
10. Barni S, Sarti L, Mori F, Liotti L, Pucci N, Novembre E. A modified oral food challenge in children with food protein-induced enterocolitis syndrome. *Clin Exp Allergy*. 2019;49(12):1633-1636. doi: 10.1111/cea.13477.
11. Calvani M, Anania C, Bianchi A, et al. Update on food protein-induced enterocolitis syndrome (FPIES). *Acta Biomed*. 2021;92(S7):e2021518. doi: 10.23750/abm.v92iS7.12394.

12. Bird JA, Barni S, Brown-Whitehorn TF, du Toit G, Infante S, Nowak-Wegrzyn A. Food protein-induced enterocolitis syndrome oral food challenge: time for a change? *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2021;126:506-515.
13. Infante S, Marco-Martín G, Zubeldia JM, et al. Oral food challenge in food protein-induced enterocolitis syndrome by fish: is there any room for improvement? *Int Arch Allergy Immunol.* 2019;179:215-220.
14. Wolke D, Bilgin A, Samara M. Systematic review and meta-analysis: Fussing and crying durations and prevalence of colic in infants. *J Pediatr [Internet].* 2017;185:55-61.e4. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2017.02.020>
15. Wake M, Morton-Allen E, Poulakis Z, Hiscock H, Gallagher S, Oberklaid F. Prevalence, stability, and outcomes of cry-fuss and sleep problems in the first 2 years of life: prospective community-based study. *Pediatrics.* 2006;117(3):836-842. doi: 10.1542/peds.2005-0775.
16. Canivet CA, Ostergren PO, Rosén AS, Jakobsson IL, Hagander BM. Infantile colic and the role of trait anxiety during pregnancy in relation to psychosocial and socioeconomic factors. *Scand J Public Health.* 2005;33(1):26-34. doi: 10.1080/14034940410028316.
17. Vandeplass Y, Alarcon P, Alliet P, et al. Algorithms for managing infant constipation, colic, regurgitation and cow's milk allergy in formula-fed infants. *Acta Paediatr.* 2015;104(5):449-457. doi: 10.1111/apa.12962.
18. Zeevenhooven J, Browne PD, L'Hoir MP, de Weerth C, Benninga MA. Infant colic: mechanisms and management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol [Internet].* 2018;15(8):479-496. Available in: <http://dx.doi.org/10.1038/s41575-018-0008-7>
19. Gordon M, Biagioli E, Sorrenti M, Lingua C, Moja L, Banks SS, et al. Dietary modifications for infantile colic. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;10(10):CD011029. doi: 10.1002/14651858.CD011029.pub2.

Autoevaluación

1. En FPIAP la sección del intestino afectada principalmente es:
 - a) Parte proximal del colon
 - b) Parte distal del colon
 - c) Duodeno
 - d) Íleon
2. Enteropatía que inicia en los primeros dos meses con evacuaciones diarreicas con moco y/o sangre y ganancia ponderal adecuada.
 - a) FPIAP
 - b) FPIES crónico
 - c) FPIES agudo
 - d) FPE
3. Enteropatía con diarrea crónica, vómitos intermitentes progresivos, distensión abdominal, y falla de medro o pobre ganancia ponderal.
 - a) FPIES agudo
 - b) FPIAP
 - c) FPIES crónico
 - d) Cólicos infantiles
4. ¿A qué patología corresponde una biopsia del intestino delgado que muestra hiperplasia de las criptas e inflamación?
 - a) FPIAP
 - b) FPIES crónico
 - c) FPIES agudo
 - d) FPE
5. En FPIAP secundaria a proteínas de la leche de vaca, la mayoría de los lactantes responderá al manejo con:
 - a) Fórmula exclusiva de aminoácidos
 - b) Fórmula parcialmente hidrolizada
 - c) Fórmula extensamente hidrolizada
 - d) Fórmula de arroz

Alergia a las proteínas de leche de vaca

Rosa Elena Huerta Hernández,
Benjamín Zepeda Ortega, Elizabeth Estrada Reyes

Mensajes clave

- Las caseínas, consideradas un alérgeno mayor, constituyen 75-80% de la proteína total de la leche de vaca.
- Las reacciones alérgicas mediadas por IgE son más frecuentes y se asocian con una enfermedad persistente.
- La existencia de IgE específica no es suficiente para establecer el diagnóstico, la alergia a la leche debe confirmarse o descartarse mediante prueba de provocación oral.
- El tratamiento indicado es la dieta de eliminación de leche de vaca y otros mamíferos herbívoros, así como de todos los alimentos que contengan proteínas de la leche de vaca.

Introducción

La alergia a la proteína de la leche de vaca (APLV) es una reacción inmunológica a varias proteínas de la leche de vaca. Es la alergia alimentaria más común en bebés y niños. La reacción puede ser mediada por IgE, no mediada por IgE o mixta. La APLV puede tener manifestaciones cutáneas, respiratorias y/o gastrointestinales.¹

Epidemiología

La prevalencia de la APLV es de aproximadamente 2-4.5% en bebés y menos de 0.5% en adultos. La mayoría de los niños superan la alergia a la leche de vaca en la primera infancia, particularmente la de los productos lácteos horneados.² La percepción de la APLV es mucho más frecuente que la APLV confirmada. Los pacientes desarrollan síntomas gastrointestinales en 32 a 60% de los casos, síntomas de la piel en 5 a 90% y anafilaxia en 0.8 a 9% de los casos. En una revisión casi un tercio de los niños con dermatitis atópica recibieron un diagnóstico de APLV después de una dieta de eliminación y una prueba de reto oral.³ Uno de los estudios epidemiológicos más grandes ha sido la cohorte de nacimiento de EuroPrevall que incluyó a 12,000 niños de nueve países de Europa inscritos al nacer y con seguimiento hasta la edad de 24 a 30 meses.⁴ El diagnóstico se basó en DBPCFC (prueba de reto oral doble ciego) controlado con placebo administrado a todos los lactantes sin consumo regular de leche de vaca y evidencia de sensibilización o antecedentes reportados de reacción o mejoría en los síntomas después de la eliminación de la dieta. Se observó una prevalencia global de APLV de 0.59% (ajustada por pérdida a seguimiento y reactores placebo al reto), con una prevalencia que osciló entre 0 y 1.3% en varios países. Las fortalezas del estudio incluyen el gran tamaño de la muestra, una población de origen representativa de la población general y el uso de DBPCFC controlado con placebo para todos los participantes con posible alergia a la edad de un año. El estudio también distinguió cuidadosamente entre IgE y APLV no mediada por IgE. Sin embargo, se limita a los países europeos y no está claro si los resultados pueden generalizarse.

Hay menos informes de la prevalencia de APLV en adultos. Con base en lo que se entiende actualmente sobre la historia natural de la APLV, se espera que la prevalencia en adultos sea menor y las estimaciones a menudo son de alrededor de 0.5%.⁵

Moléculas alergénicas de la leche de vaca

La concentración de proteínas en la leche de vaca es de 30-40 g por litro, mediante una serie de modificaciones bioquímicas, al acidificar la leche se forman precipitados conformando dos grupos proteicos: caseínas, que comprenden más de 80% de la composición total, y proteínas del suero en el restante 20%. Más de la mitad de los indivi-

duos que cursan con APLV tiene sensibilización a caseínas y a beta-lactoglobulina, alfa-lactoalbúmina.

Proteínas del suero

Alfa-lactoalbúmina (Bos d 4). La alfa-lactoalbúmina es una proteína del suero, pequeña monomérica de unión a calcio y zinc, termolábil, con un peso molecular de 14.2 kDa que le confiere baja alergenicidad. Se considera un alérgeno mayor, su síntesis es estimulada por la prolactina, induce la producción de lactosa y posee actividad antioxidante. La IgE específica (sIgE) humana se dirige principalmente hacia sus epítomos conformacionales, es una proteína termolábil, pero con capacidad de repliegue estructural. Muestra una homología mayor de 70% en la secuencia de sus aminoácidos respecto a su isoforma humana. Se ha relacionado con alergia ocupacional en trabajadores de dulces y repostería.^{6,7}

Beta-lactoglobulina (Bos d 5). La beta-lactoglobulina es una proteína del suero, pequeña, con un peso molecular de 18.3 kDa. Contiene dos puentes disulfuro y una cisteína libre que pueden causar su dimerización. La presencia de puentes disulfuro en la molécula también se asocia con su alta estabilidad a la escisión proteolítica. No se conoce su función con exactitud. Se caracteriza por ser termolábil. Tras un calentamiento vigoroso de 50-90 °C puede aumentar su alergenicidad debido a que los epítomos lineales, generalmente ocultos, quedan expuestos por cambios en la conformación nativa de la proteína. Por otro lado, con temperaturas mayores de 90 °C se enmascaran los epítomos conformacionales y lineales, y se forman enlaces disulfuro que favorecen su unión a otras proteínas alimentarias disminuyendo su potencial alergénico. No se encuentra ninguna proteína homóloga a beta-lactoglobulina en la leche humana; sin embargo, puede secretarse a través de ésta aun después del proceso de digestión, lo que puede causar síntomas en lactantes alimentados al seno materno.^{6,7}

Albúmina sérica bovina (Bos d 6). Es una proteína que representa 5% del contenido proteico total del suero, posee un peso de 67 kDa. Presente en más de 90% de los pacientes con APLV. Puede actuar como un sensibilizante respiratorio y alimentario debido a que se encuentra en la carne, la leche y la caspa del ganado bovino, por lo que se considera implicada también en alergia a la carne de res. Se considera un determinante alergénico menor. Se desnaturaliza con el calentamiento por arriba de 50 °C, esta termolabilidad ocasiona que

los pacientes alérgicos a esta proteína puedan tolerar la leche y la carne de res que se han sometido a procesos de cocción superiores a esta temperatura. Su similitud secuencial y estructural con las albúminas de fuentes de alérgicos como gatos, perros, caballos y otros animales peludos puede ser importante para realizar el diagnóstico resuelto por componentes y confirmar si la fuente de alérgeno genuinamente sensibilizante es la leche o un alérgeno respiratorio. Esta proteína se ha visto implicada en asma ocupacional en trabajadores de laboratorio.^{6,7}

Inmunoglobulina (Bos d 7). La inmunoglobulina G (IgG) es reconocida por la IgE por un porcentaje variable de 10 a 40% de pacientes con APLV. Es una proteína del suero con un peso molecular de 160 kDa, conocida como determinante menor en la leche de vaca; sin embargo, es un alérgeno muy importante de la carne de res que afecta hasta 83% de los individuos con alergia a ésta. La actividad alérgica de la IgG aún no se ha evaluado y no hay información sobre su relevancia clínica.^{6,7}

Lactoferrina (Bos d LF). La lactoferrina es una glicoproteína del suero con un peso de 80 kDa, que pertenece a la familia de las proteínas transferrinas. Se encuentra en diferentes fluidos como moco, saliva, lágrimas, jugo pancreático, bilis y leche. Posee una importante función inmunológica antiinflamatoria, bactericida y fungicida. Esta proteína es reconocida por IgE en un porcentaje muy variado de pacientes con APLV (5-66%), se desconoce su relevancia clínica.^{6,7}

Caseínas (Bos d 8). Las caseínas son proteínas de unión al calcio que constituyen 75-80% de la proteína total de la leche. Es un alérgeno mayor de la leche de vaca. La fracción entera de la caseína se encuentra en la fracción sólida proteica que se obtiene después de la coagulación de la leche. Se subdivide en varias familias alfa1-caseína, alfa2-caseína, beta-caseína, kappa-caseína, Bos d 9-12.^{6,7} Su estructura permite que se formen micelas en el suero cuya función es el transporte de calcio y fósforo, además de iones, citratos y enzimas pancreáticas que favorecen una nutrición eficiente. A diferencia de las proteínas de suero de leche, las caseínas son termoestables, pero altamente susceptibles a la degradación enzimática. Estas proteínas parecen tener principalmente epítomos lineales, lo que podría contribuir a la alergia persistente. Hasta 63% de los niños alérgicos tienen IgE que se une a Bos d 8. La leche de otros mamíferos herbívoros como cabra, oveja y murciélago comparte aproximadamente 85% de homología con la de vaca, por lo que su consumo puede inducir reacciones alérgicas en pacientes con APLV. Esta reactividad cruzada

es más débil con la leche de otras especies como yegua, burra y camello, de consumo muy raro en nuestro entorno. Bos d 8 se asocia a alergia ocupacional en trabajadores en el curtido de cuero (Tabla 1).

Mecanismos inmunológicos

La IgE es la inmunoglobulina responsable de las reacciones alérgicas de hipersensibilidad inmediata o de tipo I o mediada por IgE. Este tipo de respuesta se desarrolla en dos fases bien definidas:

Tabla 1: Moléculas alérgicas más relevantes de la leche de vaca.			
Proteína	Componente	Sensibilización %	Reactividad cruzada
Resistente			
Caseína:	Bos d 8	63	> 90%
α s1	Bos d 9	98	Gly m 5
α s2	Bos d 10	94	
β	Bos d 11	91	
κ	Bos d 12	91	
Termolábil			
α -lactoalbúmina	Bos d 4	51	
β -lactoglobulina	Bos d 5	61	
Seroalbúmina	Bos d 6	43	20% carne res
Inmunoglobulina	Bos d 7	36	
Lactoferrina	—	35	

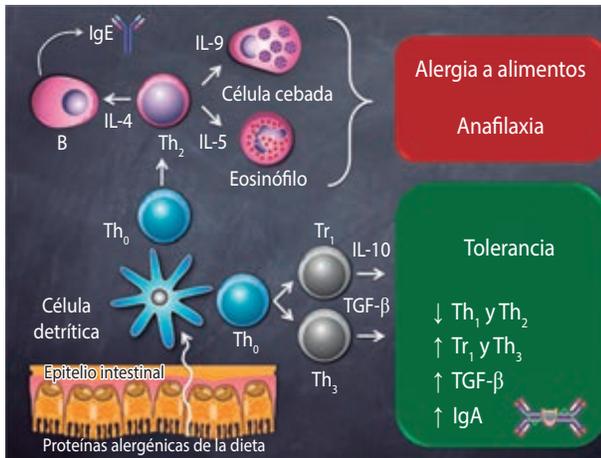


Figura 1: Las células presentadoras de antígenos o células dendríticas interactúan con las proteínas de la dieta, desencadenando una cascada de eventos que van a diferenciar a las células Th0 en distintos fenotipos.⁸

1. Fase de sensibilización. Las proteínas de la leche se reconocen como algo extraño y nocivo para el organismo, poniendo en marcha diferentes células del sistema inmunológico con el objetivo de producir grandes cantidades de IgE específica que se unen a la superficie de las células cebadas y basófilos, distribuidas por todo el organismo (véase capítulo 4). La sensibilización se produce, por lo general, tras un primer o primeros contactos con la leche de vaca ingerida, también puede ocurrir a través de la lactancia materna, o incluso de manera transcutánea, sobre todo en niños con piel atópica por las proteínas lácteas existentes en el ambiente o la aplicación de cremas que pueden contenerlas. Algunos estudios han atribuido esta sensibilización alérgica a la toma de fórmula maternizada que se ofrece al recién nacido en las primeras horas de vida hasta que se pueda iniciar una adecuada lactancia materna; sin embargo, otros estudios no han podido confirmarlo.
2. Fase efectora. La alergia a la leche se manifiesta con las primeras tomas de leche en un lactante previamente sensibilizado. Tras exposición a la leche, los epítopos de sus proteínas se unen al extremo libre de dos o más moléculas de IgE sobre células cebadas y basófilos, produciendo cambios en la permeabilidad de su membrana, con la consiguiente liberación de histamina y otros mediadores químicos, que actúan produciendo los síntomas característicos de alergia en pocos minutos (Figura 1).

Algunas personas presentan sensibilización subclínica, esto quiere decir que, aunque tienen IgE específica frente a las proteínas de la leche, pueden ingerirla sin que se produzca una reacción alérgica. Ocurre sobre todo en la evolución natural a la tolerancia de la leche en niños que han sido alérgicos, la mayoría de los niños que tienen alergia a la leche mediada por IgE pueden desarrollar tolerancia, aun persistiendo anticuerpos en su organismo.^{7,8} La APLV no mediada por IgE es causada por mecanismos inmunológicos menos claros. En este caso, las manifestaciones clínicas se presentan 48 horas o días después de la ingestión de la leche de vaca (LV). Además, no hay síntomas específicos o biomarcadores que puedan guiar el diagnóstico, lo que dificulta llegar a una conclusión. Las formas típicas de APLV no mediadas por IgE incluyen enteropatía por LV, proctitis/proctocolitis inducida por proteínas alimentarias (FPIAP), síndrome de enterocolitis inducida por proteínas alimentarias (FPIES) y síndrome de Heiner (hemosiderosis pulmonar). También hay formas mixtas de APLV (tanto mediadas por IgE como no mediadas por IgE) que pueden tener mecanismos humorales y/o mediados por células y pueden presentar síntomas agudos y/o crónicos. Éstos incluyen dermatitis atópica, esofagitis eosinofílica alérgica y gastritis eosinofílica.^{8,9}

Características clínicas

La APLV puede ser la primera alergia que se diagnostica en lactantes menores de dos años, puede coincidir con la introducción de fórmulas lácteas o presentarse durante el periodo de lactancia materna exclusiva en caso de ingesta de productos derivados de leche de vaca en la dieta de la madre. Las manifestaciones clínicas debidas a APLV mediada por IgE inician durante el primer año de vida después de un periodo de lactancia materna.^{10,11}

Ésta es una de las alergias alimentarias más antiguas. Un antiguo texto griego atribuido al médico Hipócrates (c. 460-c. 370 a. C.) señala que algunos alimentos resultan perjudiciales para ciertas personas, pero no para otras: "... El queso no daña a todos los hombres por igual; algunos pueden comer hasta saciarse sin el más mínimo dolor; es más, aquellos con los que está de acuerdo se fortalecen maravillosamente de ese modo. Otros salen mal". El texto intenta explicar la reacción al queso en términos de humorismo hipocrático al afirmar

que algunas personas son naturalmente “hostiles” al queso y se despiertan y estimulan bajo su influencia.¹²

De estas primeras descripciones hasta la actualidad han aumentado de forma exponencial las alergias alimentarias. Los casos de APLV se han triplicado en los últimos años. Tal como lo demuestra el estudio realizado por Mehaudy y colaboradores, el diagnóstico de esta enfermedad se ha incrementado a través del tiempo de 0.4% en 2004 a 1.2% en 2014, datos que concuerdan con reportes internacionales.¹³⁻¹⁶ Probablemente, no sólo la predisposición genética desempeña un rol importante, sino también alteraciones en la nutrición y la microbiota como el aumento de las cesáreas, el uso de antibióticos, los factores de alimentación de los lactantes, la hipovitaminosis D y otros factores ambientales como los cambios en el estilo de vida.^{17,18}

En 60% de los casos aparecen los síntomas tras la primera toma y rara vez inician después de una semana de introducir la fórmula láctea. En otros casos, los síntomas aparecen después del contacto con alguien que ha manipulado productos lácteos a través del contacto con la piel, caricias e incluso besos. El espectro de reacciones adversas a las proteínas de la leche de vaca es muy amplio. En ocasiones, el intenso rechazo a las tomas de fórmula es la primera manifestación en lactantes afectos.¹⁹⁻²¹

Para el diagnóstico es esencial elaborar una historia clínica detallada, en especial del episodio que ha sugerido APLV, preguntar edad al comienzo de los síntomas, tiempo transcurrido entre la ingesta de leche y su aparición, manifestaciones clínicas y cofactores como fiebre e infecciones en el caso de los lactantes. Es importante recabar datos sobre los antecedentes personales o familiares de atopia (asma, rinitis, conjuntivitis, dermatitis, alergia a alimentos o fármacos) así como vía de nacimiento, uso de antibióticos en la madre o el niño, tipo de alimentación (lactancia materna o fórmulas lácteas). Debe completarse con una exploración física detallada y si existen síntomas digestivos que ocurren en 35-65% de los casos, buscar signos de malabsorción o malnutrición (Tabla 2).²¹

Reacciones inmediatas

Aparecen desde unos minutos hasta dos horas después de la ingesta de leche. Estas reacciones mediadas por IgE presentan manifestaciones cutáneas (5-90%), digestivas (35-65%), respiratorias (15-30%) y sistémicas como anafilaxia (1-4%). En 26% de los casos puede existir afectación

Tabla 2: Signos y síntomas de la alergia a las proteínas de la leche de vaca por edad y mecanismo inmunológico.

Signos + síntoma	Lactante preescolar		Escolar	
	Mediado por IgE	No mediado por IgE	Mediado por IgE	No mediado por IgE
Cutáneos 5-90%	Dermatitis atópica Urticaria (pápulas, habones) Angioedema (edema de labios, párpados, manos)	Dermatitis por contacto	Dermatitis atópica Urticaria (habones) Angioedema (edema de labios, párpados, pabellones auriculares, manos, articulaciones)	Dermatitis por contacto
Digestivos 35-60%	Regurgitación, vómito, rechazo al alimento, disfagia Cólico Diarrea (con o sin sangre) Estreñimiento	Enterocolitis, proctocolitis por proteínas Enteropatía inducida por proteínas Esofagitis, gastritis eosinofílicas	Síndrome de alergia oral Vómito	Enfermedad por reflujo gastroesofágico, náusea, disfagia, dispepsia, cólico, diarrea, estreñimiento, impactación fecal Anorexia, falta de apetito Enteropatía inducida por proteínas
Respiratorios 15-30%	Rinorrea, obstrucción nasal, prurito, estomudo Tos productiva, disnea, sibilancias, dificultad respiratoria	Síndrome de Heiner	Sibilancias, estridor, dificultad respiratoria Rinorrea hialina, prurito (nasal, ótico o palatino) y/u ocular, estornudos en salva, obstrucción nasal	Síndrome de Heiner
Generales	Fatiga, letargo, irritabilidad Pérdida de peso o baja ganancia ponderal Falla de medro Anafilaxia	Acidosis metabólica Síndrome de malabsorción	Fatiga, letargo, insomnio Anafilaxia (hipotensión, síncope edema laríngeo, rash)	Acidosis metabólica Síndrome de malabsorción

de más de un órgano.^{19,21} La anafilaxia es la manifestación más grave, se asocia con un inicio rápido de síntomas predominantemente cutáneos (urticaria local o generalizada, angioedema), digestivos (síndrome de alergia oral, dolor abdominal, cólico, vómitos o diarrea), respiratorios (disnea, broncoespasmo, estridor, hipoxemia), cardiovasculares (hipotensión, síncope, choque) y neurológicos (temblores, confusión y convulsiones). En lactantes puede presentarse con palidez e hipotonía. Existen casos de anafilaxia a leche de vaca inducida por ejercicio en pacientes con antecedente de APLV que tras la ingesta de leche realizan ejercicio físico, presentando en ese momento una reacción anafiláctica.^{21,22}

Reacciones gastrointestinales. Síndrome de alergia oral, alergia inmediata gastrointestinal y síndrome de intestino corto. Se presentan síntomas desde boca hasta intestino distal. En lactantes puede existir rechazo a la fórmula, junto con llanto e irritabilidad sin otras manifestaciones de enfermedad. Posterior a la ingesta de leche, puede comenzar el síndrome de alergia oral que se manifiesta como edema en labios, prurito oral, edema en lengua y molestias a la deglución. Otras manifestaciones a nivel de estómago e intestino delgado son náuseas, regurgitación, vómitos más o menos profusos y dolor abdominal de tipo cólico. En intestino grueso la afectación se traduce en dolor abdominal, diarrea en ocasiones con presencia de sangre, y/o estreñimiento. De los niños con síndrome de intestino corto, 50% presentan APLV.²³

Reacciones respiratorias mediadas por IgE. Asma y rinitis por ingestión o inhalación. No suelen presentarse aisladas, habitualmente acompañan a otras manifestaciones sistémicas y se asocian a cuadros graves. Síntomas de rinitis como prurito nasal, congestión, rinorrea anterior y/o posterior y estornudos en salva se han presentado hasta en 70% en la prueba de provocación oral. La inhalación de vapor de leche hirviendo puede originar síntomas respiratorios graves. En algunas ocasiones el asma suele ser la única manifestación de APLV, sobre todo en niños.^{23,24}

Reacciones cutáneas mediadas por IgE. Urticaria y angioedema. Son las manifestaciones más frecuentes. Su presentación leve puede preceder cuadros de mayor intensidad. El edema de manos y pies es una forma rara y poco frecuente de presentación en el neonato.²¹

Reacciones tardías

Reacciones mediadas por células, presentes en niños menores de dos años y adultos, sin presencia de IgE específica, las manifestaciones

clínicas aparecen desde 24 horas hasta días después de la ingesta de leche, los síntomas más frecuentes son cutáneos y digestivos.

Dermatitis atópica (DA). Se asocia tanto a la ingesta como al contacto con leche. Un tercio de los pacientes con DA moderada-grave tienen alergia alimentaria y la leche es el segundo alimento implicado con más frecuencia, sobre todo en menores de dos años.²⁴

Síndromes gastrointestinales. La APLV presenta un gran abanico de síntomas gastrointestinales como náuseas, regurgitaciones, vómitos, dolor abdominal tipo cólico, diarrea con o sin sangre, estreñimiento, pérdida de peso o fallo de medro. Los cuadros clínicos digestivos más frecuentes, que suelen resolver a los dos o tres años de vida son: espasmo cricofaríngeo, reflujo gastroesofágico, esofagitis eosinofílica, estenosis pilórica, enteropatía sensible a proteínas de leche de vaca, gastroenteritis, proctocolitis, estreñimiento y colon irritable.^{21,24}

Síndrome de enterocolitis inducida por proteínas alimentarias (FPIES). Esta alergia comienza de manera típica en la infancia, se caracteriza por manifestaciones exclusivamente gastrointestinales como vómitos repetidos entre una y cuatro horas posteriores a la ingesta del alimento agresor acompañados de letargia, palidez y deposiciones diarreicas. Se reconocen dos presentaciones clínicas: aguda con síntomas típicos previamente mencionados, y crónica a la que se suma falla de medro.^{22,23}

Enteropatía perdedora de proteínas. Aparece antes de los dos años, entre una y tres horas posteriores a la ingesta de fórmula láctea, con vómitos en proyectil, hipotonía, palidez, diarrea, que dan lugar a síntomas de mala absorción y deshidratación como pérdida de peso, hipoalbuminemia, anemia, aumento de α -1-antitripsina en heces, e incluso choque. Remite entre los dos o tres primeros años de vida. No se presenta durante la lactancia materna exclusiva.²¹

Proctocolitis sensible a proteínas de leche de vaca. Suele aparecer antes de los tres meses de vida en un lactante vigoroso y con buen desarrollo ponderal. Las heces pueden tener una consistencia normal o levemente disminuida y presentar sangre y moco.²⁴

Síndrome de Heiner. Hemorragia alveolar difusa inducida por proteínas de leche de vaca. Es una enfermedad poco frecuente, con infiltrados pulmonares recurrentes asociados con tos crónica, fiebre, taquipnea, sibilancias y pérdida de peso. En la radiografía de tórax se observa infiltrado parcheado con atelectasias, condensación y adenopatías hiliares; en estudios de laboratorio se encuentran precipitinas a proteínas de leche de vaca.²⁴

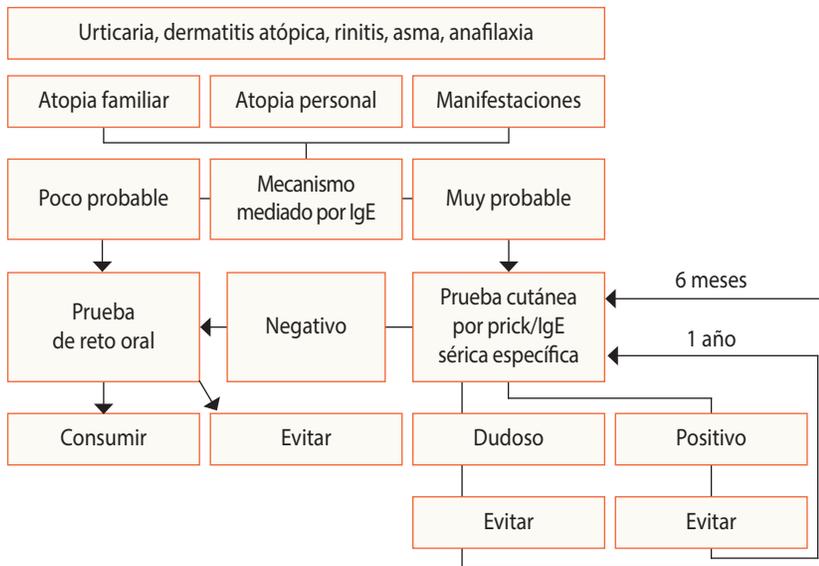


Figura 2: Algoritmo para la práctica clínica en el diagnóstico de alergia a las proteínas de la leche de vaca mediada por IgE basado en opinión de expertos.

Diagnóstico

El diagnóstico se basa en la combinación de la historia clínica y el examen físico así como en las SPT, en la determinación de sIgE para alimentos y cuando está indicada la prueba de provocación oral (PPO). Las SPT y la sIgE sirven para detectar la presencia de IgE específica, pero no para diferenciar entre sensibilización per se y alergia clínica. Una anamnesis inequívoca de alergia después de la exposición a leche de vaca con evidencia objetiva de sensibilización representa una alta probabilidad de realizar el diagnóstico. Sin embargo, si la historia clínica es evidente y las pruebas son negativas o, por el contrario, si existe positividad en las pruebas y una historia no convincente, entonces la realización de la prueba de provocación oral resolverá el diagnóstico incierto.^{21,25,26}

Se pueden presentar signos y síntomas inmediatos y tardíos. Es común la coexistencia de otras alergias alimentarias, la más común es al huevo, y respiratorias como asma concomitante y rinitis alérgica.

ca.²⁷⁻³¹ Se sugiere el siguiente algoritmo para el diagnóstico de APLV mediada por IgE en la práctica clínica basado en opinión de expertos (Figura 2).

Muchas organizaciones tales como Asociación Mundial de Alergia, Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica, Academia Europea de Alergia e Inmunología Clínica y Sociedad Británica de Alergia e Inmunología Clínica han desarrollado guías y algoritmos para la evaluación de lactantes y niños con síntomas compatibles con esta enfermedad. Estos documentos basados en evidencia (p, ej., DRACMA) tienen como objetivo que el abordaje diagnóstico sea lo más confiable y seguro posible. En la Tabla 3 se presentan las principales guías referidas con 100% de puntuación de dominio de la práctica clínica para el diagnóstico de APLV mediada por IgE basado en la opinión de expertos.^{21,25-28}

Tabla 3: Abordaje diagnóstico de acuerdo a DRACMA 2022 (método AGREE II).

WAO 2012	<ul style="list-style-type: none"> • En entornos donde PPO no es un requisito y existe una alta probabilidad previa a la prueba de APLV mediada por IgE y SPT con un valor de corte de 3 mm, no PPO; baja probabilidad previa a la prueba del paciente de APLV si SPT está por debajo del valor de corte, no PPO • En entornos donde PPO no es un requisito y alta probabilidad previa a la prueba de APLV mediada por IgE, con slgE con un umbral de 0.7 UI/L; si es positivo, no PPO • Si la probabilidad es baja previa a la prueba de APLV mediada por IgE, slgE con un valor de corte de 0.35 UI/L; si es negativo, no PPO
BSACI 2014	<ul style="list-style-type: none"> • El diagnóstico clínico de APLV mediada por IgE se basa en la combinación de los síntomas que se presentan típicamente poco después de la ingestión de leche de vaca y la evidencia de sensibilización (pruebas slgE y/o SPT). Realizar SPT si se sospecha APLV mediada por IgE, si es inferior a 3 mm, realizar slgE • Si el diámetro de la herida de SPT es de 2 a 4 mm, considerar PPO • Un tamaño de pápula SPT de 5 mm (2 mm en bebés más pequeños) es un fuerte predictor de APLV
NICE 2019	<ul style="list-style-type: none"> • Si existe sospecha de APLV mediada por IgE: se recomienda SPT o slgE. Si los resultados no corresponden con la historia, o la historia es dudosa, se recomienda PPO supervisado

WAO = Organización Mundial de Alergia. BSACI = Sociedad Británica de Alergia e Inmunología Clínica. NICE = Instituto Nacional de Excelencia Clínica. PPO = prueba de provocación oral. APLV = alergia a la proteína de leche de vaca. SPT = prueba cutánea por punción. slgE = IgE específica.

Prueba cutánea por punción. Las SPT se han utilizado por décadas para confirmar o descartar la sensibilización alérgica mediada por IgE, son fáciles de realizar, accesibles, bien toleradas y los resultados están disponibles inmediatamente.^{29,30} La positividad de las pruebas se basa en una pápula ≥ 3 mm respecto al control negativo.^{26,31-33} Al realizar la correlación de la prueba de provocación oral como estándar de referencia con el diámetro de la pápula, numerosos estudios han demostrado que el tamaño ≥ 3 mm cuenta con una sensibilidad de 88% y especificidad de 68%, mientras que ≥ 5 mm (≥ 2 mm en un lactante ≤ 2 años) se asocia con mayor especificidad, una dimensión de ≥ 8 mm (≥ 6 mm en lactantes menores de dos años) será 100% específica pudiendo descartar el desafío oral para confirmar el diagnóstico.³⁴⁻³⁶ Los resultados pueden variar según los extractos utilizados (comercial versus fresco), región anatómica al realizar la prueba (espalda versus cara anterior de brazos), tipo de población y prevalencia de dermatitis atópica en la población de estudio. No existe diferencia significativa en los resultados de las pruebas de prick con leche fresca comparados con los extractos comerciales.³⁶⁻⁴⁰ Las pruebas cutáneas negativas son útiles para confirmar la ausencia de reacciones mediadas por IgE con valores predictivos negativos de 96%, para evaluar tolerancia se deberá correlacionar con una prueba de provocación oral.^{41,42} Es difícil sugerir un punto de corte estandarizado para los niveles de sIgE en el que no sea necesario realizar la prueba de provocación oral. Cada caso debe ser evaluado de acuerdo con sus necesidades.

IgE sérica específica. La sIgE para leche puede ser medida utilizando ensayos in vitro estandarizados con mediciones cuantitativas. El punto de corte de 0.35 kU/L tiene una sensibilidad de 87% (IC 95%: 75-94%), pero mala especificidad de 48% (IC 95%: 36-59%).⁴³ Existe una relación entre el incremento de estos niveles y la probabilidad de reactividad clínica con la ingesta, aunque muchos individuos con determinaciones positivas no la presentan. Diversos estudios han propuesto un rango predictivo de puntos de corte para el diagnóstico de APLV, pero varían según las diferentes poblaciones de estudio.⁴⁴ Se ha propuesto que la sIgE para leche entera con un valor de 32 kUA/L y de caseína-sIgE ≥ 20 kUA/L tiene un alto valor predictivo positivo para confirmar el diagnóstico. Castro y colaboradores determinaron 98% de especificidad diagnóstica con niveles de sIgE para leche entera de 3.06 kU/L, respecto al DBPCFC. Sin embargo, es difícil establecer una determinación en la que no se requieran las pruebas de provocación oral.⁴⁴⁻⁴⁶

Pruebas de parche. Las pruebas de parche (APT) se han utilizado principalmente en dermatitis por contacto, pero también se han propuesto para el diagnóstico de APLV no mediada por IgE y esofagitis eosinofílica. Este tipo de pruebas inducen activación de células T, por lo que sólo se detectan reacciones tardías independientes de IgE. Se realiza mediante la aplicación de la leche de vaca en cámaras de Finn, fijadas y ocluidas durante 48 horas, después de removerlas se evalúa la reacción. Se han observado variaciones en la sensibilidad, especificidad y valores predictivos de acuerdo con los reactivos usados y por lo tanto, diferencias en la interpretación de la prueba. Existen estudios que sugieren alto valor diagnóstico para niños con APLV con síntomas gastrointestinales. También se han considerado como predictores de tolerancia en niños con reacciones no mediadas por IgE. No existe utilidad de IgA o IgG en el diagnóstico en esta enfermedad.⁴⁵

Diagnóstico molecular por componentes. Esta herramienta diagnóstica proporciona información específica sobre los diferentes componentes del alérgeno involucrado, no todos los determinantes son igualmente importantes o incluso clínicamente relevantes.^{47,48} Esta determinación siempre debe correlacionarse con la prueba de provocación oral.^{45,49,50} No se han encontrado ventajas de ésta sobre las pruebas diagnósticas usuales para el diagnóstico (SPT e IgE). En el caso de APLV, al evaluar los alérgenos naturales de leche de vaca Bos d 4, 5, 6 y 8 no se ha encontrado algún componente alérgico que sea superior al discriminar entre la sensibilización clínicamente irrelevante y una alergia genuina a leche de vaca. Muchos estudios han sugerido que en la enfermedad persistente, sean más probables la sensibilización a la caseína y la presencia de ciertos determinantes.^{49,51-53} Otro epítipo importante que no sólo tiene un papel en APLV, sino también se ha asociado con la alergia a carne de res es Bos d 6, considerado importante de igual manera por su reactividad cruzada con las albuminas de gato, perro y caballo. Bos d 5 y Bos d 8 presentan reactividad cruzada con beta-lactoalbúmina y caseína de búfalo y oveja.⁶

Pruebas de provocación oral. Las pruebas de provocación oral (PPO) intentan probar el papel de un alérgeno en el desarrollo de signos y/o síntomas en el paciente para confirmar o excluir la alergia alimentaria, evitando así dietas de restricción innecesarias.⁵³ Las guías DRACMA recientes subrayan que una PPO debe ser considerada en el diagnóstico inicial, aunque en la práctica

no se utiliza de rutina. Ésta consiste en la administración gradual del alimento sospechoso a dosis crecientes descritas en las guías y documentos de posición.^{21,54} Existen indicaciones clínicas para PPO y su correspondiente procedimiento, dentro de las contraindicaciones se encuentra la presencia de anafilaxia reciente a la ingesta del alimento, o el asma bronquial no controlada (véase capítulo 13).

La PPO doble ciego controlada con placebo: la prueba de provocación oral doble ciego controlada con placebo es el estándar de referencia para el diagnóstico, pero consume tiempo, es cara y usualmente se utiliza con fines de investigación. Una provocación cegada puede, sin embargo, ser necesaria cuando los síntomas son atípicos o subjetivos, tales como dolor abdominal, disconfort, prurito en la lengua o palpitaciones.^{54,55}

Las PPO abiertas pueden utilizarse para confirmar reacciones IgE y no IgE mediadas a la leche de vaca y se emplean adecuadamente para propósitos clínicos.^{56,57}

El reto alimentario puede realizarse con leche fresca o con alimentos horneados que la contengan. Debido a que la leche horneada es menos alergénica por cambios conformacionales en las proteínas y su interacción con la matriz alimentaria, la PPO puede utilizarse inicialmente en las reacciones que tienen menor probabilidad de ser graves. Además, esta presentación puede ayudarnos a identificar el desarrollo de tolerancia temprana, ya que individuos alérgicos a leche de vaca desarrollan tolerancia a los productos horneados antes que a la leche fresca.²¹

Consideraciones especiales en lactantes: niños menores de un año rara vez reportan síntomas subjetivos, por lo que en ellos debe realizarse prueba de provocación oral abierta, lo que difiere de las recomendaciones de la EAACI que la indica en niños menores de tres años. En relación con los niveles de sIgE o el tamaño de la pápula, existirá la posibilidad de presentar una PPO positiva.⁵⁴

Resultados: la historia natural de la APLV se ha evaluado en muchos estudios. Algunos niños con esta alergia se expusieron a leche fresca en intervalos regulares, estableciendo la tolerancia comprobada mediante una PPO negativa seguida de la ingestión regular de las cantidades apropiadas para su edad, administradas en casa.

Todos los estudios demostraron resultados favorables relativos a la tolerancia, pero si bien es cierto el tiempo de adquisición de ésta

será dependiente del tipo de población. Existen estudios que refieren de 80 a 90% de tolerancia espontánea en la etapa escolar; sin embargo, otros posteriores muestran resultados menos favorecidos.^{27,28} No existe edad en la cual la tolerancia sea imposible.⁵⁸

APLV persistente

La capacidad de reconocer un paciente con APLV que persistirá, ayudará al clínico a orientar a los padres acerca de la reintroducción del alimento. El pronóstico de la APLV generalmente es bueno y tiende a la tolerancia al cabo de un tiempo. En general, la alergia no mediada por IgE resuelve más rápidamente. Se han identificado factores que se asocian con la persistencia de esta alergia como los síntomas mediados por IgE, niveles altos de sIgE, presencia de anafilaxia y otras alergias alimentarias, la más común es la alergia al huevo, y síntomas respiratorios como asma y rinitis alérgica. De igual manera, la reactividad a la leche horneada influye en la persistencia de alergia a leche fresca.^{21,22,24,27,29,58,59}

Marcadores de tolerancia. Shek y colaboradores comprobaron que existe una relación entre la disminución de los niveles de sIgE para leche de vaca y la probabilidad de desarrollar tolerancia. Estimaron que la probabilidad de generar tolerancia en niños basados en el tiempo y el decremento de estos valores fue de 0.31 con una disminución de 50%, 0.45 con disminución de 70%, 0.66 con una disminución de 90% y 0.94 con disminución de 95%.⁶⁰⁻⁶² Kim y colegas determinaron que estos niveles son el principal factor pronóstico de tolerancia, misma que en su grupo de estudio se alcanzó en una media de edad de 8.7 años. Estos hallazgos pueden reducir la necesidad de los retos alimentarios como una guía para la reintroducción de leche de vaca.⁶³

Tratamiento de acuerdo con las guías

Tipos de fórmulas y leches de diferentes recursos para sustitución

La directriz del tratamiento de la APLV es evitar los lácteos y derivados, en los niños alimentados exclusivamente con lactancia materna es necesario suprimir estos alimentos de la dieta materna así como en la alimentación complementaria del lactante (véase capítulo 15). En los niños alimentados con fórmulas a base de leche de

Tabla 4: Indicaciones de las fórmulas especiales.

eHF ⁶³⁻⁷⁴	AAf ⁶³⁻⁷⁴	Soya ^{75,76}
Alergia a leche de vaca desde recién nacidos	Alergia a proteínas de leche de vaca con reacción grave y mala absorción que no toleran fórmulas extensamente hidrolizadas	Se aconseja su uso en niños mayores de seis meses con APLV documentada por clínica sin alergia a las proteínas de soya
Colestasis, por su mejor absorción, malabsorción intestinal	Síndrome de intestino corto	Opción frente a fórmulas extensamente hidrolizadas por su menor costo y mejor sabor
Desnutridos graves con presencia de diarrea, independientemente de la causa y la edad del paciente	Atresia de vías biliares	Galactosemia
Diarrea persistente en cualquier edad	Enfermedad inflamatoria intestinal (enfermedad de Crohn)	Lactantes de padres vegetarianos y/o veganos que no pueden ser amamantados y cuyos padres desean evitar fórmulas derivadas de proteínas animales
Gastroenteritis por quimioterapia	Diarrea persistente en desnutridos graves < de 3 meses que no mejoran con fórmulas semielementales	
	Desnutridos graves de cualquier edad y causa que no mostraron mejoría de la sintomatología con el uso de otras fórmulas	

eHF = fórmulas extensivamente hidrolizadas. AAf = fórmulas monoméricas o elementales. APLV = alergia a la proteína de leche de vaca.

vaca, se recomienda el uso de fórmula extensamente hidrolizada de proteínas de leche de vaca o de proteínas de arroz como primera línea de tratamiento, seguida de fórmula de soya (Tabla 4). En los niños que presentan síntomas graves y en aquéllos que no mejoran con fórmula con hidrolizado extenso, deberá considerarse el uso de fórmula a base de aminoácidos. Se recomienda la valoración por un nutriólogo de manera rutinaria cada seis meses, que brinde asesoría para evitar deficiencias nutricionales (Tabla 5).¹⁶

Fórmulas oligoméricas o extensamente hidrolizadas (eHF). Peso molecular: 3,000-1,000 DA con hidrólisis de 95%. La fuente proteica es caseína, proteínas del suero o ambas, contiene moléculas de triglicéridos de cadena media (TCM) como grasas para fácil ab-

Tabla 5: Presentaciones comerciales de las fórmulas especiales.				
Fórmulas parcialmente hidrolizadas (pHF) (hipoalergénicas) No en APLV Uso en TGIF	Fórmulas de soya (Soy) > 6 m	Fórmulas hidrolizadas de proteína de arroz (eHF)	Fórmulas extensamente hidrolizadas (eHF)	Fórmulas de aminoácidos (AAF)
Friso HA 56% H 90% lactosa	Isomil 1 y 2	Similac Arroz Advance	FeH caseína	Neocate LCP TCM: 33%
Similac Total Comfort HMO 1 y 2	NAN soya	Alpha-Pro Rice 1 y 2	Friso Pep AC 98% H s/lactosa	Neocate Junior FOS, Inulina, TCM: 38%
NAN Supreme-pro 1 y 2	Enfamil soya	Novamil Rice	Novalac Allernova Comfort espesada s/lactosa	EleCare
NAN Expert Pro Comfort Total 1 y 2	Aptamil soya	Nutramigen Premium LGG s/lactosa 1 y 2	Puramino	
Good START Comfort	Alpha pro soya 1 y 2	Pregestimil (TCM 55%) s/lactosa	Alfamino HMO	
Enfamil Comfort	Alula S-26 Nursosy	Alimentum HMO s/lactosa	Alfamir Elemental	
Aptamil HA		FeH suero		

Continúa la Tabla 5: Presentaciones comerciales de las fórmulas especiales.

Fórmulas parcialmente hidrolizadas (pHF) (hipoalergénicas) No en APLV Uso en TGIF	Fórmulas de soya (Soy) > 6 m	Fórmulas hidrolizadas de proteína de arroz (HRF)	Fórmulas extensamente hidrolizadas (eHF)	Fórmulas de aminoácidos (AAF)
Aptamil Comfort GOS:FOS (9:1)			Friso Intensive HA 80% H50% lactosa	
Alula Comfort Gold Sensitive			Alfaré HMO (TCM 40% + nucleótidos) s/lactosa	
Novamil AR Digest			Althéra HMO 100%h DHA + ARA c/lactosa	
NutriBaby Premium Comfort			Nutrilon Premium Pepti Syneo 41% Lactosa/ GOS:FOS (9:1)	
			Nutrilon Premium Pepti Junior s/ Lactosa + TCM 46%	
			Peptamen Junior	
			Alfami Hipoalergénico	

APLV = alergia a la proteína de leche de vaca. TGIF = trastornos gastrointestinales funcionales. TCM = triglicéridos de cadena media.

sorción, y polímeros de glucosa como carbohidratos. Se considera la primera línea de tratamiento en APLV. En pacientes con enteropatía, síntomas gastrointestinales o diarrea considerar eHF sin lactosa. La fórmula de arroz hidrolizada se puede considerar como alternativa en pacientes que no muestran mejoría con la eHF o la rechazan.⁶⁴⁻⁷⁵

Fórmulas monoméricas o elementales (AAf). Contienen 100% del aporte proteico en forma de aminoácidos libres, grasas como TCM y polímeros de glucosa con hidrólisis de 98%. Se puede considerar como primera línea de tratamiento en reacciones moderadas no mediadas por IgE que cursen con hipoalbuminemia, anemia y falla de medro, en pacientes con síntomas abdominales severos, con alto riesgo de anafilaxia y múltiples alergias alimentarias. Recomendada para APLV grave.⁶⁴⁻⁷⁵

Fórmula de arroz hidrolizado (HRF). Las proteínas de arroz que la conforman son 80% glutenina y 10% globulina, éstas se someten a un proceso de hidrólisis enzimática para optimizar su digestibilidad y solubilidad. Su contenido proteico es superior a las fórmulas lácteas, mientras que la disponibilidad de aminoácidos esenciales es baja para el crecimiento del bebé, por lo que se suplementa con L-lisina, L- triptófano y L- treonina. Los carbohidratos los provee principalmente con dextrina-maltosa. Tolerada en pacientes con APLV y alergia a la soya.^{76,77}

Un punto inquietante sobre esa fórmula es el contenido de arsénico; sin embargo, se han declarado bajos niveles de este elemento, con un contenido controlado y dentro de los parámetros de seguridad de la Organización Mundial de la Salud; en diferentes estudios no se ha observado afección a la salud con su uso crónico.^{76,77}

Fórmula de soya (FS). El componente proteico principal es la proteína aislada de harina de soya, no incluye lactosa como hidrato de carbono, en su lugar contiene azúcares solubles como dextrinomaltoza y polímeros sacarosa, e insolubles como fibras dietéticas.^{29,30,77-79}

Cuenta con menor digestibilidad y su aporte nutricional es inferior respecto a la leche de vaca debido a que su composición es baja en aminoácidos y minerales, por lo que es necesaria la suplementación con carnitina, taurina, metionina, fósforo, calcio y omegas. No se recomienda su uso de primera intención en APLV, se considera una buena segunda opción cuando otras fórmulas no son accesibles. Poseen un contenido proteico mayor y un aporte calórico similar a la leche de vaca.⁸⁰

Debido a su contenido de fitoestrógenos, con una estructura similar a los estrógenos y la capacidad de unirse a sus receptores, aunque

con menos fuerza, se han realizado estudios sobre el impacto a la salud asociado a su ingesta habitual. Vanderplas y colaboradores realizaron un metaanálisis y una revisión sistemática encontrando que los efectos a largo plazo son irrelevantes en la función metabólica, inmunológica, reproductiva y endocrina, así como la no afectación en el crecimiento y el contenido mineral óseo. Algunas investigaciones han relacionado la FS con alteraciones tiroideas. La información es limitada y se precisan más estudios para ampliar las recomendaciones. La ESPGHAN y la Academia Americana de Pediatría (AAP) no recomiendan fórmulas de soya para prematuros ni en menores de seis meses.^{80,81}

Inmunoterapia oral

La inmunoterapia oral (OIT) comprende el consumo repetido de alérgenos de la leche de vaca a intervalos regulares teniendo como objetivo la reducción de la sensibilidad durante el tratamiento, lo que se conoce como desensibilización, y la inducción de un estado de no respuesta sostenida después de la interrupción de la terapia, también conocido como tolerancia clínica.

Aunque no se han establecido protocolos estandarizados, la OIT se constituye de fase de escalada, fase de incremento (build up) y fase de mantenimiento. Actualmente se recomienda en APLV persistente para niños entre cuatro y cinco años de edad, aunque se ha realizado en más pequeños. Sin embargo, no se ha estudiado profundamente su aplicación debido al riesgo de reacciones adversas. Se han observado muchos cambios inmunológicos con su administración como disminución de la sIgE, inducción de anticuerpos IgG4 específicos, disminución de las células Th2 antígeno específicas y la inducción de células T reguladoras.⁸⁰⁻⁸²

Muchos ensayos clínicos han demostrado la eficacia de la OIT, encontrando un incremento en la tolerancia de la dosis umbral con una disminución en los niveles de sIgE. Si bien es cierto que poco se conoce sobre los resultados a largo plazo de la OIT para leche, se deben realizar estudios de seguimiento por periodos prolongados, ya que aún se desconoce el tiempo de duración de tolerancia por este método. La administración de productos horneados de leche a 180 °C durante 30 minutos ha sugerido ser una alternativa en la administración de la OIT, mostrando beneficio en la adquisición de tolerancia.^{82,83}

Los efectos adversos son frecuentes, puede presentarse anafilaxia, esofagitis eosinofílica, entre otros, por lo que se ha propuesto la terapia combinada de OIT más anticuerpos monoclonales como omalizumab (anti-IgE), que permite una aceleración en la fase de incremento con reducción de la frecuencia y gravedad de las reacciones en estos pacientes. Se han reportado diferentes resultados en su eficacia.

Se ha utilizado también la inmunoterapia epicutánea (EPIT), que consiste en la liberación de leche en polvo a la epidermis mediante un parche. El tratamiento es bien tolerado, se han reportado síntomas locales en piel, pero no cuadros de anafilaxia. Desgraciadamente no existe una diferencia estadística en las dosis acumuladas comparadas con placebo, concluyendo que aún se deberán realizar ajustes en el procedimiento.⁸³⁻⁸⁶

Conclusión

Para todo el personal involucrado en el cuidado de la salud de los niños es importante identificar en forma temprana la APLV y comprender los aspectos multifacéticos, al igual que su epidemiología, presentación, diagnóstico, manejo dietético y prevención primaria. Asimismo, identificar nuevos biomarcadores que podrán mejorar la precisión diagnóstica y también predecir la capacidad de respuesta del paciente a los tratamientos. La integración de los datos de los pacientes será cada vez más importante a medida que las tecnologías ómicas se utilicen más ampliamente en el entorno clínico.

Bibliografía

1. Matthai J, Sathiashekar M, Poddar U, Sibal A, Srivastava A, Yogesh W, et al. Guidelines on diagnosis and management of cow's milk protein allergy. *Indian Pediatr.* 2020;57(15):723-729.
2. Brozek JL, Firmino RT, Bognanni A, Arasi S, Anotegui I, Amal H, et al. World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guideline update – XIV – Recommendations on CMA immunotherapy. *World Allergy Organ J.* 2022;15:100646.
3. Fiocchi A, Brozek J, Schünemann H, Bahna SL, Von Berg A, Beyer K, et al. World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guidelines. *World Allergy Organ J.* 2010;3:57-61.
4. Schoemaker AA, Sprickelman AB, Grimshaw KE, Roberts G, Grabenhenrich L, Rosenfeld LS, et al. Incidence and natural history of challenge proven cow's milk allergy in European children EuroPrevall birth cohort. *Allergy.* 2015;70:963-972.
5. Flom JD, Sicherer SH. Epidemiology of cow's milk allergy. *Nutrients.* 2019;11:1051.

6. Linhart B, Freidl R, Elisyutina O, Khaitov M, Karaulov A, Valenta R. Molecular approaches for diagnosis, therapy and prevention of cow's milk allergy. *Nutrients*. 2019;11:1492.
7. Matricardi PM, Kleine-Tebbe J, Hoffmann HJ, Valenta R, Hilger C, Hofmaier S, et al. EAACI molecular allergology user's guide. *Pediatr Allergy Immunol*. 2016;27 Suppl 23:1-250. doi: 10.1111/pai.12563.
8. Huerta-Hernández RE, Huerta-López JG, Ortega Martell JA. Actualidades en alergia a alimentos. *Alerg Asma Inmunol Pediatr*. 2013;22:43-60.
9. Giannetti A, Vespasiani GT, Ricci G, Miniaci A, di Palma E, Pession A. Cow's milk protein allergy as a model of food allergies. *Nutrients*. 2021;13:1525.
10. Johansson SGO, Bousquet J, Dreborg S, Haahtela T, Kowalski ML, Mygind N, et al. A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy*. 2001;56:813-824.
11. Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW, Jones SM, Sampson HA, Wood RA, et al. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: report of the NIAID sponsored expert panel. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126:S1-58.
12. Smith M. Food allergy before allergy. In: *Another Person's poison: a history of food allergy*. New York: Columbia University Press; 2015. pp. 22-23, 26.
13. Mehaudy R, Parisi CAS, Petriz N, Eymann A, et al. Prevalencia de alergia a la proteína de la leche de vaca en niños, en un hospital universitario de comunidad. *Arch Argent Pediatr*. 2018;116(3):219-223.
14. Rancé F, Grandmottet X, Grandjean H. Prevalence and main characteristics of schoolchildren diagnosed with food allergies in France. *Clin Exp Allergy*. 2005;35(2):167-172.
15. Venter C, Arshah SH. Epidemiology of food allergy. *Pediatr Clin North Am*. 2011;58(2):327-349.
16. Nwaru BI, Hickstein L, Panesar SS, Muraro A, et al. The epidemiology of food allergy in Europe: a systematic review and meta-analysis. *Allergy*. 2014;69(1):62-75.
17. Allen KJ, Koplin JJ. Teorías acerca de la prevalencia creciente de alergias alimentarias. En: Metcalfe DD, Sampson HA, Simon RA, Lack G (eds.). *Alergias alimentarias: reacciones adversas a alimentos y aditivos alimentarios*. 5a ed. Barcelona: Elsevier; 2016. pp. 121-131.
18. Loredó-Mayer A, Ignorosa-Arellano KR, Peña-Hernández S, Zárate-Mondragón FE, et al. Prebiotics, probiotics and allergy: news. *Alerg Asma Inmunol Pediatr*. 2017;26(1):21-26.
19. Martorell-Aragonés A, Echeverría-Zudaire L, Alonso-Lebrero E, Boné-Calvo J, Martín-Muñoz MF, Nevot-Falcó S, et al. Position document: IgE-mediated cow's milk allergy. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2015;43(5):507-526.
20. Lapeña López de Armentia S, Naranjo Vivas D. Alergia a proteínas de leche de vaca. *Pediatr Integr*. 2013;17:554-563.
21. Luyt D, Ball H, Makwana N, Green MR, Bravin K, Nasser SM, et al. BSACI guideline for the diagnosis and management of cow's milk allergy. *Clin Exp Allergy*. 2014;44:642-672.
22. Bock SA, Muñoz-Furlong A, Sampson HA. Further fatalities caused by anaphylactic reactions to food, 2001-2006. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;119:1016-1018.
23. Miyuki Takata E, Gómez MS, Cohen Arazi L, Suárez PG, Villa Nova S. Alergia a la proteína de la leche de vaca: reporte de un caso infrecuente en el periodo neonatal. *Arch Argent Pediatr*. 2020;118(6): e554-e557.
24. De Boer F, Rake J. Een zuigeling met acute zwelling van handen en voeten. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2012;156(11):A2782.

25. Fiocchi A, Schunemann H, Ansotegui I, Assa'ad A, Bahna S, Canani RB, et al. The global impact of the DRACMA guidelines cow's milk allergy clinical practice. *World Allergy Organ J.* 2018;11(1):2.
26. Strózyk A, Ruszczynski M, Horvath A, Dahdah L, Fiocchi A, Nowak-Węgrzyn A, et al. World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guidelines update - IV - A quality appraisal with the AGREE II instrument. *World Allergy Organ J.* 2022;15(2):100613.
27. Santos A, Dias A, Pinheiro JA. Predictive factors for the persistence of cow's milk allergy. *Pediatr Allergy Immunol.* 2010;21(8):1127-1134.
28. Skripak JM, Matsui EC, Mudd K, Wood RA. The natural history of IgE mediated cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;120:1172-1177.
29. Iacono G, Cavataio F, Montalto G, Soresi M, Notarbartolo A, Carroccio A. Persistent cow's milk protein intolerance in infants: the changing faces of the same disease. *Clin Exp Allergy.* 1998;28:817-823.
30. Fiocchi A, Terracciano L, Bouygue GR, Veglia F, Sarratud T, Martelli A, et al. Incremental prognostic factors associated with cow's milk allergy outcomes in infant and child referrals: the Milan Cow's Milk Allergy Cohort study. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2008;101:166-173.
31. Bock SA, Buckley J, Holst A, May CD. Proper use of skin tests with food extracts in diagnosis of hypersensitivity to food in children. *Clin Allergy.* 1977;7:375-383.
32. Bock SA, Sampson HA, Atkins FM, Zeiger RS, Lehrer S, Sachs M, et al. Double-blind, placebo-controlled food challenge (DBPCFC) as an office procedure: a manual. *J Allergy Clin Immunol.* 1988;82:986-997.
33. Klemola T, Vanto T, Juntunen-Backman K, Kalimo K, Korpela R, Varjonen E. Allergy to soy formula and to extensively hydrolyzed whey formula in infants with cow's milk allergy: a prospective, randomized study with a follow-up to the age of 2 years. *J Pediatr.* 2002;140:219-224.
34. Sporik R, Hill DJ, Hosking CS. Specificity of allergen skin testing in predicting positive open food challenges to milk, egg and peanut in children. *Clin Exp Allergy.* 2000;30:1540-1546.
35. Bock SA, Atkins FM. Patterns of food hypersensitivity during sixteen years of double-blind, placebo-controlled food challenges. *J Pediatr.* 1990;117:561-567.
36. 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.
37. Celik-Bilgili S, Mehl A, Verstege A, Staden U, Nocon M, Beyer K, et al. The predictive value of specific immunoglobulin E levels in serum for the outcome of oral food challenges. *Clin Exp Allergy.* 2005;35:268-273.
38. Clark AT, Ewan PW. Interpretation of tests for nut allergy in one thousand patients, in relation to allergy or tolerance. *Clin Exp Allergy.* 2003;33:1041-1045.
39. Roberts G, Lack G. Diagnosing peanut allergy with skin prick and specific IgE testing. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;115:1291-1296.
40. Rance F, Juchet A, Bremont F, Dutau G. Correlations between skin prick tests using commercial extracts and fresh foods, specific IgE, and food challenges. *Allergy.* 1997;52:1031-1035.
41. Bock SA, Lee WY, Remigio L, Holst A, May CD. Appraisal of skin tests with food extracts for diagnosis of food hypersensitivity. *Clin Allergy.* 1978;8(6):559-564.
42. Sampson HA. Comparative study of commercial food antigen extracts for the diagnosis of food hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol.* 1988;82:718-726.

43. Sampson HA. Utility of food-specific IgE concentrations in predicting symptomatic food allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;107(5):891-896.
44. Niggemann B, Beyer K. Diagnostic pitfalls in food allergy in children. *Allergy.* 2005;60:104-107.
45. Caubet JC, Nowak-Węgrzyn A, Moshier E, Godbold J, Wang J, Sampson HA. Utility of casein-specific IgE levels in predicting reactivity to baked milk. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;131(1):222-4.e1-4.
46. Mehl A, Verstege A, Staden U, Kulig M, Nocon M, Beyer K, et al. Utility of the ratio of food-specific IgE/total IgE in predicting symptomatic food allergy in children. *Allergy.* 2005;60:1034-1039.
47. Shreffler WG. Microarrayed recombinant allergens for diagnostic testing. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127:843-849.
48. Borres MP, Ebisawa M, Eigenmann PA. Use of allergen components begins a new era in pediatric allergology. *Pediatr Allergy Immunol.* 2011;22:454-461.
49. D'Urbano LE, Pellegrino K, Artesani MC, Donnanno S, Luciano R, Riccardi C, et al. Performance of a component-based allergen-microarray in the diagnosis of cow's milk and hen's egg allergy. *Clin Exp Allergy.* 2010;40:1561-1570.
50. Ott H, Baron JM, Heise R, Ocklenburg C, Stanzel S, Merk HF, et al. Clinical usefulness of microarray-based IgE detection in children with suspected food allergy. *Allergy.* 2008;63:1521-1528.
51. 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;110:293-297.
52. Gaudin JC, Rabesona H, Choiset Y, Yeretssian G, Chobert JM, Sakanyan V, et al. Assessment of the immunoglobulin E-mediated immune response to milk-specific proteins in allergic patients using microarrays. *Clin Exp Allergy.* 2008;38:686-693.
53. Hochwallner H, Schulmeister U, Swoboda I, Balic N, Geller B, Nystrand M, et al. Microarray and allergenic activity assessment of milk allergens. *Clin Exp Allergy.* 2010;40:1809-1818.
54. Niggemann B, Beyer K. Diagnosis of food allergy in children: toward a standardization of food challenge. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2007;45(4):399-404.
55. Nowak-Węgrzyn A, Assa'ad AH, Bahna SL, Bock SA, Sicherer SH, Teuber SS. Work Group report: oral food challenge testing. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;123(6 Suppl):S365-S383.
56. Sampson HA, Gerth van Wijk R, Bindslev-Jensen C, Sicherer S, Teuber SS, Burks AW, et al. Standardizing double-blind, placebo-controlled oral food challenges: American Academy of Allergy, Asthma & Immunology-European Academy of Allergy and Clinical Immunology PRACTALL consensus report. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;130(6):1260-1274.
57. Greenhawt M. Oral food challenges in children: review and future perspectives. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2011;11(6):465-472.
58. Topal E, Celiksoy MH, Arga M, Kaynak MS, Duman Y, Demirtas S, et al. Independent predictive factors for the persistence and tolerance of cow's milk allergy. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2019;9(1):67-71.
59. Koike Y, Sato S, Yanagida N, Asaumi T, Ogura K, Ohtani K, et al. Predictors of persistent milk allergy in children: a retrospective cohort study. *Int Arch Allergy Immunol.* 2018;175(3):177-180. doi: 10.1159/000486311.
60. Hill DJ, Firer MA, Ball G, Hosking CS. Natural history of cows' milk allergy in children: immunological outcome over 2 years. *Clin Exp Allergy.* 1993;23:124-131.

61. Vanto T, Helppila S, Juntunen-Backman K, Kalimo K, Klemola T, Korpela R, et al. Prediction of the development of tolerance to milk in children with cow's milk hypersensitivity. *J Pediatr.* 2004;144:218-222.
62. Shek LP, Soderstrom L, Ahlstedt S, Beyer K, Sampson HA. Determination of food specific IgE levels over time can predict the development of tolerance in cow's milk and hen's egg allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;114:387-391.
63. Kim M, Lee JY, Yang HK, Won HJ, Kim K, Kim J, et al. The natural course of immediate-type cow's milk and egg allergies in children. *Int Arch Allergy Immunol.* 2020;181(2):103-110.
64. Goicoechea Manzanares E, Torres Peral R, Lorente Toledano F. Guía para el tratamiento de lactantes con alergia a proteínas de leche de vaca. *Bol Pediatr.* 2009;49:3-15.
65. Dalmau Serra J, Martorell Aragonés A; Comité de Nutrición Asociación Española de Pediatría. Alergia a proteínas de leche de vaca. Prevención primaria. Aspectos nutricionales. *An Pediatr.* 2008;68(3):295-300.
66. Dalmau Serra J. Indicaciones actuales de las fórmulas especiales clásicas. Congreso de SEPEAP, 22. 16-19 oct. 2008. Tenerife, España.
67. Feferbaum R. Fórmulas elementales y semielementales en pediatría. *Rev Mex Pediatr.* 2010;77(4):164-171.
68. Feferbaum R. Indicaciones de uso de fórmulas nutricionales en pediatría. Curso UCUDAL. 9 ag. 2011. Montevideo, Uruguay.
69. Martínez A, Ballew M. Infant formulas. *Pediatr Rev.* 2011;33:179-189.
70. American Academy of Pediatrics. Formulas feeding of term infants. In: *Pediatric Nutrition Handbook.* 6th ed. Elk Grove Village: AAP; 2009. pp. 61-79.
71. Gómez López L, Lambruschini Ferri N. Nutrición enteral. En: *Tratado de gastroenterología hepatología y nutrición pediátrica aplicada de la SEGHP.* Madrid: Ergon; 2011. pp. 651-665.
72. Hill DJ, Much SH, Rafferty K. The efficacy of aminoacid based formulas in relieving the symptoms of cow's milk allergy a systemic review. *Clin Exp Allergy.* 2007;37(6):808-822.
73. Lama More R. Soporte nutricional en la infancia. *Nutrición enteral. An Pediatr Contin.* 2011;9(4):224-231.
74. López Ruzafa E, Galera Martínez R. Fórmulas de nutrición enteral pediátrica. ¿Cómo elegir la adecuada? *Acta Pediatr Esp.* 2011;69(9):393-402.
75. Vázquez M, Satriano R, Badía F, Barrios P, Pandolfo S, Pérez C, et al. Gastroenteritis aguda: guía nacional. Montevideo: MSP; UDELAR; ASSE; CHPR; 2011.
76. Anania C, Martinelli I, Brindisi G, et al. Hydrolyzed rice formula: an appropriate choice for the treatment of cow's milk allergy. *J Clin Med.* 2022;11(16):4823.
77. Fiocchi A, Barrio-Torres J, Dupont C, et al. Hydrolyzed rice formula for dietary management of infants with cow's milk allergy. *World Allergy Organ J.* 2022;15(12):100717.
78. Ferrer Lorente B, Vitoria Mañana I, Dalmau Serra J. Indicaciones para las fórmulas lácteas especiales. Fórmulas para problemas "menores". Formulas sin lactosa y fórmulas de proteínas de soja. *Acta Pediatr Esp.* 2009;67(7):333-337.
79. Orsi M, Fernández A, Follet F, Marchisone S, Saieg G, Busoni V, et al. Alergia a la proteína de leche de vaca. Propuesta de Guía para el manejo de los niños con alergia a la proteína de la leche de vaca. *Arch Argent Pediatr.* 2009;107(5):459-473.
80. Vandenplas Y, Brough HA, Fiocchi A, Miqdady M, Munasir Z, Salvatore S, et al. Current guidelines and future strategies for the management of cow's milk allergy. *J Asthma Allergy.* 2021;14:1243-1256.

81. Verduci E, Di Profio E, Cerrato L, et al. Use of soy-based formulas and cow's milk allergy: lights and shadows. *Front Pediatr.* 2020;8:591988.
82. Martorell A, Alonso E, Echeverría L, Escudero C, García-Rodríguez R, Blasco C, et al. Oral immunotherapy for food allergy: A Spanish guideline. Egg and milk immunotherapy Spanish guide (ITEMS GUIDE). Part 2: Maintenance phase of cow milk (CM) and egg oral immunotherapy (OIT), special treatment dosing schedules. Models of dosing schedules of OIT with CM and EGG. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2017;45(5):508-518.
83. Skripak JM, Nash SD, Rowley H, Breerton NH, Oh S, Hamilton RG, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of milk oral immunotherapy for cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;122(6):1154-1160.
84. Tang L, Yu Y, Pu X, Chen J. Oral immunotherapy for immunoglobulin E-mediated cow's milk allergy in children: a systematic review and meta analysis. *Immun Inflamm Dis.* 2022;10(10):e704. doi: 10.1002/iid3.704.
85. Nowak-Węgrzyn A, Bloom KA, Sicherer SH, Shreffler WG, Noone S, et al. Tolerance to extensively heated milk in children with cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;122(2):342-7, 347.e1-2.
86. Kim EH, Burks AW. Food allergy immunotherapy: oral immunotherapy and epicutaneous immunotherapy. *Allergy.* 2020;75(6):1337-1346.

Autoevaluación

1. ¿Cuál es la principal proteína de la leche de vaca que presenta reactividad cruzada con las diferentes leches de mamíferos como cabra u oveja?
 - a) α -lactoalbúmina (Bos d 4)
 - b) Caseína (Bos d 8)
 - c) β -lactoglobulina (Bos d 5)
 - d) Albúmina sérica bovina (Bos d 6)
2. ¿Cuál es la proteína de la leche de vaca que se desnaturaliza con el calentamiento por arriba de 50 °C y se ha asociado a tolerancia de leche hervida?
 - a) α -lactoalbúmina (Bos d 4)
 - b) Caseína (Bos d 8)
 - c) β -lactoglobulina (Bos d 5)
 - d) Albúmina sérica bovina (Bos d 6)
3. ¿Qué fórmula se considera como tratamiento de primera línea en pacientes con enteropatía, síntomas gastrointestinales o diarrea?
 - a) Extensamente hidrolizada de arroz (HRF)
 - b) Monomérica o elemental (AAf)
 - c) Extensamente hidrolizada (eHF) sin lactosa
 - d) Soya (FS)
4. Señala la fórmula que se considera tratamiento de primera línea en pacientes con síntomas abdominales severos, alto riesgo de anafilaxia y múltiples alergias alimentarias.
 - a) Extensamente hidrolizada de arroz (HRF)
 - b) Monomérica o elemental (AAf)
 - c) Extensamente hidrolizada (eHF) sin lactosa
 - d) Soya (FS)
5. ¿Según su fisiopatogenia, cómo se clasifica al síndrome de Heiner?
 - a) Mediado por IgE
 - b) Mixto
 - c) No mediado por IgE
 - d) Extrínseco

Anafilaxia asociada a alimentos y anafilaxia asociada a alimentos e inducida por ejercicio

Aída Inés López García,
Chrystopherson Gengyny Caballero López,
Juan Jesús Ríos López, José Sergio Papaqui Tapia

Mensajes clave

- La anafilaxia es una reacción alérgica sistémica grave y potencialmente mortal que se produce de manera repentina después del contacto con un alérgeno.
- Los alimentos responsables de hasta 87% de anafilaxia fatal son cacahuete, mariscos, leche, trigo y nueces.
- Los cofactores como ejercicio, infecciones, temperaturas extremas, alcohol, cannabis, medicamentos y factores hormonales se asocian con síntomas alérgicos más graves.
- La anafilaxia asociada a alimentos e inducida por ejercicio requiere la sensibilización a un alimento y ejercicio físico para la aparición de una reacción sistémica grave.
- El manejo exitoso de la anafilaxia requiere su rápido reconocimiento, eliminación inmediata del desencadenante, evaluación rápida de la circulación, la vía respiratoria, la piel, el peso y administración de adrenalina.

Anafilaxia asociada a alimentos

Introducción

La anafilaxia es una reacción alérgica sistémica grave y potencialmente mortal que se produce de forma repentina después del contacto con un alérgeno, tiene diversos mecanismos que resultan de la liberación generalizada de mediadores inflamatorios por las células cebadas y basófilos con sus consecuentes efectos en los diferentes aparatos y sistemas, incluidos el cutáneo, gastrointestinal, respiratorio, nervioso y cardiovascular, lo que provoca un síndrome multisistémico, variable en su presentación, forma y rapidez de inicio de los síntomas, lo que dificulta su identificación; la afectación cutánea es la más frecuente y orientativa para el diagnóstico, pero puede estar ausente hasta en 20% de los casos.¹⁻⁴

Epidemiología

Los alimentos que con más frecuencia se han asociado a episodios de anafilaxia mortal a nivel global son los cacahuates y los frutos secos, mientras que la leche suele estar implicada en los lactantes; este patrón de alimentos se repite en la mayoría de los estudios realizados en México, Europa y EE.UU. Dependiendo de la edad los desencadenantes pueden variar en adultos: frutas, frutos secos, mariscos y pescado; en niños: huevo, leche, frutos secos, pescado y mariscos. También existen variaciones regionales, p. ej., en Australia los mariscos son responsables de hasta 50% de las muertes por anafilaxia. Si bien la alergia al huevo es muy común en los niños pequeños, rara vez es causa de muerte.⁴⁻⁶

Características clínicas

Las reacciones anafilácticas son mediadas por IgE (véase capítulo 4), se manifiestan principalmente en el tracto respiratorio, la piel, el tracto gastrointestinal y el sistema cardiovascular. Las reacciones circulatorias primarias pueden ocurrir sin que se produzca afección cutánea o pulmonar.

Las manifestaciones mucocutáneas que incluyen urticaria generalizada, prurito, enrojecimiento, angioedema, edema periorbital e inyección conjuntival ocurren hasta en 90% de los episodios. Los signos y síntomas respiratorios están presentes en 70% de los casos como

rinorrea, congestión nasal, estridor, sibilancias, tos seca persistente, disfonía y sensación de ocupación faríngea. Las manifestaciones gastrointestinales, náuseas, vómito, diarrea, disfagia, pirosis y dolor abdominal tipo cólico ocurren con menos frecuencia, aproximadamente en 45%. En cuanto a las manifestaciones cardiovasculares, se observan en menos de la mitad de los casos y se presentan como hipotonía, síncope, incontinencia, mareos, taquicardia e hipotensión. La afectación cutánea puede estar ausente en 20% de los eventos.

La presentación clínica puede variar según la edad, los lactantes manifiestan signos difíciles de interpretar como cambios conductuales inespecíficos (llanto persistente, irritabilidad, inactividad repentina) ronquera, sialorrea, somnolencia, urticaria y vómitos, los niños pequeños pueden presentar sibilancias y estridor, y los adolescentes “dificultad para respirar” o “dificultad para tragar”.^{2,6,7}

Los síntomas suelen aparecer de forma simultánea o secuencial y pueden empeorar en minutos provocando choque y muerte. A pesar de una terapia exitosa, entre 5 y 20% de los pacientes presentan un curso prolongado o bifásico, donde los síntomas se renuevan generalmente después de seis a 24 horas del evento inicial sin un estímulo desencadenante. De igual modo, pueden presentarse reacciones anafilácticas tardías donde los síntomas comienzan después de cuatro a seis horas de la exposición al alérgeno.^{2,7}

Diagnóstico

Un evento agudo el diagnóstico se basa en la presentación clínica y la exposición reciente a un agente agresor. En la anafilaxia causada por alimentos es importante conocer los alimentos ingeridos por el paciente y considerar que la reacción puede presentarse con la ingesta, inhalación o contacto de la piel con el alérgeno.⁴

En los niños se debe tener en cuenta que la causa más frecuente de anafilaxia es la alergia alimentaria y que la atopia aumenta el riesgo. En ocasiones, el diagnóstico en este grupo etario puede pasar desapercibido debido a las limitaciones en la comunicación; la presencia de urticaria y angioedema nos puede orientar, pero si los síntomas principales son dolor abdominal, vómitos o dificultad respiratoria puede ser complicado y retrasar el tratamiento.

Las presentaciones más graves son las que se manifiestan con hipoxia, hipotensión y daño neurológico. El Comité de Anafilaxia de la Organización Mundial de Alergia (WAO, por sus siglas en inglés)

ha establecido criterios clínicos para el diagnóstico de anafilaxia (Tabla 1).^{3,6-11}

Puede ser difícil clasificar la gravedad de las reacciones de anafilaxia debido a que no existe un consenso general sobre cuál es el sistema más apropiado, particularmente debido a que los grados de reacción pueden variar por el tipo de antígeno, vía de contacto, velocidad en la progresión de los síntomas y los órganos involucrados. Se han identificado algunos factores propios del individuo relacionados a mayor gravedad y mortalidad como edad avanzada, presencia de patología respiratoria (especialmente asma) o cardiovascular, tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o betabloqueadores y otras patologías como la mastocitosis.^{3,7}

Tabla 1: Criterios modificados para el diagnóstico de la anafilaxia. Organización Mundial de Alergia.

La anafilaxia es muy probable cuando se cumple cualquiera de los siguientes dos criterios:

1. Inicio agudo de una enfermedad (minutos a varias horas) con afectación simultánea de la piel, el tejido de la mucosa o ambos (por ejemplo, urticaria generalizada, prurito o enrojecimiento, edema labial-lengua-úvula)

Y al menos uno de los siguientes:

- a. Compromiso respiratorio (p. ej., disnea, sibilancias-broncoespasmo, estridor, PEF reducido, hipoxemia)
- b. Reducción de la presión arterial sistémica o síntomas asociados de disfunción de los órganos terminales (p. ej., hipotonía, síncope, incontinencia)
- c. Síntomas gastrointestinales graves (p. ej., dolor abdominal, cólico intenso, vómitos repetitivos) especialmente después de la exposición a alérgenos no alimentarios

2. Inicio agudo de hipotensión o broncoespasmo o afectación laríngea después de la exposición a un alérgeno conocido o altamente probable para un paciente (de minutos a varias horas), incluso en ausencia de afectación cutánea típica

PEF = pico flujo espiratorio. PA = presión arterial. a. hipotensión definida como una disminución de la PA sistólica superior a 30% de la cifra basal del individuo, o, i. lactantes y niños menores de 10 años: PA sistólica inferior a (70 mmHg [2 × edad en años]), ii. Adultos y niños mayores de 10 años: PA sistólica inferior a ≤ 90 mmHg. b. Exclusión de los síntomas respiratorios inferiores desencadenados por alérgenos inhalables comunes o alérgenos alimentarios que se percibe causan reacciones inhalatorias en ausencia de ingestión. c. Los síntomas laríngeos incluyen: estridor, cambios vocales, odinofagia.

Adaptado de: Cardona V, et al.³

El sistema de calificación de gravedad de la WAO se ha adaptado para reacciones sistémicas por cualquier causa, en esta clasificación solamente los grados 3, 4 y 5 son coherentes con la definición de anafilaxia³ (Tabla 2).

Pruebas de laboratorio

Entre los estudios de laboratorio útiles para el diagnóstico y pronóstico de la anafilaxia se encuentra la cuantificación de triptasa sérica; la determinación por arriba de 11.4 ng/mL es indicativa de la activación aguda de células cebadas; sin embargo, no es poco frecuente que en la anafilaxia por alimentos los valores sean normales, por lo que debe solicitarse sistemáticamente ante la sospecha clínica de anafilaxia. Se aconsejan tres muestras seriadas, ya que mejora la sensibilidad y especificidad de la prueba: la primera muestra será tras la instauración del tratamiento, la segunda aproximadamente a las dos horas desde el comienzo del evento y la tercera a partir de las 24 horas para tener el nivel basal del paciente, ya que el aumento en la concentración sérica es transitorio y por lo general se normaliza entre 24-48 horas.^{3,4,6-10}

Diagnóstico diferencial

Se realiza con cuadros que cursen con afectación cutánea, respiratoria o colapso cardiovascular. Las reacciones vasovagales son las más comunes, se caracterizan por hipotensión, palidez, bradicardia, debilidad, náuseas, vómitos y diaforesis. La insuficiencia respiratoria aguda por ataques graves de asma, aspiración de cuerpo extraño y embolia pulmonar pueden originar síntomas respiratorios que sugieren anafilaxia, pero no presentarán manifestaciones cutáneas. El angioedema hereditario se manifiesta con edema de labios, lengua, vías respiratorias y síntomas gastrointestinales, sin prurito ni urticaria. En los niños se deben considerar como diagnósticos diferenciales la urticaria aguda causada por infección viral o por fármacos y también obstrucciones congénitas de la vía aérea superior e inferior.^{5-8,10,12,13}

Factores causantes

Una gran cantidad de alimentos pueden tener el potencial de provocar una reacción anafiláctica tomando en cuenta la susceptibilidad de cada persona, el umbral para generar la reacción y el tipo de alimen-

Tabla 2: Sistema de clasificación de reacciones alérgicas sistémicas. Organización Mundial de Alergia.

No anafilaxia		Anafilaxia		
Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4	Grado 5
Síntoma(s)/signo(s) de 1 sistema de órganos presente	Síntoma(s)/ signo(s) de 2 órganos o más de grado 1	Uno o más de los siguientes síntomas:	Uno o más de los siguientes síntomas:	Uno o más de los siguientes síntomas:
Cutáneo Urticaria y/o eritema-calor y/o prurito, u otros cambios cutáneos, además de los localizados en el lugar de contacto y/o hormigueo o prurito en los labios o angioedema (no laríngeo)		Vías respiratorias inferiores Broncoespasmo leve: tos, sibilancias, dificultad para respirar que responde al tratamiento	Vías respiratorias inferiores Broncoespasmo severo que no responde o empeora a pesar del tratamiento	Vía aérea inferior o superior Insuficiencia respiratoria
Vías respiratorias superiores Síntomas nasales (por ejemplo, estornudos, rinorrea, prurito nasal y/o congestión nasal) y/o aclaramiento faríngeo (prurito faríngeo) y/o tos no relacionada con broncoespasmo o conjuntival eritema, prurito o temblor	y/o Gastrointestinal Calambres abdominales Diarrea o vómito (no severos, ni repetitivos)	y/o Gastrointestinal Calambres abdominales y/o vómitos/diarrea	y/o Vía aérea superior Edema laríngeo con estridor	y/o Cardiovascular Colapso/ hipotensión Pérdida del conocimiento (excluir vasovagal)
Otros Náuseas o sabor metálico		Otros Calambres uterinos		

Adaptado de: Cardona V, et al.³

to. Sin embargo, el sexo, la edad, el país de residencia, antecedentes familiares de atopia y la presencia de otras enfermedades alérgicas desempeñan un papel importante en la etiología.^{1,14}

Los alimentos causales que se han reconocido a nivel mundial son el cacahuete, mariscos, leche, trigo y nueces, responsables de hasta 87% de anafilaxia fatal. En la población pediátrica se ha identificado al cacahuete como el más prevalente con hasta 28% seguido de frutas y verduras en 11%, legumbres distintas del cacahuete en 5% y especias como canela, paprika, mostaza, orégano en 4%.^{14,15}

Es importante tener en cuenta los alérgenos ocultos que pueden ser ingredientes comunes que se agregan a los alimentos como miel, canela, paprika, jengibre, orégano, ajo que pueden ser una pequeña parte del platillo compuesto llegando a pasarlos por alto, pero debido a sus propiedades particulares determinan la calidad del alimento.¹⁵⁻¹⁸ Así también pueden hallarse alérgenos ocultos por contaminación o infestación de los alimentos, un claro ejemplo son los ácaros como *Dermatophagoides farinae* que puede encontrarse en harina, queso, jamón, chorizo y salami sobre todo en regiones con temperaturas que sobrepasen 27 °C con una humedad relativa mayor de 70%. Es importante tener en cuenta alérgenos como la tropomiosina y la arginina quinasa que comúnmente están involucradas en reacciones sistémicas alimentarias al consumo de camarones, langostinos y cangrejos.^{14,16,17}

El conocimiento de los componentes moleculares permite identificar los determinantes y cruces alergénicos involucrados en esta patología, p. ej., la mostaza requiere una de las dosis desencadenantes más bajas (0.05 mg) para generar reacciones severas. Los pacientes sensibilizados a su determinante antigénico Sin a 3, perteneciente a la familia de las proteínas de transferencia de lípidos no específicas (nsLTP), presentan reactividad cruzada con Pru p 3 del melocotón, lo que genera un alto riesgo de anafilaxia.^{14,17}

Respecto a los aditivos alimentarios debe tenerse en cuenta al metabisulfito de sodio, uno de los principales responsables de las reacciones inexplicables en personas que han ingerido alimentos como el vino blanco y rosado, jugos de frutas de colores, frutos secos y bacalao; existe obligatoriedad de su etiquetado en alimentos que contengan concentraciones superiores a 10 mg/kg o 10 mg/L.¹⁴

La sensibilización al oligosacárido galactosa- α -1,3-galactosa (α -gal) se ha visto implicada en reacciones anafilácticas posteriores al consumo de carnes rojas. El síndrome α -gal se caracteriza por gene-

rar reacciones alérgicas tardías con síntomas después de tres a seis horas del consumo de carne de mamífero como carne de res, cerdo o cordero y, por otro lado, respuestas inmediatas a la administración intravenosa de medicamentos que contienen este oligosacárido como el anticuerpo monoclonal Cetuximab. Se ha sugerido que el retraso en la aparición de los síntomas se debe a la unión de α -gal a lípidos haciendo más lenta su absorción y digestión.^{18,19}

Cofactores

Los cofactores son circunstancias externas que amplifican la respuesta inmunológica, se asocian a síntomas alérgicos más graves. Entre estos encontramos el ejercicio, el consumo de alcohol, las temperaturas extremas, el consumo de cannabis, el aumento de la temperatura corporal por infección, la fase premenstrual ovulatoria, temporadas de altas concentraciones polínicas y medicamentos como antiinflamatorios no esteroideos (AINES), inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAS), betabloqueadores y antiácidos. Estos últimos pueden modular cambios en la barrera gastrointestinal aumentando su permeabilidad y en consecuencia incrementando la absorción de proteínas incompletamente digeridas, con la subsecuente activación de los mastocitos menos tolerogénicos.^{17,20} La ingesta de AINES produce irritación y erosión de la mucosa intestinal, así como la disminución de la actividad de la prostaglandina sintasa, que resulta en la pérdida de las uniones estrechas de la barrera epitelial intestinal, e incrementa la liberación de histamina a través de la vía Syk kinasa, aumentando la gravedad de la reacción.¹⁵⁻¹⁷

Tratamiento

Manejo agudo

El manejo exitoso de la anafilaxia requiere su rápido reconocimiento, seguido de la eliminación inmediata de cualquier desencadenante sospechoso, evaluación rápida de la circulación, la vía respiratoria, la piel, el peso y la administración de adrenalina. Los pacientes deben colocarse en posición supina a menos que el hacerlo deteriore el estado respiratorio; otras posturas se han asociado con resultados negativos. Si el paciente lo requiere se debe suministrar oxígeno 40-100% con mascarilla.

La adrenalina es el tratamiento farmacológico de primera línea para la anafilaxia y debe administrarse sin demora por vía intramuscular en el vasto externo, a una dosis de 0.01 mg/kg utilizando la formulación 1:1,000 (máx 0.5 mg en adultos y 0.3 mg en niños); dependiendo de la respuesta inicial y la gravedad de la reacción la dosis puede repetirse cada cinco a 15 minutos. Si la hipotensión es resistente al uso de adrenalina se puede utilizar dopamina o nora-drenalina; el antecedente de uso de betabloqueadores en ausencia de respuesta con las aminas condiciona el inicio de glucagón en infusión de cinco a 15 μ g/min. Se debe considerar la administración de líquidos intravenosos, cristaloides 30 mL/kg máximo dos litros, dependiendo del estado del paciente y la respuesta a los fármacos.

También se pueden usar medicamentos de segunda y tercera línea como β 2agonista, antihistamínicos, corticosteroides, pero no debe retrasarse la administración de adrenalina.³

Manejo a largo plazo

Fuera de la fase aguda, el manejo de la anafilaxia inducida por alimentos se enfoca en la prevención de futuras reacciones y el tratamiento adecuado de las que puedan ocurrir a pesar de los esfuerzos de prevención. Se deben proporcionar planes de acción por escrito y brindar educación sobre la evitación de los alérgenos y el manejo de las reacciones¹ (Figura 1).

Anafilaxia asociada a alimentos e inducida por ejercicio

La anafilaxia asociada a alimentos e inducida por ejercicio (FDEIA, siglas en inglés de Food-Dependent Exercise-Induced Anaphylaxis) es un síndrome en el que se requiere la sensibilización a un alimento y la realización de ejercicio físico en las siguientes horas a su consumo para la aparición de una reacción sistémica grave. Fue descrita por primera vez en el año 1979.^{7,12}

La anafilaxia inducida por el ejercicio (AIE) es una patología poco frecuente en la que los pacientes desarrollan anafilaxia sólo en asociación con el esfuerzo físico. La prevalencia de AIE es de 0.05%. Aproximadamente de 30 a 50% de los casos de AIE se asocian con la ingesta previa de un alimento específico, que se le conoce como FDEIA. Se han sugerido rutas de sensibilización no orales como la cutánea.²¹

Nombre:

Edad:

Diagnóstico:

Fecha:

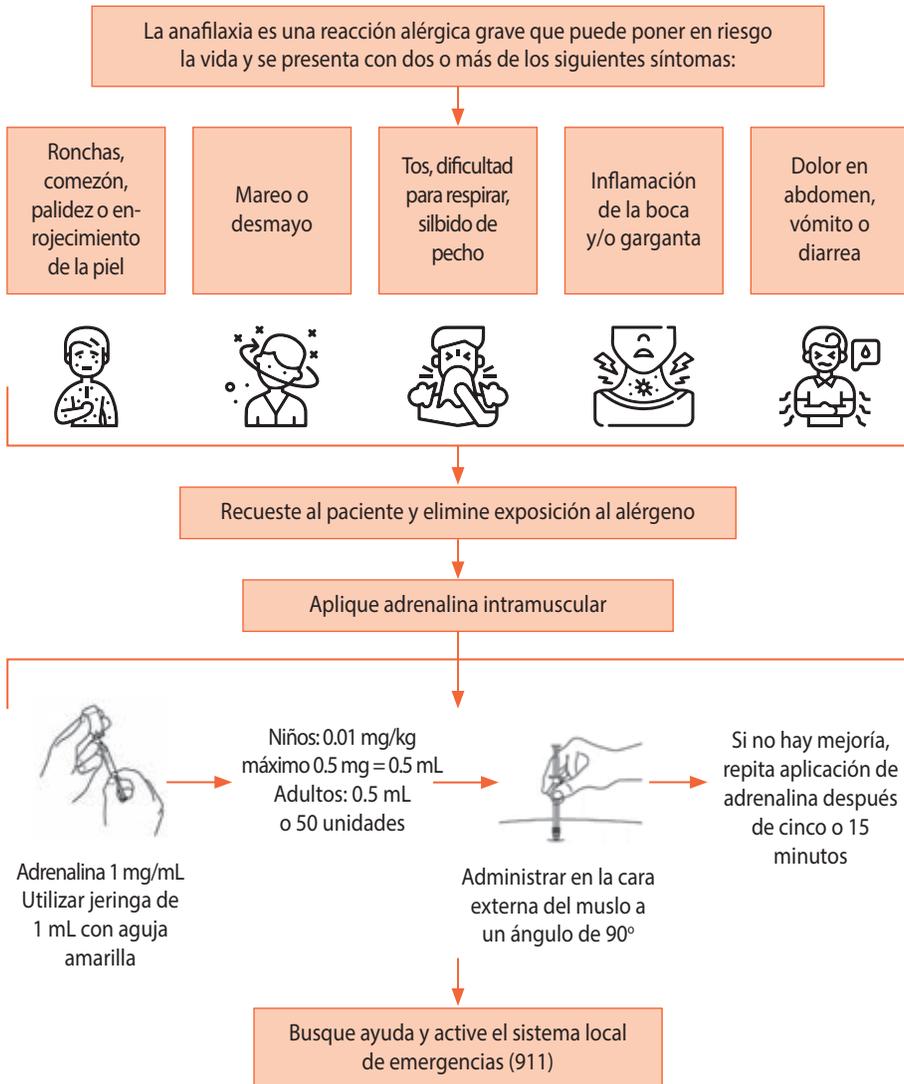


Figura 1: Plan de acción para emergencias en alergia alimentaria.

La FDEIA es un tipo especial de alergia alimentaria mediada por IgE. Esta condición se presenta habitualmente durante la edad escolar, se desarrolla de dos a cuatro horas después del consumo de algún alimento relevante en el contexto de actividad física aeróbica vigorosa siendo las más asociadas trotar, jugar fútbol o bailar. En cuanto a los alimentos implicados en la FDEIA, se identifican trigo, mariscos, cacahuete, soya, nueces y tomate como los principalmente asociados, mientras que maíz, lechuga, apio, pimiento, leche de vaca, huevo y alimentos contaminados con ácaros del polvo, aunque menos frecuentes, también se consideran desencadenantes. Existen diferencias geográficas debido a los hábitos dietético-culturales de cada región, el trigo, específicamente la omega-5-gliadina, los mariscos y la soya son los alimentos principalmente involucrados en Asia. En el área mediterránea se ha asociado al consumo de frutas y verduras; sin embargo, debe tenerse en cuenta la hipersensibilidad alimentaria múltiple con una alta prevalencia de sensibilización a las LTP, por lo que debido a su gran alergenidad y amplia reactividad cruzada, se puede desencadenar afección con casi cualquier grupo de alimentos.^{14,15,22,23}

La FDEIA se caracteriza por la aparición de enrojecimiento cutáneo con sensación de calor, prurito y lesiones urticariales generalizadas que frecuentemente preceden a la aparición de angioedema y/o colapso cardiovascular después de comenzar el ejercicio. En ocasiones el cuadro se relaciona con la ingestión de ciertos alimentos a los que el paciente es alérgico en grado subclínico, pero la actividad física actúa como un cofactor hasta alcanzar un estímulo suficiente para producir síntomas.^{5,7,12,13}

El diagnóstico de la FDEIA se basa fundamentalmente en la historia clínica. La anamnesis debe ir orientada a identificar los signos y síntomas de la reacción y las condiciones en las que ésta se produce, el cuadro clínico debe ser precedido por la ingesta del alimento específico y ocurrir durante el ejercicio o en la hora siguiente; tiene que existir evidencia de sensibilidad alérgica al alimento implicado mediante pruebas cutáneas o IgE específica en suero y existir ausencia de reacción durante el ejercicio al evitar el alergeno alimentario. La prueba de reto oral con el alimento asociado y ejercicio físico es el estándar de oro para el diagnóstico de este padecimiento. La prueba se debe realizar sin ingesta de alimentos cuatro horas previas al estudio para comprobar la tolerancia al ejercicio, si no existe reactividad se realiza una prueba de esfuerzo postprandial después de 60 a 90

minutos de la ingesta del alimento sospechoso o que hayan resultado negativos en el estudio alergológico, en algunos casos se han utilizado cofactores como la aspirina. Se realiza generalmente sobre una cinta ergométrica o bicicleta estática, a ritmo continuo durante 15 a 30 minutos y con monitorización de la frecuencia cardiaca, la presión arterial y la presencia de síntomas. Respecto a aquellos alérgenos alimentarios con los que se obtiene resultado positivo en las pruebas cutáneas y/o el RAST, no se recomienda esta prueba.

El diagnóstico diferencial debe de realizarse con otros procesos que se manifiestan con el ejercicio como el asma inducida por ejercicio.^{5-8,10,12,13}

En la FDEIA el tratamiento incluye el cese inmediato del ejercicio ante los signos y síntomas de alarma y el tratamiento emergente de la reacción anafiláctica. Se debe capacitar al paciente para proceder a la autoadministración de adrenalina si los síntomas no mejoran inmediatamente con la interrupción de la actividad física. Los episodios de FDEIA no son del todo predecibles, ya que el umbral de este cofactor para provocar la anafilaxia es individual y puede incluso variar con el tiempo.²⁴

Después de la confirmación del diagnóstico y la identificación de los alimentos responsables, debe evitarse su consumo de cuatro a seis horas antes y una hora después del ejercicio, en algunos casos, puede ser un mínimo de dos a tres horas. Si el desencadenante alimentario no se ha determinado, FDEIA inespecífica, se recomienda evitar cualquier tipo de alimento en los mismos intervalos. Un buen consejo es practicar actividad física en la mañana antes de haber comido. En los pacientes en los que la actividad física es parte de la rutina diaria, es más seguro evitar estrictamente el alérgeno alimentario de la dieta. Por lo tanto, en algunos casos, puede ser necesario cambiar el trabajo o la rutina diaria.²³

Los trastornos alérgicos coexistentes deben tratarse, los pacientes con polinosis deben tomar precauciones al hacer ejercicio al aire libre durante la temporada correspondiente de polinización. Se sugiere al paciente reanudar lentamente la actividad física, evitar cofactores, contar con un compañero de ejercicio capacitado en el reconocimiento de los síntomas y las medidas terapéuticas. También es prudente practicar actividad física llevando un teléfono celular para facilitar la comunicación y localización en caso de un evento.^{3,20,25} A pesar de la educación y las medidas preventivas, algunos pacientes con FDEIA continúan presentando reacciones anafilácticas. Varios informes de

casos describen el uso de cromoglicato de sodio, misoprostol y anti-histamínicos como prevención de los episodios, aunque todavía no existe evidencia suficiente para apoyar estas medidas profilácticas. La premedicación con antihistamínicos sigue siendo controvertida debido a la posibilidad de enmascarar los síntomas tempranos de anafilaxia.²²

El uso del anticuerpo monoclonal anti-IgE, omalizumab, ha mostrado buenos resultados en casos de pacientes con FDEIA refractaria a otras medidas profilácticas.²⁶

Se han realizado numerosos estudios sobre inmunoterapia alimentaria.²⁷ En teoría, en pacientes seleccionados en quienes la evitación es difícil o deliberada, inducir tolerancia a los alimentos podría ser benéfico, sin embargo, debido a una gran diversidad de resultados, su uso aún no está aprobado en la práctica clínica habitual.²¹ Por otro lado, existen reportes de FDEIA durante o después de la inmunoterapia con alimentos.

Conclusión

La anafilaxia inducida por alimentos es un problema importante de salud pública hasta el momento con muchas interrogantes en su manejo. Sigue siendo difícil predecir qué pacientes sufrirán las reacciones más severas; la adrenalina permanece subutilizada y la única estrategia de manejo aprobada es la evitación estricta y la preparación para tratar las reacciones cuando se presenten.

La FDEIA es un tipo especial de alergia alimentaria, potencialmente mortal, que aún no se comprende del todo. La necesidad de una investigación cuidadosa y manejo de estos pacientes es crucial para evitar restricciones innecesarias en la dieta y ejercicio. Un enfoque supervisado y estructurado es esencial para facilitar el regreso bien tolerado a las actividades físicas diarias.

Bibliografía

1. Parrish CP, Kim H. Food-induced anaphylaxis: an update. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2018;18:41. Available in: <https://doi.org/10.1007/s11882-018-0795-5>
2. Ring J, Beyer K, Biedermann T, Bircher A, Fischer M, Fuchs T. Leitlinie zu akuttherapie und management der anaphylaxie update 2021. *Allergo J.* 2021;30(1):20-49.
3. Cardona V, Ansoategui IJ, Ebisawa M, El-Gamal Y, Fernandez RM, Fineman S. World allergy organization anaphylaxis guidance 2020 POSITION PAPER. *World Allergy*

- Organization Journal. 2020;13:100472. Available in: <http://doi.org/10.1016/j.waojou.2020.100472>
4. Orozco SM, García CM, Juan PM, Mendoza-Hernández D. Anafilaxia. En: Lozano Saens JS, Sacre Hazouri JA, Del Rio Navarro BE, Ortega Martell JA (eds). *Alergia, asma e inmunología clínica en pediatría*. 2ª ed. México: Nieto editores, 2019,pp.89-93. Disponible en: <https://doi.org/10.24245/aaicp.v2id.3110>
 5. Sánchez-Morillas L, Iglesias CA, Zapatero RM, Reaño MM, Rodríguez M, Martínez M. Anafilaxia inducida por ejercicio tras ingesta de manzana. *Allergol et Immunopathol*. 2003;31(4):240-243.
 6. Abarca V, Piñar G. Manejo de anafilaxia en pediatría. *Revista Médica Sinergia*. 2020;5(7):-ISSN: 2215-4523/e-ISSN:2215-5279. Disponible en: <http://revistamedicasinergia.com>
 7. Cardona V, Álvarez-Perea A, Ansotegui-Zubeldia I, Arias-Cruz A, Ivancevich J, González-Díaz S. Guía de Actuación en Anafilaxia en Latinoamérica (Galaxia-Latam). *Rev Alerg Mex*. 2019;66 Supl 2:1-39.
 8. Macías WA, González DS, Macouzet SC, de Lira QC, Guzmán AR, Villareal GR. Anafilaxia. En Rivero YD, Caballero LC (eds). *Inmunoalergia para médicos de primer contacto*. Nieto editores, 2021,pp.281-293.
 9. Dreskin SC, Stitt JM. Anaphylaxis. In: Burks AW, Holgate ST, O'Hehir RE, Broide DH, Bacharier LB, Gurjit K, ed. *Middleton's allergy. Principles and practice*. 9th ed. Elsevier, 2020,pp.1235-1238.
 10. Turner PJ, Worm M, Ansotegui IJ, El-Gamal Y, Rivas MF, Fineman S, et al. Time to revisit the definition and clinical criteria for anaphylaxis? *World Allergy Organ J*. 2019;12(10):100066. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.waojou.2019.100066>
 11. Anagnostou K, Turner PJ. Myths, facts and controversies in the diagnosis and management of anaphylaxis. *Arch Dis Child*. 2019;104:83-90. doi: 10.1136/archdischild-2018-314867.
 12. Seoane-Rodríguez M, Caralli ME, Morales-Cabeza ME, Micozzi S, De Barrio-Fernández M, Rojas PEP. Anafilaxia dependiente de cereales inducida por ejercicio. *Rev Alerg Méx*. 2016;63(1):104-107.
 13. Pérez PA, Fernández PB, Santaolalla MM, De Paz Arranz S, Domínguez LA. Síndrome de anafilaxia inducida por ejercicio. *An Med Interna (Madrid)*. 2001;18(5):269-273.
 14. Skypala IJ. Food-induced anaphylaxis: role of hidden allergens and cofactors. *Front Immunol*. 2019;10:673. doi: 10.3389/fimmu.2019.00673.
 15. Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K, Roberts G, Beyer K, Bindslev-Jensen C, et al. EAAACI food allergy and anaphylaxis guidelines. Diagnosis and management of food allergy position paper. *Allergy*. 2014;69:1008-1025. doi: 10.1111/all.12429.
 16. Turner PJ, Arasi S, Ballmer-Weber B, Baseggio Conrado A, Deschildre A, Gerdts J, et al. Risk factors for severe reactions in food allergy: rapid evidence review with meta-analysis. *Allergy*. 2022;77(9):2634-2652. doi: 10.1111/all.15318.
 17. Tedner SG, Asarnej A, Thulin H, Westman M, Konradsen JR, Nilsson C. Food allergy and hypersensitivity reactions in children and adults-A review. *J Intern Med*. 2022;291(3):283-302. doi: 10.1111/joim.13422.
 18. Wilson JM, Platts-Mills TAE. α -Gal and other recent findings that have informed our understanding of anaphylaxis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2020;124(2):135-142. doi: 10.1016/j.anai.2019.11.024.
 19. Román-Carrasco P, Hemmer W, Cabezas-Cruz A, Hodžić A, de la Fuente J, Swoboda I. The α -Gal syndrome and potential mechanisms. *Front Allergy*. 2021;2:783279. Available in: <https://doi.org/10.3389/falgy.2021.783279>.

20. Feldweg AM. Food-dependent, exercise-induced anaphylaxis: diagnosis and management in the outpatient setting. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017;5(2):283-288. doi: 10.1016/j.jaip.2016.11.022.
21. Minty B. Food-dependent exercise-induced anaphylaxis. *Can Fam Physician*. 2017;63(1):42-43.
22. Asaumi T, Ebisawa M. How to manage food dependent exercise induced anaphylaxis (FDEIA). *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2018;18(3):243-247. doi: 10.1097/ACI.0000000000000442.
23. Benito-García F, Ansotegui IJ, Morais-Almeida M. Diagnosis and prevention of food-dependent exercise-induced anaphylaxis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2019;15(8):849-856. doi: 10.1080/1744666X.2019.1642747.
24. Christensen MJ, Eller E, Kjaer HF, Broesby-Olsen S, Mortz CG, Bindslev-Jensen C. Exercise-induced anaphylaxis: causes, consequences, and management recommendations. *Expert Rev Clin Immunol*. 2019;15(3):265-273. Available in: <http://dx.doi.org/10.1080/1744666X.2019.1562904>
25. Giannetti MP. Exercise-induced anaphylaxis: Literature review and recent updates. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2018;18(12):72. Available in: <http://dx.doi.org/10.1007/s11882-018-0830-6>
26. Christensen MJ, Bindslev-Jensen C. Successful treatment with omalizumab in challenge confirmed exercise-induced anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017;5(1):204-206. Available in: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaip.2016.09.035>
27. Pajno GB, Fernandez-Rivas M, Arasi S, Roberts G, Akdis CA, Alvaro-Lozano M, et al. EAACI Guidelines on allergen immunotherapy: IgE-mediated food allergy. *Allergy*. 2018;73(4):799-815. Available in: <http://dx.doi.org/10.1111/all.13319>

Autoevaluación

1. En la anafilaxia la afectación cutánea puede estar ausente en:
 - a) 10% de los casos
 - b) 20% de los casos
 - c) 50% de los casos
 - d) 60% de los casos
2. ¿Cuáles son los factores relacionados a mayor gravedad y mortalidad de la anafilaxia?
 - a) Menor edad, EPOC, patología cardiovascular
 - b) Tratamiento con betabloqueadores, rinitis alérgica
 - c) Edad avanzada, asma tratamiento con IECA
 - d) Mastocitosis, tabaquismo activo, sexo femenino
3. El síndrome α -gal se ve implicado en respuestas inmediatas a la administración intravenosa de:
 - a) Panitumumab
 - b) Omalizumab
 - c) Rituximab
 - d) Cetuximab
4. La anafilaxia inducida por el ejercicio (FDEIA) se presenta habitualmente en la edad:
 - a) Preescolar
 - b) Escolar
 - c) Adolescencia
 - d) Adulta
5. ¿Cuáles son los alimentos principalmente implicados en la anafilaxia asociada a alimentos e inducida por ejercicio (FDEIA)?
 - a) Trigo, mariscos, cacahuete, soya, nueces y tomate
 - b) Maíz, soya, pescado, leguminosas
 - c) Ajo, frijoles, maíz, cacahuete y frutos secos
 - d) Mariscos, pescado, frutos secos, habas

www.medicigraphic.org.mx

Autoevaluación

6. Masculino de 12 años con antecedente de dermatitis atópica, ingresa a urgencias debido a que, posterior a la ingesta de camarones, presenta de forma súbita cefalea, lesiones habonosas en tronco y extremidades, edema en labios, dolor abdominal y leve dificultad para respirar. Exploración física: consciente, disneico, diaforético, con edema bpalpebral, habones en todo el cuerpo, sibilancias bilaterales. Peso: 41 kg, talla: 146 cm, pulso 100 lpm, FR 28 rpm, T/A 80/40 mmHg, SatO₂ 88%. ¿Qué estudio de laboratorio le solicitaría a este paciente?
- a) Niveles de histamina sérica
 - b) Niveles de triptasa sérica
 - c) Niveles de histamina urinaria
 - d) Activación de basófilos y mastocitos

Diagnóstico clínico y pruebas in vitro en alergia alimentaria

Joaquín Alberto Alejandro Pimentel Hayashi,
Blanca Estela Del Río Navarro, Pablo Perea Valle,
Karla Saray Céspedes Verde,
Jesús Fernando Ledezma Ortega

Mensajes clave

- Las reacciones adversas a alimentos no siempre son de causa alérgica.
- La intolerancia a la lactosa es un diagnóstico diferencial relevante debido a su alta prevalencia en algunos países.
- Una IgE positiva nos indica sensibilización, pero no siempre es indicativa de alergia.
- La IgE específica para un alérgeno alimentario tiene una sensibilidad comparable con las pruebas cutáneas.
- El diagnóstico resuelto por componentes (DRC) es ideal para distinguir una sensibilización genuina de una de reactividad cruzada y puede ser útil para predecir la gravedad de las manifestaciones clínicas.

www.medigraphic.org.mx

Introducción

Las alergias alimentarias cada vez son más frecuentes y aunque se reconocen mejor, el diagnóstico continúa siendo un desafío. El reto oral doble ciego placebo controlado (DBCP) es el estándar de oro para el diagnóstico de las reacciones mediadas y no mediadas por Inmunoglobulina E (IgE).^{1,2}

Los pacientes con alergia alimentaria pueden tener deficiencias nutricionales, retraso en el crecimiento y deterioro en la calidad de vida, por lo que establecer un diagnóstico correcto no sólo previene reacciones que pueden poner en peligro la vida, sino también evita dietas de restricción innecesarias que afecten la nutrición y el crecimiento, además de mejorar la calidad de vida del paciente y sus familiares.^{1,3}

La evaluación de un paciente con sospecha de alergia alimentaria debe incluir una historia clínica y un examen físico completo.^{2,4} La información obtenida de la historia clínica permite identificar el probable desencadenante de la reacción y determinar el tipo de pruebas necesarias para facilitar el diagnóstico.⁵ Si bien carece de suficiente sensibilidad y especificidad para hacer el diagnóstico de alergia a alimentos, la historia clínica tiene un valor predictivo positivo de 50 a 100%.^{4,6}

Historia clínica

El interrogatorio de un paciente con sospecha de alergia alimentaria debe estar dirigido a investigar los siguientes puntos clave:

1. Tipo, intensidad y duración de signos y síntomas presentados, si bien no existen síntomas patognomónicos de alergia alimentaria, una descripción detallada de los síntomas es fundamental en la historia clínica para orientar al médico a determinar si son provocados por mecanismos mediados por IgE u otros mecanismos inmunológicos, además evaluar la gravedad de la reacción.^{2,4,7} Las manifestaciones clínicas pueden afectar la piel, el sistema respiratorio o gastrointestinal, y en casos graves, el sistema cardiovascular. Estos síntomas se dividen en inmediatos o tardíos, los inmediatos ocurren en las primeras dos horas de la ingesta del alimento; y los tardíos después de la segunda y hasta 72 horas después.⁸ En las **Tablas 1 y 2** se describen de forma breve los síntomas más

Tabla 1: Cuadro clínico en alergia alimentaria mediada por IgE.

Cutáneos	Urticaria, angioedema y eritema
Gastrointestinales	Vómito, dolor abdominal, diarrea, síndrome de alergia oral
Respiratorios	Vía aérea superior: rinorrea, estornudos, prurito nasal, congestión, estridor, disfonía Vía aérea inferior: tos, disnea, sibilancias
Cardiovasculares	Taquicardia, hipotensión, choque

Modificado de: Oriol RC, et al.³

Tabla 2: Cuadro clínico en alergia alimentaria no mediada por IgE.

	Síndrome de enterocolitis inducida por proteínas	Proctocolitis alérgica inducida por proteínas alimentarias	Enteropatía inducida por proteínas alimentarias
Síntomas	Vómito recurrente, diarrea grave con o sin sangre, deshidratación, letargo, (choque hipovolémico 15%)	Hematoquecia, en algunos casos diarrea con moco, anemia. Buen estado general	Vómitos intermitentes, diarrea sin sangre, falla de medro
Edad de inicio	Primeras semanas de vida hasta los 12 meses. Se puede presentar en adultos	Generalmente antes de los 6 meses; sin embargo, puede presentarse en niños mayores	De 2 a 24 meses, y puede ocurrir en niños mayores

Modificado de: Labrosse R, et al.⁹

frecuentes y las principales características de alergia alimentaria mediada y no mediada por IgE.

2. El tiempo transcurrido entre la ingesta y el inicio de los síntomas es útil para orientar sobre el mecanismo inmunológico involucrado. Se debe sospechar una reacción mediada por IgE si los síntomas referidos por el paciente ocurren poco después de ingerir el alimento, de modo habitual dentro de las dos primeras horas de la ingesta; sin embargo, una excepción es el síndrome alfa-gal, en el que los síntomas se presentan de forma tardía, de cuatro a seis horas después de la ingesta.³
3. Identificar el alimento sospechoso que provocó la reacción: tipo de alimento, la preparación (crudo versus cocido) y la cantidad ingerida.^{2,4} Es importante tener en cuenta que los alimentos que se consumieron y toleraron en múltiples ocasiones tienen menos probabilidades de ser los causantes de la reacción alérgica. Además, la ingesta de una dosis subumbral o ciertas preparaciones, p. ej., horneados de forma extensa o fermentados podrían resultar en la ausencia de síntomas tras la ingesta de un alérgeno alimentario.^{4,10} Cuando las proteínas se exponen al calor sufren cambios conformacionales, dependiendo de la duración, las características de la proteína, las condiciones ambientales y la temperatura; lo cual ocasiona que se rompan epítomos que se unen a las IgE específicas y, por lo tanto, disminuyen su alergenicidad.
4. El tratamiento instaurado y la respuesta a éste.⁵
5. La reproducibilidad de los síntomas, es decir, si las manifestaciones clínicas se presentaron más de una ocasión después de la ingesta del alimento en cuestión y si fueron similares.^{3,11}
6. Los cofactores asociados, incluidos: el ejercicio, uso de medicamentos que incrementan el pH del jugo gástrico, antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), infecciones agudas, exacerbación de asma, ingesta de alcohol, estado premenstrual, los cuales podrían alterar el umbral de reactividad y en consecuencia, aumentar la gravedad de la reacción alérgica.^{2,4,11,12}
7. El tiempo desde que ocurrió la última reacción.⁵
8. Antecedentes personales de otras enfermedades alérgicas; se reporta que las personas con dermatitis atópica, asma o rinitis alérgica tienen mayor riesgo de desarrollar una alergia alimentaria mediada por IgE.^{4,7} Los niños con dermatitis atópica, sobre todo si la edad de inicio es temprana, tienen riesgo más alto de presentar alergia a alimentos; de hecho, los lactantes con dermatitis atópica

grave tienen aproximadamente cinco veces más probabilidades de desarrollar alergia alimentaria mediada por IgE.¹³

9. Antecedentes de atopia familiar.⁷

En la **Tabla 3** se resumen las preguntas fundamentales a realizar a un paciente con sospecha de alergia alimentaria.

Si la información obtenida del interrogatorio sugiere una reacción mediada por IgE, se recomienda realizar otras pruebas que confirmen la presencia de IgE específica al alérgeno sospechado.⁷ En cambio, si la historia clínica no revela datos consistentes con alergia a alimentos, se deben descartar otros mecanismos que hayan desencadenado la reacción presentada, tales como intolerancia a alimentos (intolerancia a lactosa), contaminación del alimento con toxinas (escombroidosis), cantidades elevadas de histamina, trastornos neurológicos (síndrome auriculotemporal), enfermedades psiquiátricas (crisis de ansiedad, depresión).^{4,7}

Para el diagnóstico de alergia alimentaria no mediada por IgE, en la que los principales síntomas ocurren a nivel gastrointestinal, una herramienta útil en conjunto con la historia clínica son los diarios de alimentos y síntomas. Estos consisten en un registro cronológico de todos los alimentos ingeridos durante un periodo específico y las manifestaciones clínicas presentadas, por lo que permiten identificar asociaciones no reconocidas entre alimentos y síntomas, incluidas

Tabla 3: Preguntas a incluir en una buena historia clínica.

Preguntas que debe incluir la historia clínica

- ¿Qué alimento se considera responsable y cuántas veces ha causado reacciones?
- ¿Cuál fue la cantidad de alimento que desencadenó la reacción?
- ¿Los alimentos estaban cocinados o crudos?
- ¿Cuáles fueron los síntomas que se presentaron?
- ¿Cuál fue el tiempo que transcurrió entre la ingesta de los alimentos y el inicio de los síntomas?
- ¿Qué otros factores como el ejercicio, las infecciones, la ingesta simultánea de medicamentos o alcohol pudieron exacerbar la reacción?
- ¿Se administraron medicamentos para tratar la reacción y cuál fue la respuesta?
- ¿Cuánto tiempo tardaron en resolverse los síntomas?
- ¿Tiene diagnóstico de otra enfermedad alérgica, asma, rinitis alérgica o dermatitis atópica?

Modificado de: Muraro A, et al.⁶

aquellas manifestaciones poco frecuentes como el estreñimiento y el reflujo gastroesofágico.^{8,14}

En conclusión, una historia clínica detallada y bien dirigida sigue siendo la prueba que mejor orienta al pediatra y al alergólogo hacia el diagnóstico de alergia alimentaria.¹⁵

Intolerancia alimentaria como diagnóstico diferencial

Las reacciones adversas a alimentos se pueden clasificar en dos grupos:¹⁶

1. Reacciones adversas tóxicas: los componentes tóxicos pueden llegar a los alimentos mediante tres mecanismos: de manera natural, inducida durante su procesamiento o por contaminación.
2. Reacciones adversas no tóxicas: éstas dependen de la susceptibilidad individual a un alimento en particular y pueden ser mediadas por mecanismos inmunológicos o no inmunológicos. De haber un mecanismo inmunológico involucrado se denomina alergia alimentaria, en el caso contrario, se conoce como intolerancia alimentaria.

Partiendo de la clasificación anterior, la intolerancia alimentaria se refiere a la dificultad para digerir o metabolizar un alimento en específico, y puede tener una etiología enzimática, farmacológica, o indeterminada.¹⁷ Se debe insistir en que no se trata de una alergia alimentaria; sin embargo, al ser reportada de 15 a 20% de la población y al tener un espectro clínico amplio y en ocasiones indistinguible de una alergia alimentaria, resulta pertinente considerarla como un diagnóstico diferencial.¹⁸ Las manifestaciones clínicas más frecuentes de las reacciones adversas no inmunológicas son urticaria y angioedema, aunque también se reportan dermatitis atópica, hipotensión, eritema, cefalea, asma, síntomas gastrointestinales y hasta anafilaxia.¹⁹ A continuación se presenta el cuadro clínico de algunas intolerancias alimentarias.

Intolerancia alimentaria enzimática

Este tipo de reacción adversa es el resultado de un defecto enzimático a nivel del tracto gastrointestinal, por lo tanto, los síntomas más frecuentes serán distensión y dolor abdominal, meteorismo y diarrea.

Intolerancia a la lactosa

La lactosa es un disacárido compuesto por glucosa y galactosa. En el intestino delgado la beta-galactosidasa facilita su hidrólisis en dos monosacáridos para su posterior absorción. Como esto no sucede, esta molécula llega al colon donde se transforma por las bacterias locales en H_2O , CO_2 , H_2 y ácidos grasos de cadena corta provocando así los síntomas gastrointestinales característicos.²⁰

Intolerancia alimentaria farmacológica

Este grupo es causado por aminas vasoactivas como dopamina, histamina, norepinefrina, feniletilamina, serotonina y tiramina y otras sustancias presentes en los alimentos. En la mayoría de los casos hay una relación directamente proporcional entre la dosis y el efecto.²¹

1. Reacción adversa a la histamina. La histamina es una diamina producto de la descarboxilación de la histidina, que al encontrarse en grandes cantidades en los alimentos puede derivar en síntomas similares a los de una reacción alérgica. Por el tiempo de aparición, esta reacción adversa puede asemejar un cuadro de urticaria, una exacerbación de asma y hasta un evento de anafilaxia. Cantidades por arriba de 100 mg desencadenan síntomas leves, mientras que por encima de 1 g se asocian a una intoxicación grave.²² La fisiopatología detrás de estas manifestaciones clínicas al parecer involucra a una enzima catabólica defectuosa, principalmente la diamino oxidasa (DAO).²³ Si bien el tratamiento consiste en una dieta con un bajo contenido de histamina, el nivel de la evidencia científica de esta recomendación es bajo. Además, los niveles de esta amina en los alimentos son muy variables y dependen de su almacenamiento y procesamiento. Entre los alimentos y bebidas que con mayor frecuencia se recomienda evitar en una dieta con bajo contenido de histamina son: enlatados, fermentados, curados, quesos añejos, pescados con un alto contenido de grasa, vegetales como el tomate y la espinaca, cerveza, vino, cítricos y fresa.²²
2. Intolerancia a la tiramina, dopamina y feniletilamina. La tiramina es un derivado de la tirosina cuya inactivación depende de la monoaminooxidasa. Si su ingesta ocurre durante el tratamiento con inhibidores de esta enzima, el paciente puede presentar síntomas simpaticomiméticos: cefalea, hipertensión o taquicardia. Esta ami-

na se encuentra en quesos, vinos, encurtidos y salsa de soya. Lo mismo ocurre con la dopamina (abundante en las legumbres) y la feniletilamina (presente en productos fermentados).²⁰

3. Intolerancia a salicilatos. Los síntomas clásicos son de tipo respiratorio: congestión nasal, poliposis nasal y exacerbaciones de asma. La inhibición de la ciclooxigenasa 1 por fármacos como los AINEs ocasiona una disminución en la síntesis de prostaglandinas y un aumento en la formación de leucotrienos.²⁴

Intolerancia alimentaria sin mecanismo definido

Este conjunto abarca principalmente las reacciones a aditivos, es decir, toda sustancia que se añade intencionalmente a los alimentos o bebidas sin modificar su valor nutricional.²⁵

1. Intolerancia a aditivos (sulfitos y monoglutamato sódico). Se encuentran altos niveles de sulfitos en productos como el vino blanco y los frutos secos. Las reacciones adversas se reportaron principalmente en pacientes con asma. Entre los mecanismos propuestos se encuentran la inhalación de dióxido de azufre generado a partir de la ingesta de sulfitos y la deficiencia de la enzima oxidasa.²⁶ Por otro lado, el monoglutamato sódico tiene un efecto parasimpaticomimético al aumentar la disponibilidad de acetilcolina en la sinapsis, se emplea con frecuencia en la cocina oriental y causa el llamado "síndrome del restaurante chino".¹⁷
2. Oligosacáridos, disacáridos, monosacáridos y polioles fermentables (FODMAP por sus siglas en inglés). Conforman un grupo de carbohidratos que han sido identificados como desencadenantes del síndrome de intestino irritable.²⁷ Al ser carbohidratos con mala absorción a nivel intestinal producen un gradiente osmótico que favorece el paso de agua hacia la luz intestinal, así como un tránsito rápido hasta el colon con su consecuente fermentación por las bacterias a este nivel.²⁸ En conclusión, si bien el cuadro clínico de una intolerancia alimentaria puede ser bastante similar al de una alergia alimentaria mediada por IgE, hay algunos puntos que nos facilitan esta distinción, por lo tanto, se debe pensar en una intolerancia alimentaria cuando el paciente:¹⁷
 - a. Tiene síntomas provocados por múltiples alimentos no relacionados desde el punto de vista molecular.

- b. Tiene síntomas desencadenados por un alimento en específico de origen comercial, pero que es tolerado al ser preparado de manera casera.
- c. Muestra una relación directamente proporcional entre la cantidad ingerida del alimento y la intensidad de los síntomas, ya que en el caso de una alergia alimentaria, una anafilaxia puede ser ocasionada por una cantidad mínima del alérgeno en cuestión.
- d. Ya fue sometido a un abordaje riguroso tras el cual se descartó un alimento que pudiera pasar desapercibido.

Se tiene que insistir en que hasta el momento no hay un procedimiento confiable para el diagnóstico de la mayoría de las intolerancias alimentarias, en muchos casos el médico se basa en una historia clínica completa para integrar esta sospecha. Al no tratarse de reacciones inmunológicas, la medición de una IgE específica no tendría mayor utilidad.²⁹ El mejor método para verificar una intolerancia alimentaria sería el reto oral doble ciego controlado con placebo; sin embargo, no hay un procedimiento establecido para su uso rutinario. Tal es el caso de los retos con histamina en los que la dosis ideal de provocación no está definida, ya que hasta el momento las dosis empleadas desencadenan síntomas en pacientes sanos. Además, factores como el uso de medicamentos que pudieran interferir con el metabolismo de la histamina, la influencia hormonal, la ingesta concomitante de alcohol y enfermedades del tracto gastrointestinal dificultan su interpretación.³⁰ Algo similar sucede con la intolerancia a los salicilatos donde el proceso de eliminación y reto a alimentos que los contienen puede tener una duración de hasta 10 meses. Cabe mencionar que el apego a este tipo de dietas resulta difícil, ya que por tantas limitaciones los platillos pueden ser poco apetecibles. Asimismo, por cuestiones metodológicas, hay muchas variaciones en el contenido de salicilatos en los alimentos de los protocolos utilizados.^{31,32}

IgE específica como método diagnóstico

Al igual que en otras patologías, las pruebas auxiliares son complementarias para realizar el diagnóstico de alergia. La medición de la IgE específica consiste en extraer sangre del paciente con la finalidad de determinar si existe la producción de IgE específica hacia una proteína circulando en la sangre.³³ Desde su descubrimiento en el siglo ante-

rior, la inmunoglobulina E fue de gran interés para los médicos alergólogos.³⁴ Posteriormente, se iniciaron pruebas in vitro realizando la medición de IgE específica para algún alérgeno, pero fue en la época de 1990 cuando las pruebas in vitro se volvieron más confiables y se amplió su disponibilidad.³⁵ La prueba de radioalergoabsorción fue la primera en estar disponible; sin embargo, ha quedado en desuso.^{34,35}

En la actualidad, la medición de esta IgE que reconoce a los epítomos alergénicos se puede obtener a través de reactivos individuales llamados también en inglés singleplex, con el cual se puede elegir el alérgeno a investigar, o también a través de paneles de múltiples alérgenos ya preseleccionados por la compañía que lo comercializa, los cuales son llamados en inglés multiplex.^{34,36} A continuación hablaremos del método singleplex, siendo la técnica que más se utiliza para la medición de IgE específica, ésta se realiza por medio de inmunoensayo, y se caracteriza por acoplarse de manera covalente a una fase sólida donde se encuentra el alérgeno, para de manera posterior ser marcados con un anti-anticuerpo que presenta fluorescencia y que después se medirá; los resultados se reportarán de manera cuantitativa, generalmente expresados en kilounidades específicas de alérgeno (kUA).^{3,5,34,35} Actualmente existen distintas marcas comerciales como ImmunoCAP, Immulite y Euroimmune presentes en México, y HYTEC-288 que no encuentra en nuestro país.^{33,34,37} Por lo general en este tipo de pruebas, al igual que las pruebas cutáneas, se utilizan extractos provenientes de la fuente alergénica.^{38,39} Una de las características de este tipo de alérgenos es que en realidad poseen múltiples proteínas en el extracto, lo que se puede considerar como ventaja, ya que son más parecidos a la forma en la que se encuentran en la naturaleza, una de las principales diferencias del diagnóstico resuelto por componentes.⁴⁰

De manera general, un resultado positivo se considera a partir de 0.35 kU/L, el cual tiene una alta sensibilidad y valor predictivo negativo; sin embargo, es importante una historia clínica meticulosa, y así evitar un sobrediagnóstico de estas patologías.^{29,38} Un ejemplo de esto es la IgE específica a pescado, la cual con un valor de 0.35 kU/L tiene una sensibilidad de 94%, un valor predictivo negativo de 97%, una especificidad de 65% y un valor predictivo positivo de 49% para tener un reto oral positivo.³⁵

En la **Tabla 4** se resumen las características de la IgE específica.

La positividad de una IgE específica indica la sensibilización del paciente, pero no establece el diagnóstico definitivo de alergia ali-

Tabla 4: Características de la IgE específica para alimentos.

Indicaciones	Contraindicaciones	Ventajas	Desventajas
Sospecha de reacción alérgica a alimentos mediada por IgE	Para tamizaje de pacientes asintomáticos o sin un mecanismo mediado por IgE	Algunos puntos de corte son altamente predictivos en niños	Baja especificidad
Riesgo alto de una reacción adversa		Sensibilidad alta	Es un estudio invasivo
Pacientes con contraindicación de pruebas cutáneas por ingesta de fármacos o por alguna condición en la piel que no permita adecuada interpretación		Resultados rápidos (aunque menos rápidos que las pruebas cutáneas)	Costo (principalmente cuando son múltiples alérgenos)
		Se puede realizar en muestras almacenadas	Existe un número limitado de alérgenos
		Estandarizada	Al ser extractos completos pueden presentar falsos positivos por reactividad cruzada

Adaptada de: Chokshi NY, et al.³³, LaHood NA, et al.³⁵, Renz H, et al.³⁷, Sicherer SH, et al.⁴¹

mentaria, debe ir siempre respaldada de una alta sospecha clínica y en caso necesario, de la prueba estándar de oro, el DBCP.^{3,35,38}

¿Pruebas cutáneas o IgE específica?

Tanto las pruebas cutáneas como la IgE específica se utilizan de manera rutinaria para la demostración de alergia alimentaria mediada por IgE.⁵ Siempre ha existido un gran debate entre cual debería ser el método idóneo para el diagnóstico para este tipo de alergia, generalmente dividido entre los que apoyan el diagnóstico in vivo contra aquéllos que apoyan el diagnóstico in vitro.³⁴ De manera general, se considera que la sensibilidad de la medición de IgE específica puede ser comparable con los resultados de las pruebas cutáneas para alimentos, por lo que la selección del método será decisión del personal clínico y de las condiciones del paciente.^{34,41}

De manera habitual, no se considera de primera opción realizar pruebas cutáneas en pacientes menores de 12 meses de edad, principalmente por la escasa cooperación y la baja reactividad en la piel. En estos casos se puede optar por realizar la medición de una IgE específica; sin embargo, algunos estudios en niños menores de 12 meses con diagnóstico de dermatitis atópica han mostrado que las pruebas cutáneas y la IgE específica son comparables entre sí.⁴²

Puntos de corte para sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo

Durante el diagnóstico de la alergia alimentaria, conocer los puntos de corte para el tamaño de roncha o cantidad de IgE específica puede ser de ayuda al momento de tomar decisiones respecto al tratamiento del paciente. Los puntos de corte están basados en estudios en diferentes áreas geográficas, distinto tipo de poblaciones así como diferentes edades, lo cual genera que la variedad que existe entre estos puntos en ocasiones no sean similares.^{3,33,38} Existen ciertas condiciones que pueden disminuir o incrementar la probabilidad pre-prueba, por lo que los antecedentes de hipersensibilidad inmediata, inicio temprano de los síntomas o la prevalencia de alguna alergia alimentaria en determinada población pueden incrementar esta probabilidad.³⁵

Múltiples estudios demuestran que niveles más elevados de IgE específica se relacionan con mayor riesgo de alergia alimentaria, pero también existe evidencia para determinar que los niveles de IgE específica no se relacionan con el umbral o gravedad de la reacción que se presenta tras la exposición.^{3,33,38,42}

Por otra parte, existen alimentos como el sésamo que por las propiedades de las oleosinas es poco soluble en soluciones acuosas, por lo que presenta baja sensibilidad diagnóstica tanto para los extractos de pruebas cutáneas como para la IgE específica sérica.³⁷

Otro punto importante en el caso de esta prueba diagnóstica es la posibilidad de presentar falsos positivos, por la reactividad cruzada con otras especies de alimentos o con aeroalérgenos, sin que exista evidencia clínica de una reacción alérgica. Debido a esto, es que ha incrementado el uso del diagnóstico resuelto por componentes que puede realizarse de manera individual o con múltiples paneles, identificando así a la proteína causante de las manifestaciones clínicas.^{5,36,37} Esto es particularmente importante, ya que algunos com-

ponentes se han relacionado con reacciones más graves, lo que le confiere un valor pronóstico.³⁵

Como se ha mencionado para el diagnóstico de alergia alimentaria es necesario comprobar la sensibilización; sin embargo, existen algunos casos donde se presenta la reacción alérgica tras la exposición, pero la IgE específica es indetectable.^{33,38} En caso de duda diagnóstica ya sea por niveles indetectables de IgE o por resultados contradictorios, pero con una historia clínica que apoye una reacción alimentaria de tipo alérgica, está justificado realizar un estudio adicional como el DBCP.^{3,5,29}

También se ha observado que la disminución de los niveles IgE específica se relaciona con la probabilidad de tolerancia y de resolución de la alergia, demostrado en pacientes con alergia al huevo y a la leche, por lo que algunos autores proponen evaluaciones periódicas de ésta.^{3,33,38}

En la **Tabla 5** se muestran diferentes puntos de corte y el valor predictivo positivo y negativo para algunos alimentos.

Diagnóstico resuelto por componentes

Una de las herramientas diagnósticas más útiles en la alergia alimentaria es el diagnóstico resuelto por componentes (DRC), o también conocido como diagnóstico molecular; que consiste en buscar la sensibilización hacia una determinante antigénico en particular del alimento que se está evaluando.⁶ Esta prueba diagnóstica es muy útil en casos donde el paciente está polisensibilizado, cuando existe una historia clínica inconclusa, o en casos con antecedente de una reacción grave sin identificación clara del alérgeno alimentario causal. Este método nos orienta hacia una sensibilización genuina y no a una reactividad cruzada en pacientes polisensibilizados (**Tabla 6**).⁴³

Nomenclatura

La nomenclatura actual de las proteínas alérgicas se obtiene de su nombre científico y se agrega un número de identificación. Asimismo se pueden encontrar diversas bases de datos donde es posible saber a cuál familia pertenece cada una de ellas. Una de las bases de datos que más se utiliza es www.allergen.org. Para mejor entendimiento del lector se dará un ejemplo. En el caso del cacahuate (*Arachis hypogaea*), uno de los alérgenos mayores es una cupina, la cual se identifica con el nombre Ara h 1.

Tabla 5: Valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de la inmunoglobulina E sérica específica en varios puntos de corte.

Prueba de inmunoglobulina E específica (immunoCAP)	Edad [años]	Valor predictivo positivo	Valor predictivo negativo
Huevo crudo	< 18	> 7 kUA/L = 100%	< 0.35 kUA/L = 63.6%
	< 2	> 1.7 kUA/L = 95%	< 0.35 kUA/L = 68%
Huevo horneado	< 19	> 10 kUA/L = 60%	< 0.35 kUA/L = 93.1%
	< 2	> 50 kUA/L = 95%	2.81 kUA/L = 61%
Leche normal	< 18	> 15 kUA/L = 95%	< 0.35 kUA/L = 76-100%
	< 1	> 5 kUA/L = 95%	< 0.35 kUA/L = 81%
Leche horneada	< 18	> 24.5 kUA/L = 69%	< 1.0 kUA/L ≥ 90%
Cacahuete	< 18	> 15 kUA/L = 91.7-100%	< 1.0 kUA/L = 99.6%
	< 2	> 34 kUA/L = 95%	34 kUA/L = 69%
Soya	< 18	> 65 kUA/L = 50-86%	< 0.35 kUA/L = 88-95%
Trigo	< 18	26 kUA/L = 74%	< 8.1 kUA/L = 95%
		> 100 kUA/L = 75-100%	
Pescado	< 18	> 20 kUA/L = 95-100%	< 1.8 kUA/L = 94-97%
Sésamo	< 2	> 50 kUA/L = 95%	50 kUA/L = 69%

La sensibilidad y la especificidad del DRC puede variar entre cada uno de los valores de IgE específica de las proteínas alimentarias que se evalúan. Actualmente se conocen varias familias de proteínas que pueden ser alergénicas; a continuación hablaremos de las familias más importantes de proteínas alimentarias que pueden causar alergia.

Profilinas

Son proteínas que se encuentran en todas las células eucariontes y están involucradas en la organización del citoesqueleto y en la traducción de señales. Debido a que su estructura es muy similar en varias plantas y alimentos es frecuente la reactividad cruzada.⁴⁴

Proteína de transferencia lipídica (nsLTP)

Estas proteínas son de importancia para el reino Plantae, ya que participan en su defensa contra agentes externos. Asimismo participan en la transmisión de lípidos para la formación de ceras en las hojas de las plantas. En el caso de las reacciones alérgicas son relevantes en el grupo de las Rosaceae (durazno, manzana, chabacano, etc.) y en algunos cereales, ya que pueden ser causa de reacciones sistémicas graves.^{44,45}

Homólogos de PR-10

La proteína Bet v 1 es el alérgeno mayor del abedul y fue la primera proteína de esta clase que se describió. Suele considerarse como sensibilizador primario en regiones donde existe el abedul.⁴⁴ En el caso de la alergia alimentaria, los pacientes alérgicos a estas proteínas suelen presentarse con una clínica de síntomas en la orofaringe, incluso a veces llamado síndrome de alergia oral o síndrome de polen-fruta, donde los pacientes al consumir los alimentos que la contienen (frutas frescas), presentan prurito oral, angioedema, eritema y edema de labios y la cavidad bucal. El término de "síndrome" puede no utilizarse, ya que los síntomas no son definidos y pueden variar entre cada persona.

Estas proteínas son la causa principal de la alergia a frutas y vegetales y de los síntomas orofaríngeos que ocurren en los pacientes sensibilizados a un tipo de polen. Los alimentos más comunes que causan alergia son la manzana, durazno y cereza.⁴⁶ Además la impor-

Tabla 6: Diagnóstico por componentes y utilidad clínica.

Alérgeno	Tipo de molécula	Alimento	Síntomas
Pru p 7	Proteína regulada por gibberelina	Durazno	Reacciones sistémicas graves
Gly m 8	Albúmina 2S	Soya	Reacciones inmediatas leves o graves
Ara h 2	Proteína de almacenamiento	Cacahuete	Reacciones leves o sistémicas graves, incluida anafilaxia
Bos d 8	Caseína	Leche de vaca	Alergia persistente, generalmente posterior a los 5 años de realizado el diagnóstico
Jug r 1	Proteína de almacenamiento	Nuez	Anafilaxia
Pru p 3	Homólogo de PR-10	Durazno	Orofaringeos
Fel d 2 Sus s 1	Albúmina sérica de gato, cerdo y otros mamíferos	Carne de cerdo u otros mamíferos	Síndrome gato-cerdo Sensibilización primaria al gato y posterior desarrollo de síntomas inmediatos al consumo de carne de cerdo y también hacia otros mamíferos
Gal d 5	Albúmina sérica	Huevo de gallina	Síndrome de ave-huevo. Sensibilización por vía respiratoria a las proteínas de algunas aves y posteriormente desarrollo de síntomas al consumo de yema de huevo. Puede haber síntomas al consumir pollo crudo o poco cocido
Gal d 1	Ovomucoide	Huevo de gallina	Reacción alérgica al consumo de huevo cocido
Alfa 1,3 galactosa	Oligosacárido	Carne de mamífero	Reacción alérgica retardada (> 6 horas) al consumo de carne de mamífero

tancia clínica de estas proteínas radica en que son lábiles, por lo que las reacciones sistémicas son poco probables.¹⁵

Proteínas reguladas por giberelinas (GRP)

Se encuentran principalmente en frutas y se asocian a reacciones graves. Participan en el desarrollo de las plantas y tienen actividades microbicidas. La primera proteína de esta familia que se identificó como alergénica fue en el durazno, la proteína Pru p 7.⁴⁷ Posteriormente se identificaron las proteínas Pun g 7 y Cit s 7 en la granada y la naranja, respectivamente.⁴⁸⁻⁵⁰

El DRC es de utilidad para mostrar particularidades en la sensibilización y predecir la gravedad de las manifestaciones clínicas en los pacientes con alergia alimentaria. En el caso de la alergia a la nuez (*Juglans regia*) la sensibilización a Jug r 1, una proteína de almacenamiento, puede predecir una reacción anafiláctica en pacientes pediátricos.⁵¹ El determinante antigénico Jug r 6, una vicilina, se ha identificado como causante de reactividad cruzada entre la nuez, avellana, pistache y sésamo, por lo que un paciente con IgE específica elevada hacia este alérgeno podría relacionarse con sintomatología al consumir dichos alimentos.⁵²

Otra de las funciones del DRC, además de predecir gravedad, es dar un pronóstico al conocer las características de las proteínas, que p. ej., pueden ser termoestables o acidorresistentes, lo que condiciona reacciones sistémicas y disminuye la probabilidad del desarrollo de tolerancia. En el caso de la alergia al cacahuate, Ara h 2 es el mejor predictor diagnóstico de alergia a este alimento y al ser termoestable puede condicionar reacciones sistémicas como anafilaxia.^{44,53,54}

En el caso de la alergia a la proteína de la leche de vaca (APLV), la proteína que más comúnmente causa síntomas de alergia es la caseína, y tener niveles de IgE específica elevados hacia la misma predice una APLV persistente.⁵⁵ La caseína (Bos d 8) consiste en cuatro grupos de proteínas, en su mayoría termoestables, pero susceptibles a las proteinasas y exopeptidasas del estómago.⁴³ En el caso de las proteínas del suero, la más alergénica y abundante es la beta-lactoglobulina (Bos d 5).⁴³ La IgE específica positiva para la albúmina bovina (Bos d 6) se relaciona con la presencia de síntomas al consumo de carne de res.⁴⁴ La utilidad del DRC en los pacientes con APLV radica en conocer la probabilidad de desarrollar tolerancia; hay evidencia de

que con niveles menores de IgE específica para beta-lactoglobulina, kappa caseína, alfa 1-caseína y alfa lactoalbúmina hasta 61.5% de los pacientes pueden ser tolerantes a un reto oral con leche de vaca en una media de tiempo de 44 meses posterior al diagnóstico.⁵⁶

Con respecto a la alergia al huevo, un valor de IgE específica > 7.48 kU/L para el ovomucoide (Gal d 1) tiene un valor predictivo positivo de 90% para un reto oral positivo; sin embargo, hay que recalcar que esto no predice la gravedad de la reacción.⁵⁷

En lo referente a los alérgenos del reino Plantae, el alérgeno Pru p 3 una proteína de transferencia lipídica (nsLTP) presente en el durazno se ha relacionado con una aparición de alergia a esta fruta en edades más tempranas, además de reacciones sistémicas en adultos.⁵⁸ Por lo anterior, esta proteína se considera el sensibilizador primario para la alergia alimentaria ocasionada por nsLTP.

Para los pacientes con sospecha de alergia a la soya, un valor de IgE específica para la proteína Gly m 8 \geq 3.55 kU/L tiene una sensibilidad de 77.8% y una especificidad de 78.3% respecto al reto oral.⁵⁹

En la **Tabla 4** se presentan algunos ejemplos de diagnóstico por componentes y su utilidad clínica.

Instrumentos disponibles para realizar diagnóstico resuelto por componentes

El ImmunoCAP ISAC (Immuno Solid-phase Allergen Chip) consiste en una plataforma multiplex donde se realiza un inmunoensayo miniaturizado que consta de un biochip con 112 diferentes alérgenos de 51 fuentes diferentes, incluidos tipos de polen, y fijados en una micromatriz que permite la determinación semicuantitativa de IgE específica. Hasta el momento ha demostrado una buena utilidad diagnóstica; sin embargo, aún no hay evidencia para que sustituya por completo al DBCP.⁶⁰

La plataforma ALEX (Allergy Explorer de Macroarray Diagnostic) es una herramienta que utiliza la técnica de ELISA para evaluar simultáneamente la presencia de una IgE específica hacia diferentes extractos, contiene 282 alérgenos: 156 extractos y 126 componentes. Disponible en México.

En la **Tabla 5** se muestran ejemplos de IgE específicas que se pueden utilizar en diversas alergias alimentarias.

En conclusión, el DRC es una herramienta reciente de utilidad diagnóstica en pacientes polisensibilizados que requieren de un

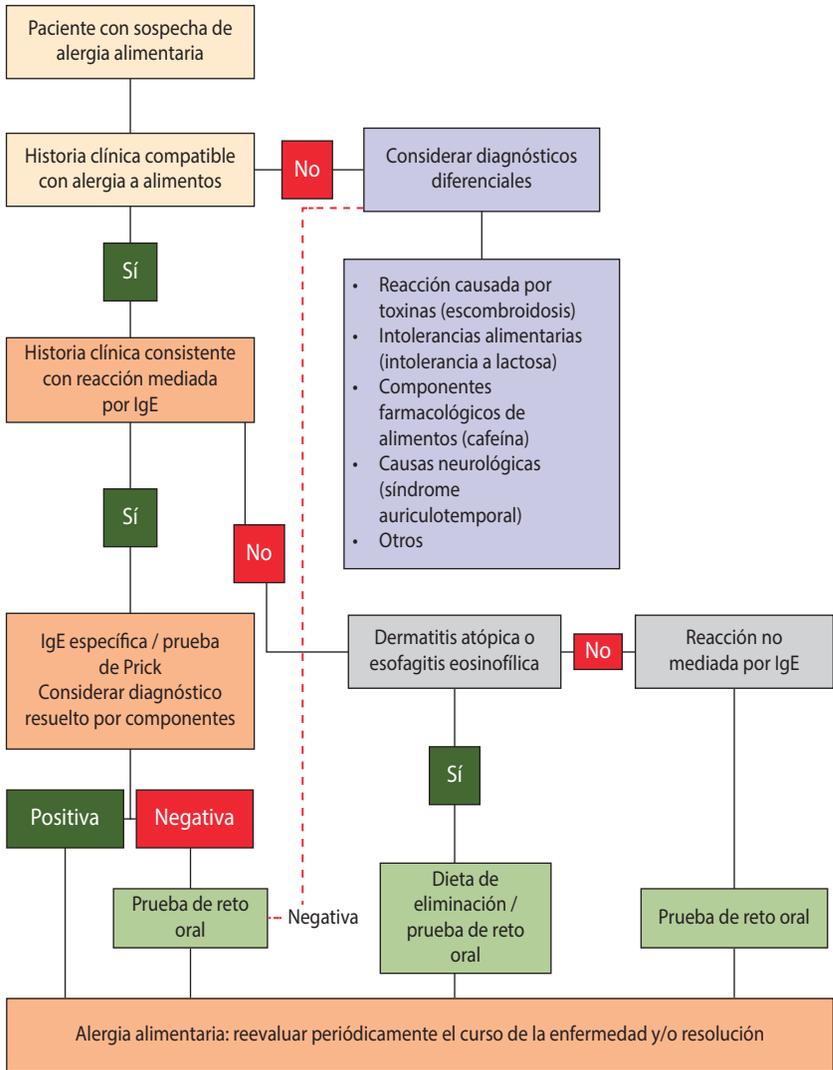


Figura 1: Algoritmo diagnóstico de alergia alimentaria.

diagnóstico exacto y pronóstico de su enfermedad, el cual puede utilizarse en casos de alergia respiratoria, cutánea o alergia alimentaria. Esta prueba diagnóstica puede utilizarse igualmente para

predecir la gravedad de los síntomas de una reacción hacia cierto alimento.

En la **Figura 1** se muestra un algoritmo de abordaje diagnóstico de alergia alimentaria.

Bibliografía

1. Mehta H, Groetch M, Wang J. Growth and nutritional concerns in children with food allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2013;13(3):275-279.
2. Gupta M, Cox A, Nowak-Wegrzyn A, Wang J. Diagnosis of food allergy. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2018;38(1):39-52.
3. Oriol RC, Wang J. Diagnosis and management of food allergy. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2021;41(4):571-585.
4. Sampson HA, Aceves S, Bock SA, James J, Jones S, Lang D, et al. Food allergy: a practice parameter update - 2014. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134(5):1016-1025.e43.
5. Anvari S, Miller J, Yeh CY, Davis CM. IgE-mediated food allergy. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2019;57(2):244-260.
6. Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K, Roberts G, Beyer K, Bindslev-Jensen C, et al. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines: diagnosis and management of food allergy. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2014;69(8):10083-10025.
7. Ortega Martell JA, Huerta Hernández RE. Diagnóstico de alergia a alimentos. *Alergia, Asma e Inmunol Pediátricas*. 2020;29(1):31-36.
8. Pimentel-Hayashi JA, Del Río-Navarro BE, Saucedo-Ramírez OJ. Food allergy, key points for clinical practice. *Rev Alerg Mex*. 2020;67(3):245-267.
9. Labrosse R, Graham F, Caubet JC. Non-IgE-mediated gastrointestinal food allergies in children: an update. *Nutrients*. 2020;12(7):2086.
10. Bloom KA, Huang FR, Bencharitiwong R, Bardina L, Ross A, Sampson HA, et al. Effect of heat treatment on milk and egg proteins allergenicity. *Pediatr Allergy Immunol*. 2014;25(8):740-746.
11. Sato S, Yanagida N, Ebisawa M. How to diagnose food allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2018;18(3):214-221.
12. Feldweg AM. Food-dependent, exercise-induced anaphylaxis: diagnosis and management in the outpatient setting. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017;5(2):283-288.
13. Martin PE, Eckert JK, Koplin JJ, Lowe AJ, Gurrin LC, Dharmage SC, et al. Which infants with eczema are at risk of food allergy? Results from a population-based cohort. *Clin Exp Allergy*. 2015;45(1):255-264.
14. Góngora-Meléndez MA, Sienra-Monge JLL, Del Río-Navarro BE, Ávila CL. Alimentaria practical approach to the diagnosis of food allergy. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2010;67(5):390-398.
15. Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy: a review and update on epidemiology, pathogenesis, diagnosis, prevention, and management. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141(1):41-58.
16. Bjorksten BJC, Bruinzeel-Koomen C, Ortolani C, Aas K, Bindslev-Jensen C, Bjorksten B, et al. Adverse reactions to food. *Allergy*. 1995;50:623-635.
17. Lomer MCE. Review article: The aetiology, diagnosis, mechanisms and clinical evidence for food intolerance. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;41(3):262-275.
18. Zopf Y, Baenkler H-W, Silbermann A, Hahn EG, Raithe M. The differential diagnosis of food intolerance. *Dtsch Arztebl Int*. 2009;106(21):359-370.

19. Gargano D, Appanna R, Santonicola A, De Bartolomeis F, Stellato C, Cianferoni A, et al. Food allergy and intolerance: a narrative review on nutritional concerns. *Nutrients*. 2021;13(5):1-35.
20. Ortolani C, Pastorello EA. Food allergies and food intolerances. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2006;20(3):467-483.
21. Fritz SB, Baldwin JL. Pharmacologic food reactions. *Food Allergy Advers React to Foods Food Addit*. 2003;1:395-407.
22. Reese I, Ballmer-Weber B, Beyer K, Fuchs T, Kleine-Tebbe J, Klimek L, et al. German guideline for the management of adverse reactions to ingested histamine. *Allergo J Int*. 2017;26(2):72-79.
23. Maintz L, Novak N. Histamine and histamine intolerance. *Am J Clin Nutr*. 2007;85(5):1185-1196.
24. Guandalini S, Newland C. Differentiating food allergies from food intolerances. *Curr Gastroenterol Rep*. 2011;13(5):426-434.
25. Zugasti Murillo A. Intolerancia alimentaria. *Endocrinol y Nutr*. 2009;56(5):241-250.
26. Skypala IJ, Williams M, Reeves L, Meyer R, Venter C. Sensitivity to food additives, vasoactive amines and salicylates: a review of the evidence. *Clin Transl Allergy*. 2015;5:34.
27. Halmos EP, Power VA, Shepherd SJ, Gibson PR, Muir JG. A diet low in FODMAPs reduces symptoms of irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 2014;146(1):67-75.e5.
28. Major G, Pritchard S, Murray K, Alappadan JP, Hoad CL, Marciani L, et al. Colon hypersensitivity to distension, rather than excessive gas production, produces carbohydrate-related symptoms in individuals with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 2017;152(1):124-133.e2.
29. Peters RL, Krawiec M, Koplin JJ, Santos AF. Update on food allergy. *Pediatr Allergy Immunol*. 2021;32(4):647-657.
30. Worm M, Fiedler EM, Dolle S, Schink T, Hemmer W, Jarisch R, et al. Exogenous histamine aggravates eczema in a subgroup of patients with atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol*. 2009;89(1):52-56.
31. Wood A, Baxter G, Thies F, Kyle J, Duthie G. A systematic review of salicylates in foods: Estimated daily intake of a Scottish population. *Mol Nutr Food Res*. 2011;55(Suppl. 1):7-14.
32. Malakar S. Bioactive food chemicals and gastrointestinal symptoms: a focus of salicylates. *J Gastroenterol Hepatol*. 2017;32:73-77.
33. Chokshi NY, Sicherer SH. Interpreting IgE sensitization tests in food allergy. *Expert Rev Clin Immunol*. 2016;12(4):389-403.
34. Anotegui IJ, Melioli G, Canonica GW, Caraballo L, Villa E, Ebisawa M, et al. IgE allergy diagnostics and other relevant tests in allergy, a World Allergy Organization position paper. *World Allergy Organ J*. 2020;13(2):100080.
35. LaHood NA, Patil SU. Food allergy testing. *Clin Lab Med*. 2019;39(4):625-642.
36. Mayorga C, Palomares F, Cañas JA, Pérez-Sánchez N, Núñez R, Torres MJ, et al. New insights in therapy for food allergy. *Foods*. 2021;10(5):1-23.
37. Renz H, Allen KJ, Sicherer SH, Sampson HA, Lack G, Beyer K, Oettgen HC. Food allergy. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4:17098.
38. Foong RX, Dantzer JA, Wood RA, Santos AF. Improving diagnostic accuracy in food allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9(1):71-80.
39. Eiwegger T, Hung L, San Diego KE, O'Mahony L, Upton J. Recent developments and highlights in food allergy. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2019;74(12):2355-2367.

40. Platts-Mills TAE, Schuyler AJ, Erwin EA, Commins SP, Woodfolk JA. IgE in the diagnosis and treatment of allergic disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;137(6):1662-1670.
41. Sicherer SH, Wood RA, Abramson S, Chipps BE, Fleisher T, Lester MR, et al. Allergy testing in childhood: Using allergen-specific IgE tests. *Pediatrics.* 2012;129(1):193-197.
42. Foong RX, Santos AF. Biomarkers of diagnosis and resolution of food allergy. *Pediatr Allergy Immunol.* 2021;32(2):223-233.
43. Popielarz M, Krogulska A. The importance of component-resolved diagnostics in IgE-mediated cow's milk allergy. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2021;49(3):30-41.
44. Matricardi PM, Kleine-Tebbe J, Hoffmann HJ, Valenta R, Hilger C, Hofmaier S, et al. EAACI molecular allergology user's guide. *Pediatr Allergy Immunol.* 2016;27:1-250.
45. Skypala IJ, Asero R, Barber D, Cecchi L, Diaz Perales A, Hoffmann-Sommergruber K, et al. Non-specific lipid-transfer proteins: Allergen structure and function, cross-reactivity, sensitization, and epidemiology. *Clin Transl Allergy.* 2021;11(3):e12010.
46. Takemura Y, Takaoka Y, Arima T, Masumi H, Yamasaki K, Nagai M, et al. Association between fruit and vegetable allergies and pollen-food allergy syndrome in Japanese children: a multicenter cross-sectional case series. *Asia Pac Allergy.* 2020;10(1):e9.
47. Inomata N. Gibberellin-regulated protein allergy: clinical features and cross-reactivity. *Allergol Int.* 2020;69(1):11-18.
48. Inomata N, Miyakawa M, Ikeda N, Oda K, Aihara M. Identification of gibberellin-regulated protein as a new allergen in orange allergy. *Clin Exp Allergy.* 2018;48(11):1509-1520.
49. Tuppo L, Alessandri C, Pasquariello MS, Petriccione M, Giangrieco I, Tamburrini M, et al. Pomegranate cultivars: identification of the new ige-binding protein pommaclein and analysis of antioxidant variability. *J Agric Food Chem.* 2017;65(13):2702-2710.
50. Allergen nomenclature. <http://www.allergen.org/index.php>
51. Lee J, Jeong K, Jeon SA, Lee S. Component resolved diagnosis of walnut allergy in young children: Jug r 1 as a major walnut allergen. *Asian Pacific J allergy Immunol.* 2021;39(3):190-196.
52. Dubiela P, Kabasser S, Smargiasso N, Geiselhart S, Bublin M, Hafner C, et al. Jug r 6 is the allergenic vicilin present in walnut responsible for IgE cross-reactivities to other tree nuts and seeds. *Sci Rep.* 2018;8(1):11366.
53. Hemmings O, Du Toit G, Radulovic S, Lack G, Santos AF. Ara h 2 is the dominant peanut allergen despite similarities with Ara h 6. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;146(3):621-630.e5.
54. Vickery BP, Vereda A, Casale TB, Beyer K, Toit G Du, Hourihane JO, et al. AR101 Oral immunotherapy for peanut allergy. *N Engl J Med.* 2018;379(21):1991-2001.
55. Fiocchi A, Brozek J, Schünemann H, Bahna SL, Berg A Von, Beyer K, et al. World allergy organization (WAO) diagnosis and rationale for action against cow's milk allergy (DRACMA) guidelines. *Pediatr Allergy Immunol.* 2010;21(Suppl. 21):1-125.
56. Ahrens B, Lopes de Oliveira LC, Grabenhenrich L, Schulz G, Niggemann B, Wahn U, et al. Individual cow's milk allergens as prognostic markers for tolerance development? *Clin Exp Allergy.* 2012;42(11):1630-1637.
57. Ming D, Zheng R. Utility of Gal d 1-Specific IgE levels in predicting reactivity to boiled egg in chinese children. *Int Arch Allergy Immunol.* 2022;183(2):210-216.

58. Pastorello EA, Farioli L, Stafylaraki C, Mascheri A, Scibilia J, Pravettoni V, et al. Anti-rPru p 3 IgE levels are inversely related to the age at onset of peach-induced severe symptoms reported by peach-allergic adults. *Int Arch Allergy Immunol*. 2013;162(1):45-49.
59. Kattan JD, Sampson HA. Clinical reactivity to soy is best identified by component testing to Gly m 8. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2015;3(6):970-972.e1.
60. Maesa JM, Dobrzynska A, Baños-Álvarez E, Isabel-Gómez R, Blasco-Amaro JA. ImmunoCAP ISAC in food allergy diagnosis: a systematic review of diagnostic test accuracy. *Clin Exp Allergy*. 2021;51(6):778-789.

www.medigraphic.org.mx

Autoevaluación

1. ¿Cuál es la proteína alergénica del durazno con mayor relevancia clínica?
 - a) Pru p 1
 - b) Pru p 2
 - c) Pru p 3
 - d) Pru p 4
2. ¿Cuál es el corte de la IgE que se considera positivo para sensibilización?
 - a) A partir de 0.35 kU/L
 - b) Mayor de 0.80 kU/L
 - c) A partir de 0.10 kU/L
 - d) Menor de 0.15 kU/L
3. Defectos en la diamino oxidasa (DAO) se encuentran involucrados en este tipo de patología:
 - a) Intolerancia a la lactosa
 - b) Alergia a salicilatos
 - c) Intolerancia a la histamina
 - d) Intoxicación por glutamatos
4. ¿Cuál es la herramienta utilizada para identificar el determinante antigénico exacto al cual se encuentra sensibilizado el paciente?
 - a) Determinación de IgE sérica específica
 - b) Diagnóstico resuelto por componentes
 - c) Pruebas cutáneas por Prick
 - d) Reto alimentario
5. ¿Cuál es el mejor predictor diagnóstico de reacciones sistémicas, como anafilaxia, en alergia al cacahuate?
 - a) Ara h 5
 - b) Ara h 9
 - c) Ara h 4
 - d) Ara h 2

Diagnóstico de alergia alimentaria por pruebas in vivo

María de la Luz Hortensia García Cruz,
Diana Leticia Aguirre Ramírez,
Jonathan Higgins Payan Díaz,
Rosa Martha Covarrubias Carrillo,
Elsy Maureen Navarrete Rodríguez,
Karla Saray Céspedes Verde

Mensajes clave

- El diagnóstico de alergia alimentaria se realiza mediante pruebas específicas en las que se evalúa la respuesta frente a un alimento específico.
- El objetivo de las dietas de eliminación diagnósticas es suprimir completamente la ingesta del alimento sospechoso antes de realizar el reto oral.
- Las pruebas por punción no distinguen entre una sensibilización y una verdadera alergia mediada por inmunoglobulina E.
- Las pruebas prick to prick se realizan directamente con alimento fresco, lo que garantiza la disponibilidad de todos los alérgenos.
- Las pruebas de parche reflejan reacciones clínicas de fase retardada y están indicadas en la evaluación de alergia alimentaria mixta y no mediada por IgE.
- El reto oral es el estándar de oro para el diagnóstico de alergia alimentaria.

Introducción

El diagnóstico de alergia alimentaria se realiza mediante pruebas específicas en las que se evalúa la respuesta frente a un alimento previamente definido, siendo necesaria la utilización de extractos alergénicos o alimentos frescos. La decisión de los alérgenos que se ocupan dependerá de la historia clínica y se deben considerar todos los alérgenos que son capaces de generar una reacción alérgica en cada paciente.

Dietas de eliminación

El objetivo principal de las dietas de eliminación diagnósticas es suprimir completamente la ingesta del alimento sospechoso antes de realizar el reto oral, en diferentes patologías mediadas y no mediadas por IgE. Existen tres tipos: alimentos específicos, oligoantigénicas (dos, cuatro o seis alimentos) e hidrolizadas. Su duración se ha propuesto de cuatro a seis semanas antes del desafío.

La leche de vaca y sus derivados como el queso, crema, yogurt y el huevo son alimentos frecuentemente retirados empíricamente de la dieta especialmente en la edad pediátrica.¹ Debe evitarse interferir en la nutrición de un niño en crecimiento, el seguimiento será supervisado en conjunto por alergología, psicología y nutrición debido a las posibles consecuencias de malnutrición y el impacto psicosocial y calidad de vida del paciente y la familia.

Ozdogan y colaboradores encuestaron a 170 médicos generales, pediatras y alergólogos observando que 18% prescribía dietas de restricción empíricas sin tomar en cuenta la eliminación específica de un alérgeno en particular. Se observó que sólo 1.7% de los médicos realizaba pruebas de reto oral en niños con sospecha de alergia alimentaria.¹

En un estudio realizado en Chicago, en una cohorte de 35 pacientes pediátricos con diagnóstico de esofagitis eosinofílica (EoE), 74% mostró mejoría clínica y disminución en el infiltrado de eosinófilos al eliminar seis alimentos de la dieta (leche de vaca, soya, trigo, huevo, cacahuete/nuez, pescados/mariscos) de forma empírica basándose exclusivamente en la frecuencia con que estos producían síntomas de alergia en esa región.² La utilidad de esta dieta oligoantigénica para la identificación del alérgeno responsable de la sintomatología se ha demostrado en diferentes estudios.^{3,4} Kagalwalla y su equipo

realizaron un estudio en niños con esofagitis eosinofílica, sometidos a la dieta de eliminación de seis alimentos durante seis semanas logrando 86% de remisión clínica e histológica e identificando, con la reintroducción, a la leche de vaca como el alérgeno causal principal.⁵ A la luz de estos datos surge en España, un estudio prospectivo multicéntrico en pacientes con EoE sometidos a dieta de eliminación de dos, cuatro y seis alimentos durante seis semanas, en los respondedores (< 15 eo/HFC) se introdujeron los alimentos individualmente seguidos de la realización de endoscopia encontrando a la leche y los cereales como responsables más frecuentes, los autores concluyen que estas dietas de eliminación simplifican el abordaje del paciente evitando restricciones alimentarias innecesarias.⁶ En otras patologías como la rinosinusitis crónica refractaria se ha mostrado también su eficacia.⁷⁻⁹

En la **Tabla 1** se muestran los diferentes términos como se pueden encontrar los alimentos alérgicos principales.

Pruebas por punción

Es el método más utilizado para valorar la sensibilización mediada por IgE en un paciente con sospecha de reacción alérgica a alimentos. Se realiza de forma convencional aplicando una gota de extractos glicerinados (que pueden ser diluciones 1:10 o 1:20 p/v), junto a un control positivo (histamina) y un control negativo (suero salino o glicerina), realizando su lectura posterior a 15 minutos.¹⁰⁻¹³ Esta prueba produce la unión de la proteína del alimento a la IgE específica en un mastocito cutáneo, lo que genera la liberación de mediadores preformados como la histamina, produciendo una pápula acompañada de eritema, que se visualiza en el sitio de contacto del alérgeno con la piel. Si ésta es ≥ 3 mm respecto al control negativo se considera que es positiva.^{14,15} Existe una gran variabilidad en la reactividad de la piel y por lo tanto en la medición e interpretación de la reacción dependiendo de la edad, hora del día, género, lugar del cuerpo donde se realizan las pruebas, la técnica del examinador, dispositivo para realizar la prueba y la calidad de los extractos.¹⁶

Este tipo de prueba no distingue entre una sensibilización y una verdadera alergia mediada por IgE. Tiene una sensibilidad y un valor predictivo negativo alto > 95%, mientras que su valor predictivo positivo y especificidad varía entre 50-75%.⁶ Se debe tener cautela con la interpretación ya que un resultado positivo por sí mismo no

Tabla 1: Lectura de etiquetas de los principales alimentos alergénicos.

Trigo		
Albúmina de trigo	Globulina de trigo	Malta de trigo
Germen de trigo	Gluten	Almidón de trigo
Gliadina	Glutenina	Almidón modificado de trigo
Aceite de germen de trigo	Proteínas de trigo	
Leche		
Sabor artificial a mantequilla	Half and Half	Renina-usado para cuajar leche (puede contener suero de leche)
Mantequilla, grasa de mantequilla, suero de leche (buttermilk)	Hidrosilicatos (caseína, proteína de leche, proteína, suero lácteo, suero de la proteína)	Crema no láctea (revisar por si tiene caseína)
Caseína-proteína de la leche	Lactoglobulina	Crema agria (sour cream)
Queso, requesón, cuajada	Lactosa-azúcar en leche	Sólidos de crema agria
Crema	Crema no láctea (revisar por si tiene caseína)	Suero-proteína de la leche (deslactosada, desmineralizada, concentrado proteínico)
Ghee-mantequilla clarificada		
Huevo		
Albúmina	Lizosima	Ovomacroglobulina
Clara de huevo	Livetina	Ovomucina
Cáscara de huevo	Luteína	Ovomucoide
Conalbúmina	Huevo deshidratado	Ovotransferrina
Emulsificante	Huevo en polvo	Proteínas animales
Globulina	Huevo entero	Yema de huevo
Lecitina	Ovoalbúmina	Sustitutos de huevo
Lecitina de huevo	Ovoglobulina	Vitelina



Figura 1:

Material para la realización de las pruebas prick to prick (alimentos frescos).
Cortesía de: Dra. Rosa Martha Covarrubias Carrillo.

tiene relevancia clínica. Una prueba negativa técnicamente excluye la posibilidad de que aparezcan síntomas.¹⁷⁻²¹

El tamaño de la pápula puede relacionarse con la probabilidad de presentar una reacción con la ingesta del alimento, más no con la gravedad de ésta, por ejemplo, una roncha con un diámetro ≥ 8 mm de leche de vaca y ≥ 9 mm para huevo de gallina tiene 95% de posibilidades de reacción en una exposición oral.⁵ Algunos autores sugieren que sólo las ronchas con un diámetro igual o mayor al control positivo tienen un significado clínico.²¹

Es importante considerar también que los valores de cohorte en diversos estudios varían, probablemente debido a diferencias en la población y la prevalencia de la enfermedad.²²

En caso de que la prueba por punción con extracto alergénico sea negativa y la historia clínica sea muy sugestiva de un cuadro de etiología alérgica, se sugiere realizar la prueba con el alimento fresco, a esta técnica se le conoce como prick to prick.

Pruebas prick to prick

Este método diagnóstico es una variante de las pruebas por punción, las pruebas prick to prick (p-p) se realizan directamente con alimento cuando no se dispone de extractos estandarizados, además de garantizar la disponibilidad de los alérgenos que pueden no estar presentes en estos por su naturaleza o por el proceso de extracción.

Generalmente se realizan con alimentos frescos como vegetales, frutas, frutos secos, etcétera, reportándose como la prueba in vivo más sensible (Figura 1).¹² La realización e interpretación es similar a las pruebas por punción, con la diferencia de que en esta técnica se punciona primero el alimento y después la piel (Figura 2).^{23,24} Sin embargo, el grado de reactividad dependerá de la parte del alimento que se tome, p. ej., las lipoproteínas de transferencia (nLTPs) se encuentran usualmente en la cáscara de las frutas y nueces; por lo que se verá afectada por el modo de cultivo, su maduración, el método de almacenamiento antes de su uso y su procesamiento.²¹ El resultado de este tipo de pruebas refleja una mayor relación con la positividad en un reto oral.¹² Cuentan con una sensibilidad > 90% y una especificidad de 20-30%.

D'Amelio y colaboradores realizaron la comparación diagnóstica con pulpa de kiwi, IgE sérica específica (sIgE), determinantes antigénicos y cuatro extractos comerciales, encontrando que las pruebas de prick to prick con el fruto fresco se reportaron con la mayor capacidad diagnóstica hasta en 81%.²⁵ Esta prueba es más efectiva y predictiva para la presencia de IgE específica dirigida a alimentos que las pruebas por prick con el extracto comercial.^{24,25} Después de comparar los resultados de p-p con leche pasteurizada y un reto oral abierto positivo en niños menores y mayores de dos años, Adomita y su equipo establecieron una especificidad alta y una probabilidad de 95% con un diámetro de la pápula de 7-11 y 11-17 mm respectivamente.^{19,26}



Figura 2: Pruebas prick to prick, se punciona el alimento fresco, posteriormente la piel del paciente.

Cortesía de: Dra. Rosa Martha Covarrubias Carrillo.

Dentro de las complicaciones de este tipo de prueba, se encuentra la presencia de urticaria y angioedema en el sitio de punción. La reacción más grave que se puede presentar es la anafilaxia, aunque no es frecuente, se debe contar con adrenalina sobre todo en pacientes de alto riesgo. Su prevalencia se estima entre 0.02 y 0.12%. Raramente se reportan muertes debido a este tipo de pruebas.²⁴

Pruebas de parche

Se trata de un procedimiento epicutáneo en el que se expone la piel a alimentos naturales o alérgenos proteicos intactos. Estas pruebas reflejan reacciones clínicas de fase retardada, están indicadas en la evaluación de alergia alimentaria mixta y no mediada por IgE, en patologías como: esofagitis eosinofílica, síndrome de enterocolitis inducida por proteínas alimentarias, dermatitis atópica persistente, dermatitis por contacto por proteínas, urticaria por contacto, dermatitis por contacto sistémica.

Para realizar este procedimiento, el paciente no debe estar bajo tratamiento con esteroides orales o inmunosupresores, el sitio de las pruebas no debe haber sido expuesto a esteroides tópicos por lo menos en siete días previos, ni haber recibido terapia con rayos UV durante cuatro semanas anteriores, el uso de anti-histamínicos se deberá valorar, aunque se sugiere suspenderlos 72 horas antes.²⁷ Este tipo de pruebas se han realizado utilizando extractos alérgicos líquidos en papel filtro dentro de las cámaras, alérgenos purificados en petrolato ya preparados listos para su uso o alimentos frescos, estos últimos asociados con un mejor valor predictivo positivo en los retos orales. Se evidencia variación en los resultados en relación con las diferentes preparaciones, se prefiere su uso sin diluir.^{20,28}

Aunque existen diferentes dispositivos para su aplicación, las más utilizadas son las cámaras de Finn (discos de aluminio) de 12 mm, que se colocan en la espalda manteniendo la oclusión durante 48 horas, al retirarse se realiza la primera lectura efectuándose una segunda a las 72 horas. Algunos autores han sugerido un retiro anticipado a las 24 horas; sin embargo, se ha comprobado mejor correlación entre el reto oral y la lectura a los dos días.

Para su interpretación debe buscarse la coexistencia de dos o tres signos cutáneos: eritema, induración y la presencia de al menos siete pápulas dentro de los límites de la cámara (Tabla 2). Estas pruebas

presentan una sensibilidad de 57-76%, especificidad de 90% y un valor predictivo positivo de 60-64%²⁸ (Figura 3).

La urticaria crónica espontánea (UCE) se ha relacionado con la ingesta de aditivos alimentarios. A lo largo de los años, en alimentos preparados comercialmente la exposición a diversos aditivos ha incrementado, algunos para dar sabor, color, textura

Tabla 2: Lectura de pruebas de parche.

-	No reacción	Negativo	
-/+	Sólo eritema leve	Dudoso	
+	Eritema, infiltración y posibles pápulas	Débil positiva	
++	Eritema, infiltración, pápulas y posibles vesículas	Fuertemente positiva	
+++	Eritema intenso, infiltración y vesículas/ampollas coalescentes	Extremadamente positiva	
IR	Varias morfologías irritantes	Irritante	

IR = irritación.



Figura 3: Paciente con dermatitis atópica severa y síndrome de enterocolitis inducida por proteínas alimentarias con pruebas de parche positiva al maíz.
Cortesía de: Dra. Rosa Martha Covarrubias Carrillo.

y otros por sus efectos antimicrobianos. Ozceker demostró la relación entre la sintomatología con la ingestión de colorantes como el carmín, rojo cochinilla y azorrubina, y pruebas de parche positivas en paciente con UCE en 14.1%.²⁹

Las pruebas de parche mejoran la precisión diagnóstica en combinación con la prueba cutánea y/o la medición de IgE específica de alimentos, especialmente en pacientes con afección dermatológica o síntomas gastrointestinales no mediados por IgE. Arshi y colaboradores estudiaron una cohorte de niños con proctocolitis alérgica encontrando una correlación positiva entre pruebas de parche positivas para leche y arroz y la presencia de sintomatología con la ingesta de estos alimentos después de un periodo de eliminación.³⁰ Sin embargo, aún se necesitan estudios adicionales para estandarizar, mejorar la precisión, la reproducibilidad y determinar su papel en la evaluación de la AA.³¹

Reto oral

El reto oral es la prueba más precisa para investigar la presencia o ausencia de síntomas inducidos por alimentos en pacientes con sospecha de AA, por lo que continúa siendo el estándar de oro para el diagnóstico.³²

Pueden clasificarse en retos orales abiertos y retos orales ciegos (Figura 4). En los retos orales abiertos, tanto el médico como el paciente conocen el alimento que se ofrece, se realizan normalmente en casos que presentan síntomas objetivos y en muchos son suficientes para diagnosticar alergias alimentarias en lactantes.^{33,34}

En escolares, adolescentes y adultos, quienes pueden presentar síntomas subjetivos, inespecíficos o en aquéllos con síntomas tardíos o atípicos, con ansiedad o para fines de investigación, se recomienda realizar una prueba con cegamiento, que debe ir seguida de un reto oral abierto.^{35,36} Existen dos tipos de retos orales con cegamiento:

1. Reto oral simple ciego placebo controlado. En este el médico sabrá qué alimento se está administrando mientras que el paciente no, lo que disminuye el sesgo por una de las dos partes.
2. Reto oral doble ciego placebo controlado. El médico y el paciente desconocen la naturaleza del alimento utilizado, los alimentos son preparados por una tercera persona.³⁶

En este tipo de pruebas la comida debe enmascararse en sabor, olor, textura, consistencia, color y forma, de tal modo que el alimento real (verum) y el placebo sean sensorialmente indistinguibles entre sí, se debe considerar el efecto del procesamiento térmico al cocinar y hornear, así como la influencia de la matriz alimentaria sobre la alergenidad^{36,37} (véase capítulo 3). Los vehículos para enmascarar los alimentos deben ser apropiados para la edad del paciente, se tiene que evitar la reactividad cruzada entre los alimentos, utilizar la menor cantidad de ingredientes, evitar alto contenido de grasa para no retrasar la absorción y disminuir el riesgo de una reacción tardía. En caso de hacer puré los alimentos, deben estar bien homogeneizados con el vehículo.³³

Seguridad de un reto oral

El valor de realizar un reto oral debe determinarse teniendo en cuenta el riesgo-beneficio de someter al paciente a esta prueba, siempre evaluando la probabilidad de que sea positiva y estimando la posibilidad de una reacción grave como se muestra en la Tabla 3.^{33,34} Es conveniente valorar la importancia nutricional y cultural del alimento sospechoso y la probabilidad de que sea incorporado a la dieta después de un resultado negativo.³²

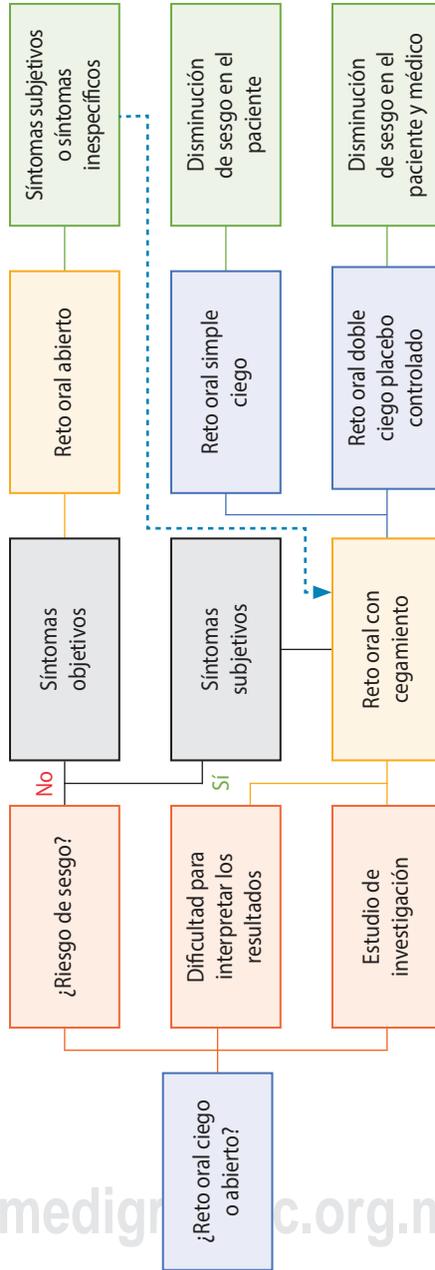


Figura 4: Selección de un reto oral ciego o abierto.

Se ha documentado que las concentraciones más altas de IgE específica y el diámetro de la pápula en las pruebas cutáneas se relacionan con mayor probabilidad de una reacción tras la ingesta del alimento (Tabla 4).³⁸⁻⁴⁰

Procedimiento

La prueba de reto oral se trata de un proceso estandarizado que comprende los siguientes pasos:

1. Evaluación inicial: exploración física antes de comenzar la prueba, con cada dosis y antes del egreso a domicilio.³³
2. Toma de signos vitales antes, durante y después del procedimiento.³³
3. Administración de los alimentos de forma estandarizada, con incrementos graduales hasta alcanzar una porción total.³³

Tabla 3: Evaluación del riesgo de una prueba de reto oral.

Bajo riesgo de reacción	<ol style="list-style-type: none"> 1. Ingesta accidental reciente de una pequeña cantidad de alimento sin síntomas 2. Resultados de pruebas favorables
Alto riesgo de reacción	<ol style="list-style-type: none"> 1. Reacción reciente al alimento en los últimos 6 a 12 meses 2. Resultados de pruebas diagnósticas muy positivos
Bajo riesgo de reacción grave	<ol style="list-style-type: none"> 1. Sin antecedente de reacciones graves 2. Los alimentos sospechosos no se relacionan con anafilaxia (ej. carne, fruta, verdura) 3. Sin asma
Alto riesgo de reacción grave	<ol style="list-style-type: none"> 1. Antecedente de reacción grave 2. Reacción grave con trazas de alimentos 3. Los alimentos sospechosos se asocian frecuentemente con anafilaxia grave (ej. cacahuete, nueces, pescado, mariscos) 4. Asma 5. Condiciones que pueden afectar el manejo: enfermedades cardiovasculares, vía aérea difícil, acceso venoso complicado, uso de β bloqueadores

Adaptado de: Odat H, et al.⁸

Tabla 4: Valores predictivos de IgE específica y pruebas cutáneas por prick para los principales alérgenos alimentarios.

	> 50% de reacción	> 95% de reacción	> 95% de reacción (≤ 2 años de edad)
Leche de vaca	slgE = 2 kIU/L	slgE = 15 kIU/L SPT = roncha 8 mm	slgE = 5 kIU/L SPT = roncha 6 mm
Huevo	slgE = 2 kIU/L	slgE = 7 kIU/L SPT = roncha 7 mm	slgE = 2 kIU/L SPT = roncha 5 mm
Cacahuete	slgE = 2 kIU/L (historia clara) slgE = 5 kIU/L (Historia no clara)	slgE = 13-14 kIU/L SPT = roncha 8 mm	SPT = roncha 4 mm
Pescado		slgE = 20 kIU/L	
Nuez		slgE = 18.5 kIU/L	

slgE = IgE específica. SPT = Pruebas cutáneas por prick.
Adaptado de: Mohannad AQ.⁷

4. Tratamiento de las reacciones en caso de presentarse, los medicamentos de emergencia deben estar disponibles y de fácil acceso.³⁹
5. Periodo de observación previo al egreso. Por lo general de dos horas; sin embargo, si ocurre una reacción alérgica sistémica grave el paciente debe mantenerse bajo observación en hospitalización durante seis a 12 horas.³⁶

El desafío oral se realiza de preferencia con ayuno de al menos cuatro horas; sin embargo, de acuerdo con la edad del paciente se puede permitir el consumo de líquidos o refrigerios ligeros no grasos hasta aproximadamente dos horas antes.³³

Actualmente se utilizan diferentes esquemas de dosificación que varían en la dosis inicial, la escala de incrementos, el tiempo entre dosis y la dosis máxima. El aumento progresivo puede variar desde cinco a 10 veces, dosis duplicadas o por escala semilogarítmica (1, 3, 10, 30, 100 y 300 mg)³⁶ (Tabla 5).

Tabla 5: Dosis sugerida de alimentos, acorde a su contenido proteico.

Contenido proteico del alimento	Dosis 1	Dosis 2	Dosis 3	Dosis 4	Dosis 5	Dosis 6	Dosis 7	Dosis total
	3 mg	10 mg	30 mg	100 mg	300 mg	1 g	3 g	4.4 g
Leche de vaca [mL]	0.1	0.3	0.9	3.0	9.1	30.3	90.9	134.6
Huevo emulsionado*	0.02	0.08	0.24	0.8	2.4	8.0	24.1	35.6
Pescado crudo*	0.01	0.05	0.17	0.58	1.7	5.8	17.6	25.9
Camarones crudos*	0.02	0.07	0.22	0.73	2.2	7.3	22.0	32.5
Cacahuete tostado*	0.01	0.03	0.10	0.34	1.0	3.4	10.3	15.1
Avellana*	0.02	0.07	0.21	0.72	2.1	7.2	21.7	32.0
Nuez*	0.02	0.09	0.28	0.95	2.85	9.52	28.5	42.2

* Datos expresados en gramos.
Adaptado de: Calvani M, et al.⁴¹

Tabla 6: Porciones apropiadas de acuerdo a la edad para un reto oral abierto.

Alérgeno	Alimento	Cantidad de proteína por porción	Edad			
			< 1 año	1 a 3 años	4 a 8 años	> 9 años
Huevo	Pan francés (1 huevo: 1 rebanada de pan)	6 g = 1 huevo grande	½ a 1 rebanada	½ a 1 rebanada	1 rebanada	1 a 2 rebanadas
	Huevo duro o revuelto		½ a 1 huevo	½ a 1 huevo	1 huevo	1-2 huevos
Leche	Fórmula infantil	2 a 3 g = 5 onzas	4 a 8 onzas			
	Leche entera	8 g = 8 onzas		4 a 8 onzas	4 a 8 onzas	8 onzas
	Queso	6 a 8 g = onza	¼ a ½ onza	½ onza	1 onza	1 onza
Trigo	Muffin	4 a 6 g = 1 pieza	¼ a ½ pieza	½ pieza	½ a 1 pieza	1 pieza
	Rebanada de pan	2 a 4 g = 1 rebanada	¼ a ½ rebanada	½ rebanada	½ a 1 rebanada	1 a 2 rebanadas
Cacahuate	Cacahuate	2 g = 8 piezas			16 piezas	16 piezas
	Crema de cacahuate	3 g = 1 cucharada	1 cucharada	1 a 2 cucharadas	1 a 2 cucharadas	2 cucharadas

Continúa Tabla 6: Porciones apropiadas de acuerdo a la edad para un reto oral abierto.

Alérgeno	Alimento	Cantidad de proteína por porción	Edad			
			< 1 año	1 a 3 años	4 a 8 años	> 9 años
Frutos secos	Almendra	3 g = 11 piezas			11 piezas	11 piezas
	Crema de almendras	3 g = 1 cucharada	1 cucharada	1 a 2 cucharadas	1 a 2 cucharadas	1 a 2 cucharadas
	Nuez pecana	3 g = 10 piezas			10 piezas	10 piezas
	Nuez de Brasil	3 g = 4.5 piezas			4 ½ piezas	4 ½ piezas
	Nuez de la India	3 g = 10 piezas			10 piezas	10 piezas
	Pistache	3 g = 20 piezas			20 piezas	20 piezas
Pescado	Pescado cocido	6 g = 1 onza	½ a 1 onza	1 onza	1 onza	2 a 3 onzas
Mariscos	Mariscos	5 g = 1 onza	½ a 1 onza	1 onza	1 onza	2 a 3 onzas

Adaptado de: Bird JA, et al.³³

Tabla 7: Interpretación de los resultados del reto oral.

Positivo	Aparecen signos objetivos de reacción alérgica o repetitivos (al menos tres veces) o síntomas subjetivos en varios sistemas
Negativo	No se presentan síntomas
No concluyente	Si la prueba se detiene antes de la dosis total (tolerancia parcial)

Las opciones de dosificación en un reto oral abierto dependen del historial del paciente, si existen antecedentes de reacción grave o una mayor probabilidad de positividad, se sugiere dividir la porción completa en al menos seis dosis, iniciando con aproximadamente 1% o menos del total con intervalos de 15 a 30 minutos³³ (Tabla 6).

En un reto oral doble ciego placebo controlado, la administración del verum y del placebo se realiza en días separados. La dosis necesaria para esperar reacciones alérgicas es de al menos 2 gramos de proteína, por lo que se considera adecuado realizar incrementos en 3, 10, 30, 100, 300, 1,000 y 3,000 mg con intervalos de al menos 20 minutos.^{33,36}

El reto oral con alimentos horneados, como el huevo y la leche, se ha considerado una opción para la prueba y reintroducción de estos, se recomienda que formen parte de una matriz alimentaria con trigo y se expongan durante 30 minutos a una temperatura de al menos 180 °C, para así favorecer la modificación de sus epítopos, la disminución de su alergenidad y la tolerancia. Se sugiere preparar porciones individuales (muffin) para garantizar una cocción completa y uniforme.^{33,37}

Es importante que los retos orales sean realizados por personal capacitado y en un lugar bien equipado para poder tratar reacciones graves como la anafilaxia en caso de presentarse,³⁶ siempre deberá firmarse consentimiento informado.³³

Interpretación de los resultados

El informe de resultados de las pruebas de reto oral se debe hacer lo más estandarizado posible estableciendo cuáles síntomas se clasifican como subjetivos u objetivos, y qué elementos constituyen un resultado positivo.³⁶ Las pruebas de reto oral generalmente se detie-

nen cuando se presentan síntomas objetivos o al consumir la última dosis sin presentar reacción, en algunos casos se puede suspender el procedimiento por la aparición de síntomas subjetivos y valorar la pertinencia de continuar con la prueba^{35,41} (Tabla 7).

Si el resultado de la prueba de reto oral es negativo, se deben proporcionar instrucciones claras a los padres para favorecer el consumo regular del alimento. Existen pocos datos acerca de la cantidad adecuada que se debe ingerir; sin embargo, con base en la evidencia disponible se recomienda al menos tres días a la semana.^{39,42} Se sugiere un seguimiento de tres a seis meses después de la prueba para reforzar la importancia de la ingesta regular en el hogar. Es importante detectar las inquietudes del paciente ya que es posible que dude en comerlo por aversión o ansiedad de presentar una reacción alérgica.³³

Bibliografía

1. Ozdogan E. Over restrictive elimination of foods in children with food allergy. *Turk J Pediatr.* 2021;61(1):109-117.
2. Kagalwalla AF. Effect of six food elimination diet on clinical and histologic outcomes in eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006;4:1097-1102.
3. Henderson CJ Comparative dietary therapy effectiveness in remission of pediatric eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;129:1570-1578.
4. Kelly KJ. Eosinophilic esophagitis attributed to gastroesophageal reflux: improvement with an aminoacid-based formula. *Gastroenterology.* 1995;109:1503-1512.
5. Kagalwalla AF, Shah A, Li BU, Sentongo TA, Ritz S, Manuel-Rubio M, et al. Identification of specific foods responsible for inflammation in children with eosinophilic esophagitis successfully treated with empiric elimination diet. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011;53(2):145-149.
6. Molina-Infante J, Arias Á, Alcedo J, Garcia-Romero R, Casabona-Frances S, Prieto-García A, et al. Step-up empiric elimination diet for pediatric and adult eosinophilic esophagitis: The 2-4-6 study. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;141(4):1365-1372.
7. Mohannad AQ. Refractory chronic rhinosinusitis a new rhinological disease. *Glob J Oto.* 2017;4(2):555637.
8. Odat H, Al-Qudah M. Food elimination in the management of refractory chronic rhinosinusitis: a pilot study. *Ear Nose Throat J.* 2021;100(9):NP424-NP428.
9. Lund VJ, Kennedy. Staging for rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1997;117:S35-S40.
10. Ibáñez Sandín MDP, de la Hoz Caballer MB, Goikoetxea LMJ. Metodología diagnóstica en la alergia a los alimentos. En: Dávila GJ, Jauregui PI, Olaguibel RJM, Zubeldia OJM, editores. *Tratado de Alergología.* Segunda. Barcelona: SEAC; 2017. p. 1072-1092.
11. Gupta M, Cox A, Nowak-Wegrzyn A, Wang J. Diagnosis of food allergy. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2018;38(1):39-52. Available in: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29132673/>
12. Anvari S, Miller J, Yeh CY, Davis CM. IgE-mediated food allergy. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2019;57(2):244-260. Available in: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30370459/>

13. Celebioglu E, Akarsu A, Sahiner ÜM. IgE-mediated food allergy throughout life. *Turkish J Med Sci.* 2021;51(1):49-60. Available in: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32892543/>
14. Oriol RC, Wang J. Diagnosis and management of food allergy. *Pediatr Clin North Am.* 2019;66(5):941-954.
15. Bergmann MM, Caubet JC, Boguniewicz M, Eigenmann PA. Evaluation of food allergy in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2013;1(1):22-28. Available in: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24229818/>
16. Bridgewater JL, Slater JE, Rabin RL. Preparation and standardization of allergen extracts. In: Adkinson NF, Bochner BS, Burks W, Holgate ST, Lemanske RF, O'Hehir RE, editores. *Middleton's allergy principles & practice.* Nine. Philadelphia: Elsevier; 2020. p. 467-478.
17. Ballmer-Weber BK. Value of allergy tests for the diagnosis of food allergy. *Dig Dis.* 2014;32(1-2):84-88. Available in: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24603386/>
18. Sporik R, Hill DJ, Hosking CS. Specificity of allergen skin testing in predicting positive open food challenges to milk, egg and peanut in children. *Clin Exp Allergy.* 2000;30(11):1541-1546. Available in: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11069561/>
19. Urisu A, Ebisawa M, Ito K, Aihara Y, Ito S, Mayumi M, Kohno Y, Kondo N; Committee for Japanese Pediatric Guideline for Food Allergy; Japanese Society of Pediatric Allergy and Clinical Immunology; Japanese Society of Allergology. Japanese Guideline for Food Allergy 2014. *Allergol Int.* 2014;63(3):399-419. Available in: www.jsaweb.jp/
20. Walter A, Seegräber M, Wollenberg A. Food-related contact dermatitis, contact urticaria, and atopy patch test with food. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2019;56(1):19-31. Available in: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12016-018-8687-y>
21. Foong RX, Dantzer JA, Wood RA, Santos AF. Improving diagnostic accuracy in food allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021;9(1):71. Available in: [/pmc/articles/PMC7794657/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/347794657/)
22. Gomes-Belo J, Hannachi F, Swan K, Santos AF. Advances in food allergy diagnosis. *Curr Pediatr Rev.* 2018;14(3):139-149. Available in: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29692253/>
23. Del Olmo LMR, Torres BJ, Canals CF, Garde JM. Pruebas diagnósticas en alergología pediátrica. ¿Cómo valorarlas? *Protoc Diagn Ter Pediatr.* 2019;2:17-34.
24. Alnaes M. Anaphylaxis following prick-by-prick testing with peanut. *Clin Case Rep.* 2020;8:2366-2368. Available in: <http://dx.doi.org/org/10.1002/ccr3.3154>
25. D'Amelio CM, Bernad A, García-Figueroa BE, Garrido-Fernández S, Azofra J, Beristain A, et al. Unraveling kiwifruit allergy diagnosis: usefulness of the current diagnostic tests. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2022;32(2):206-212. Available in: <http://dx.doi.org/10.18176/jiaci.0691>
26. Adomaitė I, Stirbiene N, Marciukaitiene V, et al. Prick-by-prick test with pasteurised Cow's milk: a valuable tool in paediatric practice. *Biomed Res Int.* 2022;2022:9738654. doi: 10.1155/2022/9738654
27. Cocco R, Solé D. Patch test in the diagnosis of food allergy. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2009;37(4):205-207. doi: 10.1016/j.aller.2009.03.003.
28. Edwards KP, Martinez BA. Atopy patch testing for foods: a review of the literature. *Allergy Asthma Proc.* 2014;35(6):435-443. doi:10.2500/aap.2014.35.3797.
29. Özceker D, Dilek F, Yuçel E, Tamay Z, Özkaya E, Güler N. Can allergy patch tests with food additives help to diagnose the cause in childhood chronic spontaneous urticaria? *Postepy Dermatol Alergol.* 2020;37(3):384-389. doi: 10.5114/ada.2020.96909.

30. Arshi S, Khoshmirsafa M, Khalife M, Nabavi M, Bemanian MH, Shokri S, et al. Atopy patch test in the diagnosis of food allergens in infants with allergic proctocolitis compared with elimination/introduction C. *Iran J Allergy Asthma Immunol.* 2021;20(5):520-524. doi: 10.18502/ijaa.v20i5.7402. PMID: 34664811.
31. Sato S, Yanagida N, Ebisawa M. How to diagnose food allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2018;18(3):214-221. Available in: <http://dx.doi.org/10.1097/aci.0000000000000441>
32. Cox AL, Nowak-Wegrzyn A. Innovation in food challenge tests for food allergy. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2018;18(12):74. Available in: <http://dx.doi.org/10.1007/s11882-018-0825-33>
33. Bird JA, Leonard S, Groetch M, Assa'ad A, Cianferoni A, Clark A, et al. Conducting an oral food challenge: an update to the 2009 adverse reactions to foods committee work group report. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020;8(1):75-90.e17. Available in: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaip.2019.09.029>
34. Yanagida N, Sato S, Nagakura K-I, Asaumi T, Ebisawa M. Oral food challenge using different target doses and time intervals between doses. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2018;18(3):222-227. Available in: <http://dx.doi.org/10.1097/aci.0000000000000444>
35. Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K, Roberts G, Beyer K, Bindslev-Jensen C, et al. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines: diagnosis and management of food allergy. *Allergy.* 2014;69(8):1008-1025. Available in: <http://dx.doi.org/10.1111/all.12429>
36. Sampson HA, Gerth van Wijk R, Bindslev-Jensen C, Sicherer S, Teuber SS, Burks AW, et al. Standardizing double-blind, placebo-controlled oral food challenges: American Academy of Allergy, Asthma & Immunology-European Academy of Allergy and Clinical Immunology PRACTALL consensus report. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;130(6):1260-1274. Available in: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2012.10.017>
37. Leonard SA, Caubet J-C, Kim JS, Groetch M, Nowak-Wegrzyn A. Baked milk- and egg-containing diet in the management of milk and egg allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2015;3(1):13-23; quiz 24. Available in: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaip.2014.10.001>
38. Foong RX, Santos AF. Biomarkers of diagnosis and resolution of food allergy. *Pediatr Allergy Immunol.* 2021;32(2):223-233. Available in: <http://dx.doi.org/10.22541/au.159224871.19807061>
39. Greiwe J. Oral food challenges in infants and toddlers. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2019;39(4):481-493. Available in: <http://dx.doi.org/10.1016/j.iac.2019.07.003>
40. Nowak-Wegrzyn A, Assa'ad AH, Bahna SL, Bock SA, Sicherer SH, Teuber SS, et al. Work Group report: oral food challenge testing. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;123(6 Suppl):S365-383. Available in: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2009.03.042>
41. Calvani M, Bianchi A, Reginelli C, Peresso M, Testa A. Oral food challenge. *Medicina (Kaunas).* 2019;55(10):651. Available in: <http://dx.doi.org/10.3390/medicina55100651>
42. Pongracic JA, Bock SA, Sicherer SH. Oral food challenge practices among allergists in the United States. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;129(2):564-566. Available in: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2011.09.024>

Autoevaluación

1. ¿Cuánto tiempo se recomienda mantener la dieta de eliminación antes de la realización del reto oral?
 - a) 2 a 3 semanas
 - b) 4 a 6 semanas
 - c) 1 a 2 semanas
 - d) 5 a 6 meses
2. ¿Cuál es la prueba in vivo que se ha considerado más sensible para el diagnóstico de alergia alimentaria?
 - a) Pruebas prick to prick
 - b) Dieta de eliminación
 - c) Prueba de parche
 - d) Pruebas por punción
3. ¿Cuál es el estándar de oro para el diagnóstico de alergia alimentaria?
 - a) Pruebas prick to prick
 - b) Reto oral
 - c) Prueba de parche
 - d) Pruebas por punción
4. ¿Cuál es el periodo de observación para un paciente con una reacción alérgica sistémica grave durante el reto oral?
 - a) 7 días
 - b) 2 horas
 - c) 6 a 12 horas
 - d) 60 minutos
5. ¿Qué tipo de prueba in vivo está indicada en la evaluación de alergia alimentaria mixta y no mediada por IgE?
 - a) Pruebas prick to prick
 - b) Reto oral
 - c) Prueba de parche
 - d) Pruebas por punción

www.medigraphic.org.mx

Prevención de alergia alimentaria

José Antonio Ortega Martell, Guadalupe Morales de León,
Erick Manuel Toro Monjaraz, Carlos Tiberio Quezada Chalita,
Juan Manuel Montiel Herrera

Mensajes clave

- La exposición dual de antígenos alimentarios en la mucosa gastrointestinal y una barrera epitelial cutánea dañada induce una respuesta inmunológica de sensibilización.
- La vitamina D3 ayuda a activar células reguladoras para inducir respuestas de tolerancia, mantener la integridad de las barreras epiteliales y el equilibrio en el microbioma, su deficiencia puede favorecer la aparición de alergia alimentaria.
- La utilidad de las intervenciones con probióticos para prevenir el desarrollo de alergia alimentaria es pobre, e inclusive ausente en el caso de los prebióticos y simbióticos.
- Al iniciar alimentos más frecuentemente alergénicos como la leche, huevo, cacahuates, nueces y pescado, actualmente se recomienda que en las primeras tomas se evite dar el alimento crudo y se ingiera horneado para disminuir su alergenicidad.

www.medigraphic.org.mx

Introducción

La prevalencia de las enfermedades alérgicas se ha incrementado en las últimas décadas y va de la mano con los cambios en el medio ambiente y cambios en nuestra forma de vida. En especial la aparición de alergia a alimentos no sólo es cada vez más frecuente, sino también en niños cada vez más pequeños y con mayor gravedad en sus manifestaciones clínicas. En este capítulo se resume la evidencia actual acerca de las causas de este incremento y las medidas preventivas que se siguen investigando para detener la epidemia de alergia alimentaria.

Hipótesis de la higiene

En 1989 David P. Strachan propuso la hipótesis de la higiene postulando el efecto de la falta de exposición a microorganismos con el aumento en la prevalencia de las enfermedades alérgicas en un desequilibrio entre linfocitos Th1 y Th2; y más de tres décadas después este concepto sigue vigente, aunque con modificaciones importantes.¹ Desde la década de los 60 un estudio realizado por Irnell y Kiviloog en Suecia ya había reportado diferencias en la prevalencia de asma entre poblaciones urbanas y rurales, y en 1976 Gerrard demuestra en otro estudio en Canadá una menor prevalencia de enfermedades alérgicas en poblaciones nativas rurales tradicionales en Saskatchewan comparado con poblaciones caucásicas urbanas de la misma región.^{2,3} En la misma década en la que Strachan sugiere con sus estudios en Inglaterra que las infecciones comunes en la infancia transmitidas horizontalmente entre hermanos pueden proteger contra enfermedades alérgicas en épocas posteriores de la vida, los estudios de von Mutius que se inician en Alemania con la caída del muro de Berlín (la cortina de hierro entre Alemania del Este y Alemania del Oeste) dan una década después mayor apoyo a esta teoría.⁴ Interesantemente estos trabajos en Alemania ayudan también a cambiar otro paradigma en las enfermedades alérgicas, demostrando que vivir en zonas con menor contaminación atmosférica en Alemania del Oeste, pero también con menor contacto con microorganismos en el medio ambiente junto con otros factores sociodemográficos en su estilo de vida no ayudan a tener una menor prevalencia en enfermedades alérgicas, a diferencia de la población de Alemania

del Este con mayor contaminación ambiental y menor higiene.⁵ Ya en este siglo XXI, Rook en el 2005 propone una modificación a la hipótesis de la higiene llamándole la hipótesis de los viejos amigos y postulando un enfoque co-evolutivo en el que la exposición temprana a microorganismos durante los primeros años de vida ayuda a activar subpoblaciones de linfocitos Th1 que equilibran la fuerza dominante de los linfocitos Th2 prevalente desde el embarazo.⁶ Los estudios en 2001 de von Mutius y el equipo ALEX en poblaciones de granjas rurales tradicionales de zonas alpinas también encontrarían otros factores protectores para el desarrollo de enfermedades alérgicas, como el consumo de productos lácteos fermentados y el contacto con animales de granja como un apoyo a la importancia de la exposición temprana a microorganismos.⁷ Estos estudios demostraron que la diversidad y abundancia del mundo microbiano inmunoestimulante en el hábitat de los seres humanos es crucial para establecer un sistema inmunológico competente, tolerogénico y preparado para la defensa, mientras que la falta de estos estímulos como frecuentemente se ve en el medio

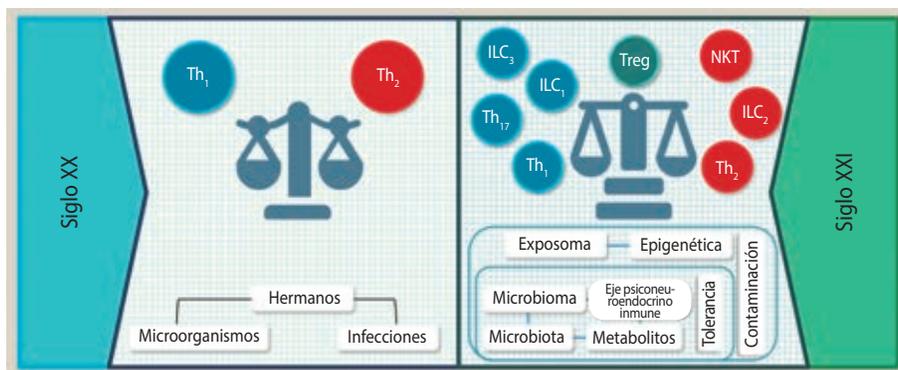


Figura 1: En el siglo XX surgió el concepto de la hipótesis de la higiene describiendo la relación del contacto con microorganismos y la maduración del sistema inmunológico. La menor exposición a microorganismos correlaciona con un incremento en la respuesta de linfocitos Th2 y enfermedades alérgicas. En el siglo XXI esta hipótesis se ha ampliado reconociendo la relación del exposoma con los microorganismos no patógenos en el microbioma y las células reguladoras que equilibran el funcionamiento de diferentes subpoblaciones linfocitarias (Th1, Th2, Th17) y otras poblaciones linfoides (ILC-1, ILC-2, ILC.3, NKT).

ambiente de la forma de vida moderna, desvía el desarrollo del sistema inmunológico hacia una respuesta de hipersensibilidad alérgica.⁸ Así en el 2005, Noverr y Huffnagle proponen un cambio importante en la hipótesis de la higiene llamándola hipótesis de la microbiota.⁹ El redescubrimiento de la microbiota y la poderosa interrelación metabólica e inmunológica que tiene en las mucosas de los seres humanos dan sustento a esta teoría. Es así como en los últimos 15 años las investigaciones sobre el microbioma (la microbiota y su “teatro de actividad”) han sido fundamentales para entender el desarrollo de las enfermedades alérgicas agregando más células inmunológicas de la respuesta innata y adaptativa además de los linfocitos Th1 y Th2 referidos inicialmente, así como biomarcadores para establecer endotipos en las enfermedades alérgicas y el papel de la epigenética para llenar el espacio antes desconocido en la relación entre el medio ambiente (exposoma) y nuestros genes.¹⁰ El microbioma intestinal a través de los metabolitos y otros productos de la microbiota interactúa con órganos distantes como el eje intestino-cerebro o el eje intestino-pulmón, facilitando respuestas de tolerancia y regulación de respuestas inmunológicas hacia diferentes estímulos (Figura 1).

Marcha alérgica

El concepto de marcha alérgica, en ocasiones llamada también marcha atópica, se refiere a la historia natural de manifestaciones de atopia (predisposición genética para responder con inmunoglobulina E hacia estímulos ambientales) y una secuencia de manifestaciones clínicas de enfermedades alérgicas que frecuentemente inician con dermatitis atópica y alergia a alimentos, después esofagitis eosinofílica y alergia respiratoria como asma o rinitis, pero dependiendo de la predisposición genética individual puede haber variaciones en la secuencia y tipo de enfermedades alérgicas que se presenten (Figura 2).¹¹⁻¹³

Aunque este concepto surgió de observaciones epidemiológicas en la prevalencia y presentación de estas enfermedades alérgicas en diferentes edades durante la primera década de la vida, se han buscado factores que puedan facilitar una progresión real entre estas diferentes patologías. Entre estos factores predisponentes para una progresión fisiopatológica se han propuesto los siguientes: a) disfunción de la barrera epitelial en piel y mucosas con defectos en

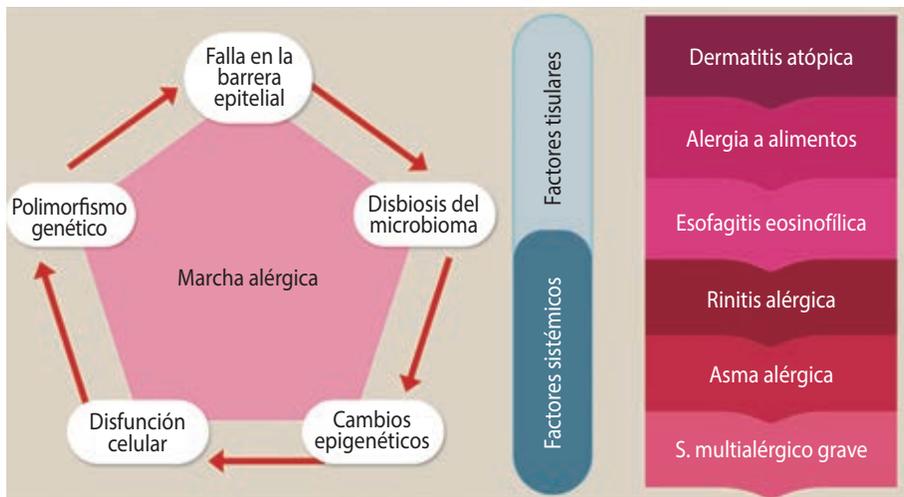


Figura 2: En la progresión de las enfermedades alérgicas, marcha alérgica, participan múltiples factores entre los que destacan la predisposición genética con diferentes polimorfismos que pueden asociarse a fallas en las barreras epiteliales, desequilibrios en el microbioma y cambios epigenéticos ocasionando disfunción en diferentes células a nivel local o sistémico. Finalmente, estos cambios se reflejan en manifestaciones cutáneas, respiratorias o digestivas o inclusive en un síndrome multialérgico grave en donde se asocian todas estas enfermedades.

proteínas estructurales como la flagrina; b) polimorfismos en genes de proteínas que participan en la respuesta alérgica como diferentes citocinas (IL-4, IL-13, IL-5, TSLP) o en los anticuerpos inmunoglobulina E (IgE) o sus receptores; c) modificaciones epigenéticas en estos grupos de genes, favorecidas por cambios en el medio ambiente como ocurre con la exposición a contaminantes ambientales; d) disbiosis en el microbioma en piel o mucosas con menor abundancia y diversidad de la microbiota disminuyendo los mecanismos de tolerancia y favoreciendo las respuestas de hipersensibilidad; e) disfunción en células inmunológicas con fallas en la función de poblaciones celulares reguladoras como los linfocitos T reguladores (Treg), las células linfoides innatas reguladoras (ILCreg) y las células dendríticas tolerogénicas.¹⁴ Estos factores predisponentes se expresan como factores sistémicos o tisulares locales para inducir el daño inflamatorio en uno o varios órganos de choque específicos.

Hipótesis de la exposición dual

La prevalencia de la alergia alimentaria ha aumentado en las últimas décadas. Esto debido principalmente a la genética, que tiene un rol muy importante, y sus complejas interacciones con el medio ambiente. La progresión se ha generado más rápido de lo que pueden explicar los cambios en el genoma humano y, por tanto, es muy probable que los factores ambientales desempeñen un papel primordial.^{15,16}

Como se ha mencionado anteriormente, se han realizado diversos planteamientos para explicar las causas de la alergia alimentaria, incluyendo la hipótesis de la exposición dual y la hipótesis de la vitamina D. Recientemente se ha señalado que los cambios en el medio ambiente paralelos a la industrialización, la urbanización y los estilos de vida modernos afectan la integridad de la barrera epitelial de la piel, de las vías respiratorias y gastrointestinales, predisponiendo con ello a enfermedades alérgicas como la alergia alimentaria.¹⁷

La hipótesis de la exposición dual al alérgeno está ampliamente admitida como una posible explicación del desarrollo de la alergia alimentaria. La premisa de esta hipótesis es que la barrera epitelial dañada de la piel, como ocurre en el eccema, facilita la exposición de los alérgenos al sistema inmunológico, permitiendo el ingreso de pequeñas dosis del alérgeno al organismo, lo que favorece la sensibilización con una respuesta Th2 y la producción de IgE. En los primeros años de vida, las reacciones cutáneas pueden ser uno de los signos de alergia alimentaria. La dermatitis atópica en niños de uno a tres meses, independientemente de las mutaciones de la filagrina, los hace más susceptibles a ser sensibilizados a antígenos alimentarios.^{18,19} Respecto a la sensibilización por vía gastrointestinal, diversos estudios concluyen que la alteración en la permeabilidad intestinal es el punto medular en la sensibilización a trofoalérgenos.¹⁸

Dado que la sensibilización a los aeroalérgenos puede ocurrir a través de la exposición por vía respiratoria, es aceptable que la sensibilización a los alimentos también pueda suceder de esta forma. Recientemente ha surgido evidencia que apoya esto, en un modelo murino se indujo sensibilización a cacahuete tras la exposición intranasal a 100 µg de harina de cacahuete dos veces por semana durante cuatro semanas, dicha respuesta fue mediada por linfocitos Th, IL-4 e IL-21, promoviendo la producción de IgE específica. Diferentes reportes de pacientes que han presentado reacciones de alergia alimentaria ante la primera ingesta del alérgeno, sustentan la

posibilidad de sensibilización por vía respiratoria.¹⁶ Existen casos de aparición inmediata de signos graves a alérgenos alimentarios como leche, arroz, papa, posterior a su inhalación. La reacción cruzada entre alérgenos inhalados y alimentarios se ha establecido como un mecanismo claro de sensibilización en la alergia alimentaria. Peters y cols. citan un estudio realizado en Alemania donde se examinó la asociación entre la exposición a pólenes y la sensibilización alimentaria, encontrando poca evidencia de dicha asociación, pero mayor riesgo de sensibilización alimentaria asociado con un aumento en la exposición a árboles alergénicos.^{16,18}

La exposición a pólenes de gramíneas durante el embarazo y el primer año de vida se ha asociado a un incremento moderado en el riesgo de sensibilización alimentaria en bebés de 12 meses en la cohorte australiana de HealthNuts. Se han identificado reactividades cruzadas entre algunos alérgenos alimentarios y pólenes, p. ej., algunos determinantes antigénicos del cacahuete presentan reactividad cruzada con el polen del abedul. Es posible que una mayor exposición a los alérgenos ambientales a través de la vía respiratoria o cutánea pueda hacer que el sistema inmunitario sea más reactivo a estas familias de proteínas que comparten con los alérgenos alimentarios.¹⁶

Esto sugiere que la hipótesis de la exposición dual al alérgeno pueda involucrar también la vía respiratoria, por lo tanto, las investigaciones futuras sobre el rol que juega el entorno físico en el desarrollo de la alergia alimentaria deben considerar el impacto que tiene el medio ambiente tanto en la piel como en el epitelio respiratorio.¹⁶

Influencia del eccema en el desarrollo de la alergia a alimentos

El eccema atópico es considerado frecuentemente la primera manifestación clínica de alergia, la presencia de un endotipo subclínico puede predisponer al desarrollo de una enfermedad alérgica en ausencia de un eccema evidente, esto puede representar una nueva definición de la marcha alérgica que comienza únicamente con una disfunción de la barrera cutánea.²⁰⁻²²

La pérdida de la barrera de la piel provee un acceso de entrada para la sensibilización a alérgenos alimentarios que se encuentran en el ambiente y es considerada una vía por medio de la cual estos evaden la tolerancia oral.¹⁰ Los alérgenos alimentarios pueden ser una causa importante de dermatitis o eccema atópicos en pacientes

sensibilizados, principalmente en lactantes y preescolares en quienes se ha estimado ser un factor detonante hasta en 30-40%.

Múltiples factores pueden alterar la barrera epitelial incluida la exposición a la contaminación ambiental, productos químicos de detergentes y mutaciones genéticas que desvían el sistema inmunitario hacia una respuesta Th2.¹⁶

Existe evidencia que establece que la disfunción en la barrera epitelial secundaria a mutaciones en el gen de la filagrina condiciona una función anormal a nivel de piel. Estas alteraciones genéticas se consideran posibles desencadenantes de la sensibilización a alérgenos debido al incremento de la permeabilidad cutánea, lo que explicaría la presencia simultánea de dermatitis atópica y alergia alimentaria.^{23,24}

Un estudio de tipo prospectivo de cohorte, realizado en población pediátrica australiana demostró que la presencia de eccema

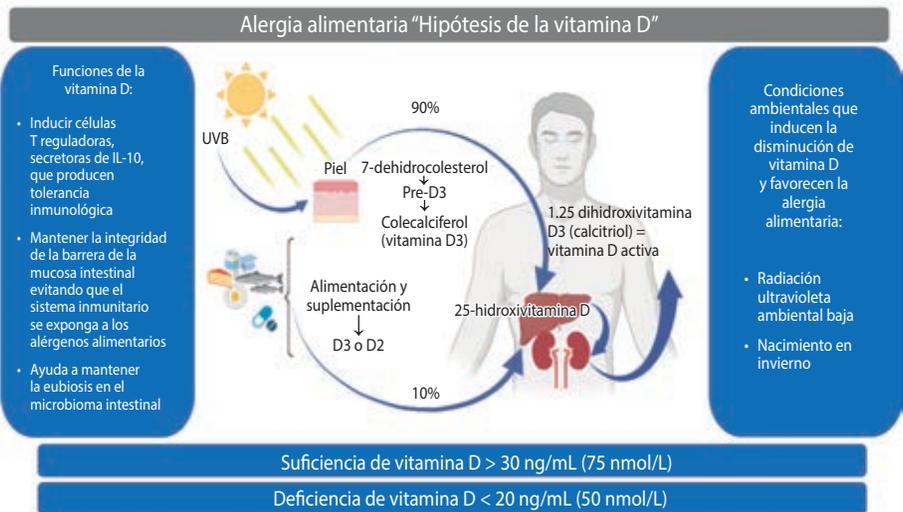


Figura 3: La forma activa de la vitamina D3 (calcitriol) se obtiene en gran medida gracias a la exposición a la radiación solar y también por fuentes naturales en alimentos o artificiales en suplementos. Esta vitamina ayuda a activar a células reguladoras para inducir respuestas de tolerancia y a mantener la integridad de las barreras epiteliales y el equilibrio en el microbioma. Su deficiencia se ocasiona por diferentes condiciones ambientales y favorece la aparición de alergia a alimentos.

condicionó cinco veces más la susceptibilidad de desarrollar alergia alimentaria dependiente de IgE respecto a quienes no lo presentaban.²⁵

Por lo tanto, el eccema se ha convertido en un blanco para prevenir la sensibilización hacia alérgenos alimentarios. Diversos ensayos clínicos han mostrado eficacia del uso de emolientes en la prevención y control de eccema y dermatitis atópica en la infancia, sin embargo, la guía para prevenir el desarrollo de alergia alimentaria mediada por IgE, de la Academia Europea de Alergia e Inmunología Clínica (EAACI), establece que no existe evidencia precisa para la recomendación del uso de estos productos en la prevención de la alergia alimentaria.^{22,26}

Rol de la vitamina D para la prevención de alergia alimentos

En los seres humanos la principal fuente de vitamina D (90%) es la exposición a la radiación solar UVB (longitudes de onda de 290 a 315 nm) que determina la formación de colecalciferol en la piel, posteriormente se metaboliza en el hígado a 25-hidroxivitamina D (25-OH-D) y finalmente se transporta a los riñones donde se transforma en la forma activa de la vitamina D llamada calcitriol [1,25-dihidroxivitamina D, 1,25-OH-D]. Sólo el 10% se obtiene a través de la ingestión de alimentos (Figura 3).¹⁵ Con base en la concentración sérica de 25-OH-D, se establece como suficiencia de vitamina D niveles mayores a 30 ng/mL (75 nmol/L), insuficiencia 21-29 ng/mL (51 y 74 nmol/L) y deficiencia niveles menores a 20 ng/mL (50 nmol/L).

La deficiencia de vitamina D (DVD) en los primeros años de vida se identifica como uno de los factores de riesgo para el desarrollo de alergia alimentaria. Se ha evidenciado que los lactantes con DVD tienen seis veces más probabilidades de desarrollar esta patología, por lo tanto, la suficiencia de vitamina D podría ser un factor protector contra la alergia alimentaria durante la infancia.^{15,27}

Los estudios sugieren que esta vitamina mantiene la integridad de la barrera mucosa, reduciendo la permeabilidad intestinal, evitando así, que el sistema inmunológico intestinal se exponga a los alérgenos alimentarios. Esta función es fundamental para la prevención de alergias alimentarias. La falta de vitamina D conduce a un daño intestinal grave, donde la mucosa permite que dosis bajas de proteínas alimentarias interactúen con el sistema inmunológico intestinal,

favoreciendo una respuesta tipo Th2 y causando alteraciones en la respuesta inmune innata y en la microbiota local.^{28,29}

La vitamina D actúa a través de diversas vías inmunológicas, algunas de las cuales están asociadas con funciones tolerogénicas, p. ej., suprime la síntesis de citocinas proinflamatorias e inhibe la maduración de las células dendríticas. También participa en la inducción de células Treg secretoras de IL-10 que están involucradas en el mantenimiento de la tolerancia inmunológica y la inhibición de la proliferación de células Th2. Además, promueve la expresión de genes que codifican las proteínas necesarias para las uniones estrechas epiteliales, las cuales son necesarias para mantener la integridad de la barrera tanto en la piel como en el tracto gastrointestinal. La DVD podría resultar en disbiosis intestinal y a la sensibilización y alteración de la tolerancia a los alimentos.²⁵

Se ha confirmado que la 25-OH-D exógena recupera in vitro las respuestas antimicrobianas inducidas por TLR. En los lactantes susceptibles a enfermedades alérgicas los receptores tipo Toll (TLR) específicamente TLR2, TLR4 y TLR9 muestran niveles bajos de expresión, y se ha demostrado una correlación positiva entre la suplementación de 25-OH-D y la función de TLR2 mostrando el impacto positivo de esta vitamina sobre la inmunidad innata.²⁵

Osborne y cols. concluyen que la prevalencia de alergia alimentaria y eccema está profundamente relacionada con la latitud del lugar de residencia, lo que sustenta la hipótesis de que la radiación solar y sus efectos sobre la vitamina D podrían favorecer el incremento de estas patologías. En países alejados del ecuador con una radiación ultravioleta más baja, se ha reportado una fuerte asociación entre la latitud y la presencia de alergia alimentaria, registrando tasas más altas de esta alergia, mayor prescripción de autoinyectores de adrenalina e incremento de ingresos hospitalarios por anafilaxia relacionada con alimentos.^{16,30,31} Asimismo, se ha sugerido que las diferencias estacionales contribuyen al desarrollo de alergias alimentarias durante la niñez temprana, especialmente en aquellos nacidos durante el otoño y el invierno. La deficiencia de la exposición a los rayos UVB puede conducir a una expansión inadecuada de las Treg, lo que condiciona una menor tolerancia a los alimentos.¹⁵

En un estudio de cohorte a gran escala realizado en Australia, que incluyó a 5,276 niños se encontró que los bebés con DVD tenían el doble de probabilidades de desarrollar alergias alimentarias múltiples en comparación con quienes mostraban niveles suficientes de

vitamina D. Otro estudio demostró que los bebés con deficiencia de vitamina D a los 12 meses de edad tenían más probabilidades de desarrollar una alergia alimentaria, particularmente al cacahuete y al huevo, y de tener múltiples alergias alimentarias respecto al grupo con niveles adecuados de vitamina D.¹

Sardecka y cols. examinaron la relación entre la expresión de Foxp3 mRNA, la concentración sérica de vitaminas D y C, y el desarrollo de diferentes fenotipos de tolerancia en niños con alergia a la proteína de leche de vaca (APLV). Los resultados sugieren que el aumento de la expresión de Foxp3 mRNA puede predecir la adquisición temprana de tolerancia. Los niños con APLV presentaron niveles séricos de vitamina D más bajos que los niños sanos.¹

Por otro lado, Rosendahl y cols. realizaron un ensayo controlado aleatorizado con suplementación diaria de 10 o 30 µg de vitamina D, a partir de la segunda semana de vida, no encontrando disminución en la sensibilización o en la presencia de enfermedades alérgicas durante el primer año, además se observó un riesgo mayor de APLV en lactantes que recibieron la dosis más alta, así como aumento en la probabilidad de sensibilización en recién nacidos con niveles ≥ 100 nmol/L de 25-OH-D en sangre de cordón umbilical.^{1,15}

El consenso actual es que un nivel suficiente de vitamina D favorece la tolerancia de las células dendríticas y aumenta la expresión de CD31 (molécula de adhesión PECAM-1), lo que puede acortar el tiempo de interacción entre las células dendríticas y las células T vírgenes para inhibir a las células T inmunogénicas. Asimismo, se ha demostrado que el estado de salud de las personas con DVD mejora significativamente después de cuatro semanas de suplementación con vitamina D, efecto relacionado con el incremento de Treg, entre otros.¹¹

Prevención de alergia alimentaria con probióticos, prebióticos y simbióticos

La prevención de la alergia alimentaria con intervenciones nutricionales ha cobrado gran relevancia en los últimos años, como sabemos, existe una interacción muy conocida entre la microbiota gastrointestinal y el sistema inmunológico innato.^{32,33} La microbiota intestinal comprende el gran número de microorganismos que habitan a lo largo del tracto gastrointestinal, y tiene funciones metabólicas, neurológicas e inmunomoduladoras que contribuyen a mantener la

homeostasis en el huésped. Cuando la interacción entre la microbiota y el sistema inmunológico gastrointestinal se lleva a cabo de forma ordenada el paciente desarrolla tolerancia oral, sin embargo, cuando ocurre lo contrario resulta en enfermedades autoinmunes o alérgicas.³⁴ Los estudios en modelos animales nos han permitido inferir lo que potencialmente podría suceder en el intestino humano, cuando esta interacción se lleva a cabo de forma adecuada, lo que tiene como consecuencia:³⁵

1. La modulación de la respuesta inmune Th2.
2. Influencia de la maduración inmunológica y tolerancia oral.
3. Regulación de las poblaciones de basófilos.
4. Mantenimiento de la homeostasis de la barrera intestinal.

Estos mecanismos en conjunto ayudan a regular la respuesta inmunológica en el huésped evitando el desarrollo de alergias y potencialmente de alergia alimentaria. Dada la importancia de la microbiota intestinal en la fisiopatología de la alergia alimentaria, se han puesto sobre la mesa intervenciones para modular la interacción entre la microbiota y el sistema inmune, entre las que encontramos el uso de probióticos, prebióticos y simbióticos.

Probióticos. Un probiótico se define como un microorganismo vivo que cuando se administra en cantidades adecuadas confiere un beneficio al huésped.³⁶ El uso de probióticos está encaminado a modular la composición y actividad de la microbiota nativa con la finalidad de regular la respuesta inmunológica. Existen diferentes estudios que han evaluado el uso de probióticos como mecanismo para prevenir la alergia en general y la alergia alimentaria en particular. Kalliomaki y cols., realizaron uno de los primeros estudios, un ensayo clínico doble ciego controlado con placebo para evaluar el efecto de *Lactobacillus rhamnosus* GG en lactantes administrado a las madres durante el embarazo, los autores observaron la disminución en asma y dermatitis atópica a los dos años, encontrando que los niños tratados con este probiótico tenían menos incidencia de dermatitis atópica (23%) comparado con aquellos tratados con placebo (46%).³⁷ A partir de este ensayo clínico se realizaron otros estudios, con la finalidad de comprobar esta hipótesis. En una revisión sistemática de la literatura en donde se incluyeron 29 estudios con diferentes cepas de probióticos encontrando resultados contradictorios, sin embargo, se demostró una reducción mínima

pero significativa en el desarrollo de dermatitis atópica con la administración de probióticos a las madres durante el tercer trimestre del embarazo, durante la lactancia o a los lactantes. Los autores de este estudio concluyen que la evidencia aún es baja, el dar probióticos puede ser una intervención que contribuya a la prevención de alergias.³⁸ Si bien se han realizado estudios de probióticos en dermatitis atópica y asma, pocos realmente han evaluado su efectividad en la prevención de alergia alimentaria, en este sentido, en un metaanálisis realizado en China en donde se incluyeron 17 ensayos clínicos se concluye que cuando los probióticos son administrados tanto prenatalmente y posnatalmente, pueden reducir el riesgo de alergia alimentaria con riesgo relativo (RR) de 0.77; 95% (IC 0.61-0.98).³⁹ Por lo que quizá en un futuro dentro de las intervenciones nutricionales, el uso de probióticos sea una medida que cobre relevancia sin aun tener suficiente evidencia.

Prebióticos. Los prebióticos se definen como compuestos no digeribles, fermentables que resultan en la estimulación selectiva del crecimiento y actividad de un número de especies/géneros bacterianos de la microbiota que confieren beneficios para la salud del huésped. Como ejemplos de ellos tenemos a los galactooligosacáridos, oligosacáridos de leche humana y fructooligosacáridos. En una revisión sistemática realizada en donde se evaluaron un total de 432 niños no se encontró evidencia sobre la efectividad los prebióticos en el desarrollo de alergia alimentaria.⁴⁰

Simbióticos. Un simbiótico se define como una mezcla de microorganismos vivos y su sustrato utilizado selectivamente por estos microorganismos para tener un efecto benéfico en el huésped. Se pueden dividir en dos grupos: 1) sinérgicos, son utilizados exclusivamente por el agente con el que se administra para potenciar sus beneficios⁴¹ y 2) complementarios, pueden ser utilizados por todas las bacterias del huésped.⁴¹

Con relación al uso de éstos en alergia alimentaria existen pocos estudios. En alergia a las proteínas de la leche de vaca, se realizó un ensayo clínico doble ciego placebo controlado utilizando una fórmula a base aminoácidos enriquecida con *Bifidobacterium breve* M 16 V, oligosacáridos e inulina comparada con una fórmula de aminoácidos sola, encontrando un adecuado crecimiento y tolerancia de la misma, sin evidencia de un beneficio añadido.⁴²

El uso de intervenciones nutricionales como probióticos, prebióticos y simbióticos es una de las estrategias postuladas para prevenir

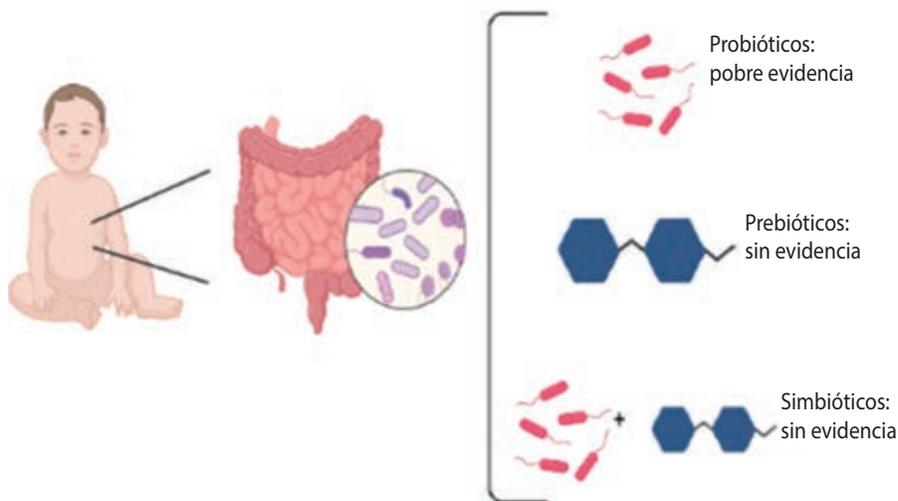


Figura 4: Microbioma y alergia alimentaria.

Actualmente la evidencia científica sobre la utilidad de las intervenciones con probióticos para prevenir el desarrollo de alergia alimentaria es pobre, e inclusive ausente en el caso de los prebióticos y simbióticos.

el desarrollo de alergias alimentarias. Desde el punto de vista fisiopatológico pudiera ser una opción; sin embargo, la evidencia hasta el momento es débil para poder establecer alguna de estas intervenciones como preventiva de alergia alimentaria (Figura 4).

Riesgo de alergia alimentaria y cambios en las recomendaciones actuales

La valoración del riesgo de alergia alimentaria también ha cambiado con el tiempo, en el documento de la Academia Americana de Alergia, Asma e Inmunología (AAAAI) del 2006 los principales factores de riesgo para desarrollar alergia alimentaria eran la presencia de asma en los padres (cuatro veces más), alergia alimentaria en los padres (10 veces más); sin embargo, en años recientes la piel ha recibido mayor importancia.^{43,44} La sensibilización hacia antígenos de origen alimentario se puede producir por cualquier vía: gastrointestinal, cutánea e incluso respiratoria.⁴⁵ Es bien sabido que la exposición cutánea a

alérgenos en individuos de riesgo con una barrera cutánea dañada favorece la sensibilización alérgica con un perfil Th2: IL-4, IL-5, IL-13, y no la tolerancia mediante que típicamente se produce a través de la ruta gastrointestinal.⁴⁶

Según la AAAAI en 2021, el factor de riesgo más importante para el desarrollo de alergia alimentaria en etapas tempranas de la vida es padecer dermatitis atópica de curso grave, el gradiente disminuye si el paciente presenta otra alergia alimentaria, el curso de la dermatitis es leve a moderado, o si presenta antecedentes familiares con atopia, quedando con un riesgo estándar a pacientes de población general.^{26,47} La prevalencia de la alergia alimentaria a los 12 meses está asociada fuertemente con el inicio en edades más tempranas de la dermatitis atópica y el uso de esteroides de mayor potencia en el manejo de la inflamación de esta enfermedad.⁴⁶ Es bien sabido que factores como la colonización por *Staphylococcus aureus* no solamente aumentan la gravedad del eccema sino que también fomenta la alergia alimentaria con el aumento en la producción de IgE, inhibiendo la tolerancia oral a cacahuete e incluso retrasando la resolución de alergia a huevo.⁴⁷ Las recomendaciones en torno a las estrategias de prevención de alergia alimentaria han cambiado de forma significativa en los últimos años. La ESPGHAN/ESPACI en 1999 recomendaban como estrategias de prevención de alergia alimentaria: lactancia materna exclusiva durante los primeros cuatro a seis meses, no iniciar la alimentación complementaria antes del quinto mes de vida y el uso de fórmulas hipoalérgicas, parcialmente hidrolizadas (FPH), que parecían reducir de manera significativa la incidencia de alergia a las proteínas de la leche de vaca. A principios del siglo XXI, en el año 2000 la Academia Americana de Pediatría (AAP) emitía sus recomendaciones de ofrecer lactancia materna durante por lo menos un año, la restricción de alimentos potencialmente alérgicos en la dieta de la embarazada y madre lactante, así como la afirmación de que las fórmulas hipoalérgicas FPH, tenían un impacto positivo en la prevención de alergia, de igual manera se recomendaba la introducción de leche de vaca hasta el año de edad, el huevo a los dos, y otros alimentos como cacahuete, nueces y pescado hacia el tercer año de vida de los niños. En las madres lactando bajo dietas restrictivas se aconsejaba considerar el uso de suplementos de minerales (calcio) y vitaminas. Hacia el año 2006 las recomendaciones no cambiaron de forma considerable, la AAAAI continuaba con la restricción de alimentos potencialmente alérgicos en la dieta materna, el retraso

en la introducción de alimentos potencialmente alergénicos en sujetos de riesgo y el uso de fórmulas suplementarias hipoalergénicas como estrategia preventiva. Muchas de estas recomendaciones han cambiado desde entonces.

El papel de las fórmulas lácteas infantiles como estrategias de prevención

La exposición a una fórmula de leche de vaca en menores de un mes seguida de una suspensión abrupta y completa de la lactancia materna está asociada con aumento en el riesgo de desarrollar alergia a las proteínas de la leche de vaca (RR 65.7) (14.7-292.5). Actualmente el posicionamiento de la AAAAI en torno a fórmulas infantiles es que la suplementación con fórmula de leche de vaca en la primera semana de vida particularmente en los primeros tres días no es recomendable, afirma que cualquier tipo de suplementación se asocia con disminución de la lactancia materna y debe ser considerado como inadecuado. Mientras que, en relación al consumo regular de fórmula de leche de vaca, en niños que requieren de la sustitución de leche materna, no existe recomendación a favor o en contra en cuanto al uso de fórmula regular de leche de vaca después de la primera semana de vida para prevenir alergia alimentaria. El posicionamiento más actualizado de la EAACI en cuanto a las fórmulas infantiles hidrolizadas tanto parciales como extensas, se menciona ni a favor ni en contra en términos de prevención de alergia a las proteínas de la leche de vaca cuando la lactancia materna exclusiva no es posible. Afirma que no reducen el riesgo de APLV comparadas con las fórmulas de leche de vaca convencionales.²⁶

El estudio GINI, intervención nutricional en niños alemanes, recabó la información de 2,252 niños de riesgo a lo largo de diez años con el uso de diversas opciones nutricionales: FPH de suero, extensamente hidrolizadas (eHF) de suero, eHF de caseína y fórmulas estándar en niños con predisposición. Se encontró en sus resultados un efecto preventivo en la incidencia de dermatitis atópica en individuos de riesgo cuando se utilizaban fórmulas hidrolizadas; sin embargo, no se encontraron beneficios protectores en asma, sibilancias, rinitis alérgica o alergia alimentaria. Actualmente tanto EAACI como AAAAI coinciden en que las fórmulas hidrolizadas no reducen el riesgo de APLV comparadas con las fórmulas de leche de vaca convencionales con evidencia robusta (A).⁴⁸ Las FPH generalmente contienen pépti-

dos con pesos moleculares menores de 5,000 daltons. El proceso de hidrólisis elimina parte de los epítopes sensibilizantes, reduciendo así el riesgo de generar reacciones; sin embargo, el tamaño de los péptidos no es suficiente para inducir la tolerancia oral. La última revisión Cochrane en 2018 en relación con los hidrolizados parciales de proteínas y su papel en la prevención de alergia señala que no existe suficiente evidencia de que su uso tenga un efecto protector en términos de prevención de enfermedades alérgicas.

Las fórmulas de aminoácidos son utilizadas en el tratamiento de niños con alergia a las proteínas de la leche de vaca grave y refractaria a fórmulas eHF, anafilaxia inducida por alimentos y alergia alimentaria múltiple. Es importante recordar que la tolerancia inmunológica para antígenos de origen alimentario es un proceso activo, específico y que requiere contacto con el antígeno para poderse llevar a cabo, por lo que el uso de fórmulas de aminoácidos es poco probable que promueva el desarrollo de tolerancia. El uso de fórmulas basadas en aminoácidos durante periodos prolongados se ha asociado a complicaciones hipofosfatémicas especialmente en cuadros gastrointestinales complejos.

La misma EAACI recomienda evitar las fórmulas de proteínas de soya en los primeros seis meses de vida con fines de prevención de alergia a las proteínas de la leche de vaca, existen aún preocupaciones relacionadas con que los riesgos superen los beneficios, presencia de fitatos, aluminio o fitoestrógenos (isoflavonas).

La prevención secundaria consiste en evitar la progresión de la enfermedad alérgica, ya sea en cuanto a la gravedad de las manifestaciones clínicas, o bien el desarrollo de otros fenotipos de alergia.⁴³ Este tipo de prevención debería enfocarse en el uso de eHF, como parte del tratamiento de APLV, debido a sus propiedades inmunomoduladoras y de inducción de tolerancia.⁴³

Estrategias actuales entorno a la alimentación complementaria

La evidencia actual apoya la introducción temprana y continua de alérgenos potenciales de origen alimentario, aumentando el desarrollo de tolerancia oral y la prevención de alergia alimentaria. La tolerancia inmunológica en la vida temprana está íntimamente relacionada con la adecuada colonización bacteriana temprana del individuo, en donde el predominio de *Lactobacillus* y bifidobacterias

induce la activación de células T reguladores de vida prolongada y la supresión de células Th2 y Th17. La transición a sólidos permite un aumento dramático en la diversidad microbiana, favoreciendo a especies clostridiales y bacteroidetes, el resultado final es la inducción de células T reguladoras ROR- gamma-T tolerogénicas de vida prolongada.⁴⁷ En general en la actualidad se acepta que la introducción temprana de alimentos potencialmente alergénicos es segura, la mayor parte de los niños son tolerantes y en caso de presentarse reacciones generalmente son leves y predominantemente cutáneas. No se recomienda realizar pruebas de tamizaje para alergia alimentaria de forma inicial previo al comienzo de la alimentación complementaria, no tiene cimientto en la evidencia y pudiera ser contraproducente obligando a realizar restricciones dietéticas innecesarias. No se recomienda detener el consumo de un alimento a menos que exista evidencia contundente de alguna reacción de hipersensibilidad al mismo. Organismos internacionales como la AAAAI, USDA (Departamento de Agricultura de EE. UU.) la misma AAP coinciden en sus recomendaciones más actualizadas en la introducción temprana de alimentos como el cacahuete, la leche de vaca y el huevo, desde los cuatro meses de vida. Diversos estudios confirman que la introducción temprana de alimentos potencialmente alergénicos disminuye la presentación de alergia alimentaria como el estudio LEAP con reducción del 81% de alergia a cacahuete, EAT (Enquiring About Tolerance) con reducción del 67% de múltiples alergias alimentarias y estudio PETIT – The Lancet con disminución del 70 % de alergia a huevo de gallina.

A mayor diversidad de la dieta en los primeros seis meses de vida mayor diversidad del microbioma y disminución del desarrollo de alergia a huevo de gallina en niños con historia familiar de enfermedades alérgicas. En cuanto a la introducción de huevo de gallina y sus productos, la AAAAI cuenta con evidencia robusta de que la introducción a los cuatro a seis meses es adecuada independientemente del riesgo relativo de desarrollo de alergia a éste. El tamizaje con pruebas de prick o IgE específica no es necesario, pero pudiera ser opcional en casos muy particulares.⁴⁸ En Europa la EAACI cuenta con evidencia moderada de que la introducción de huevo cocido de los cuatro a seis meses, dos veces a la semana, o bien 2 gramos de clara de huevo por semana es recomendable.²⁶

En el caso del cacahuete y sus productos, la AAAAI respalda que su introducción a los cuatro a seis meses es adecuada inde-

pendientemente del riesgo relativo de desarrollo de alergia.⁴⁸ La EAACI recomienda su introducción entre los 4 y 11 meses (seis meses promedio), incluso en poblaciones de alto riesgo, considerando mayores los beneficios. Si el desarrollo psicomotor del paciente lo permite se pueda introducir hasta 2 gramos de proteína por semana.²⁶ La AAP en 2019 recomienda la introducción de cacahuate entre los 4 a 12 meses y huevo bien cocido entre los seis a ocho meses.⁴⁴ Anteriormente se sugería realizar un tamizaje previo a la introducción de cacahuate en individuos de riesgo, en la que valores de IgE específica < 0.35 kUA/L y una prueba cutánea negativa significaba bajo riesgo, mientras que valores > 0.35 kUA/L y una pápula con diámetro mayor de 8 mm, indicaba la probabilidad de alergia y alto riesgo de reacción con la ingesta. En la actualidad este tamizaje no es estrictamente necesario, aunque pudiera realizarse en situaciones especiales.

Entre algunas de las recomendaciones de la AAAAI respecto a la presentación para introducir los alimentos potencialmente alergénicos en la dieta complementaria encontramos: para productos de leche de vaca: si no se han otorgado fórmulas previamente, iniciar con

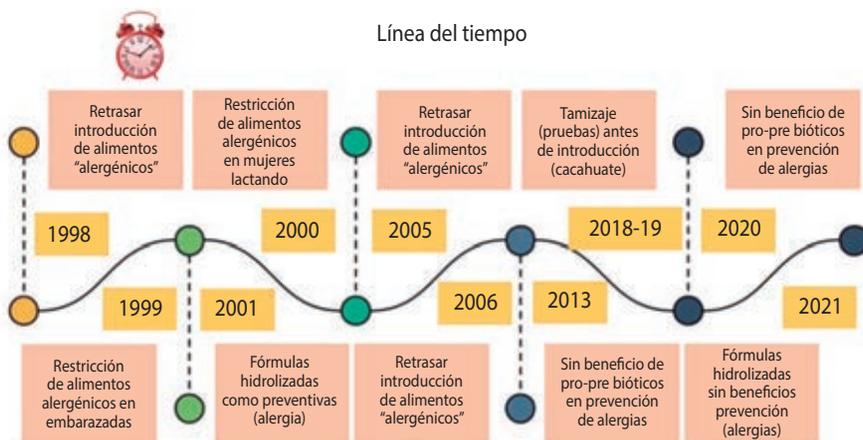


Figura 5: En las últimas décadas de fines del siglo XX y principios del siglo XXI las recomendaciones dietéticas para evitar la sensibilización y alergia a proteínas alimentarias han cambiado radicalmente, desde evitar la exposición durante el embarazo y los primeros meses de vida extrauterina hasta no retrasar la introducción de estos alimentos en la dieta complementaria en la alimentación con leche materna.

Tabla 1: Dieta materna y alergia alimentaria.

<p>Ingesta materna de ácidos grasos poliinsaturados omega-3</p>	<p>Los efectos parecen más concluyentes en el embarazo que en el periodo postnatal, con una cierta protección contra el asma, el eccema y la sensibilización a alérgenos en los estudios clínicos. Se documentaron los efectos positivos sobre la proliferación neonatal de linfocitos T, la señalización de linfocitos T y la respuesta de citocinas mediadas por TLR⁹</p>
<p>Ingesta materna de antioxidantes</p>	<p>La vitamina E debería suplementarse adecuadamente durante el periodo neonatal, ya que se ha demostrado que el estrés oxidativo puede alterar la función de los linfocitos T durante éste en estudios in vitro</p>
<p>Vitamina D</p>	<p>Las publicaciones preliminares sugieren un aumento de la expresión neonatal de los genes inductores de tolerancia y de las respuestas de interferón gamma Las concentraciones adecuadas en el embarazo se asocian con una reducción de las sibilancias, asma, rinitis alérgica y dermatitis atópica Aumenta las funciones inmunomoduladoras conocidas de las células epiteliales, linfocitos B y T, y células profesionales presentadoras de antígenos¹⁰</p>
<p>Folato</p>	<p>Los efectos sobre el desarrollo inmunológico no están claros. Los estudios en animales muestran cambios epigenéticos en el embarazo asociados con efectos atópicos y un mayor riesgo de fenotipo "asmático". Los estudios observacionales en el ser humano muestran una cierta asociación entre los suplementos maternos y la enfermedad alérgica (no constante ni concluyente)¹⁰</p>
<p>Prebióticos (fibra dietética soluble)</p>	<p>Existe evidencia acerca de los efectos antiinflamatorios directos de los ácidos grasos de cadena corta (SCFAs) y la protección frente al desarrollo de alergia en varios ensayos controlados aleatorizados. También pueden tener efectos al favorecer la diversidad de la microbiota en el ambiente materno¹⁰⁻¹²</p>

TLR = receptores tipo Toll.

horneados o yogurt, mientras que el queso se prefiere introducirlo de forma más tardía. Soya: fórmulas basadas en hidrolizados de soya, yogurt de soya, tofu, mientras que la salsa de soya no es recomendable debido al bajo contenido proteico y la gran cantidad de sal. Huevo: las formas más cocidas u horneadas, como muffins o pancakes, son preferibles a huevo semicrudo. Pescados y mariscos: existen más de 700 especies, es prácticamente imposible ingerir todas, el inicio del consumo se debe realizar de acuerdo con las costumbres familiares y a la especies más representativas, no se recomiendan más de dos porciones por semana. Trigo: pasta cocida, pan o pancakes. Ajonjolí: humus no azucarado (Figura 5).⁴⁸

Dieta materna y lactancia con leche humana

La dieta materna durante la gestación, así como la alimentación en los primeros años de vida del ser humano, juega un papel muy importante en el riesgo o prevención de la alergia alimentaria.

Dieta durante la gestación

Existe mucho interés en saber si la deficiencia de micronutrientes, su adecuada suplementación y el momento en que se realiza, influyen en el resultado de la enfermedad alérgica.⁴⁹ Se ha evidenciado que la obesidad materna y una ganancia de peso durante el embarazo superior a 25 kg incrementan el riesgo de asma, pero no de dermatitis o rinitis. De igual manera se ha asociado a menor conteo de linfocitos T CD4 cooperadores en la sangre del cordón del feto, así como una alteración en la respuesta inmunológica in-nata celular.

La dieta moderna basada en alimentos refinados y bajos en fibra representa un riesgo de alterar la homeostasis intestinal y la función del sistema inmunológico.⁵⁰ Los cambios dietéticos provocan rápidas modificaciones en la diversidad del microbioma, incluso en un solo día (Tabla 1).^{51,52} Por otro lado no existe evidencia de protección en el recién nacido, mediante dieta de eliminación a alimentos potencialmente alergénicos durante el embarazo, aún esto haya sido una recomendación, no es un factor de protección, en realidad la exposición variada a diversas proteínas durante la gestación, así como una dieta suficiente, equilibrada y adecuada en la madre, a los eventos del embarazo es lo mejor para el binomio.⁵³⁻⁵⁵

Leche humana

La leche materna contiene múltiples factores bioactivos que modulan y promueven el desarrollo del sistema inmunológico en la infancia, incluyendo su papel protector potencial contra las enfermedades alérgicas.⁵⁵ Estos factores se incluyen inmunoglobulinas, como la IgA secretora, proteínas antimicrobianas, citocinas, ácidos grasos, oligosacáridos (HMO), entre otras sustancias que contribuyen al establecimiento de la microbiota intestinal que juega un papel de gran importancia en la prevención de la enfermedad alérgica.^{55,56}

El CD14 es el componente soluble del receptor tipo Toll 4 (TLR4) y juega un papel importante en la inmunidad innata para el reconocimiento del lipopolisacárido (LPS) de bacterias Gram negativas que junto con los enterocitos inician la cadena de eventos que alertan al sistema inmunológico del infante. Se ha identificado que en la etapa del calostro su nivel es elevado, pero disminuye en las siguientes fases de la lactancia, de tal manera, que su disminución y ausencia reducirá la eficacia de la respuesta inmunológica Th1.⁵⁷ Esta glicoproteína está relacionada con la enfermedad alérgica a través de la "hipótesis de la higiene", donde la exposición temprana a LPS o endotoxinas disminuye el riesgo de desarrollar este tipo de patologías. No obstante, otros estudios señalan que cuando la madre presenta síntomas de atopia se han encontrado menores niveles de CD14 soluble en el calostro, así como una disminución de éstos en la leche materna después de los tres meses posteriores al parto.

Se sugiere que se haga un abordaje diagnóstico adecuado en todo paciente alérgico desde antes del embarazo.¹⁹ Las citocinas tolerogénicas, como el factor de crecimiento transformante beta (TGF- β) y la IL-10, junto con los complejos inmunes de IgG-alérgeno y la estimulación de linfocitos Treg (CD4+ CD25+ FoxP3+) están implicados en la regulación de la respuesta inflamatoria y son las citocinas predominantes en la leche materna.⁴³ Otras moléculas protectoras halladas en la leche materna son los ácidos grasos poliinsaturados y los oligosacáridos no digeribles. Ambos estimulan la proliferación y diversidad de microorganismos intestinales colonizantes necesarias para activar el sistema inmunológico del recién nacido y mantener su homeostasis; dichos nutrientes pueden estimular la producción de ácidos grasos de cadena corta (butirato, propionato, acetato) que junto con la microbiota forman un microambiente antiinflamatorio, promoviendo o protegiendo contra la enfermedad alérgica.⁴³

La lactancia materna exclusiva, además de tener otros beneficios bien reconocidos, puede proteger frente al desarrollo de dermatitis atópica y en consecuencia disminuir la exposición a los alérgenos externos como lo menciona la hipótesis de la presentación dual. En el estudio de la cohorte PROBIT se reportó menos incidencia de dermatitis atópica a la edad de 18 años en los recién nacidos alimentados con leche humana, por otro lado, no se demostró efecto protector en la función respiratoria, la incidencia de APLV y asma.⁵⁸

La leche materna es rica en diversidad y abundancia de la microbiota, algunas bacterias como *Bifidobacterium*, *Akkermansia*, *Clostridiales* sp. y *Veillonella*, y otras como *Fusobacterium*, *Lachnospiraceae* incertae sedis, *Roseburia* y *Ruminococcus* productoras de butirato se han asociado con la prevención del desarrollo de las alergias alimentarias, mientras que *Proteobacteria*, *Acinetobacter* y *Pseudomonas* han sido abundantes en la leche materna otorgada a niños con alergia alimentaria.⁵⁹

La tolerancia inmunológica perinatal se genera gracias a la presencia de factores inmunológicos coestimulantes de un ambiente sano gastrointestinal y una dieta materna variada en alimentos potencialmente alergénicos y suficiente en micronutrientes.⁴³

Conclusión

Son muchas las teorías que se han elaborado para explicar la etiología multifactorial de las enfermedades alérgicas y por ende el desarrollo de herramientas para su prevención.

El uso de intervenciones nutricionales como la dieta en el embarazo, la lactancia materna exclusiva, la suplementación dietética y la toma de probióticos, prebióticos y simbióticos, han cobrado una enorme importancia desde la gestación hasta los primeros años de vida como parte de la prevención primaria. Se ha avanzado en el entendimiento de estos factores, sin embargo, existe una gran oportunidad de investigación para incrementar el conocimiento acerca del impacto de estas medidas en diferentes poblaciones.

Bibliografía

1. Strachan DP. Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ*. 1989;299:1259-1260. doi: 10.1136/bmj.299.6710.1259.
2. Irnell L, Kiviloog J. Bronchial asthma and chronic bronchitis in a Swedish urban and rural population. With special reference to prevalence, respiratory function and socio-medical condition. *Scand J Respir Dis Suppl*. 1968;66:1-86.

3. Gerrard JW, Geddes CA, Reggin PL, Gerrard CD, Horne S. Serum IgE levels in white and metis communities in Saskatchewan. *Ann Allergy*. 1976;37(2):91-100.
4. Weiland SK, von Mutius E, Hirsch T, Duhme H, Fritzsche C, Werner B, et al. Prevalence of respiratory and atopic disorders among children in the East and West of Germany five years after unification. *Eur Respir J*. 1999;14:862-870. doi: 10.1034/j.1399-3003.1999.14d23.x.
5. Pfefferle PI, Keber CU, Cohen RM, Garn H. The hygiene hypothesis – learning from but not living in the past. *Front Immunol*. 2021;12:635935. doi: 10.3389/fimmu.2021.635935.
6. Rook GA, Brunet LR. Microbes, immunoregulation, and the gut. *Gut*. 2005;54:317-320. doi: 10.1136/gut.2004.053785.
7. Riedler J, Braun-Fahrlander C, Eder W, Schreuer M, Waser M, Maisch S, et al. Exposure to farming in early life and development of asthma and allergy: a cross-sectional survey. *Lancet*. 2001;358:1129-1133. doi: 10.1016/S0140-6736(01)06252-3.
8. Ege MJ, Mayer M, Normand AC, Genuneit J, Cookson WO, Braun-Fahrlander C, et al. Exposure to environmental microorganisms and childhood asthma. *N Engl J Med*. 2011;364(8):701-709. doi: 10.1056/NEJMoa1007302.
9. Noverr MC, Huffnagle GB. The 'microflora hypothesis' of allergic diseases. *Clin Exp Allergy*. 2005;35:1511-1520. doi: 10.1111/j.1365-2222.2005.02379.x.
10. Garn H, Potaczek DP, Pfefferle PI. The hygiene hypothesis and new perspectives-current challenges meeting an old postulate. *Front Immunol*. 2021;12:637087. doi: 10.3389/fimmu.2021.637087.
11. Spergel JM, Paller AS. Atopic dermatitis and the atopic march. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;112(6 Suppl):S118-S127. doi: 10.1016/j.jaci.2003.09.033.
12. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. *Lancet*. 1998;351(9111):1225-1232.
13. Bergmann RL, Bergmann KE, Lau-Schadendorf S, Luck W, Dannemann A, Bauer CP, et al. Atopic diseases in infancy. The German multicenter atopy study (MAS-90). *Pediatr Allergy Immunol*. 1994;5(6 Suppl):19-25.
14. Yang L, Fu J, Zhou Y. Research progress in atopic march. *Front Immunol*. 2020;11:1907.
15. Giannetti A, Bernardini L, Cangemi J, Gallucci M, Masetti R, Ricci G. Papel de la vitamina D en la prevención de la alergia alimentaria en lactantes. *Front Pediatr* [Internet]. 2020; 8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fped.2020.00447>
16. Peters RL, Mavoá S, Koplin JJ. An overview of environmental risk factors for food allergy. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(2):722.
17. Sicherer SH, Sampson HA. Alergia alimentaria: una revisión y actualización sobre epidemiología, patogénesis, diagnóstico, prevención y manejo. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2018;141(1):41-58. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2017.11.003>
18. Reyes-Pavón D, Jiménez M, Salinas E. Fisiopatología de la alergia alimentaria. *Rev Alerg Mex* [Internet]. 2020;67(1):34-53. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.29262/ram.v67i1.731>
19. Martell O, Hernández H. Diagnóstico de alergia a alimentos. *Alergia, Asma e Inmunología*. 2020;29(1):31-36.
20. Natsume O, Ohya Y. Avances recientes para prevenir el desarrollo de alergias y enfermedades alérgicas y estrategia terapéutica en la perspectiva de la disfunción

- de la barrera. *Allergol Int* [Internet]. 2018;67(1):24-31. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.alit.2017.11.003>
21. Nowacki Z. Food allergy as a cause of atopic eczema. *Przegl Lek.* 2013;70(12):1061-1064.
 22. Biagini Myers JM, Sherenian MG, Baatyrbek Kyzy A, Alarcon R, An A, Flege Z, et al. Events in normal skin promote early-life atopic dermatitis—the MPAACH cohort. *J Allergy Clin Immunol Pract* [Internet]. 2020;8(7):2285-2293.e6. Available in: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaip.2020.03.048>
 23. Rojas R, Quezada A. Relación entre dermatitis atópica y alergia alimentaria. *Rev Chil Pediatr.* 2013;84(4):438-450.
 24. Valle Rodríguez I, Huerta López JG, Huerta Hernández RE. Alergia alimentos. *Alergia, Asma e Inmunología.* 2017;26(1):5-15.
 25. Di T, Chen L. A narrative review of vitamin D and food allergy in infants and children. *Transl Pediatr* [Internet]. 2021;10(10):2614-2620. Available in: <http://dx.doi.org/10.21037/tp-21-396>
 26. Halken S, Muraro A, de Silva D, Khaleva E, Angier E, Arasi S, et al. EAACI guideline: preventing the development of food allergy in infants and young children (2020 update). *Pediatr Allergy Immunol.* 2021;32(5):843-858. doi: 10.1111/pai.13496.
 27. Cediél G, Pacheco-Acosta J, CastiUo-Durdn C. Vitamin D deficiency in pediatric clinical practice. *Arch Argent Pediatr.* 2018;116(1):e75-e81.
 28. Rosendahl J, Pelkonen AS, Helve O, Hauta-alus H, Holmlund-Suila E, Valkama S, et al. High-dose vitamin D supplementation does not prevent allergic sensitization of infants. *J Pediatr* [Internet]. 2019;209:139-145.e1. Available in: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2019.02.021>
 29. Zakariaeeabkoo R, Allen KJ, Koplín JJ, Vuillermin P, Greaves RF. Are vitamins A and D important in the development of food allergy and how are they best measured? *Clin Biochem* [Internet]. 2014;47(9):804-811. Available in: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2014.01.033>
 30. Ercan N, Bostanci IB, Ozmen S, Tekindal MA. ¿Existe una asociación entre la concentración de vitamina D y la alergia a la proteína de la leche de vaca durante la lactancia? *Arch Argent Pediatr* 2019;117(5):306-313.
 31. Suaini N, Zhang Y, Vuillermin P, Allen K, Harrison L. Immune modulation by vitamin D and its relevance to food allergy. *Nutrients* [Internet]. 2015;7(8):6088-6108. Available in: <http://dx.doi.org/10.3390/nu7085271>
 32. Thaiss CA, Zmora N, Levy M, Elinav E. The microbiome and innate immunity. *Nature.* 2016;535(7610):65-74.
 33. Heine RG. Food allergy prevention and treatment by targeted nutrition. *Ann Nutr Metab.* 2018;72 Suppl 3:33-45.
 34. Avelar Rodríguez D, Peña Vélez R, Toro Monjaraz EM, et al. The gut microbiota: a clinically impactful factor in patient health and disease. *SN Compr Clin Med* 2019;1:188-199.
 35. Zhao W, Ho HE, Bunyavanich S. The gut microbiome in food allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2019;122(3):276-282. doi: 10.1016/j.anai.2018.12.012.
 36. Hill C, Guarner F, Reid G, Gibson GR, Merenstein DJ, Pot B, et al. Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2014;11(8):506-514.
 37. Kalliomaki M, Salminen S, Arvilommi H, Kero P, Koskinen P, Isolauri E. Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2001;357(9262):1076-1079.

38. Cuello-García CA, Brozek JL, Fiocchi A, Pawankar R, Yepes-Nuñez JJ, Terracciano L, et al. Probiotics for the prevention of allergy: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136(4):952-961.
39. Zhang GQ, Hu HJ, Liu CY, Zhang Q, Shakya S, Li ZY. Probiotics for prevention of atopy and food hypersensitivity in early childhood: a PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(8):e2562.
40. Osborn DA, Sinn JK. Prebiotics in infants for prevention of allergic disease and food hypersensitivity. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(4):CD006474. doi: 10.1002/14651858.CD006474.pub2.
41. Swanson KS, Gibson GR, Hutkins R, Reimer RA, Reid G, Verbeke K, et al. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of synbiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2020;17(11):687-701.
42. Burks AW, Harthoorn LF, Van Ampting MT, Oude Nijhuis MM, Langford JE, Wopereis H, et al. Synbiotics-supplemented amino acid-based formula supports adequate growth in cow's milk allergic infants. *Pediatr Allergy Immunol*. 2015;26(4):316-322.
43. Zepeda-Ortega B, Goh A, Xepapadaki P, Sprikkelman A, Nicolaou N, Hernandez REH, et al. Strategies and future opportunities for the prevention, diagnosis, and management of cow milk allergy. *Front Immunol*. 2021;12:608372.
44. Bird JA, Parrish C, Patel K, Shih JA, Vickery BP. Prevention of food allergy: beyond peanut. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;143(2):545-547.
45. Kulis MD, Smeekens JM, Immormino RM, Moran TP. The airway as a route of sensitization to peanut: An update to the dual allergen exposure hypothesis. *J Allergy Clin Immunol*. 2021;148(3):689-693.
46. Lack G. Epidemiologic risks for food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;121(6):1331-1336.
47. Tordesillas L, Berin MC, Sampson HA. Immunology of food allergy. *Immunity*. 2017;47(1):32-50.
48. Fleischer DM, Chan ES, Venter C, Spergel JM, Abrams EM, Stukus D, et al. A consensus approach to the primary prevention of food allergy through nutrition: guidance from the American Academy of Allergy, Asthma, and Immunology; American College of Allergy, Asthma, and Immunology; and the Canadian Society for Allergy and Clinical Immunology. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9(1):22-43.e4.
49. Lockett GA, Huoman J, Holloway JW. Does allergy begin in utero? *Pediatr Allergy Immunol*. 2015;26(5):394-402.
50. Thorburn AN, Macia L, Mackay CR. Diet, metabolites and western-lifestyle inflammatory disease. *Immunity*. 2014;40(6):833-842.
51. Campbell DE, Boyle RJ, Thornton CA, et al. Mechanisms of allergic disease – environmental and genetic determinants for the development of allergy. *Clin Exp Allergy*. 2015;45(5):844-858.
52. David LA, Maurice CF, Carmody RN. Diet rapidly and reproducibly alter the human gut microbiome. *Nature*. 2014;505(7484):559-563.
53. Du Toit G, Foong RX, Lack G. Prevention of food allergy - Early dietary interventions. *Allergol Int*. 2016;65(4):370-377. Erratum in: *Allergol Int*. 2017;66(1):159.
54. de Silva D, Halken S, Singh C, Muraro A, Angier E, Arasi S, et al. Preventing food allergy in infancy and childhood: Systematic review of randomised controlled trials. *Pediatr Allergy Immunol*. 2020;31(7):813-826.

55. Kramer MS, Kakuma R. Maternal dietary antigen avoidance during pregnancy or lactation, or both, for preventing or treating atopic disease in the child. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;2012(9):CD000133. doi: 10.1002/14651858.CD000133.pub3.
56. Fleischer DM, Spergel JM, Assa'ad AH, Pongratic JA. Primary prevention of allergic disease through nutritional interventions. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2013;1(1):29-36. doi:10.1016/j.jaip.2012.09.003.
57. Prescott SL, Dunstan JA. Prenatal fatty acid status and immune development: the pathways and the evidence. *Lipids.* 2007;42(9):801-810. doi: 10.1007/s11745-007-3030-z.
58. Flohr C, Henderson AJ, Kramer MS, Patel R, Thompson J, Rifas-Shiman SL, et al. Effect of an intervention to promote breastfeeding on asthma, lung function, and atopic eczema at age 16 years: follow-up of the PROBIT randomized trial. *JAMA Pediatr.* 2018;172(1):e174064. doi:10.1001/jamapediatrics.2017.4064.
59. Wang S, Wei Y, Liu L, Li Z. Association between breastmilk microbiota and food allergy in infants. *Front Cell Infect Microbiol.* 2022;11:770913. doi: 10.3389/fcimb.2021.770913.

Autoevaluación

1. ¿Cuál es la manifestación clínica inicial más frecuente de la marcha atópica?
 - a) Rinitis alérgica
 - b) Esofagitis eosinofílica
 - c) Asma alérgica
 - d) Dermatitis atópica
2. La vitamina D participa en la inducción de:
 - a) IL-8
 - b) Th2
 - c) Treg
 - d) IgE
3. ¿Cuál se considera el factor de riesgo más importante para el desarrollo de alergia alimentaria en etapas tempranas de la vida?
 - a) Otra alergia alimentaria
 - b) Asma no controlada
 - c) Dermatitis atópica grave
 - d) Antecedentes familiares de atopia
4. ¿Qué característica tienen los simbióticos complementarios?
 - a) Fomenta el crecimiento selectivo de un microorganismo en particular
 - b) El sustrato puede ser utilizado por todas las bacterias del huésped
 - c) Su contenido se compone únicamente por fibras vegetales especializadas
 - d) Su objetivo es aumentar la producción de vitamina D
5. En la leche materna ¿qué microorganismos se asocian a prevención de la alergia alimentaria?
 - a) Bifidobacterium, Akkermansia, Clostridiales sp.
 - b) Proteobacteria, Acinetobacter y Pseudomonas
 - c) E. coli, Salmonella, Campylobacter
 - d) Norovirus, Neisseria, Yersinia

Tratamiento de la alergia alimentaria

César Fireth Pozo Beltrán,
Mariana Carmona Barro, Iván Gerardo Benítez Ruíz,
Adriana Virginia Briceño Gamboa,
Daniela Rivero Yeverino

Mensajes clave

- Las dietas de eliminación se han considerado la intervención clave en el manejo de alergia alimentaria mediada y no mediada por IgE, deben valorarse alternativas de alimentos y suplementos nutricionales.
- Es necesaria la reevaluación a intervalos regulares para evaluar el desarrollo de tolerancia y de esta forma evitar una eliminación dietética inapropiada o innecesariamente prolongada.
- La inmunoterapia oral se puede considerar en pacientes con alergia alimentaria mediada por IgE con reto oral positivo y persistencia de los síntomas después de los 2 años.
- Debe de otorgarse una capacitación detallada sobre el reconocimiento de signos y síntomas en caso de una reacción alimentaria, así como de su gravedad y la administración de adrenalina en caso de ser necesario.

www.medigraphic.org.mx

Introducción

El tratamiento clínico de la alergia alimentaria (AA) incluye intervenciones a corto plazo para el manejo de reacciones agudas y estrategias a largo plazo para minimizar el riesgo de reacciones adicionales. Este último se logra principalmente a través de la modificación de la dieta, la educación del paciente, la familia y medidas conductuales para evitar alérgenos, además de estrategias de manejo farmacológico y no farmacológico para futuras reacciones.¹

La evaluación del riesgo de reacciones graves es crucial en el manejo de estos pacientes, p. ej., los que han presentado anafilaxia previa o asma grave tienen mayor riesgo, así como los expuestos a cofactores como antiinflamatorios no esteroideos, ejercicio, infecciones y mastocitosis.

Manejo dietético

Dieta de eliminación e intervenciones dietéticas

La dieta de eliminación es la intervención clave en el manejo de la alergia alimentaria que resulta en la remisión clínica e histológica de la enfermedad y que beneficia tanto a patologías mediadas o no por IgE. Debe iniciarse cuando existe una fuerte sospecha clínica, alergia confirmada o la asociación con los alimentos no es tan clara y se pretende su uso diagnóstico.

Existen tres tipos de restricción:²

1. Alimentos específicos: se restringen uno o más alimentos de acuerdo a la anamnesis y la sospecha clínica.
2. Oligoantigénica: dieta empírica donde se eliminan varios grupos alergénicos con base en su frecuencia epidemiológica para causar reacciones alérgicas alimentarias. Puede tener un enfoque de evitación de “abajo hacia arriba” donde se inicia con seis elementos: leche, trigo, huevo, soya, nueces, pescados/mariscos; o de “arriba hacia abajo” empezando con la restricción de dos (leche y trigo) o cuatro (leche, trigo, huevo y legumbres) elementos para después de cuatro semanas reintroducir de manera ordenada los alimentos con vigilancia de síntomas. En pacientes con esofagitis eosinofílica (EoE) esta dieta ha mostrado una tasa de éxito de 70% respecto al grupo placebo, (RR, 0.38 [95% CI, 0.32-0.43]).^{2,3}

3. Elemental: fórmula a base de aminoácidos, tiene la tasa de eficacia consistente más alta en los desórdenes gastrointestinales eosinofílicos.

En lactantes con alergia a la proteína de leche de vaca (APLV) se indica en caso de no tolerar fórmulas extensamente hidrolizadas (EHF), síntomas con lactancia materna (LM) exclusiva, falla de medro o alergias múltiples. Pacientes con EoE mostraron mejoría significativa en comparación con aquéllos en tratamiento con esteroides o placebo (RR, 0.07 [95% CI, 0.05-0.12]).²⁻⁴ Por su presentación líquida se precisan volúmenes altos para no afectar el peso corporal, su sabor poco agradable genera baja aceptación.

Los pacientes deben ser reevaluados a intervalos regulares para evaluar el desarrollo de tolerancia y de esta forma evitar una eliminación dietética inapropiada o innecesariamente prolongada.

El umbral de riesgo se define como la menor cantidad de proteína de una fuente de alimento alergénico que puede provocar una reacción adversa objetiva en un individuo, por lo que pequeñas cantidades del alimento pueden ser suficientes para causar una reacción grave. Reacciones significativas durante los retos alimentarios ocurren tan sólo con 1 mg de cacahuete, 1 mg de huevo, 0.02 mL de leche y 5 mg de pescado.⁵ Las ingestas accidentales de alérgenos son comunes debido a suposiciones incorrectas sobre el contenido, mala lectura de etiquetas y alimentos que incluyen alérgenos de forma inadvertida.

El procesamiento y la preparación de los alimentos pueden modificar su alergenicidad (véase capítulo 3), por lo que esta estrategia se ha utilizado para disminuir la rigidez de las dietas de eliminación, y favorecer exitosamente la tolerancia en particular en alergia mediada por IgE a huevo y lácteos. En algunos estudios, pacientes con EoE toleraron leche horneada con remisión clínica e histológica.⁶⁻⁹ Incluso algunos autores se declaran a favor de evitar la restricción de los alimentos causales, recomendando su ingesta en cantidades bajas en formas cocidas y horneadas.¹⁰ La aceptación de alérgenos alimentarios modificados se considera un factor pronóstico para tolerar la forma cruda.¹¹

Las posibilidades de contaminación de los alimentos o contacto cruzado pueden ser grandes o pequeñas, por lo que se deberá orientar a pacientes y cuidadores sobre el consumo o no de alimentos.⁴

Dieta de eliminación materna

En los lactantes alimentados únicamente al seno materno con alergia confirmada se recomienda la exclusión de los alérgenos responsables de la dieta materna, y tras una revisión nutricional la madre debe recibir la suplementación necesaria. En caso de no existir mejoría con la restricción se puede considerar, aunque de manera poco frecuente, una reacción alérgica a antígenos endógenos de la leche humana como α -lactoalbúmina y β -caseína, producto tal vez de reactividad cruzada con las proteínas de la leche de vaca. Los alérgenos que se han identificado en la leche materna (LM) son ovoalbúmina (huevo), β -lactoglobulina (leche), gliadinas (trigo) y albuminas 2S (cacahuete), aunque su concentración y tiempo de duración en la LM todavía se encuentra en estudio.^{12,13}

Probióticos y prebióticos

La acción de los probióticos, bifidobacterias y lactobacilos; y de prebióticos, oligosacáridos y fibra soluble ha generado especial interés como auxiliar en el tratamiento de la alergia alimentaria y la inducción de tolerancia debido a la acción inmunomoduladora y antiinflamatoria que generan a través de la producción de ácidos grasos de cadena corta (SCFAs), ligandos del receptor de aril hidrocarburos (AhR) y poliaminas.^{14,15}

La administración de 1,000 millones de UFC *Lactobacillus rhamnosus* y *Lactobacillus casei* durante tres meses mostró una mejoría significativa en la puntuación del índice SCORAD (scoring atopic dermatitis) en niños menores de dos años con dermatitis atópica.¹⁶ En APLV no mediada por IgE, la administración de fórmula extensamente hidrolizada adicionada con *Lactobacillus rhamnosus* se asoció con el desarrollo de inmunotolerancia comparada con placebo y con fórmula hidrolizada libre de probióticos.^{17,18} Estos resultados se han repetido en diferentes ensayos clínicos; la línea de investigación sobre el efecto adyuvante de éstos en la AA es vigente y prometedora.

Tratamiento farmacológico

La administración de adrenalina intramuscular se considera el estándar de oro para el tratamiento de anafilaxia a una dosis de 0.01 mg/kg (dosis adultos: 0.2-0.5 mg, dosis máxima en niños: 0.3 mg), que se puede repetir cada 20 minutos de ser necesario (véase capítulo 11).

De acuerdo con la revisión sistemática realizada en la Guía de Alergia Alimentaria de la Academia Europea de Alergia e Inmunología Clínica 2016 (EAACI, por sus siglas en inglés), la evidencia de los beneficios de los antihistamínicos H1 en niños y adultos con síntomas agudos de alergia alimentaria es débil.¹⁹ Su administración puede enmascarar síntomas tempranos de anafilaxia y retrasar la administración de adrenalina, con un mal pronóstico.

Algunos anticuerpos monoclonales se han utilizado en ensayos clínicos como coadyuvantes en el manejo de la alergia alimentaria como omalizumab (OMZ), anti-IgE, que ha mostrado un aumento de la dosis umbral de tolerancia, reduciendo así el riesgo de reacciones adversas graves en caso de ingestión accidental.²⁰⁻²² Etokimab anti-IL-33 con una dosis mostró disminución de citocinas Th2 con inducción de inmunotolerancia al cacahuete.²³ Dupilumab anti-IL-4 en pacientes con EoE reveló reducción de la disfagia, y normalización de las características histológicas y endoscópicas en comparación con placebo.²⁴ Reslizumab y mepolizumab anti-IL-5 han mostrado reducción en la eosinofilia tisular y periférica, pero no mejoría clínica.²⁵

Educación del paciente y círculo de convivencia

Es de vital importancia que mediante la capacitación adecuada el paciente, sus cuidadores y círculo de convivencia puedan identificar una reacción grave e iniciar el tratamiento de manera oportuna. Se recomienda una capacitación detallada sobre el reconocimiento de los signos y síntomas, su gravedad y la administración de adrenalina en caso de ser necesario, de igual manera la lectura de etiquetas no sólo de alimentos, sino también de medicamentos, artículos de higiene o productos que pudieran contener alimentos ofensivos entre sus ingredientes.

Suplementación nutricional

La base principal de la terapia en la alergia alimentaria es la evitación. Se deben considerar alternativas y/o suplementos apropiados para los macronutrientes y micronutrientes requeridos conforme a: la etapa de vida, alimentos restringidos y estado nutricional del paciente. Prestando especial atención a aquéllos que se encuentran en los años clave, donde el crecimiento, el neurodesarrollo y la mineralización de los huesos están ocurriendo de manera acelerada.²⁶

El manejo de las deficiencias nutricionales comienza con la prevención, por lo que es importante identificar a los pacientes con factores de riesgo. Los niños con alergia alimentaria tienen un déficit de crecimiento, en comparación con niños sanos, que muestra una correlación positiva con el número de alimentos excluidos y la duración de la dieta de eliminación. El estado de inflamación que caracteriza a la enfermedad alérgica puede dar lugar a biodisponibilidad reducida de nutrientes o a una pérdida debido al aumento de la permeabilidad intestinal.

Algunas condiciones alérgicas específicas tales como la esofagitis y gastroenteritis eosinofílicas suelen ir acompañadas de pérdida de apetito y saciedad temprana, lo que puede reducir aún más la ingesta de nutrientes. Los niños en la dieta de exclusión pueden desarrollar aversión hacia los alimentos tolerados debido a la limitada variedad de alimentos y/o monotonía en la preparación, que puede contribuir de manera significativa a menor ingesta de calorías y nutrientes.²⁷

Posteriormente es necesario valorar, de acuerdo a los grupos de alimentos restringidos, los nutrientes que están en riesgo de ser deficientes. Se debe considerar la suplementación cuando las modificaciones dietéticas son insuficientes para satisfacer las necesidades de vitaminas, minerales y elementos traza.^{27,28}

El trigo en particular es una importante fuente de energía que debería aportar entre 50 y 60% de la ingesta energética diaria de los niños mayores, y 40% en lactantes menores. Los cereales también proporcionan micronutrientes importantes como tiamina, niacina, riboflavina, hierro y ácido fólico. Por ello, en estos pacientes es fundamental proporcionar cereales alternativos para cubrir esta necesidad de energía y micronutrientes. El huevo ofrece proteínas de excelente calidad (buena fuente de aminoácidos esenciales), vitaminas, p. ej., A, D y E y minerales esenciales como fósforo, selenio, hierro y zinc. Las leguminosas aportan proteínas vegetales con biodisponibilidad alta, aunque en ocasiones carecen de algunos aminoácidos esenciales, por lo que se recomienda su consumo con alimentos del grupo de los cereales; también contienen carbohidratos complejos, alto contenido de fibra dietética, así como minerales: fósforo y calcio, y vitaminas del complejo B.^{10,11} La leche de vaca y derivados proporcionan proteínas, calcio, vitaminas del complejo B, A y D. Como fuentes de sustitución de lácteos tenemos los alimentos vegetales como las legumbres, el brócoli, las verduras de hoja oscura y algunos cereales que proporcionan vitaminas B y calcio; el tofu también es buena fuente de calcio. Para algunos pacientes, especialmente los que excluyen otros alimentos

además de la leche, pueden ser necesarios suplementos para satisfacer los requerimientos de energía, proteínas y calcio.²⁹

Los pescados proporcionan proteína, yodo, vitaminas A, D y B12, ácidos grasos omega 3 (ω -3). La linaza molida y la nuez son buenas fuentes de ácidos grasos ω -3 (α -linolénico). El yodo se añade a la sal de mesa además de que se encuentra en algas, leche y huevo.²⁹ En la **Tabla 1** se enumeran los nutrientes de riesgo en caso de restricción en la dieta y opciones de sustitutos tanto para aporte de nutrientes como en la preparación. Hay que recordar que los sustitutos deben formar parte de una dieta equilibrada y suficiente.

Las fuentes de proteínas de alto valor biológico comprenden alérgenos principales que incluyen la leche, los huevos, la soya, el pescado y las nueces. Por esta razón, las dietas previstas deben garantizar una ingesta adecuada de aminoácidos esenciales a través de la implementación de fuentes de proteínas alternativas como las leguminosas y las verduras. Se debe prestar especial atención a los niños que tienen que eliminar dos o más fuentes de proteínas de origen animal de su dieta, por lo que es esencial recurrir a las proteínas de origen vegetal, las cuales tienen una biodisponibilidad de 10 a 20% menor en comparación con las proteínas de origen animal, por lo que desde un punto de vista práctico, la recomendación será aumentar la ingesta de proteínas en 15 a 20% adicional a la ingesta diaria recomendada por edad³⁰ (**Tabla 2**).

Etiquetado de alimentos

El etiquetado de los alimentos desempeña un papel fundamental en el tratamiento y en la calidad de vida de las personas con alergias alimentarias, por lo que es de suma importancia definir lo que es un etiquetado claro. Actualmente podemos encontrar especificaciones en productos alimenticios como las siguientes: “puede contener...”, “se elabora en máquinas que procesan...” o “contiene trazas de...”. ¿Quién regula estas especificaciones y bajo qué criterios? Son preguntas que hay que responder para poder brindar orientación precisa a nuestros pacientes.

La Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés) desempeña un papel clave en el manejo de alérgenos a través de otras instituciones que forman parte de su estructura. Por ejemplo, el Centro para la Seguridad Alimentaria y la Nutrición Aplicada (CFSAN, por sus siglas en inglés) tiene la misión de garantizar que el suministro de alimentos sea

Tabla 1: Nutrientes en riesgo de déficit y cómo sustituirlos.

Restricción dietética	Deficiencia	Sustituto
Leche de vaca	Calcio, vitamina D, proteína, fósforo, magnesio, potasio, vitamina B12, zinc	Alimentos ricos en calcio: brócoli, higo secos, mandarina, calabaza, espinacas, zanahoria, perejil, coliflor, frijol, naranja, pasas, pescado, almendras o avellanas, nueces. Como sustituto de bebida: bebidas vegetales de arroz, coco, avena, almendra (en niños mayores de 2 años, algunos autores lo recomiendan en mayores de 3 años por el riesgo de fallo de medro, desnutrición, alcalosis metabólica. Elegir opciones con bajo contenido de azúcares). ⁶ Soya más de 6 meses, sin signos gastrointestinales. Arroz hidrolizado al rechazo a EHF
Trigo	Fibra, folato, vitamina B12, selenio, manganeso, fósforo, cobre	Amaranto, maíz, quinoa, arroz, camote, sorgo, yuca, tapioca, papa
Huevo	Retinol (vitamina A), riboflavina, tiamina, vitamina B6, vitamina B12, biotina, folato, ácido pantoténico, potasio, magnesio, fósforo, hierro, selenio, zinc, yodo	En las preparaciones: puré de plátano, yogur, semillas de chía, linaza molida, harina de trigo, levadura. Como fuente de proteína: otros alimentos de origen animal permitidos (pollo, res, cerdo, pescado). Proteínas vegetales (leguminosas, tofu)
Nueces de árbol	Proteína, grasa, ácidos grasos poliinsaturados, ácido linoleico, fibra, calcio, hierro, magnesio, fósforo, potasio, sodio, selenio, zinc, cobre, vitamina C, tiamina, riboflavina, niacina, ácido pantoténico, vitamina B6, folato, vitamina B12, vitamina A, β-caroteno, licopeno, luteína, zeaxantina, vitamina E	Semillas de calabaza, semillas de girasol, garbanzos, semillas de sésamo, aceitunas, aguacate

Continúa la Tabla 1: Nutrientes en riesgo de déficit y cómo sustituirlos.

Restricción dietética	Deficiencia	Sustituto
Cacahuete	Proteína, grasa, fibra, magnesio, folato, vitamina E, cobre, arginina	Semillas de girasol, semillas de sésamo, nueces de árbol (almendras, nueces)
Pescado	Ácidos grasos omega, proteínas, hierro, zinc, cobre, vitamina B12, vitamina D	Nueces, aceite de linaza, aceite de soja, aceite de canola, huevo, verduras de hoja verde, espirulina. Como fuente de proteína: otros alimentos de origen animal permitidos (pollo, res, cerdo, pescado). Proteínas vegetales (leguminosas, tofu)
Mariscos	Ácidos grasos omega, proteínas, hierro, zinc, cobre, vitamina B12	Pescado de agua fría (salmón, atún, caballa, sardinas), huevo, frutos secos, semillas
Soya	Proteína, grasa, fibra, vitamina C, vitamina K, tiamina, riboflavina, folato, hierro, magnesio, fósforo, potasio, zinc, manganeso, cobre, vitamina E, niacina, vitamina B6, ácido pantoténico	Verduras frescas, proteínas vegetales, cereales

seguro, higiénico, saludable y honestamente etiquetado. El objetivo específico de los alérgenos alimentarios es garantizar que los productos que los contienen estén debidamente etiquetados y puedan ser identificados por los consumidores.

La Ley de Etiquetado de Alérgenos Alimentarios y Protección al Consumidor de los Estados Unidos de 2004 y la Norma Oficial Mexicana NOM-051-SCFI/SSA1-2010 señalan con carácter obligatorio la especificación por parte de los fabricantes del contenido de uno o más de los ocho principales alérgenos reconocidos hasta este momento: leche, huevo, pescado, mariscos-crustáceos, nueces de árbol, cacahuete, trigo, soya y sulfitos en concentraciones mayores o igual a 10 mg/kg. Esta lista se mantuvo sin cambios hasta el 23 de

abril de 2021, cuando se promulgó la Ley de Seguridad, Tratamiento, Educación e Investigación de Alergias Alimentarias, que agregó el ajonjolí (sésamo) a la lista de alérgenos alimentarios reconocidos. La Ley de Etiquetado de Alérgenos Alimentarios y Protección al Consumidor se aplica a los alimentos envasados y suplementos dietéticos, no así a medicamentos, cosméticos o alimentos que se venden en la mayoría de los establecimientos minoristas, p. ej., alimentos a granel. Es por esto que se recomienda, especialmente cuando existe alguna alergia alimentaria, evitar productos que no indiquen claramente sus ingredientes, evitando así la introducción involuntaria de alérgenos en los productos por contacto o contaminación cruzada.³¹⁻³³ Los fabricantes pueden colocar voluntariamente especificaciones de advertencia o etiquetado de precaución para indicar que un alimento puede estar contaminado con el alérgeno a través de la preparación, el procesamiento o de equipos compartidos. Hay una gran cantidad de etiquetas (y ninguna regulación o estandarización sobre cuál debe utilizar el fabricante) que incluye lo siguiente: “puede contener”, “puede estar presente”, “hecho en el mismo equipo” y “hecho en la misma fábrica” para alertar a los consumidores alérgicos sobre el posible contacto cruzado con alérgenos. Cada vez es más común encontrar estas especificaciones en los alimentos; sin embargo, al no estar reguladas sobre la cantidad de alérgeno o el umbral de riesgo de contaminación cruzada, puede conducir a restricciones dietéticas excesivas y a evitar innecesariamente productos alimenticios seguros y nutritivos. Por otro lado,

Tabla 2: Ingesta diaria recomendada de proteínas.

Edad	Proteínas (g/kg/d)
0-6 meses	2.3
6 meses-1 año	1.6
1-4*	1.3
4-6*	1.1
6-10*	1.0
10-13*	1.0
13-16*	0.8
16-20*	0.8

* Datos expresados en años.

puede conducir a mayor desconfianza e indiferencia, un aumento de los comportamientos de riesgo del consumidor con productos que realmente pueden contener alérgenos y por lo tanto, representar un riesgo de reacciones adversas, ya que cuando un producto con este tipo de especificaciones no provoca una reacción al ser consumido, los consumidores pueden sentir que el producto es “seguro” o que pueden tolerar trazas de ese alérgeno.^{31,34}

De acuerdo con la FDA, el Etiquetado de Alergias Alimentarias y Protección del Consumidor, y la Academia de Nutrición y Alergias e Intolerancias Alimentarias Dietéticas se recomienda la lectura de etiquetas en tres momentos clave: al momento de la compra, otra vez al almacenarlo y una última vez antes de prepararlo o ingerirlo.³³

Los alimentos pueden cambiar sus ingredientes en cualquier momento debido a sustituciones y reformulaciones de productos del fabricante, por lo que es importante revisar etiquetas siempre que se adquiera el producto. Para la revisión de etiquetas debemos educar a los pacientes sobre todos los productos que pueden contener el alérgeno alimentario y todas las posibles palabras, denominaciones o derivados de éste. En la **Tabla 3** se muestran ejemplos de algunos de los principales alérgenos.

Las comidas fuera de casa son una parte importante de la vida, particularmente de la socialización. Ayudar a los pacientes y familiares a tener conductas de seguridad al salir a comer fuera de casa puede reducir el posible daño y al mismo tiempo aumentar la calidad de vida. En las comidas en restaurantes se recomienda investigar el lugar por adelantado, notificar al mesero sobre la alergia a los alimentos, hacer preguntas aclaratorias sobre la preparación o los ingredientes, considerar dar una tarjeta de chef que enumere los alimentos específicos que se deben evitar, evitar los restaurantes que no puedan proporcionar alimentos seguros y evitar los buffets debido al posible contacto cruzado. Por ejemplo, en caso de presentar alergia a los cacahuates y las nueces, evitar los restaurantes asiáticos, ya que éstos son ingredientes que se usan con frecuencia y no siempre se identifican fácilmente.³⁵

Como profesionales de la salud al cuidado de personas con alergias alimentarias es muy importante orientar y educar a nuestros pacientes y/o sus familias a llevar una alimentación variada, equilibrada y suficiente, dando prioridad a sustituir los alimentos restringidos con alimentos naturales o mínimamente procesados, evitando en la mayor medida posible el consumo de alimentos ultra procesados, para

Tabla 3: Términos que indican presencia del alérgeno y productos que lo pueden contener.

	Palabras que nos indican que el producto alimenticio puede contener el alérgeno	Verificar presencia del alérgeno en los siguientes productos
Leche	<ul style="list-style-type: none"> • Mantequilla, grasa de mantequilla (o cualquiera de los componentes que comience con la palabra "mantequilla") • Mantequilla clarificada • Caseína • Ghee • Suero de leche • Nisina • Galactosa • Diacetilo • Lactoalbúmina o fosfato de lactoalbúmina • Lactoferrina • Lactosa • Lactoglobulina • Lactulosa • Recaldent • Tagatosa • Caseinato cálcico (H4511), sódico (H4512), potásico y magnésico • Colorante o esencia de caramelo • Hidrosilatos 	<ul style="list-style-type: none"> • Panificados • Pudín • Natillas • Chocolate • Quesos • Caramelos • Embutidos. Con frecuencia en los embutidos se usa caseína, proteína de la leche, como aglutinante • Margarina • Turrón • Mariscos. Los mariscos pueden estar empapados de leche para reducir el olor • Atún en lata • Bebidas energéticas • Goma de mascar • Salsas o aderezos blancos
Cacahuete	<ul style="list-style-type: none"> • Aceite de cacahuete o arachis • Maníes artificiales, maníes tostados y salados, maníes con cáscara • Aceite de maní prensado en frío, expulsado o extruido • Cacahuetes • Frutos secos molidos, triturados o surtidos • Altramuz (un sustituto de la harina) • Mandelonas • Carne o trozos de frutos secos • Mantequilla de maní • Harina o pasta de maní • Proteína de maní hidrolizada 	<ul style="list-style-type: none"> • Caramelos • Saborizantes artificiales • Chocolate • Coberturas tipo crumble • Costras de galletas • Cereales • Galletas, tortas y pasteles • Panqueques • Salsa enchilada • Glaseados, salsas, jugos, pesto, aderezos para ensaladas y marinadas • Mole • Helados • Mazapán • Turrón • Alternativas de la mantequilla • Pizza

Continúa la Tabla 3: Términos que indican presencia del alérgeno y productos que lo pueden contener.

	Palabras que nos indican que el producto alimenticio puede contener el alérgeno	Verificar presencia del alérgeno en los siguientes productos
Huevo	<ul style="list-style-type: none"> • Albúmina • Huevo (seco, en polvo, sólidos, clara, yema) • Huevo pasteurizado • Proteínas de huevo • Lecitina (E322) • Livetina • Luteína • Ponche de huevo • Globulina • Lisozima • Mayonesa • Merengue (polvo de merengue) • Ovoalbúmina • Ovoglobulina • Ovovitelina • Ovomucina • Ovotransferrina • Vitelina 	<ul style="list-style-type: none"> • Aliños • Albóndigas y pan de carne • Mazapán • Malvavisco • Turrón • Productos horneados y glaseados • Helado • Pasta • Sopas • Pretzels • Pudines y natillas • Cafés industrializados
Gluten	<ul style="list-style-type: none"> • Cebada • Salvado • Bulgur • Cuscús • Trigo partido • Farro • Malta • Matzá • Sémola • Germen de trigo • Espelta • Kamut 	<ul style="list-style-type: none"> • Frutas Frutas espesadas o preparadas, rellenos para tartas. Bocadillos de frutas y rollitos de frutas • Verduras La mayoría de las verduras en crema y la mayoría de las verduras enlatadas en salsas. Algunas verduras y ensaladas preparadas comercialmente. Verduras en un adobo o aderezo de salsa de soya • Cereales Que contengan malta como saborizante. Fideos, espagueti, macarrones, la mayoría de las mezclas de arroz envasado y todas las mezclas que contengan trigo, centeno, cebada o triticale

Continúa la Tabla 3: Términos que indican presencia del alérgeno y productos que lo pueden contener.

Palabras que nos indican que el producto alimenticio puede contener el alérgeno	Verificar presencia del alérgeno en los siguientes productos
Gluten	<ul style="list-style-type: none"> • Carnes y otros alimentos proteicos. Cualquier carne o alternativa a la carne que contenga trigo, centeno, cebada o estabilizadores de gluten. Suelen ser carnes marinadas o envasadas, y carnes precocinadas o curadas como salchichas o pasteles de carne. Productos que contienen pan como croquetas, albóndigas y pastel de carne. La mayoría de atún enlatado y pavo con proteína vegetal hidrolizada (HVP). Seitán. Pescado de imitación. Huevos en salsas elaborados con ingredientes prohibidos • Lácteos Bebidas comerciales de leche chocolate y leche malteada. Algunas cremas no lácteas. Cualquier producto de queso que contenga ingredientes a evitar • Bebidas Ciertas bebidas de cereales. Leche malteada y algunas cervezas de raíz. Algunos cafés instantáneos con sabor. Algunas infusiones elaboradas con cebada o malta de cebada añadida • Grasas y aceites Algunos aderezos comerciales para ensaladas. Crema agria que contiene almidón alimentario modificado • Dulces, postres, caramelos. Nueces recubiertas de chocolate (pueden rebozarse en harina de trigo) y algunos dulces comerciales y barras de chocolate. La mayoría de los pasteles, galletas, donas, pasteles y otros productos horneados. Algunos helados comerciales. Conos de helado. Mezclas preparadas comercialmente para pasteles, galletas y otros postres. Budín de pan y otros budines espesados con harina Productos que contienen jarabe de arroz integral elaborado con enzima de malta de cebada

Continúa la Tabla 3: Términos que indican presencia del alérgeno y productos que lo pueden contener.

Palabras que nos indican que el producto alimenticio puede contener el alérgeno	Verificar presencia del alérgeno en los siguientes productos
Gluten	<ul style="list-style-type: none"> • Condimentos y otros alimentos. Algunos polvos de curry, mezclas de condimentos secos, extractos de salsas, salsas de carne, cátsup, mostazas preparadas. Ciertas salsas de soya. Vinagre de malta. Caldo y cubitos de caldo que contengan HVP. Algunas salsas de papas fritas. Extracto de levadura. Levadura. Color caramelo • Algunos medicamentos y suplementos
Soya	<ul style="list-style-type: none"> • Edamame • Tofu (cuajada de soya) • Tempeh • Proteína vegetal texturizada • Miso • Natto • Salsa de soya • Shoyu • Tamari • Cuajada, gránulos o pasta de soya • Aceite de soya prensado en frío • Harina de soya • Lecitina de soya <ul style="list-style-type: none"> • Productos de panadería (panes y pasteles) • Sopas enlatadas • Atún en lata • Cereales, galletas y bizcochos • Nuggets de pollo • Mantequillas de frutos secos • Barritas y bebidas energéticas • Mantequilla de cacahuete baja en grasa • Carnes procesadas • Salsas como la teriyaki • Goma vegetal, almidón o caldo

HVP = vegetal hidrolizada.

lo cual el papel del nutriólogo o nutrióloga especialista en alergias alimentarias es primordial.

Inmunoterapia y uso de biológicos

La APLV es una de las alergias alimentarias dependientes de IgE más común en los niños, con una prevalencia estimada en los países desarrollados que oscila entre 0.5 y 3% al año.³⁶

El enfoque actual en el manejo de la alergia alimentaria consiste en evitar los alimentos desencadenantes, la capacitación del paciente y los familiares en el uso de medicamentos de rescate en caso de una reacción alérgica.³⁷

Algunos niños desarrollan alergia persistente y con reacciones casi fatales después de la exposición a pequeñas cantidades de leche de vaca e incluso trazas. Debido a que la leche y los derivados lácteos se incluyen en varios productos alimenticios procesados, es difícil eliminarlos por completo de la dieta, lo que afecta negativamente la calidad de vida de los niños con APLV.³⁸

La leche de vaca y sus derivados son fuente importante de calcio en la dieta de los niños pequeños. Debido a la restricción alimentaria, los niños con APLV corren el riesgo de no alcanzar la talla blanco esperada, es probable que su densidad mineral ósea sea más baja y tengan mayor riesgo de osteoporosis temprana en la pubertad y edad adulta debido a que los productos lácteos son una buena fuente de calcio.³⁹⁻⁴¹

Se están implementando nuevas opciones terapéuticas para mejorar la calidad de vida de estos pacientes, una de ellas es la inmunoterapia alérgeno específica.

La primera vez que se implementó la inmunoterapia alérgeno específica (ITA) para la alergia alimentaria fue en 1908 en un paciente de 13 años que presentaba reacciones sistémicas inmediatas con la ingesta de huevo, en general el principio de esta terapia sigue siendo el mismo, la ITA es la única medida que trata la etiología de la enfermedad alérgica mediante la inducción de tolerancia.⁴² Consiste en la administración progresiva de dosis crecientes de alérgenos, ya sea por vía oral, sublingual, subcutánea o epicutánea con el fin de mediar la respuesta inmunológica mediada por IgE para reducir la sintomatología alérgica y mejorar la calidad de vida de los pacientes.^{43,44} La ITA puede aumentar la cantidad de alimento que el paciente puede tolerar, previniendo los síntomas y reduciendo el riesgo de reacciones posiblemente mortales.³⁷

El objetivo final de la ITA es lograr que el paciente no presente síntomas con la exposición al alérgeno. En el caso específico de alergia a la leche de vaca, que el paciente no presente síntomas inmediatos aun con la ingesta de alimentos contaminados con trazas de leche.

La historia natural de la alergia alimentaria es que los niños afectados logran la remisión de los síntomas de forma espontánea. El pronóstico de la APLV en la infancia es bueno con una tasa de remisión de alrededor de 80-90% antes de los tres años.^{45,46} Los pacientes con

IgE específica < 2 kUA/L y una roncha en pruebas cutáneas con diámetro de 5 mm tienen 50% de probabilidad de desarrollar tolerancia a los tres años, mientras que un niño con IgE específica de 5 kUA/L y una roncha en pruebas cutáneas con diámetro de 8 mm tendrá una probabilidad de 50% de desarrollar tolerancia a los cinco años.⁴⁷

Sería adecuado esperar la adquisición natural de tolerancia antes de iniciar la ITA. El momento adecuado para comenzar puede ser alrededor de los cuatro a cinco años de edad, pero esto debe individualizarse en cada caso.³⁷ La guía española de inmunoterapia a leche de vaca y huevo recomienda iniciar la inmunoterapia en pacientes de dos años que presenten síntomas inmediatos con la ingesta.⁴⁸

Para comprender mejor los objetivos de la ITA es necesario conocer los siguientes términos:

1. Desensibilización oral: se caracteriza por la reducción en la presentación de síntomas que se logra durante la exposición a dosis progresivamente crecientes de un alimento. Puede perderse a los pocos días o semanas de suspender la ingesta habitual del alimento.⁴⁸
2. Respuesta sostenida o tolerancia: ausencia permanente de síntomas clínicos posterior a exposición al alérgeno, incluso si no se consume de forma regular.⁴⁸
3. Falta de respuesta sostenida: es la aparición de síntomas al suspender el consumo regular del alimento después de un año (mantenimiento).

Mecanismo de acción de ITA

Los efectos de la inmunoterapia en el sistema inician con una disminución en la capacidad de degranulación de los mastocitos y basófilos y reducción en la presentación de reacciones sistémicas (anafilaxia).⁴⁹ A esto le sigue la generación de células T reguladoras (Treg) y supresión de linfocitos Th1 y Th2 específicos del alérgeno (Figura 1). Al inicio se puede observar un incremento en el nivel de IgE específica con disminución tardía de ésta. Por último, se produce aumento en los niveles de IgG4 (aproximadamente a la semana de la primera dosis) que incrementa de forma constante durante la administración de la inmunoterapia. Después de unos meses de tratamiento, se observa una disminución en el número de mastocitos y eosinófilos tisulares y descenso en la liberación de sus mediadores.^{49,50}

Indicaciones

Se considera que un paciente es candidato a inmunoterapia oral en:

1. Alergia alimentaria mediada por IgE.³⁷
2. Pacientes que continúan presentando síntomas a los dos años, confirmados en un reto oral.⁵¹

Es importante resaltar que esta terapia debe ser aceptada tanto por el paciente como por la familia, informarles ampliamente sobre sus riesgos y beneficios, así como la duración prolongada del tratamiento.³⁷

Contraindicaciones

Debido a que es un tratamiento prolongado con reacciones adversas comunes, es necesario que los pacientes y/o los familiares entiendan bien esta situación. Cualquier condición médica o social que impida que los pacientes acudan a las revisiones frecuentes o que condicione falta de adherencia al tratamiento representa una contraindicación absoluta.³⁷ El asma mal controlada es una contraindicación absoluta debido a que se relaciona con más riesgo de reacciones sistémicas graves.⁵² La dermatitis atópica grave, urticaria crónica y esofagitis eosinofílica son contraindicaciones relativas debido a que se pueden exacerbar durante el tratamiento con inmunoterapia y ser un factor confusor al valorar sus efectos adversos.^{37,53}

Vías de administración

Las vías de administración más estudiadas de inmunoterapia en alimentos son: oral, sublingual, epicutánea y subcutánea.

1. Inmunoterapia oral (ITO): se define como la administración de dosis crecientes de forma natural del alimento causal con el fin de reducir los síntomas posterior a la ingesta.⁴⁸ Es la vía más estudiada. El objetivo de la ITO es permitir al paciente tener una dieta libre de restricciones. Hasta el día de hoy no se ha estandarizado la mejor forma de administrar la leche de vaca en inmunoterapia (leche líquida, en polvo, horneada, productos lácteos, etc.), ni la dosis inicial, objetivo y la duración del tratamiento.³⁷

- a. Leche líquida: se prefiere la leche líquida comercial porque es la forma en que se consume rutinariamente. Según la marca, la cantidad de proteínas oscila entre 2.9 y 3.3 g/100 mL.⁴⁸
- b. Leche en polvo: el contenido proteico en este caso es de 34.9 g/100 g, la reconstitución de 200 mL es de 7 g de proteínas. Este mayor contenido proteico debe tenerse en cuenta al ajustar la dosis durante la ITO.⁴⁸
- c. Leche entera: se prefiere la leche entera; sin embargo, se debe tener en cuenta la edad del paciente. Hasta 20-40% de los adultos cursan con intolerancia a la lactosa.⁴⁸
- d. Leche horneada: se ha encontrado que hasta 75% de todos los niños con APLV toleran leche horneada a altas temperaturas (180 °C). En pacientes que no la toleran, se ha intentado la desensibilización con esta presentación con poco éxito.^{48,54}

Protocolo de inmunoterapia oral: no existe una única pauta estandarizada. Cada centro, según los medios disponibles y las características poblacionales de los pacientes, utiliza una pauta basándose en guías propuestas por sociedades médicas.⁵⁵

En general, la inmunoterapia oral consta de tres etapas (Figura 1):

1. Fase de aumento inicial: típicamente, los protocolos de ITO comienzan con una fase de aumento de dosis inicial. En ésta se ingieren cantidades crecientes del alérgeno por varias horas bajo vigilancia médica. La dosis más alta tolerada durante la fase de aumento inicial determina la inicial de la siguiente fase.
2. Fase de escalada de dosis build-up: se repite la dosis inicial diariamente en el hogar durante una a dos semanas. Luego, la dosis se incrementa y el patrón se repite hasta que se alcanza la dosis de mantenimiento.³⁹ Se sugiere no incrementar más de 20% de la dosis por vez. En los diferentes protocolos publicados de ITO, la dosis meta es de 200 mL de leche de vaca.⁴⁸
3. Fase de mantenimiento: si el paciente alcanzó los 200 ml durante la fase de escalada de dosis, se recomienda mantener esta dosis diaria durante la fase de mantenimiento. Ahora bien, si el paciente no toleró la dosis meta de 200 ml, se debe realizar la fase de mantenimiento con la dosis máxima alcanzada, esto llevará a aumentar el umbral de tolerancia.^{56,57} Administrar en una frecuencia menor puede resultar en una pérdida del efecto de desensibilización.³⁷

Aún no se ha obtenido evidencia sobre la duración mínima de la fase de mantenimiento; sin embargo, el promedio de duración reportada en la literatura varía de tres a 5.8 años.⁵⁶

Inmunoterapia subcutánea (ITSC): se han realizado estudios usando extractos acuosos de cacahuete con adecuada inducción a la tolerancia; sin embargo, debido a la alta frecuencia de reacciones sistémicas se decidió abandonar el estudio.⁵⁷ Con respecto a la APLV, se están estudiando actualmente alternativas con alérgenos modificados.^{58,59}

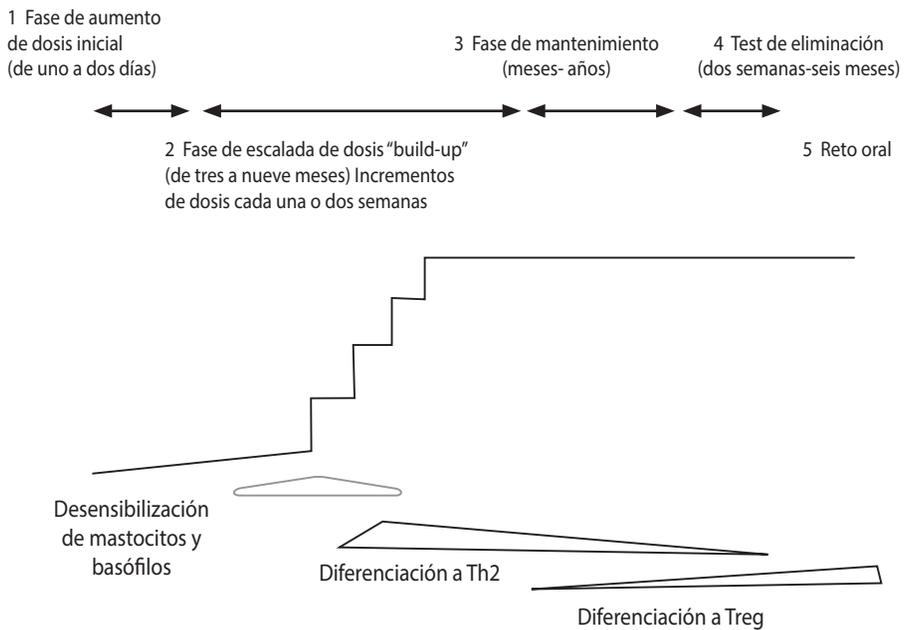


Figura 1: Protocolo de la inmunoterapia oral. Los efectos de la inmunoterapia en el sistema inician con una disminución en la capacidad de degranulación de los mastocitos y basófilos seguidos de la generación de células T reguladoras (Treg) y supresión de linfocitos Th1 y Th2 específicos del alérgeno. Estos cambios inmunológicos se relacionan directamente con las fases del tratamiento inicial, escalada u mantenimiento hasta llegar al reto oral después de un test de eliminación de dos semanas a seis meses.

Modificado de: Ogata M, et al.³⁸

Inmunoterapia sublingual (ITSL): es un tratamiento que reduce los síntomas alérgicos al proporcionar a los pacientes una pequeña cantidad del alimento causal.⁶⁰ Consiste en mantener una solución con el alérgeno en el espacio sublingual durante dos minutos y luego deglutirla. Incluye una fase de preparación y otra de mantenimiento, similar a la ITO. Una ventaja importante de la ITSL es el gran perfil de seguridad, con muy bajo riesgo de reacciones sistémicas. Se están estudiando formas para incrementar su eficacia debido a la limitación en la escasa cantidad de extracto que se puede mantener en el espacio sublingual.⁶¹

Inmunoterapia epicutánea (ITEP): fue inicialmente estudiada para tratamiento de rinitis alérgica. Es una alternativa potencial a ITO y ITSL. La ITEP proporciona exposición cutánea a alérgenos alimentarios.⁶⁰ Se administra a través de parches, consiste en una capa adhesiva transparente superpuesta cubierta por una membrana central de polietileno translúcido de 11 mm de diámetro. El alérgeno en polvo se aplica por pulverización sobre la membrana y se mantiene mediante fuerzas electrostáticas. Cuando el parche se coloca sobre la piel, la capa adhesiva oclusiva induce la producción de humedad, solubilizando el alérgeno seco, lo que facilita la absorción de éste principalmente en la epidermis, pero también mínimamente en la dermis.⁴⁵ Los estudios sugieren que esta modalidad podría recomendarse como una opción de inmunoterapia segura para niños mayores de 10 meses de edad con APLV grave.^{61,62}

Pautas de aplicación

Dependiendo del tiempo en que se alcance la dosis de mantenimiento, existen diferentes pautas:

1. Convencional: se incrementa la dosis de forma progresiva cada semana hasta llegar a la dosis de mantenimiento aproximadamente entre cuatro y 16 semanas.^{63,64}
2. Rápidas: el propósito es acortar el tiempo de la fase de inicio.
 - a. Cluster: se agrupa la administración de varias dosis en un mismo día, con un incremento semanal. Se llega a la dosis de mantenimiento entre dos y seis semanas.
 - b. Rush: se llega a la dosis de mantenimiento en una semana, es necesario que el paciente se encuentre hospitalizado en una unidad con personal capacitado para reconocer a la brevedad

una anafilaxia. En un estudio de 32 niños con APLV se logró la desensibilización completa con este esquema en 59% y desensibilización parcial en 31% de los casos, con efectos adversos similares a los reportados con la pauta convencional.⁵⁵

- c. Ultrarush: se llega a la dosis de mantenimiento en un día, el paciente debe estar hospitalizado por el riesgo de reacciones graves.

Efectos adversos

En la inmunoterapia con alimentos los efectos adversos son frecuentes, incluso en la fase de mantenimiento. En su mayoría son reacciones inmediatas mediadas por IgE, y aunque generalmente son leves, pueden representar mayor gravedad y precisar el uso de adrenalina.^{37,48}

1. Inmunoterapia oral: las reacciones locales, como el prurito oral, son las más frecuentes, generalmente son leves y no requieren tratamiento o en dado caso, uso de antihistamínicos. El dolor abdominal es el síntoma más prevalente que lleva a la suspensión del tratamiento. Las reacciones moderadas como rinoconjuntivitis, sibilancias, vómitos y urticaria ocurren en un pequeño porcentaje de todas las dosis. Dado que la administración es diaria, el riesgo de presentar una reacción adversa durante un tratamiento prolongado es considerable.⁶⁵ Existen algunos cofactores como administrar en ayunas, falta de apego, el ejercicio, infecciones, uso de medicamentos, la menstruación y el control subóptimo del asma o de la rinitis alérgica que pueden incrementar el riesgo de presentar un efecto adverso.
2. Inmunoterapia sublingual: menor frecuencia de eventos adversos comparada con la ITO.⁴⁸
3. Inmunoterapia epicutánea: ha surgido recientemente como una alternativa de administración de alérgenos. Éstos son encerrados en un recipiente que se coloca sobre la piel intacta. Como la epidermis no está vascularizada, la EPIT previene las reacciones sistémicas provocadas por la circulación de alérgenos.⁶²

Seguimiento

Después de la fase de mantenimiento, es necesaria la evaluación del desarrollo de tolerancia. La pérdida de sensibilización a un alimento se confirma mediante una prueba cutánea negativa, IgE específica negativa, o con la ausencia de síntomas en un reto de

provocación después de un periodo de evitación alimentaria de cuatro semanas.⁵⁶

Uso de biológicos en ITO

Se ha demostrado que el uso de OMZ puede aumentar el umbral de la ingesta de alimentos en pacientes con alergia alimentaria, se ha utilizado en combinación con la ITO para disminuir el tiempo del incremento de dosis del alimento y mejorar el perfil de seguridad, reduciendo el número y la gravedad de las reacciones adversas, sobre todo en pacientes con niveles altos de IgE específica o aquéllos en los que previamente falló la ITO por presencia de reacciones adversas resultando en el no incremento de la dosis del alimento. Se debe iniciar por lo menos cuatro semanas previas al inicio de la ITO, con una recomendación de nueve semanas de anticipación (nivel evidencia 5, grado recomendación D). Se recomienda su dosificación según los niveles de IgE total y peso del paciente a 0.016 mg/kg/IgE (kU/l), con una dosis máxima de 600 mg cada dos semanas (nivel evidencia 5, grado recomendación D). Se necesitan más estudios para definir el tiempo de uso del biológico en los pacientes. En cuanto al tiempo de suspensión después de haber alcanzado la dosis máxima de ITO, los datos varían considerablemente entre uno y 19 meses. Muchos estudios suspenden de uno a dos meses después de alcanzar la dosis máxima.⁵⁶

Conclusión

Se espera que la mayoría de los alérgicos a la leche de vaca superen su alergia; sin embargo, algunos pacientes llegan a no tolerar la leche y presentan síntomas graves tan sólo con el contacto de trazas. Por lo tanto, la ubicuidad de la leche de vaca en la dieta de los niños, la mala calidad de vida asociada con la evitación de los derivados lácteos y los riesgos nutricionales asociados con esta evitación han demandado la necesidad de desarrollar otras medidas terapéuticas.³⁹ La inmunoterapia para leche es una opción viable y ya estudiada en pacientes mayores de dos años con APLV con reacciones mediadas por IgE.

Bibliografía

1. Lack G. Clinical practice. Food allergy. *N Engl J Med*. 2008;359(12):1252-1260.
2. Metcalfe DD, Sampson HA, Simon RA, Lack G, editores. *Alergias alimentarias. Reacciones adversas a alimentos y aditivos alimentarios*. 5a ed. Elsevier; 2015.

3. Muir A, Falk GW. Eosinophilic esophagitis: a review. *JAMA*. 2021;326(13):1310-1318.
4. Madison JM, Bhardwaj V, Brskett M. Strategy for food reintroduction following empiric elimination and elemental dietary therapy in the treatment of eosinophilic gastrointestinal disorders. *Curr Gastroenterol Rep*. 2020;22(5):25. doi: 10.1007/s11894-020-00758-2.
5. Taylor SL, Hefle SL, Bindslev-Jensen C, Bock SA, Burks AW, Christie L, et al. Factors affecting the determination of threshold doses for allergenic foods: how much is too much? *J Allergy Clin Immunol*. 2002;109(1):24-30.
6. Uncuoglu A, Yologlu N, Simsek IE, Uyan ZS, Aydogan M. Tolerance to baked and fermented cow's milk in children with IgE-mediated and non-IgE-mediated cow's milk allergy in patients under two years of age. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2017;45(6):560-566. Available in: <http://dx.doi.org/10.1016/j.aller.2017.02.008>
7. Middleton E, Wesley Burks A, Holgate ST, O'Hehir RE, Broide DH, Bacharier LB, et al. *Middleton's allergy: principles and practice*. Vol. 1. 9a ed. Elsevier; 2020.
8. Esmaeilzadeh H, Alyasin S, Haghighat M, Nabavizadeh H, Esmaeilzadeh E, Mosavat F. The effect of baked milk on accelerating unheated cow's milk tolerance: a control randomized clinical trial. *Pediatr Allergy Immunol*. 2018;29(7):747-753. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/pai.12958>
9. Leung J, Hundal NV, Katz AJ, Shreffler WG, Yuan Q, Butterworth CA, et al. Tolerance of baked milk in patients with cow's milk-mediated eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;132(5):1215-1216.e1. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.08.017>
10. Sampath V, Sindher SB, Zhang W, Nadeau KC. New treatment directions in food allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2018;120(3):254-262. Available in: <http://dx.doi.org/10.1016/j.anai.2018.01.004>
11. Giannetti A, Toschi Vespasiani G, Ricci G, Miniaci A, di Palmo E, et al. Cow's milk protein allergy as a model of food allergies. *Nutrients*. 2021;13(5):1525. Available in: <http://dx.doi.org/10.3390/nu13051525>
12. Rajani PS, Martin H, Groetch M, Järvinen KM. Presentation and Management of Food Allergy in Breastfed Infants and Risks of Maternal Elimination Diets. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8(1):52-67. doi: 10.1016/j.jaip.2019.11.007.
13. Greer FR, Sicherer SH, Burks AW; Committee on nutrition; section on allergy and immunology. The effects of early nutritional interventions on the development of atopic disease in infants and children: the role of maternal dietary restriction, breastfeeding, hydrolyzed formulas, and timing of introduction of allergenic complementary foods. *Pediatrics*. 2019;143(4):e20190281. doi: 10.1542/peds.2019-0281.
14. Nance CL, Deniskin R, Diaz VC, Paul M, Anvari S, Anagnostou A. The role of the microbiome in food allergy: a review. *Children (Basel)*. 2020;7(6):50. Available in: <http://dx.doi.org/10.3390/children7060050>
15. Berni Canani R, De Filippis F, Nocerino R, Paparo L, Di Scala C, Cosenza L, et al. Gut microbiota composition and butyrate production in children affected by non-IgE-mediated cow's milk allergy. *Sci Rep*. 2018;8(1):12500. Available in: <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-018-30428-3>
16. Cukrowska B, Ceregra A, Maciorkowska E, Surowska B, Zegadło-Mylik MA, Konopka E, et al. The effectiveness of probiotic *Lactobacillus rhamnosus* and *Lactobacillus casei* strains in children with atopic dermatitis and cow's milk protein allergy: a multicenter, randomized, double blind, placebo controlled study. *Nutrients*. 2021;13(4):1169. Available in: <http://dx.doi.org/10.3390/nu13041169>
17. Hol J, van Leer EHG, Elink Schuurman BEE, de Ruiter LF, Samsom JN, Hop W, et al. The acquisition of tolerance toward cow's milk through probiotic

- supplementation: a randomized, controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2008;121(6):1448-1454. Available in: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2008.03.018>
18. Basturk A, Isik I, Atalay A, Yilmaz A. Investigation of the efficacy of *Lactobacillus rhamnosus* GG in infants with cow's milk protein allergy: a randomised double-blind placebo-controlled trial. *Probiotics Antimicrob Proteins*. 2020;12(1):138-143. Available in: <http://dx.doi.org/10.1007/s12602-019-9516-1>
 19. de Silva D, Geromi M, Panesar SS, Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K, et al. Acute and long-term management of food allergy: systematic review. *Allergy*. 2014;69(2):159-167. Available in: <http://dx.doi.org/10.1111/all.12314>
 20. Manti S, Pecora G, Patanè F, Giallongo A, Parisi GF, Papale M, et al. Monoclonal antibodies in treating food allergy: a new therapeutic horizon. *Nutrients*. 2021;13(7):2314. doi: 10.3390/nu13072314.
 21. Leung DY, Sampson HA, Yunginger JW, Burks AW Jr, Schneider LC, Wortel CH, et al. Effect of anti-IgE therapy in patients with peanut allergy. *N Engl J Med*. 2003;348(11):986-993.
 22. Sampson HA, Leung DY, Burks AW, Lack G, Bahna SL, Jones SM, et al. A phase II, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled oral food challenge trial of Xolair (omalizumab) in peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127(5):1309-1310.
 23. Chinthrajah S, Cao S, Liu C, Lyu SC, Sindher SB, Long A, et al. Phase 2a randomized, placebo-controlled study of anti-IL-33 in peanut allergy. *JCI Insight*. 2019;4(22):e131347.
 24. Hirano I, Dellon ES, Hamilton JD, Collins MH, Peterson K, Chehade M, et al. Efficacy of dupilumab in a phase 2 randomized trial of adults with active eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology*. 2020;158(1):111-122.e10. Available in: <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2019.09.042>
 25. Ko E, Chehade M. Biological therapies for eosinophilic esophagitis: Where do we stand? *Clin Rev Allergy Immunol*. 2018;55(2):205-216. Available in: <http://dx.doi.org/10.1007/s12016-018-8674-3>
 26. Robbins KA, Uygungil B. Nutritional deficiencies and food Allergy. Vol. 5, *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. American Academy of Allergy, Asthma and Immunology; 2017. pp. 528-529.
 27. Gargano D, Appanna R, Santonicola A, De Bartolomeis F, Stellato C, Cianferoni A, et al. Food allergy and intolerance: a narrative review on nutritional concerns. *Nutrients*. 2021;13(5):1638.
 28. Giovannini M, D'Auria E, Caffarelli C, Verduci E, Barberi S, Indinnimeo L, et al. Nutritional management and follow up of infants and children with food allergy: Italian Society of Pediatric Nutrition/Italian Society of Pediatric Allergy and Immunology Task Force Position Statement. *Ital J Pediatr*. 2014;40:1.
 29. Heine RG. Food allergy prevention and treatment by targeted nutrition. *Ann Nutr Metab*. 2018;72:33-45.
 30. Trumbo P, Schlicker S, Yates AA, Poos M. Dietary reference intake for energy, carbohydrate, fiber, fat, fatty acids, cholesterol, protein and amino acids. *J Am Diet Assoc*. 2001;102(11):1621-1630.
 31. Saab IN, Jones W. Trends in food allergy research, regulations and patient care. *Nutr Today*. 2022;57(2):64-69.
 32. Center for Food Safety and Applied Nutrition (CFSAN) | FDA [Internet]. [Cited 2022 May 31]. Available in: <https://www.fda.gov/about-fda/fda-organization/center-food-safety-and-applied-nutrition-cfsan>

33. Congressional Record. Public Law 117-11. Vol. 167, 135 STAT. 263 PUBLIC LAW 117-11-APR. 23, 2021 Legislative-history. 2021.
34. DunnGalvin A, Chan CH, Crevel R, Grimshaw K, Poms R, Schnadt S, et al. Precautionary allergen labelling: Perspectives from key stakeholder groups. *Allergy*. 2015;70(9):1039-1051.
35. Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW, Jones SM, Sampson HA, Wood RA, et al. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: Summary of the NIAID-sponsored expert panel report. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126(6):1105-1118.
36. Savage J, Johns CB. Food allergy: epidemiology and natural history. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2015;35(1):45-59.
37. Pajno GB, Fernandez-Rivas M, Arasi S, Roberts G, Akdis CA, Alvaro-Lozano M, et al. EAACI Guidelines on allergen immunotherapy: IgE-mediated food allergy. *Allergy*. 2018;73(4):799-815.
38. Ogata M, Kido J, Nakamura K. Oral immunotherapy for children with cow's milk allergy. *Pathogens*. 2021;10(10):1328.
39. Nachshon L, Goldberg MR, Schwartz N, Sinai T, Amitzur-Levy R, Elizur A, et al. Decreased bone mineral density in young adult IgE-mediated cow's milk-allergic patients. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134(5):1108-1113.e3.
40. Mailhot G, Perrone V, Alos N, DuBois J, Delvin E, Paradis L, et al. Cow's milk allergy and bone mineral density in prepubertal children. *Pediatrics*. 2016;137(5):e20151742.
41. Robbins KA, Guerrero AL, Hauck SA, Henry BJ, Keet CA, Brereton NH, et al. Growth and nutrition in children with food allergy requiring amino acid-based nutritional formulas. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134(6):1463-1466.e5.
42. Schofield BT, Eng M, Lond L. A case of egg poisoning. *The Lancet Journal*. 1908;171(4410):716.
43. Jones SM, Burks AW, Dupont C. State of the art on food allergen immunotherapy: oral, sublingual, and epicutaneous. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(2):318-323.
44. Domínguez OJ, López CV, García-Mauriño AML, López CV, Ortega DJ, Carrasco LL. La inmunoterapia específica con alérgenos. Curso de actualización pediatría. 2015. Disponible en: www.aepap.org
45. Host A, Halken S, Jacobsen HP, Christensen AE, Herskind AM, Plesner K. Clinical course of cow's milk protein allergy/ intolerance and atopic diseases in childhood. *Pediatr Allergy Immunol*. 2002;13(s15):23-28.
46. 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(8):587-596.
47. Wood RA, Sicherer SH, Vickery BP, Jones SM, Liu AH, Fleischer DM, et al. The natural history of milk allergy in an observational cohort. *J Allergy Clin Immunology*. 2013;131(3):805-812.
48. Martorell A, Alonso E, Echeverría L, Escudero C, García-Rodríguez R, Blasco C, et al. Oral immunotherapy for food allergy: A Spanish guideline. Immunotherapy egg and milk Spanish guide (items guide). Part I: Cow milk and egg oral immunotherapy: Introduction, methodology, rationale, current state, indications contraindications and oral immunotherapy build-up phase. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2017;27(4):225-237.
49. Akdis CA, Akdis M. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy. Vol. 127, *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127(1):18-27; quiz 28-9.
50. Yu W, Freeland DMH, Nadeau KC. Food allergy: Immune mechanisms, diagnosis and immunotherapy. *Nat Rev Immunol*. 2016;16(12):751-765.

51. Martorell A, de la Hoz B, Ibáñez MD, Bone J, Terrados MS, Michavila A, et al. Oral desensitization as a useful treatment in 2-year-old children with cow's milk allergy. *Clin Exp Allergy*. 2011;41(9):1297-1304.
52. Bégin P, Chan ES, Kim H, Wagner M, Favron-Godbout C, Abrams EM, et al. CSACI guidelines for the ethical, evidence-based and patient-oriented clinical practice of oral immunotherapy in IgE-mediated food allergy. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2020;16:20. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13223-020-0413-7>
53. Lucendo AJ, Arias Á, Tenias JM. Relation between eosinophilic esophagitis and oral immunotherapy for food allergy: a systematic review with meta-analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2014;113(6):624-629.
54. Nowak-Węgrzyn A, Bloom KA, Sicherer SH, Shreffler WG, Noone S, Wanich N, et al. Tolerance to extensively heated milk in children with cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;122(2): 342-7, 347.e1-2.
55. González JD, Larrea TE, Díaz MJJ, Molinos NC, Pérez SD, Menéndez AC, et al. Eficacia y seguridad de una pauta rush de inducción de tolerancia oral en pacientes con alergia a proteínas de leche de vaca: evolución clínica e inmunológica. *Anales de Pediatría*. 2013;79(6):346-351.
56. Martorell A, Alonso E, Echeverría L, Escudero C, García-Rodríguez R, Blasco C, et al. Oral immunotherapy for food allergy: A Spanish guideline. Egg and milk immunotherapy Spanish guide (ITEMS GUIDE). Part 2: Maintenance phase of cow milk (CM) and egg oral immunotherapy (OIT), special treatment dosing schedules. Models of dosing schedules of OIT with CM and EGG. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2017;45(5):508-518.
57. Skripak JM, Nash SD, Rowley H, Breerton NH, Oh S, Hamilton RG, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of milk oral immunotherapy for cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;122(6):1154-60.
58. Nelson HS, Lahr J, Bock A, Leung D, Denver P. Treatment of anaphylactic sensitivity to peanuts by immunotherapy with injections of aqueous peanut extract. *J Allergy Clin Immunol*. 1997;99(6 Pt 1):744-751.
59. Zuidmeer-Jongejan L, Huber H, Swoboda I, Rigby N, Versteeg SA, Jensen BM, et al. Development of a hypoallergenic recombinant parvalbumin for first-in-man subcutaneous immunotherapy of fish allergy. *Int Arch Allergy Immunol*. 2015;166(1):41-51.
60. Kim EH, Burks AW. Food allergy immunotherapy: oral immunotherapy and epicutaneous immunotherapy. *Allergy*. 2020;75(6):1337-1346.
61. Nowak-Węgrzyn A, Sato S, Fiocchi A, Ebisawa M. Oral and sublingual immunotherapy for food allergy. Vol. 19, *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*. Lippincott Williams and Wilkins; 2019. p. 606-613.
62. Senti G, Graf N, Haug S, Rüedi N, von Moos S, Sonderegger T, et al. Epicutaneous allergen administration as a novel method of allergen-specific immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124(5):997-1002.
63. Dupont C, Kalach N, Soulaïnes P, Legoue-Morillon S, Piloquet H, Benhamou PH. Cow's milk epicutaneous immunotherapy in children: a pilot trial of safety, acceptability, and impact on allergic reactivity. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125(5):1165-1167.
64. Redondo MR. Inmunoterapia en patología alérgica pediátrica. Vol. 27, *Pediatría integral*. Mosby Inc.; 2018. p. 116-124.
65. Burbank AJ, Sood P, Vickery BP, Wood RA. Oral immunotherapy for food allergy. *Immunology and Allergy Clinics of North America*, Vol. 36, W.B. Saunders; 2016. p. 55-69.

Autoevaluación

1. El déficit de crecimiento que presentan los niños y niñas con alergia alimentaria muestra una correlación positiva con:
 - a) La edad y las comorbilidades
 - b) El estado de inflamación
 - c) Consumo insuficiente de proteína
 - d) El número de alimentos excluidos y la duración de la dieta de eliminación
2. Cantidad de proteínas en 100 mL de leche:
 - a) 2.9-3.3 g
 - b) 4-5 g
 - c) 10-15 g
 - d) 1-2.5 g
3. ¿Cómo se define tolerancia?
 - a) Reducción de la sintomatología después de la exposición a dosis progresivamente crecientes de un alimento
 - b) Síntomas inmediatos ausentes, pero persistencia de síntomas tardíos
 - c) Ausencia permanente de síntomas a la exposición al alérgeno alimentario
 - d) Ausencia de síntomas con la ingesta de alimentos horneados
4. Intervención clave en el manejo de la alergia alimentaria que resulta en la remisión clínica e histológica de la enfermedad:
 - a) Inmunoterapia oral
 - b) Dieta de eliminación
 - c) Inmunoterapia epicutánea
 - d) Uso de biológicos
5. Es la menor cantidad de proteína de una fuente de alimento alergénico que puede provocar una reacción adversa objetiva en un individuo
 - a) Umbral de seguridad
 - b) Falta de respuesta sostenida
 - c) Umbral de riesgo
 - d) Dosis mínima tolerada

Reflexiones psicológicas sobre alergia alimentaria

Héctor Juan Pelayo González,
Guadalupe Janet Rojas Hernández

Mensajes clave

- La respuesta ante el estrés puede regular las interacciones del sistema nervioso y diferentes hormonas que conllevan la polarización de la respuesta inmunológica hacia Th2, generando alergia.
- El perfil reactivo del afrontamiento psicobiológico de eventos estresantes es similar a la respuesta a los alérgenos.
- La alta frecuencia de respuestas emocionales masivas que suceden por distintos tipos de conflictos, resulta en la producción de anticuerpos dirigidos hacia alérgenos alimentarios.
- Cada esfuerzo por afrontar una situación emergente de estrés conducirá a la manifestación de ansiedad, angustia o depresión, que pueden desencadenar reacciones alérgicas sin tener plena conciencia sobre las razones que las originan.
- El médico puede intervenir en el manejo emocional del paciente mediante el desarrollo de la educación, la autoeficacia, el apoyo social y la solución de problemas.

www.medigraphic.org.mx

Emociones, desarrollo psicológico y alergias

El desarrollo psicológico es el resultado de la dualidad crianza-herencia que facilita el acceso a formas de reacción superiores al reflejo y la adaptación, con especial hincapié en aquellos procesos que no son estacionarios, sino en los que mantienen cambios regulables y constantes por la influencia de acontecimientos externos que influyen en el ambiente interno.

Tradicionalmente el desarrollo psicológico se ha medido con escalas estandarizadas o semiestandarizadas y su principal objeto de medición ha sido el desarrollo cognoscitivo en sus distintas modalidades (desarrollo psicomotor, lingüístico, interacción social, entre otros). Desde hace algunas décadas, se ha reconocido el valor científico del estudio de la expresión emocional como unidad de estudio psicobiológico, por tanto, se intenta incluir como parte de los sistemas de evaluación del desarrollo psicológico.

El estudio de la ontogenia de la expresión emocional sugiere que algunos indicadores de la interacción social con los bebés, como la expresión facial y las expresiones lingüísticas de los cuidadores primarios (affect sharing), son formas que no sólo regulan el comportamiento y la cognición sino la intensidad de las respuestas reflejas del llanto y el tiempo de consuelo.¹

Una conducta típica del cuidador primario ligada al consuelo del bebé es el amamantamiento, que facilita la síntesis de orexinas, hormonas neuropeptídicas que se producen en el hipotálamo y tienen proyecciones a todo el cerebro; pueden identificarse en neuronas del sistema nervioso autónomo (SNA) enviando señales directamente a las neuronas de la columna intermedio lateral de la espina dorsal del sistema nervioso simpático, pero también a aquéllas del sistema parasimpático concretamente en el núcleo motor del nervio vago. Participan en la modulación de la actividad del núcleo del rafe y de la amígdala, asimismo son capaces de regular la liberación de acetilcolina, serotonina, noradrenalina y dopamina, otorgándoles un papel regulador clave en muchos aspectos psicofisiológicos. Las orexinas se encuentran involucradas en los procesos de motivación, recompensa, atención, ansiedad y regulación emocional; son relevantes para el proceso de alimentación y del sueño-vigilia.^{2,3} Tienen también un papel fundamental como alternador entre las respuestas de pelea-huida, integrando al SNA y funcionando como pivote entre las funciones que requieren control voluntario y aquellas que son reflejas.⁵ Se ha sugerido que las respuestas reflejas como las relacionadas a las

emociones son inducidas por el vínculo que tiene esta hormona con la amígdala, aumentando el nivel de activación general y facilitando respuestas autonómicas ligadas al miedo o estrés (Figura 1).⁶

El estrés puede ser pensado como un proceso psicofisiológico que es producto de la evaluación entre la adversidad y las habilidades para afrontarla. Situaciones de la vida diaria, como la alergia alimentaria, tienen el potencial de ser estresantes, siempre y cuando cumplan los siguientes criterios: duración o mantenimiento, nivel de intensidad y repetitividad.

Para afrontarlas el sistema nervioso establece una comunicación con el sistema inmunitario, ya que los órganos linfáticos están inervados por fibras nerviosas simpáticas de tipo noradrenérgicas. Se ha descrito que en la superficie de las células del sistema inmunitario (SI) existen receptores para una multitud de neurohormonas hipotálamicas y para hormonas de glándulas endócrinas. Diversos órganos y células del sistema inmunitario son altamente sensibles a neuropéptidos liberados por el sistema nervioso. Las citocinas, proteínas reguladoras, que son liberadas por las células inmunológicas modulan la actividad del

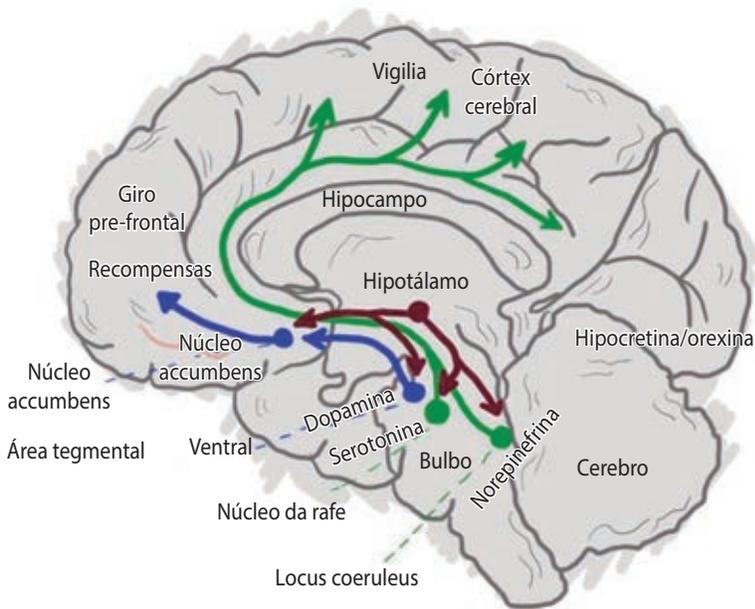


Figura 1: Orexinas y su relación con el sueño, la ingesta y el humor.⁴

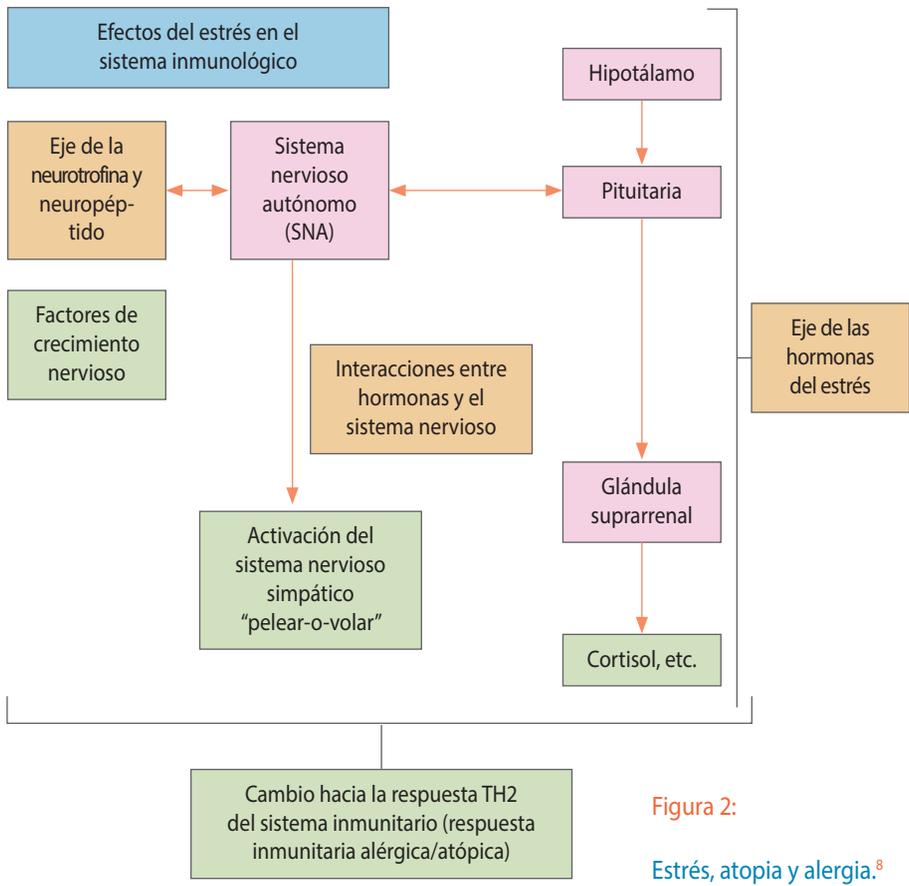


Figura 2:
Estrés, atopía y alergia.⁸

sistema nervioso y endócrino, puesto que ambos poseen receptores para ellas.⁷ De esta manera, ante una situación percibida como emocionalmente estresante, se podrían facilitar cambios en la conducta alimenticia, sexual y en la toma de decisiones. Por lo anterior, se puede considerar que el perfil reactivo del afrontamiento psicobiológico de eventos estresantes es similar a la respuesta a los alérgenos (Figura 2).

Psicobiología de la alergia

Debemos recordar que el SNA controla la digestión, metabolismo, respuesta sexual, presión arterial, la temperatura, entre otros procesos. Se

divide por su funcionamiento en sistema nervioso simpático y sistema nervioso parasimpático. El primero activa las respuestas asociadas a la lucha-huida mientras que el segundo intenta restablecer, reorganizar al sistema. Algunos órganos se regulan por el sistema simpático y otros por el parasimpático, aunque pueden recibir aferencias de ambos.

En periodos que implican situaciones de búsqueda de soluciones, respuestas a eventos estresantes o nocivos, los sistemas simpático y parasimpático encuentran una relación con el sistema endócrino e inmunológico, que resulta en la liberación de hormonas y neuro péptidos a la circulación sanguínea con el fin de regular al sistema inmune y la inflamación neurogénica. De esta manera, se podrían facilitar cambios en la conducta alimenticia, sexual y en la toma de decisiones. Por lo anterior, se puede considerar que el perfil reactivo del afrontamiento psicobiológico de eventos estresantes es similar a la respuesta a los alérgenos.

Tradicionalmente las respuestas alérgicas son mediadas por inmunoglobulina E (IgE), sintetizada y secretada por células plasmáticas derivadas de los linfocitos B, y la participación de otras células como los mastocitos, eosinófilos y linfocitos T que liberan mediadores inflamatorios. Tanto las respuestas emocionales a un estresor como aquéllas ligadas a un alérgeno concreto pueden precipitar una liberación consistente de IgE, por tanto, no se tendría que especular sobre el valor biológico de una emoción como un factor que sostiene algunas de las respuestas inmunológicas del organismo.

Se ha documentado en varios estudios que las condiciones relacionadas al vínculo del cuidador primario-bebé (vínculo primario), pueden condicionar no sólo la síntesis de anticuerpos, sino de interleucinas y hormonas como el cortisol.⁶ Se sugiere entonces que las respuestas celulares ligadas a alergias ya tuvieron un trazo celular previo que se construyó en el vínculo primario (Figura 3).

Las características de este vínculo serán fundamentales para edificar el estilo de la reacción inmunológica ante cualquier evento que pueda ser estresante, se puede considerar como un afecto de adhesión entre una figura que se considera el cuidador y otro que necesita ser cuidado para sobrevivir. El propósito biológico está orientado hacia la consolidación de la seguridad psicológica, que se relaciona con una óptima competencia social junto a la capacidad de desplegar comportamientos sin sentirse juzgado o avergonzado. La erosión paulatina del vínculo puede asociarse al aumento de sentimientos de desesperanza, inutilidad o desprecio.¹⁰

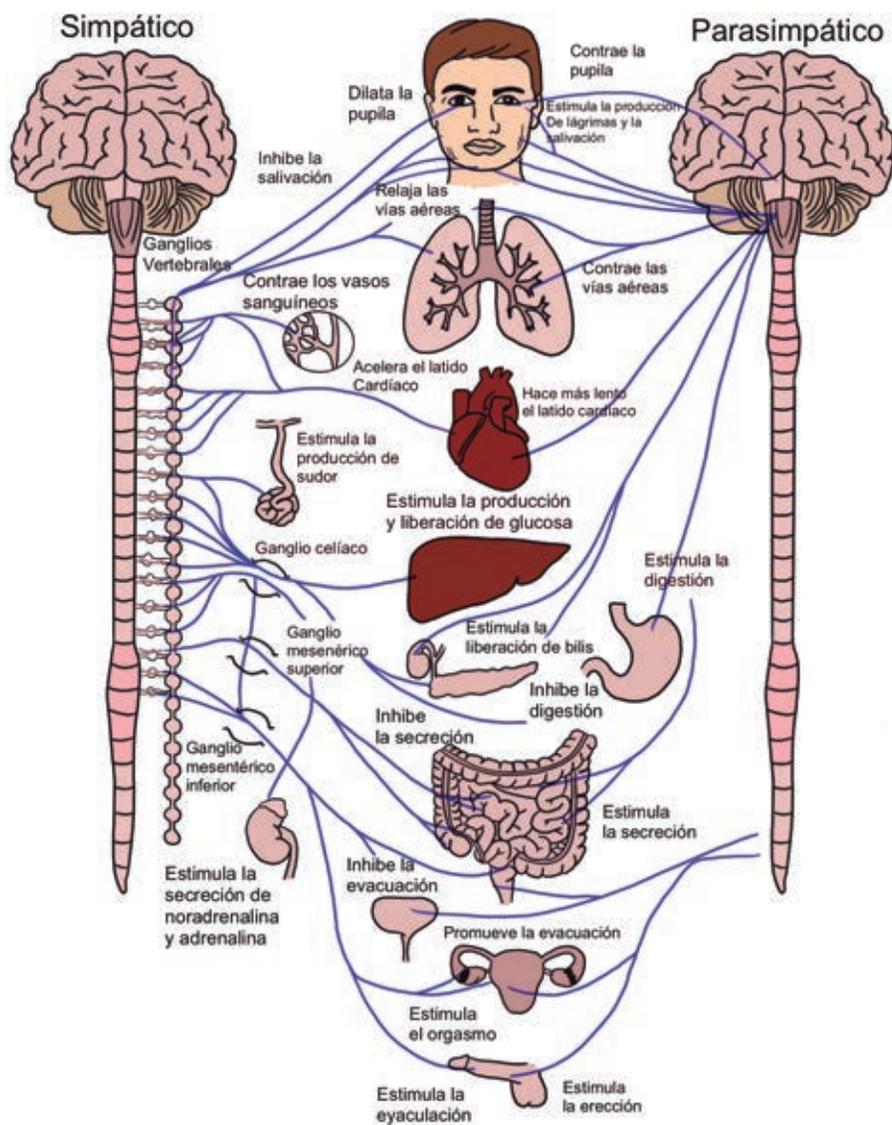


Figura 3:

Apego y su relación con la salud mental.⁹

Algunas conductas que sugieren un ambiente familiar ligado a tendencias avergonzantes pueden ser: alta capacidad para sentirse decepcionado y frustrado, sentimientos de falta de habilidades para realizar las actividades diarias, sensación de no tener propósitos claros u objetivos de vida, e incapacidad para establecer relaciones de amistad profunda y sostenida. El contexto puede ocasionar que los miembros de la familia más desprotegidos muestren altos índices de respuestas emocionales ligadas a activaciones en el sistema nervioso simpático y por ende del sistema inmunológico.

Las respuestas del SNA son esenciales en la aparición de conductas no volitivas (no conscientes), algunos autores sugieren que estas contribuyen a la patogénesis de las enfermedades alérgicas. Kalinger y colaboradores encontraron una respuesta anormal beta adrenérgica en sujetos con rinitis alérgica, lo que confirma la teoría.¹¹ Por tanto, cada esfuerzo que hace el sujeto por afrontar una situación emergente de estrés conducirá a la manifestación de ansiedad, angustia o depresión, padecimientos altamente frecuentes en la clínica psiquiátrica, lo que puede desencadenar reacciones alérgicas sin la plena conciencia sobre las razones o causas que las originan (Figura 4).



www.medigrapho.org.mx

Figura 4: Sistema nervioso simpático y parasimpático.

Desde una postura psicobiológica, las manifestaciones clínicas de los distintos tipos de alergia podrían contar con perfiles afectivo-emocionales que brinden información sobre la naturaleza de las interacciones en la familia.

Hoy en día la alergia es un padecimiento cada vez más frecuente en distintas edades, por esa razón el abordaje no sólo debe contemplar al médico especialista, sino que debe ser un tratamiento integral.

Temperamento y adversidad

Se entiende al temperamento como las diferencias individuales en reactividad y autorregulación, las cuales tienen un origen en los genes, la maduración y la experiencia. La naturaleza intrínseca de las diferencias individuales se refiere a: los rasgos fisiológicos, la reactividad temperamental y la autorregulación. Los principales contextos en donde se pueden observar y medir las diferencias temperamentales se identifican en las respuestas al sufrimiento físico y al desgaste (dolor, enfermedad, frío, etcétera).^{12,13}

Un ejemplo de lo anterior es la capacidad para sostenerse calmo y resistente ante un conflicto o bien escapar o llorar. Como es sabido todos nosotros tenemos distintas cualidades para hacerle frente a los síntomas y signos de una enfermedad, en el caso de las alergias, un sujeto puede permanecer recostado durante la convalecencia o bien, podría hacer intentos de seguir trabajando. Las distintas formas de asumir un padecimiento podrían tener una relación positiva con la adherencia al tratamiento, pero también con un pronóstico positivo.

Se han propuesto algunos rasgos de temperamento constitutivos en la especie humana que se muestran en la [Tabla 1](#).¹⁴

Los rasgos propuestos por Zentner y Shiner podrían emplearse para tener una estimación más precisa sobre las formas reactivas ante cualquier padecimiento y podrían ser parte del diagnóstico psicológico de la enfermedad. En otras palabras, se debería incluir el análisis de procesos psicológicos que subyacen a la experiencia de sentirse enfermo.¹⁴

Sensación de malestar en la alergia

Las crisis alérgicas producen una sensación alta de incomodidad no sólo física sino también psicológica. Eisenberg y colaboradores afirman que la red cerebral implicada en el procesamiento del dolor y la incomodidad incluye estructuras cerebrales como: corteza cingu-

lada anterior dorsal, ínsula anterior, corteza somatosensorial, tálamo y el área gris periacueductal.¹⁵ Estas estructuras podrían estar altamente activas durante las exacerbaciones alérgicas. Los mismos autores han documentado que el reconocimiento social, la validación y alentar al sujeto que padece un dolor o incomodidad producen una

Tabla 1: Descripción de los tipos y expresiones de temperamento.

Rasgo general	Rasgo básico	Definición y dimensiones afines
Emocionalidad negativa	Inhibición conductual, ansiedad	Inhibición de la conducta en respuesta a personas extrañas y a situaciones novedosas, miedo
	Ira	Irritabilidad a estímulos frustrantes o dolorosos
Emocionalidad positiva	Placer de elevada intensidad	Entusiasmo, búsqueda de sensaciones
	Placer de baja intensidad	Experimentación de placer en respuesta a gratificación sensual
	Nivel de actividad	Vigor de acciones motoras, rechazo a la inactividad forzada
Autocontrol, autorregulación	Atención/persistencia	Autocontrol, fuerza de voluntad
	Control de la inhibición	Capacidad de inhibir respuestas dominantes o de activar una subdominante. Capacidad para posponer una gratificación
	Sensibilidad	Cantidad de estimulación requerida para evocar una respuesta. Sensibilidad elevada
	Empatía/sociabilidad	Reconocimiento de claves sociales, amabilidad, disposición al contacto físico



Figura 5: Modelo adaptado por Fogg sobre las dimensiones de la credibilidad.¹⁶

reactividad en el área ventral tegmental, el estriado ventral, la corteza prefrontal ventromedial y la amígdala, produciendo alivio. Los datos anteriores sugieren que los tratamientos médicos no deberían reforzar los mecanismos que incrementen la activación del sistema asociado a la incomodidad o el dolor, sino que deben procurar que el afrontamiento a la crisis alérgica pueda realizarse en el contexto de la estimulación del sistema del reconocimiento social.

La validación social es un concepto poco tratado en el contexto de la psicología clínica y se podría definir como aquella cualidad que nos hace ser creíbles cuando opinamos o narramos algún evento o suceso, pero también cuando manifestamos algún tipo de dolor o queja subjetiva. Una manifestación de la negligencia en los cuidados de un hijo(a), se remite a la incapacidad por parte del cuidador primario de validar como importante alguna queja o manifestación de incomodidad (Figura 5). El proceso que se parece seguir para validar algún comportamiento o acción es el siguiente:

La poca o nula validación se demuestra a través de la escasa relevancia de las opiniones o manifestaciones de otra persona, tradicionalmente no sólo se expresa sino también se actúa, en otras palabras, aquella persona que atribuye estados mentales y asigna sus propias creencias, mantiene un estatus alto en la jerarquía de una relación, por lo tanto, no es extraño que quien invalida al otro es quien tiene el rol de cuidador primario. En el contexto particular de las enfermedades que se les ha denominado psicósomáticas, el ejercicio de la invalidación es algo que podría ser recurrente. No olvidemos que la noción psicósomática argumenta que la presión de síntomas psíquicos (angustia, tristeza, entre otros) induce activaciones en el SNA ocasionando reacciones en muchos órganos y sistemas.

Dentro de los padecimientos psicósomáticos más frecuentes se encuentran las alergias. Se identifica la importante correlación entre

síntomas de ansiedad y depresión con signos de alergia, identificando además puntuaciones altas en las escalas de somatización.¹⁷ Lo anterior sugiere que es posible suponer que aquellos pacientes con enfermedades alérgicas mantienen una comorbilidad con padecimientos neuropsiquiátricos. Ahora bien, si la investigación sobre la historia de expresión de la enfermedad alérgica se pudiera obtener mediante el uso de entrevistas extensas, probablemente se identificarían historias de relaciones negligentes con altos componentes de invalidación ejercidos de los cuidadores primarios hacia los pacientes.

Alimentos, emociones y alergia

Cuando se experimenta cualquier reacción de estrés, la glándula pituitaria produce una hormona llamada adrenocorticotrofina (ACTH) que le informa a la glándula adrenal que disminuya o incremente la producción de cortisol. Es importante mencionar que cuando la reacción de estrés se sostiene durante un tiempo considerable, la demanda de cortisol puede ser muy alta. Los signos y síntomas más relevantes asociados a la producción masiva de cortisol son: fatiga, trastornos del sueño, infecciones, ansiedad, dolor e inflamación, antojo de carbohidratos, aumento de peso y sensibilidad alimentaria.

Como ya se ha mencionado antes, las respuestas emocionales facilitan la liberación de histamina y otros mediadores inflamatorios que regulan el funcionamiento del estómago e incrementan la permeabilidad intestinal, evitando que los alimentos ingeridos se degraden en su totalidad y se absorban como proteínas intactas causando una sensibilización alérgica. La alta frecuencia de respuestas emocionales masivas que devienen de distintos tipos de conflictos resulta en la producción de anticuerpos dirigidos hacia alérgenos alimentarios, creando una memoria asociada, por lo que se repetirá siempre con la ingesta del alimento.¹⁸

No sólo es relevante la identificación de los alimentos que producen la reacción alérgica, sino también la toma de conciencia de los conflictos emocionales para mejorar las condiciones de salud mental durante la expresión de estas enfermedades.

Los niveles de ansiedad del paciente con alergia alimentaria (AA) y su cuidador o cuidadores se han visto inversamente relacionados con la calidad de vida (QOL, por sus siglas en inglés). El deterioro de la QOL es más evidente con relación al tipo y número de alérgenos

involucrados, la rigidez de la dieta de restricción, así como la severidad de la sintomatología de episodios anteriores, anafilaxia previa y autoaplicación de adrenalina.^{19,20}

Los padres del niño con AA, p. ej., experimentan tensión e incertidumbre al afrontar desafíos como el cuidado, la vigilancia, el saber cómo actuar ante una exposición accidental y la educación filial para evitar el consumo de alérgenos, entre otros. En el metaanálisis realizado por Polloni y Muraro acerca de la relación entre ansiedad y AA en los últimos 20 años, el miedo, depresión, angustia, estrés, distimia y la hipervigilancia se identifican como constantes en los diferentes estudios. Todas estas emociones tienen impacto en las diferentes esferas de la vida, en las actividades sociales o familiares asociadas a comida, deterioro de las relaciones de los niños y adolescentes con sus pares, y un miedo constante de los padres a la independencia de los hijos por el aumento de riesgo.¹⁹

El principio llamado “Ricitos de oro” propone una relación en U, donde niveles moderados de ansiedad determinan un bajo riesgo de reacciones y nula interferencia en la vida diaria con la eliminación de los alérgenos, a diferencia de niveles altos donde existe una vigilancia exagerada junto con estrés y ansiedad debilitantes.^{19,20}

Existen diversos instrumentos para medir la calidad de vida en los pacientes con AA que deben procurar aplicarse en cada consulta. Food Allergy Quality of Life Questionnaires (FAQLQ) es un instrumento validado que explora tres secciones: impacto emocional, ansiedad alimentaria y limitación social y dietética; englobando experiencias psicológicas, miedo y aprehensión sobre la comida, restricciones alimentarias y sociales. Pueden ser contestados por el paciente: niños (mayores de ocho años) FAQLQ-CF, adolescentes FAQLQ-TF y adultos FAQLQ-AF; o por los padres o cuidadores: adolescentes FAQLQ-PFT y niños FAQLQ-PF, este último con una versión validada en español.^{21,22}

Tratamientos basados en propuestas psicoterapéuticas

Los tratamientos basados en propuestas psicoterapéuticas deben tomar en cuenta que las estrategias y técnicas que se pudieran emplear para mejorar las respuestas emocionales de afrontamiento a las alergias deberían tener la capacidad de modular las reacciones del SNA y, por ende, la síntesis de histamina en los distintos centros nerviosos. Algunos tratamientos psicoterapéuticos incluyen las siguientes fases:

Primera fase es el convencimiento del paciente para tomar terapia psicológica. El contexto de la relación psicoterapéutica debe buscar la consolidación de la relación entre paciente-terapeuta, que genere un ambiente donde los involucrados establezcan una relación de ayuda apropiada para la exploración de la experiencia del paciente. Basado en esta relación de estrecha confianza se debe recabar la información de la historia de vida del paciente, historia del problema e historia familiar, con el objetivo de identificar los factores biopsicosociales asociados a la aparición del síntoma, que permitiría generar un modelo de tratamiento específico a las necesidades de cada paciente.

Segunda fase es mantener un ambiente relajado y libre de juicios y de asignación de adjetivos (malo, bueno, feo, maravilloso, etcétera), lo que permitirá que el paciente se sienta más cómodo y que disminuya la expresión somática del padecimiento alérgico, se debe indagar en/sobre las emociones que están asociadas o condicionadas a las crisis alérgicas. Es necesario generar tratamientos basados en la inteligencia emocional, con el objetivo de que la persona pueda reconocer, nombrar, expresar y satisfacer las necesidades provocadas por las emociones. Se han propuesto ocho principios que permiten un mejor funcionamiento de las emociones en la vida cotidiana:²³

1. Concientizarse de la sensación.
2. Darle la bienvenida a la experiencia.
3. Nombrar la emoción y describirla con palabras.
4. Reconocer si es una emoción primaria (genuina asociada a la situación), secundaria (esconde a una emoción primaria) o instrumental (usada para obtener un beneficio de otros); en caso de reconocer que es secundaria o instrumental, es importante descubrir cuál es la emoción primaria.
5. Evaluar si es una respuesta saludable o no ante la situación presente. Si lo es se utiliza como guía para reconocer y satisfacer las necesidades; en caso contrario es importante modificarla.
6. Se deben identificar y transformar los pensamientos destructivos y disfuncionales asociados a respuestas no saludables.
7. Descubrir respuestas y necesidades alternativas.
8. Cambiar los pensamientos destructivos y disfuncionales, así como emociones no saludables a partir del cuestionamiento.

Tercera fase, la persona ha logrado reconocer las emociones asociadas a estímulos externos, que pueden provocar respuestas en

el cuerpo, por lo que se utilizan técnicas conductuales y cognitivo-conductuales con la finalidad de disminuir o modificar la respuesta disfuncional. También se puede exponer al paciente a las condiciones estresantes para que, con ayuda del terapeuta se realicen los ajustes en la manera de reaccionar.

Cuarta fase se trabaja en los pensamientos disfuncionales que el paciente expresa como consecuencia de la presencia de los síntomas alérgicos, ya no sólo se trabaja en las reacciones emocionales, sino ahora en las condiciones cognitivas que perpetúan las respuestas emocionales exacerbadas. Se trabaja con las creencias, los estereotipos y los hábitos nocivos. Las técnicas cognitivo-conductuales permiten que el paciente se convierta en su propio terapeuta, enseñándolo a identificar, debatir y modificar los pensamientos disfuncionales, al lograr esto se disminuye el grado de respuesta emocional.

La última etapa consiste en que el paciente use las herramientas obtenidas en el proceso terapéutico en su vida diaria.

Factores psicósomáticos y familia

Se menciona que todas las enfermedades se deben considerar psicósomáticas, en otras palabras, cuando existe una desorganización a nivel psíquico también existirá una reacción en el plano biológico.²⁴

Algunos autores describen las alergias como una respuesta psicósomática, que se activa ante el fracaso, utilizando mecanismos psicorecursos con el objetivo de regular lo que se considera biológico y lo que se considera psicológico.²⁵ Se reconoce a este sistema como una forma de regulación homeostática: "...de hecho, y gracias a la investigación, hoy se puede explicar desde un punto de vista psicobiológico, la intervención de factores psicológicos en el origen de estas enfermedades. Un ejemplo de lo anterior se muestra en cómo los eventos de tipo psicológico (p. ej. el estrés crónico), conducen a cambios bioquímicos, que sostenidos durante un tiempo prolongado pueden modificar la funcionalidad de un órgano, haciendo que éste se deteriore".

"...Se concluye que las enfermedades alérgicas son más frecuentes en la población que presenta trastornos psicopatológicos de tipo afectivo o de ansiedad (28%), que en población normal (2-20%). Más aún, que la alergia es más común entre los pacientes con trastornos de ansiedad (en concreto los que presentan trastorno de pánico), que entre los sujetos con trastornos de tipo depresivo. También se ha demostrado la importancia de la ansiedad, el estrés agudo, o la

percepción de determinados eventos cotidianos de tipo negativo, en la aparición de crisis alérgicas (asmáticas)...”²⁶

Siguiendo el razonamiento anterior, se puede pensar que los signos y síntomas de tipo alérgico tienen una relación importante entre lo que se denomina como orgánico/biológico y lo psicológico. Al pensarlo de esta manera, habría que determinar las causas que pudieran provocar que ciertas personas desarrollen o no síntomas alérgicos, por lo que se ha hecho mención que la dinámica familiar influye en su aparición y mantenimiento, además se reconoce a la familia como grupo primario, pero además fuente de salud-enfermedad.²⁴

Al reconocer a la familia como un factor que puede determinar o influir en la aparición de un síntoma, es importante hablar del modelo sistémico para comprender su impacto en el desarrollo de la persona. El paradigma sistémico rompe con la visión dicotómica mente-cuerpo, característico del modelo biomédico y ofrece una nueva interpretación entendiéndolo como un ser biopsicosocial, lo que permite ver al organismo dentro del ambiente y dejarlo de ver como un organismo independiente.

Se reconoce la relación e interdependencia del “cuerpo-mente-ambiente” como se esquematiza en la [Figura 6](#).

La familia, según se reconoce como el contexto primario de aprendizaje, de experiencia, de diferenciación e individuación, con una interdependencia entre la persona, su síntoma y la familia, concluyendo “... el síntoma tiene un significado simbólico dentro de una metáfora familiar, ya que sintetiza reglas y características del propio sistema familiar”.²⁸ Se han descrito cuatro principales características de las familias psicósomáticas:²⁹

1. Aglutinamiento. Los miembros familiares están sobreinvolucrados, provocando una confusión de jerarquías, límites, roles y funciones.
2. Hiperprotección recíproca. Los miembros de la familia tienen una gran necesidad de atención, provocando un interés constante entre ellos y a su vez respuestas constantes de protección, en especial cuando algún miembro de la familia asume un comportamiento sintomático. Todos los miembros se movilizan para atenderlo y de esta manera disminuir el estrés provocado por los conflictos intrafamiliares.
3. Rigidez. La familia se muestra unida y armoniosa, el único problema a resolver es el síntoma que presenta algún miembro de la

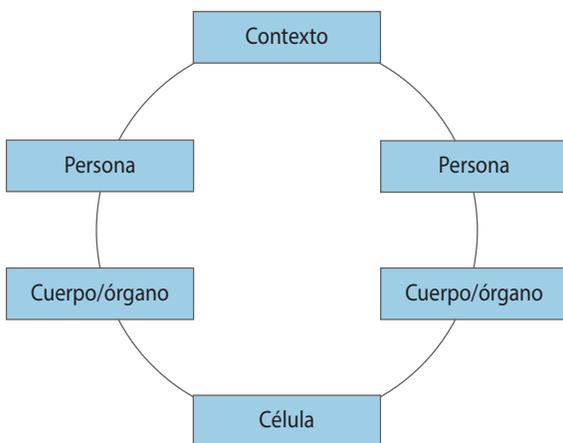


Figura 6:
Interdependencia circular entre diferentes subsistemas.²⁷

familia; sin embargo, es un sistema con poca relación al exterior, por lo que permanece aferrada a la conservación de la propia homeostasis, provocando una gran resistencia al cambio.

4. Evitación del conflicto. La familia trata de ocultar los conflictos intra-familiares a partir del síntoma de uno de sus miembros, ya que tiene baja tolerancia al conflicto y pocas habilidades para enfrentarlo.

Algunos autores mencionan que los síntomas de la alergia que padece algún miembro de la familia son una posible forma de mantener la homeostasis en la dinámica familiar y también describen algunas de sus características:³⁰

1. Familia con rasgos de sobreprotección: describe al síntoma como una forma de evitar conflictos a partir de su aparición. De esta manera la atención de la familia/pareja se centra en proteger al enfermo, por lo que se entiende como un mecanismo de defensa que la propia familia activa ante un posible conflicto.
2. Familia con rasgos rígidos: reprime la necesidad de un cambio en la dinámica, ya que se manifiesta unida y sin conflictos evidentes, poniendo su atención en el síntoma del paciente.
3. Familia con rasgos evitativos: no se observa ningún conflicto en la familia, ya que es negado por los mismos, por lo que pone en acción el mecanismo de negación para ocultar de manera inconsciente el conflicto a partir del síntoma.

Siguiendo a los autores antes mencionados, la alergia puede ser un síntoma que le funciona a la familia para distraerlos de los problemas de pareja y/o problemas intrafamiliares, y de esta manera mantener una aparente estabilidad. Al comprender esta función del síntoma, se debe tener cuidado en el mensaje que se pudiera estar generando en el paciente: “existes a partir de la enfermedad”, “si dejas de estar enfermo entonces... ¿qué pasará con nosotros?”, etcétera. Tomando en cuenta lo anterior, se ve la necesidad no sólo de tratar al paciente alérgico de manera farmacológica sino también de manera psicoterapéutica.

La psicoterapia tiene como objetivo principal disminuir y/o eliminar la sensación subjetiva de malestar que presenta la persona, a partir de la ayuda de otro llamado psicoterapeuta, que usará un modelo, estrategias y técnicas para lograr los objetivos planteados por el paciente.³¹

Benítez y colaboradores mencionan que los procesos terapéuticos que tienen mayor eficacia en estos padecimientos son: psicoterapia de grupo, permite generar espacios de seguridad y confianza en donde se puede hablar de los problemas sin ser juzgados con aquellas personas que padecen la misma enfermedad; terapia familiar, al reconocer la importancia de la dinámica familiar en la aparición y mantenimiento de la alergia, se requiere una intervención que permita reconocerla y modificarla; terapia individual, el proceso terapéutico permitiría identificar los factores psicológicos asociados a la alergia y buscar diferentes formas de afrontamiento a los posibles conflictos que está viviendo.³²

Papel del médico en el soporte psicológico

Los médicos y/o alergólogos que trabajan con pacientes con AA, se encuentran en el mejor escenario para realizar intervenciones con un impacto positivo en el afrontamiento de la enfermedad por el paciente y sus cuidadores, en diversos estudios ha favorecido el uso de estrategias educativas verbales y escritas sobre el reconocimiento de alimentos potencialmente dañinos y la aplicación de medicamentos de urgencia como la adrenalina, desarrollo de tácticas que conllevan a una adaptación positiva, consejo para padres, identificación de las fortalezas familiares e individuales para mejorar la resiliencia y proporcionar recursos para reforzarla y sobre todo establecer las condiciones para un manejo terapéutico multidisciplinario que incluya psicología (Tabla 2).^{19,20}

Tabla 2: Intervención del médico en el manejo emocional del paciente.

Educación	Capacitación médico-paciente Reconocimiento de síntomas y desencadenantes por paciente y cuidador Uso y técnica de administración apropiada de adrenalina
Solución de problemas	Reconocimiento de problemas particulares Planteamiento de soluciones mediante lluvia de ideas de todos los participantes y la expertise del tratante, llegando a acuerdos
Autoeficacia	Permitir que el paciente se exprese abiertamente en la descripción de sus síntomas y dudas Retroalimentación positiva y asesoría para estimular el autocuidado Alentar al uso de planes de acción
Apoyo social	Mejorar el apoyo familiar y de los pares, brindando información clara para estos grupos Capacitar a las familias sobre conversaciones de apoyo sobre las relaciones sociales del paciente, con el fin de identificar bullying oportunamente
Dar sentido	Impulsar conversaciones que destaquen el crecimiento positivo y las fortalezas que enfrentar el desafío de la AA ha brindado a los pacientes

Se entiende por resiliencia la capacidad para mantener una línea positiva en el desarrollo a pesar de la adversidad. La adquisición de esta se ve favorecida por la familia como cuidadores saludables, adquisición de habilidades para resolver problemas y regular las emociones, autoeficacia, creencias potenciadoras y participación y conexión con el medio social y escolar.

Conclusión

Las reacciones alérgicas no sólo son objeto de intervención del médico especialista, sino también del servicio de psicología, al reconocer que muchas de las causas tienen un origen emocional y familiar. La comorbilidad de las enfermedades alérgicas incluye rasgos de personalidad específicos, estrategias de afrontamiento y perfiles de regulación homeostática, por lo tanto, la intervención no sólo es de carácter farmacológico sino también psicoterapéutico.

Este trabajo representa uno de los primeros intentos para generar una conciencia más amplia sobre el desarrollo de estrategias de intervención conjuntas de diferentes servicios clínicos. La elaboración de este representa un vínculo entre disciplinas especializadas, que debería ser practicado con más frecuencia.

Bibliografía

1. Campos JJ, Thein S, Owen D. A Darwinian legacy to understanding human infancy: emotional expressions as behavior regulators. *Ann N Y Acad Sci.* 2003; 1000:110-134.
2. Sargin D. The role of the orexin system in stress response. *Neuropharmacology.* 2019; 154: 68-78.
3. Bastianini S, Silvani A. Clinical implications of basic research: the role of hypocretin/orexin neurons in the central autonomic network. *Clinical and Translational Neuroscience,* 2018. 2 (2).
4. Muñoz S. La orexina o hipocretina y su relación con el sueño, la ingesta y el humor. *Piscoactiva.* 2021. Extraído el 15 de mayo de 2022. Disponible en: <https://www.piscoactiva.com/blog/la-orexina-hipocretina-relacion-sueno-la-ingesta-humor/>
5. Kuwaki T, Zhang W. Orexin neurons and emotional stress. *Vitam Horm.* 2012; 89: 135-158.
6. Bisetti A, Cvetkovic V, Serafin M, Bayer L, Machard D, Jones BE, Mühlethaler M. Excitatory action of hypocretin/orexin on neurons of the central medial amygdala. *Neuroscience.* 2006; 142 (4): 999-1004.
7. Colmenares F. *Fundamentos de Psibobiología.* Vol II. Madrid: Editorial Síntesis; 2015.
8. Liezmann C, Klapp B, Peters EM. Stress, atopy and allergie. A reevaluation from a psychoneuroimmunologic perspective. *Dermatoendocrinol.* 2011; 3 (1): 37-40.
9. Rodríguez K. Claves del apego y su relación con la salud mental. *Psicok.* 2018. Tomado el 15 de mayo de 2022 de: <https://www.psicok.es/psicok-blog/2018/4/29/claves-del-apego-y-su-relacin-con-la-salud-mental?rq=apego%20>
10. Groh AM, Narayan AJ, Bakermans-Kranenburg MJ, Roisman GI, Vaughn BE, Fearon RMP, van IJzendoorn MH. Attachment and temperament in the early life course: a meta-analytic review. *Child Dev.* 2017; 88 (3): 770-795.
11. Kaliner M, Shelhamer JH, Davis PB, Smith LJ, Venter JC. Autonomic nervous system abnormalities and allergy. *Ann Intern Med.* 1982; 96 (3): 349-357.
12. Low P. Generalidades sobre el SNA. *Manual Merk.* Versión para profesionales. 2020. Tomado el 15 de mayo de 2022 de: <https://www.merckmanuals.com/es-us/professional/trastornos-neurológicos/sistema-nervioso-autónomo/generalidades-sobre-el-sistema-nervioso-autónomo>
13. Rothbart M. *Becoming who we are. Temperament and personality in development.* New York: The Guilford Press; 2011.
14. Zentner M, Shiner RL. Cincuenta años de progreso en la investigación del temperamento: una síntesis de los principales temas, hallazgos y desafíos y una mirada hacia el futuro. En: Zentner M, Shiner RL (Eds.), *Handbook of temperament.* La prensa de Guilford. 2012, pp. 673-700.
15. Eisenberg N, Hofer C, Vaughan J. Effortful control and its socioemotional consequences. En: Gross JJ. *Handbook of emotion regulation.* New York: Guilford Press. 2007, pp. 287-306.

16. Fogg BJ. Stanford guidelines for web credibility. A research summary from the stanford persuasive technology lab. Stanford University. 2002.
17. Hassel JC, Danner D, Hassel AJ. Psychosomatic or allergic symptoms? High levels for somatization in patients with drug intolerance. *J Dermatol.* 2011; 38 (10): 959-965.
18. Kempuraj D, Selvakumar GP, Thangavel R, Ahmed ME, Zaheer S, Raikwar SP, et al. Mast cell activation in brain injury, stress, and post-traumatic stress disorder and Alzheimer's disease pathogenesis. *Front Neurosci.* 2017; 11: 703.
19. Polloni L, Muraro A. Anxiety and food allergy: a review of the last two decades. *Clin Exp Allergy.* 2020; 50 (4): 420-441. doi: 10.1111/cea.13548.
20. Rubeiz CJ, Ernst MM. Psychosocial Aspects of food allergy: resiliency, challenges and opportunities. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2021; 41 (2): 177-188. doi: 10.1016/j.iac.2021.01.006
21. Manso L, Pineda R, Huertas B, Fernández-Rivas M, Diéguez MC, Cerecedo I, et al. Validation of the spanish version of the food allergy quality of life questionnaire-parent form (S-FAQLQ-PF). *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2017; 27 (6): 363-369. doi: 10.18176/jiaci.0182.
22. Flokstra-de Blok BMJ. Food allergy quality of life questionnaires (FAQLQ). In: Michalos, A.C. (eds) encyclopedia of quality of life and well-being research. Springer, Dordrecht. 2014. Available in: https://doi.org/10.1007/978-94-007-0753-5_3906
23. Greenberg L. Emociones: una guía interna. [6ª edición]. Desclée de Brouwer. 2000.
24. Vilar S. Implicaciones de la pulsión de muerte en psicopatología: la paradoja autodestructividad/supervivencia psíquica. [Tesis Doctoral] Universidad Complutense de Madrid. 2016. Tomado el 15 de mayo de 2022 de: <https://eprints.ucm.es/id/eprint/36050/1/T36901.pdf>
25. Kutter P. El conflicto básico de la psicopatología y sus impresiones terapéuticas. *Revista Portuguesa de Psicopatología.* 2001; 3 (2): 117-133. Tomado el 9 de Mayo de 2022 en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=28730205>
26. Buela CG, Santos RMD, Carretero DH, Cachinero J. Análisis de la interrelación entre alergia y variables psicológicas. *Salud Mental [Internet].* 2002; 25 (5): 23-28. Tomado de Consulta 9 de Mayo de 2022 en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=58252503>
27. Ferrari A, Adami R. Cuerpo, familia e institución. La palabra del cuerpo. Herder. 1996.
28. Gómez F. Guía de tratamiento psicoterapéutico sistémico en trastornos psicopatológicos en niños, adolescente y familias. Hospital Universitario. 12 de octubre. 2012. Tomado el 15 de mayo de 2022 de: file:///Users/hector/Downloads/cuad_s_mental_12_06_-_psicopatologica.pdf
29. Onnis L. Terapia familiar de los trastornos psicopatológicos. Paidós. 1990.
30. Berbesí FDY, García JMM, Segura CAM, Posada Saldarriaga R. Evaluación de la dinámica familiar en familias de niños con diagnóstico de asma. *Revista Colombiana de Psiquiatría [Internet].* 2013; 42 (1): 63-71. Tomado el 9 de Mayo de 2022 en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=80626357009>
31. Campo R. Epistemología y Psicoterapia. *Opción;* 2004; 20 (44): 120-137. Tomado de: <https://www.redalyc.org/pdf/310/31004407.pdf>
32. Benítez MH, De las Cuevas CC, González JLR. Psicoterapia autógena del asma bronquial. *Archivos de Bronconeumología.* 1991; 27 (4): 156-115.

Autoevaluación

1. Señala un mecanismo por el cual el amamantamiento promueve el desarrollo emocional:
 - a) Activa el eje hipotálamo-hipofisario-adrenal
 - b) Síntesis de orexinas
 - c) Regula la conducta de interacción social
 - d) Ninguna de las anteriores
2. ¿Cuáles son las condiciones que precipitan la producción de la inmunoglobulina E (IgE)?
 - a) Vínculo terapéutico e interacción con pares
 - b) Respuesta emocional a un estresor, interacción madre-hijo, contacto con un alérgeno
 - c) Validación y soporte familiar
 - d) Aceptación social.
3. ¿Cuáles son los circuitos cerebrales asociados al dolor y/o incomodidad?
 - a) Corteza cingulada anterior, ínsula anterior, corteza somatosensorial y tálamo
 - b) Sistema frontotemporal
 - c) Sistema nervioso parasimpático
 - d) El estriado ventral, la corteza prefrontal ventromedial y la amígdala
4. ¿Cuáles son los efectos conductuales de la percepción de situaciones emocionalmente estresantes?
 - a) Cambios en la conducta alimenticia, sexual y en la toma de decisiones
 - b) Desarrollo de habilidades motoras y cognitivas
 - c) Regula la conducta de interacción social
 - d) Decremento de la sensación dolorosa y desinhibición
5. Señala dos características de familias psicósomáticas.
 - a) Evitación al conflicto y rigidez
 - b) Perversión y agitación
 - c) Angustia y depresión
 - d) Comunicación y apoyo

Alergia a aditivos alimentarios

Pablo Manuel Mérida Rodríguez

Mensajes clave

- Los aditivos alimentarios son sustancias o compuestos sin valor nutricional que se agregan a diversos alimentos industrializados.
- Pueden actuar como alérgenos y generar reacciones inmunológicas mediadas por IgE y reacciones adversas no mediadas por IgE.
- De las reacciones de hipersensibilidad a los aditivos, 98% es de naturaleza inmunológica no mediada por IgE.
- Sospechar alergia a aditivos cuando hay antecedentes de reacciones adversas a varios alimentos no relacionados, a un alimento preparado comercialmente pero no cuando se prepara en casa, y agravamiento de una enfermedad preexistente sin explicación.
- Se debe proporcionar al paciente el nombre del aditivo identificado como el causante, los términos equivalentes y alimentos que lo puedan contener.

Introducción

Los aditivos alimentarios son sustancias o compuestos sin valor nutricional que se agregan a diversos alimentos industrializados durante su

elaboración, producción, procesamiento, tratamiento, empaquetado, transporte y almacenamiento, que cumplen con diferentes funciones como añadir color, sabor, servir como estabilizadores, espesantes, endulzantes, antioxidantes y antimicrobianos.¹ El uso de los aditivos en los alimentos está justificado cuando: a) mejoran las cualidades de conservación o de estabilidad fisicoquímica del alimento; b) aumentan o mejoran las características sensoriales al consumo; y c) aportan coadyuvantes esenciales para el procesamiento.² Se estima que alrededor de 2,000 a 20,000 diferentes agentes son agregados a los alimentos que se consumen.³ Estos aditivos pueden actuar como alérgenos y generar reacciones inmunológicas mediadas por IgE y reacciones adversas no mediadas por IgE. Dichas reacciones adversas pueden variar desde prurito, eritema, rinitis, urticaria crónica, agudización asmática y anafilaxia.

Prevalencia

A pesar de la gran variedad de aditivos que existen y son consumidos, sólo se ha reportado hipersensibilidad a un grupo pequeño de ellos. El diagnóstico es difícil de realizar debido a la falta de biomarcadores confiables. Existen pocos estudios de prevalencia en el ámbito mundial a pesar del extenso uso que se les da en la industria alimentaria. Se estima que las reacciones adversas a los aditivos alimentarios varían entre 0.01-0.23% en la población general y entre 2 y 7% en pacientes con atopia, pero aún no se ha logrado establecer la frecuencia exacta.⁴ En Inglaterra se reportó una prevalencia de 0.026% después de que se aplicaron 11,000 cuestionarios.⁵ En otro estudio realizado por Rajan JP y colaboradores se determinó que menos de 1% de cien pacientes con urticaria crónica presentó reacciones adversas a aditivos alimentarios al realizarse prueba de reto oral doble ciego, no se encontró diferencia significativa respecto a placebo.⁶ En México no existen reportes de la prevalencia de alergia a estas sustancias.

Clasificación

Existen diversas clasificaciones dependiendo de la regulación de cada país. En México, la legislación a través de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS) refiere que se disponen en once grupos, especificando para cada uno de los aditivos alimentarios o grupos de aditivos las categorías de productos en que se reconoce su uso y su dosis máxima (Tabla 1).⁷

La Unión Europea (UE) cataloga a los aditivos con base en la función del producto terminado y la sustancia específica utilizada, señalada ya sea por su nombre o por la letra E asignándole un número específico. Este modelo se diseñó para que fuese una manera práctica de etiquetar los aditivos autorizados, evitando confusión por los diversos idiomas que conforman la UE (Tabla 2).⁸

En EE. UU. la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, por sus siglas en inglés), organismo encargado de la supervisión de los aditivos alimentarios, ha realizado un listado de sustancias que se utilizan en la producción de alimentos haciendo una distinción entre los aditivos alimentarios y colorantes y las denominadas sustancias generalmente reconocidas como seguras (GRAS, por sus siglas en inglés) no consideradas como aditivos.⁹ Para facilitar su estudio se han propuesto diversas clasificaciones de acuerdo con su uso y su función. En las Tablas 3 y 4 se muestran las propuestas por Wilson y colaboradores.¹⁰

Fisiopatología

Los mecanismos a través de los cuales los aditivos alimentarios generan reacciones adversas siguen siendo imprecisos y se desconocen en su mayoría. Se han sugerido reacciones causales farmacológicas, tóxicas, irritantes, inmunológicas e inclusive psicológicas.¹⁰ En rela-

Tabla 1: Clasificación de los aditivos por la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS).⁷

1. Aditivos con diversas clases funcionales y con una ingestión diaria admisible establecida
2. Aditivos con diversas clases funcionales que pueden ser utilizados de acuerdo con las buenas prácticas de fabricación
3. Colorantes con una ingestión diaria admisible establecida
4. Colorantes que pueden ser utilizados de acuerdo con las buenas prácticas de fabricación
5. Sustancias purificadas para masticar
6. Enzimas
7. Edulcorantes con una ingestión diaria admisible establecida
8. Edulcorantes que pueden ser utilizados de acuerdo con las buenas prácticas de fabricación
9. Aditivos permitidos en fórmulas para lactantes, fórmulas de continuación y fórmulas para necesidades especiales de nutrición
10. Coadyuvantes de elaboración
11. Saborizantes

Tabla 2: Clasificación de los aditivos con base en el referente de la Unión Europea.⁸

Función	Serie
Colorantes	E-100-E-199
Conservadores	E-200-E-299
Antioxidantes y reguladores acidez	E-300-E-399
Estabilizantes	E-400-E-499
Reguladores del pH y agentes antigrumos	E-500-E-599
Potenciadores del sabor	E-600-E-699
Varios	E-900-E-999

ción con las causas inmunológicas, los mecanismos propuestos por diversos autores incluyen hipersensibilidad tipo I, hipersensibilidad tipo IV, estimulación neural directa, inhibición de la ciclooxigenasa (COX) y el bloqueo de las vías de coagulación.¹¹ Clínicamente se ha demostrado la producción de IgE específica para algunas sustancias como carmín, achiote, azafrán y eritritol, mediante pruebas cutáneas, prueba de activación de basófilos, prueba de radioalergoabsorbencia (RAST) e inmunoblot. Estas sustancias poseen proteínas con suficiente peso molecular para inducir una respuesta inmunológica.^{10,12}

En 98% de los casos, las reacciones de hipersensibilidad a los aditivos son de naturaleza inmunológica no mediada por IgE, en estas se deben sospechar mecanismos de intolerancia enzimática, intolerancia por mala absorción, intolerancia farmacológica e incluso intolerancia de causa desconocida.^{13,14}

Características clínicas

Las manifestaciones clínicas relacionadas con la ingesta o el contacto con estos elementos se resumen en la [Tabla 5](#).¹⁵

Tabla 3. Clasificación de aditivos alimentarios por su uso o función.¹⁰

<p>1. Antioxidantes</p> <p> Butilhidroxianisol (BHA), butilhidroxitolueno (BHT)</p> <p> Galato de propilo, tocoferoles</p>
<p>2. Tintes y colorantes (Tabla 4).</p>
<p>3. Emulsionantes</p> <p> Gomas (p. ej., arábica, tragacanto, karaya)</p> <p> Lecitina</p> <p> Propilenglicol</p>
<p>4. Aromatizantes y potenciadores del sabor</p> <p> Glutamato monosódico (MSG)</p> <p> Especias (p. ej., anís, canela, cilantro, comino, hinojo, linaza, jengibre, lúpulo mostaza, nuez moscada, pimiento rojo, pimienta blanca)</p> <p> Artificiales (p. ej., acesulfamo, aspartamo, sacarina, sucralosa, sorbitol)</p> <p> Natural (p. ej., jarabe de maíz, fructosa, glucosa, sacarosa)</p>
<p>5. Conservadores y antimicrobianos</p> <p> Benzoatos, ácido cítrico, nitratos y nitritos, parabenos, salicilatos, ácido sórbico, agentes sulfatadores</p>
<p>6. Estabilizadores</p> <p> Etilendiaminotetraacetato (EDTA), gomas (p. ej., carragenina, guar, otras), ceras</p>

Modificada de: Wilson BH.¹⁰

Antioxidantes

La función de los antioxidantes como aditivos alimentarios es prevenir que los lípidos sufran degradación oxidativa.¹⁶ Esto provoca la preservación de la grasa y disminuye el tiempo de descomposición de los alimentos. Se encuentran, p. ej., en margarina, aceite vegetal, grasa animal, carne, pescado, panadería, productos hechos a base de papas, aderezos para ensaladas, cerveza y cereales entre otros. Los principales antioxidantes que se han estudiado en relación con las reacciones alérgicas, en especial la urticaria crónica, son el hidroxianisol butilado (BHA por sus siglas en inglés) y el hidroxitolueno butilado (BHT por sus siglas en inglés).¹¹

En un trabajo publicado por Goodman y colaboradores se realizó reto alimentario a dos pacientes con urticaria crónica relacionada con antioxidantes y colorantes, previa dieta de eliminación. El reto con BHA y BHT fue positivo, se mostró mejoría con la dieta de eliminación, y exacerbaciones sintomáticas con la ingesta accidental de estos aditivos.¹⁷ En una revisión sistemática donde se incluyeron 74 pacientes con historia de dermatitis de contacto, el galato, otro antioxidante común, se reportó en 64% mediante una prueba de parche positiva y manifestaciones clínicas como edema de labios (5%), posterior a la ingesta de alimentos que lo contienen.¹⁸

Tabla 4: Clasificación de colorantes.¹⁰

Color	Nombre común	Índice de color	No. Código Europeo	FD&C
Azul	Azul brillante	42090	E133	Azul No. 1
	Indigotina, índigo carmín	73015	E132	Azul No. 2
	Azul charol V	42051	E131	
Verde	Clorofila	75810	E140	
	Verde rápido	42053	E143	Verde No. 3
Naranja	Annatto, bixina	75120	E160b	
	Amarillo ocaso	15985	E110	Amarillo No. 6
Rojo	Rojo allura	16035	E129	Rojo No. 40
	Amaranto	16185	E123	Rojo No. 2
	Ácido carmínico	75470	E120	
	Eritrosina	45430	E127	Rojo No. 3
	Ponceau 4R	16255	E124	
Amarillo	Amarillo de quinoleína	47005	E104	
	Amarillo de gardenia	75100	E164	
	Tartrazina	19140	E102	Amarillo No. 5
	Curcumina	75300	E100 I	
	Cúrcuma	75300	E100 II	

Modificada de: Wilson BG et al.¹⁰

Tabla 5: Reacciones alérgicas inducidas por alimentos.¹⁵

	Reacciones mediadas por IgE	Reacciones mixtas IgE e IgE no mediadas	Reacciones no mediadas por IgE
Piel	Urticaria Angioedema Enrojecimiento	Dermatitis atópica	Dermatitis por contacto Dermatitis herpetiforme
Respiratorias	Rinoconjuntivitis alérgica Edema laríngeo Broncoespasmo	Asma	Síndrome de Heiner
Gastrointestinales	Síndrome de alergia oral (SAO) Colitis aguda Vómito Diarrea	Esofagitis eosinofílica Gastroenteritis eosinofílica	Síndrome enterocolitis inducida por proteínas alimentarias Síndrome proctocolitis Síndrome de enteropatía Enfermedad celiaca
Generalizadas	Anafilaxia		

Modificada de: Sampson.¹⁵

Emulsificadores y estabilizadores

Los emulsificadores son elementos que ayudan a mezclar dos sustancias que son poco miscibles en un producto.¹³ El emulsificador más común es la lecitina, extraída de la soya, utilizada en una gran variedad de productos como el pan, mayonesa, yogur, quesos, espuma decorativa en diversos patillos, etcétera. Existen reportes de dermatitis de contacto, asma y urticaria aguda relacionados con la ingesta de este aditivo. Gholmie y su equipo realizaron un estudio en niños con alergia a soya no mediada por IgE, no evidenciando reacción alérgica al consumir alimentos con lecitina de soya en un reto doble ciego placebo controlado.¹⁹⁻²¹

Las gomas son agentes espesantes que incrementan la viscosidad de la mezcla sin cambiar el sabor de la comida. La goma guar se extrae de verduras provenientes de la India (*Cyamopsis tetragonolobus*), se utiliza como estabilizador y emulsificador particularmente de productos como helados, catsup, aderezos para ensaladas, yogurts y productos horneados.^{4,16} En un estudio realizado en Canadá trabajadores con asma ocupacional expuestos a harina, psyllium y goma guar presentaron mejoría después de evitar la exposición a estos agentes por 5.7 años, la reactividad fue confirmada por IgE específica y pruebas cutáneas.²²

Aromatizantes y potenciadores del sabor

Glutamato monosódico (GMS)

Es un aminoácido no esencial que se utiliza como potenciador de sabor.²² El ser humano puede distinguir cuatro sabores primarios: dulce, salado, amargo y ácido. Existe un quinto sabor conocido como umami el cual se ha descrito como el sabor delicioso típico de la comida asiática, que previamente se obtenía de manera natural de algas marinas, actualmente se produce fermentando *Corynebacterium glutamicum*, una bacteria Gram positiva productora de ácido glutámico. Puede producirse también por la fermentación de pulpa de remolacha, caña de azúcar, yuca o maíz.^{13,22}

En la **Tabla 6** se mencionan los diversos nombres con que se conoce el GMS según la FDA.²² En 1968 en una carta a los editores en el *New England Journal of Medicine*, el Dr. Robert Kwow reportó por primera vez el síndrome del restaurante chino, el cual es un conjunto de síntomas en los que se incluyen entumecimiento en la parte posterior del cuello que se irradia a ambos brazos y espalda, debilidad generalizada, diaforesis, cefalea y enrojecimiento.^{4,23}

Existen reportes de exacerbación de asma debidos a la ingesta de GMS, no obstante no se logró establecer en estos la asociación mediante reto oral doble ciego.²⁴ En un estudio multicéntrico que estudió a pacientes que afirmaron tener síntomas relacionados con la ingesta de GMS, se evidenció que 53% fueron positivos a este aditivo en el desafío oral con una dosis de hasta 5 g, con síntomas no persistentes ni graves, inconsistentes y no reproducibles y no se observaron cuando se administró GMS en la comida, 28% reaccionaron a placebo.²⁵

Tabla 6: Etiquetado de alimento con glutamato monosódico (GMS).²²

Glutamato libre	Glutamato vinculado
Glutamato monosódico	HVP (por sus siglas en inglés)
Glutamato monopotásico	MPP (por sus siglas en inglés)
Ácido glutámico	Saborizante natural
Ácido glutámico clorhidrato	Sabor o condimento
Glutamato	Extracto de kombu Extracto de levadura autolizada

HVP = proteínas vegetales hidrolizadas. MPP = fosfato monopotásico.

Modificada de la tabla de Woessner K.²²

Espicias

Son aditivos aromáticos derivados de alimentos vegetales.¹⁶ Se utilizan como potenciadores de sabor de los alimentos. Se pueden clasificar por su gusto, por la parte de la planta de donde se extraen, o por su taxonomía, como se ejemplifica en las **Tablas 7 y 8**.²⁶ No existen muchos reportes de hipersensibilidad a toda la extensa lista de especias. Se realizó un estudio en el que únicamente 2% de 589 adultos estudiados con diagnóstico de alergia alimentaria mostraron reactividad a diferentes especias.²⁷ Se han reportado casos aislados de dermatitis atópica por pimiento verde, paprika y curry.^{28,29} Gracias al diagnóstico molecular se ha objetivado la existencia de la reactividad cruzada entre alérgenos de pólenes y diferentes especias, lo que se traduce clínicamente en patologías como el síndrome polen-alimento debido, p. ej., a la relación entre el determinante antigénico Bet v 1 del abedul y alimentos como el apio, pimiento, pimienta e hinojo, entre otros.^{30,31}

Edulcorantes

Los artificiales actúan como saborizantes con la finalidad de disminuir el contenido calórico de un alimento, entre éstos encon-

tramos al aspartamo, sacarina, sucralosa, acesulfamo potásico y glucósido de esteviol entre otros.¹³ En la **Tabla 9** se enumeran los presentes en el mercado.^{32,33} Son pocas las reacciones adversas

Tabla 7: Clasificación por sabor de especias comunes. ²⁶	
Especias picantes	Especias de sabor suave
Pimienta blanca y negra, mostaza, pimiento rojo	Pimentón
Especias aromáticas	Hierbas y verduras aromáticas
Clavo, comino, semillas de eneldo, semillas de hinojo, nuez moscada, macis, canela	Tomillo, albahaca, laurel, mejorana, chalote, cebolla, ajo

Tabla 8: Clasificación de especias según su origen. ²⁶	
Hojas	Albahaca, hoja de laurel, cebollino, cilantro, hierba de limón, mejorana, menta, orégano, perejil, romero, salvia, ajedrea, estragón, tomillo
Corteza	Canela
Semillas	Cardamomo, cilantro, comino, eneldo, hinojo, trigonella, nuez moscada, mostaza, amapola, sésamo
Flores/brote/pistilo	Clavo, lavanda, azafrán
Frutas/bayas	Pimienta de Jamaica, pimienta negra, pimiento rojo, paprika, vainilla, anís estrellado
Bulbos	Cebolla, ajo, poro
Rizoma/raíz	Rábano picante, jengibre, cúrcuma, wasabi
Arilo	Macis (cobertura de semillas)

Modificada de: Embuscado.²⁶

Tabla 9: Tipos de edulcorantes en el mercado.^{32,33}

Edulcorantes
Aspartamo
Sacarina
Sucralosa
Acesulfamo
Glucósido de esteviol
Eritritol
Xilitol (o azúcar de abedul)

reportadas a estas sustancias y aunque se les atribuyen muchos efectos adversos, pocos han sido demostrados. El aspartamo puede inducir dermatitis por contacto, lo que se atribuye al contenido de su metabolito el formaldehído. Sin embargo, la ingesta diaria de aspartamo debe ser abundante para inducir la acumulación de éste.^{34,35} En un estudio en pacientes con diagnóstico de urticaria crónica en el que se realizaron pruebas de reto doble ciego con aspartamo no se reportaron reacciones.⁶ Por otro lado, se reportó la presencia de urticaria en una paciente de sexo femenino tras el consumo de un alimento endulzado con acesulfamo, confirmando su causalidad con una prueba de reto positiva; de igual manera se describe paciente masculino con eritema generalizado y dermatitis palpebral de causa desconocida, con disminución importante del cuadro al suspender un medicamento que contenía aspartamo como excipiente.³⁶ También podemos encontrar en la literatura reportes de anafilaxia posterior al consumo de productos con xilitol y eritritol.^{37,38}

Colorantes

Un aditivo de color es cualquier tinte, pigmento u otra sustancia añadida a un alimento, medicamento o cosmético.³⁹ Son componentes importantes de muchos productos, haciéndolos atractivos, apetecibles e informativos. El color agregado sirve también como una especie de código que nos permite identificar productos a la vista, como sabores de dulces, dosis de medicamentos y lentes de contacto izquierdos o derechos. Los colorantes se pueden clasificar según su origen en naturales, sintéticos y minerales.¹³ Los colo-

rantes sintéticos se dividen en azoicos (tartrazina, amarillo naranja, ponceau 4R o rojo cochinilla) y no azoicos (eritrosina, amarillo quinoleína e indigotina).⁴⁰ A pesar del uso generalizado de colorantes alimentarios, las reacciones alérgicas relacionadas con estos son muy raras en la población con una prevalencia de 0.14% a alrededor de 2%.⁴¹

Colorantes naturales

El achiote es un colorante naranja-amarillo que se extrae de semillas del árbol tropical *Bixa orellana*.⁴ Se usa en el queso, mantequilla, pollo, cremas para café, helados y bebidas, así como en cosméticos, champús y cremas corporales consideradas naturales o veganas.^{4,42} En un estudio elaborado por Mikkelsen y colaboradores se realizó un reto alimentario con extracto de achiote en 56 pacientes con urticaria crónica, angioedema o ambas, resultando positivo en 26% de los pacientes estudiados.⁴³ Existe un reporte de caso de anafilaxia en un paciente tras la ingesta de achiote corroborado con pruebas cutáneas.^{42,44}

El carmín de cochinilla es un colorante natural rojo que se obtiene a partir del cuerpo seco del insecto *Dactylopius coccu*, ampliamente utilizado como agente colorante para productos sabor fresa, dulces, salsas, derivados de carne y cosméticos, entre otros. Su ingesta ha provocado reacciones graves de anafilaxia, así como exacerbaciones de dermatitis atópica con diagnóstico mediante prueba de parche.⁴⁵⁻⁵⁰ La reacción alérgica a este aditivo puede identificarse por medio de reto alimentario y pruebas cutáneas.¹²

Colorantes sintéticos

La tartrazina (Amarillo No. 5) es el colorante artificial más comúnmente usado en postres, bebidas, golosinas y diferentes tipos de alimentos.^{16,51} Los colorantes azoicos como la tartrazina ingresan al cuerpo por vía oral y pueden ser metabolizados por las enzimas azoreductasas de los microorganismos intestinales para formar aminas aromáticas.⁵² Su ingesta diaria aceptable es de 7.5 mg/kg.

En un metaanálisis Cochrane, se demostró incierto el papel de la tartrazina en la inducción de asma.⁵³ Se ha propuesto también la existencia de reactividad cruzada entre la tartrazina y el ácido acetilsalicílico para exacerbar episodios de broncoespasmo; sin embargo,

los estudios no son concluyentes.⁵³ Se puede concluir que, aunque existen casos esporádicos de reportes de reacciones adversas a tartrazina, en estudios bien diseñados su participación como causante queda inconclusa y por el momento no se podría nombrar como causa importante de reacciones alérgicas.⁵⁴

El azafrán es una especie que se extrae de los estigmas secos de la flor de *Crocus sativus* perteneciente a la familia Iridaceae. Posee un color amarillo oscuro/naranja a rojo oscuro, se utiliza como colorante de sopas, salsas, paella, quesos, pasteles y licores. Se ha demostrado que los extractos de azafrán contienen proteínas transportadoras de lípidos (LTP por sus siglas en inglés), como Cro c 3, con la capacidad de provocar reacciones sistémicas severas y reactividad cruzada con otras LTP. En reportes de anafilaxia posterior a la ingesta de arroz amarillo, se demostró la hipersensibilidad a azafrán por medio de pruebas cutáneas.⁵⁵

Conservadores y antimicrobianos

Sulfitos

Son agentes antimicrobianos utilizados para retrasar el pardeamiento en ciertos alimentos y alargar su vida útil inhibiendo el crecimiento de microorganismos por la fermentación.^{4,16} Pueden estar presentes de manera natural en alimentos, en especial en alimentos fermentados como el vino. Otro de sus usos es en la industria farmacéutica para potenciar los efectos de algunos medicamentos (Tabla 10).⁵⁶

Los sulfitos comprenden dióxido de azufre (SO₂), ácido sulfuroso (H₂SO₃) y diversas sales de sulfitos inorgánicos capaces de liberar SO₂ en sus condiciones de uso como son el metabisulfito de sodio

Tabla 10: Ejemplos de medicamentos que contienen sulfitos.⁵⁶

Epinefrina
Soluciones con isoproterenol
Trimetoprima con sulfametoxazol
Corticosteroides parenterales
Metoclopramida

Modificada de la tabla de Taylor S et al.⁵⁶

y potasio ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$, $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_5$), bisulfito de sodio y potasio (NaHSO_3 , KHSO_3), y sulfito de sodio y potasio (Na_2SO_3 , K_2SO_3).⁵⁶

Algunos de los alimentos que tienen altos niveles de sulfito son frutas deshidratadas, jugo de limón, lima, uva, cebollas en vinagre, pan y mariscos.¹⁶ Los efectos adversos que se han asociado a su ingesta incluyen exacerbaciones de asma, náusea, vómito, diarrea, dolor abdominal, cólicos intestinales, urticaria, rash, angioedema y anafilaxia, aunque con excepción del asma, no se ha podido corroborar completamente su causalidad.^{57,58}

El mecanismo de acción de las reacciones provocadas por sulfitos no está bien descrito, se cree que la inhalación de dióxido de azufre generado en el estómago posterior a la ingesta de alimentos o medicamentos que los contengan puede causar sintomatología.⁵⁸ Asimismo, se ha demostrado que existe un mecanismo de hipersensibilidad tipo I mediado por IgE. Yang y su equipo reportaron que, de 53 pacientes con diferentes síntomas tras la ingesta de alimentos o bebidas alcohólicas, 9.4% presentaron pruebas cutáneas positivas a sulfitos.^{59,60} Otros estudios de investigación han demostrado que el bisulfito de sodio usado como agente conservador en broncodilatadores o administrado por vía oral o intravenosa puede producir broncoconstricción, lo que nos lleva a la conclusión que no sólo es importante el agente, sino la vía de administración para su capacidad de producir una reacción adversa.⁶⁰⁻⁶²

Benzoatos

El ácido benzoico y el benzoato de sodio se utilizan ampliamente como agentes conservadores antimicrobianos en alimentos.⁶³ Se encuentran presentes en bebidas gasificadas y alcohólicas, jugos, quesos, gomas de mascar, productos lácteos congelados, sustitutos de azúcar y quesos.^{16,63} En forma natural en alimentos como ciruela pasa, canela, clavo y bayas como ácidos libres, sales libres, ésteres o amidas. Los benzoatos que han sido aprobados por la FDA para su utilización como aditivos alimentarios reconocidos como seguros se enumeran en la [Tabla 11](#).⁶³

Existen reportes de prurito generalizado al consumo de los benzoatos, y al menos uno de anafilaxia al consumir mostaza y queso.^{64,65} En un estudio realizado por Pacor y su grupo 8.8% de 226 pacientes con rinitis no alérgica con síntomas objetivos y subjetivos mostraron mejoría al eliminar estos aditivos de su dieta, por lo que se sugieren como disparadores o agravantes de rinitis crónica.⁶⁶

Tabla 11: Benzoatos aprobados por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, por sus siglas en inglés).

Benzoatos	Ejemplos de uso
Ácido Benzoico	Mermeladas, bebidas gasificadas, repostería
Benzoato de Sodio	Concentrados de bebidas, dulces, margarina
Propil parahidroxibenzoato	Jugos, pastelería, vinos, mayonesa, catsup

Diagnóstico

El diagnóstico de alergia a los diferentes aditivos alimentarios debe iniciar con una detallada historia clínica. La sospecha debe dirigirse a éstos cuando hay antecedentes de reacciones adversas a varios alimentos no relacionados, reacciones adversas a un alimento preparado comercialmente pero no cuando se prepara en casa, y agravamiento de una enfermedad preexistente, como la dermatitis atópica, sin explicación.⁶⁷ Aun así, el diagnóstico preciso únicamente con la anamnesis es muy complicado, por lo que se recomienda descartar alérgenos comunes y buscar alérgenos ocultos dentro de la comida.

Un alérgeno se puede definir como oculto cuando no se reconoce o no se declara en la etiqueta de un producto que se considera seguro, esta omisión no siempre es intencional. Existen diversas formas en las que los alérgenos se enmascaran en los alimentos, p. ej., términos poco comunes o información engañosa en las etiquetas, contaminación, descuido, cambio deliberado en los ingredientes, entre otros.⁶⁸ En un estudio realizado por Añíbarro y colaboradores en 436 pacientes con diagnóstico de alergia alimentaria que presentaron 530 reacciones alérgicas, 22.4% se debió a alérgenos ocultos.⁶⁸

La gran mayoría de las reacciones adversas a estos elementos son por mecanismos no mediados por IgE, por lo que los estudios de hipersensibilidad inmediata como las pruebas cutáneas o la IgE específica, tienen una utilidad limitada.¹³ Por otro lado existen publicaciones donde se ha demostrado la hipersensibilidad a aditivos

alimentarios, como achiote, azafrán, rojo carmín, manitol y gomas vegetales, por medio de la determinación de IgE; sin embargo, la mayor parte de estas pruebas resultaron inconsistentes.⁴

En pacientes que presentan reacciones cutáneas como dermatitis atópica o de contacto, se ha demostrado que la prueba del parche puede ser de mucha utilidad diagnóstica en el caso de reacciones a colorantes, sulfitos, glutamato monosódico, conservadores.^{13,50} Debido a los altos costos y la dificultad de tener insumos en gran parte de las áreas clínicas, este método es poco utilizado en nuestro medio.

El estándar de oro para el diagnóstico de la alergia alimentaria, incluyendo a los aditivos, sigue siendo la prueba de provocación oral doble ciego controlada con placebo.⁶⁹ Para realizar este procedimiento se debe de priorizar la seguridad del paciente, pues es una prueba que puede desencadenar reacciones potencialmente graves como la anafilaxia, por lo que se debe tener personal capacitado para su realización, instalaciones adecuadas, área de enfermería, área de preparación de alimentos, instrumentos y medicamento para manejo de urgencias.⁷⁰ Se deben de seguir los protocolos presentes en las guías internacionales, en la **Tabla 12** se encuentran ejemplos de dosificación y administración de aditivos alimentarios para el reto oral.^{71,72} Actualmente esta prueba solo se realiza en centros especializados con fines de estudio por su alto costo y grado de dificultad de mantener una unidad médica capacitada (**Figura 1**).

Manejo

Una vez identificada la sustancia responsable de la sintomatología la única manera para evitar reacciones adversas es eliminando de la dieta los alimentos que lo contengan, tarea que no es fácil. Se le debe proporcionar al paciente una hoja informativa con el nombre del aditivo identificado como el causante, así como todos los demás términos como se pueda encontrar en las diferentes clasificaciones y alimentos que lo puedan contener. Esta indicación es para ayudar al paciente a identificar en las etiquetas el listado de ingredientes y evitar una ingesta accidental. Aun así, no se está exento de esta posibilidad por lo que el paciente y su núcleo deben estar preparados para atender una reacción alérgica aguda.⁷²

Se debe atender y controlar la patología de base, p. ej., dermatitis atópica, asma o rinitis alérgica. En pacientes que han experimentado

reacciones alérgicas severas se puede recomendar la ingesta de alimentos preparados en casa de manera estricta. No existen estudios que demuestren la utilidad de la inmunoterapia a pólenes en pacientes con alergia a aditivos por posible reacción cruzada, y solamente está justificada en individuos que presentan sintomatología respiratoria concomitante.³⁰

Tabla 12: Administración propuesta para aditivos alimentarios en la prueba de provocación oral.

Aditivo	Sustancia utilizada en la prueba de provocación	Placebo sugerido	Vehículo	Dosis	Intervalo de tiempo
Sulfitos	Metabisulfito de potasio	Sacarosa en polvo	Cápsulas	1, 5, 25, 50, 100 y 200 mg	20-30 minutos
Glutamato monosódico	Polvo de glutamato monosódico	Lactosa, celulosa microcristalina, bebida cítrica	Cápsulas o bebida cítrica	200, 400, 800, 1,600 mg	20-30 minutos
Tartrazina	Polvo de tartrazina	Lactosa	Cápsulas opacas	Placebo, tartrazina 25, 50 mg	3 horas
Aspartamo	Aspartamo	Lactosa, celulosa microcristalina	Cápsulas	100, 200, 400, 800 mg	3 horas
Otros	Benzoato de sodio, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, parabenos, nitratos y nitritos	Lactosa, otro aditivo puede servir de placebo	Cápsulas sin colorante o cápsulas opacas	1, 25, 50, 100 y 200 mg	20-30 minutos

Modificada de: Nowak-Wegzyn et al.⁷¹

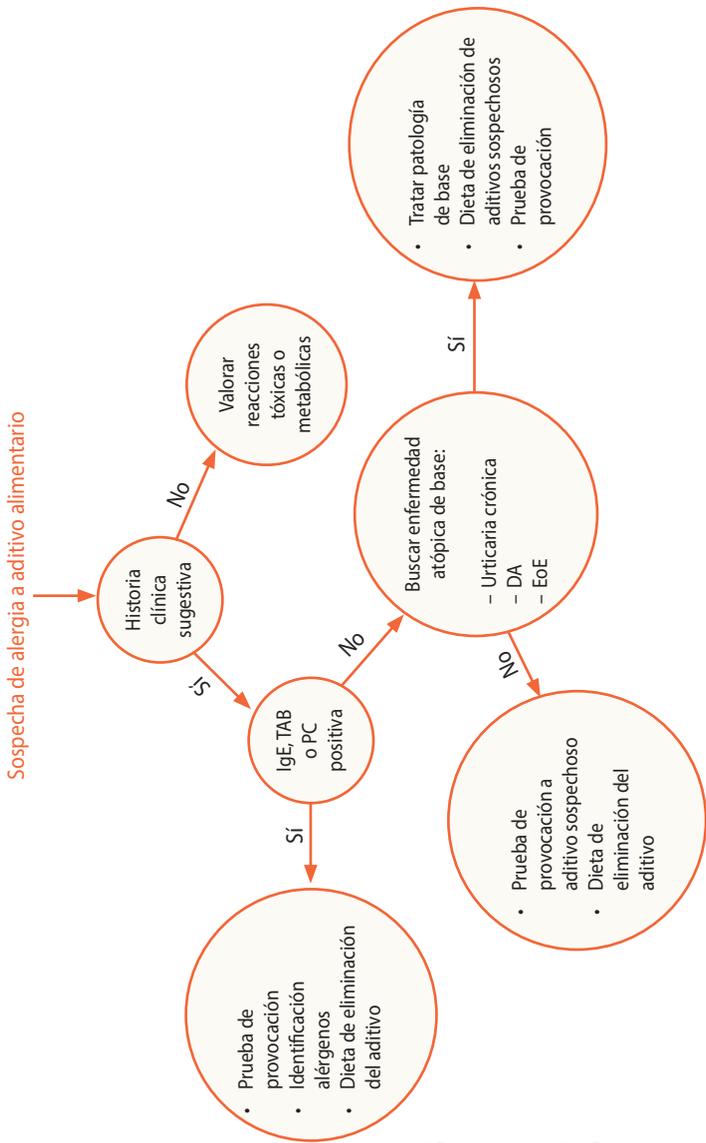


Figura 1: Algoritmo diagnóstico.

IgE = inmunoglobulina E alérgeno-específica. TAB = test de activación de basófilos. PC = prueba cutánea. DA = dermatitis atópica. EoE = esofagitis eosinofílica.

Modificada de: Velázquez-Sámano et al.¹³

Conclusión

Todas las alergias alimentarias, incluyendo a los aditivos, constituyen un problema psicológico, social y potencialmente grave para los pacientes. Durante el abordaje no se debe perder el objetivo primordial que es identificar al agente causal y procurar la calidad de vida del paciente. El abordaje debe ir de la mano con las necesidades y costumbres. Para poder identificar la alergia a aditivos alimentarios es sumamente importante que el médico tratante sepa identificarlos, desde su nombre, hasta su preparación, localización y clasificación. Debemos apoyarnos con las diferentes agencias reguladoras de alimentos como la FDA, la Clasificación de UE y la COFEPRIS, entre otras, pues con la importación de productos de todo el mundo, la nomenclatura varía. Otro elemento importante para la identificación de una reacción adversa por aditivos es sospecharla, haciendo uso de una detallada historia clínica. Se puede sugerir inclusive llevar diarios de alimentación a los pacientes mientras se encuentran en estudio para facilitar la búsqueda. Ya encontrado el agente causal, la base de todo el manejo debe ser mejorar la calidad de vida del paciente, formular un plan tanto para aliviar síntomas presentes como evitarlos por ingestas futuras. Sólo informando al paciente y haciéndolo parte de su manejo se puede llegar a esta meta.

Bibliografía

1. Bush R, Montalbano M. Chapter 27: Asthma and food additives. In: Metcalfe DD, Sampson HA, Simon RA, Lack G, editors. Food allergy: adverse reaction to foods and food additives. 5th edition, EE.UU. John Wiley & Sons: 2014.
2. Suarez-Diéguez T, González-Escalante EY, Reséndiz-Martínez Y, Sánchez-Martínez DS. La importancia de los aditivos alimentarios en los alimentos industrializados. Available in: <https://doi.org/10.29057/icsa.v2i4.752>
3. Collins-Williams C. Intolerance to additives. *Ann Allergy*. 1983; 51(2Pt.2): 315-316.
4. Randhawa S, Bahna SL. Hypersensitivity reactions to food additives. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2009; 9(3): 278-283.
5. Young E, Patel S, Stoneham M, et al. The prevalence of reaction to food additives in a survey population. *J R Coll Physicians Lond*. 1987; 21: 241-247.
6. Rajan JP, Simon RA, Bosso JV. Prevalence of sensitivity to food and drug additives in patients with chronic idiopathic urticarial. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2014; 2: 168-171.
7. Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios de la Secretaría de Salud (COFEPRIS). ACUERDO por el que se determinan los aditivos y coadyuvantes en alimentos, bebidas y suplementos alimenticios, su uso y disposiciones sanitarias. Diario Oficial de la Federación de los Estados Unidos Mexicanos, 16 de Julio del 2012.

8. The European Food Information Council (EUFIC) [Updated 08/21/2013, accessed August 12, 2013]. Available in: <http://www.eufic.org>
9. Food and Drug Administration. Substances added to food (formerly EAFUS). Available in: <https://www.fda.gov/food/ingredientpackinglabeling/foodadditivesingredients/ucm115326.htm>
10. Wilson BG, Bahna SL. Adverse reactions to food additives. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2005; 95: 499-507.
11. Bosso J, Robertson D. Chapter 28: urticaria, angioedema, and anaphylaxis provoked by food additives. In: Metcalfe DD, Sampson HA, Simon RA, Lack G, editors. *Food allergy: adverse reaction to foods and food additives.* 5th edition. EE.UU. John Wiley & Sons: 2014.
12. Chung K, Baker JR Jr, Baldwin JL, Chou A. Identification of carmine allergens among three carmine allergy patients. *Allergy.* 2001; 56(1): 73-77.
13. Velázquez-Sámano G. Reacciones de hipersensibilidad a aditivos alimentarios. *Rev Alerg Mex.* 2019; 66(3): 329-339. doi: 10.29262/ram.v66i3.613.
14. Hayden H, Mueller U, Bartholomaeus A. Review of intolerance reactions to food and food additives. *Int Food Risk Anal J.* 2011; 1(2): 23-32.
15. Sampson HA. *Food Allergy: a winding road to the present.* *Pediatr Allergy Immunol.* 2014; 25: 25-26.
16. Valluzzi RL, Fierro V, Arasi S, et al. Allergy to food additives. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2019; 19(3): 256-262.
17. Goodman DL, McDonnell JT, Nelson HS. Chronic urticaria exacerbated by the antioxidant food preservatives, butylate hydroxyanisole (BHA) and butylated hydroxytoluene (BHT). *J Allergy Clin Immunol.* 1990; 86: 570-575.
18. Holcomb ZE, Van Noord MG, Atwater AR. Gallate contact dermatitis: product update and systematic review. *Dermatitis.* 2017; 28: 115-127.
19. Gholmie Y, Lozinsky AC, Godwin H, et al. Tolerance of soya lecithin in children with non-immunoglobulin E-mediated soya allergy: a randomised, double-blind, cross-over trial. *J Hum Nutr Diet.* 2020; 33(2): 232-240. Available in: <https://doi.org/10.1111/jhn.12708>
20. Le Coz CJ, Leclere JM, Arnoult E, Raison-Peyron N. Allergic contact dermatitis from shellac in mascara. *Contact Dermatitis.* 2002; 46(3): 149-152. doi: 10.1034/j.1600-0536-2002-460304-x.
21. Beliveau S, Gaudreault P. Type I hypersensitivity in an asthmatic child allergic to peanuts: was soy lecithin to blame? *J Cutan Med Surg.* 2008; 12(1): 27-30.
22. Woessner K. Chapter 30: Monosodium glutamate. In: Metcalfe DD, Sampson HA, Simon RA, Lack G, editors. *Food allergy: adverse reaction to foods and food additives.* 5th edition. EE.UU. John Wiley & Sons: 2014.
23. Kwok R. Chinese restaurant syndrome. *N Eng J Med.* 1968; 278: 796.
24. Woods R, Weiner J, Thien F, et al. The effects of monosodium glutamate in adults with asthma who perceive themselves to be monosodium glutamate intolerant. *J Allergy Clin Immunol.* 1998; 101: 762-771.
25. Geha RS, Beiser A, Ren C, et al. Review of alleged reactions to monosodium glutamate and outcome of a multicenter double-blind placebo-controlled study. *J Nutr.* 2000; 130: 1058-1062.
26. Embuscado M. Spices and herbs: natural sources of antioxidants – a mini review *Journal of Functional Foods.* 2015; 18(Part B): 811-819. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.jff.2015.03.005>
27. Moneret-Vautrin DA, Morisset M, Lemerdy Ph, Croizier A, Kanny G. Food allergy and IgE sensitization caused by spices: CICBAA data (based on 589 cases of food allergy). *Allerg Immunol (Paris).* 2002; 34(4): 135-140.

28. Kothari R, Kishore K, Sandhu S, et al. Systemic contact dermatitis to spices: Report of a rare case. *Contact Dermatitis*. 2022; 86(4): 323-325. doi: 10.1111/cod.14031.
29. Hafner J, Riess CE, Wüthrich B. Protein contact dermatitis from paprika and curry in a cook. *Contact Dermatitis*. 1992; 1992(26): 51-52.
30. Werfel T, Asero R, Ballmer-Weber BK, et al. Position paper of the EAACI: food allergy due to immunological cross-reactions with common inhalant allergens. *Allergy*. 2015; 70: 1079-1090.
31. Alessandri C, Ferrara R, Livia M, et al. Molecular approach to a patient's tailored diagnosis of the oral allergy syndrome. *Clinical and Translational Allergy*. 2020; v10, Article number: 2020; 22.
32. Urban J, Carakostas MC, Taylor S. Steviol glycoside safety: are highly purified steviol glycoside sweeteners food allergens? *Food and Chemical Toxicology*. 2015; 75: 71-78. doi:doi.org/10.1016/j.fct.2014.11.011.
33. Stevenson DD, Simon RA, Lumbry WR, et al. Adverse reaction to tartrazine. *J Allergy Clin Immunol*. 1986; 78: 182-191.
34. Czarnecka Z, Pilarz A, Rogut A, et al. Aspartamo-true or false? narrative review of safety analysis of general use in products. *Nutrients*. 2021; 13(6): 1957. doi: 10.3390/nu13061957.
35. Aquino M, Rosner G. Systemic contact dermatitis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2019; 56(1): 9-18. doi: 10.1007/s12016-018-8686-z.
36. Katsue H, Higashi Y, Baba N, et al. Allergic reaction caused by acesulfame potassium in foods. *Contact Dermatitis*. 2014; 71(4): 251-252. doi: 10.1111/cod.12252.
37. Okamoto K, Kagami M, Kawai M, et al. Anaphylaxis to xylitol diagnosed by skin prick test and basophil activation test. *Allergol Int*. 2019; 68(1): 130-131.
38. Kim S, Yoo W, Park H-K. The first case of erythritol-induced anaphylaxis in Korea. *J Korean Med Sci* 2022; 37(10): e83. doi: 10.3346/jkms.2022.37. e83.
39. Barrows JN, Lipman AL, Bailey CJ. *Color Additives History Food Safety Magazine* 2003.
40. Gultekin F, Duygu K. Allergic and Immunologic reactions to food additives *Clinic Rev Allerg Immunol*. 2013; 45: 6-29. doi: 10.1007/s12016-012-8300-8.
41. Sadowska B, Sztormowka M, Chelminska M. Annatto hypersensitivity after oral ingestion confirmed by placebo-controlled oral challenge. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2021; 127(4): 510-511. doi: 10.1016/j.anaai.2021.07.019.
42. Mikkelsen H, Larsen JC, Tarding F. Hypersensitivity reactions to food colours with special reference to the natural color annatto extract (butter colour). *Arch toxicol*. 1978; Suppl (1) 141-143.
43. Nish WA, Whisman BA, Goetz DW, Ramirez DA. Anaphylaxis to annatto dye: a case report. *Ann Allergy* 1991; 66: 129-131.
44. Ebo DG, Ingelbrecht S, Bridts CH, Stevens WJ. Allergy for cheese: evidence for an IgE-mediated reaction from the natural dye annatto. *Allergy*. 2009; 64(10): 1558-1560.
45. Kagi MK, Wuthrich B, Johansson SG. Campari-Orange anaphylaxis due to carmine allergy. *Lancet*. 1994; 344: 60-61.
46. Beaudouine E, Kanny G, Lambert H, Fremont S. Food anaphylaxis following ingestion of carmine. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1995; 74: 427-430.
47. Wuthrich B, Kagi MK, Stucker W. Anaphylaxis reactions to ingested carmine (E120). *Allergy*. 1997; 52: 1133-1137.
48. Baldiwin J, Choua H, Solomon WR. Popsicle-induced anaphylaxis due to carmine dye allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1997; 79: 415-419.

49. De Pasquale T, Buonomo A, Illuminati I. Recurrent anaphylaxis: a case of IgE-mediated allergy to carmine red (E120). *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2015; 25(6): 440-441
50. Catli G, Bostanci I, Ozmen S, et al. Is patch testing with food additives useful in children with atopic eczema? *Pediatr Dermatol.* 2015; 32(5): 684-689. doi: 10.1111/pde.12588.
51. Ameer FZ, Mehedi N, Soler Rivas C, et al. Effect of tartrazine on digestive enzymatic activities: in vivo and in vitro studies *Toxicol Res.* 2019; 36(2): 159-166. doi: 10.1007/s43188-019-00023-3.
52. Stevenson DD. Chapter 31: Tartrazine, azo and non-azo dyes. In: Metcalfe DD, Sampson HA, Simon RA, Lack G, editors. *Food allergy: adverse reaction to foods and food additives.* 5th edition, EE.UU. John Wiley & Sons: 2014.
53. Ram FS, Ardern KD. Tartrazine exclusion for allergic asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001; 2001(4): CD000460.
54. Wuthrich B, Schmid-Grendelmeyer P, Lundberg M, Anaphylaxis to saffron Allergy. 1997; 52(4): 476-477. doi: 10.1111/j.1398-9995.1997.tb01034.x.
55. Gomez-Gomez L, Feobrito F, Rubio-Moraga A, et al. Involvement of lipid transfer proteins in saffron hypersensitivity: molecular cloning of the potential allergens. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2010; 20(5): 407-412.
56. Taylor S, Bush R, Nordlee J. Chapter 29: Sulfites. In: Metcalfe DD, Sampson HA, Simon RA, Lack G, editors. *Food allergy: adverse reaction to foods and food additives.* 5th edition. EE.UU. John Wiley & Sons: 2014.
57. Bahna SL, Burkhardt JH. The dilemma of allergy to food additives. *Allergy Asthma Proc.* 2018; 39: 3-8. doi: 10.2500/aap.2018.39.4092.
58. Yang WH, Purchase EC, Rivington RN, et al. Positive skin test and Prausnitz-Kustner reactions in metabisulfite-sensitive subjects. *J Clin Allergy Immunol.* 1986; 78: 44
59. Werth GR. Inhaled metabisulfite sensitivity. *J Allergy Clin Immunol.* 1982; 70: 143.
60. Koepke JW, Christopher KL et al. Dose-dependent bronchospasm from sulfites in isoetharine. *JAMA.* 1984; 251(22): 2982-2983.
61. Koepke JM, Staudenmayer H. Inhaled metabisulfite sensitivity. *Ann Allergy.* 1985; 54(3): 213-215.
62. Baker G.J. Collet P, Allet DH, Bronchospasm induced by metabisulphite containing foods and drugs. *Med J Aust.* 1981; 2: 614-617.
63. Pongonis R, Fahrenholz Chapter 33: Adverse reactions to benzoates and parabens. In: Metcalfe DD, Sampson HA, Simon RA, Lack G, editors. *Food allergy: adverse reaction to foods and food additives.* 2014 5th edition. EE.UU. John Wiley & Sons.
64. Asero R. Sodium benzoate-induced pruritus. *Allergy.* 2006; 61(10): 1240-1241. doi: 10.1111/j.1398-9995.2006.01154.x.
65. Milchis A, Vandermoten G, Duchateau J. Anaphylaxis with sodium benzoate. *Lancet.* 1991; 337(8754): 1424-1425. doi: 10.1016/0140-6736(91)93119-t.
66. Pacor M, Di Lorenzo G, Martinelli N, Mansueto P, Rini GB, Corrocher R. Monosodium benzoate hypersensitivity in subjects with persistent rhinitis. *Allergy* 2004; 59(2): 192-197. doi: 10.1046/j.1398-9995.2003.00380.x.
67. Andreozzi L, Giannetti A, Cipriani F, et al. Hypersensitivity reactions to food and drug additives: problem or myth? *Acta Biomed.* 2019; 90(3-5): 80-90. doi: 10.23750/abm.v90i3-5.8168.
68. Añíbarro B, Seoane FJ, Múgica MV. Involvement of hidden allergens in food allergic reactions. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2007; 17(3): 168-172.

69. Worm M, Reese I, Ballmer-Weber B, et al Update of the S2k guideline on the management of IgE-mediated food allergies. *Allergol Select.* 2021; 5: 195-243.
70. Morin-Marciel, BM, Mérida Rodríguez P, Medina Hernández A. Capítulo 31: Alergia alimentaria. En: Lozano J, Del Rio B, Sacre J, Ortega JA editores. *Alergia, Asma e Inmunología clínica en pediatría: 2da edición.* México Nieto Editores COMPEDIA 2019.
71. Nowak-Wegrzyn A, Assa'ad AH, Bahna SL, et al. Adverse reactions to food committee of American Academy Of Allergy, asthma & immunology. Work Group report: oral food challenge testing. *J Allergy Clin Immunol.* 2009; 123(Suppl): 2365-S383.
72. Sampson HA, Aceves S, Bock BA, et al. Food Allergy: a practice parameter update-2014. *J Allergy Clin Immunol.* 2014; 134: 1016.e43-1025.e43.

Autoevaluación

1. El aspartamo puede inducir dermatitis por contacto debido a su contenido de:
 - a) Formaldehído.
 - b) Acesulfamo potásico
 - c) Glucósido de esteviol
 - d) Eritrosina
2. Es el colorante azoico más comúnmente usado en postres, bebidas y golosinas.
 - a) Achiote
 - b) Carmín
 - c) Tartrazina
 - d) Eritrosina
3. Son agentes antimicrobianos utilizados para retrasar el pardeamiento en ciertos alimentos y alargar su vida útil:
 - a) Benzoatos
 - b) Gomas
 - c) Emulsificadores
 - d) Sulfitos
4. ¿Cuál de los siguientes aditivos es causante del síndrome del restaurante chino?
 - a) Xilitol
 - b) Ácido benzoico
 - c) Cúrcuma
 - d) Glutamato monosódico
5. Agentes espesantes que incrementan la viscosidad de la mezcla sin cambiar el sabor de la comida:
 - a) Emulsificadores
 - b) Gomas
 - c) Aromatizante
 - d) Edulcorante

www.medigraphic.org.mx

Enfermedad celíaca

Ileana María Madrigal Beas,
Claudia Elizabeth Jiménez Carrillo,
Christian Jaramillo Buendía, Elizabeth Hernández Chávez

Mensajes clave

- La enfermedad celíaca (EC) es una enfermedad autoinmune desencadenada por la ingesta de gluten y proteínas relacionadas, que afectan a personas con susceptibilidad genética.
- La prevalencia de EC en México se estima entre 0.5-0.7% asociada principalmente a un genotipo HLA predominantemente DQ8.
- La positividad de anti-tTG IgA y anti-EMA apoya el diagnóstico de EC.
- El análisis de antígenos de histocompatibilidad DQ2/DQ8 es útil para descartar EC en situaciones especiales, como atrofia de vellosidades con serología negativa.

Introducción

La enfermedad celíaca (EC) también conocida como enteropatía no alérgica sensible al gluten es considerada una enfermedad autoinmune multisistémica caracterizada por inflamación crónica afectando primariamente al intestino delgado en individuos genéticamente predispuestos.¹⁻³

En aquéllos genéticamente susceptibles, la exposición al gluten es una condición necesaria para inducir la EC. El gluten es un tipo de proteína que existe principalmente en el trigo, la cebada y el centeno, representa entre 80 a 85% de la proteína total en el trigo.⁴ Es una mezcla de cientos de proteínas compuestas por monómeros, oligómeros y polímeros, principalmente gliadina y glutenina.^{4,5} Además se encuentran enriquecidos con prolaminas.

La gliadina es considerada el principal estimulante antigénico en los pacientes con susceptibilidad genética a desarrollar EC.⁴ La hidrólisis incompleta de la gliadina, por la deficiencia natural de proteasas en el intestino, es capaz de estimular una respuesta inmune, afectando la mucosa intestinal.⁴

En los individuos afectados se produce una reacción inmune adaptativa que se favorece por la formación de anticuerpos tipo IgA e IgG contra la enzima tisular transglutaminasa (TTG), gliadina, endomisio y péptidos gliadina deaminados.^{3,5}

Es la única enfermedad autoinmune desencadenada por la ingesta de gluten en la dieta, con mejoría de los síntomas una vez retirado de la alimentación, en la mayoría de los pacientes.⁶ afecta más a mujeres y se asocia con el complejo mayor de histocompatibilidad (HLA) con comorbilidad con otras enfermedades autoinmunes: enfermedad tiroidea (Graves y Hashimoto) y diabetes mellitus tipo I (DM I).⁶

Epidemiología

En la actualidad, se observa un incremento de 1% anual de personas afectadas en el mundo,³ reportándose casos en Europa, norte de África, Oriente Medio, India y norte de China, mostrando una prevalencia de 1:70 a 1:300 en la mayoría de ellos.^{7,8} En Estados Unidos se considera 1% de la población, más predominante en la raza blanca que en afroamericanos y latinos; con diferentes manifestaciones clínicas.^{3,6} La enfermedad celíaca puede ocurrir a cualquier edad. Aunque gran parte de los estudios muestran que la mayoría de los pacientes la desarrolla antes de los 10 años. La incidencia de la enfermedad celíaca es mayor en mujeres que en varones 2:1 (17 vs 7.8/100,000).⁶ Se consideran dos picos: en los primeros dos años de vida y en la tercera década de la vida.⁹

La prevalencia de EC en México se estima entre 0.5-0.7%, con 800,000 a 1'000,000 de personas afectadas.¹ En población mexicana se ha calculado una seroprevalencia de anticuerpos anti-tTG y anti-endomisio (EMA) de 0.59% (0.27-1.29%), asociadas principalmente

a un genotipo HLA predominantemente DQ8. Estas observaciones indican que la prevalencia y susceptibilidad genética de la población mestiza es similar a la mundial.¹ Se ha determinado que 6% de los pacientes adultos con diabetes mellitus tipo I (DM I), 9% de los niños con DM I, 3.5% de las mujeres con infertilidad, 3% de los diagnosticados con síndrome de colon irritable e incluso 23% de los niños con síndrome de Williams Beuren padecen EC.^{1,4}

Aunque la enfermedad celíaca tiene un componente genético importante, la concordancia en gemelos homocigotos es de 50%, observándose una influencia importante del factor ambiental.^{3,9} La susceptibilidad genética está conferida por los alelos de histocompatibilidad HLA-DQ2 con el heterodímero típico DQA₁*0501/DQB₁*201 presente en el 95% de los casos y el HLA-DQ8 con el heterodímero HLA-DQB₁*0302 en el restante 5%.¹ Se ha observado hasta 40% de la población con los alelos mencionados sin afectación de la enfermedad.³

Hoy en día, hay estudios en los que se consideran las modificaciones epigenéticas, influidas por el medio ambiente en diferentes enfermedades autoinmunes, entre ellas la EC,⁹ ya que factores epigenéticos pueden modular la expresión de genes, aumentando o disminuyendo su expresión. Observándose alteraciones en los receptores toll (TLR) 7 y 8 en los niños con EC menores de siete años, mientras en los adultos alteraciones en la IL-2, IL-15 y 21, con mayor daño intestinal.⁹

Considerándose factores ambientales implicados como: las infecciones gastrointestinales por rotavirus en niños y *Campylobacter* en adultos, así como el uso de antibióticos e ingesta de inhibidores de la bomba de protones.^{3,6}

Un metaanálisis mostró que la introducción tardía del gluten (> 6 meses) incrementa el riesgo del desarrollo de enfermedad celíaca.³ Por ello la Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica recomienda introducir el gluten entre los cuatro y 12 meses de edad.^{2,6} Otros estudios han relacionado la ingesta de grandes cantidades de gluten y alteraciones en el microbioma como el aumento de Gram negativos a nivel del duodeno.³

Existen factores de riesgo para el desarrollo de EC:

Familiares con EC en primero y segundo grado. Diabetes mellitus tipo I, tiroiditis autoinmune, síndrome de Down, Williams y Turner, artritis idiopática juvenil, anemia por deficiencia de hierro sin causa aparente, enfermedades hepáticas autoinmunes, deficien-

cia selectiva de IgA, osteopenia y osteoporosis causa inexplicable, hem siderosis pulmonar, migraña, ataxia, neuropatía, psoriasis, talla baja descartando alguna causa, dermatitis herpetiforme y psoriasis, hipoplasia del esmalte dental e infertilidad primaria.^{1,10}

Fisiopatología

En la enfermedad celíaca, las células T CD4 específicas para el antígeno del gluten en pacientes que tienen un fenotipo estrecho pueden impulsar las respuestas inmunes patógenas de otras enfermedades autoinmunes y persistir durante décadas.

Las células T CD4 que conducen a la enfermedad pueden silenciarse mediante mecanismos de desviación o eliminación inmune, mediante la muerte celular inducida por reactivación o mediante el uso de anticuerpos dirigidos a marcadores fenotípicos característicos, incluidos los marcadores de activación. Además, las células T CD4 que conducen a la enfermedad pueden controlarse mediante agonistas de la inhibición del punto de control o antagonistas de la estimulación del punto de control, así como interfiriendo con la orientación a tejido específico o inflamado.¹⁰⁻¹²

En consecuencia, las células T CD4 específicas de la enfermedad forman una cicatriz inmunológica en la EC y probablemente en otros trastornos autoinmunes.^{10,11}

La principal proteína antígeno que causa la EC es la gliadina, que contiene glutaminas y prolaminas, y no pueden ser digeridas por las enzimas digestivas y la peptidasa del borde en cepillo.^{5,12} Los péptidos ricos en prolaminas están protegidos de la proteólisis por enzimas de membrana de borde de cepillo gástrico, pancreático e intestinal, por lo que tienen la oportunidad de acumularse en altas concentraciones en el intestino delgado.

Además de los hallazgos biológicos, bacterias y enzimas pueden conducir a estrategias novedosas y efectivas para desintoxicar los péptidos de gluten que llegan al intestino delgado proximal. Parte del gluten es hidrolizado por proteasas microbianas orales en la cavidad oral, reduciendo así su inmunotoxicidad.¹²

La mayor parte del gluten es hidrolizado por la pepsina en péptidos de alto peso molecular en el estómago. Los péptidos que entran en el intestino delgado desde el estómago no se degradan fácilmente debido a su rica prolina. Permanecen en el intestino durante mucho tiempo y aumentan la probabilidad de desencadenar una respuesta inmune.^{5,11}

Un gran número de péptidos poliméricos inmunogénicos reunidos en la luz intestinal, incluidos principalmente péptidos inmunodominantes (como el péptido P57-P89 y el péptido 33 en α -gliadina) y péptidos dominantes no inmunes (como P31~P43), desencadenan la respuesta inmune adaptativa mediada por las células CD4 + Th1 y la respuesta inmune innata mediada por linfocitos intraepiteliales respectivamente, que conduce a la infiltración de células inflamatorias epiteliales intestinales, atrofia de vellosidades e hiperplasia de criptas.^{5,10-12}

Por lo tanto, conducirá a la destrucción de las células epiteliales intestinales y al aumento de la permeabilidad intestinal, lo que provoca diarrea, distensión y dolor abdominal, dermatitis herpetiforme y otros síntomas clínicos.^{5,13}

En individuos genéticamente susceptibles, el gluten es una de las condiciones necesarias para inducir la EC.

La enfermedad celíaca es el resultado de la interacción entre gluten y factores inmunológicos, genéticos y ambientales. El gluten contiene dos tipos de proteínas que son: la gliadina y glutenina, en la cebada las proteínas que causan la enfermedad se denominan hordeínas, y en el centeno secalinas. Todas estas proteínas relacionadas con el trigo, la cebada y centeno, tienen un origen evolutivo en común. La avena, menos relacionada a estos cereales, raramente desencadena la enfermedad celíaca (Figura 1).¹⁴

Los péptidos ricos en prolina están protegidos de la proteólisis por enzimas de membrana de borde de cepillo gástrico, pancreático e intestinal, por lo que tienen la oportunidad de acumularse hasta altas concentraciones en el intestino delgado. Sin embargo, se han identificado bacterias orales que secretan enzimas degradadoras de gliadina (gluten). Sus enzimas más activas de escisión de gliadina también habían sido identificadas y purificadas.^{5,14}

La gliadina es pobremente digerida en el tracto gastrointestinal humano, resistiendo la acidez gástrica, las enzimas pancreáticas y las proteasas del ribete del cepillo intestinal.¹⁴

De esta degradación resultan péptidos de los que se han identificado muchos epítopes inmunogénicos, de ellos el más importante es un monómero de 33 aminoácidos. En algunas situaciones patológicas como cuando hay alteraciones de la permeabilidad intestinal, estos péptidos derivados de gliadina pueden atravesar el epitelio, donde son determinados por transglutaminasa tisular-2, interactuando así con las células presentadoras de antígenos de la lámina.^{12,14}

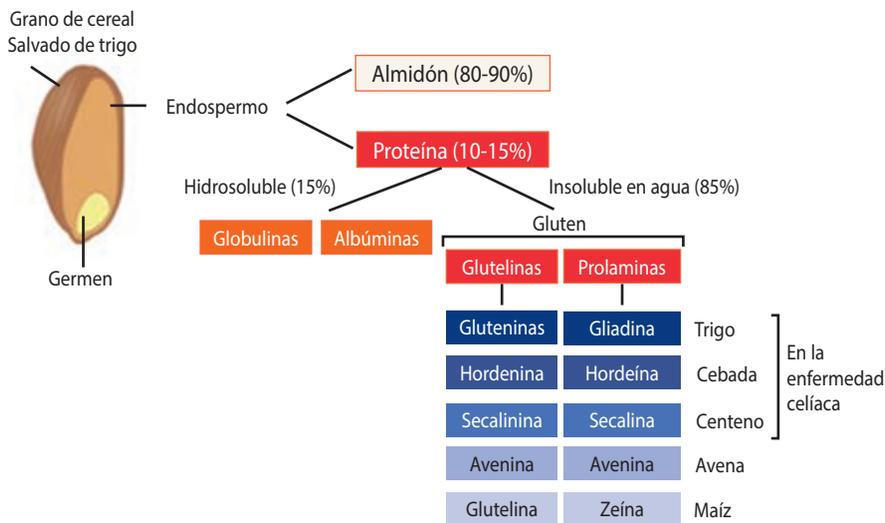


Figura 1: Clasificación de los granos de trigo: proteínas: globulinas, albúminas y gluten: (gliadinas y prolaminas) en la enfermedad celíaca.

Adaptada de: Keet CA, et al.¹⁶

En la EC se caracteriza por una sobreexpresión de la interleucina 15 por los enterocitos que determinan la activación de linfocitos intraepiteliales del tipo natural killer. Estos linfocitos ejercen una acción citotóxica sobre los enterocitos que expresan complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) tipo 1 en situaciones de inflamación.^{10,12}

La respuesta adaptativa es liderada por linfocitos T CD4+ antigliadina que se activan al interactuar con el péptido en el contexto de las células presentadoras de antígenos con complejo mayor de histocompatibilidad HLA-DQ2 o HLA-DQ8, expresando citoquinas proinflamatorias, especialmente interferón-gamma. Lo anterior genera una cascada inflamatoria con liberación de metaloproteinasas y otros mediadores que inducen hiperplasia de criptas y daño de las vellosidades. Ambos tipos de respuesta inmune determinan el daño de intestino delgado caracterizado por infiltración de células inflamatorias crónicas en lámina propia y epitelio y atrofia de vellosidades (Figura 2).^{10,13}

El fenómeno autoinmune se corrobora al demostrar una respuesta celular mediada por linfocitos CD4+ y la presencia de autoanticuerpos en contra de la transglutaminasa tisular (anti-tTG y tTG2), que

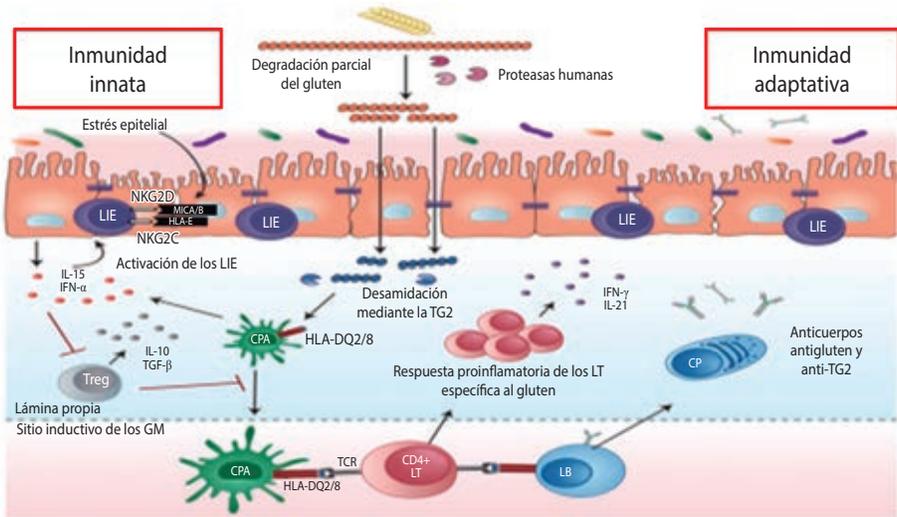


Figura 2: En la enfermedad celíaca existen alteraciones de las respuestas inmunes innata y adaptativa.

Adaptada de: Verdu EF. Microbiota y enfermedad celíaca. BIOCOCODEX.

Instituto de Investigación de la Salud Digestiva de la Familia Farncombe, Universidad McMaster, Hamilton, Canadá. Inmunidad innata: IL-15 activa linfocitos intraepiteliales NK. Inmunidad tardía: CD4+ expresa citocinas proinflamatorias interferón-gamma.

son proteínas pertenecientes a una familia de enzimas citoplásmicas dependientes de calcio.^{1,5,13}

Manifestaciones clínicas intestinales de la enfermedad celíaca

Presentación clínica

La EC se diagnostica con una proporción de mujeres a hombres que varía de 2:1 a 3:1.^{5,10} Sin embargo, según el cribado serológico, la proporción real de mujeres a hombres es de 1.5:1.⁵ La enfermedad puede ocurrir a cualquier edad, desde la primera infancia hasta los ancianos, con dos picos de inicio: uno poco después del destete con gluten en los primeros dos años de vida y el otro en la segunda o tercera décadas de vida. El diagnóstico de EC puede ser difícil, ya que los síntomas pueden variar significativamente de paciente a paciente.¹⁵

En 2011, la clasificación de Oslo de EC identificó las siguientes presentaciones clínicas: clásica, no clásica, subclínica, potencial y refractaria.¹¹ En lugar de la categorización “clásica/no clásica”, que no refleja completamente las presentaciones clínicas actuales, en esta revisión se utilizará una terminología más práctica, es decir, intestinal/extraintestinal. Estos dos términos representan mejor los principales fenotipos clínicos de la EC, que pueden ocurrir individualmente (es decir, intestinal vs extraintestinal) o en combinación.¹⁴

La forma intestinal de la EC se detecta con mayor frecuencia en la población pediátrica y en niños menores de tres años y se caracteriza por diarrea, pérdida de apetito, distensión abdominal y retraso en el crecimiento.¹⁴ Los niños mayores y los adultos pueden quejarse de diarrea, hinchazón, estreñimiento, dolor abdominal o pérdida de peso.¹³

Sin embargo, en adultos, el síndrome de malabsorción con diarrea crónica, pérdida de peso y astenia significativa es bastante raro. A pesar de su detección poco común, este fenotipo puede causar hospitalización debido a caquexia, sarcopenia, hipoalbuminemia significativa y anomalías electrolíticas. Por el contrario, una presentación similar al síndrome del intestino irritable (SII) con estreñimiento o síntomas intestinales alternos y/o dispepsia, como náuseas y, a veces, vómitos, es más frecuente.¹¹

Manifestaciones extraintestinales de la enfermedad celíaca

Los síntomas extraintestinales son comunes tanto en niños como en adultos.^{11,14} Incluyen anemia microcítica por deficiencia de hierro, detectable en hasta en 40% de los casos por causa de malabsorción de hierro o inflamación crónica,¹⁴ poco común, anemia macrocítica por deficiencia de ácido fólico y/o vitamina B12. Los cambios en la densidad mineral ósea, incluida la osteopenia o la osteoporosis, que afectan aproximadamente 70% de los pacientes en el momento del diagnóstico, están relacionados con la absorción alterada de calcio y vitamina D3.¹³

En los niños, el retraso del crecimiento y la baja estatura pueden aumentar la sospecha de una EC subyacente. Otros signos incluyen defectos del esmalte dental, estomatitis aftosa identificada en aproximadamente 20% de los pacientes con EC no diagnosticados^{12,13} de hipertransaminasemia (40-50% de los pacientes no tratados), que pueden atribuirse a la translocación de antígenos bacterianos y

alimentarios que llegan al hígado debido al aumento de la permeabilidad intestinal.^{5,13}

Una amplia gama de síntomas neurológicos, como dolor de cabeza, parestesia, neuroinflamación, ansiedad y depresión, pueden ser detectables en pacientes con EC. La presentación clínica también puede incluir cambios en la función reproductiva caracterizados por menarquia tardía, amenorrea, abortos espontáneos recurrentes, nacimiento prematuro, menopausia temprana y cambios en el número y la movilidad de los espermatozoides.^{5,13}

La dermatitis herpetiforme es una manifestación cutánea de la EC caracterizada por grupos herpetiformes de pápulas y vesículas pruriginosas en la piel y depósitos granulares de IgA en las papilas dérmicas. Las lesiones cutáneas en general se mejoran con la abstinencia de gluten, pero no en todos los adultos.¹²

La ataxia del gluten se define como una ataxia esporádica idiopática en asociación con serología celiaca positiva con o sin enteropatía. Otras explicaciones alternativas de la ataxia son que deben excluirse los trastornos genéticos, la isquemia y los fenómenos paraneoplásicos.^{5,13}

Es una alteración neurológica más frecuentemente reportada en la EC. Los datos de Sheffield sugieren una prevalencia de 20% de AG entre todos los pacientes con ataxias y 40% entre los casos con ataxias esporádicas.^{2,7-9} El uso de anticuerpos de gliadina para probar el vínculo entre la ataxia y el gluten ha creado cierto escepticismo hacia la asociación con el gluten.⁵

La ataxia al gluten se relaciona con poca frecuencia con manifestaciones celiacas intestinales o deficiencias de vitaminas y la mejora con una dieta libre de gluten es posible. Menos de 10% de los casos con alergia al gluten tienen síntomas gastrointestinales, pero un tercio tiene enteropatía en biopsia.^{10,11,13} Pocos estudios, principalmente informes de casos, sugieren en general un efecto favorable de la dieta libre de gluten.^{10,11,15}

La sensibilidad al gluten no celiaca es una condición caracterizada por síntomas similares al síndrome del intestino irritable (SII) manifestaciones extraintestinales, que ocurren en unas pocas horas o días después de la ingestión de alimentos que contienen gluten, mejorando rápidamente con la abstinencia de gluten y la recaída. El requisito previo para sospechar intolerancia al gluten no celiaco es la exclusión de EC y alergia al trigo cuando el paciente todavía está en una dieta que contiene gluten. Además del gluten, otros posibles culpables de esto son inhibidores de la amilasa-tripsina (ATI) y fructanos

(ricos en fermentables), oligosacáridos, disacáridos, monosacáridos y polioles (FODMAP), que son todos los componentes del trigo y otros que contengan gluten y no gluten.^{5,9,15,16}

Enfermedad celíaca refractaria

La EC refractaria puede definirse como síntomas persistentes o recurrentes y signos de malabsorción a pesar de una dieta estricta libre de gluten durante más de 12 meses y en ausencia de otros trastornos que incluyen linfoma manifiesto.¹⁷ En la actualidad, dos tipos de enfermedades celíacas refractarias se reconocen en función de la presencia o ausencia de linfocitos intraepiteliales (IEL), células que carecen de CD3 de superficie y generalmente CD8 pero que expresan CD3 intracelular (iCD3). Cuando el porcentaje de células T aberrantes está por debajo de 20%, entonces esto se considera como enfermedad celíaca refractaria tipo 1, mientras que más que esto se define como una enfermedad refractaria tipo 2. Esta última puede considerarse como prelinfoma (Pr-EATL) o linfoma de bajo grado debido al alto riesgo de transformación en una malignidad.^{1,7,8,10}

La EC refractaria se diagnostica principalmente después de los 50 años, pero hay casos en más jóvenes que han sido reconocidos. Las tasas de incidencia varían de 0.04 a 1.5% para ambos tipos de enfermedad celíaca refractaria. Los pacientes con EC refractaria pueden experimentar síntomas persistentes después de diagnóstico de EC y a pesar de una (refractariedad primaria) o puede desarrollar síntomas recurrentes a pesar de la respuesta inicial a una refractariedad secundaria.^{10,15}

En particular, estas manifestaciones pueden revertirse cuando los pacientes comienzan una dieta estricta sin gluten, aunque la fatiga y algunas manifestaciones neurológicas, así como los síntomas gastrointestinales (GI) funcionales pueden persistir durante un largo periodo en un subgrupo de pacientes con EC.^{10,11,15}

Enfermedad celíaca en niños y adolescentes

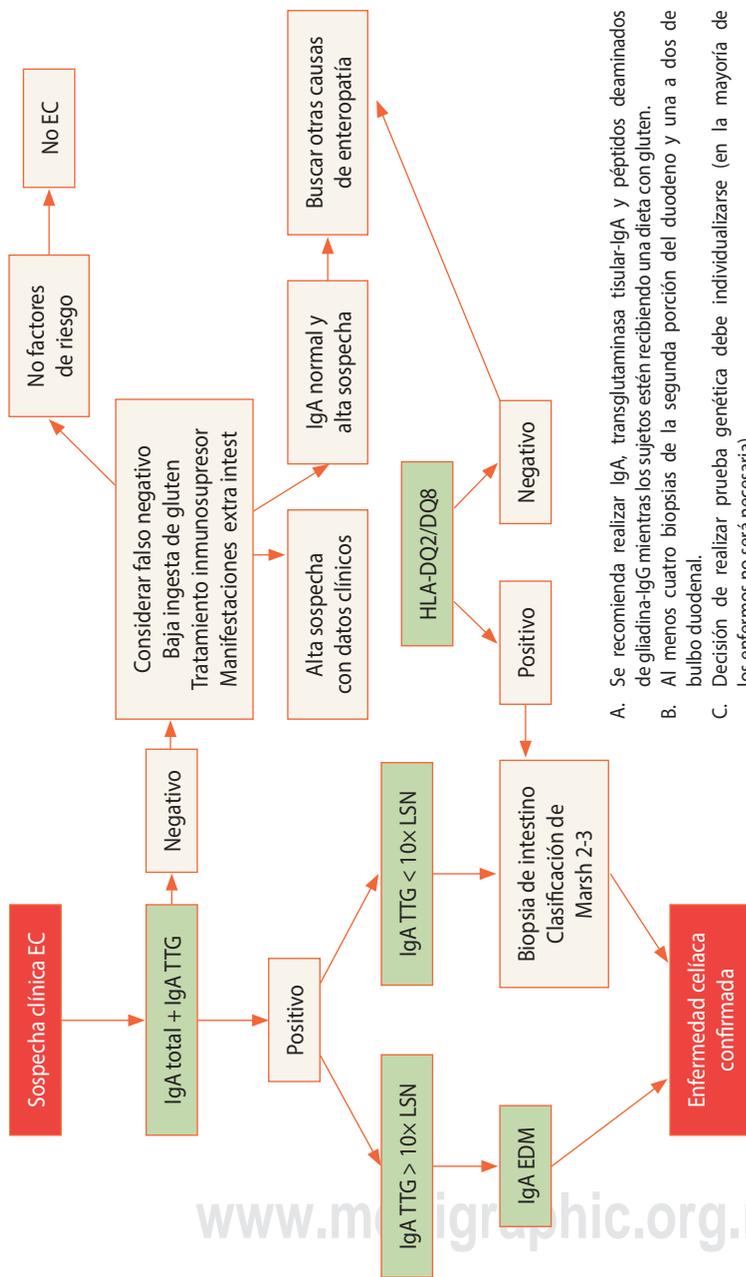
Diagnóstico

Los signos y síntomas de la enfermedad celíaca son variados y pueden ser gastrointestinales y extraintestinales, derivadas del cuadro de malabsorción, por lo que se requiere un alto índice de sospecha para llegar al diagnóstico.

La presentación en el periodo de lactante es rara, después de la introducción de la alimentación complementaria con exposición al gluten, puede presentarse falla para crecer, distensión abdominal, pudiendo progresar a anemia, diarrea crónica y malabsorción intestinal. Los síntomas extraintestinales se encuentran descritos en la [Tabla 1](#).^{18,19}

Si bien el diagnóstico se considera un reto, se debe tener un alto índice de sospecha, para esto se requiere una historia clínica completa, exploración física y se sugiere el algoritmo diagnóstico referido en la [Figura 3](#).

Tabla 1: Signos y síntomas asociados a enfermedad celíaca.	
Tipo de afectación	Signos y síntomas
Gastrointestinal	Falla para crecer Malabsorción intestinal Dolor abdominal cólico Diarrea crónica o intermitente Dispepsia, flatulencia, distensión abdominal Úlceras aftosas Pancreatitis
Hepático	Elevación crónica de aminotransferasas, enfermedad hepática autoinmune, cirrosis
Hematológico	Anemia por deficiencia de hierro, anemia inexplicable
Endocrinológico	Amenorrea, retraso en la pubertad, infertilidad
Neurológico	Ataxia, depresión, epilepsia, ataxia, migraña, neuropatía periférica
Reumatológico	Artralgias crónicas, artritis
Generales	Irritabilidad, fatiga crónica, mialgias Pérdida en el esmalte dental Familiar de primer grado afectado
Enfermedades asociadas	Síndrome de Down, hipotiroidismo, diabetes mellitus tipo 1, síndrome de Turner, deficiencia de IgA, síndrome de Williams-Beuren



- A. Se recomienda realizar IgA, transglutaminasa tisular-IgA y péptidos deaminados de gliadina-IgG mientras los sujetos estén recibiendo una dieta con gluten.
- B. Al menos cuatro biopsias de la segunda porción del duodeno y una a dos de bulbo duodenal.
- C. Decisión de realizar prueba genética debe individualizarse (en la mayoría de los enfermos no será necesaria).
- D. Considerar realización de antiendomisiales. EMA = endomisiales. PDG = péptidos deaminados de gliadina. tTG = transglutaminasa tisular.

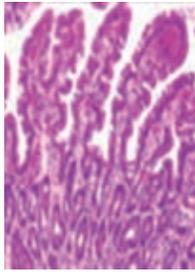
Figura 3: Ruta diagnóstica para enfermedad celíaca en niños, adolescentes y adultos. Adaptada de: Husby S, et al.¹⁹

Ante la sospecha clínica se sugiere realizar tamizaje con toma de anticuerpos anti-transglutaminasa tisular IgA (anti-tTG) y en niños menores a dos años de edad con síntomas sugerentes además de la anti-tTG la toma de anticuerpos anti-IgG antigliadina deaminada (anti-DGP). Los anticuerpos antiendomiso son de igual manera una herramienta diagnóstica. La determinación de los anticuerpos anti-EMA IgA es sensible y altamente específica, sus niveles séricos disminuyen en una dieta libre de gluten hasta llegar a ser negativos. En diferentes estudios se estima su sensibilidad entre 80 y 90%, y especificidad entre 98 y 100% sin diferencia en los grupos etarios.²⁰⁻²²

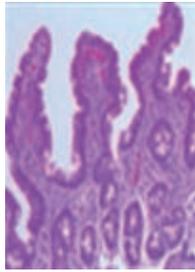
De manera general, las pruebas séricas tienen alta sensibilidad y especificidad, pero existen algunas condiciones en donde se puede obtener un resultado falso negativo, como la deficiencia selectiva de IgA, la dieta libre de gluten al momento de realizar la determinación sérica e ingesta de inmunosupresores, ante esto se sugiere una determinación basal de IgA sérica para demostrar suficiencia, asegurar la ingesta de gluten por al menos cuatro semanas.^{1,18} En caso de contar con un familiar afectado, se sugiere realizar el tamizaje.^{7,8} Existen patologías en las que se requiere mayor índice de sospecha, un ejemplo es la deficiencia selectiva de IgA, este tipo de pacientes tiene 10 a 20 veces mayor probabilidad de desarrollar EC, por lo que se sugiere en estos casos toma de IgG anti-tTG, anti-DGP, y EMA, en caso de ser positivo realizar biopsia intestinal.^{19,20,23}

En la última revisión de las guías de EC 2020 en niños, se sugiere que una determinación de anti tTG-IgA con títulos > 10 veces por arriba del límite superior normal predice la presencia de enteropatía Marsh 2/3 (Figura 4) sin necesidad de realizar biopsia intestinal, pero debido a la variabilidad de los laboratorios se sugiere la toma de IgA-EMA para disminuir los falsos positivos y así confirmarlo de manera definitiva.^{18,21,23}

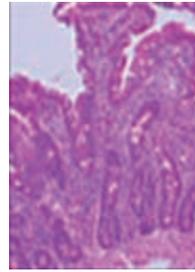
La realización de endoscopia con toma de biopsia de intestino está indicada en aquéllos en donde los títulos de tTG-IgA son < 10 veces por arriba del límite superior normal, se deben incluir cuatro muestras, tres de duodeno distal y al menos uno de bulbo duodenal, la clasificación histológica es la misma que la utilizada en adultos, Marsh-Obelhuber (Husby, Sengul, Rubio-Tapia). No se recomienda la realización de endoscopia con toma de biopsias de control para evaluar las condiciones del epitelio intestinal posterior al inicio de la dieta libre de gluten.^{21,23}



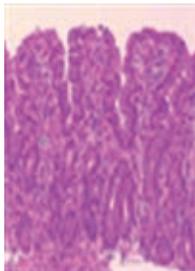
Normal 0



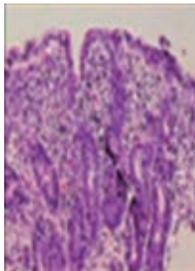
Infiltrativa 1



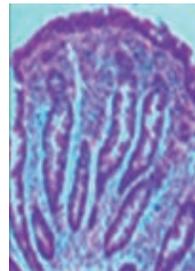
Hiperplásica 2



Atrofia parcial 3A



Atrofia subtotal 3B



Atrofia total 3C

Figura 4:

Histopatología en la enfermedad celíaca. Adaptada de: Remes-Troche JM, et al.¹

Clasificación de Marsh

- 0: mucosa preinfiltrativa. Piezas de la biopsia con aspecto normal de la mucosa.
- 1: los linfocitos intraepiteliales (LIE) se ven aumentados en más de 30% y hay lesiones leves en la mucosa.
- 2: además del aumento de los LIE, hay un aumento de profundidad de las criptas sin reducción de la profundidad de las vellosidades.
- 3: se distinguen tres tipos:
 - A. Comienza a haber atrofia en las vellosidades.
 - B. Atrofia casi total de las vellosidades.
 - C. Atrofia total de las vellosidades.

La clasificación de Marsh 3 es la lesión clásica de la enfermedad celíaca, sin embargo, muchos pacientes presentan casos subclínicos o asintomáticos.^{43,44}

La determinación de HLA para grupos de riesgo específicamente HLA DQ2 y DQ8 no se recomienda por el alto costo, aunado a los posibles falsos positivos en otras entidades.²⁴

Los diagnósticos diferenciales incluyen cualquier enfermedad intestinal que involucre la mala absorción, algunos ejemplos son: desnutrición, enfermedad inflamatoria intestinal, enteropatía autoinmune, gastroenteritis eosinofílica, sensibilidad al gluten no celíaca, alergia al trigo, enfermedad de Whipple y linfoma intestinal, por lo que un adecuado abordaje y sospecha diagnóstica son necesarios para llegar al diagnóstico correcto (Tabla 2).^{1,18,19}

Tratamiento

Una vez confirmada la EC, se deberá explicar a los cuidadores y a los pacientes ajustándose a la edad del mismo, la importancia de la dieta libre de gluten (DLG) para el éxito y control de la enfermedad; existen opciones variadas para sensibilizar al cuidador y al niño/adolescente como información oral y escrita con panfletos y páginas web; se basa en evitar durante toda la vida la ingesta de trigo, junto con los híbridos: triticale, espelta, kamut, cebada, centeno y los derivados, así como los alimentos que se sospeche pudieran estar contaminados, la avena es segura de ingerir, aunque existe la posibilidad de contaminación cruzada. Llevar este tipo de dieta no es sencillo, ya que existen alimentos contaminados con el gluten, se describe que una ingesta de 10 mg/día de gluten es segura para un paciente diagnosticado con EC, para que un producto empaquetado se pueda ofrecer como libre de gluten, debe contener < 20 ppm.^{9,18,19,21,25}

Se ha descrito una intolerancia a la lactosa por la atrofia de las vellosidades, ésta es transitoria y en los pacientes pediátricos no se recomienda la suspensión de la misma, y en los casos en los que se curse con síntomas como distensión abdominal, diarrea, a pesar de llevar DLG estricta, se sugiere una dieta reducida en lactosa y reintroducirse de manera total una vez que hayan desaparecido los síntomas.^{18,19}

La DLG resuelve los síntomas y mejora las lesiones histológicas en aproximadamente seis meses en una cuarta parte de los casos y negativización de los marcadores serológicos a los dos años, al llevar de manera estricta la DLG; al mejorar la superficie de absorción también mejorará la absorción de micronutrientes.^{9,25}

En los casos que se requiera, se deberá suplementar con multivitamínicos, hierro libre de gluten, con previa toma de determinación sérica de hierro, niveles de vitamina D y vitamina B12.^{9,18,21}

Tabla 2: Diagnóstico diferencial de enfermedad celíaca con o sin atrofia de las vellosidades.

Vellosidades normales e incremento de linfocitos intraepiteliales	Atrofia vellosa con/sin incremento de linfocitos intraepiteliales
Hipersensibilidad alimentaria	Infecciones (esprúe tropical, Giardia, enfermedad de Whipple, complejo de Mycobacterium avium, enteropatía por sida)
Úlcera péptica	Enteropatía autoinmune
Medicamentos (AINE, IBP)	Enfermedad inflamatoria intestinal (Crohn)
Infecciones (enteritis viral, Giardia, Cryptosporidium, Helicobacter pylori-asociado a gastroduodenitis)	Inmunodeficiencia común variable
Inmunodeficiencia común variable	Medicamentos (micofenolato, colchicina, losartán, olmesartán)
Sobrecrecimiento bacteriano	Químio/radioterapia
Enfermedad inflamatoria intestinal	Terapia con inmunomoduladores
Colitis microscópica	Sobrecrecimiento bacteriano
Síndrome de intestino irritable	Déficit nutricional
Síndrome de asa ciega	Amiloidosis
Enfermedad injerto contra huésped	Gastroenteritis eosinofílica
Disregulación inmune (artritis reumatoide, enfermedad de Hashimoto, esclerosis múltiple, enteropatía autoinmune, lupus eritematoso sistémico)	Enteropatía asociada a linfoma de células T
Sensibilidad al gluten no celíaca	Enfermedad injerto contra huésped

Adaptada de: Al-Toma A, et al.⁵

La recuperación del estado nutricional se deberá observar de manera gradual y progresiva, se espera una normalización del mismo al llevar una adecuada DLG en el periodo de un año, en el periodo de adolescencia se deberá poner especial atención ya que, de no presentar adecuada curva de crecimiento, es necesaria la evaluación de un endocrinólogo pediatra para descartar otras causas.^{18,19}

La adherencia a la DLG se basa en la confianza de que el cuidador principal lleve e instruya al niño o adolescente sobre la misma, existen cuestionarios que se pueden aplicar, la toma de anti tTG no se recomienda como parámetro de que se lleva de manera adecuada una DLG, asimismo no se sugiere la toma de biopsia intestinal como parámetro para evaluar el apego, a menos que se sospeche de otra causa de malabsorción intestinal.

Se debe llevar seguimiento de esquema de vacunación de manera especial a los niveles de anticuerpos contra hepatitis B, de encontrarse bajos se sugiere revacunar.^{14,18}

Enfermedad celíaca en el adulto

Diagnóstico

La EC puede presentarse a cualquier edad, teniendo características universales en la mayoría de los casos, aunque existen especificaciones de acuerdo al grupo de edad. El diagnóstico de enfermedad celíaca lo definen cuatro partes: los síntomas, la presencia de HLA DQ2/DQ8, la serología a través de los anticuerpos para enfermedad celíaca y las características histológicas de las biopsias duodenales (clasificación de Marsh). Existen casos específicos que están en discusión sobre si es necesaria o no la realización del análisis de las biopsias duodenales, ya que cumplen el resto de los requisitos diagnósticos.²⁶

La presencia de otras enfermedades autoinmunes, que se presentan en enfermedad celíaca apoya aún más el diagnóstico, tales como: diabetes tipo I, hepatitis autoinmune, tiroiditis autoinmune, anomalías cromosómicas como síndrome de Down y síndrome de Turner. La enfermedad celíaca puede estar presente entre 5 y 10% de los niños con diabetes tipo I.²⁷ Un metaanálisis mostró existencia entre familiares de primer grado asintomáticos de pacientes con enfermedad celíaca hasta de 7.5%.²⁸

Las pruebas serológicas para anticuerpos antitransglutaminasa tisular (anti tTG-IgA) son importantes en el diagnóstico de enfermedad celíaca, ya que incrementan la calidad y conveniencia de los análisis (ELISA) de alto rendimiento. Los anticuerpos antiendomiso (anti-EMA) requieren mayor experiencia para su interpretación adecuada y no siempre están disponibles en nuestro medio. El análisis de anticuerpos de péptido deaminado de gliadina (DGP) tienen alta precisión, pero es inferior a anti tTG-IgA, los cuales son utilizados como prueba de escrutinio para enfermedad celíaca en diversas poblaciones con baja incidencia.²⁸ Los anticuerpos antiendomiso (anti-EMA) son adecuados para la confirmación de enfermedad celíaca, debido a su alta especificidad.^{5,29,30}

La ausencia de HLA-DQ2/DQ8 es utilizada para excluir la enfermedad con un alto valor predictivo negativo. Estudios sugieren en la práctica clínica que la determinación de HLA-DQ2/DQ8 no tiene valor diagnóstico adicional cuando son elevados los valores séricos de anti tTG-IgA.^{31,32}

Si los anti tTG-IgA son negativos, pero la sospecha de enfermedad celíaca es alta, se debe descartar deficiencia selectiva de IgA y, si se confirma, solicitar anti-tTG IgG o anti-PDG IgG.^{1,33}

El rendimiento diagnóstico de las pruebas serológicas es elevado, existiendo dos condiciones en donde se pueden dar resultados falsamente negativos: 1) la deficiencia selectiva de IgA; y 2) cuando los exámenes se realizan en un paciente que lleva una dieta libre de gluten o toma medicamentos inmunosupresores.¹

La revisión de las biopsias duodenales constituye el diagnóstico clásico de enfermedad celíaca, esto fue un gran avance al introducirse como un criterio para enfermedad celíaca en la década de 1950. Las biopsias deben ser realizadas a través de esófago gastro-duodenoscopia, se requiere tomar cuatro fragmentos de mucosa de duodeno distal y uno o dos de bulbo duodenal. En relación con las biopsias del bulbo se debe tener en consideración las características de las glándulas de Brunner y otras variantes que pueden cambiar la interpretación histológica de acuerdo con la clasificación de Marsh (Figura 4).^{34,35}

Hasta en 5% de los resultados de las biopsias el diagnóstico puede ser incierto,¹ siendo de importancia la posición, clasificación de Marsh, radio de las vellosidades, las criptas y el conteo de linfocitos (más de 25 por campo de alto poder) para definir linfocitosis. Se debe incluir la tinción de CD3 para células T.⁹ Los marcadores gam-

ma/delta de las células T y los depósitos de anticuerpos anti tTG-IgA son de apoyo en el análisis.^{3,36,37}

Tratamiento

El manejo y seguimiento de pacientes debe ser realizado por un equipo multidisciplinario que incluya a un nutriólogo, ya que juega un papel importante en la práctica para orientar sobre la elección de los alimentos libre de gluten. La mayoría de los pacientes que cumplen con la dieta libre de gluten experimentan mejoría con disminución de los síntomas y de los niveles séricos de anticuerpos para enfermedad celíaca.³⁸

Las biopsias de duodeno a través de la endoscopia alta es una herramienta importante para el seguimiento de enfermedad celíaca. La revisión histológica valora la normalización de la mucosa intestinal. Si existe una puntuación de la escala de Marsh de 2, se recomienda realizar nueva biopsia a los 12 meses. No es clara la presencia de una correlación positiva entre los síntomas, normalización de la mucosa y la evolución de la enfermedad celíaca.^{38,39,40}

La ausencia de síntomas no es un buen predictor entre la normalización de la mucosa y mejoría sintomática ya que no existe una adecuada correlación.¹³ Un daño irreparable en la mucosa puede dar lugar a una enfermedad refractaria tipo 1 o 2; teniendo esta última una mayor mortalidad a los cinco años. La falla en la normalización de la mucosa está asociada a la presencia de riesgo de linfoma, pero esto no se asoció a un aumento en la mortalidad (Figura 4).^{41,42}

La enfermedad celíaca refractaria tipo 1 se caracteriza por una población de linfocitos intraepiteliales normales y la tipo 2 se define por la presencia de una población de linfocitos intraepiteliales clonales aberrantes.⁴³ Los corticosteroides; principalmente budesonida o prednisona, son el medicamento de primera línea en la enfermedad celíaca refractaria tipo 1 o 2.^{5,43}

El tratamiento de la enfermedad celíaca grave incluye: ingreso hospitalario, hidratación intravenosa, corrección electrolítica y vigilancia estricta de una dieta libre de gluten.⁵

Recomendaciones

El manejo nutricional incluye: definir qué es el gluten, qué alimentos lo contienen, qué productos envasados lo contienen, adecuada lectura y

compresión de etiquetas, identificar los diferentes tipos de gluten ocultos en alimentos en donde pudiera existir contaminación cruzada, importancia del conocimiento de la enfermedad y apego al tratamiento.^{7,8}

Seguimiento

Debe ser llevado a cabo por un equipo multidisciplinario (médico internista, gastroenterólogo, nutriólogo) con amplio conocimiento de la EC. Se sugiere la vigilancia de síntomas extraintestinales: exámenes complementarios con hemoglobina, aminotransferasas, niveles de hierro, vitamina D, vitamina B12 y pruebas funcionales tiroideas.^{18,19}

El instituto nacional de salud de los Estados Unidos, ha recreado el acrónimo CELIAC, por sus siglas en inglés, para crear una regla nemotécnica de apoyo:

Consulta con dietista.

Educación de la enfermedad.

Lifelong, adherencia de por vida a la DLG.

Identificar y tratar las deficiencias de micronutrientes.

Acceso a seguimiento a largo plazo.

Continuidad en el seguimiento.^{7,8}

Conclusiones en enfermedad celíaca

Es una enfermedad inflamatoria crónica, autoinmune, multifactorial, con afección multisistémica, afectando primariamente al intestino delgado en individuos genéticamente predispuestos.

La susceptibilidad genética está conferida por lo alelos de histocompatibilidad HLA-DQ2 y HLA-DQ8, este último presente en el 95% de los casos en población mexicana.

Está mediada por una respuesta inmune innata y adaptativa.

Las pruebas serológicas para el diagnóstico son: anticuerpos anti transglutaminasa tisular IgA (anti tTG IgA), anticuerpos contra péptido deaminado de gliadina (anti PDG), anticuerpos anti endomisio (anti EMA) y presencia de linfocitos T CD4⁺.

Se debe utilizar la escala de Marsh en las biopsias duodenales para su estadificación histológica.

La piedra angular del tratamiento es una dieta libre de gluten, por ello la importancia de educar y hacer consciente al paciente de los alimentos que lo contienen.

Lo principal es pensar en la enfermedad para poderla diagnosticar.

Bibliografía

1. Remes-Troche JM, Uscanga-Domínguez LF, Aceves-Tavares RG, Calderón de la Barca AM, Carmona-Sánchez RI, Cerda-Contreras E, et al. Clinical guidelines on the diagnosis and treatment of celiac disease in Mexico. *Rev Gastroenterol Mex (Engl Ed)*. 2018;83(4):434-450.
2. Rubin JE, Crowe SE. Celiac disease. *Ann Intern Med [Internet]*. 2020;172(1): ITC1-ITC16. Available in: <http://dx.doi.org/10.7326/AITC202001070>
3. Lebowitz B, Sanders DS, Green PH. Coeliac disease and dermatitis herpetiformis - Authors' reply. *Lancet [Internet]*. 2018;392(10151):917. Available in: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31894-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31894-4)
4. Cobos-Quevedo OJ, Hernández-Hernández GA, Remes-Troche JM. Trastornos relacionados con el gluten: panorama actual. *Med Interna Méx*. 2017;33(4):487-502.
5. Al-Toma A, Volta U, Auricchio R, Castillejo G, Sanders DS, Cellier C, et al. European Society for the Study of Coeliac Disease (ESsCD) guideline for coeliac disease and other gluten-related disorders. *United European Gastroenterol J [Internet]*. 2019;7(5):583-613. Available in: <http://dx.doi.org/10.1177/2050640619844125>
6. Lebowitz B, Rubio-Tapia A. Epidemiology, presentation, and diagnosis of celiac disease. *Gastroenterology [Internet]*. 2021;160(1):63-75. Available in: <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2020.06.098>
7. Green PHR, Paski S, Ko CW, Rubio-Tapia A. AGA clinical practice update on management of refractory celiac disease: Expert review. *Gastroenterology [Internet]*. 2022;163(5):1461-1469. Available in: <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2022.07.086>
8. Jimenez J, Loveridge-Lenza B, Horvath K. Celiac disease in children. *Pediatr Clin North Am*. 2021;68(6):1205-1219.
9. Sahin Y. Celiac disease in children: A review of the literature. *World J Clin Pediatr [Internet]*. 2021;10(4):53-71. Available in: <http://dx.doi.org/10.5409/wjcp.v10.i4.53>
10. Dunne MR, Byrne G, Chirido FG, Feighery C. Coeliac Disease pathogenesis: The Uncertainties of a Well-Known Immune Mediated Disorder *Front Immunol (internet)*. 2020; 11:1374. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2020.01374>
11. Caio G, Volta U, Sapone A, Leffler DA, De Giorgio R, Catassi C, et al. Celiac disease: a comprehensive current review. *BMC Med [Internet]*. 2019;17(1):142. Available in: <http://dx.doi.org/10.1186/s12916-019-1380-z>
12. Marsh MN, Rostami K. What is a normal intestinal mucosa? *Gastroenterology [Internet]*. 2016;151(5):784-788. Available in: <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2016.09.030>
13. Malamut G, Cording S, Cerf-Bensussan N. Recent advances in celiac disease and refractory celiac disease. *F1000Res [Internet]*. 2019;8:969. Available in: <http://dx.doi.org/10.12688/f1000research.18701.1>
14. Leonard MM, Sapone A, Catassi C, Fasano A. Celiac disease and nonceliac gluten sensitivity: a review. *JAMA [Internet]*. 2017;318(7):647-656. Available in: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2017.9730>
15. Villanacci V, Vanoli A, Leoncini G, Arpa G, Salviato T, Bonetti LR, et al. Celiac disease: histology-differential diagnosis-complications. A practical approach. *Pathologica*. 2020;112(3):186-196.
16. Keet CA, Matsui EC, Dhillon G, Lenehan P, Paterakis M, Wood RA. The natural history of wheat allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2009;102(5):410-5. doi: 10.1016/S1081-1206(10)60513-3.

17. Gnodi E, Meneveri R, Barisani D. Celiac disease: from genetics to epigenetics. *World J Gastroenterol*. 2022;28(4):449-463.
18. Mearin ML, Agardh D, Antunes H, Al-Toma A, Auricchio R, Castillejo G, et al. ESPGHAN position paper on management and follow-up of children and adolescents with celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* [Internet]. 2022;75(3):369-386. Available in: <http://dx.doi.org/10.1097/MPG.0000000000003540>
19. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó I, Kurppa K, Mearin ML, Ribes-Koninckx C, et al. European Society Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition guidelines for diagnosing coeliac disease 2020. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* [Internet]. 2020;70(1):141-156. Available in: <http://dx.doi.org/10.1097/MPG.0000000000002497>
20. Horton RK, Hagen CE, Snyder MR. Pediatric celiac disease: a review of diagnostic testing and guideline recommendations. *J Appl Lab Med* [Internet]. 2022;7(1):294-304. Available in: <http://dx.doi.org/10.1093/jalm/jfab143>
21. Rubio-Tapia A, Hill ID, Semrad C, Kelly CP, Lebowitz B. American College of Gastroenterology guidelines update: diagnosis and management of celiac disease. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2023;118(1):59-76. Available in: <http://dx.doi.org/10.14309/ajg.0000000000002075>
22. Guz-Mark A, Kori M, Topf-Olivestone C, Weinberger R, Morgenstern S, Ziv-Sokolovskaya N, et al. Real-life performance of multiplex celiac antibody test in the diagnosis of pediatric celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* [Internet]. 2022;74(4):490-494. Available in: <http://dx.doi.org/10.1097/MPG.0000000000003378>
23. Wang N, Truedsson L, Elvin K, Andersson BA, Rönnelid J, Mincheva-Nilsson L, et al. Serological assessment for celiac disease in IgA deficient adults. *PLoS One* [Internet]. 2014;9(4):e93180. Available in: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0093180>
24. Gould MJ, Dowhaniuk J, Arredondo J, Azzopardi P, Hu T, Mileski H, et al. Characteristics of pediatric patients with celiac disease identified due to an affected first-degree family member. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* [Internet]. 2023;76(1):49-52. Available in: <http://dx.doi.org/10.1097/MPG.0000000000003626>
25. Aljada B, Zohni A, El-Matary W. The gluten-free diet for celiac disease and beyond. *Nutrients* [Internet]. 2009;13(11):3993. Available in: <http://dx.doi.org/10.3390/nu13113993>
26. Hill PG, Holmes GKT. Coeliac disease: a biopsy is not always necessary for diagnosis: serological diagnosis of coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther* [Internet]. 2008;27(7):572-577. Available in: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2036.2008.03609.x>.
27. Craig ME, Prinz N, Boyle CT, Campbell FM, Jones TW, Hofer SE, et al. Prevalence of celiac disease in 52,721 youth with type 1 diabetes: International comparison across three continents. *Diabetes Care* [Internet]. 2017;40(8):1034-1040. Available in: <http://dx.doi.org/10.2337/dc16-25081>.
28. Singh P, Arora A, Strand TA, Leffler DA, Catassi C, Green PH, et al. Global prevalence of celiac disease: Systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2018;16(6):823-836.e2. Available in: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2017.06.037>
29. Rostami K, Kerckhaert JP, Tiemessen R, Meijer JW, Mulder CJ. The relationship between anti-endomysium antibodies and villous atrophy in coeliac disease using both monkey and human substrate. *Eur J Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 1999;11(4):439-442. Available in: <http://dx.doi.org/10.1097/00042737-199904000-00013>

30. Salmi TT, Collin P, Korponay-Szabó IR, Laurila K, Partanen J, Huhtala H, et al. Endomysial antibody-negative coeliac disease: clinical characteristics and intestinal autoantibody deposits. *Gut* [Internet]. 2006;55(12):1746-1753. Available in: <http://dx.doi.org/10.1136/gut.2005.071514>
31. Werkstetter KJ, Korponay-Szabo IR, Popp A. Accuracy in diagnosis of celiac disease without biopsies in clinical practice. *Gastroenterology*. 2017;153:924-935.
32. Mitchell RT, Sun A, Mayo A. Coeliac screening in a Scottish cohort of children with type 1 diabetes mellitus: is DQ typing the way forward? *Arch Dis Child*. 2016;101:230-233.
33. Sengul OK, Akkelle BS, Ay P, Volkan B, Tutar E, Celikel CA, et al. Evaluation of mucosal status in the follow-up of pediatric patients with celiac disease: the role of serology. *Eur J Pediatr* [Internet]. 2022;181(9):3283-3289. Available in: <http://dx.doi.org/10.1007/s00431-022-04535-3>
34. Mooney PD, Kurien M, Evans KE, Rosario E, Cross SS, Vergani P, et al. Clinical and immunologic features of ultra-short celiac disease. *Gastroenterology* [Internet]. 2016;150(5):1125-1134. Available in: <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2016.01.029>
35. Taavela Taavela J, Kurppa K, Collin P. Degree of damage to the small bowel and serum antibody titers correlate with clinical presentation of patients with celiac disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11:166-171.
36. Rostami K, Marsh MN, Johnson MW, Mohaghegh H, Heal C, Holmes G, et al. ROC-kink onwards: intraepithelial lymphocyte counts, distribution & role in coeliac disease mucosal interpretation. *Gut* [Internet]. 2017;66(12):2080-2086. Available in: <http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2017-314297>
37. Spencer J, Isaacson PG, Macdonald TT. Gamma/delta T cells and the diagnosis of coeliac disease. *Clin Exp Immunol*. 1991;85:109-113.
38. See JA, Kaukinen K, Makharia GK. Practical insights into gluten-free diets. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015;12:580-591.
39. Fang H, King KS, Larson JJ, Snyder MR, Wu TT, Gandhi MJ, et al. Undetectable negative tissue transglutaminase IgA antibodies predict mucosal healing in treated coeliac disease patients. *Aliment Pharmacol Ther* [Internet]. 2017;46(7):681-687. Available in: <http://dx.doi.org/10.1111/apt.14250>
40. Mahadev S, Murray JA, Wu TT, Chandan VS, Torbenson MS, Kelly CP, et al. Factors associated with villus atrophy in symptomatic coeliac disease patients on a gluten-free diet. *Aliment Pharmacol Ther* [Internet]. 2017;45(8):1084-1093. Available in: <http://dx.doi.org/10.1111/apt.13988>
41. Rubio-Tapia A, Malamut G, Verbeek WHM, van Wanrooij RJJ, Leffler DA, Niveloni SI, et al. Creation of a model to predict survival in patients with refractory coeliac disease using a multinational registry. *Aliment Pharmacol Ther* [Internet]. 2016;44(7):704-714. Available in: <http://dx.doi.org/10.1111/apt.13755>
42. Tapsas D, Hollén E, Stenhammar L, Falth-Magnusson K. The clinical presentation of coeliac disease in 1030 Swedish children: Changing features over the past four decades. *Dig Liver Dis* [Internet]. 2016;48(1):16-22. Available in: <http://dx.doi.org/10.1016/j.dld.2015.09.018>
43. Peter HR, Green S, Paski CW, Ko A. AGA clinical practice update on management of refractory celiac disease: expert review. *Gastroenterology*. 2022;163:1461-1469.
44. Husby S, Murray JA, Katzka DA. AGA clinical practice update on diagnosis and monitoring of celiac disease-changing utility of serology and histologic measures: expert review. *Gastroenterology* [Internet]. 2019;156(4):885-889. Available in: <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2018.12.010>

Autoevaluación

1. Respecto a la enfermedad celíaca ¿cuál es el antígeno leucocitario humano más frecuente en la población mexicana?
 - a) HLA DQ8
 - b) HLA DQ4
 - c) HLA DQ10
 - d) HLA DQ2
2. Señala los marcadores serológicos más específicos para el diagnóstico de enfermedad celíaca:
 - a) Antiendomiso IgA
 - b) Anti-transglutaminasa
 - c) Antigliadina IgA
 - d) Anti-IgG endomiso
3. ¿Qué condiciones pueden resultar en un falso negativo en las pruebas séricas diagnósticas para EC?
 - a) Exacerbación de la patología
 - b) Dieta libre de gluten al momento de realizar la prueba
 - c) Ejercicio vigoroso antes de la prueba
 - d) Ingesta de beta bloqueadores
4. ¿Qué cantidad de ingesta al día de gluten se considera segura en pacientes con EC?
 - a) 20 mg/día
 - b) 0.5 mg/día
 - c) 10 mg/día
 - d) 30 mg/día
5. ¿Cuál es la alteración neurológica más frecuentemente reportada en la EC?
 - a) Neuropatía
 - b) Ataxia
 - c) Migraña
 - d) Epilepsia

www.medigraphic.org.mx

Capítulo 1. Alergia a alimentos en Latinoamérica y México: prevalencia y factores asociados

1. Respuesta: a. La prevalencia de una reacción de AA en 1,992 adolescentes tardíos fue de 7.8%, donde las molestias cutáneas y respiratorias destacaron como las más importantes; en este caso, los alimentos que desencadenaron los síntomas fueron el camarón, la leche de vaca, la nuez y el aguacate.
2. Respuesta: b. En el 2016, Bedolla y colegas realizaron en México un estudio con un diseño transversal en población pediátrica con asma, rinitis o dermatitis atópica, en el que se determinó una prevalencia de alergia al cacahuete en 2.1% después de un reto oral.
3. Respuesta: c. Recientemente, en un grupo de adolescentes de 15 a 18 años, la prevalencia de SPA fue de 4.9%, de nueva cuenta, el camarón figuró como el principal desencadenante de los síntomas, seguido por el aguacate, la leche, el durazno y la manzana.
4. Respuesta: c. El estudio Mexipreval, el análisis de los datos correspondientes a 1,971 niños con alergia a alimentos y otras comorbilidades alérgicas detectadas por médicos alergólogos, dejó ver que los principales alimentos responsables de los síntomas fueron la leche de vaca, las frutas, el huevo y los cereales.
5. Respuesta: d. En el 2019, Morales Romero y colaboradores realizaron en México un estudio con un diseño transversal, con un muestreo aleatorio estratificado en adolescentes tardíos, con edad de 15 a 17 años, en el que se determinó una prevalencia de anafilaxia inducida por cacahuete en 0.9%, donde se encontró polinosis como un factor asociado.

Capítulo 2. Inmunidad intestinal y tolerancia oral

1. Respuesta: c. Se encuentran en mayor cantidad en el íleon por la carga bacteriana, contienen las células necesarias para inducir

respuestas inmunológicas adaptativas, en su organización se puede definir un centro germinal compuesto por conglomerados de células en maduración productoras de IgA, y en menor medida de plasmocitos.

2. Respuesta: c. Ciertas fibras digeribles son fermentadas a ácidos grasos de cadena corta como acetato, propionato y butirato, al penetrar en la circulación y unirse a receptores GPR41, GPR43 y GPR109a en el cerebro y otros órganos metabólicos, e inhibir deacetilasas de histonas.
3. Respuesta: b. La tolerancia oral es mantenida por una compleja red de células y citocinas. Se conocen tres citocinas inhibitorias fundamentales que controlan prácticamente todas las células y mecanismos involucrados en la respuesta inmunológica: TGF- β , IL-10 e IL-35.
4. Respuesta: c. La tolerancia oral se establece inicialmente por efecto de las propias DC mediante tres mecanismos bien definidos, el primero es una expresión reducida de MHC II y de CD80, CD86, el segundo es la expresión de moléculas PDL-1, PDL-2 y CTLA-4, y el tercero es la producción de TGF- β , IL-10 e IL-35.
5. Respuesta: a. No se han identificado marcadores celulares que permitan distinguir claramente a un tipo celular del otro, aunque moléculas como la neuropilina-1 (Nrp-1) son más abundantes en las células T reguladoras tímicas que en las pTreg.

Capítulo 3. Alérgenos alimentarios

1. Respuesta: b. A mayor homología estructural mayor probabilidad de reactividad cruzada, misma que es comprendida como una similitud secuencial mayor de 70% entre las proteínas alérgicas.
2. Respuesta d. Gly m 8 es una albúmina 2S que ha demostrado ser un indicador de reacciones graves a esta leguminosa no sólo en la población pediátrica, sino también en adultos alérgicos a la soya.
3. Respuesta b. Las proteínas reguladas por giberelinas (GRP) se caracterizan por ser estables al calor y a las enzimas digestivas, además, a diferencia de las LTP, están presentes tanto en la piel como en la pulpa del fruto, lo que provoca manifestaciones clínicas sistémicas y las coloca como desencadenantes frecuentes de anafilaxia.

4. Respuesta: c. La seroalbúmina bovina es un alérgeno termo-lábil, presenta de 15 a 20% de reactividad cruzada con carne de res.
5. Respuesta: a. El trigo cuenta con ω 5 gliadina (Tri a 19) que es uno de los principales alérgenos implicados en la anafilaxia inducida por ejercicio, dependiente del trigo.

Capítulo 4. Bases inmunológicas de las reacciones alérgicas alimentarias

1. Respuesta: c. Las células dendríticas migran a los ganglios linfáticos y aumentan la expresión de la proteína OX40L en su superficie que interactúa con el receptor OX40 de los linfocitos T vírgenes.
2. Respuesta: b. La intolerancia alimentaria se debe a las propiedades inherentes del alimento o a una respuesta anormal del huésped. Estas reacciones tienden a ser dependientes de la dosis y no son consistentemente reproducibles. La gran mayoría de las reacciones alérgicas a los alimentos notificadas por la población en general son intolerancias alimentarias.
3. Respuesta: c. En la proctocolitis inducida por proteínas de alimentos, patología no mediada por IgE, existe hiperplasia nodular linfoide, actividad reducida del TGF- β y expresión baja del receptor TGF- β 1 en células epiteliales, así como incremento en la expresión de TNF- α en los mononucleares de la lámina propia.
4. Respuesta: b. La enfermedad celíaca es una enteropatía autoinmune asociada a la ingesta de gluten que ocurre en individuos genéticamente susceptibles y que expresan HLA-DQ2 o HLA-DQ8.
5. Respuesta: a. En el síndrome de Heiner se han detectado siderófagos, proteína catiónica eosinofílica e histamina en lavados bronquioalveolares.

Capítulo 5. Manifestaciones respiratorias de la alergia alimentaria

1. Respuesta: c. La coexistencia de la alergia alimentaria con asma tiene suma relevancia debido al incremento de la morbilidad, se ha reportado un mayor incremento de hospitalizaciones en pacientes asmáticos con alergia a leche y cacahuete, así como una mayor necesidad de corticoesteroides sistémicos en aquellos con alergia a leche.

2. Respuesta: b. El uso de terapia biológica con omalizumab durante cuatro meses, en pacientes con asma grave y sensibilidad al menos a dos alimentos, permite que esta población incremente su umbral de tolerancia (10,000 ng para trigo y huevo, o 4,000 ng para leche) y presente mejoría en su calidad de vida.
3. Respuesta: a. De manera más interesante y quizá más común, se ha demostrado que los pacientes con alergia alimentaria pueden presentar síntomas respiratorios cuando se cocina cerca de ellos aquellos alimentos a los cuales tienen restricción, ya que se convierten en aerosoles durante la preparación. Entre los alimentos más relacionados se encuentran el cacahuete, la leche y el huevo.
4. Respuesta: a. Reacción adversa a histamina. Es una entidad secundaria a la ingestión de cantidades no tóxicas de histamina, en la que las enzimas encargadas de su inactivación, diamino oxidasa y N-metiltransferasa diamina, presentan disfunción.
5. Respuesta: b. Los cacahuates y nueces han sido los alimentos mayormente implicados en pacientes con diagnóstico de asma en el contexto de anafilaxia por alimentos, seguidos de huevo y leche.

Capítulo 6. Síndrome polen-alimento

1. Respuesta: c. Los alérgenos de la familia PR-10 son responsables de la reactividad cruzada entre Bet v 1 (presente en 90% de los pacientes con alergia al abedul) y frutas de la familia de las Rosaceae: manzana (Mal d 1), durazno (Pru p 1), chabacano (Pru ar 1), cereza (Pru av 1), pera (Pyr c 1), fresa (Fra a 1) y kiwi (Act d 8).
2. Respuesta: a. Las nsLTP de la artemisia y durazno (Art v 3, Pru p 3), así como las profilinas (Art v 4, Pru p 4) son responsables del síndrome artemisia-durazno.
3. Respuesta: b. La sensibilización respiratoria a artemisia (Art v 4) y Bet v 1 ocasiona reactividad cruzada con el apio (Api g 4) y zanahoria (Dau c 4), así como con las familias Amariyllidaceae (ajo, cebolla y cebollín), Solanaceae (paprika) y Piperaceae (pimienta negra).
4. Respuesta: b. La reactividad cruzada se atribuye al alérgeno principal del látex, la heveína (Hev b 6), y a los dominios similares a la heveína (HLD) de las citinasas de clase I que están presentes en el látex de caucho natural (Hev b 11) y en varias frutas.
5. Respuesta: c. El síndrome olivo-fruta es ocasionado por la reactividad cruzada entre el árbol del olivo por Ole e 7, una lipoproteína de

transferencia no específica, que se asocia a síntomas sistémicos al consumir durazno (Pru p 3), pera (Pyr c 3), melón (Cuc m 3) y kiwi (Act d 10).

Capítulo 7. Manifestaciones cutáneas de la alergia alimentaria

1. Respuesta: c. La hipótesis del alérgeno dual sugiere que la alteración de la función de la barrera cutánea a edad temprana, como lo que sucede en el eccema o dermatitis atópica, puede causar sensibilización hacia alérgenos alimentarios más comúnmente que la exposición oral, sobre todo si se trata del primer contacto.
2. Respuesta: b. La urticaria de contacto no inmunológico o intolerancia es desencadenada por pseudoalérgenos. Los alimentos desencadenantes más comunes son fresas, tomates y alcohol, éstos estimulan la activación directa de los mastocitos.
3. Respuesta: a. En la urticaria de contacto ocupacional cualquier trabajo que implique la manipulación de alimentos puede ser una causa potencial de esta enfermedad. Las carnes crudas, los mariscos, las verduras y las frutas se encuentran entre los alimentos frecuentemente implicados.
4. Respuesta: d. La dermatitis por contacto por proteínas se considera una patología ocupacional de aparición rápida, mediada por una reacción mixta tipo I y IV.
5. Respuesta: c. En las manifestaciones cutáneas por contacto con alimentos, se recomienda realizar el diagnóstico con la exposición directa del alimento en la piel. Ésta puede ser abierta, semiabierta o cerrada.

Capítulo 8. Esofagogastropatías eosinofílicas

1. Respuesta: b. En la esofagitis eosinofílica, las manifestaciones clínicas dependen de la edad de presentación. En niños los síntomas más frecuentes son vómitos, regurgitación, dolor abdominal, náuseas y rechazo a los alimentos.
2. Respuesta: c. Histológicamente el conteo de ≥ 15 eo/CAP en el tejido se considera un criterio mayor para el diagnóstico de esofagitis eosinofílica.
3. Respuesta: a. La gastritis eosinofílica se clasifica en tres variantes según la capa intestinal afectada: mucosa, muscular y subserosa, la mucosa es la más común.

4. Respuesta: d. La colitis eosinofílica muestra un perfil clínico variable e inespecífico, el dolor abdominal es el síntoma más frecuente.
5. Respuesta: a. El dupilumab es un anticuerpo monoclonal anti-IL-4R α autorizado para el tratamiento de esofagitis eosinofílica a partir de los 12 años.

Capítulo 9. Enteropatía, enterocolitis, proctocolitis inducida por proteínas alimentarias y cólico infantil

1. Respuesta: b. La FPIAP se caracteriza por la afección de la parte distal del colon, se presenta generalmente en pacientes menores de seis meses que lucen sanos, pero tienen evacuaciones con moco y sangre.
2. Respuesta: a. La FPIAP generalmente se presenta dentro de los dos primeros meses de vida en pacientes con buena apariencia y ganancia ponderal adecuada, la manifestación clínica más frecuente es la presencia de evacuaciones con moco o sangre, que pueden ser de consistencia disminuida e incluso diarreicas.
3. Respuesta: c. En el FPIES crónico los pacientes presentan diarrea crónica, en algunos casos con moco o sangre, vómitos intermitentes que pueden ser progresivos, distensión abdominal, falla de medro o pobre ganancia ponderal.
4. Respuesta: d. La biopsia del intestino delgado de FPE muestra lesiones de las vellosidades, hiperplasia de criptas e infiltrado inflamatorio linfocitario confirma el diagnóstico.
5. Respuesta: c. El manejo de la FPIAP, en el caso de APLV para los lactantes que están siendo complementados o reciban fórmula láctea, se debe iniciar con una fórmula extensamente hidrolizada, sólo en 10% de los casos se requerirá una fórmula a base de aminoácidos para lograr la remisión de los síntomas.

Capítulo 10. Alergia a las proteínas de leche de vaca

1. Respuesta: b. La caseína (Bos d 8) es el alérgeno mayoritario en pacientes con APLV, es termoestable y presenta una reactividad cruzada > 85% con caseínas de otros mamíferos.
2. Respuesta: d. La albúmina sérica bovina se desnaturaliza con el calentamiento por arriba de los 50 °C, esta termolabilidad ocasiona que los pacientes alérgicos a esta proteína puedan tolerar la le-

- che y la carne de res que se han sometido a procesos de cocción mayores a esta temperatura.
3. Respuesta: c. La eHF se considera la primera línea de tratamiento en APLV. En pacientes con enteropatía, síntomas gastrointestinales o diarrea considerar eHF sin lactosa.
 4. Respuesta: b. La AAF se considera la primera línea de tratamiento en reacciones moderadas no mediadas por IgE que cursen con hipoalbuminemia, anemia y falla de medro, en pacientes con síntomas abdominales severos, con alto riesgo de anafilaxia y múltiples alergias alimentarias.
 5. Respuesta: c. El síndrome de Heiner es una enfermedad poco frecuente, no mediada por IgE, que presenta infiltrados pulmonares recurrentes asociados con tos crónica, fiebre, taquipnea, sibilancias y pérdida de peso.

Capítulo 11. Anafilaxia asociada a alimentos y anafilaxia asociada a alimentos e inducida por ejercicio

1. Respuesta: b. Las manifestaciones mucocutáneas ocurren hasta en 90% de los episodios. Los signos y síntomas respiratorios están presentes en 70% de los casos. Las gastrointestinales ocurren con menos frecuencia aproximadamente en 45%. Las manifestaciones cardiovasculares se observan en menos de la mitad de los casos. La afectación cutánea puede estar ausente en 20% de los eventos.
2. Respuesta: c. Se han identificado algunos factores relacionados a mayor gravedad y mortalidad como son edad avanzada, presencia de patología respiratoria (especialmente asma) o cardiovascular y tratamiento con inhibidores de la enzima de angiotensina (IECA) o beta bloqueadores.
3. Respuesta: d. El síndrome α -gal se caracteriza por generar reacciones alérgicas tardías con el consumo de carne de mamífero, aunque también se relaciona con respuestas inmediatas a la administración intravenosa de medicamentos como el cetuximab.
4. Respuesta: b. La FDEIA se presenta habitualmente durante la edad escolar, se desarrolla de dos a cuatro horas después del consumo de algún alimento relevante en el contexto de actividad física aeróbica vigorosa como trotar, jugar fútbol o bailar.
5. Respuesta: a. En cuanto a los alimentos implicados en la FDEIA se identifican trigo, mariscos, cacahuete, soya, nueces y tomate como los mayormente asociados.

6. Respuesta: b. Entre los estudios de laboratorio útiles para el diagnóstico y pronóstico de la anafilaxia se encuentra la cuantificación de triptasa sérica, la determinación por arriba de 11.4 ng/mL es indicativa de la activación aguda de células cebadas, debe solicitarse sistemáticamente ante la sospecha clínica de anafilaxia, se aconsejan tres muestras seriadas, ya que mejora la sensibilidad y especificidad de la prueba: la primera muestra será tras la instauración del tratamiento, la segunda aproximadamente a las dos horas desde el comienzo del evento y la tercera a partir de las 24 horas para tener el nivel basal del paciente, ya que el aumento en la concentración sérica es transitorio y por lo general se normaliza entre 24 a 48 horas.

Capítulo 12. Diagnóstico clínico y pruebas in vitro en alergia alimentaria

1. Respuesta: c. La proteína Pru p 3 se ha relacionado con reacciones sistémicas en adultos y se considera un sensibilizador primario.
2. Respuesta: a. En la determinación sérica de IgE un resultado positivo se considera a partir de 0.35 kU/L, el cual tiene una alta sensibilidad y valor predictivo negativo.
3. Respuesta: c. La fisiopatología de la intolerancia a la histamina al parecer involucra a una enzima catabólica defectuosa, principalmente la diamino oxidasa (DAO).
4. Respuesta: b. El diagnóstico resuelto por componentes es una herramienta reciente de utilidad diagnóstica en pacientes polisensibilizados que requieren de un diagnóstico exacto y pronóstico de su enfermedad.
5. Respuesta: d. Ara h 2 es el mejor predictor diagnóstico de alergia a este alimento y al ser termoestable puede condicionar reacciones sistémicas, como anafilaxia.

Capítulo 13. Diagnóstico de alergia alimentaria por pruebas in vivo

1. Respuesta: b. Existen tres tipos de dietas de eliminación: alimentos específicos, oligoantigénicas e hidrolizadas. Su duración se ha propuesto de cuatro a seis semanas antes del desafío.
2. Respuesta: a. Las pruebas prick to prick se realizan directamente con alimento fresco, generalmente se realizan con vegetales, fru-

- tas, frutos secos, etcétera, por lo cual se reportan como las pruebas in vivo más sensibles.
3. Respuesta: b. El reto oral es la prueba más precisa para investigar la presencia o ausencia de síntomas inducidos por alimentos en pacientes con sospecha de AA, por lo que continúa siendo el estándar de oro para el diagnóstico.
 4. Respuesta: c. El periodo de observación previo al egreso es de al menos dos horas; sin embargo, si ocurre una reacción alérgica sistémica grave, el paciente debe mantenerse bajo observación en hospitalización durante seis a 12 horas.
 5. Respuesta: c. Las pruebas de parche reflejan reacciones clínicas de fase retardada, están indicadas en la evaluación de alergia alimentaria mixta y no mediada por IgE.

Capítulo 14. Prevención de alergia alimentaria

1. Respuesta: d. El concepto de marcha alérgica se refiere a la historia natural de manifestaciones de atopia y la secuencia de manifestaciones clínicas de enfermedades alérgicas, que frecuentemente inician con dermatitis atópica y alergia a alimentos, después esofagitis eosinofílica y alergia respiratoria.
2. Respuesta: c. La vitamina D participa en la inducción de células Treg secretoras de IL-10 que están involucradas en el mantenimiento de la tolerancia inmunológica y la inhibición de la proliferación de células Th2.
3. Respuesta: c. Según la AAAAI, en 2021, el factor de riesgo más importante para el desarrollo de alergia alimentaria en etapas tempranas de la vida es padecer dermatitis atópica de curso grave, el gradiente disminuye si el paciente presenta otra alergia alimentaria, el curso de la dermatitis es leve a moderado o, si presenta antecedentes familiares con atopia.
4. Respuesta: b. Los simbióticos se pueden dividir en dos grupos: 1) sinérgicos: utilizados exclusivamente por el microorganismo con el que se administra para potenciar sus beneficios; y 2) complementarios: pueden ser utilizados por todas las bacterias del huésped.
5. Respuesta: a. La leche materna es rica en diversidad y abundancia de la microbiota, algunas bacterias como Bifidobacterium, Akkermansia, Clostridiales sp. y Veillonella, así como otras produc-

toras de butirato se han asociado con la prevención del desarrollo de las alergias alimentarias.

Capítulo 15. Tratamiento de la alergia alimentaria

1. Respuesta: d. Los niños con alergia alimentaria tienen un déficit de crecimiento, en comparación con niños sanos, que muestra una correlación positiva con el número de alimentos excluidos y la duración de la dieta de eliminación.
2. Respuesta: a. En la leche líquida comercial, que es la forma en que se consume rutinariamente, la cantidad de proteínas oscila entre 2.9 y 3.3 g por cada 100 mL, según la marca.
3. Respuesta: c. La tolerancia o respuesta sostenida es la ausencia permanente de síntomas clínicos luego de la exposición al alérgeno, incluso si no se consume de forma regular.
4. Respuesta: b. La dieta de eliminación es la intervención clave en el manejo de la alergia alimentaria que resulta en la remisión clínica e histológica de la enfermedad y que beneficia tanto a patologías mediadas por IgE, como a las que no. Debe iniciarse una vez que existe una fuerte sospecha clínica, alergia confirmada o cuando la asociación con los alimentos no es tan clara y se pretende su uso diagnóstico.
5. Respuesta: c. El umbral de riesgo se define como la menor cantidad de proteína de una fuente de alimento alergénico que puede provocar una reacción adversa objetiva en un individuo, por lo que pequeñas cantidades del alimento pueden ser suficientes para causar una reacción grave.

Capítulo 16. Reflexiones psicológicas sobre alergia alimentaria

1. Respuesta: b. El amamantamiento es una conducta que facilita la síntesis de orexinas, es decir, hormonas neuropeptídicas que se producen en el hipotálamo y tienen proyecciones a todo el cerebro; éstas tienen un papel definitivo en la estabilización del estado de vigilia y alerta, así como en distintas conductas motivadas y adquisitivas.
2. Respuesta: b. Tanto las respuestas emocionales a un estresor como aquellas ligadas a un alérgeno concreto pueden precipitar una liberación consistente de IgE, por tanto, no se tendría que especular sobre el valor biológico de una emoción como

- un factor que sostiene algunas de las respuestas inmunológicas del organismo.
3. Respuesta: a. Eisenberg y colaboradores afirman que la red cerebral implicada en el procesamiento del dolor y la incomodidad incluye estructuras cerebrales como: corteza cingulada anterior dorsal, ínsula anterior, corteza somatosensorial, tálamo y el área gris periacueductal.
 4. Respuesta: a. Ante una situación percibida como emocionalmente estresante, se podrían facilitar cambios en la conducta alimenticia, sexual y en la toma de decisiones.
 5. Respuesta: a. Se han descrito cuatro principales características de las familias psicósomáticas: aglutinamiento, hiperprotección recíproca, rigidez y evitación del conflicto.

Capítulo 17. Alergia a aditivos alimentarios

1. Respuesta: a. El aspartamo puede inducir dermatitis por contacto, lo que se atribuye al contenido de su metabolito el formaldehído.
2. Respuesta: c. La tartrazina (amarillo no. 5), es el colorante artificial más comúnmente usado en postres, bebidas, golosinas y diferentes tipos de alimentos.
3. Respuesta: d. Los sulfitos son agentes antimicrobianos utilizados para retrasar el pardeamiento en ciertos alimentos y alargar su vida útil inhibiendo el crecimiento de microorganismos por la fermentación.
4. Respuesta: d. El síndrome del restaurante chino, causado por glutamato monosódico, incluye síntomas como entumecimiento en la parte posterior del cuello que se irradia a ambos brazos y espalda, debilidad generalizada, diaforesis, cefalea, enrojecimiento.
5. Respuesta: b. Las gomas son agentes espesantes que incrementan la viscosidad de la mezcla sin cambiar el sabor de la comida. La goma guar se extrae de verduras provenientes de la India (*Cyamopsis tetragonolobus*).

Capítulo 18. Enfermedad celíaca

1. Respuesta: a. En la población mexicana se ha calculado una seroprevalencia de anticuerpos anti-TTG y antiendomiso de 0.59%, asociadas principalmente a un genotipo HLA predominantemente DQ8.

2. Respuesta: a. La determinación de los anticuerpos antiendomiso IgA es sensible y altamente específica, en diferentes estudios se estima su sensibilidad entre 80 y 90%, y su especificidad entre 98 y 100%, sin diferencia en los grupos etarios.
3. Respuesta: b. Las pruebas séricas tienen alta sensibilidad y especificidad, existen algunas condiciones en donde se puede obtener un resultado falso negativo, como es la deficiencia selectiva de IgA, la dieta libre de gluten al momento de realizar la determinación sérica y la ingesta de inmunosupresores, ante esto se sugiere asegurar la ingesta de gluten por al menos cuatro semanas.
4. Respuesta: c. Se describe que una ingesta de 10 mg/día de gluten es seguro para un paciente diagnosticado con EC, para que un producto empaquetado se pueda ofrecer como libre de gluten, debe contener < 20 ppm.
5. Respuesta: b. La ataxia del gluten se define como una ataxia esporádica idiopática, en asociación con serología celíaca positiva y con o sin enteropatía. Es la alteración neurológica más frecuentemente reportada en la EC.



COMPEDIA

Colegio Mexicano de Pediatras Especialistas
en Inmunología Clínica y Alergia



COMPEDIA

Colegio Mexicano de Pediatras Especialistas
en Inmunología Clínica y Alergia



Consejo Directivo COMPEDIA 2022-2023

Dr. Guillermo Hideo Wakida Kusunoki
Presidente

Dr. Benjamín Zepeda Ortega
Vicepresidente

Dra. Mónica Rodríguez González
Secretaria

Dr. Ernesto Onuma Takane
Tesorero

Dra. Daniela Rivero Yeverino
Secretaria suplente

Dra. Sara Elva Espinosa Padilla
Tesorero suplente

Dr. José Antonio Ortega Martell
Dr. Alonso Gutiérrez Hernández
Comité académico