

RAM



Revista Alergia México

Volumen

70

Núm.

4

Octubre-Diciembre

2023



Alergia alimentaria

Colegio
Mexicano de
Inmunología Clínica
y Alergia, A. C.



CMICA



Enfoque y Alcance

Revista Alergia México (RAM) **Organo oficial del Colegio Mexicano de Inmunología Clínica y Alergia desde 1968**, tiene como objetivos difundir el conocimiento producto de la investigación original en alergia e inmunología clínica, que se realiza principalmente, aunque no en forma exclusiva, en los países de habla hispana, las tendencias, metodologías y técnicas que se utilizan en estos campos del conocimiento y promover la enseñanza, la educación médica continua, el control de la calidad y excelencia de la especialidad.

Revista Alergia México es una revista de acceso abierto, de publicación trimestral, que cuenta con un Comité Editorial independiente que presenta los trabajos recibidos para su revisión por expertos, quienes bajo una metodología de revisión por pares doble ciego que examinan y determinan su publicación. La revista acepta artículos originales, artículos de revisión, informes de casos, guías clínicas, comunicación breves y comentarios editoriales.

Revista Alergia México utiliza el sistema de preservación de archivos CLOCKSS.

Todas las contribuciones son evaluadas inicialmente por el comité editorial para determinar su idoneidad para la revista, los artículos que se consideran adecuados se envían normalmente a un mínimo de dos revisores expertos independientes para evaluar la calidad científica del artículo. El Comité editorial es responsable de la decisión final sobre la aceptación o rechazo de los artículos y su decisión es definitiva.

Comité editorial

Editor

Guillermo Guidos Fogelbach
Profesor del Instituto
Politécnico Nacional, México
Orcid ID 0000-0003-1675-3894

Coeditor

Dr. César Augusto Sandino Reyes-López
Profesor del Instituto
Politécnico Nacional, México
Orcid ID 0000-0002-9860-8983



Editores de sección

Alergia a alimentos

Dr. Martín Bedolla Barajas

Profesor Centro de Atención Respiratoria Integral (CARI) del Nuevo Hospital Civil de Guadalajara "Dr. Juan I. Menchaca", México
Orcid ID 0000-0003-4915-1582

Alergia en piel

Dr. Luis Felipe Ensina

Investigador asociado y Preceptor afiliado de la División de Alergia, Inmunología y Reumatología del Departamento de Pediatría de la Universidad Federal de São Paulo
Orcid ID 0000-0001-8652-3619

Asma

Dr. Guillermo Velázquez Sámano

Profesor de la Secretaría de Salud, Hospital General de Mexico, México
Orcid ID 0000-0002-8247-4300

Dra. Elsy Maureen Navarrete Rodríguez

Secretaría de Salud, Mexico
Orcid ID 0000-0001-9876-3206

Inmunodeficiencias

Dra. María Eugenia Vargas Camaño

Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado, México
Orcid ID 0000-0002-6620-6322

Dra. Maria Margarita

Olivares Gómez

Profesora del servicio de Alergología Clínica, Universidad de Antioquia, Colombia
Orcid ID 0000-0002-7982-8366

Inmunología básica

Dra. Laura Berrón Ruiz

Profesora del Instituto Nacional de Pediatría, México
Orcid ID 0000-0002-3290-8705

Medio ambiente y alergia

Dra. Marilyn Urrutia Pereira

Profesora de la Universidad Federal do Pampa, Brasil
Orcid ID 0000-0001-6575-7897

Misceláneos

Dr. Ivan Chérrez Ojeda

Profesor en la Universidad de Especialidades Espíritu Santo, Ecuador.
Orcid ID 0000-0002-1610-239X

Rinitis

Dra. María Isabel Castrejón Vázquez

Profesora del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado, México
Orcid ID 0000-0002-7556-5810

Comité editorial internacional

Dr. German Dario Ramon

- Argentina
- Orcid ID 0000-0001-9990-8147

Dr. Dirceu Solé

- Profesor de la Universidad Federal de São Paulo, Brazil
- Orcid ID 0000-0002-3579-0861

Dr. Jorge Sánchez Caraballo

- Profesor de la Universidad de Antioquia, Colombia
- Orcid ID 0000-0001-6341-783X

Dr. Ivan Cherrez Ojeda

- Profesor de la Universidad de Especialidades Espíritu Santo (UEES)
- Orcid ID 0000-0002-1610-239X

Dr. Hector Badellino

- Profesor de la Universidad de Ciencias Empresariales y Sociales, Argentina
- Orcid ID 0000-0003-2616-3564

Dr. Herberto José Chong Neto

- Profesor de la Universidad Federal do Pampa, Brasil
- Orcid ID 0000-0002-7960-3925

Dra. Patricia Latour Staffeld

- República Dominicana
- Orcid ID 0000-0001-5110-3788

Revista Alergia México, año 70, núm. 4, octubre-diciembre 2023, es una publicación trimestral, órgano oficial del **Colegio Mexicano de Inmunología Clínica y Alergia**, A.C. y de la Sociedad Latinoamericana de Alergia, Asma e Inmunología. Editor responsable: Guillermo Guidos Fogelbach. Reserva de Derechos al Uso Exclusivo núm. 04-2017-110910184100-20, otorgado por el Instituto Nacional del Derecho de Autor. Certificado de Licitud de Título: 12350. Certificado de Licitud de Contenido: 9913 otorgados por la Comisión Calificadora de Publicaciones y Revistas Ilustradas de la Secretaría de Gobernación. **ISSN versión electrónica: 2448-9190** por el Instituto Nacional del Derecho de Autor. Las opiniones expresadas por los autores no necesariamente reflejan la postura del editor de la publicación. La reproducción total o parcial de los contenidos e imágenes publicados requieren la concesión de los respectivos créditos a los autores y a Revista Alergia México. **Publicación editada por Colegio Mexicano de Inmunología y Alergia Clínica, A.C.** Diseño: Diana Gabriela Salazar Rodríguez. Coordinación editorial: Víctor Eduardo Aguirre Alanís.

Mesa directiva del Colegio Mexicano de Inmunología Clínica y Alergia

Presidente

Dr. Elías Medina Segura
medinalergias@hotmail.com

Secretaria

Dra. Angélica Iturburu

Tesorero

Dra. Gabriela Escobar

Vicepresidente

Dra. Ma. Antonia Rivera

Secretario Suplente

Dra. Rocío Hernández

Tesorero Suplente

Dra. Virginia Blandón



DESCARGA PARA ANDROID
Ingresa al siguiente link o escanea el código QR para su descarga
<https://play.google.com/store/apps/details?id=com.cmica.appsoc>

DESCARGA PARA IPHONE
Ingresa al siguiente link o escanea el código QR para su descarga.
<https://apps.apple.com/mx/app/cmica-oficial/id1501458012>

Sistema de administración de socios C.M.I.C.A
Actualiza tus datos e ingresa al sistema de administración de socios en donde podrás: consultar el pago de anualidad, generar tu facturas, pagar tu anualidad, descargar tus constancias de cursos organizados por CMICA, entre otros.



CMICA
Colegio Mexicano de Inmunología Clínica y Alergia A.C.

Sistema de Administración de Socios

cmica@cmica.com.mx

[Olvidó su contraseña?](#)

Accesar



-ACERCA DE LA PORTADA-

Actualización de alergia alimentaria es un tema actual, por el aumento de las mismas en el mundo. De esta forma se describen la importancia del tema en la introducción. La epidemiología que Latinoamérica debe revisar, la clasificación de la alergia alimentaria vigente y los factores de riesgo. Se describe la fisiopatología completa del tema, los fenotipos y endotipos, la importancia de la Microbiota. Se describen los diferentes métodos para el diagnóstico desde lo más simple a lo más complejo. Se desglosan las múltiples formas de diagnóstico. Se analizan los diferentes tratamientos actuales y de avanzada de la alergia alimentaria. Por último, se describe la relación entre la alergia alimentaria y la contaminación ambiental. De esta forma se intenta abordar todos los ítems que comprende esta fascinante patología.

Breve descripción de la portada: Dras. Marylin Valentín Rostan,
María Isabel Rojo Gutiérrez, Dory Mora Bogado.

Agradecimiento especial por la elaboración y diseño de la portada: DG. Luciano Fantini.

1er lugar

revista de especialidad en habla hispana

Ventana de acceso abierto al conocimiento en inmunología y alergia



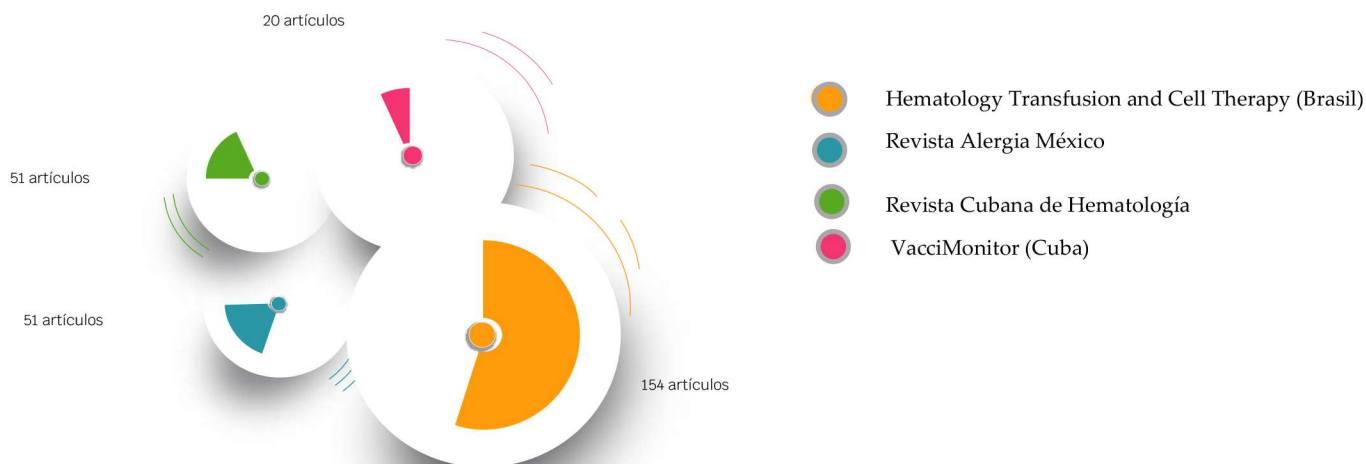
Órgano oficial de difusión científica del Colegio Mexicano de Inmunología Clínica y Alergia

¿Por qué publicar en Revista Alergia México?

Indexada en: PubMed, Scopus, SciELO México, Redalyc, Lilacs, EBSCO

H-Index 15 de Scimago Journal & Country Rank en Latinoamérica

Total de documentos publicados 2020
(Scimago Journal & Country Rank)



Artículos editoriales, originales, de revisión, de metodología de la Investigación, casos clínicos, cartas al editor, comunicaciones breves, guías clínicas.



Anexos

Información para autores

Envío de artículos

El registro y el inicio de sesión son necesarios para enviar elementos en línea y para comprobar el estado de los envíos recientes. Ir a Iniciar sesión a una cuenta existente o Registrar una nueva cuenta.

Lista de comprobación para la preparación de envíos

Como parte del proceso de envío de artículos, los autores/as están obligados a comprobar que su envío cumpla con todos los elementos que se muestran a continuación, de lo contrario se devolverán a los autores/as aquellos artículos que no se apeguen a las directrices que se estipulan en: <https://revistaalergia.mx/ojs/index.php/ram/about/submissions>

Guía para autores

La Guía para autores podrá verificarla en el banner de “SOMETER UN TRABAJO” y descargarla en:

<https://cmica.com.mx/download/17299/?tmstv=1683760679>

Cesión de derechos

Para elaborar la carta-declaración de cesión de derechos de autor le sugerimos revisar la sección “CESIÓN DE DERECHOS en: <https://revistaalergia.mx/ojs/index.php/ram/about/submissions>

Proceso de evaluación por pares

Revista Alergia México se apega a las *Recomendaciones para la elaboración, presentación, edición y publicación de trabajos académicos en revistas médicas*, del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, estilo Vancouver, actualizadas en diciembre de 2013 y disponibles en: http://www.icmje.org/urm_main.html. El proceso completo de evaluación por pares puede revisarlo en: https://www.revistaalergia.mx/ojs/index.php/ram/evaluacion_pares

Costos y tarifas de publicación

Nuestro objetivo es disminuir la brecha existente en la investigación digital y garantizar que la publicación en revistas de acceso abierto sea asequible para los autores de los países de América Latina, con artículos de calidad académica. Para conocer los costos y tarifas de publicación diríjase a: <https://revistaalergia.mx/ojs/index.php/ram/fees>



**Te invitamos a publicar tus artículos
en la principal revista de América Latina
en el campo de Alergia e Inmunología
Clínica: *Revista Alergia México***

Indexada en Scopus, DOAJ, PubMed, SciELO, Latindex, Redalyc

www.revistaalergia.mx



revista@cmica.com

Políticas Generales

Revista Alergia México acepta trabajos originales cuyo enfoque trate de temas relacionados con Alergia e inmunología.

Todas las contribuciones son evaluadas inicialmente por el comité editorial para determinar su idoneidad para la revista, los artículos que se consideran adecuados se envían normalmente a un mínimo de dos revisores expertos independientes para evaluar la calidad científica del artículo. El Comité editorial es responsable de la decisión final sobre la aceptación o rechazo de los artículos y su decisión es definitiva.

Una vez realizada la revisión se notificará al autor de correspondencia el resultado de la misma, la cual podrá ser... Para mayor información visite la página web: https://www.revistaalergia.mx/ojs/index.php/ram/politicas_seccion

Política de correcciones y contenido de artículos

Los autores pueden revisar, cambiar y actualizar sus artículos publicando nuevas versiones, que se agregan al historial del artículo; sin embargo, las versiones individuales, una vez publicadas, no se pueden cambiar ni retirar y están disponibles permanentemente en el sitio web de Revista Alergia México. Revista Alergia México participa en el esquema CrossMark, una iniciativa de múltiples editoriales que ha desarrollado una forma estándar para que los lectores localicen la versión actual de un artículo. Al hacer cumplir las políticas de CrossMark, Revista Alergia México se compromete a mantener el contenido que publica y alertar a los lectores sobre los cambios cuando ocurran.

Le sugerimos dar click en <https://www.revistaalergia.mx/ojs/index.php/ram/Crossmark> para conocer más acerca del tema.

Consideraciones éticas

Conscientes de la importancia de mantener altos estándares de ética y de la responsabilidad inherente a la publicación científica, la RAM se adhiere a los principios de transparencia y buenas prácticas de las publicaciones científicas propuestas por el **Comité de Ética en las Publicaciones (COPE)**. En caso de presentarse una mala práctica por parte de los autores, la Revista procederá de acuerdo a los diagramas de flujo establecidos por el **COPE**. Respecto a este tipo de consideraciones, lo invitamos a seguir leyendo en: <https://www.revistaalergia.mx/ojs/index.php/ram/etica>

Política antiplagio

Todo envío será revisado a través del detector de similitudes Ithenticate con el propósito de evitar el plagio académico. El texto deberá obtener un porcentaje no mayor a 15% de similitudes para que continúe con el proceso editorial. El resultado de esa revisión será confidencial y sólo será informado el responsable del envío en caso de sospecha de plagio. Esta medida de revisión de similitudes, con la finalidad de evitar el plagio, se basa en los principios de prácticas éticas editoriales. <https://www.revistaalergia.mx/ojs/index.php/ram/antiplagio>

Política Publicitaria

Este tipo de información podrá conocerla en: <https://www.revistaalergia.mx/ojs/index.php/ram/publicidad>

Política de acceso abierto

Revista Alergia México se suma a las iniciativas de acceso abierto como la proclamada en la **Declaración de Berlín sobre Acceso Abierto al Conocimiento en Ciencias y Humanidades**, del 18 de marzo de 2013, en la que se promueve el Internet como un instrumento funcional para difundir el conocimiento científico. Para ello, pone a disposición de la comunidad mundial la versión completa en formato electrónico de cada uno de los artículos que publica y de todos sus materiales complementarios. Para mayo información de click en: https://www.revistaalergia.mx/ojs/index.php/ram/acceso_abierto

Aceptación de manuscritos

Tiempo del Proceso de Evaluación y Publicación

Revista Alergia México se comunicará con los autores entre 2 a 5 meses posteriores a la fecha de envío para informarles sobre el resultado del proceso de evaluación. Para conocer más acerca del seguimiento de artículos ingrese a: https://www.revistaalergia.mx/ojs/index.php/ram/aceptacion_manuscritos

Declaración de Privacidad

Los nombres y las direcciones de correo electrónico introducidos en esta revista se usarán exclusivamente para los fines establecidos en ella y no se proporcionarán a terceros o para su uso con otros fines. El aviso de privacidad podrá consultarlo en: <https://www.revistaalergia.mx/ojs/index.php/ram/about/privacy>

Contenido


Contents

Artículos de revisión

- 207 **Actualidades en alergia alimentaria**
Marylin Valentín-Rostan, María Isabel Rojo-Gutiérrez, Dory Mora-Bogado
- 208 **Introducción en alergia alimentaria**
Ignacio Javier Ansotegui-Zubeldia, Alessandro-Fiocchi
- 211 **Epidemiología de la alergia alimentaria**
Sandra Nora González-Díaz
- 214 **Factores de riesgo para padecer alergia alimentaria**
Blanca María del Refugio Morfin-Maciel, Mirta Álvarez-Castelló
- 222 **Clasificación de la alergia alimentaria: generalidades**
Jorge Cesar Martínez, Jorge Lavrut, Pablo Slullitel
- 225 **Fisiopatología de la alergia alimentaria**
Marylín Valentín-Rostan, Dory Mora-Bogado
- 230 **Fenotipos y endotipos en alergia alimentaria**
Ana Paula Beltrán-Moschione Castro, María Belen Bossio
- 234 **Anamnesis y examen físico**
Silvana Beatriz Monsell, María Cristina Díaz
- 238 **Microbiota en alergia alimentaria: prebióticos, probióticos y simbióticos**
Pablo Moreno
- 242 **Pruebas cutáneas (Skin Prick Test) en alergia alimentaria**
Pablo Torres-Córdova
- 245 **RAST, Inmunoblot, Inmunocap e ISAC en alergia alimentaria**
Herberto J. Chong-Neto
- 250 **Prueba de parche en el diagnóstico de alergia alimentaria**
Selva Iris Ale
- 255 **Pruebas de provocación**
Lucila Camargo López de Oliveira, Beni Morgenstern
- 260 **Diagnóstico diferencial en alergia alimentaria**
Liziane Nunes de Castilho Santos
- 265 **Intolerancia alimentaria**
Mauricio Colella, Claudio Alberto Salvador-Parisi
- 269 **Alergia alimentaria no mediada por IGE**
María Isabel Rojo-Gutiérrez, Diego Ballesteros-González, Ana Karen Ortiz-Durán
- 280 **Tratamiento en pacientes con alergia alimentaria**
Rosa Elena Huerta-Hernández, José Antonio Ortega-Martell
- 284 **Desensibilización con alimentos**
Pedro Piraino-Sosa, Giovanni Ojeda-Soley
- 293 **Prevención en alergia alimentaria**
María Isabel Rojo-Gutiérrez, Carol Vivian Moncayo-Coello
- 297 **Aplicación de biológicos en pacientes con alergia alimentaria**
Ana María Agar-Muñoz, César Alberto Galván-Calle
- 300 **Anafilaxia por alimentos**
María Isabel Rojo-Gutiérrez, Marylin Valentín-Rostan, Patricia Latour Staffeld, Edgardo José Jares
- 306 **Síndrome polen-alimento (síndrome de alergia por vía oral)**
María Isabel Rojo-Gutiérrez, Diego Ballesteros-González
- 313 **Alergia alimentaria y contaminación ambiental**
Marilyn Urrutia-Pereira, Dirceu Solé

Review articles

- 207 **News in food allergy**
Marylin Valentín-Rostan, María Isabel Rojo-Gutiérrez, Dory Mora-Bogado
- 208 **Introduction to food allergy**
Ignacio Javier Ansotegui-Zubeldia, Alessandro-Fiocchi
- 211 **Epidemiology of food allergy**
Sandra Nora González-Díaz
- 214 **Risk Factors for food allergy**
Blanca María del Refugio Morfin-Maciel, Mirta Álvarez-Castelló
- 222 **Classification of food allergy: generalities**
Jorge Cesar Martínez, Jorge Lavrut, Pablo Slullitel
- 225 **Physiopathology of food allergies**
Marylín Valentín-Rostan, Dory Mora-Bogado
- 230 **Phenotypes and endotypes of food allergy**
Ana Paula Beltrán-Moschione Castro, María Belen Bossio
- 234 **History and physical examination**
Silvana Beatriz Monsell, María Cristina Díaz
- 238 **Microbiota in food allergy: prebiotics, probiotics and synbiotics**
Pablo Moreno
- 242 **Skin test (Skin Prick Test) in food allergy**
Pablo Torres-Córdova
- 245 **RAST, Immunoblot, Immunocap and ISAC in food allergy**
Herberto J. Chong-Neto
- 250 **Patch test in the diagnosis of food allergy**
Selva Iris Ale
- 255 **Provocation tests**
Lucila Camargo López de Oliveira, Beni Morgenstern
- 260 **Differential diagnosis in food allergy**
Liziane Nunes de Castilho Santos
- 265 **Food Intolerance**
Mauricio Colella, Claudio Alberto Salvador-Parisi
- 269 **Non-IgE-mediated food allergy**
María Isabel Rojo-Gutiérrez, Diego Ballesteros-González, Ana Karen Ortiz-Durán
- 280 **Treatment for living with food allergy**
Rosa Elena Huerta-Hernández, José Antonio Ortega-Martell
- 284 **Food desensitization**
Pedro Piraino-Sosa, Giovanni Ojeda-Soley
- 293 **Prevention in food allergies**
María Isabel Rojo-Gutiérrez, Carol Vivian Moncayo-Coello
- 297 **Application of biologicals in patients with food allergies**
Ana María Agar-Muñoz, César Alberto Galván-Calle
- 300 **Food anaphylaxis**
María Isabel Rojo-Gutiérrez, Marylin Valentín-Rostan, Patricia Latour Staffeld, Edgardo José Jares
- 306 **Oral allergy syndrome (OAS)**
María Isabel Rojo-Gutiérrez, Diego Ballesteros-González
- 313 **Food allergy and environmental contamination**
Marilyn Urrutia-Pereira, Dirceu Solé



**Seguridad e
innovación juntas
en una sola
tableta.**



Actualidades en alergia alimentaria

News in food allergy

Marylin Valentín-Rostan,¹ María Isabel Rojo-Gutiérrez,² Dory Mora-Bogado³

¹ Pediatra, Alergóloga e Inmunóloga; profesora de Alergia pediátrica, Facultad de Medicina; Pre-sidenta electa de la Sociedad Latinoamericana de Alergia, Asma e Inmunología (SLAAI) Montevideo, Uruguay.

² Alergóloga e Inmunóloga clínica, Máster en Ciencias y Educación; Miembro de la Mesa Directiva de SLAAI; miembro activo del Colegio Mexicano de Inmunología Clínica y Alergia; Directora de Alergología en la Unidad Médica Zúrich, Ciudad de México.

³ Alergóloga e Inmunóloga; Médica del Área de Alergología, Hospital Central-IPS, Asunción Paraguay.

Correspondencia

Marylin Valentín Rostan
dramarilynvalentin@gmail.com

Recibido: 01-08-2023

Aceptado: 29-10-2023

Publicado: 31-12-2023

DOI: 10.29262/ram.v70i4.1327

ORCID

Marylin Valentín Rostan

0000-0002-0782-9386

María Isabel Rojo Gutiérrez

0000-0003-4562-4477

Dory Mora Bogado

0000-0002-4914-4473

Los artículos publicados en este número exponen la fisiopatogenia, epidemiología, causas, clasificación y tratamiento de la alergia alimentaria.

La alergia alimentaria es una respuesta anormal del sistema inmunológico a ciertos alimentos, además de un trastorno crónico que afecta a pacientes de cualquier edad. Su prevalencia se ha incrementado en las últimas décadas. Los alimentos más comúnmente relacionados son: leche de vaca, huevo, cacahuate, nueces, trigo, soya, pescado y mariscos. Sin embargo, cualquier alimento puede ser un desencadenante. Las reacciones adversas después del consumo de cualquier alimento son motivo de preocupación y ansiedad, y pueden conducir a una dieta estricta. La gravedad de la reacción puede variar dependiendo del tipo de alimento y mecanismo, y no siempre es fácil diferenciar los diagnósticos de hipersensibilidad, pues algunas veces pueden aparecer simultáneamente.

Los síntomas también varían en gravedad, y afectan diferentes sistemas. El diagnóstico de alergia alimentaria suele establecerse mediante la combinación de historia clínica, identificación de síntomas después de la ingesta de ciertos alimentos y exámenes diagnósticos (pruebas cutáneas, pruebas de IgE específicas para alimentos, pruebas de provocación oral, entre otras). El tratamiento es complejo y consiste en restricción alimentaria, desensibilización y control de los síntomas.

Introducción en alergia alimentaria

Introduction to food allergy

Ignacio Javier Ansotegui-Zubeldia,¹ Alessandro-Fiocchi²

¹ Director Médico Ejecutivo, Expresidente de la Organización Mundial de Alergia (WAO). Jefe del Departamento de Alergia e Inmunología, Hospital Quironsalud, Bizkaia, Bilbao, España.

² Director responsable de la S.C. de Pediatría, Hospital Materno Infantil Macedonio Melloni, Milán, Italia. Director del Departamento Materno Infantil, Hospital Fatebenefratelli-Ophthalmic de Milán, Italia. Profesor adjunto de la Escuela de Especialización en Pediatría III, Universidad de Milán y Consejero de la Sociedad Italiana de Pediatría, Sección Lombarda. Pediatric Hospital Bambino Gesù IRCCS Allergy division, Roma, Italia.

Correspondencia

Ignacio Javier Ansotegui Zubeldia
todoasma@gmail.com

Recibido: 01-08-2023

Aceptado: 29-10-2023

Publicado: 31-12-2023

DOI: 10.29262/ram.v70i4.1308

ORCID

Ignacio Javier Ansotegui Zubeldia

0000-0002-6942-1511

Alessandro Fiocchi

0000-0002-2549-0523

Resumen

La alergia alimentaria es un trastorno crónico frecuente que afecta a lactantes, niños, adolescentes y adultos. La prevalencia de alergia alimentaria se ha incrementado en las últimas décadas en todo el mundo, sin limitarse a los países occidentales. Puesto que no existe ningún tratamiento, éste se centra en evitar los alérgenos, además de la educación de pacientes y cuidadores en el tratamiento de urgencia de las reacciones agudas, por ejemplo: aplicación de epinefrina. Los estudios sugieren que las reacciones accidentales ocurren en alrededor del 45% de los niños con alergia alimentaria cada año, aunque la mayor parte de las reacciones son de gravedad leve o moderada. Los ingresos hospitalarios por anafilaxia alimentaria varían de 4 a 20 por cada 100,000 habitantes; las muertes son raras, con una incidencia estimada de 0.03 a 0.3 por cada millón de personas con alergia alimentaria. La muerte por anafilaxia alimentaria es rara y parece haberse mantenido estable, posiblemente por el aumento en el etiquetado de alérgenos alimentarios, los servicios de diagnóstico, las tasas de prescripción de epinefrina intramuscular y la concienciación acerca de alergias alimentarias. Omalizumab es un fármaco aprobado para varias alteraciones (urticaria crónica o asma difícil) y puede ayudar a reducir los síntomas asociados con la alergia alimentaria. La importancia relativa de las tecnologías alternativas, las estrategias de gestión y las políticas para la alergia alimentaria varía de una región a otra, debido a las diferencias en la epidemiología, educación, bienestar socioeconómico y preferencias culturales de la población.

Palabras clave: Alergia alimentaria; alérgenos; Anafilaxia; Epinefrina; Omalizumab.

Abstract

Food allergy is a common chronic disorder that affects infants, children, adolescents, and adults. The prevalence of food allergy has increased in recent decades throughout the world, not limited to Western countries. Since there is no treatment, this focuses on avoiding allergens, in addition to educating patients and caregivers in the emergency treatment of acute reactions, for example: application of epinephrine. Studies suggest that accidental reactions occur in about 45% of children with food allergies each year, although most reactions are mild or moderate in severity. Hospital admissions for food anaphylaxis vary from 4 to 20 per 100,000 inhabitants; Deaths are rare, with an estimated incidence of 0.03 to 0.3 per million people with food allergy. Death from food anaphylaxis is rare and appears to have remained stable, possibly due to increases in food allergen labeling, diagnostic services, rates of intramuscular epinephrine prescription, and awareness of food allergies. Omalizumab is a drug approved for several disorders (chronic hives or difficult asthma) and may help reduce symptoms associated with food allergy. The relative importance of alternative technologies, management strategies and policies for food allergy varies from one region to another, due to differences in the epidemiology, education, socioeconomic well-being, and cultural preferences of the population.

Key words: Food allergy; Allergens; Anaphylaxis; Epinephrine; Omalizumab.

La alergia alimentaria es un trastorno crónico frecuente que afecta a lactantes, niños, adolescentes y adultos. La prevalencia de alergia alimentaria se ha incrementado en las últimas décadas en todo el mundo, sin limitarse a los países occidentales.¹

¿Qué hace que esta alteración aumente? La respuesta a esta pregunta es importante para establecer una estrategia de prevención adecuada. La alergia alimentaria se relaciona con diversos factores socioeconómicos.² La prevención de algunos aspectos ha mejorado en los últimos años. Los esfuerzos se han concentrado en la manipulación de alérgenos alimentarios y, en menor medida, en la prescripción de probióticos y prebióticos; sin embargo, las observaciones epidemiológicas no limitan la aparición de alergia alimentaria a factores dietéticos, sino que generan una mezcla de hipótesis acerca de su patogenia. **Cuadro 1**

Puesto que no existe ningún tratamiento, éste se centra en evitar los alérgenos, además de la educación de pacientes y cuidadores en el tratamiento de urgencia de las reacciones agudas, por ejemplo: la inyección con epinefrina.³ Los estudios sugieren que las reacciones accidentales ocurren en alrededor del 45% de los niños con alergia alimentaria cada año, aunque la mayor parte de las reacciones son de gravedad leve o moderada. Los ingresos hospitalarios por anafilaxia alimentaria varían de 4 a 20 por cada 100,000 habitantes; las muertes son raras, con una incidencia estimada de 0.03 a 0.3 por cada millón de personas con alergia alimentaria.⁴ No obstante, es comprensible que

los pacientes y las familias afectados por alergia alimentaria temen una reacción grave o mortal inesperada, lo que genera altos grados de ansiedad y angustia psicológica en la mayoría de los casos. Las restricciones de estilo de vida, además de evitar los alérgenos y la imprevisibilidad de las reacciones debido a la ingestión accidental pueden reducir de forma significativa la calidad de vida de los pacientes.

Se espera que el enfoque en el tratamiento de la alergia alimentaria varíe de una región a otra, en parte dictado por la prevalencia de la enfermedad en la población, el acceso a la atención diagnóstica y especializada, la disponibilidad de guías y recursos nacionales o regionales para apoyar a los médicos, modelos de servicios de salud y actitudes culturales hacia la alimentación y la salud. Hasta hace poco, las recomendaciones de gestión se han centrado, principalmente, en mitigar el riesgo de mortalidad evitando los alérgenos e implementando el tratamiento temprano de las reacciones. La muerte por anafilaxia alimentaria es rara y parece haberse mantenido estable, posiblemente por el aumento en el etiquetado de alérgenos alimentarios, los servicios de diagnóstico, las tasas de prescripción de epinefrina intramuscular y la concienciación acerca de alergias alimentarias.⁵ El desarrollo reciente ha demostrado que la inmunoterapia por vía oral para la alergia alimentaria (al cacahuete o maní) ha sido aprobada para uso comercial en el Reino Unido, Estados Unidos y Europa.^{6,7,8} La inmunoterapia por vía oral no registrada que utiliza productos alimenticios disponibles comercialmente (harina de maní desgrasada,

Cuadro 1. Factores que contribuyen con la alergia alimentaria

Familias educadas	Sociedades desiguales	Poblaciones inmunizadas
Clases altas	Usuarios de agua limpia	Antibióticos de amplio espectro
Pequeñas hermandades	Usuarías de alimentos limpios	Animales de granja bajos
Nacidos de madres mayores	Poblaciones libres de helmitos	Alta tenencia de mascotas
Pimogénitos	Nacidos por cesárea	Bajo nivel de bacterias en el suelo
Entornos urbanos	Lactancia materna más corta	Exposición a alérgenos
Dieta baja en antioxidantes	Dieta alta en vitamina D	Diversidad de alimentos baja al destete
Dieta alta en antioxidantes	Baja ingesta de vitamina D	Poca actividad física
Altos niveles de n-3-PUFA en la dieta	Baja síntesis de vitamina D	Poblaciones obesas
Alto contenido de n-6	PUFA en la dieta	Baja ingesta de fibra en la dieta

proteína de clara de huevo en polvo) se encuentra disponible con financiación privada en la mayor parte de los países industrializados, aunque los protocolos, la aceptación y el costo varían ampliamente. Las pautas clínicas formales que recomiendan la inmunoterapia por vía oral solo existen en Canadá y la Unión Europea.^{9,10} (118,119), y la Organización Mundial de Alergia (WAO) recomienda inmunoterapia por vía oral en casos de alergia a la leche para las pacientes que cumplen los criterios de elegibilidad y preferencias específicas.¹¹ Omalizumab es un fármaco aprobado para varias alteraciones (urticaria crónica o asma difícil) y puede ayudar a reducir los síntomas asociados con la alergia alimentaria en estos pacientes.^{12,13} Existen pocos datos acerca de Omalizumab en el tratamiento de los síntomas relacionados con la alergia alimentaria en la práctica clínica habitual.^{14,15}

La importancia relativa de las tecnologías alternativas, las estrategias de gestión y las políticas para la alergia alimentaria varía de una región a otra, debido a las diferencias en la epidemiología, educación, bienestar socioeconómico y preferencias culturales de la población. En países occidentales la alergia al huevo, la leche y la nuez tiende a tener prioridad, mientras que en Asia la alergia a los mariscos exige mayor atención.

La alergia alimentaria tiene repercusión significativa en la calidad de vida a largo plazo. Cuando las medidas para reducir el riesgo de reacción grave (prescripción de epinefrina, PAL y restricción dietética estricta) se implementan de forma rutinaria sin ningún cuidado, aun con las precauciones justificadas individualmente, las implicaciones negativas para el bienestar del paciente pueden exceder el beneficio. El creciente reconocimiento de esta alteración está impulsando un movimiento global que se aleja de los consejos para evitar excesivamente la restricción hacia un enfoque individualizado en el que la toma de decisiones clínicas se adapta a las preferencias del paciente en cuanto a la gestión de riesgos y la restricción del estilo de vida.

REFERENCIAS

1. Warren CM, Jiang J, et al. Epidemiology and burden of food allergy. *Current Allergy and Asthma Rep* 2020; 20 (2): 1-9.
2. Fiocchi A, Dahdah L, et al. Food allergy trends at the crossing among socio- economics, history and geography. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2018; 18: 271-276.
3. McWilliam VL, Koplin JJ, et al. Self-reported adverse food reactions and anaphylaxis in the SchoolNuts study: a population-based study of adolescents. *J Allergy Clin Immunol* 2018; 141 (3): 982-990.
4. Wang Y, Peters RL, et al. Community-based adverse food reactions and anaphylaxis in children with IgE-mediated food allergy at age 6 years: a population-based study. *J Allergy Clin Immunol* 2020; 8 (10): 3515-3524.
5. Mullins RJ, Dear KB, et al. Changes in Australian food anaphylaxis admission rates following introduction of updated allergy prevention guidelines. *J Allergy Clin Immunol* 2022; 150: 140-145.
6. National Institute for Health and Care Excellence. Palforzia for treating peanut allergy in children and young people (TA 769). Published 2022
7. Institute for Clinical and Economic Review. Oral Immunotherapy and Viaskin Peanut for Peanut Allergy: Effectiveness and Value. 2019. California Technology Assessment Forum; United States of America.
8. European Medicines Agency. Palforzia - EPAR Medicines Overview. www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/palforzia. Published 2020. Accessed 19th December 2022.
9. Bégin P, Chan E, 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 (1): 1-45.
10. Pajno GB, Fernandez, et al. EAACI Guidelines on allergen immunotherapy: IgE-mediated food allergy. *Allergy* 2018; 73 (4): 799-815.
11. Brozek JL, Firmino RT, 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 Org J* 2022; 15 (4): 100646.
12. Fiocchi A, Vickery BP, et al. The use of biologics in food allergy. *Clin Exp Allergy* 2021; 51 (8): 1006-1018.
13. Brandström J, Vetander M, et al. Individually dosed omalizumab facilitates peanut oral immunotherapy in peanut allergic adolescents. *Clin Exp Allergy* 2019; 49 (10): 1328-1341.
14. Arasi S, Mennini M, et al. Omalizumab as monotherapy for food allergy. *Current Opin Allergy Clin Immunol* 2021; 21 (3): 286-291.
15. Ayats-Vidal R, Riera-Rubió S, et al. Long-term outcome of omalizumab-assisted desensitisation to cow's milk and eggs in patients refractory to conventional oral immunotherapy: real-life study. *Allergol Immunopathol* 2022; 50 (3): 1-10.



Epidemiología de la alergia alimentaria

Epidemiology of food allergy

Sandra Nora González-Díaz

Alergia e Inmunología Clínica, Jefe del Centro Regional de Alergia e Inmunología Clínica, Hospital Universitario, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Nuevo León, México; Secretaria de Relaciones Internacionales.

Recibido: 01-08-2023

Aceptado: 29-10-2023

Publicado: 31-12-2023

Correspondencia

Sandra Nora González Díaz
 todoasma@gmail.com

DOI: 10.29262/ram.v70i4.1328

ORCID

Sandra Nora González Díaz
 0002-3612-0042

Resumen

La alergia alimentaria es muy común en todo el mundo y se ha convertido en un importante problema de salud pública, pues 220 millones de personas la padecen. La alergia alimentaria se ha observado de manera desproporcionada en personas de países industrializados u occidentales, y se considera previamente con predominio en la población pediátrica versus adultos. Sin embargo, el crecimiento exponencial actual de la población adulta y adultos mayores, especialmente en los países occidentales, y los cambios ambientales y de estilo de vida, han cambiado profundamente la epidemiología de la alergia alimentaria, con un aumento creciente incluso en edades avanzadas. Los alimentos que representan mayor gravedad y repercusión clínica son: cacahuete, nuez, pescado, mariscos, huevo, proteína de leche de vaca, trigo, soya y semillas. Aunque algunos tipos de alergia alimentaria (leche de vaca y huevo) pueden desaparecer, la alergia al cacahuete y la nuez de árbol pueden persistir hasta la edad adulta. El control o curación de la alergia a la proteína de leche de vaca es gradual a lo largo de la niñez y la adolescencia. A pesar del predominio de la alergia al pescado, mariscos, cacahuates y nueces de árbol en la mayoría de las reacciones en adultos, la forma más común de alergia alimentaria mediada por IgE es en el síndrome de alergia oral o síndrome de alergia al polen-alimento.

Palabras clave: Alergia alimentaria; países industrializados; Estilo de vida; Proteína de leche de vaca; Alergia alimentaria mediada por IgE; Síndrome de alergia al polen-alimento.

Abstract

Food allergy is very common throughout the world and has become a major public health problem, with 220 million people suffering from it. Food allergy has been disproportionately observed in people from industrialized or Western countries and was previously considered to predominate in the pediatric versus adult population. However, the current exponential growth of the adult population and older adults, especially in Western countries, and environmental and lifestyle changes, have profoundly changed the epidemiology of food allergy, with a growing increase even at advanced ages. The foods that represent the greatest severity and clinical impact are peanuts, walnuts, fish, shellfish, eggs, cow's milk protein, wheat, soy and seeds. Although some types of food allergies (cow's milk and egg) may disappear, peanut and tree nut allergies may persist into adulthood. The control or cure of cow's milk protein allergy is gradual throughout childhood and adolescence. Despite the predominance of allergy to fish, shellfish, peanuts, and tree nuts in most reactions in adults, the most common form of IgE-mediated food allergy is oral allergy syndrome or pollen allergy syndrome. food.

Key words: Food allergy; industrialized countries; Lifestyle; cow's milk protein; IgE-mediated food allergy; Pollen-food allergy syndrome.

La alergia alimentaria es común en todo el mundo y se ha convertido en un importante problema de salud pública, pues 220 millones de personas la padecen.¹ Afecta, incluso, un 10% de la población y la prevalencia se ha incrementado en las últimas dos a tres décadas. La prevalencia exacta de la alergia alimentaria es difícil de determinar, porque la prueba diagnóstica de referen-

cia consiste en la provocación alimentaria doble ciego controlada con placebo (DBPCFC), que no está exenta de riesgos para el paciente, y solo puede realizarse en centros especializados. Por esta razón, la mayor parte de los estudios se basan en evidencia autoinformada o informes de los padres. Esto ha llevado a una sobreestimación de la prevalencia de la alergia alimenta-

ria.² La alergia alimentaria se ha observado de manera desproporcionada en personas de países industrializados u occidentales, y se considera previamente con predominio en la población pediátrica *versus* adultos.³ Sin embargo, el crecimiento exponencial actual de la población adulta y adultos mayores, especialmente en los países occidentales, además de los cambios ambientales y de estilo de vida, han cambiado profundamente la epidemiología de la alergia alimentaria, con un aumento creciente incluso en edades avanzadas.⁴ El aumento aparente en la prevalencia de alergia alimentaria en adolescentes y adultos jóvenes es particularmente preocupante, puesto que estos grupos de edad parecen afectarse de manera desproporcionada por la anafilaxia inducida por alimentos, incluidas las reacciones mortales.⁵ No obstante, las reacciones anafilácticas mortales inducidas por alimentos son extremadamente raras, particularmente en neonatos y niños pequeños.⁵ Los alimentos que representan mayor gravedad y repercusión clínica son: cacahuete, nuez, pescado, mariscos, huevo, proteína de leche de vaca, trigo, soya y semillas.³ Aguilar-Jasso y colaboradores informaron, en una población del noroeste de México de 95 pacientes con alergia alimentaria, que la leche de vaca, soya, trigo y huevo fueron los alimentos con mayor respuesta. La alergia alimentaria fue más alta en mujeres, con un tiempo de inicio de los síntomas al momento del diagnóstico definitivo de 3.2 años. Los síntomas respiratorios y gastrointestinales se asociaron frecuentemente con el consumo de leche y soya, mientras que el huevo fue el causante de síntomas gastrointestinales y cutáneos, y el trigo provocó manifestaciones del sistema digestivo.⁶ En los países de la zona del trópico de América Latina, los alimentos reportados con mayor frecuencia en las reacciones de hipersensibilidad incluyen: frutas y verduras, pescado y mariscos, huevo, proteína de leche de vaca, maíz y cacahuete.⁷

Sánchez y su grupo analizaron los estudios epidemiológicos de América Latina respecto a la alergia alimentaria.⁸ **Cuadro 1**

Petriz y su equipo de trabajo⁹ reportaron, en una población Argentina de 321 pacientes menores de 18 años, una frecuencia de alergia alimentaria del 64%. Observaron un mecanismo mediado por IgE en el 53%, alergia a la proteína de la leche de vaca en el 68% y alergia al huevo en el 20%. La manifestación clínica más frecuente fue la anafilaxia en el 12%.⁹

Se han identificado diversos factores de riesgo para alergia alimentaria. El factor de riesgo conocido más importante es el eccema, sobre todo el de inicio temprano en la vida y de mayor gravedad. Se ha planteado la hipótesis de que la barrera cutánea dañada, como resultado del eccema, permite la absorción de alérgenos alimentarios a través de la piel, lo que resulta en sensibilización y alergia a los alimentos, en ausencia de tolerancia oral preexistente a esos alimentos. Las explicaciones alternativas incluyen factores de riesgo genéticos o ambientales compartidos, que conducen a un mayor riesgo de eccema y alergia alimentaria.¹⁰ Al igual que en otras enfermedades atópicas, el antecedente familiar de atopia supone un factor de riesgo importante. En un estudio poblacional de neonatos con alergia alimentaria de 1 año de edad, diagnosticados mediante prueba de reto oral (principalmente huevo o cacahuete), el riesgo de alergia alimentaria aumentó en un 40% en pacientes con un familiar inmediato con cualquier enfermedad alérgica y en un 80% en pacientes con dos familiares inmediatos con cualquier enfermedad alérgica *versus* pacientes sin antecedentes familiares de alergia. La raza-etnicidad y otras características demográficas también se asocian con alergia alimentaria, por ejemplo: etnia de raza negra no hispana, sujetos asiáticos y sexo masculino. En general, estos hallazgos sugieren una predisposición genética; sin embargo, los determinantes genéticos de alergia alimentaria son, en gran parte, indefinidos.¹¹ Los factores ambientales también se asocian con riesgo de alergia alimentaria.³ Los pacientes pediátricos con hermanos mayores¹² y que mantienen mascotas en el hogar tienen menor riesgo de alergia al huevo a los 12 meses, lo que respalda la hipótesis de que una mayor estimulación microbiana en la infancia puede tener un efecto protector para padecer alergia.

Historia natural de la alergia alimentaria

Aunque algunos tipos de alergia alimentaria (leche de vaca y huevo) pueden desaparecer, la alergia al cacahuete y la nuez de árbol pueden persistir hasta la edad adulta.¹³ El control o curación de la alergia a la proteína de leche de vaca es gradual a lo largo de la niñez y la adolescencia, y ocurre en el 19, 42, 64 y 79% de los niños de entre 4, 8, 12 y 16 años, respectivamente. Las características clínicas asociadas con la alergia persistente a la leche de vaca incluyen: rinitis alérgica concomitante, asma o dermatitis atópica moderada-grave, e

Cuadro 1. Características de la alergia alimentaria en países de América Latina

Países	México	Costa Rica	Colombia	Venezuela	Brasil	Chile
Frecuencia de sensibilización a alimentos	30-70% de casos y 20% controles	0-70% de casos y 2-40% cotroles	15-23%	80% casos y 20% controles	40-80% casos y 20-40% controles	15%
Alimentos con respuesta IgE	Pescado, leche de vaca, frutas, chile y tomate	Pescado, verduras, cacahuete, cereales	Futas, verduras y pescado	Leche de vaca	Leche de vaca	Varía con la edad: leche, huevo, carne de res, soya y naranja
Sistemas afectados	Vía aérea	Vía aérea	Piel gastrointestinal	Piel y vía aérea	Piel y vía aérea	N/D

inicio de la alergia en el primer mes de vida. En general, cuanto mayor sea la concentración de IgE específica contra la leche de vaca (sIgE) es menos probable que el niño se vuelva tolerante con el tiempo.¹³ La alergia al huevo es una de las más comunes en la infancia y, al igual que la alergia a la leche de vaca, con frecuencia se supera durante la niñez o la adolescencia. La alergia al huevo es un marcador de sensibilización posterior a aeroalérgenos, así como de la posterior evolución a asma. La tolerancia al huevo en productos horneados es común y generalmente ocurre a una edad más temprana que la tolerancia al huevo ligeramente cocido o crudo.¹³ La alergia al trigo también es una alergia alimentaria común que suele superarse en la adolescencia. Se ha informado que la alergia al trigo mediada por IgE afecta del 0.4 al 1% de los niños. La alergia al trigo durante la infancia se controla o cura en el 80% de los pacientes a los 5 años de edad.

A pesar del predominio de la alergia del pescado, los mariscos, cacahuates y nueces de árbol en la mayoría de las reacciones en adultos, la forma más común de alergia alimentaria mediada por IgE en es el síndrome de alergia oral (SAO) o síndrome de alergia al polen-alimento.¹³

La alergia alimentaria es muy común en todo el mundo y representa un problema de salud pública; suele aparecer en la infancia y depende de la identificación de factores de riesgo, pero que en general tienen un patrón de manifestación que puede o no persistir hasta la edad adulta.

REFERENCIAS

- De Martinis M, Sirufo MM, Suppa M, Ginaldi L. New Perspectives in Food Allergy. *Int J Mol Sci* 2020; 21: 1474.
- Barni S, Liccioli G, Sarti L, Giovannini M, et al. Immunoglobulin E (IgE)-Mediated Food Allergy in Children: Epidemiology, Pathogenesis, Diagnosis, Prevention, and Management. *Medicina* 2020; 56: 111. doi: 10.3390/medicina56030111
- Sicherer S, Sampson H. Food allergy: A review and update on epidemiology, pathogenesis, diagnosis, prevention, and management. *J Allergy Clin Immunol* 2018; 141: 41-58.
- De Martinis M, Sirufo MM, Suppa M, Ginaldi L. New Perspectives in Food Allergy. *Int J Mol Sci* 2020; 21: 1474.
- Warren C, Jiang J, Gupta R. Epidemiology and Burden of Food Allergy. *Curr Allergy Asthma Rep* 2020; (2): 6.
- Aguilar-Jasso D, Valdez-López F, Valle-Leal JG, Aguilar-Jasso J, et al. Perfil clínico de pacientes pediátricos con diagnóstico de alergia alimentaria en el noroeste de México. *Rev Alerg Mex* 2018; 65 (3): 233-241.
- Sánchez A, Sánchez J, Cardona R. Resultados y limitaciones de los estudios epidemiológicos sobre alergia alimentaria. *Enfoques en ciudades del trópico. Rev Alerg Mex* 2019; 66 (1): 9-17.
- Sánchez J, Sánchez A. Epidemiology of food allergy in Latin America. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2013. <http://dx.doi.org/10.1016/j.aller.2013.07.001>
- Petritz NA, Antonietti C, Parente C, Mehaudy R, et al. Epidemiological study of food allergy in a population of Argentine children. *Arch Argent Pediatr* 2020; 118 (6): 418-422.
- Peters R, Krawiec M, Koplin J, Santos A. Update on Food Allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 2021; 32: 647-657.
- Savage J, Johns CB. Food Allergy: Epidemiology and Natural History. *Immunol Allergy Clin North Am* 2015; 35 (1): 45-59.
- Kusunoki T, Mukaida K, Morimoto T, et al. Birth order effect on childhood food allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 2012; 23 (3): 250-254.
- Iweala O, Choudhary S, Commins S. Food Allergy. *Curr Gastroenterol Rep* 2018; 20 (5): 17. doi: 10.1007/s11894-018-0624-y.



Factores de riesgo para padecer alergia alimentaria

Risk factors for food allergy

Blanca María del Refugio Morfin-Maciel,¹ Mirta Álvarez-Castelló²

¹ Alergóloga Pediatra, Instituto Nacional de Pediatría; Académico numerario de la Academia Mexicana de Pediatría; Maestría en Ciencias Médicas, Universidad Nacional Autónoma de México Alergóloga, Hospital San Ángel Inn Chapultepec, Ciudad de México.

² Doctor en Ciencias médicas, Especialista en Medicina General Integral y Alergología; Hospital Universitario General Calixto García; Investigadora Titular; Profesora auxiliar.

Recibido: 01-08-2023

Aceptado: 29-10-2023

Publicado: 31-12-2023

Correspondencia

Blanca María del Refugio Morfin Maciel
todoasma@gmail.com

DOI: 10.29262/ram.v70i4.1329

ORCID

Blanca María del Refugio Morfin Maciel

0000-0003-2359-3614

Mirta Álvarez Castelló

0000-0003-0370-3759

Resumen

La alergia es el resultado de interacciones genéticas y ambientales, incluso de tiempo, ruta y dosis de exposición a alimentos en pacientes susceptibles. Los factores de riesgo pueden ser: 1) genéticos y 2) ambientales, y estos, a su vez, se dividen en prenatales, perinatales y posnatales. La alergia alimentaria aparece frecuentemente y depende de múltiples factores de riesgo (genéticos y ambientales), que a su vez se dividen en: factores prenatales, natales y posnatales; participan en la expresión de la enfermedad y no en todos los casos es posible la intervención clínica.

Palabras clave: Alergia alimentaria; Factores de riesgo; Factores genéticos; Factores ambientales.

Abstract

Allergy is the result of genetic and environmental interactions, including time, route, and dose of food exposure in susceptible patients. Risk factors can be: 1) genetic and 2) environmental, and these, in turn, are divided into prenatal, perinatal and postnatal. Food allergy appears frequently and depends on multiple risk factors (genetic and environmental), which in turn are divided into: prenatal, natal and postnatal factors; They participate in the expression of the disease and clinical intervention is not possible in all cases.

Key words: Food allergy; Risk factors; Genetic factors; Environmental factors.

La alergia es el resultado de interacciones complejas genéticas y ambientales. La prevalencia de alergia alimentaria se ha incrementado exponencialmente en la última década;¹ sin embargo, esto no puede explicarse por cambios genómicos. Se sospecha que los factores ambientales pueden condicionar cambios epigenéticos en genes específicos.² La alergia alimentaria es el resultado de tiempo, ruta y dosis de exposición a alimentos en pacientes susceptibles.

Los factores de riesgo pueden ser: 1) **genéticos** y 2) **ambientales**, y estos, a su vez, se dividen en prenatales, perinatales y posnatales.

Factores genéticos

1. **Antecedente familiar de atopia.** El riesgo de alergia alimentaria incrementa 40% con un familiar en primer grado alérgico y 80% con dos familiares.

El riesgo de coasociación de la alergia alimentaria con otras enfermedades alérgicas es elevado.³

2. **Raza-origen étnico y género.** En Estados Unidos, la alergia alimentaria es más frecuente en niños varones, niños de color no hispanos y en asiáticos.⁴ Diversas publicaciones han demostrado mayor prevalencia de alergia alimentaria en hombres. Se piensa que debido a desigualdades sociales, los niños de raza negra y los asiáticos tienen mayor riesgo.
3. **Antecedente personal de atopia.** La dermatitis atópica y el asma incrementan el riesgo de alergia alimentaria, en coincidencia con la hipótesis de defectos en la barrera epitelial, donde se pierde el efecto de barrera, favoreciendo el paso de alérgenos y la sensibilización.⁵ **Figura 1**

4. **Genes específicos.** Las mutaciones con pérdida de función en la filagrina se asocian con alergia al cacahuete de forma independiente con dermatitis atópica, lo que sugiere que la piel es la ruta de sensibilización.^{6,7} Sin embargo, otros estudios han refutado esta asociación.⁸ Los polimorfismos en el gen STAT6 se han relacionado con alergia alimentaria.⁹

Factores ambientales

Desde el embarazo los individuos están expuestos a factores ambientales que derivan del estilo de vida, dieta y comportamiento. El término exposoma describe las exposiciones ambientales que un individuo experimenta. A continuación se informan las exposiciones externas específicas e internas dependientes del huésped (microbiota).¹⁰



Figura 1. Niveles de riesgo para alergia alimentaria.

Factores prenatales

1. *Edad materna*: los neonatos de **madres mayores de 30 años** tienen mayor riesgo de padecer alergia alimentaria.¹¹
2. *Número de hijo*: los **primogénitos** tienen mayor riesgo de padecer alergia alimentaria.¹¹ La prevalencia disminuye en forma proporcional con **el o los siguientes hijos**.¹²
3. *Estrés materno*: cualquier situación que condicione **estrés** (enfermedad materna, amenaza de aborto o parto eutócico) incrementa el riesgo de alergia alimentaria en el feto.¹³
4. *Obesidad materna*: constituye un estado proinflamatorio constante que favorece la metilación del ADN y la disbiosis en el feto; sin embargo, no se ha relacionado con incremento de riesgo de alergia alimentaria.¹⁴
5. *Ingesta de nutrientes y suplementos*: la dieta materna balanceada, con abundantes **antioxidantes, vitaminas, aceite de pescado, probióticos, prebióticos y simbióticos** no ha demostrado proteger al neonato de la alergia alimentaria, ni **evitar alimentos alergénicos**.^{15,16}
6. Los **probióticos** durante el embarazo y la lactancia protegen contra la dermatitis atópica, que representa el principal factor de riesgo de alergia alimentaria.¹⁷ **Figura 1**
7. La ingesta de **ácido fólico de la madre**¹⁸ mayor de 20 mcg/mL de **cafeína**,¹⁹ **β-caroteno**¹² y **azúcar**²⁰ se ha relacionado con alergia alimentaria en el neonato. La ingesta materna de **vitamina D, E y C** previene sibilancias en la infancia, pero no alergia alimentaria.²¹
8. *Consumo materno de antibióticos* incrementa en 36% el riesgo de padecer asma, rinitis alérgica y eczema, pero no alergia alimentaria.²²
9. *Tabaco y contaminantes*: Los efectos epigenéticos del **tabaquismo** materno incluyen la metilación de ADN y modificaciones de histonas en el feto,

que favorecen la alergia alimentaria.²³ La exposición prenatal a **humo de carbón y ftalatos** incrementa el riesgo de alergia alimentaria en el feto.¹⁰

Factores perinatales

1. *Cesárea*: un metanálisis reportó incremento del riesgo de alergia alimentaria del 32%.²⁴ En una cohorte de 1 millón de neonatos se observó incrementó del riesgo de alergia alimentaria del 21%.²⁶ Además, la prescripción profiláctica de **antibióticos** ocasiona disbiosis intestinal, favoreciendo alteraciones en el desarrollo inmunitario y metabólico del feto.¹⁴
2. *Bajo peso al nacimiento*: un estudio en Estados Unidos informó que los niños con **bajo peso al nacimiento** no tienen riesgo de padecer alergia alimentaria.²⁵
3. *Prematuridad*: en una cohorte de 1 millón de neonatos, los **prematuros** mostraron disminución del riesgo de alergia alimentaria del 26%.²⁶
4. *Ictericia neonatal y fototerapia* no incrementan el riesgo de alergia alimentaria.²⁷
5. *Estrés perinatal* incrementa el riesgo de alergia alimentaria.¹³
6. *Administración de leche de vaca en los primeros tres días de vida* aumenta el riesgo de alergia a este producto.¹⁶
7. *Alimentación con leche materna*: los consensos afirman que no protege contra alergia alimentaria; sin embargo, este punto aún se discute. Los estudios son heterogéneos, de baja calidad, con diversas definiciones operacionales. La leche materna contiene **butirato**, que favorece mecanismos tolerogénicos: 1) estimula la secreción de β-defensina-3 y moco intestinal; 2) refuerza las uniones apretadas de enterocitos, que impiden la penetración de alérgenos; 3) incrementa la expresión de IL-10, INF-gamma y FoxP3; 4) promueve la producción de precursores de macrófagos M2, células dendríticas y T reguladoras.²⁸ Los factores bioactivos (inmunoglobulinas, microbios, mucí-

nas, receptores solubles, glóbulos de grasa, prebióticos, probióticos y oligosacáridos), que modulan la microbiota intestinal, favorece la tolerancia. Los alérgenos alimentarios pasan a través de la leche materna, provocando un efecto tolerogénico en el neonato, que incrementa si el alérgeno es transmitido unido a IgG.²⁹ La composición individual de la leche materna puede generar diversos efectos protectores.³⁰

8. *Hijos de inmigrantes* nacidos en Estados Unidos y quienes migraron durante la infancia tienen mayor riesgo de alergia alimentaria que los niños extranjeros.³¹

Factores posnatales

1. *Fórmulas extensa y parcialmente hidrolizadas*: su uso exclusivo en los primeros 4-6 meses de vida extrauterina no previene la alergia alimentaria en niños con alto riesgo.³² Algunas revisiones sistemáticas y estudios doble ciego han demostrado que las fórmulas hielizadas no previenen la alergia alimentaria.
2. *Ablactación temprana y variada* entre los 4-6 meses de vida previene la alergia alimentaria. Todos los alimentos alérgicos deben introducirse antes del primer año de edad. No introducir cacahuete y huevo cocido en niños menores de 6 meses favorece la alergia alimentaria.^{33,34} La introducción temprana de alimentos alérgicos estimula la tolerancia y producción de linfocitos T reguladores en el intestino.
3. *Introducción de leche de vaca*: los resultados son contradictorios. Se mantiene la postura de que la introducción temprana del alimento favorece la tolerancia. El riesgo de alergia a la leche de vaca es 20 veces mayor en neonatos que recibieron este producto después de los tres meses de vida comparados con los que la recibieron a los 14 días.³⁵ El retraso después de 1 mes para la introducción o ingesta irregular de leche de vaca incrementa el riesgo de alergia a la leche de vaca en un 23.1%.³⁶ La ingesta de 10 mL/día de leche de vaca, entre el primero y segundo mes de edad, previene este tipo de alergia.³⁷
4. *Ácidos grasos polinsaturados, probióticos y prebióticos* tienen un efecto protector para la alergia alimentaria cuando se administran en la infancia temprana.³⁸
5. *Vitamina D*: la deficiencia de vitamina D incrementa el riesgo de alergia alimentaria. Existe mayor prevalencia en niños nacidos en otoño e invierno, y menor en quienes viven cerca del Ecuador. La suficiencia de vitamina D se asocia con alergia alimentaria, por lo que continúa discutiéndose.³⁹
6. *Dermatitis atópica*: es el principal factor de riesgo de alergia alimentaria, al permitir la penetración de alérgenos por la barrera epitelial incompetente. A mayor gravedad de la dermatitis atópica mayor riesgo de alergia alimentaria.³² **Figura 2**
7. *Emolientes*: al momento los reportes son controversiales. De acuerdo con los metanálisis, su uso temprano no previene la dermatitis atópica ni la alergia alimentaria, al contrario, esta última fue más frecuente en el grupo que recibió emolientes. Se sugiere que, por los vehículos del emoliente, puede favorecer el paso de alérgenos alimentarios por la piel.⁴⁰
8. *Exposición a alérgenos inhalados y en forma cutánea*: favorece la sensibilización a alimentos, y el riesgo es mayor con mutaciones de pérdida de función de la filagrina; mientras que la exposición oral genera tolerancia.⁴¹ Los alérgenos alimentarios se encuentran en forma ubicua en el ambiente.¹⁰
9. *Prescripción de antibióticos en el primer año de vida*: incrementa 40% el riesgo de alergia alimentaria debido a la alteración en el microbioma. El riesgo aumenta con múltiples ciclos.⁴²⁻⁴⁴
10. *Inhibidores de la bomba de protones*: incrementan el riesgo de sensibilización a alimentos al impedir la digestión de las proteínas.⁴⁵ La exposición a **antiácidos** durante la lactancia altera el microbioma y favorece la alergia alimentaria en una forma dosis-dependiente.⁴³
11. *Dieta occidental*: las carnes rojas, alimentos procesados, grasas saturadas, azúcares refinados y

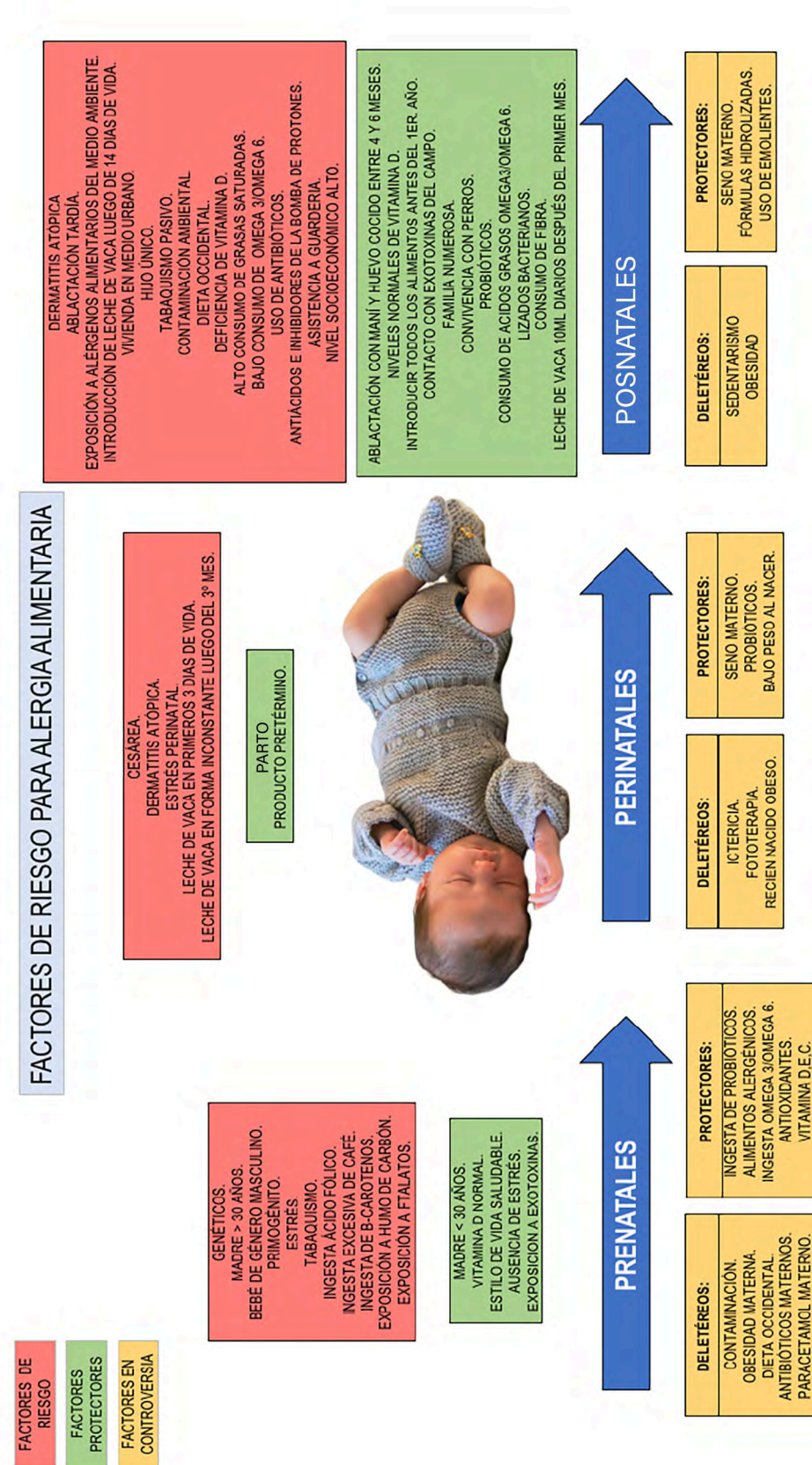


Figura 2. Factores de riesgo para alergia alimentaria. En rojo se muestran los factores de riesgo; en verde los factores protectores y en amarillo los factores que aún se discuten.



baja ingesta de fibra se asocian con alta prevalencia de obesidad y alergia alimentaria. Por el contrario, la dieta mediterránea baja en grasas y rica en antioxidantes y probióticos favorece la fermentación de fibras solubles y produce butirato, que tiene propiedades antiinflamatorias, tolerogénicas y restaura la barrera intestinal.⁴⁶

12. *Obesidad y sobrepeso*: estimula un estado proinflamatorio sistémico, que al afectar el intestino incrementa la sensibilización a alérgenos alimentarios en niños menores de 5 años. Sin embargo, una revisión sistemática informó que no existe una relación clara entre obesidad y alergia alimentaria,⁴⁷ por lo que este factor de riesgo continúa discutiéndose.
13. *Contaminación ambiental*: incrementa la metilación del ADN en los loci de mayor riesgo para alergia alimentaria (HLA-DBR1 y HLA-DQB1). Durante la infancia, la exposición a PM_{2.5}, triclosán y ftalatos dañan la barrera intestinal y el microbioma, lo que favorece la sensibilización a los alimentos.^{10,48,49}
14. *Contacto con exotoxinas* en medios con alta producción de microbios estimula el sistema innato y la diversidad y cantidad de microbioma, lo que previene la alergia alimentaria.⁵⁰
15. *Cambios en el estilo de vida intra y extramuros y patrones de actividad*. Habitar en lugares cerrados, mal ventilados, con acúmulo de alérgenos, en ciudades con elevada contaminación, familias pequeñas y reducción de la actividad física se relaciona con obesidad y alergia alimentaria.⁵¹
16. *Asistencia a guarderías*: aumentó en 27% el riesgo de padecer alergia alimentaria, de acuerdo con un estudio transversal que incluyó 10,851 prescolares,⁵² quizá debido al aumento de infecciones gastrointestinales favorecidas por el contacto estrecho con otros niños. Sin embargo, las guarderías con piso de tierra, árboles y animales tienen un efecto benéfico, porque estimulan la microbiota intestinal.
17. *Contacto con perros*: El estudio EAT (Enquiring about tolerance) demostró que la convivencia con

perros disminuyó un 90% la posibilidad de padecer alergia alimentaria. Ningún niño que tenía contacto con dos o más perros en su casa padeció alergia alimentaria, lo que sugiere un efecto dosis-respuesta.⁵³

18. *Familia numerosa*: tener hermanos mayores reduce el riesgo de alergia alimentaria.³
19. *Tabaquismo pasivo*: en los primeros años de vida se ha relacionado fuertemente con alergia alimentaria.¹⁰ Es probable que el tabaquismo pasivo favorezca la sensibilización a los alimentos por un efecto proinflamatorio.
20. *Estado socioeconómico*: la prevalencia de alergia a la proteína de la leche de vaca es mayor en sujetos de países industrializados y estado socioeconómico alto,⁵⁴ puesto que tienen un mayor nivel de estudios, exceso de higiene y se practica con mayor frecuencia la cesárea.
21. *Vacunas*. Las vacunas BCG, rotavirus y tosferina no reducen el riesgo de alergia alimentaria.⁵⁵⁻⁵⁷
22. *Lisados bacterianos*: de acuerdo con un estudio, disminuyeron la prevalencia de sensibilización a la leche de vaca,⁵⁸ puesto que favorecen la expresión de receptores Toll, y la expresión Th1, y debilitan la expresión de Th2, y de esta forma previene la alergia.
23. *Helicobacter pylori*: no se ha relacionado con alergia alimentaria.^{59,60}

CONCLUSIÓN

La alergia alimentaria aparece frecuentemente y depende de múltiples factores de riesgo (genéticos y ambientales), que a su vez se dividen en: factores prenatales, natales y posnatales; participan en la expresión de la enfermedad y no en todos los casos es posible la intervención clínica.

REFERENCIAS

1. Prescott SL, Pawankar R, et al. A global survey of changing patterns of food allergy burden in children. *World Allergy Organ J* 2013; 6: 21-30.

2. Tan TH, Ellis JA, et al. The role of genetics and environmental in the rise of childhood food allergy. *Clin Exp Allergy* 2011; 42: 20-29.
3. Koplin JJ, Allen KJ, et al. The impact of family history of allergy on risk of food allergy: a population-based study of infants. *Int J Environ Res Public Health* 2013; 10 (11): 5364-77.
4. Gupta RS, Springston EE, et al. The prevalence, severity, and distribution of childhood food allergy in the United States. *Pediatrics* 2011; 128 (1): e9-17.
5. Liu AH, Jaramillo R, et al. National prevalence and risk factors for food allergy and relationship to asthma: results from National Health and Nutrition Examination Survey 2005-2006. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126 (4): 798-806.
6. Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy: Epidemiology, pathogenesis, diagnosis and treatment. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133 (2): 291-307.
7. Linneberg A, Fenger RV, et al. Association between loss-of-function mutations in the filaggrin gene and self-reported food allergy and alcohol sensitivity. *Int Arch Allergy Immunol* 2013; 161 (3): 234-242.
8. Tan HT, Ellis JA, et al. Filaggrin loss-of-function mutations do not predict food allergy over and above the risk of food sensitization among infants. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 130 (5):1211-13.
9. Hancock DB, Romieu I, et al, London SJ. STAT6 and LRP1 polymorphisms are associated with food allergen sensitization in Mexican Children. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129 (6): 1673-76.
10. Amoli MM, Hand S, Hajeer AH, et al. Polymorphism in the STAT6 gene encodes risk for nut allergy. *Genes Immun* 2002; 3 (4): 220-24.
11. Moran TP. The external exposome and food allergy. *Curr Allergy Asthma Rep* 2021; 20 (8): 37-53.
12. Dioun AF, Harris SK, et al. Is maternal age at delivery related to childhood food allergy? *Pediatr Allergy Immunol* 2003; 14 (4): 307-11.
13. Kusunoki T, Mukaida K, et al. Birth order effect on childhood food allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 2012; 23 (3): 250-4.
14. Polloni L, Ferruzza E, et al. Perinatal stress and food allergy: a preliminary study on maternal reports. *Psychol Health Med* 2015; 20 (6): 732-41.
15. Renz H, Skevaki Ch. Early life microbial exposures and allergic risk: opportunities for prevention. *Nat Rev Immunol* 2021; 21: 177-91.
16. Tuokkola J, Lamminsalo A, et al. Maternal antioxidant intake during pregnancy and the development of cow's milk allergy in the offspring. *Br J Nutr* 2021; 125 (12): 1386-93.
17. De Silva D, Halken S, et al. Preventing food allergy in infancy and childhood. Systematic review of randomised controlled trials. *Pediatr Allergy Immunol* 2020; 31 (7): 813-26.
18. Panduru M, Panduru NM, et al. Probiotics and primary prevention of atopic dermatitis: a meta-analysis of randomized controlled studies. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015; 29 (2): 232-42.
19. McStay CL, Prescott SL, et al. Maternal Folic Acid Supplementation during Pregnancy and Childhood Allergic Disease Outcomes: A Question of Timing? *Nutrients* 2017; 9: 123-33.
20. Tanaka K, Okubo H, et al. Maternal caffeine intake during pregnancy and risk of food allergy in young Japanese children. *Pediatr Child Health* 2021; 57 (6): 903-7.
21. Gupta A, Singh A, et al. The association between sugar intake during pregnancy and allergies in offspring: a systematic review and a meta-analysis of cohort studies. *Nutr Rev* 2021; 25: nuab052.
22. Beckhaus AA, García ML, et al. Maternal nutrition during pregnancy and risk of asthma, wheeze, and atopic diseases during childhood: a systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2015; 70 (2): 1588-604.
23. Zhong Y, Zhang Y, et al. Maternal antibiotic exposure during pregnancy and the risk of allergic diseases in childhood: A meta-analysis. *Pediatr Allergy Immunol* 2021; 32 (3): 445-56.
24. Potaczek DP, Harb H, et al. Epigenetics and allergy: from basic mechanisms to clinical applications. *Epigenomics* 2017; 9 (4): 539-71.
25. Bager P, Wohlfahrt J, et al. Cesarean delivery and risk of atopy and allergic disease: meta-analysis. *Clin Exp Allergy* 2008; 38 (4): 634-42.
26. Mitselou N, Halberg J, et al. Cesarean delivery, preterm birth and risk of food allergy: Nationwide Swedish cohort study of more than 1 million children. *J Allergy Clin Immunol* 2018; 142 (5): 1510-14.
27. Chandran U, Demissie K, et al. Food allergy among low birthweight children in a national survey. *Matern Child Health* 2013; 17 (1): 165-71.
28. Kuniyoshi Y, Tsujimoto Y, et al. Neonatal jaundice, phototherapy and childhood allergic diseases: An update systematic review and meta-analysis. *Pediatr Allergy Immunol* 2021; 32 (5): 690-701.
29. Paparo L, Nocerino R, et al. Butyrate as a bioactive human milk protective component against food allergy. *Allergy* 2021; 76: 1398-1415.
30. Dawod B, Marshall JS, et al. Breastfeeding and the developmental origins of mucosal immunity: how human milk shapes the innate and adaptive mucosal immune systems. *Curr Opin Gastroenterol* 2021; 37 (6): 547-56.
31. Munblit D, Boyle RJ, et al. Factors affecting breast milk composition and potential consequences for development of the allergic phenotype. *Clin Exp Allergy* 2014; 45: 583-601.
32. Keet CA, Wood RA, et al. Personal and parental nativity as risk factors for food sensitization. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129 (1): 169-75.

33. Fleischer DM, Chan ES, et al. A consensus approach to the primary prevention of food allergy through nutrition: Guidance from AAAAI, ACAAI; and the Canadian Society for allergy and clinical immunology. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2021; 9 (1): 22-43.
34. Roduit C, Frei R, et al. Increased food diversity in the first year of life is inversely associated with allergic diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2014 (133): 1056-64.
35. Du Toit G, Roberts G, et al. Randomized Trial of Peanut Consumption in Infants at Risk for Peanut Allergy. *N Engl J Med* 2015; 372: 803-813.
36. Katz Y, Rajuan N, Goldberg MR, Eisenberg E, et al. Early exposure to cow's milk protein is protective against IgE-mediated cow's milk protein allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126 (1): 77-82.
37. Urashima M, Mezawa H, et al. Primary Prevention of Cow's Milk Sensitization and Food Allergy by Avoiding Supplementation with Cow's Milk Formula at Birth: A randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatr* 2019; 173 (12): 1137-45.
38. Sakihara T, Otsuji K, et al. Randomized trial of early infant formula introduction to prevent cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2021; 147 (1): 224-32.
39. Rueter K, Prescott SL, et al Nutritional approaches for the primary prevention of allergic disease: An update. *J Paediatr Child Health* 2015; 51: 962-969.
40. Allen KJ, Koplin JJ, et al. Vitamin D insufficiency is associated with challenge-proven food allergy in infants. *J Allergy Clin Immunol* 2013;13 (14): 1109-16.
41. Skjerven HO, Rehbinder EM, et al. Skin emollient and early complementary feeding to prevent infant atopic dermatitis (PreventADALL): a factorial, multicenter, cluster-randomised trial. *Lancet* 2020; 395 (10228): e53.
42. Kulis MD, Smeekens JM, et al. The airway as a route of sensitization to peanut: An update to the dual allergen exposure hypothesis. *J Allergy Clin Immunol* 2021;148 (3): 689-93.
43. Li M, Lu ZK, et al. Antibiotic exposure and the risk of food allergy: evidence in the US Medicaid Pediatric Population. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019; 7 (2): 492-9.
44. Mitre E, Susi A, et al Association between use of acid-suppressive medications and antibiotics during infancy and allergic diseases in early Childhood. *JAMA Pediatr* 2018; 172 (6): e180315.
45. Virta LJ, Kautiainen H, et al Symptoms suggestive of cow's milk allergy in infancy and pediatric inflammatory bowel disease. *Pediatr Allergy Immunol* 2016; 27: 361-367
46. Pali-Schöll I, Untersmayr E, et al The effect of digestion and digestibility on allergenicity of food. *Nutrients* 2018; 10 (9): 1129.
47. Wypych TP, Marsland BJ. Diet hypotheses in light of the microbiota revolution: new perspectives. *Nutrients* 2017; 9: 537-50.
48. Baumann S, Lorentz A. Obesity- a promoter of allergy? *Int Arch Allergy Immunol* 2013; 162: 205-13.
49. Sözüer ZC, Cevhertas L, et al. Environmental factors in epithelial barrier dysfunction. *J Allergy Clin Immunol* 2020; 145 (6): 1517-28.
50. Bowatte G, Lodge C, et al. The influence of childhood traffic-related air pollution exposure on asthma, allergy and sensitization: a systematic review and a meta-analysis of birth cohort studies. *Allergy* 2015; 70 (3): 245-56.
51. Phillips JT, Stahlhut RW, et al. Food allergy, breastfeeding, and introduction of complementary foods in the New York Old Order Mennonite Community. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2020; 124 (3): 292-4.
52. Prescott S, Allen KJ. Food allergy: riding the second wave of the allergy epidemic. *Pediatr Allergy Immunol* 2011; 22 (2): 155-60.
53. Hagerhed-Engman L, Bornehag CG, et al. Day-care attendance and increase risk for respiratory and allergic symptoms in preschool age. *Allergy* 2006; 61 (4): 447-53.
54. Perkin MR, Logan K, et al. Efficacy of the EAT study among infants at high risk of developing food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2019; 144 (6): 1606-14.
55. Aranciba ME, Lucero Y, 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): 80-3.
56. Steenhuis TJ, et al. Bacille-Calmette-Guerin vaccination and the development of allergic disease in children: A randomized, prospective, single-blind study. *Clin. Exp. Allergy* 2008; 38 (2008): 79-85.
57. Venter C, Stowe J, et al. No association between atopic outcomes and type of pertussis vaccine given in children born on the Isle of Wight 2001–2002. *J. Allergy Clin Immunol Pract* 2016; 4: 1248-1250.
58. Karakas MN, Arslan A, et al. May rotavirus vaccine be affect food allergy prevalence? *Hum Vaccin Immunother* 2020; 16 (8): 1952-6.
59. Lau D. Bacterial lysates in food allergy prevention. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2013; 13 (3): 293-5.
60. Ma ZF, Majid NA, et al. Food allergy and *Helicobacter pylori* infection: a systematic review. *Front Microbiol* 2016; 7: 368.

Clasificación de la alergia alimentaria: generalidades

Classification of food allergy: generalities

Jorge Cesar Martínez,¹ Jorge Lavrut,² Pablo Slullitel³

¹ Docente, Facultad de Medicina, Universidad del Salvador, el Salvador; Pediatra, especialista en Alergia e Inmunología; Director Cedeiper, Centro de Investigaciones Perinatales.

² Ex jefe del servicio de Alergia, Hospital Pedro Elizalde, Buenos Aires, Argentina.

³ Especialista en Alergia e Inmunología, jefe del servicio de Alergia, Hospital General Pedro de Elizalde, Director de la Especialidad de Alergia e Inmunología.

Recibido: 01-08-2023

Aceptado: 29-10-2023

Publicado: 31-12-2023

Correspondencia

Jorge Cesar Martínez
todoasma@gmail.com

DOI: 10.29262/ram.v70i4.1330

ORCID

Jorge Cesar Martínez

0000-0001-7274-4592

Jorge Lavrut

0000-0001-7116-7295

Pablo Slullitel

0000-0001-7262-4603

Resumen

La prevalencia de alergia alimentaria se ha incrementado en algunas regiones del mundo, y con ello la incidencia, según la variabilidad geográfica, en el fenotipo y manifestaciones clínicas. La alergia alimentaria surge de la respuesta inmune específica inducida por la exposición a las proteínas de cierto alimento. La intolerancia alimentaria se refiere a reacciones no inmunitarias, causadas por características fisiológicas únicas del individuo, que incluyen mecanismos metabólicos, tóxicos, farmacológicos e indefinidos. Las reacciones adversas a los alimentos se clasifican en: mediada por IgE: Hipersensibilidad Tipo I, no mediada por IgE: Hipersensibilidad Tipo IV, mixtas: Hipersensibilidad Tipos I y IV No Alérgicas; tóxicas, farmacológicas, metabólicas, intolerancias. Este tipo de alteraciones son poco frecuentes, pero se ha incrementado en los últimos años; entre estas se encuentra el síndrome de enterocolitis inducida por proteínas, que puede producir emesis, diarrea e hipotensión, y estado de shock, que inicia dos horas después de la ingestión del alérgeno. La proctocolitis alérgica inducida por proteínas es una afectación que incluye la alergia a la proteína de leche de vaca. Las reacciones retardadas suelen afectar el aparato digestivo, son más insidiosas en su inicio y no se controlan inmediatamente, aún con la suspensión del alimento. Existen ocho alimentos responsables del 90% de alergia alimentaria: leche, huevo, soya, trigo, cacahuete, nuez, pescados y mariscos.

Palabras clave: Alergia alimentaria; Intolerancia alimentaria; Reacciones mediadas por IgE; Reacciones no mediadas por IgE; Reacciones mixtas; Proctocolitis alérgica; Reacción alérgica retardada.

Abstract

The prevalence of food allergy has increased in some regions of the world, and with it the incidence, according to geographical variability, in the phenotype and clinical manifestations. Food allergy arises from the specific immune response induced by exposure to the proteins of a certain food. Food intolerance refers to non-immune reactions, caused by unique physiological characteristics of the individual, including metabolic, toxic, pharmacological and undefined mechanisms. Adverse reactions to foods are classified as: IgE-mediated: Type I Hypersensitivity, non-IgE-mediated: Type IV Hypersensitivity, mixed: Types I and IV Hypersensitivity Non-Allergic; toxic, pharmacological, metabolic, intolerances. These types of alterations are rare but have increased in recent years; These include protein-induced enterocolitis syndrome, which can cause emesis, diarrhea and hypotension, and shock, which begins two hours after ingestion of the allergen. Protein-induced allergic proctocolitis is a condition that includes allergy to cow's milk protein. Delayed reactions usually affect the digestive system, are more insidious in their onset and are not immediately controlled, even with the suspension of food. There are eight foods responsible for 90% of food allergies: milk, eggs, soy, wheat, peanuts, walnuts, fish, and shellfish.

Key words: Food allergy; Alimentary intolerance; IgE-mediated reactions; Non-IgE mediated reactions; Mixed reactions; Allergic proctocolitis; Delayed allergic reaction.

La prevalencia de alergia alimentaria se ha incrementado en algunas regiones del mundo,¹ y con ello la incidencia, el fenotipo y las manifestaciones clínicas.^{1,2}

ANTECEDENTES

Reacciones adversas a alimentos

La reacción adversa a alimentos es una respuesta clínica anormal luego de la ingestión, contacto o inhalación de algún alimento, sus derivados o aditivos. La alergia alimentaria surge de la respuesta inmune específica inducida por la exposición a las proteínas de cierto alimento.³ La intolerancia alimentaria se refiere a reacciones no inmunitarias, causadas por características fisiológicas únicas del individuo, que incluyen mecanismos metabólicos, tóxicos, farmacológicos e indefinidos.³

Clasificación de las reacciones adversas a los alimentos

Alérgicas

- *Mediada por IgE*: Hipersensibilidad Tipo I
- *No mediada por IgE*: Hipersensibilidad Tipo IV
- *Mixtas*: Hipersensibilidad Tipos I y IV

No Alérgicas

- Tóxicas
- Farmacológicas
- Metabólicas
- Intolerancias
- Idiosincráticas

Alergia alimentaria

En este tipo existen tres grupos de reacciones inmunológicas: mediadas por IgE, no mediadas por IgE y mixtas.

Las reacciones mediadas por IgE se dividen en reacciones de inicio inmediato (que surgen dos horas después de la ingestión de alimentos) y fases inmediatas tardías (en las que los síntomas de inicio inmediato son seguidos por síntomas prolongados o continuos).

Las reacciones no mediadas por IgE implican la respuesta por células T. Por lo general, se retrasan en el inicio y ocurren de 4 a 28 horas después de la inges-

ción del alimento alérgico.

Las reacciones mixtas se asocian con alergias alimentarias mediadas o no por IgE.^{4,5}

Alergia alimentaria mediada por IgE

Esta alteración se expresa con urticaria aguda, angioedema, anafilaxia, anafilaxia inducida por alimentos asociados con ejercicio, síndrome oral alérgico (síndrome relacionado con pólenes) e hipersensibilidad gastrointestinal inmediata.

Alergia alimentaria mixta

Existen tres enfermedades características en este grupo de alergias alimentarias: dermatitis atópica, esofagitis y gastroenteritis eosinofílicas.

Alergia alimentaria no mediada por IgE (tardía o mediada por células)

Este tipo de alteraciones son poco frecuentes, pero se han incrementado en los últimos años; entre estas se encuentra el síndrome de enterocolitis inducida por proteínas, que puede producir emesis, diarrea e hipotensión, y estado de shock, que inicia dos horas después de la ingestión del alérgeno.⁶ La proctocolitis alérgica inducida por proteínas es una afectación que incluye la alergia a la proteína de leche de vaca. La dermatitis alérgica por contacto suele originarse por el consumo de frutas y vegetales.

Consideraciones en la evaluación y seguimiento

En estos cuadros, la historia clínica es importante para identificar el alérgeno alimentario, sobre todo en las reacciones mediadas por IgE, aunque en algunas ocasiones no resulta suficiente y debe efectuarse la prueba de provocación para confirmar el diagnóstico.

En los cuadros mediado por IgE puede identificarse la IgE frente al alimento sugerido por la historia clínica mediante varios métodos: prick test, IgE total y específica en suero, prueba de parche o la combinación de varios de estos métodos.^{7,8} Las reacciones retardadas suelen afectar el aparato digestivo, son más insidiosas en su inicio y no se controlan inmediatamente, aún con

la suspensión del alimento.⁹

Existen ocho alimentos responsables del 90% de alergia alimentaria: leche, huevo, soya, trigo, cacahuete, nuez, pescados y mariscos.^{10,11} La alergia a la proteína de leche de vaca y de huevo son las más frecuentes en lactantes.

La alergia alimentaria a la proteína de leche de vaca, soya y trigo suelen ser transitorias, mientras que la alergia al cacahuete, nuez, pescados y mariscos son más persistentes.¹²

CONCLUSIÓN

Las reacciones adversas a medicamentos se clasifican, según las manifestaciones clínicas, en alérgicas y no alérgicas. Las reacciones alérgicas se subdividen por la dependencia o no del mecanismo mediado por IgE, por la participación de inmunidad retardada, o por ambas, y debe diferenciarse claramente de las enfermedades no inmunológicas.

REFERENCIAS

1. Sigurdardottir ST, Jonasson K, et al. Prevalence and early-life risk factors of school-age allergic multimorbidity: the EuroPreval-iFAAM birth cohort. *Allergy* 2021; 76: 2855-65.
2. Matricardi PM, Agache I, et al. The allergy epidemic. editors. Global Atlas of Allergy. Zurich: European Academy of Allergy and Clinical Immunology; 2014: 112-4.
3. Boyce JA, Assa'ad A, et al. NIAID-Sponsored Expert Panel. 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.
4. Burks AW, Tang M, et al. ICON: Food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129: 906-20.
5. Comité Nacional de Alergia. Alergia alimentaria en pediatría: recomendaciones para su diagnóstico y tratamiento. *Arch Argent Pediatr* 2018; 116 (Supl 1): S1-S19.
6. Nowak-Węgrzyn A, Jarocka-Cyrta E, et al. Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2017; 27 (1): 1-18. doi: 10.18176/jiaci.0135.
7. Díaz MC, Slullitel P, et al. Utilidad de las pruebas analíticas en el diagnóstico de alergia a las proteínas de la leche de vaca. *Arch Argent Pediatr* 2022; 120 (1): 21-29.
8. Halken S, Muraro, et al; EAACI guideline: Preventing the development of food allergy in infants and young children (2020 update). *Pediatr Allergy Immunol* 2021; 00: 1-16.
9. Acker WW, Plasek JM, et al. Prevalence of food allergies and intolerances documented in electronic health records. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 140: 1587-1591.e1.
10. Sampson HA, Aceves S, et al. Food allergy: A practice parameter update. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 134 (5): 1016-25.e43.
11. Savage J, Sicherer S. The Natural History of Food Allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2016; 4 (2): 196-203.
12. Wang LJ, Mu SC, et al. Clinical Manifestations of Pediatric Food Allergy: a Contemporary Review *Clin Rev Allergy Immunol* 2021.

Fisiopatología de la alergia alimentaria

Physiopathology of food allergies

Marylín Valentín-Rostan,¹ Dory Mora-Bogado²

¹ Peditra, Alergóloga e Inmunóloga; Profesora de Alergia pediátrica, Facultad de Medicina Uruguay; Presidenta electa de la Sociedad Latinoamericana de Alergia, Asma e Inmunología (SLAAI), Montevideo, Uruguay.

² Alergóloga e Inmunóloga, Médica del Área de Alergología, Hospital Central-IPS, Asunción, Paraguay.

Recibido: 01-08-2023

Aceptado: 29-10-2023

Publicado: 31-12-2023

Correspondencia

Marylín Valentín Rostan
dramarilynvalentin@gmail.com

DOI: 10.29262/ram.v70i4.1309

ORCID

Marylín Valentín Rostan
0000-0002-0782-9386
Dory Mora Bogado
0000-0002-4914-4473

Resumen

La alergia alimentaria es una reacción adversa a ciertos los alimentos que han demostrado "mecanismos inmunológicos"; por lo tanto, este término abarca tanto las alergias alimentarias mediadas o no por la inmunoglobulina E (IgE). El mecanismo fisiopatológico común entre las formas de alergia a alimentos mediadas o no por IgE se encuentra en la falla de la tolerancia clínica e inmunológica hacia ese alimento. La inducción y el mantenimiento de la tolerancia inmunológica depende de la generación activa de células T reguladoras específicas para antígenos alimentarios. Este proceso está influenciado por factores genéticos (genes FOXP3) y epigenéticos condicionados por el medio ambiente (dieta, microbiota y sus productos). Puesto que el microbioma intestinal normalmente puede promover la tolerancia oral, la evidencia actual sugiere que las perturbaciones del microbioma pueden correlacionarse, o incluso predisponer, con la alergia alimentaria. Comprender el mecanismo patógeno subyacente a las alergias alimentarias mediadas por IgE permite implementar las medidas destinadas a restaurar la tolerancia clínica e inmunológica. El conocimiento de los mecanismos de la alergia alimentaria mejorará la perspectiva de los pacientes con alergias alimentarias inmediatas más graves y la anafilaxia, además de quienes tienen enfermedades concomitantes (dermatitis atópica, esofagitis eosinofílica y los EGEID).

Palabras clave: Alergia alimentaria; Mecanismos inmunológicos; Alergia mediada por IgE, Alergia no mediada por IgE; Células T; Microbioma; Dermatitis atópica; Esofagitis eosinofílica.

Abstract

Food allergy is an adverse reaction to certain foods that have demonstrated "immunological mechanisms"; therefore, this term covers both food allergies mediated or not by immunoglobulin E (IgE). The common pathophysiological mechanism among forms of allergy to foods mediated or not by IgE is found in the failure of clinical and immunological tolerance towards that food. The induction and maintenance of immunological tolerance depends on the active generation of regulatory T cells specific for food antigens. This process is influenced by genetic factors (FOXP3 genes) and epigenetic factors conditioned by the environment (diet, microbiota, and their products). Since the intestinal microbiome can normally promote oral tolerance, current evidence suggests that perturbations of the microbiome may correlate, or even predispose, with food allergy. Understanding the pathogenic mechanism underlying IgE-mediated food allergies allows the implementation of measures aimed at restoring clinical and immunological tolerance. Knowledge of the mechanisms of food allergy will improve the outlook for patients with more severe immediate food allergies and anaphylaxis, as well as those who have comorbidities (atopic dermatitis, eosinophilic esophagitis and EGEIDs).

Key words: Food allergy; Immunological mechanisms; IgE-mediated allergy, Non-IgE-mediated allergy; T cells; Microbiome; Atopic dermatitis; Eosinophilic esophagitis.

La alergia alimentaria es una reacción adversa a ciertos alimentos que han demostrado "mecanismos inmunológicos"; por lo tanto, este término abarca tanto las alergias alimentarias mediadas o no por IgE.¹

En las últimas décadas se han producido grandes avances en el conocimiento de la alergia a los alimentos, lo que ha promovido distintas iniciativas para uniformar criterios y definiciones. La nomenclatura fue propuesta en 2001 por la Academia Europea de Alergia e Inmunología Clínica, y revisada en 2003 por el Comité de Revisión de Nomenclaturas de la Organización Mundial de Alergia y establece que cualquier reacción adversa a alimentos se defina como hipersensibilidad a alimentos.² **Figura 1**

El mecanismo fisiopatológico común entre las formas de alergia a alimentos mediadas o no por IgE se encuentra en la falla de la tolerancia clínica e inmunológica hacia ese alimento.³

La inducción y el mantenimiento de la tolerancia inmunológica depende de la generación activa de células T reguladoras específicas para antígenos alimentarios. Este proceso está influenciado por factores genéticos (genes FOXP3) y epigenéticos condicionados por el medio ambiente (dieta, microbiota y sus productos).³

La respuesta predeterminada a los antígenos alimentarios suele ser de tolerancia inmunitaria, que está mediada por la presentación de antígeno por células dendríticas CD103+ (DC) en el aparato gastrointestinal, CD dérmicas CD11b+ y células de Langerhans en la piel.⁴

La sensibilización a los alimentos puede ocurrir a través del conducto gastrointestinal, la piel y, con menor frecuencia, la vía respiratoria. La inducción de tolerancia ocurre por linfocitos T reguladores específicos para antígenos alimentarios y estos, a su vez, están influidos por el microbioma del paciente.⁵

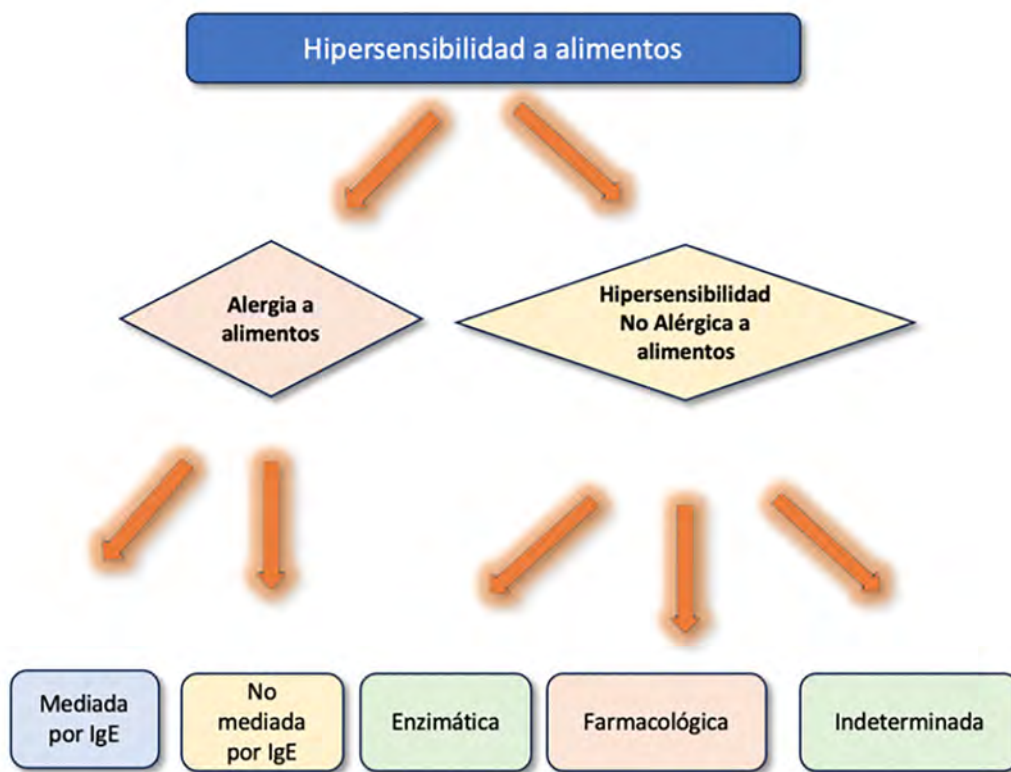


Figura 1. Modificada de Macías Iglesias, E. M. Alergia a alimentos. *Pediatra Integral* 2008; XXII (2): 87-93.

En pacientes con alergia alimentaria, la inducción de linfocitos T reguladores se reemplaza por la creación de linfocitos Th2 específicos, que promueven el cambio de isotipo a IgE y la expansión de células efectoras.⁶

Este cambio se origina por la producción de IL-33, que a su vez induce la expresión de OX40 y promueve la respuesta Th2.⁵

Estas células presentadoras de antígenos atraviesan los ganglios linfáticos mesentéricos y regionales, respectivamente, donde inducen la producción de células Treg. En pacientes con alergia alimentaria es probable que la inducción de células T reguladoras se afecte y reemplace por la generación de células Th2 específicas para antígenos únicos que estimulan el cambio de clase de IgE y la expansión de células efectoras alérgicas.⁷ **Figura 2**

En condiciones normales, estas células inducen la acción de células T reguladoras (Treg) a través de la producción de IL-10 por macrófagos o mediante fac-

tores de crecimiento tumoral transformador- β (TGF- β) por células dendríticas. La tolerancia a los antígenos alimentarios se degrada en algunas situaciones; por ejemplo, durante la exposición a ciertos patrones moleculares asociados con patógenos (PAMP) o después del daño epitelial, lo que conduce a la producción de IL-25, IL-33 y linfopoyetina del estroma tímico (TSLP).⁸

La IL-33 también puede activar las células innatas linfoides tipo 2 (ILC2), que producen citocinas similares al patrón Th2: IL-4, IL-5, IL-9 e IL-13. La IL-4 favorece la síntesis de IgE e inhibe la diferenciación de células T reguladoras; la IL-5 atrae y activa a los eosinófilos, la IL-9 activa a las células cebadas y la IL-13 favorece la producción de moco y el remodelado tisular.³

La IgE se enlaza a los receptores en la superficie de los mastocitos. Cuando el paciente está expuesto de nuevo al mismo antígeno alimentario, se une a la IgE específica unida a Fc ϵ R en la superficie de los mastocitos y células basófilas con la desgranulación de las células que liberan mediadores (histamina), y de esta

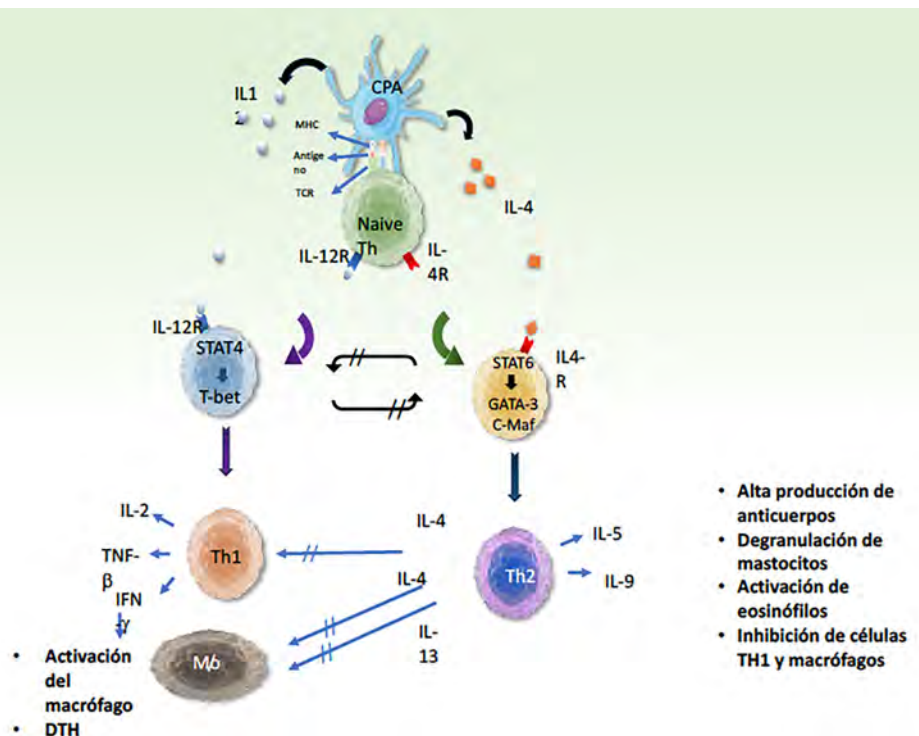


Figura 2. Talesnik E. G. Food allergy: a view from immunology. Medwave 2006 Sep;6(9);e3530 doi: 105867/medwave.2006.09.3530

forma provoca los síntomas de reacciones alérgicas alimentarias mediadas por IgE.⁸ En estas condiciones, la inducción de células Treg se altera y modifica a células Th2 específicas del antígeno que, al producir IL-4, estimulan a las células B para producir IgE y estimular la expansión de mastocitos. La IL-4 también suprime la función tolerógena de Treg y reprograma Treg para producir IL-4 por sí misma, transformándolos de células tolerogénicas a células patogénicas.⁹

Las células linfoides innatas tipo 2 (ILC2; células similares a Th2 sin especificidad antigénica) producen IL-4 e IL-13, bloqueando la función Treg.⁸

La IL-9 se une a los mastocitos (células efectoras en la alergia alimentaria mediada por IgE), liberando los mediadores característicos: triptasa, histamina, carboxipeptidasa, leucotrienos y prostaglandinas, y de esta forma se amplifica la respuesta Th2.⁶

De acuerdo con las observaciones de que el microbioma intestinal normalmente puede promover la tolerancia oral, la evidencia actual sugiere que las perturbaciones del microbioma pueden correlacionarse, o incluso predisponer, con la alergia alimentaria.¹⁰

El reconocimiento de la importante función del microbioma intestinal en la modulación del asma, dermatitis atópica y alergia alimentaria culminó con la publicación del informe de consenso PRACTALL 2017 de la Academia Americana de Alergia, Asma e Inmunología y la Academia Europea de Alergia e Inmunología Clínica, que resume la comprensión actual, las lagunas de conocimiento existentes y las estrategias futuras para aprovechar los efectos inmunomoduladores potencialmente beneficiosos del microbioma que intervienen en la evolución de la enfermedad alérgica.¹¹

A pesar de la investigación en curso, se sabe poco acerca de los mecanismos inmunopatológicos subyacentes a las alergias alimentarias no mediadas por IgE. Aunque la IgE no parece tener participación importante en la esofagitis eosinofílica, representa una forma de alergia alimentaria impulsada por el Th2 con altas concentraciones de IL-5, IL-13 e IL-9, y mayor produc-

ción de eosinófilos, mastocitos de la mucosa y células T CD4+ en el tejido esofágico.⁸

Aunque está bien establecido que la esofagitis eosinofílica es una enfermedad relacionada con citoquinas tipo 2, siguen descubriéndose nuevos mecanismos inmunológicos innatos y adaptativos que subyacen a la enfermedad.¹²

En pacientes con enteropatía secundaria a proteínas, existe evidencia que apoya la participación de linfocitos T CD8+ específicos y que el incremento del interferón (INF) gamma se asocia con daño de las vellosidades intestinales, por lo que la activación de los linfocitos T provocaría la liberación de citocinas proinflamatorias (INF-gamma y factor de necrosis tumoral alfa), con subsecuente daño epitelial y aumento de la permeabilidad.

En el caso del síndrome de enterocolitis inducida por proteínas alimentarias, una de las manifestaciones más graves de la alergia alimentaria es la falta de respuesta humoral y aumento de triptasa e IL-8, por lo que se sugiere la participación de mastocitos y neutrófilos, y otras células de la inmunidad innata (monocitos, células NK y eosinófilo).⁵

CONCLUSIÓN

Comprender el mecanismo patógeno subyacente a las alergias alimentarias mediadas por IgE permite implementar las medidas destinadas a restaurar la tolerancia clínica e inmunológica.⁷

El conocimiento de los mecanismos de la alergia alimentaria mejorará la perspectiva de los pacientes con alergias alimentarias inmediatas más graves y la anafilaxia, además de quienes padecen enfermedades concomitantes (dermatitis atópica, esofagitis eosinofílica y los EGEID).¹³

REFERENCIAS

1. Muraro A, Werfel T, et al. Pautas de alergia alimentaria y anafilaxia de la EAACI: diagnóstico y manejo de la alergia alimentaria. *Alergia* 2014; 69 (8): 1008-25. doi: 10.1111/all.12429. Epub 2014.

2. Macías-Iglesias EM. Alergia a alimentos. *Pediatra Integral* 2018; 22 (2): 87-93.
3. Ortega-Martell JA, Huerta-Hernandez RE. Diagnosis of food allergy. *Pediatr Allergy Asthma Immunol* 2020; 29 (1): 31-36.
4. Tordesillas L, Berin MC, Sampson HA. Immunology of Food Allergy. *Immunity* 2017; 18; 47 (1): 32-50. doi: 10.1016/j.immuni.2017.07.004.
5. 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.
6. Devdas JM, Mckie C, Fox AT, et al. Food Allergy in Children: An Overview. *Indian J Pediatr* 2018; 85 (5): 369-74. doi: 10.1007/s12098-017-2535-6.
7. 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.
8. arni S, Liccioli G, Sarti L, Giovannini M, et al. Immunoglobulin E (IgE)-Mediated Food Allergy in Children: Epidemiology, Pathogenesis, Diagnosis, Prevention, and Management. *Medicina* (Kaunas) 2020; 56 (3): 111. doi: 10.3390/medicina56030111.
9. Sheng J, Chen W, Zhu HJ. The immune suppressive function of transforming growth factor- β (TGF- β) in human diseases. *Growth Fact* 2015; 33 (2): 92-101. doi: 10.3109/08977194.2015.1010645.
10. Chinthrajah RS, Hernandez JD, Boyd SD, et al. Molecular and cellular mechanisms of food allergy and food tolerance. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 137 (4): 984-97. doi: 10.1016/j.jaci.2016.02.004.
11. Muraro A, Lemanske RF, Castells M, Torres MJ, et al. Precision medicine in allergic disease-food allergy, drug allergy, and anaphylaxis-PRACTALL document of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology and the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. *Allergy* 2017; 72 (7): 1006-1021. doi: 10.1111/all.13132.
12. Caldwell JM, Paul M, Rothenberg ME. New immunologic mechanisms in eosinophilic esophagitis. *Curr Opin Immunol* 2017; 48: 114-121.
13. Fiocchi A, Risso D, et al. Food labeling issues for severe food allergic patients. *World Allergy Organ J* 2021; 14 (10): 100598. doi: 10.1016/j.waojou.2021.100598.

Fenotipos y endotipos en alergia alimentaria

Phenotypes and endotypes of food allergy

Ana Paula Beltrán Moschione Castro,¹ Maria Belen Bossio²

¹ Alergóloga e Inmunóloga, Médico Adjunto de la Unidad de Alergia e Inmunología del Instituto del Niño y del Adolescente HCFMUSP.

² Inmunóloga clínica, Directora médica en Inmunomed, Chile.

Recibido: 01-08-2023

Aceptado: 29-10-2023

Publicado: 31-12-2023

Correspondencia

Ana Paula Beltrán Moschione Castro
todoasma@gmail.com

DOI: 10.29262/ram.v70i4.1331

ORCID

Ana Paula Beltrán Moschione Castro

0000-0001-6175-1551

Maria Belen Bossio

0000-0001-7156-2367

Resumen

La alergia alimentaria es un evento frecuente, especialmente en la población pediátrica, que afecta entre el 3-6% de los niños. Existen diversos desafíos en el cuidado de los pacientes con alergia alimentaria, pero ciertamente la diversidad de los síntomas y el desenlace de la enfermedad son aspectos importantes en el tratamiento de los pacientes, en la elaboración de las pautas de cuidado y en el conocimiento de la historia natural de la enfermedad. La clasificación en fenotipos permite una mejor comprensión de la evolución de la alergia alimentaria. El endotipo es un subtipo de un fenotipo definido por su característica fisiopatológica. Las características genéticas, epigenéticas y ambientales interfieren en la construcción del fenotipo y sus posibles endotipos. Entender los fenotipos y endotipos de las alergias alimentarias trae consigo dos aspectos fundamentales: 1) la necesidad de entender que el análisis de fenotipos y endotipos en alergia alimentaria permitirá establecer pronósticos y ayudar en la intervención con terapias específicas, y 2) la importancia de comprender la caracterización de los endotipos y fenotipos locales, y la diversidad alimentaria de los diferentes países que conforman América Latina trae consigo un variado menú de alimentos que puede suponer un riesgo de alergia que es necesario estudiar.

Palabras clave: Alergia alimentaria; Fenotipo; Endotipo; Fisiopatología; Riesgo de alergia alimentaria.

Abstract

Food allergy is a common event, especially in the pediatric population, affecting between 3-6% of children. There are various challenges in the care of patients with food allergy, but certainly the diversity of symptoms and the outcome of the disease are important aspects in the treatment of patients, in the development of care guidelines and in the knowledge of the Natural history of disease. The classification into phenotypes allows a better understanding of the evolution of food allergy. The endotype is a subtype of a phenotype defined by its pathophysiological characteristic. Genetic, epigenetic, and environmental characteristics interfere with the construction of the phenotype and its possible endotypes. Understanding the phenotypes and endotypes of food allergies brings with it two fundamental aspects: 1) the need to understand that the analysis of phenotypes and endotypes in food allergies will allow establishing prognoses and helping in intervention with specific therapies, and 2) the importance of understanding The characterization of local endotypes and phenotypes, and the dietary diversity of the different countries that make up Latin America brings with it a varied menu of foods that may pose a risk of allergy that needs to be studied.

Key words: Food allergy; Phenotype; Endotype; Pathophysiology; Risk of food allergy.

La alergia alimentaria es un evento frecuente, especialmente en la población pediátrica, que afecta entre el 3-6% de los niños.¹ Existen diversos desafíos en el cuidado de los pacientes con alergia alimentaria, pero ciertamente la diversidad de los síntomas y el desenlace de la enfermedad son aspectos importantes en el tratamiento de los pacientes, en la elaboración de las pautas de cuidado y en el conocimiento de la historia natural de la enfermedad.¹ Estamos acostumbrados a clasificar las alergias alimentarias según el mecanismo fisiopatológico, pero la clasificación en fenotipos permite una mejor comprensión de la evolución de la alergia alimentaria.¹ Es un concepto en construcción que incluye, principalmente, a las alergias mediadas por IgE, pero se ha discutido un poco más en la alergia alimentaria desencadenada por otros mecanismos fisiopatológicos. Para Sampson y Baker, un fenotipo es cualquier característica o rasgo observable de una enfermedad sin implicación en el mecanismo responsa-

ble. El endotipo es un subtipo de un fenotipo definido por su característica fisiopatológica. Las características genéticas, epigenéticas y ambientales interfieren en la construcción del fenotipo y sus posibles endotipos.² Una revisión francesa recopila los elementos necesarios y destaca qué aspectos son fundamentales para el establecimiento de los fenotipos y sus endotipos en la alergia alimentaria (**Cuadro 1**).³ En la construcción de una guía latinoamericana es importante validar si las características de la alergia alimentaria, en los países latinoamericanos, son adecuadas para los fenotipos propuestos o si es necesario describir las manifestaciones más comunes en esta población.

Fenotipos de las reacciones mediadas por IgE

La clasificación por fenotipos en las alergias alimentarias mediadas por IgE se basa en las características clínicas y de laboratorio:³

Cuadro 1. Características propuestas para la construcción de fenotipos y endotipos de alergia alimentaria

Sospecha de alergia alimentaria	Medida por alergia IgE confirmada	Alérgenos alimentarios	<ul style="list-style-type: none"> Fuente de alérgenos: animal o vegetal Tolerantes o reactivos (huevo, leche) a los alimentos procesados Vía de exposición: ingestión inhalación Alergia única o alergia múltiple
		Antecedentes de alergia alimentaria	<ul style="list-style-type: none"> Inicio temprano o tardío (SPF) Reacción leve (síndrome oral) o reacciones graves (anafilaxia)
		Progresión	<ul style="list-style-type: none"> Persistente o tolerante
		Comorbilidades	<ul style="list-style-type: none"> Asma, dermatitis atópica, alergia alimentaria, rinitis
		Características demográficas y condiciones de salud	<ul style="list-style-type: none"> Género, raza, etnia Inmunodeficiencia Trasplante de hígado
	Componentes moleculares	<ul style="list-style-type: none"> Leche: caseína Huevo: ovoalbúmina; ovomucoide Pescado: parvalbúmina Pan alérgenos Reactividad cruzada Cosensibilización Nuevo alérgeno 	
	Sensibilización sin manifestación clínica	Pruebas positivas sin manifestaciones clínicas	
	Alergia alimentaria no mediada por IgE	Tipo de alergia	<ul style="list-style-type: none"> Dermatitis atópica: riesgo de sensibilización Esofagitis eosinofílica: tratamiento basado en dietas de exclusión Proctocolitis: tolerancia al final del primer año de vida FPIES
		HLA	<ul style="list-style-type: none"> DQ2+ y DQ8+ en pacientes con enfermedad celíaca
		Exposición a alérgenos	<ul style="list-style-type: none"> Contacto: dermatitis de contacto ingestión

SPF: Síndrome de polen fruta. Adaptado de Deschildre³ et al. y Baker & Sampson²

1. *Fenotipo clásico*: dentro de este ingresan los pacientes con manifestaciones típicas mediadas por IgE. Se reconocen cinco endotipos:¹ persistente, transitorio, inducido por el ejercicio dependiente de alimentos, dependiente de aspirina o antiinflamatorios no esteroides, y alergia dependiente de alcohol.
2. El endotipo persistente se refiere a los pacientes que no superan sus alergias a lo largo del tiempo. Un ejemplo de esto⁴ es la alergia al cacahuete, frutos secos y mariscos. Generalmente se relaciona con la síntesis de anticuerpos dirigidos en contra de antígenos lineales. En el endotipo transitorio se encuentran los pacientes que pierden reactividad progresivamente, por ejemplo⁵ a la leche o el huevo. Este endotipo se asocia con antígenos conformacionales; por lo tanto, la mayoría tiene tolerancia a estos alimentos sometidos a altas temperaturas.⁶
3. El resto de los endotipos que conforman el fenotipo clásico son influenciados por la exposición a cofactores que estimulan una reacción alérgica, cuando su exposición sucede en proximidad con la ingestión de alérgenos alimentarios.² Estos incluyen: ejercicio o actividad física, consumo de antiinflamatorios y alcohol.
4. *Fenotipo intermitente y de reactividad cruzada*: dentro de este fenotipo no existen claros endotipos.² Incluye pacientes con sensibilización a otros alimentos que presentan proteínas homólogas compartidas. Un ejemplo clásico es la proteína de la leche de vaca, que muestra homología con la mayor parte de los alérgenos de la leche de otros mamíferos. Es importante resaltar que la homología proteica no siempre conduce a una reacción clínica, es decir, puede haber reactividad de laboratorio sin manifestación clínica. Si consideramos la proteína de la leche de vaca y las proteínas de la carne, puede haber una reactividad de laboratorio del 10%, pero esto no necesariamente se refleja en la reactividad clínica.^{7,8}
5. *Sensibilización por aerosoles*: en estos pacientes existe sensibilización a través de pólenes o proteínas alimentarias por aerosoles. Está compuesto por dos endotipos:² los que muestran reacción local (síndrome de alergia oral) y los que manifiestan síntomas sistémicos. La sensibilización a componentes con proteína de transferencia de lípidos (LTP) puede ayudar a definir cada uno de los endotipos. La IgE específica para LTP aumenta el riesgo de reacciones sistémicas.^{8,9}
6. *Síndrome Alfa Gal*: Este fenotipo es una reacción mediada por IgE que se desencadena por la sensibilización a través de picaduras de garrapata *Amblyomma americanum*,⁸ generando síntomas (urticaria, angioedema o anafilaxia) luego del consumo de carne de res, cerdo o cordero. Estos pacientes se encuentran sensibilizados a Alfa Gal, un carbohidrato que se encuentra en cetuximab.¹⁰
7. Si bien es una reacción mediada por IgE, se considera dentro de un fenotipo diferente,² porque está dirigido en contra de un carbohidrato (a diferencia de la mayor parte de las reacciones dirigidas a glicoproteínas) y generalmente inician con síntomas en las 3 y 6 horas posteriores al consumo del alimento en cuestión.
8. *Fenotipo sensibilizado no reactivo*: incluye pacientes con al menos una prueba positiva de IgE específica e historia clínica de consumo del alimento en cuestión sin síntomas, o que han superado una prueba de reto oral con resultado negativo.²

CONCLUSIÓN

Entender los fenotipos y endotipos de las alergias alimentarias trae consigo dos aspectos fundamentales:

La necesidad de entender que el análisis de fenotipos y endotipos en alergia alimentaria permitirá establecer pronósticos y ayudar en la intervención con terapias específicas. Por ejemplo, los pacientes alérgicos a la proteína del huevo que aceptan alimentos procesados a alta temperatura (muffins o pasteles) pueden continuar sin desensibilizarse. Además, los pacientes con alergia a la leche y altas concentraciones de caseína es probable que manifiesten la alergia de manera más persistente, por lo que está indicada la inmunoterapia.

La importancia de comprender la caracterización de los endotipos y fenotipos locales, y la diversidad alimentaria de los diferentes países que conforman

América Latina trae consigo un variado menú de alimentos que puede suponer un riesgo de alergia que es necesario estudiar.

REFERENCIAS

1. Sicherer SH. Epidemiology of food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127 (3): 594-602. doi: 10.1016/j.jaci.2010.11.044.
2. Baker MG, Sampson HA. Phenotypes and endotypes of food allergy: A path to better understanding the pathogenesis and prognosis of food allergy. *Ann Allergy Asthma* 2018; 120 (3): 245-253. doi: 10.1016/j.anai.2018.01.027.
3. Deschildren A, Lejeune S, Cap M, Flammarion S, et al. Food allergy phenotypes: The key to personalized therapy. *Clin Exp Allergy* 2017; 47 (9): 1125-1137. doi: 10.1111/cea.12984.
4. Baker MG, Sampson HA. Phenotypes and endotypes of food allergy: A path to better understanding the pathogenesis and prognosis of food allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2018; 120 (3): 245-253. doi: 10.1016/j.anai.2018.01.027.
5. Savage J, Sicherer S. The natural history of allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 4: 196-203.
6. Sampson HA. Food allergy. Part 1: Immunopathogenesis and clinical disorders. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 5: 717-728.
7. Leonard MD, Caubet JC, et al. Baked Milk and Egg Containing Diet in the Management of Milk and Egg Allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128: 125-131.
8. Cox AL, Eigenmann PA. Clinical Relevance of Cross-Reactivity in Food Allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2021; 9 (1): 82-99. doi: 10.1016/j.jaip.2020.09.030.
9. Barni S, Caimmi C, et al. Phenotypes and Endotypes of Peach Allergy: What Is New? *Nutrients* 2022; 14: 998. <https://doi.org/10.3390/nu14050998>
10. Chung C, Mirakhur B, et al. Cetuximab-Induced Anaphylaxis and IgE Specific for Galactosa-a-1,3-Galactosa. *N Eng J Medi* 2008; 358: 1109-1117.

Anamnesis y examen físico

History and physical examination

Silvana Beatriz Monsell,¹ María Cristina Díaz²

¹ Peditra, Alergóloga e Inmunopatóloga; profesora en medicina. Médica a cargo del consultorio de Alergia del Hospital del Niño de San Justo, Buenos Aires, Argentina.

² Peditra alergóloga, Médica de planta en la Unidad de Alergia del Hospital General de Niños Pedro de Elizalde, Argentina.

Recibido: 01-08-2023

Aceptado: 29-10-2023

Publicado: 31-12-2023

Correspondencia

Silvana Beatriz Monsell
todoasma@gmail.com

DOI: 10.29262/ram.v70i4.1333

ORCID

Silvana Beatriz Monsell
0000-0002-8804-4651
María Cristina Díaz
0000-0003-1591-4457

Resumen

El método más efectivo para el diagnóstico de alergia alimentaria es la historia clínica, que comprende la anamnesis y el examen físico. La anamnesis debe incluir el interrogatorio dirigido y detallado, y junto con el examen físico aportarán los datos necesarios para orientar hacia el diagnóstica, y sugerir si la fisiopatología es mediada o no por IgE, lo que es pertinente para la selección e interpretación de las pruebas específicas y establecer el diagnóstico certero, además de evaluar la posibilidad de distinguir entre los distintos diagnósticos diferenciales. Es importante valorar la historia clínica, porque ninguna prueba in vivo o in vitro tienen relevancia de no ser confirmados con la misma. Incluso si existe un fuerte antecedente de alergia alimentaria detectado en la anamnesis, las pruebas positivas pueden confirmar el diagnóstico sin necesidad del desafío oral, y de esta forma evitarse el riesgo y costo de su realización. La expresión de la alergia alimentaria está influenciada por factores de riesgo no modificables que incluyen sexo, raza y genética (familiares), y factores modificables: dermatitis atópica, deficiencia de vitamina D, dieta con alta cantidad de grasas poliinsaturadas y deficiente de antioxidantes, consumo de fármacos antiácidos, obesidad, aumento de la higiene, influencia de la microbiota, tiempo y vía de exposición de los alimentos (mayor riesgo al retrasar la ingestión oral de alérgenos y concomitante exposición ambiental de los mismos que conduce a sensibilización y alergia).

Palabras clave: Alergia alimentaria; Historia clínica; Examen físico; Anamnesis.

Abstract

The most effective method for diagnosing food allergy is the clinical history, which includes anamnesis and physical examination. The anamnesis must include a directed and detailed questioning, and together with the physical examination, it will provide the necessary data to guide the diagnosis and suggest whether the pathophysiology is mediated or not by IgE, which is relevant for the selection and interpretation of the tests. specific and establish the accurate diagnosis, in addition to evaluating the possibility of distinguishing between the different differential diagnoses. It is important to assess the clinical history, because no in vivo or in vitro test is relevant if it is not confirmed with it. Even if there is a strong history of food allergy detected in the history, positive tests can confirm the diagnosis without the need for oral challenge, thus avoiding the risk and cost of performing it. The expression of food allergy is influenced by non-modifiable risk factors that include sex, race and genetics (familial), and modifiable factors: atopic dermatitis, vitamin D deficiency, diet high in polyunsaturated fats and deficient in antioxidants, consumption of antacid drugs, obesity, increased hygiene, influence of the microbiota, time and route of food exposure (increased risk by delaying oral ingestion of allergens and concomitant environmental exposure of the same that leads to sensitization and allergy).

Key words: Food allergy; Clinic history; Physical exam; Anamnesis.

El método más efectivo para establecer el diagnóstico de alergia alimentaria es la historia clínica, que comprende la anamnesis y el examen físico.^{1,2} La anamnesis debe incluir el interrogatorio dirigido y detallado, y junto con el examen físico aportarán los datos necesarios para orientar hacia el diagnóstico, y sugerir si la fisiopatología es mediada o no por IgE, lo que es pertinente para la selección e interpretación de las pruebas específicas y establecer el diagnóstico certero, además de evaluar la posibilidad de distinguir entre los distintos diagnósticos diferenciales.³ Es importante valorar la historia clínica, porque ninguna prueba *in vivo* o *in vitro* tienen relevancia de no ser confirmadas con la misma.⁴ Incluso si existe un fuerte antecedente de alergia alimentaria detectado en la anamnesis, las pruebas positivas pueden confirmar el diagnóstico sin necesidad del desafío oral,⁵ y de esta forma evitar el riesgo y costo de su realización. Así mismo, la historia clínica detallada puede evidenciar otras causas atribuidas a los síntomas, además de la alergia alimentaria, por ejemplo: intolerancia o intoxicación alimentaria o los efectos farmacológicos de los alimentos.

Es importante contar con la historia clínica detallada de los alimentos implicados y posibles alérgenos desencadenantes al momento de la reacción, durante el tiempo transcurrido entre la exposición y la aparición de los síntomas, sean estos inmediatos, mediatos o tardíos, secuencia de aparición de los mismos, gravedad, tratamiento recibido, reproducibilidad, factores de riesgo, identificación de los alimentos que se toleran y alteraciones médicas y alérgicas coexistentes.³

La expresión de la alergia alimentaria está influenciada por factores de riesgo no modificables que incluyen sexo, raza y genética (familiares), y factores modificables: dermatitis atópica, deficiencia de vitamina D, dieta con alta cantidad de grasas poliinsaturadas y deficiente de antioxidantes, consumo de fármacos antiácidos, obesidad, aumento de la higiene, influencia de la microbiota, tiempo y vía de exposición de los alimentos (mayor riesgo al retrasar la ingestión oral de alérgenos y concomitante exposición ambiental de los mismos que conduce a sensibilización y alergia).⁶

También es importante detallar los factores asociados que aumentan las manifestaciones clínicas: medicamentos recibidos, ingesta de alcohol o ejercicio físico,⁷ e interrogar acerca de cierto tipo de comorbilidades (asma, dermatitis atópica y urticaria).

En la lactancia es importante conocer el tipo de alimentación previa al inicio de los síntomas: lactancia exclusiva, alimentación solo con fórmula y tipo de fórmula o alimentación mixta (preguntar explícitamente la alimentación en las primeras horas de vida, pues en la actualidad, en la actualidad, algunas instituciones siguen ofreciendo biberones en este periodo, también conocidos como biberones “fantasma”).

En niños es sumamente importante valorar su crecimiento y estado nutricional, además de la asociación con otras manifestaciones de atopía.

Antecedentes personales

En pacientes con alergia alimentaria durante los primeros años de vida es decisivo conocer la vía nacimiento (cesárea o parto), porque algunos estudios relacionan el nacimiento por cesárea con mayor probabilidad de alergia alimentaria. La edad gestacional supone otro factor de riesgo; antecedentes familiares de dermatitis atópica, asma, rinitis alérgica, alergia a alimentos, principalmente en familiares directos.

Las manifestaciones clínicas pueden ser variables, dependiendo del sistema afectado y el tipo de mecanismo inmunológico implicado. **Cuadros 1 y 2**

El examen físico debe ser detallado (**Cuadro 3**). El diagnóstico certero se asocia directamente con la historia clínica adecuada, que incluya la anamnesis y examen físico detallado y exhaustivo para orientar al mecanismo fisiopatológico responsable, según las manifestaciones clínicas, su relación temporal entre la ingesta y el inicio de los síntomas y la recurrencia en ingestas posteriores, y la identificación del alimento causal, para de esta forma efectuar la correcta interpretación de las pruebas diagnósticas, correlacionándolas de acuerdo con la edad y población de estudio.

Cuadro 1. Manifestaciones clínicas por aparatos⁸

Gastrointestinal	Respiratorio	Dermatológico	Otros
Salivación	Silbancias	Flushing	Anafilaxia
Plurito oral	Inflamación de la vía aérea	Urticaria	Falla del crecimiento
Naúseas	Rinitis	Angioedema	Hipotensión
Vómito	Tos	Prurito	Hipotermia
Dolor abdominal	Rinoconjuntivitis	Dermatitis atópica	
Diarrea	Broncoespasmo		
Enterorragia			

Cuadro 2. Manifestaciones clínicas según mecanismos inmunológicos⁸

Mediado por IgE	No mediado por IgE	Mixtos
Salivación	Diarrea crónica	Dermatitis atópica
Náuseas, vómito	Vómitos recidivantes	Anemia
Purito oral	Broncoespasmos	Enteropatía
Diarrea	Falla del crecimiento	Esofagitis
Rinitis, conjuntivitis		Reflujo gastroesofágico
Tos		
Sibilancias		
Broncoespasmo		
Urticaria, angioedema		
Flushing, prurito		

Cuadro 3. Examen físico.

Peso actual	Talla actual (g)	Perímetro cefálico (cm)	cm
Urticaria	Prurito sin urticaria		
Angioedema	Excema atópico exacerbado		
Síntomas gastrointestinales			
Desposiciones	Frecuencia	Consistencia	Sangre materia fecal
Diarrea - estreñimiento			
Vómito			
Dolor abdominal			
Cólicos			
Reflujo gastroesofágico			
Disfagia			
Síntomas respiratorios			
Vía aérea superior:	Rinitis	Congestión nasal	
Vía aérea inferior:	Frecuencia respiratoria	rxm sibilancias	
Tos:	Estridor	Dificultad para respirar	
Cardiovascular		mm / g	
Frecuencia cardíaca:	Ixm. Tensión arterial		
Generales			
Anafilaxia:	Irritabilidad		

REFERENCIAS

1. Mayorga C, Palomares F, et al. New Insights in Therapy for Food Allergy. *Foods* 2021; 10; 10 (5): 1037. doi: 10.3390/foods10051037.
2. Chinthrajah RS, Tupa D, et al Diagnosis of Food Allergy. *Pediatr Clin North Am* 2015; 62 (6): 1393-408. doi: 10.1016/j.pcl.2015.07.009.
3. National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine; Health and Medicine Division; Food and Nutrition Board; Committee on Food Allergies: Global Burden, Causes, Treatment, Prevention, and Public Policy. Finding a Path to Safety in Food Allergy: Assessment of the Global Burden, Causes, Prevention, Management, and Public Policy. Oria MP, Stallings VA, editors. Washington (DC): National Academies Press (US); 2016 Nov 30.
4. Sicherer SH, Wood RA; American Academy of Pediatrics Section On Allergy And Immunology. Allergy testing in childhood: using allergen-specific IgE tests. *Pediatrics* 2012; 129 (1): 193-7. doi: 10.1542/peds.2011-2382.
5. Sicherer SH, Allen K, et al. Critical Issues in Food Allergy: A National Academies Consensus Report. *Pediatrics* 2017; 140 (2): e20170194. doi: 10.1542/peds.2017-0194.
6. 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.
7. Gargano D, Appanna R, et al P. Food Allergy and Intolerance: A Narrative Review on Nutritional Concerns. *Nutrients* 2021; 13 (5): 1638. doi: 10.3390/nu13051638.
8. Yu W, Freeland DMH, et al. Food allergy: immune mechanisms, diagnosis and immunotherapy. *Nat Rev Immunol* 2016; 16 (12): 751-765. doi: 10.1038/nri.2016.111.

Microbiota en alergia alimentaria: prebióticos, probióticos y simbióticos

Microbiota in food allergy: prebiotics, probiotics and synbiotics

Pablo Moreno

Especialista en Alergia e Inmunología clínica.

Fundación para el Estudio del Asma y Otras Enfermedades Alérgicas, Buenos Aires, Argentina.

Recibido: 01-08-2023

Aceptado: 29-10-2023

Publicado: 31-12-2023

Correspondencia

Pablo Moreno

todoasma@gmail.com

DOI: 10.29262/ram.v70i4.1334

ORCID

Pablo Moreno

0000-0002-1796-130

Resumen

La estrecha relación entre la microbiota y las enfermedades alérgicas es conocida desde hace varios años, particularmente la alergia alimentaria. Aunque la microbiota mejor estudiada es la relacionada con las bacterias, también son constitutivas de esta los virus, parásitos y hongos, aun con un rol no definitivamente esclarecido. El mundo microbiano interactúa con el cuerpo humano constantemente, estamos en contacto diario con una cantidad infinita e innumerable de variedades de microbios en nuestro entorno, algunos de ellos pueden pasar a través del cuerpo sin causar ningún daño, mientras que otros generan riesgo indeseable para la salud. La alteración de la composición original de la microbiota (disbiosis) se asocia con alergia alimentaria. Esta disbiosis se relaciona con los cambios de hábito, vía de finalización del embarazo (parto o cesárea), sustitución de la lactancia o interrupción en edades tempranas; disminución del tamaño de las familias; pérdida de contacto con animales de granja o mascotas; prescripción inadecuada o abuso de antibióticos. La transición de una dieta basada exclusivamente en leche a otra con alimentos sólidos se asocia con aumento drástico en la diversidad microbiana. Los componentes inmunomoduladores de la microbiota (polisacáridos de la superficie celular), los factores dietéticos (vitamina A) y la producción de metabolitos secundarios (ácidos grasos de cadena corta y metabolitos secundarios de ácidos biliares) promueven la diferenciación de la población de células ROR γ t + Treg. La ILC3 produce IL-2, que desempeña un papel decisivo en el mantenimiento de la homeostasis intestinal. **Palabras clave:** Alergia alimentaria; Microbiota; Leche materna; Inmunomoduladores; Vitamina A; Homeostasis intestinal; Células Treg.

Abstract

The close relationship between the microbiota and allergic diseases has been known for several years, particularly food allergy. Although the best studied microbiota is that related to bacteria, viruses, parasites and fungi are also constituents of this, although their role is not definitively clarified. The microbial world interacts with the human body constantly, we are in daily contact with an infinite and innumerable number of varieties of microbes in our environment, some of them can pass through the body without causing any harm, while others generate undesirable risk for the body. health. Alteration of the original composition of the microbiota (dysbiosis) is associated with food allergy. This dysbiosis is related to changes in habits, method of termination of pregnancy (birth or cesarean section), replacement of breastfeeding or interruption at an early age; decrease in family size; loss of contact with farm animals or pets; inappropriate prescription or abuse of antibiotics. The transition from a diet based exclusively on milk to one with solid foods is associated with a drastic increase in microbial diversity. Immunomodulatory components of the microbiota (cell surface polysaccharides), dietary factors (vitamin A), and production of secondary metabolites (short-chain fatty acids and secondary bile acid metabolites) promote differentiation of the ROR γ t+ cell population Treg. ILC3 produces IL-2, which plays a decisive role in maintaining intestinal homeostasis.

Key words: Food allergy; Microbiota; Breastmilk; Immunomodulators; Vitamin A; Intestinal homeostasis; Treg cells.

La estrecha relación entre la microbiota y las enfermedades alérgicas es conocida desde hace varios años, particularmente la alergia alimentaria.

La alergia alimentaria es una reacción adversa a un antígeno alimentario específico, normalmente inofensivo para la población sana, mediada por mecanismos inmunológicos, que aparece en un individuo susceptible a ese alérgeno específico.

La alergia alimentaria afecta al 6% de los niños menores de 5 años y al 3% de los adolescentes y adultos.¹

Aunque la microbiota mejor estudiada es la relacionada con las bacterias, también son constitutivas de esta los virus, parásitos y hongos, aun con un rol no definitivamente esclarecido.

El mundo microbiano interactúa con el cuerpo humano constantemente, estamos en contacto diario con una cantidad infinita e innumerable de variedades de microbios en nuestro entorno, algunos de ellos pueden pasar a través del cuerpo sin causar ningún daño, mientras que otros generan un riesgo indeseable para la salud.

La alteración de la composición original de la microbiota (disbiosis) se asocia con alergia alimentaria.² Esta disbiosis se relaciona con los cambios de hábitos, vía de finalización del embarazo (parto o cesárea), sustitución de la lactancia o interrupción en edades tempranas; disminución del tamaño de las familias; pérdida de contacto con animales de granja o mascotas; prescripción inadecuada o abuso de antibióticos.³

El aumento de las enfermedades alérgicas en los últimos 100 años se ha convertido en una carga económica cada vez mayor para los sistemas de salud en todo el mundo. Es poco probable que la predisposición genética, por sí sola, explique el aumento de la prevalencia de enfermedades alérgicas en tan poco tiempo. En 1989 se introdujo un concepto de "hipótesis de higiene,"⁴ cuando los investigadores indicaron que el aumento de las enfermedades alérgicas resultó por una exposición microbiana inadecuada, debido a mejores prácticas de desinfección después de observar una menor incidencia de infecciones durante el primer año de vida de pacientes alérgicos. Aunque la evidencia aún apoya que las interacciones microbio-huésped

impulsan la regulación inmunológica, los datos emergentes sugieren que la interacción con ambos microbios que habitan el ambiente externo, así como la propia microbiota humana, tiene participación importante en la modulación este proceso.⁴

Donde es crucial el desarrollo de los primeros mil días, que va desde el momento de la concepción hasta los dos años de vida. En este periodo, los taxones bacterianos decisivos en diferentes etapas de estos 1000 días contribuyen al crecimiento saludable frente a un crecimiento desnutrido. Durante el embarazo, la microbiota vaginal con poca diversidad y rica en *Lactobacillus* se asocia con parto de término y peso normal al nacimiento en entornos de altos ingresos. El crecimiento saludable se asocia con mayor cantidad de *Bifidobacterium longum* y *Streptococcus thermophilus* en los primeros 6 meses de vida, que son menos prevalentes en pacientes con desnutrición temprana. La lactancia materna durante este periodo se asocia con mayor cantidad de *Bacteroides* y *Bifidobacterium*. En la infancia tardía; *Akkermansia muciniphila*, *Methanobrevibacter smithii*, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Lactobacillus* y especies de anaerobios obligados se asocian con crecimiento saludable, mientras que *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* y otras especies con desnutrición aguda grave. Existe una interacción bidireccional entre el microbioma inmaduro y los factores de riesgo que contribuyen a la desnutrición, por lo que la diarrea, nutrición, peso al nacimiento y otros factores están influenciados por el microbioma de pacientes con "desnutrición".⁵

Durante la última década se ha incrementado el estudio del microbioma como posible factor causante de alergia alimentaria.⁶

La transición de una dieta basada exclusivamente en leche a otra con alimentos sólidos se asocia con aumento drástico en la diversidad microbiana.⁷⁻⁹ Esta transición se rige por las señales en la leche materna y los nutrientes que aportan los alimentos sólidos. El factor de crecimiento epidérmico (EGF) en la leche se asocia de manera crítica con la regulación de la dinámica microbiana temprana en el intestino.¹⁰ La disminución posnatal del EGF en la leche materna y la introducción de una dieta basada en alimentos sólidos cambia drásticamente la microbiota intestinal a favor de especies *Clostridiales* y *Bacteroidetes* inmunomo-

duladoras florecientes, un proceso descrito como reacción de destete en ratones.¹¹ También se observa un cambio similar en la diversidad y composición microbiana en neonatos humanos, luego de la introducción de alimentos sólidos.¹² La exposición inmunitaria a antígenos microbianos y dietéticos durante este período imprime al sistema inmunitario una respuesta tolerogénica de larga duración mediada por células Treg RORyt +.¹³ La diferenciación de la población de células Treg RORyt + está regulada por varios factores. Los estudios en ratones han demostrado que la IgA materna transferida a través de la leche establece un punto de ajuste homeostático que gobierna las frecuencias de las células RORyt + Treg en el intestino y que se reproduce de una generación a la otra. El mecanismo subyacente parece implicar el recubrimiento de bacterias que se encuentran en el intestino posnatal por la IgA materna, que modula su capacidad para estimular la diferenciación de las células Treg RORyt +.¹⁴

Los componentes inmunomoduladores de la microbiota (polisacáridos de la superficie celular), los factores dietéticos (vitamina A) y la producción de metabolitos secundarios (ácidos grasos de cadena corta y metabolitos secundarios de ácidos biliares) promueven la diferenciación de la población de células RORyt + Treg.^{15,16} Además, la reacción de destete aumenta la expresión de TGF- β 1 en las células Treg, lo que es decisivo para la diferenciación de las células Treg RORyt +.¹⁷

El punto distintivo de la alergia alimentaria es la generación de una respuesta patógena de células Th2 dirigida a los alérgenos alimentarios, que se asocia con la producción de anticuerpos IgE de alta afinidad específicos para alérgenos de la FA. A continuación se analizan tres cuestiones pertinentes de los mecanismos de la alergia alimentaria:

1. Cuáles son los mecanismos inmunológicos que intervienen en la alergia alimentaria, incluida la degradación de la tolerancia inmunitaria y la disfunción de la barrera, que permiten la evolución y persistencia de la alergia alimentaria.
- 2.Cuál es la función de la disbiosis en el inicio y mantenimiento de estos cambios.
- 3.Cuál es la capacidad de reprogramar la tolerancia inmunológica en alergia alimentaria por par-

te de comensales inmunomoduladores. Además de promover la diferenciación de células Treg, la microbiota puede reforzar la tolerancia oral al actuar en otros tipos de células, incluidas las células epiteliales, las células presentadoras de antígenos y las células linfoides innatas. En ese sentido, la colonización de ratones GF con taxones de *Clostridial* protege de la sensibilización alérgica oral mediante la inducción de células linfoides innatas tipo 3 (ILC3) IL-22 + en la mucosa intestinal.¹⁸ La IL-22 reduce la permeabilidad de la mucosa, promueve la secreción de moco por las células caliciformes y previene la filtración de alérgenos resistentes a proteasas mediante la barrera intestinal.¹⁹ En particular, ILC3 es productora de IL-2, que desempeña un papel decisivo en el mantenimiento de la homeostasis intestinal, al apoyar la producción de células Treg en el intestino. La eliminación de IL-2 en ILC3 se asocia con baja producción de células Treg en el intestino e incapacidad de adquirir tolerancia oral a los antígenos de la dieta.²⁰

CONCLUSIÓN

Es probable que el microbioma intestinal desempeñe un papel importante en la patogenia y el curso de la alergia alimentaria. Los pacientes con alergia alimentaria tienen diferentes microbiomas intestinales comparados con pacientes sanos. El desequilibrio en el microbioma intestinal precede a la alergia alimentaria, y el momento de la disbiosis representa un factor decisivo.

La dieta, los probióticos, prebióticos, simbióticos y transferencia de la microbiota fecal representan terapias microbianas potenciales para la prevención y el tratamiento de las alergias alimentarias.

Se requieren estudios adicionales del microbioma y la alergia alimentaria para profundizar la comprensión de la temporalidad de sus efectos y establecer las relaciones causales entre microbiota, huésped, medio ambiente y resultados de la alergia alimentaria.

REFERENCIAS

1. Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy: epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133: 291-307.

2. Chinthrajah RS, Hernandez JD, et al. Molecular and cellular mechanisms of food allergy and food tolerance. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 137 (4): 984-997.
3. Lambrecht BN, Hammad H. The immunology of the allergy epidemic and the hygiene hypothesis. *Nat Immunol* 2017; 18 (10): 1076-1083. doi: 10.1038/ni.3829.
4. Strachan DP. Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ* 1989; 299: 1259-60.
5. Robertson RC, Manges AR, Finlay BB, Prendergast AJ. The Human Microbiome and Child Growth - First 1000 Days and Beyond. *Trends Microbiol* 2019; 27 (2): 131-147. doi: 10.1016/j.tim.2018.09.008.
6. Stephen-Victor E, Chatila TA. Regulation of oral immune tolerance by the microbiome in food allergy. *Curr Opin Immunol* 2019; 60: 141-147. doi: 10.1016/j.coi.2019.06.001.
7. Robertson RC, Manges AR, et al. The Human Microbiome and Child Growth - First 1000 Days and Beyond. *Trends Microbiol* 2019; 27: 131-47.
8. Ganal-Vonarburg SC, Hornef MW, et al. Microbial-host molecular exchange and its functional consequences in early mammalian life. *Science* 2020; 368: 604-7.
9. Pannaraj PS, Li F, et al. Association Between Breast Milk Bacterial Communities and Establishment and Development of the Infant Gut Microbiome. *JAMA Pediatr* 2017; 171: 647-54.
10. Knoop KA, Gustafsson JK, et al. Microbial antigen encounter during a preweaning interval is critical for tolerance to gut bacteria. *Sci Immunol* 2017; 2 (18): eaao1314. doi: 10.1126/sciimmunol.aao1314.
11. Atarashi K, Tanoue T, et al. Induction of colonic regulatory T cells by indigenous *Clostridium* species. *Science* 2011, 331: 337-341.
12. Feehley T, Plunkett CH, et al. Healthy infants harbor intestinal bacteria that protect against food allergy. *Nat Med* 2019, 25: 448-453.
13. Al Nabhani Z, Dulauroy S, et al. Reaction to Microbiota Is Required for Resistance to Immunopathologies in the Adult. *Immunity* 2019; 50: 1276-88 e5.
14. Ramanan D, Sefik E, et al. An Immunologic Mode of Multigenerational Transmission Governs a Gut Treg Setpoint. *Cell* 2020; 181: 1276-90 e13.
15. Verma R, Lee C, et al. Cell surface polysaccharides of *Bifidobacterium bifidum* induce the generation of Foxp3(+) regulatory T cells. *Sci Immunol* 2018; 3 (28): eaat6975. doi: 10.1126/sciimmunol.aat6975.
16. Ohnmacht C, Park JH, et al. MUCOSAL IMMUNOLOGY. The microbiota regulates type 2 immunity through RORgammat(+) T cells. *Science* 2015; 349: 989-93.
17. Turner JA, Stephen-Victor E, Wang S, et al. Regulatory T Cell-Derived TGF-beta1 Controls Multiple Checkpoints Governing Allergy and Autoimmunity. *Immunity* 2020; 53 (6): 1202-1214.e6. doi: 10.1016/j.immuni.2020.10.002.
18. Stefka AT, Feehley T, et al. Commensal bacteria protect against food allergen sensitization. *Proc Natl Acad Sci USA* 2014; 111: 13145-50.
19. Keir M, Yi Y, Lu T, et al. The role of IL-22 in intestinal health and disease. *J Exp Med* 2020; 217: e20192195.
20. Zhou L, Chu C, et al. Innate lymphoid cells support regulatory T cells in the intestine through interleukin-2. *Nature* 2019; 568(7752):405-409. doi: 10.1038/s41586-019-1082-x. Epub 2019 Apr 3.

Pruebas cutáneas (*Skin Prick Test*) en alergia alimentaria

Skin test (Skin Prick Test) in food allergy

Pablo Torres-Córdova

Alergólogo e Inmunólogo, Hospital das Clínicas, Universidad de São Paulo. Alergólogo e Inmunólogo, Profesor de Alergología e Inmunología, Universidad de Especialidades Espíritu Santo – UEES. Jefe del Departamento de Alergología de Nucleomed, Brasil.

Recibido: 01-08-2023

Aceptado: 29-10-2023

Publicado: 31-12-2023

Correspondencia

Pablo Torres Córdova
todoasma@gmail.com

DOI: 10.29262/ram.v70i4.1310

ORCID

Pablo Torres Córdova

0000-0003-1128-8372

Resumen

Las pruebas cutáneas, también conocidas como prick test, en alergia alimentaria están restringidas a las alergias a alimentos mediadas por IgE, con resultados que apenas indican sensibilización a cierto alimento y no necesariamente sugieren alergia alimentaria. El contexto clínico del paciente es el punto decisivo antes de realizar cualquier tipo de prueba cutánea de alergia a alimentos; contextualizar y relacionar el cuadro clínico del paciente con el mecanismo inmunológico de las alergias mediadas por IgE permitirá una mejor selección de la prueba de alergia para cada caso. Las pruebas positivas deben interpretarse con más cuidado, y considerar que durante la infancia precoz es común que varios pacientes pueden tener pruebas IgE séricas específicas negativas en sangre para alérgenos alimentarios comparadas con las realizadas en piel, que resultan positivas. La prueba cutánea puede llevarse a cabo con estratos estandarizados de alimentos, pero no siempre se encuentran disponibles para todos los alimentos y algunos son muy inestables. Incluso pueden realizarse pruebas cutáneas con alimentos in natura, mediante la técnica prick to prick para efectuar la punción con alimentos frescos (especialmente con frutas o vegetales) u otros productos que no estén disponibles comercialmente. El skin prick test es una prueba donde después de haber colocado el extracto alérgico en gotas o con el propio alimento fresco debe llevarse a cabo la punción con una lanceta estandarizada.

Palabras clave: Alergia alimentaria; Pruebas cutáneas; Sensibilización; Alergia mediada por IgE; extracto alérgico.

Abstract

Skin tests, also known as prick tests, in food allergies are restricted to IgE-mediated food allergies, with results that barely indicate sensitization to a certain food and do not necessarily suggest food allergy. The clinical context of the patient is the decisive point before performing any type of food allergy skin test; Contextualizing and relating the patient's clinical picture with the immunological mechanism of IgE-mediated allergies will allow a better selection of the allergy test for each case. Positive tests should be interpreted more carefully, and consider that during early childhood it is common that several patients may have negative specific serum IgE tests in the blood for food allergens compared to those performed on the skin, which are positive. Skin testing can be carried out with standardized strata of foods, but they are not always available for all foods and some are very unstable. Skin tests can even be performed with raw foods, using the prick to prick technique to perform the puncture with fresh foods (especially fruits or vegetables) or other products that are not commercially available. The skin prick test is a test where, after having placed the allergenic extract in drops or with fresh food itself, the puncture must be carried out with a standardized lancet.

Key words: Food allergy; Skin tests; Sensitization; IgE-mediated allergy; Allergenic extract.

Las pruebas cutáneas, también conocidas como *prick test*, en alergia alimentaria están restringidas a las alergias a alimentos mediadas por IgE, con resultados que apenas indican sensibilización a cierto alimento y no necesariamente sugieren alergia alimentaria.¹ Un ejemplo de este punto es cuando un paciente ha esta-

do expuesto, en Ecuador, a la proteína de la leche de vaca y sus pruebas de alergia IgE específicas resultan positivas: si el paciente manifiesta síntomas sugerentes de alergia mediada por IgE para la leche de vaca, quizá podrá catalogarse como alérgico a la proteína de la leche de vaca (APLV); sin embargo, si sus pruebas de

alergia IgE específicas para las proteínas de la leche de vaca son positivas, pero no manifiesta ningún síntoma al ingerir este alimento, entonces recién se encuentra sensibilizado a la proteína de la leche de vaca y no deberá clasificarse alérgico a la leche. Todo resultado de la prueba cutánea de alergia debe interpretarse en el contexto de la historia clínica del paciente, porque es posible obtener resultados falsos positivos, incluso en pacientes sanos, y realizar restricciones alimentarias sin necesidad.² Las pruebas cutáneas pueden efectuarse fácilmente en el consultorio del Alergólogo, y obtener resultados en 15 minutos con el estrato adecuado. Es importante que las pruebas las realice un especialista en alergología, para una mejor ejecución, interpretación y tratamiento de posibles reacciones adversas que puedan generarse.³

Toda prueba diagnóstica en Alergología se basa en la historia clínica y examen físico del paciente, enfocándose en los posibles desencadenantes de la reacción, cantidad de alimento ingerido, tiempo transcurrido entre la exposición al alérgeno y la manifestación de los síntomas, posibles cofactores que faciliten una mayor reactividad clínica (medicamentos, actividad física, bebidas alcohólicas, etc.) y síntomas sugerentes de alguna reacción alérgica mediada por IgE a cierto alimento.⁴

El contexto clínico del paciente es el punto decisivo antes de realizar cualquier tipo de prueba cutánea de alergia a alimentos; contextualizar y relacionar el cuadro clínico del paciente con el mecanismo inmunológico de las alergias mediadas por IgE permitirá una mejor selección de la prueba de alergia para cada caso, y esto es importante porque la determinación de IgE específica cutánea no está indicada para las alergias alimentarias no mediadas por IgE.⁵

Las pruebas pueden efectuarse en pacientes de cualquier edad, siempre y cuando sean evaluados los resultados por un especialista en el área; sin embargo, es importante recordar que en menores de 6 meses de edad, las pruebas positivas deben interpretarse con más cuidado,⁶ y considerar que durante la infancia precoz es común que varios pacientes pueden tener pruebas IgE séricas específicas negativas en sangre para alérgenos alimentarios comparadas con las realizadas en piel, que resultan positivas.⁷

La prueba cutánea puede llevarse a cabo con extractos estandarizados de alimentos, pero no siempre se encuentran disponibles para todos los alimentos y algunos son muy inestables.⁸ Incluso pueden realizarse pruebas cutáneas con alimentos *in natura*, mediante la técnica *prick to prick* para efectuar la punción con alimentos frescos (especialmente con frutas o vegetales) u otros productos que no estén disponibles comercialmente. Esta prueba suele ser más precisa, porque las proteínas lábiles más relevantes pueden no estar presentes en los extractos comerciales.⁹

Las pruebas efectuadas con alimentos *in natura* abren la posibilidad de establecer el diagnóstico preciso de alergia alimentaria mediada por IgE, cuando los extractos alérgicos comerciales no están disponibles en nuestra región y para el descubrimiento de nuevos alimentos dependiendo del grupo de estudio. Algunos alimentos son más prevalentes, según la región y tipo de población, de alergia alimenticia y supone un área en constante evolución, como se evidenció con el sésamo y el ajonjolí, cuando *the Food Allergy Safety, Treatment, Education, and Research (FASTER Act)*, debido a su amplia distribución y cantidad de casos relevantes a nivel mundial, identificó a este último como el noveno alérgeno principal reconocido por la FDA en 2023.¹⁰

La prueba cutánea para alimentos es muy sensible y tiene un valor predictivo negativo superior al 90%, incluso es útil para descartar algún tipo de alergia alimentaria mediada por IgE. La especificidad de esta prueba no es del 100%.¹¹

La prueba cutánea positiva se caracteriza por generar una pápula de 3 mm de diámetro superior al control negativo, siempre con un control positivo presente. Los valores predictivos pueden variar de acuerdo con el alimento, edad del paciente y población, por lo que es importante correlacionar los resultados con los síntomas del paciente para establecer el diagnóstico de alergia.¹²

La reactividad cruzada entre alimentos no es clínicamente relevante, pero debe considerarse importante durante la lectura de las pruebas cutáneas; por ejemplo, el 50% de los pacientes con alergia al cacahuate tiene pruebas positivas para otras legumbres, pero el 95% tolera las legumbres con normalidad.^{13,14}

El *skin prick test* es una prueba donde después de haber colocado el extracto alergénico en gotas o con el propio alimento fresco debe llevarse a cabo la punción con una lanceta estandarizada. Esta técnica disminuye considerablemente el riesgo de reacciones sistémicas. Es importante evitar pruebas intradérmicas con alimentos, porque generan resultados falsos positivos y existe un riesgo importante de reacciones anafilácticas.¹⁵

Las pruebas cutáneas son parte importante de la investigación en alergia alimentaria y la técnica de referencia para establecer el diagnóstico es la prueba de provocación oral con alimentos, que confirma o descarta la alergia a alimentos.¹⁶

Las pruebas cutáneas para alergias alimentarias siguen siendo útiles en la práctica diaria del Alergólogo, y cuando se utilizan de forma adecuada suponen una herramienta efectiva para evitar restricciones alimentarias innecesarias.

REFERENCIAS

1. Ansotegui IJ, Melioli G. et al. IgE allergy diagnostics and other relevant tests in allergy, a World Allergy Organization position paper. *World Allergy Organ J* 2022; 13 (2): 100080. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32128023/>
2. Berger A. et al. Skin prick testing. *BMJ* 2002; 325 (7361): 414. <https://www.bmj.com/content/325/7361/414>
3. Solé D, Silva LR, et al. Consenso Brasileiro sobre Alergia Alimentar: 2018 - Parte 2 - Diagnóstico, tratamento e prevenção. Documento conjunto elaborado pela Sociedade Brasileira de Pediatria e Associação Brasileira de Alergia e Imunologia. *Arq Asmas Alerg Imunol* 2018; 2 (1): 39-82. http://aaai-asbai.org.br/detalhe_artigo.asp?id=865
4. Chapman JA, Bernstein IL, et al. Food allergy: a practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006; 96 (3): S1-68. [http://dx.doi.org/10.1016/s1081-1206\(10\)60926-x](http://dx.doi.org/10.1016/s1081-1206(10)60926-x)
5. Kattan JD, Sicherer SH, et al. Optimizing the diagnosis of food allergy. *Immunol Allergy Clin North Am* 2015; 35 (1): 61-76. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25459577/>
6. Keller Franco A, Oselka Sarni R, et al. Body Mass Index and skin reactivity to histamine and Dermatophagoides pteronyssinus in children and adolescents followed in a pediatric allergy service. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2017; 49 (3): 110-3. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28497673/>
7. Ogata M, Shukuya A, et al. Usefulness of skin prick test using bifurcated needle for the diagnosis of food allergy among infantile atopic dermatitis--second report. In the case of cow's milk allergy. *Alerugi* 2010; 59 (7): 839-46. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20703070/>
8. Gupta M, Cox A, et al. Diagnosis of food allergy. *Immunol Allergy Clin North Am* 2018; 38 (1): 39-52. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29132673/>
9. Rancé F, Juchet A, et al. Correlations between skin prick tests using commercial extracts and fresh foods, specific IgE, and food challenges. *Allergy* 1997; 52 (10): 1031-5. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9360758/>
10. Weiss S, Smith D. et al Open sesame: Shedding light on an emerging global allergen. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2023; 130 (1): 40-5. <http://dx.doi.org/10.1016/j.anai.2022.08.002>
11. Sicherer SH, Sampson HA et al. Food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125 (Suppl 2): S116-25. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20042231/>
12. Franco JM, Pinheiro APSG, et al. Accuracy of serum IgE concentrations and papule diameter in the diagnosis of cow's milk allergy. *J Pediatr (Rio J)* 2018; 94 (3): 279-85. http://old.scielo.br/scielo.php?pid=S002175572018000300279&script=sci_arttext&tlng=pt
13. Sicherer SH, et al. Clinical implications of cross-reactive food allergens. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108 (6): 881-90. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11742262/>
14. Foong R-X, Dantzer JA, et al. Improving diagnostic accuracy in food allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2021; 9 (1): 71-80. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33429723/>
15. Ebisawa M, Ito K, et al. Committee for Japanese Pediatric Guideline for Food Allergy, The Japanese Society of Pediatric Allergy and Clinical Immunology, Japanese Society of Allergology. Japanese guidelines for food allergy 2020. *Allergol Int* 2020; 69 (3): 370-86. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33289637/>
16. Sampson HA, Gerth van Wijk R, 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): 1260-74. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2012.10.017>

RAST, Inmunoblot, Inmunocap e ISAC en alergia alimentaria

RAST, Inmunoblot, Immunocap and ISAC in food allergy

Herberto J. Chong-Neto

Especialista en Alergia y Inmunología, Profesor Asociado de Pediatría, Universidad Federal de Paraná, Brasil.

Recibido: 01-08-2023

Aceptado: 29-10-2023

Publicado: 31-12-2023

Correspondencia

Herberto J. Chong Neto
todoasma@gmail.com

DOI: 10.29262/ram.v70i4.1335

ORCID

Herberto J. Chong Neto

0000-0002-7960-3925

Resumen

Después del descubrimiento de la IgE, los avances tecnológicos han proporcionado nuevas herramientas de laboratorio para la cuantificación de anticuerpos IgE específicos de alérgenos en suero y en la superficie de basófilos-mastocitos. Las pruebas in vitro ofrecen numerosas ventajas: cuantificación precisa, falta de interferencia de fármacos, seguridad y almacenamiento a largo plazo de las muestras. Los inmunoensayos cuantitativos para anticuerpos IgE pueden ser un complemento de las pruebas cutáneas. El reactivo de alérgeno en fase sólida (alergosorbente) o líquida es el componente principal del ensayo que confiere especificidad a la prueba de anticuerpos IgE. Es el reactivo más complejo y altamente variable en los ensayos de anticuerpos IgE. La elección de utilizar recombinantes de diagnóstico en una única plataforma en lugar de múltiples se realiza caso por caso (considerando el historial previo y el perfil clínico) y de manera dependiente de los alérgenos. Aunque la mayor parte de las alergias alimentarias se limitan a una pequeña cantidad de posibles desencadenantes, estos alimentos son muy complejos al momento de evaluar su potencial alérgico. La posibilidad de fraccionar el alérgeno y entender algunos de sus componentes como potencialmente importantes para definir el riesgo de reacción clínica, reactividad cruzada o persistencia de la alergia, abrió una nueva era en el campo de la alergia, denominada alergia molecular. La identificación del componente alérgico responsable de las reacciones supone una herramienta importante para confirmar la información y gravedad de los síntomas, historia natural de la enfermedad, posibilidad de reactividad cruzada y clínica (marcadores de alergia).

Palabras clave: Alergia alimentaria; IgE; pruebas in vitro; pruebas in vivo; Alergia molecular; Componente alérgico; Reactividad cruzada.

Abstract

skin tests; Sensitization; IgE-mediated allergy; allergenic extract. After the discovery of IgE, technological advances have provided new laboratory tools for the quantification of allergen-specific IgE antibodies in serum and on the surface of basophils-mast cells. In vitro testing offers numerous advantages: accurate quantitation, lack of drug interference, safety, and long-term storage of samples. Quantitative immunoassays for IgE antibodies can be an adjunct to skin testing. The allergen reagent in solid phase (allergosorbent) or liquid is the main component of the assay that confers specificity to the IgE antibody test. It is the most complex and highly variable reagent in IgE antibody assays. The choice to use diagnostic recombinants on a single rather than multiple platforms is made on a case-by-case basis (considering prior history and clinical profile) and in an allergen-dependent manner. Although most food allergies are limited to a small number of possible triggers, these foods are very complex when evaluating their allergenic potential. The possibility of fractionating the allergen and understanding some of its components as potentially important to define the risk of clinical reaction, cross-reactivity, or persistence of allergy, opened a new era in the field of allergy, called molecular allergy. The identification of the allergenic component responsible for the reactions is an important tool to confirm the information and severity of the symptoms, natural history of the disease, possibility of cross-reactivity and clinical symptoms (allergy markers).

Key words: Food allergy; IgE; In vitro tests; In vivo tests; Molecular allergy; Allergenic component; Cross reactivity.

Después del descubrimiento de la IgE, los avances tecnológicos han proporcionado nuevas herramientas de laboratorio para la cuantificación de anticuerpos IgE específicos de alérgenos en suero y en la superficie de basófilos-mastocitos. Las pruebas *in vitro* ofrecen numerosas ventajas: cuantificación precisa, falta de interferencia de fármacos, seguridad y almacenamiento a largo plazo de las muestras.

Los inmunoensayos cuantitativos para anticuerpos IgE pueden ser un complemento de las pruebas cutáneas. En niños con alergia alimentaria y dermatitis atópica, los valores de corte para las concentraciones de anticuerpos IgE frente al huevo, la leche, el cacahuete y el pescado se han derivado para proporcionar valores predictivos positivos del 95% y negativos del 90%.

Los anticuerpos IgE específicos de alérgeno se miden en presencia de otros anticuerpos del mismo isotipo y anticuerpos de diferentes isotipos, pero específicos para el mismo alérgeno. Esto requiere el reconocimiento específico de los sitios de unión para alérgenos (Fab) y los epítomos específicos de isotipo (Fc) en el mismo ensayo. Por lo tanto, todos los diseños incluyen una fase sólida para la separación de anticuerpos IgE unidos y no unidos. Los materiales fuente de alérgenos utilizados en el ensayo deben estar bien caracterizados y los alérgenos críticos no deben perderse durante la producción de reactivos; esto proporciona datos precisos y reproducibles en la investigación clínica de alergias.

El reactivo de alérgeno en fase sólida (alergosorbente) o líquida es el componente principal del ensayo que confiere especificidad a la prueba de anticuerpos IgE. Es el reactivo más complejo y altamente variable en los ensayos de anticuerpos IgE, en parte debido a la heterogeneidad de la mayor parte de los extractos de alérgenos y las diferentes fórmulas químicas utilizadas para insolubilizar o marcar las proteínas alergénicas. En un intento por mejorar la capacidad de unión de anticuerpos del disco de papel, históricamente se utilizaron en la investigación diversos alergosorbentes a base de carbohidratos (además del sephadex y el papel), como la celulosa microcristalina y agarosa. Sin embargo, el avance más significativo en los ensayos clínicos fue el desarrollo de un polímero portador hidrófilo encapsulado al que se acoplaba covalentemente el alérgeno. Este polímero se configuró en forma de una pequeña taza y se denominó CAP. Su capacidad de unión

a proteínas alergénicas fue superior a la del disco de papel y más fácil de usar que la agarosa o las partículas de celulosa. Su uso en el sistema CAP de Pharmacia mejoró la capacidad general de unión de anticuerpos del alergosorbente, lo que condujo a una cinética de ensayo más rápida y sensibilidad mejorada.

En la actualidad existen cinco ensayos para detectar la IgE específica de alérgenos en suero humano. De acuerdo con los datos de la Encuesta de Competencia en Alergia Diagnóstica del Colegio de Patólogos Estadounidenses, se observó que el ensayo quimioluminiscente de Hitachi Chemical Diagnostics (formalmente MAST), el Hycor Hy-Tech EIA (formalmente Ventrex RAST) y el Thabest IgE son tecnologías de primera generación de uso poco frecuente que reportan resultados cualitativos (positivo-negativo) o semicuantitativos (clase-grado). El sistema CAP de Pharmacia y el Alastat de Diagnostic Products Corporation son ensayos de segunda generación que han logrado un alto grado de cuantificación, semiautomatización y buen rendimiento analítico. En los últimos años, ambos ensayos han hecho la transición a sistemas de tercera generación automatizados, autónomos y con pulsador, conocidos como sistemas Pharmacia UniCAP y Diagnostic Products Corporation Immulite, respectivamente. La calidad de las mediciones de anticuerpos IgE específicos de alérgenos notificadas por los laboratorios de diagnóstico clínico de alergia alimentaria no es uniformemente equivalente.^{1,2}

Para examinar prospectivamente el grado de comparación entre los resultados de IgE específica de diferentes laboratorios, Szeinbach y sus colaboradores evaluaron seis laboratorios de diagnóstico que emplearon cinco métodos diferentes. Se enviaron alícuotas de 26 muestras de suero que contenían concentraciones variables de IgE específica para 17 aeroalérgenos comunes por triplicado a cada laboratorio durante 6 semanas. En total se analizaron 7813 pruebas. La concordancia entre diferentes ensayos en uso comercial con una excepción no fue buena. Esto fue particularmente cierto alrededor de la región de corte, donde la mayor parte de los ensayos demostraron una alta imprecisión. El sistema CAP de Pharmacia utilizado por dos laboratorios diferentes demostró resultados altamente comparables con buena precisión. Algunos ensayos fueron reproducibles pero no exactos. Otros no eran reproducibles ni precisos. Los

resultados de este estudio indicaron que no todos los laboratorios-ensayos comerciales para IgE específica brindan datos reproducibles y precisos. Se detectó un potencial significativo de diagnóstico erróneo para algunos resultados informados.³

Madera y su grupo de estudio investigaron la obtención de resultados similares de laboratorios certificados por la Ley de Mejora de Laboratorios Clínicos, que usaron tres sistemas comunes para la determinación de anticuerpos IgE con muestras de suero y anticuerpos quiméricos IgE de ratón-humano, con especificidad y cantidad conocidas. Sesenta muestras de cacahuate y 20 de soya se enviaron para la determinación de anticuerpos IgE en tres sistemas diferentes: ImmunoCAP, Immulite y Turbo radioalergosorbent test (RAST). También se incluyeron anticuerpos IgE quiméricos humanos-ratón específicos para el principal alérgeno de abedul Bet v 1 y para el alérgeno de ácaros del polvo Der p 2. La evaluación cualitativa utilizó un punto de corte de 0.35 kUA/L y demostró algunas diferencias en la capacidad para detectar la sensibilización de anticuerpos IgE, y el Turbo RAST resultó el más variable. Sin embargo, se encontraron diferencias considerables en la evaluación cuantitativa con Immulite sobrestimando y Turbo RAST subestimando sIgE en comparación con ImmunoCAP. Se observaron discrepancias similares con las muestras de anticuerpos IgE quiméricos de ratón-humano. Estos hallazgos tienen implicaciones clínicas potencialmente serias, pues cada sistema es ampliamente utilizado. Por lo tanto, es importante que los laboratorios informen qué sistema están utilizando. El hecho de que dos sistemas presenten sus resultados en las mismas unidades no significa que los resultados sean necesariamente correctos o intercambiables.⁴

Wang y su grupo determinaron si las concentraciones de IgE derivadas de diferentes ensayos fueron equivalentes a los medidos por ImmunoCAP, e incluyeron prospectivamente a 50 pacientes del consultorio de alergias pediátricas de Mount Sinai. Para cada muestra cegada se midieron las concentraciones de IgE específica para huevo, leche, cacahuate, gato, abedul y *Dermatophagoides farinae* en diferentes laboratorios, cada uno utilizó un sistema de ensayo diferente (Phadia ImmunoCAP, Agilent Turbo-MP y Siemens Immulite 2000). Los resultados se analizaron para determinar si las mediciones de IgE eran equivalentes. Las cifras

de IgE específica para alérgenos alimentarios se correlacionaron con datos clínicos y se determinaron umbrales que pronosticaron la probabilidad de enfermedad clínica en el 50 o 95% de los sujetos. Existieron grados variables de concordancia entre los tres ensayos. Immulite 2000 sobrestimó todas las concentraciones de IgE específicos en comparación con ImmunoCAP. Turbo-MP sobreestimado para huevo y subestimado para abedul y *D. farinae*. Se observaron diferencias para leche, cacahuate y gato, sin tendencia a la sobrestimación o subestimación. Además, diversos valores para alérgenos alimentarios discreparon alrededor del 50 y 95% de los valores predictivos positivos para la reactividad clínica. Las discrepancias en las concentraciones de IgE específica de tres ensayos diferentes pueden conducir potencialmente a un tratamiento alterado. Los valores predictivos de reactividad clínica asociados con concentraciones de IgE específica de alimentos determinados por ImmunoCAP no deben aplicarse a los resultados de otros ensayos.⁵

La confirmación diagnóstica de alergia a cierto alimento en particular requiere la exposición controlada a ese producto. El principal beneficio de una prueba de laboratorio en la investigación de alergias alimentarias es el intento de eximir al paciente de la prueba de provocación oral y sus riesgos inherentes.

En los últimos años, con el desarrollo continuo de las pruebas de diagnóstico moleculares, es posible realizar ensayos de plataforma simple utilizando alérgenos recombinantes o purificados (es decir, no solo con extractos de alérgenos), y de esta forma aumentar la sensibilidad, especificidad y precisión diagnóstica. La elección de utilizar recombinantes de diagnóstico en una única plataforma en lugar de múltiples se realiza caso por caso (considerando el historial previo y el perfil clínico) y de manera dependiente de los alérgenos (es decir, fuente de alérgenos y disponibilidad de recombinantes únicos).^{6,7}

Aunque la mayor parte de las alergias alimentarias se limitan a una pequeña cantidad de posibles desencadenantes, estos alimentos son muy complejos al momento de evaluar su potencial alérgico. Cada alimento es un conjunto de proteínas que pueden estimular el sistema inmunitario de diferentes formas para producir IgE específicas y provocar reacciones graves. Incluso en algunos alimentos los carbohidra-

tos se han descrito como desencadenantes de reacciones alérgicas. Esta posibilidad de fraccionar el alérgeno y entender algunos de sus componentes como potencialmente importantes para definir el riesgo de reacción clínica, reactividad cruzada o persistencia de la alergia, abrió una nueva era en el campo de la alergia, denominada alergia molecular.^{6,7}

Existen avances importantes con los principales alérgenos.⁸ ISAC (Sistema Inmune de Alérgenos en Fase Sólida). La cantidad de alérgenos inmovilizados en este microensayo está creciendo y actualmente se encuentra disponible una versión con 112 alérgenos (ISAC112). La pequeña cantidad de material requerida para el proceso de identificación (de 0.1 a 1 ng) permite el uso de moléculas naturales altamente purificadas y recombinantes.

La evaluación de múltiples alergias alimentarias requiere un enfoque diferente a las situaciones en las que están involucrados uno o más alimentos. La multisensibilización alimentaria implica la presencia de alérgenos de estructura similar, que se encuentran en diferentes fuentes alérgicas, entre especies o dentro de ellas.

El uso de pruebas con extractos naturales (mezcla de proteínas) puede identificar anticuerpos sin reactividad clínica secundaria. La medición de IgE para componentes proteicos permite una mejor comprensión del repertorio de sensibilización individual y puede llevarse a cabo para uno solo, para algunos o múltiples componentes. La evaluación múltiple está indicada en pacientes polisensibilizados a alimentos derivados de plantas (frutas, trigo, soya, nueces, mani), pólenes o látex.⁹

En este contexto, el ISAC permite conocer el perfil del paciente polisensibilizado y el posible pronóstico de la gravedad de las reacciones, en función del componente reactivo (proteínas de almacenamiento, LTP, PR-10, profilinas, CCD). Sus resultados son comparables con ImmunoCAP (fluorescencia enzimática), a pesar de la menor sensibilidad (método semicuantitativo). Las

situaciones en las que intervienen alérgenos alimentarios y respiratorios representan la indicación precisa para la evaluación por parte del ISAC.⁷

La identificación del componente alérgico responsable de las reacciones supone una herramienta importante para confirmar la información y gravedad de los síntomas, historia natural de la enfermedad, posibilidad de reactividad cruzada y clínica (marcadores de alergia). Las prolaminas son las principales proteínas de almacenamiento de la mayor parte de las semillas de los cereales y, como tales, son importante fuente de proteína en la dieta humana y animal. Además, las prolaminas de trigo son los principales componentes del gluten, cuyas propiedades determinan la calidad de la harina de trigo utilizada en diversos procesos tecnológicos, incluida la panificación. Las albúminas 2S, un grupo de proteínas de almacenamiento presentes en vegetales, nueces, legumbres, semillas oleaginosas y cereales se asocian con síntomas clínicos importantes.¹⁰

Las profilinas son ejemplos de panalérgenos identificados en el polen de árboles, pastos y malezas, en alimentos derivados de plantas y en látex. Así, la sensibilización a la profilina es un factor de riesgo para reacciones alérgicas a múltiples fuentes de polen y alérgenos alimentarios.¹¹ Puesto que son sensibles a la desnaturalización por calor y la digestión gástrica, la sensibilización rara vez ocurre a través del conducto gastrointestinal. De hecho, el consumo de alimentos crudos en pacientes sensibilizados por la profilina provoca reacciones leves y restringidas a la cavidad oral.¹²

Las proteínas de transferencia de lípidos (LTP) son parte de la superfamilia de las prolaminas y se encuentran en la piel de las frutas, pero no en la pulpa, lo que puede explicar por qué algunas personas sensibilizadas con las LTP pueden tolerar más fácilmente las frutas después de haberlas pelado.¹³ También se han identificado LTP en polen de árboles y malezas, alimentos derivados de plantas y látex, lo que justifica la posible reactividad entre especies. El potencial alérgico de las LTP está influenciado por varios factores: ubicación

y estabilidad frente a la desnaturalización proteolítica y térmica. Además, pueden actuar como auténticos alérgenos alimentarios, capaces de inducir síntomas severos, pues resisten el procesamiento de los alimentos y el ambiente agresivo del aparato gastrointestinal (alta resistencia al calor y proteólisis).¹⁴ La sensibilización a las LTP se caracteriza por diferencias geográficas y es probable que múltiples vías de sensibilización se asocian con síntomas graves de alergia alimentaria.

REFERENCIAS

1. Yunginger JW, Ashlstedt S, Ownby DR, et al. Quantitative IgE antibody assays in allergic diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105: 1077-84.
2. Hamilton RG, Adkinson NF. In vitro assays for the diagnosis of IgE-mediated disorders. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114: 213-25.
3. Szeinbach SL, Barnes JH, et al. Precision and accuracy of commercial laboratories' ability to classify positive and/or negative allergen-specific IgE results. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2001; 86: 373-81.
4. Wood RA, Segall N, et al. Accuracy of IgE antibody laboratory results. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007; 99: 34-41.
5. Wang J, Godbold J, et al. Correlation et al of serum allergy (IgE) tests performed by different assay systems. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121: 1219-24.
6. Chong Neto HJ, Rosário NA. Studying specific IgE: in vivo or in vitro. *Allergol Immunopathol* 2009; 37: 31-5.
7. Ansotegui IJ, Melioli G, et al. IgE Allergy diagnostics and other relevant tests in Allergy, a World Allergy Organization position paper. *World Allergy Organ J* 2020; 13: 100080.
8. Canonica GW, Ansotegui IJ, et al. A WAO - ARIA - GA²LEN consensus document on molecular-based allergy diagnostics. *World Allergy Organ J* 2013; 6 (1): 17.
9. Santos AF, Brough HA. Making the Most of In Vitro Tests to Diagnose Food Allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017; 5 (2): 237-248.
10. Moreno FJ, Clemente A. 2S Albumin Storage Proteins: What Makes them Food Allergens? *The Open Biochemistry Journal* 2008; 2: 16-28.
11. Asero R, Mistrello G, et al. Detection of clinical markers of sensitization to profilin in patients allergic to plant-derived foods. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112: 427-432.
12. Breiteneder H, Radauer C. A classification of plant food allergens. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 821-830.
13. Fernandez-Rivas M, Cuevas M. Peels of Rosaceae fruits have a higher allergenicity than pulps. *Clin Exp Allergy* 1999; 29: 1239-1247.
14. Zuidmeer L, van Ree R. Lipid transfer protein allergy: primary food allergy or pollen/food syndrome in some cases. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2007; 7: 269-273.

Prueba de parche en el diagnóstico de alergia alimentaria

Patch test in the diagnosis of food allergy

Selva Iris Ale

Especialista en Alergia y Dermatología; Directora de la Licenciatura de Alergia, Facultad de Medicina, Montevideo, Uruguay.

Recibido: 01-08-2023

Aceptado: 29-10-2023

Publicado: 31-12-2023

Correspondencia

Selva Iris Ale

todoasma@gmail.com

DOI: 10.29262/ram.v70i4.1336

ORCID

Selva Iris Ale

0000-0001-8111-2140

Resumen

Los alérgenos alimentarios son capaces de producir reacciones adversas por múltiples mecanismos de naturaleza alérgica o no, y mediante distintas vías de exposición; generalmente por ingestión o por contacto, como en la dermatitis por contacto a proteínas o urticaria por contacto, incluso por inhalación. Las reacciones de alergia alimentaria, a su vez, pueden ser mediadas por mecanismos de hipersensibilidad inmediata, hipersensibilidad retardada o mecanismos mixtos inmediato-retardados. El método diagnóstico de referencia en alergia alimentaria es la prueba de desafío con alimentos a doble ciego controlado con placebo (DBPCFC), pero las pruebas cutáneas y serológicas son importantes en el contexto clínico. El diagnóstico de alergia alimentaria inmediata depende de pruebas alergológicas bien estandarizadas, como la prueba de prick (skin prick test-SPT) o la dosificación de IgE específica, que idealmente se comprueban mediante la prueba de provocación con alimentos. Sin embargo, el diagnóstico de alergia alimentaria de mecanismo retardado y alergias mixtas, que combinan ambos mecanismos inmunes, resulta más complejo. Las reacciones de hipersensibilidad retardada se evalúan con la prueba de parche epicutáneo, o patch testing, para el diagnóstico de las dermatitis por contacto. La prueba de parche de atopia se utiliza, inicialmente, para la investigación de reacciones inflamatorias, que pueden vincularse con alérgenos alimentarios en pacientes con dermatitis atópica. Posteriormente fue aplicada en otras enfermedades, cuya patogenia es principalmente mediada por un mecanismo de hipersensibilidad retardada a alérgenos proteicos: esofagitis eosinofílica, enterocolitis inducida por proteínas alimentarias, dermatitis por contacto a proteínas, urticaria por contacto, entre otras alteraciones.

Palabras clave: Alergia alimentaria; Prueba de parche; Dermatitis por contacto; Mecanismos de hipersensibilidad; Prueba de desafío; Prueba de parche de atopia.

Abstract

Food allergens are capable of producing adverse reactions through multiple mechanisms of an allergic or non-allergic nature, and through different routes of exposure; generally by ingestion or contact, as in protein contact dermatitis or contact urticaria, including inhalation. Food allergy reactions, in turn, can be mediated by immediate hypersensitivity mechanisms, delayed hypersensitivity or mixed immediate-delayed mechanisms. The reference diagnostic method in food allergy is the double-blind placebo-controlled food challenge test (DBPCFC), but skin and serological tests are important in the clinical context. The diagnosis of immediate food allergy depends on well-standardized allergological tests, such as the skin prick test (SPT) or specific IgE dosing, which are ideally tested by food challenge testing. However, the diagnosis of delayed mechanism food allergy and mixed allergies, which combine both immune mechanisms, is more complex. Delayed hypersensitivity reactions are evaluated with the epicutaneous patch test, or patch testing, for the diagnosis of contact dermatitis. The atopy patch test is initially used for the investigation of inflammatory reactions, which may be linked to food allergens in patients with atopic dermatitis. It was later applied in other diseases, whose pathogenesis is mainly mediated by a mechanism of delayed hypersensitivity to protein allergens: eosinophilic esophagitis, enterocolitis induced by food proteins, protein contact dermatitis, contact urticaria, among other disorders.

Key words: Food allergy; Patch test; Contact dermatitis; hypersensitivity mechanisms; challenge test; Atopy patch test.

INTRODUCCIÓN

Los alérgenos alimentarios son capaces de producir reacciones adversas por múltiples mecanismos de naturaleza alérgica o no, y mediante distintas vías de exposición; generalmente por ingestión o por contacto, como en la dermatitis por contacto a proteínas o urticaria por contacto, incluso por inhalación. Las reacciones de alergia alimentaria, a su vez, pueden ser mediadas por mecanismos de hipersensibilidad inmediata, hipersensibilidad retardada o mecanismos mixtos inmediato-retardados.¹ La clasificación y comprensión de estas reacciones es compleja, por lo que la aplicación de una metodología de evaluación diagnóstica apropiada resulta decisiva. El método diagnóstico de referencia en alergia alimentaria es la prueba de desafío con alimentos a doble ciego controlado con placebo (DBPCFC), pero las pruebas cutáneas y serológicas son importantes en el contexto clínico. El diagnóstico de alergia alimentaria inmediata depende de pruebas alérgológicas bien estandarizadas, como la prueba de prick (skin prick test-SPT) o la dosificación de IgE específica,^{2,3} que idealmente se comprueban mediante la prueba de provocación con alimentos. Sin embargo, el diagnóstico de alergia alimentaria de mecanismo retardado y alergias mixtas, que combinan ambos mecanismos inmunes, resulta más complejo.

Las reacciones de hipersensibilidad retardada se evalúan con la prueba de parche epicutáneo, o *patch testing* (PT), que se ha utilizado desde hace 100 años en el diagnóstico de las dermatitis por contacto.⁴ Con la finalidad de diagnosticar reacciones retardadas contra alérgenos de proteínas intactas (incluidos alérgenos alimentarios), se desarrolló un procedimiento especial de prueba de parche con alérgenos proteicos en lugar de haptenos de contacto. La prueba de parche con proteínas se realizó por primera vez en 1937, por Rosenberg y Sulzberger.⁵ Posteriormente, en 1982 Mitchell y Platts-Mills⁶ realizaron pruebas de parche con aeroalérgenos en pacientes con dermatitis atópica y controles, pero en ese momento no existía una aplicación estandarizada del método. En 1989, Ring y sus colaboradores acuñaron el término “prueba de parche de atopia” (*atopy patch test* [APT]).⁷

La prueba de parche de atopia se aplicó en una serie de estudios multicéntricos, con la finalidad de determinar la concentración apropiada de alérgenos, el vehículo, la

lectura de la prueba y la preparación del sitio de prueba para desarrollar una herramienta de diagnóstico confiable en la rutina clínica en pacientes con dermatitis atópica.⁸⁻¹² Tomando como base los estudios mencionados, la European Task Force of Atopic Dermatitis (ETFAD) elaboró un protocolo para llevar a cabo la APT, y permitió alcanzar valores adecuados de sensibilidad, especificidad, reproducibilidad y valor predictivo. **Cuadro 1**

Sin embargo, distintos grupos de investigación han publicado protocolos que difieren en uno o más aspectos, por ejemplo: período de aplicación de la prueba, pretratamiento del área a comprobar y preparaciones de alérgenos, lo que dificulta la comparación de los resultados.¹³⁻¹⁵

La prueba de parche de atopia se utiliza, inicialmente, para la investigación de reacciones inflamatorias, que pueden vincularse con alérgenos alimentarios en pacientes con dermatitis atópica. Posteriormente fue aplicada en otras enfermedades, cuya patogenia es principalmente mediada por un mecanismo de hipersensibilidad retardada a alérgenos proteicos: esofagitis eosinofílica, enterocolitis inducida por proteínas alimentarias, dermatitis por contacto a proteínas, urticaria por contacto, entre otras alteraciones.^{16,17}

Indicaciones de la prueba de parche de atopia en alergia alimentaria

Investigación de hipersensibilidad a alérgenos proteicos en pacientes portadores dermatitis atópica

La alergia alimentaria mediada por mecanismos inmediatos, retardados o mixtos se ha diagnosticado en un

Cuadro 1. Reacciones adversas relacionadas con alimentos o inmunológicas

Sensibilidad al gluten
Reflujo gastroesofágico
Síndrome de intestino irritable
Intolerancia a los carbohidratos fermentables de cadena corta (FODMAPs-Fermentable Oligo-, Di-, Mono-saccharides And Polyols)
Alteraciones gastrointestinales funcionales (FGID - Funcional Gastrointestinal Disorders)
Síndrome de sobrecalentamiento de levaduras
Insuficiencia pancreática (fibrrosis quística)
Enfermedad de la vesícula biliar



tercio de los niños con dermatitis atópica en diferentes series.⁷⁻¹² Sin embargo, la sensibilización a alérgenos alimentarios asociada con lesiones eccematosas no se evalúa adecuadamente mediante estudios para detectar hipersensibilidad inmediata. Es bien conocida la importancia de reacciones retardadas a alérgenos alimentarios en los pacientes con dermatitis atópica.^{18,19} En estos casos, la prueba de parche de atopia constituye un complemento diagnóstico valioso, que permite la identificación de un grupo adicional de niños con alergia a alimentos, pero con *prick test* e IgE específica negativos.^{16,20,21}

Isolauri y su grupo de estudio demostraron que el valor predictivo de la prueba de parche de atopia es adecuado en pacientes atópicos con reacciones adversas a alimentos de inicio tardío. En pacientes con dermatitis atópica y reacciones agudas frente a alérgenos alimentarios, el *prick test* fue positivo en el 67% de los casos, en tanto que la prueba de parche de atopia resultó positiva en el 89% de los pacientes con reacciones retardadas. Paralelamente, la sensibilidad fue de 0.78 en reacciones inmediatas y de 0.92 en reacciones tardías, lo que sugiere la importancia de ambos tipos de hipersensibilidad a los alimentos, inmediata y retardada, en pacientes con dermatitis atópica.²²

Strömberg reportó que la prueba de parche de atopia fue más sensible que el *skin prick test* en el diagnóstico de alergia alimentaria en niños con dermatitis atópica, especialmente en menores de 2 años.²³ La prueba de parche de atopia con huevo de gallina, leche de vaca, cereales y cacahuate permitió la identificación de alergia alimentaria en pacientes con sospecha clínica, pero el *skin prick test* y la determinación de IgE específica fueron negativos al igual que en pacientes con dermatitis atópica severa o persistente, en quienes no se habían reconocido factores agravantes.²⁴

Sin embargo, algunos estudios no muestran una mejora en el diagnóstico de alergia alimentaria mediante la prueba de parche de atopia. Österballe y colaboradores²⁵ evaluaron las reacciones agudas y tardías para la leche y huevo, y observaron que la prueba de parche de atopia no mejoró la predicción de alergia alimentaria

versus la prueba cutánea, liberación de histamina o determinación de las concentraciones de IgE específica.

Puesto que los mecanismos patogénicos implicados pueden ser diferentes en distintos pacientes y que aún no se ha uniformizado la técnica de la prueba de parche de atopia, se requieren estudios adicionales, con mayor estandarización de la técnica e investigación de otros alérgenos alimentarios.

Investigación de hipersensibilidad a alérgenos proteicos en pacientes con esofagitis eosinofílica y otros trastornos gastrointestinales eosinofílicos

En 2002, Spergel introdujo la prueba de parche de atopia con alimentos, en conjunto con la prueba cutánea para identificar los alérgenos implicados en pacientes con esofagitis eosinofílica. En un estudio con 26 pacientes se identificaron 18 con mejoría clínica e histológica luego de la suspensión de los identificados mediante la prueba cutánea.²⁶ En un estudio posterior, llevado a cabo en 146 pacientes, el *skin prick test* y la prueba de parche de atopia combinados permitieron la identificación de alérgenos alimentarios involucrados en diferentes casos. El *skin prick test* identificó con mayor frecuencia el huevo de gallina, la leche y la soya como alérgenos causales, y la prueba de parche de atopia identificó más frecuentemente el maíz, soya y trigo.²⁷ Otro estudio comparó los efectos de la dieta de eliminación empírica (leche, huevo, soja, trigo y carne) con los de una dieta de eliminación basada en los resultados de las pruebas cutáneas, y no se observaron diferencias significativas, si bien la dieta basada en los resultados de las pruebas permitía eliminar menos alimentos.²⁸

Aunque los resultados de estos estudios son promisorios, se requieren más intervenciones, con metodología rigurosa en las pruebas de provocación y en las diferentes pruebas.²⁹

La prueba de parche de atopia para otras enfermedades gastrointestinales eosinofílicas es limitada. Un estudio en 19 pacientes con duodenitis eosinofílica no reportó diferencias entre los casos y controles.³⁰

Investigación de hipersensibilidad a alérgenos proteicos en pacientes con síndrome de enterocolitis inducida por la proteína de los alimentos

Las pruebas cutáneas han demostrado resultados poco favorables en pacientes con síndrome de enterocolitis inducida por la proteína de los alimentos (FPIES). Zapatero y sus coautores³¹ estudiaron, mediante *skin prick test*, anticuerpos IgE y prueba de parche de atopia, un grupo de 14 niños con FPIES secundaria al consumo de pescado, y encontraron solo 1 caso con valores positivos de anticuerpos IgE y 3 con prueba de parche de atopia positivos a pescado. Fogg y colaboradores³² encontraron que la prueba de parche de atopia predecía los resultados de la prueba de desafío con alimentos en 28 de 33 casos de FPIES. El estudio demostró un valor predictivo negativo del 100% para esta prueba. Un estudio emprendido en 25 pacientes con FPIES, Jarvinen y su grupo³³ reportaron 5 resultados positivos de 102 pruebas de parche de atopia realizadas, lo que arrojó una baja sensibilidad de 11.8%, especificidad de 85.7%; PPV de 40% y NPV de 54.5%.

CONCLUSIÓN

Si bien se requieren más estudios con una metodología rigurosa en el diseño y aplicación de la prueba de parche de atopia, puede afirmarse que el mismo resulta valioso en la detección de alergia alimentaria de mecanismo retardado, especialmente en pacientes con dermatitis atópica. En el estudio de pacientes con esofagitis eosinofílica puede resultar adecuado para contribuir con la detección de alimentos causales y disminuir la cantidad de alimentos a eliminar en el tratamiento del paciente. Es importante estandarizar ulteriormente la prueba y uniformar su aplicación entre los distintos grupos de trabajo, y al mismo tiempo incorporar más alimentos e incluir y validar preparaciones comerciales.

La prueba de parche de atopia con alimentos proporciona información adicional en pacientes con dermatitis atópica y otras alergias alimentarias no mediadas por IgE; sin embargo, debido a la variación en los resultados de las pruebas, no es recomendable su aplicación en forma aislada sino en conjunto con otros

métodos de evaluación estandarizados y validados.

REFERENCIAS

1. Chinthrajah RS, Hernandez JD, et al. Molecular and cellular mechanisms of food allergy and food tolerance. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 137 (4): 984-997.
2. Unsworth DJ, Lock RJ. Food allergy testing. *Adv Clin Chem* 2014; 65: 173-98.
3. Ballmer-Weber BK. Value of allergy tests for the diagnosis of food allergy. *Dig Dis* 2014; 32 (1-2): 84-8.
4. Lachapelle JM. Patch testing: historical aspects. *Annales de dermatologie et de venerologie* 2009; 136: 575-577.
5. Rostenberg A and Sulzberger M. Some results of patch tests. *JAMA Dermatol* 1937; 35: 433- 454.
6. Mitchell EB, Crow J, et al Basophils in allergen-induced patch test sites in atopic dermatitis. *Lancet* 1982; 1 (8264): 127-30.
7. Ring J, Darsow U, et al The 'atopy patch test' in evaluating the role of aeroallergens in atopic eczema. *Int Arch Allergy Immunol* 1997; 113 (1-3): 379-83.
8. Darsow U, Vieluf D, et al. Atopy patch test with different vehicles and allergen concentrations: an approach to standardization. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 95 (3): 677-84.
9. Darsow U, Vieluf D, et al. Evaluating the relevance of aeroallergen sensitization in atopic eczema with the atopy patch test: a randomized, double-blind multicenter study. *Atopy patch test study group. J Am Acad Dermatol* 1999; 40: 187-193.
10. Darsow U, Ring J. Airborne and dietary allergens in atopic eczema: a comprehensive review of diagnostic tests. *Clin Exp Dermatol* 2000; 25: 544-551.
11. Darsow U, Laifaoui J, et al. The prevalence of positive reactions in the atopy patch test with aeroallergens and food allergens in subjects with atopic eczema: a European multicenter study. *Allergy* 2004; 59: 1318-1325.
12. Kerschenlohr K, Darsow U, et al. Lessons from atopy patch testing in atopic dermatitis. *Curr Allergy Asthma Rep* 2004; 4: 285-289.
13. Bruijnzeel-Koomen C. The role of IgE in the pathogenesis of atopic dermatitis. *Allergy* 1998; 53: 29-30.
14. Niggemann B, Reibel S et al The atopy patch test (APT): a useful tool for the diagnosis of food allergy in children with atopic dermatitis. *Allergy* 2000; 55: 281-285.
15. Niggemann B. The role of the atopy patch test (APT) in diagnosis of food allergy in infants and children with atopic dermatitis. *Pediatr Allergy Immunol* 2001; 12 (Suppl 14): 37-40.
16. Kerschenlohr K, Darsow U, et al. Lessons from atopy patch testing in atopic dermatitis. *Curr Allergy Asthma Rep* 2004; 4 (4): 285-289.



17. Wollenberg A, Vogel S. Patch testing for noncontact dermatitis: the atopy patch test for food and inhalants. *Curr Allergy Asthma Rep* 2013; 13: 539-544.
18. Carroccio A, Montalto G, et al. Evidence of very delayed clinical reactions to cow's milk in cow's milk-intolerant patients. *Allergy* 2000; 55: 574-579.
19. Cudowska B, Kaczmarek M. Atopy patch test in the diagnosis of food allergy in children with atopic eczema dermatitis syndrome. *Rocz Akad Med Białymst* 2005; 50: 261-267.
20. Kekki OM, Turjanmaa K, et al. Differences in skinprick and patch-test reactivity are related to the heterogeneity of atopic eczema in infants. *Allergy* 1997; 52: 755-759.
21. Kerschendoerfer K, Decard S, et al. Clinical and immunologic reactivity to aeroallergens in "intrinsic" atopic dermatitis patients. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: 195-197.
22. Isolauri E, Turjanmaa K. Combined skin prick and patch testing enhances identification of food allergy in infants with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 97: 9-15.
23. Stromberg L. Diagnostic accuracy of the atopy patch test and the skin-prick test for the diagnosis of food allergy in young children with atopic eczema/dermatitis syndrome. *Acta Paediatrica* 2002; 91: 1044-1049.
24. Turjanmaa K, Darsow U, et al. EAACI/GA2LEN position paper: present status of the atopy patch test. *Allergy* 2006; 61: 1377-1384.
25. Osterballe M, Andersen KE, et al. The diagnostic accuracy of the atopy patch test in diagnosing hypersensitivity to cow's milk and hen's egg in unselected children with and without atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2004; 51 (4): 556-62.
26. Spergel JM, Beausoleil JL, et al. The use of skin prick tests and patch tests to identify causative foods in eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109 (2): 363-8.
27. Spergel JM, Andrews T, et al. Treatment of eosinophilic esophagitis with specific food elimination diet directed by a combination of skin prick and patch tests. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005; 95 (4): 336-43.
28. Spergel JM, Brown-Whitehorn TF, et al. Identification of causative foods in children with eosinophilic esophagitis treated with an elimination diet. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 130: 461-467.e5.
29. Amal Assa'ad. Detection of causative foods by skin prick and atopy patch tests in patients with eosinophilic esophagitis: things are not what they seem. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005; 95 (4): 309-11. doi: 10.1016/S1081-1206(10)61145-3.
30. Neilan NA, Dowling PJ, et al. Useful biomarkers in pediatric eosinophilic duodenitis and their existence: A case control, single-blind, observational pilot study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010; 50: 377-384.
31. Zapatero R L, Alonso Lebrero E, et al. Food-protein-induced enterocolitis syndrome caused by fish. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2005; 33: 312-316.
32. Fogg MI, Brown-Whitehorn C, Spergel JM. Atopy patch test for the diagnosis of food protein-induced enterocolitis syndrome. *Pediatr Allergy Immunol* 2006; 17: 351-355.
33. Jarvinen KM, Caubet JC, et al. Poor utility of atopy patch test in predicting tolerance development in food protein induced enterocolitis syndrome. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2012; 109 (3): 221-2. doi: 10.1016/j.anai.2012.06.020.

Pruebas de provocación

Provocation tests

Lucila Camargo López de Oliveira,¹ Beni Morgenstern²

¹ Doctora en Ciencias, Profesora adjunta de la Disciplina de Alergia e Inmunología, Departamento de Pediatría da UNIFESP, Brasil.

² Especialización en Alergia e inmunología, Título de especialista en Pediatría (Sociedad de Brasileira de Pediatría) y en Alergia e Inmunología (ASBAI); médico en la Unidad de Alergia e Inmunología Pediátrica, Instituto de niños, niñas y adolescentes; Hospital das Clínicas da Facultad de Medicina da Universidad de São Paulo, Brasil.

Recibido: 01-08-2023

Aceptado: 29-10-2023

Publicado: 31-12-2023

DOI: 10.29262/ram.v70i4.1311

Correspondencia

Lucila Camargo López de Oliveira
todoasma@gmail.com

ORCID

Lucila Camargo López de Oliveira

0000-0003-2065-571X

Beni Morgenstern

0000-0003-2607-3972

Resumen

Las pruebas de provocación oral implican la administración supervisada de alimentos sospechosos en dosis crecientes para evaluar la condición alérgica del paciente. Reconocido como el mejor método para diagnosticar alergias alimentarias, supera los resultados de IgE sérica específica o pruebas de punción, que indican sensibilización pero no necesariamente alergia. La prueba se indica en casos de incertidumbre diagnóstica, evaluación de tolerancia natural o inducida, o riesgos de reacción cruzada. Existen tres tipos: abierta, simple ciega y doble ciega con placebo. Mientras que las dos últimas reducen la ansiedad, las pruebas abiertas son más prácticas para menores de tres años.

Palabras clave: Alergia alimentaria; Prueba de provocación oral; IgE sérica; Reacción cruzada; Prueba abierta; Prueba simple ciega; Prueba doble ciega controlada.

Abstract

Oral provocation tests involve the supervised administration of suspected foods in increasing doses to evaluate a patient's allergic condition. Acknowledged as the superior method for diagnosing food allergies, it surpasses results from specific IgE serum or prick tests, which indicate sensitization but not necessarily allergy. The test is indicated in cases of diagnostic uncertainty, assessment of natural or induced tolerance, or cross-reactivity risks. Three types of tests exist: open, single-blind, and double-blind with a placebo. While the latter two reduce anxiety, open tests are more practical for children under three.

Key words: Food allergy; Oral provocation test; serum IgE; Cross reaction; open test; Single blind trial; Controlled double-blind trial.

Pruebas de provocación oral en alergia alimentaria

La prueba de provocación oral consiste en ofrecer al paciente alimentos sospechosos, generalmente en dosis crecientes y con supervisión médica, para evaluar su condición alérgica.¹ Actualmente se considera el mejor método para diagnosticar alergias alimentarias, porque los resultados positivos de IgE sérica específica o de *prick test* solo pueden indicar sensibilización

y no necesariamente alergia.² Sin embargo, debido a sus dificultades prácticas, no siempre se implementa ampliamente.³

Indicaciones y tipos

Después de considerar los riesgos y beneficios de su implementación, y el consentimiento del paciente o los tutores, la prueba de provocación oral se indica, básicamente, cuando existe duda diagnóstica (histo-

ria clínica confusa o resultados de pruebas auxiliares incongruentes), cuando se quiere valorar la adquisición de tolerancia natural o inducida a un alimento en particular o, incluso, para evaluar el riesgo de reacción cruzada con alimentos posiblemente relacionados. También permite investigar la tolerancia a diferentes formas de procesar los alimentos, cuando el objetivo es ampliar la dieta y reducir los riesgos nutricionales. No debe evaluarse ningún alimento que no se incorporará a la dieta.^{1,4}

Existen tres tipos de prueba de provocación oral:^{1,4}

1. Abierta: cuando todos conocen el alimento investigado.
2. Simple ciego: se realiza en dos etapas, una con el alimento implicado (*verum*) y otra con el placebo. En este caso es necesario enmascarar la comida para que las dos etapas sean indistinguibles y solo el médico conoce qué constituye cada etapa.
3. Doble ciego controlado con placebo: también se efectúa en dos etapas indistinguibles, el médico participa como ciego y solo una tercera persona, generalmente un nutriólogo, sabe cuándo es placebo o *verum*.

Los dos últimos tipos son más difíciles de ejecutar. El cegamiento tiene como objetivo reducir la ansiedad, ya que tanto el paciente como los familiares y el equipo médico se encuentran en estrés psicológico durante la prueba. En pacientes menores de tres años, excepto los que padecen dermatitis atópica,⁵ los factores emocionales parecen tener menor repercusión en la realización de la prueba, haciendo que el modelo abierto sea más aceptable y práctico.^{5,6}

Métodos

Se han publicados varios protocolos. Las consideraciones importantes respecto al método incluyen:^{4,7}

Ambiente adecuado, con material apropiado y personal capacitado para responder en caso de reacciones alérgicas potencialmente mortales.

Dosis total equivalente a la ración habitual de comida recomendada para la edad.

División en dosis crecientes al investigar reacciones mediadas por IgE.

La cantidad de porciones y el intervalo de administración pueden variar según el propósito de la prueba, y casi siempre se ofrecen de 4 a 6 porciones cada 15 a 30 minutos.

Uso de alimentos, respetando el método de elaboración (*in natura*, asado, etc.) para el que se desea investigar la alergia.

Componentes de vehículos alimentarios (pruebas ciegas) que se sabe son tolerados por el paciente y preparación libre de contaminación cruzada con otros alérgenos potenciales.

La simulación de la reacción, cuando existe (práctica concomitante de ejercicio, por ejemplo, en casos de anafilaxia inducida por el ejercicio dependiente de los alimentos), no siempre puede ser eficaz.⁸

La prueba de provocación oral de dos fases tiende a tener menos proteína que el alimento en investigación, porque parte de la porción está compuesta de vehículo enmascarador. Por tanto, luego de la prueba ciega negativa se recomienda un procedimiento abierto que alcance la cantidad de proteína total correspondiente a la porción habitual para la edad del paciente.⁴

Pautas previas a la prueba

Desde el momento en que se opta por realizar la prueba de provocación oral, debe explicarse detalladamente el procedimiento al paciente y sus familiares, incluidos los riesgos, beneficios e importancia de su ejecución.^{1,4}

Los mayores riesgos se asocian con reacciones anafilácticas graves; por lo tanto, este procedimiento debe realizarse en un entorno clínico u hospitalario con condiciones para tratar adecuadamente la anafilaxia. Hasta el momento se han reportado dos muertes relacionadas con pruebas de provocación oral en la bibliografía, lo que demuestra que, a pesar de ser un método seguro, el riesgo de muerte es muy bajo.⁹ Por este motivo se recomienda firmar un formulario de consentimiento informado.^{1,4,9}

El paciente debe permanecer en control clínico por cualquier alteración médica que pueda afectar o amenazar el tratamiento de una eventual anafilaxia (enfermedad cardiovascular inestable, angina, enfermedad pulmonar crónica severa, entre otras). Lo mismo se aplica a las enfermedades alérgicas (asma, dermatitis atópica, urticaria y rinitis alérgica), porque los síntomas pueden afectar la interpretación de la prueba de provocación oral. No se recomienda su ejecución durante el embarazo, debido a los posibles riesgos para la madre y el feto.⁴

También se recomienda que los pacientes interrumpieran por un tiempo específico los medicamentos que puedan interferir con la interpretación de la prueba de provocación oral o afectar el tratamiento de la anafilaxia (antihistamínicos, corticoesteroides sistémicos, betabloqueantes, inhibidores de la ECA, antiinflamatorios no esteroides, broncodilatadores, inhibidores de la bomba de protones, omalizumab, entre otros). El consumo concomitante de estos medicamentos no es una contraindicación absoluta para la realización de la prueba, pero su indicación deberá considerarse al evaluar el riesgo-beneficio del procedimiento.^{1,4}

Día de la prueba y condiciones requeridas

El paciente debe gozar de buena salud el día de la prueba, para minimizar el riesgo de alguna reacción grave, así como no generar confusión en la interpretación de los resultados. La prueba no debe efectuarse si el paciente tiene enfermedad aguda, fiebre, síntomas respiratorios agudos, requirió broncodilatadores de rescate en las últimas 48 horas, entre otros factores.⁴

Es importante que no haya ningún alérgeno que deba analizarse mínimo dos semanas antes de la prueba. Además, se recomienda que el paciente esté en ayunas durante 4 horas, con la finalidad de aumentar la absorción del alimento en prueba, evitar confusiones en la interpretación del resultado con otros posibles alimentos y reducir el riesgo para los pacientes en caso de requerir maniobras de reanimación. En los que no puedan realizar un ayuno tan prolongado (neonatos y niños pequeños), puede acortarse a 2 horas, siempre que la ingesta sea ligera y la mitad de la habitualmente ingerida.^{1,4}

De acuerdo con el riesgo de reacción y la gravedad, es importante considerar un entorno ambulatorio, hos-

pitalario o incluso de cuidados intensivos. El examen físico y los signos vitales deben obtenerse antes del inicio de la prueba, repetirse en cualquier momento si se observan cambios en el estado clínico del paciente y antes de darlo de alta.⁴

Los medicamentos de urgencia deben estar fácilmente disponibles y sus dosis calculadas en función del peso del paciente antes del inicio de la prueba. Por lo general, el acceso venoso no es necesario, especialmente en la prueba de provocación oral de bajo riesgo (pacientes con mayor probabilidad de resultado negativo, según la historia clínica y los exámenes previos a la prueba). Esto se debe a que los medicamentos prescritos en el tratamiento de la anafilaxia suelen administrarse por otras vías (intramuscular, oral o inhalada) y estudios previos que evaluaron la seguridad de las pruebas de provocación oral informaron un uso infrecuente de líquidos intravenosos.⁴ El acceso venoso está indicado en pacientes con FPIES y con alto riesgo de reacción anafiláctica.¹

En los niños, el uso de utensilios familiares (platos, vasos, cubiertos, juguetes) puede ayudar a mejorar la experiencia de la prueba de provocación oral, reducir la ansiedad y facilitar la ingestión de nuevos alimentos.^{1,4}

Interpretación

Puesto que el objetivo principal de la prueba de provocación oral es determinar si el paciente es alérgico a determinado alimento, es importante interrumpirla si existe algún signo objetivo de reacción alérgica y ofrecer el tratamiento adecuado, según las manifestaciones clínicas. Dichos síntomas incluyen: urticaria generalizada, eritema, angioedema, tos, sibilancias, estridor laríngeo, cambio de voz, secreción nasal, estornudos repetidos, hiperemia conjuntival, vómito, dolor abdominal severo, diarrea, hipotensión o descenso del 20% de la tensión arterial, desmayos, entre otros.^{1,4}

En el caso de síntomas subjetivos, puede considerarse la interrupción de la prueba evaluando el riesgo-beneficio y algunas variables pueden influir en la decisión del médico. Los síntomas subjetivos acompañados de cambios de comportamiento en los niños pueden sugerir signos tempranos de reactividad. También es importante considerar el estado clínico del paciente (por

ejemplo: riesgo de continuar con la prueba en un paciente con función pulmonar deficiente, con algún síntoma subjetivo).⁴ Debe considerarse una prueba positiva si las molestias (picazón-opresión en la garganta, picazón en la boca, náuseas o dolor de estómago) persisten después de 3 dosis del alimento analizado (pero no se reproducen con placebo) o son persistentes (por ejemplo 40 minutos).^{1,4}

Aunque la prueba de provocación oral se considera el método de referencia, ésta tiene inconvenientes, incluso la prueba doble ciego controlada con placebo. Los estudios muestran algunas dificultades para estandarizar e interpretar sus resultados, por ejemplo: pacientes con síntomas positivos en la fase de placebo (2.8 y 29.3%;¹⁰ principalmente relacionados con exacerbación de la dermatitis atópica y en infantes menores de 1.5 años);⁵ diferentes interpretaciones de los especialistas en la prueba doble ciego controlada con placebo, con resultados ambiguos (con una diferencia incluso en la positividad cuando el evaluador sabe o no si el paciente recibió placebo o *verum*);¹⁰ los síntomas orales subjetivos son predictores insuficientes de una prueba positiva, pues hasta un tercio de los pacientes con estos síntomas tienen un resultado final negativo durante la prueba (sin aumento del riesgo para el paciente).¹¹

De esta forma, ya sea en pruebas de provocación oral abiertas o cerradas, es difícil obtener una respuesta clara de "sí o no". Los síntomas clínicos deben ser objetivos o graves, reproducibles o persistentes.⁵ Por lo tanto, si los signos y síntomas observados no son concluyentes, es posible extender el período de observación antes de proceder con la siguiente dosis, repetir la misma dosis o, incluso, finalizar la prueba y repetirla otro día, según el criterio del médico.⁴

Orientación posterior a la prueba

Todos los pacientes, independientemente del resultado de la prueba, deben tener un plan de urgencia y medicamentos disponibles al momento del alta, después del procedimiento, en caso de reacción tardía.⁴

Cuando la prueba de provocación oral es negativa (ingesta de alimentos sin reacciones), es probable que el paciente no sea alérgico. En estos casos se recomienda

que el paciente vuelva a ingerir los alimentos de costumbre en su dieta, consumiéndolos periódicamente. Debe advertirse a los padres que controlen las posibles reacciones al alimento cuando se reintroduzca en la dieta en los días y semanas posteriores a la prueba de provocación oral, porque un pequeño porcentaje de pacientes puede reaccionar con la ingestión repetida, a pesar de obtener un resultado negativo en la prueba de provocación oral.⁴

En pacientes con prueba de provocación oral positiva se sugiere mantener la exclusión estricta del alimento. Debe mantener una actividad mínima durante el resto del día de la prueba, monitorear y tratar una posible (pero rara) reacción bifásica y tener disponible la autinyección de adrenalina.⁴

Consideraciones finales

A pesar de las dificultades para llevarla a cabo (costo, disponibilidad, formación técnica, miedo a los pacientes / cuidadores, etc.),¹² así como las imperfecciones inherentes a la prueba (varios protocolos, posible falta de cooperación por parte del paciente, dificultades de interpretación, entre otros), la prueba de provocación es un método importante y debe tener su uso ampliado y estandarizado.

Su importancia se aplica en la confirmación del diagnóstico, permitiendo una mayor seguridad para el paciente, evitando exposiciones accidentales y validando sus esfuerzos, incluso en casos negativos, mejorando la calidad de vida y reduciendo los riesgos nutricionales.¹

REFERENCIAS

1. Solé D, Silva LR, et al. Consenso Brasileiro sobre Alergia Alimentar: 2018 - Parte 2 - Diagnóstico, tratamento e prevenção. Documento conjunto elaborado pela Sociedade Brasileira de Pediatria e Associação Brasileira de Alergia e Imunologia. Arq Asma Alerg Imunol 2018; 2 (1): 39-82.
2. 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.
3. Greiwe J, Oppenheimer J, AAAAI Adverse Reactions to Foods Committee, et al. AAAAI Work Group Report: Trends in Oral

- Food Challenge Practices Among Allergists in the United States. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020; 8 (10): 3348-3355. doi: 10.1016/j.jaip.2020.07.035.
4. Bird JA, Leonard S, 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. doi: 10.1016/j.jaip.2019.09.029.
 5. Ahrens B, Niggemann B, et al. Positive reactions to placebo in children undergoing double-blind, placebo-controlled food challenge. *Clin Exp Allergy* 2014; 44 (4): 572-8. doi: 10.1111/cea.12284.
 6. Bindslev-Jensen C, Ballmer-Weber BK, European Academy of Allergology and Clinical Immunology, et al. Standardization of food challenges in patients with immediate reactions to foods--position paper from the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *Allergy* 2004; 59 (7): 690-7. doi: 10.1111/j.1398-9995.2004.00466.x.
 7. Upton JEM, Bird JA. Oral food challenges: Special considerations. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2020; 124 (5): 451-458. doi: 10.1016/j.anai.2020.02.008.
 8. Miceli Sopo S, Gelsomino M, et al. Food Dependent Exercise-Induced Anaphylaxis in pediatric age. Can we trust the oral food challenge with exercise and acetylsalicylic acid? *Acta Biomed* 2020; 92 (1): e2021068. doi: 10.23750/abm.v92i1.10093.
 9. Upton J, Alvaro M, et al. A perspective on the pediatric death from oral food challenge reported from the Allergy Vigilance Network. *Allergy* 2019; 74 (6): 1035-1036. doi: 10.1111/all.13791.
 10. Brand PL, Landzaat-Berghuizen MA. Differences between observers in interpreting double-blind placebo-controlled food challenges: a randomized trial. *Pediatr Allergy Immunol* 2014; 25 (8): 755-9. doi: 10.1111/pai.12313.
 11. Nachshon L, Zipper O, et al. Subjective oral symptoms are insufficient predictors of a positive oral food challenge. *Pediatr Allergy Immunol* 2021; 32 (2): 342-348. doi: 10.1111/pai.13392.
 12. Hsu E, Soller L, Abrams EM, et al. Oral Food Challenge Implementation: The First Mixed-Methods Study Exploring Barriers and Solutions. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020; 8 (1): 149-156.e1. doi: 10.1016/j.jaip.2019.06.034.

Diagnóstico diferencial en alergia alimentaria

Differential diagnosis in food allergy

Liziane Nunes de Castilho Santos

Alergólogo e Inmunólogo; Responsable Técnico y Profesor del sector de Alergia e Inmunología del Instituto Nacional de Salud de la Mujer, del Niño y del Adolescente Fernandes Figueira IFF/Fiocruz, Brasil.

Recibido: 01-08-2023

Aceptado: 29-10-2023

Publicado: 31-12-2023

DOI: 10.29262/ram.v70i4.1312

Correspondencia

Liziane Nunes de Castilho Santos
todoasma@gmail.com

ORCID

Liziane Nunes de Castilho Santos
0000-0001-9213-8696

Resumen

Es importante establecer el diagnóstico diferencial de alergia alimentaria con otras alteraciones, por ejemplo: reacciones tóxicas que ocurren en cualquier persona expuesta a una cantidad suficiente de algún alérgeno, y reacciones no tóxicas que dependen de la susceptibilidad individual (alergia o intolerancia alimentarias). El diagnóstico diferencial es decisivo para establecer el tratamiento adecuado. La intolerancia alimentaria implica reacciones adversas a alimentos sin ninguna respuesta inmunológica implicada, y comúnmente se manifiesta con síntomas gastrointestinales (malestar, dolor abdominal o diarrea). La alergia alimentaria es una reacción exagerada del sistema inmunológico, a menudo mediada por IgE, que puede desencadenar síntomas graves (urticaria, inflamación, dificultad respiratoria, incluso anafilaxia). Lo complejo es porque los síntomas a veces se superponen. Para establecer el diagnóstico certero se requiere la evaluación clínica exhaustiva, pruebas de laboratorio y, en algunos casos, pruebas de provocación controladas. Es importante comprender estas distinciones, porque el tratamiento y la gestión varían significativamente. La intolerancia alimentaria implica la eliminación o reducción del alimento desencadenante de la reacción alérgica y requiere medidas rigurosas (evitar por completo el alérgeno y disponibilidad de epinefrina en casos de reacciones graves).

Palabras clave: Alergia alimentaria; Diagnóstico diferencial; Reacciones tóxicas; Intolerancia alimentaria; Síntomas gastrointestinales; Epinefrina.

Abstract

It is important to establish the differential diagnosis of food allergy with other disorders, for example: toxic reactions that occur in any person exposed to a sufficient amount of some allergen, and non-toxic reactions that depend on individual susceptibility (food allergy or intolerance). The differential diagnosis is decisive to establish the appropriate treatment. Food intolerance involves adverse reactions to foods without any immunological response involved, and commonly manifests with gastrointestinal symptoms (malaise, abdominal pain or diarrhea). Food allergy is an exaggerated reaction of the immune system, often mediated by IgE, that can trigger serious symptoms (hives, inflammation, respiratory distress, even anaphylaxis). The complex thing is because the symptoms sometimes overlap. To establish an accurate diagnosis, exhaustive clinical evaluation, laboratory tests and, in some cases, controlled provocation tests are required. It is important to understand these distinctions, because treatment and management vary significantly. Food intolerance involves the elimination or reduction of the food that triggers the allergic reaction and requires rigorous measures (complete avoidance of the allergen and availability of epinephrine in cases of severe reactions).

Key words: Food allergy; Differential diagnosis; Toxic reactions; Alimentary intolerance; Gastrointestinal symptoms; Epinephrine.

Reacción adversa a alimento es un término no específico de alguna respuesta no adecuada luego de la ingesta o contacto con los alimentos. Es probable que un cuarto de la población tenga o haya tenido, al menos, un episodio de alergia alimentaria en su vida.¹ Estas reacciones pueden ser tóxicas o no. Las reacciones tóxicas ocurren en cualquier persona expuesta a una cantidad suficiente de algún agente agresor. Las reacciones no tóxicas dependen de la susceptibilidad individual y pueden ser inmunomediadas (alergia alimentaria) o no (intolerancia alimentaria).²

En estas reacciones, las alergias alimentarias son las más estudiadas por su frecuencia, aumento de la prevalencia y gravedad de las reacciones, aunque se consuman pequeñas cantidades de alimentos.³ En los países tropicales y en otras regiones existe una sobrevaloración de las alergias alimentarias autoreferidas comparadas con la prevalencia comprobada en las pruebas de provocación oral.⁴ El diagnóstico erróneo puede generar efectos indeseables, si las dietas restrictivas fueran sugeridas como terapia.^{5,6}

Diversos factores (alergenos ambientales, medicamentos o aditivos químicos) necesitan evaluarse en estos casos.⁷ El diagnóstico diferencial de reacciones adversas relacionadas con los alimentos (**Cuadro 1**) es decisivo para el tratamiento adecuado de cada paciente.^{8,9}

En las reacciones que afectan el aparato gastrointestinal, la sensibilidad al gluten no celíaca (NCGS-*Non-celiac Gluten Sensitivity*) continúa en estudio.¹⁰ La fisiopatología no está definida, pero los pacientes pueden manifestar síntomas gastrointestinales o extraintestinales luego de la ingesta de granos que contienen gluten, pero sin evidencias de alteraciones de laboratorio compatibles con la enfermedad celíaca o alergia al trigo. En estos casos se observa disminución de los síntomas con la dieta restrictiva de este tipo de elementos.^{10,11} Existe evidencia que señala que otros componentes del trigo, además del gluten, y los FODMAPs (*Fermentable Oligo-, Di-, Mono-saccharides and Polyols*) e inhibidores de la amilasa y tripsina (ATIs) pueden funcionar como desencadenantes de sensibilidad al gluten no celíaca.^{10,12}

Los FODMAPs son un grupo de carbohidratos fermentables de cadena corta, de ocurrencia natural, que se encuentran en diversos alimentos. Inicialmente

se identificaron como desencadenantes de síntomas en pacientes con síndrome de intestino irritable. Estas sustancias, cuando no se absorben en el intestino delgado, llegan hasta el colón y sufren un proceso de fermentación por bacterias intestinales, lo que genera la acumulación de gases y líquidos.

Los signos y síntomas incluyen dolor, distensión abdominal y diarrea. Sin embargo, la dieta sin carbohidratos puede afectar negativamente el microbioma de los individuos sin sensibilidad a estos elementos.^{6,13} Por tanto, es importante establecer otros diagnósticos diferenciales oportunamente.¹⁴

Reacciones tóxicas

Un grupo de reacciones tóxicas pueden confundirse con reacciones alérgicas alimentarias.¹⁵ Un ejemplo es el síndrome escombroides, donde se observan síntomas cutáneos y respiratorios por la producción de histamina, provocada por la acción de histidina descarboxilasa en las bacterias localizadas en las branquias y el conducto gastrointestinal de los pescados (atún, cábala o sierra). Esta enzima se origina por la acción de las bacterias, luego de algunas horas de la exposición a pescados en temperatura ambiente, y se inactiva a 0° o temperaturas más bajas.¹⁶

En las toxinas fúngicas (micotoxinas), las aflatoxinas son las más comunes, producidas principalmente por *Aspergillus*. Pueden encontrarse en el maíz, cacahuete y otros granos, y en algunas especies de nueces (Castaña de Brasil). Son termoestables y su acción no disminuye con el procesamiento de los granos. Las consecuencias clínicas son variables, según la frecuencia y cantidad ingerida, desde sangre en las heces hasta carcinogénesis a largo plazo.¹⁷

Intolerancia

La intolerancia alimentaria es responsable de la mayor parte de las reacciones adversas y se divide en enzimática, farmacológica y por aromatizantes y conservantes.²

Intolerancia enzimática: ocurre por la deficiencia de ciertas sustancias, principalmente enzimas, necesarias en el proceso de absorción, digestión y utilización de algunos alimentos.¹⁸

Cuadro 1. Reacciones adversas no inmunológicas relacionadas con alimentos

1. Desórdenes gastrointestinales

Sensibilidad al gluten no celiaca (NCGS - Nonceliac Gluten Sensitivity)

Reflujo gastroesofágico

Síndrome de intestino irritable

Intolerancia a los carbohidratos fermentables de cadena corta (FODMAPs - Fermentable Oligo-, Di-, Mono-Saccharides And Polyols)

Alteraciones gastrointestinales funcionales (FGID - Functional Gastrointestinal Disorders)

Síndrome de sobrecrecimiento de levaduras

Insuficiencia pancreática (fibrosis quística)

Enfermedad de la vesícula biliar

2. Reacciones tóxicas

Frutos del mar

- Envenenamiento por el Escombroide (atún fresco y caballa)
- Envenenamiento por la ciguatera
- Saxitoxina (mariscos)

Toxinas

- Hongos: aflotoxinas, tricotocenos
- Bacteriano: *Clostridium botulinum*, *Staphylococcus aureus*

Intolerancias

Deficiencias enzimáticas (primaria versus secundaria)

- Deficiencia del disacaridasa: Lactasa, Sacarosa-isomaltasa
- Errores innatos del metabolismo: Fenilcetonuria, Galactosemia, Fructosemia

Farmacológicos:

- Cafeína
- Teobromina (té, chocolate)
- Histaminas y otras sustancias semejantes (frutos rojos, vino, pescado, berenjena)
- Triptamina (tomate, ciruela)
- Tiramina (quesos añejos, pescados en conserva)
- Sertolina (plátano, tomate)
- Feniletilamina (chocolate)
- Solanina alcaloide glicosida (patata)
- Alcohol

Aditivos alimentarios:

- Antioxidantes (Butilhidroxianisol, Butilhidroxitolueno, Propilgalato)
- Estabilizadores (Guar Gum)
- Especies (canela, gengibre, mostaza, paprica, pimienta)
- Colorantes (azafrán, rojo carmin, urucum, tartrazina)
- Aromatizantes (Glutamato monosódico)
- Conservantes (Sulfito, Benzoato, Nitratos)

4. Infecciones

Bacterias (*Salmonella*, *Shigella*, *Escherichia coli*, *Campylobacter*)

Parásitos (Giardia, Trichinella)

Virus (enterovirus, rotavirus, hepatitis)

5. Reacciones neurológicas

Síndrome auriculotemporal (Síndrome de Frey)

Rinitis gustativa

6. Psicológicas

Aversiones alimentarias

Síndrome de Munchausen

7. Contaminaciones accidentales

Pesticidas

Antibióticos (cuando hay alergia)

8. Otros

Idiopático

Adaptado de: Sampson HA. Differential diagnosis in adverse reaction to foods¹⁰



En este grupo, la intolerancia a la lactosa afecta a gran parte de la población, en distintos rangos de edad, acompañada de distintos cuadros clínicos, con deficiencias congénitas, primarias o secundarias.¹⁹

Los errores innatos del metabolismo son alteraciones de naturaleza genética, poco comunes, donde el defecto enzimático es capaz de generar la interrupción de una vía metabólica, alterando los procesos celulares de distintas formas.² La disbiosis también se observa en la fisiopatología de este grupo.²⁰

Intolerancia a los aditivos: son sustancias añadidas a los alimentos para funciones específicas (colorantes, antioxidantes, aromatizantes, edulcorantes, especies, estabilizantes, aromatizantes y conservantes).²¹

Los sulfitos son ampliamente utilizados, y gran cantidad se encuentra en los vinos blancos, refrescos y frutos secos. También se utilizan para añadir el sabor y la conservación de los alimentos (carne, crustáceos y frutas), por su efecto de inhibición de reacciones de oscurecimiento enzimático y no enzimático durante el proceso de almacenamiento. Pueden generar reacciones al momento de inhalar sus metabolitos, por la deficiencia de sulfito oxidasa, similares a las reacciones inmunológicas mediadas por IgE.²¹

Los colorantes naturales (azafrán, carmin y urucum) pueden provocar reacciones mediadas por IgE. Algunos estudios identificaron la coexistencia de LTP (Cro3) y profilina (Cro2) en el extracto de azafrán.^{21,22} A pesar de la sospecha por los pacientes, las reacciones a los colorantes siguen siendo raras.²³

Intolerancia farmacológica: son reacciones provocadas por la acción farmacológica directa, en los tejidos o en los receptores, de ciertas sustancias presentes en algunos alimentos, que no pueden metabolizarse adecuadamente algunos individuos (tiramina en los quesos añejos, sensibilidad dietética a la histamina, cafeína, alcohol).^{2,18} En ciertas ocasiones, la comprobación y determinación del umbral de tolerancia puede ser perjudicada, porque la cantidad de aminas biogénicas

pueden variar en el mismo alimento, dependiendo del tiempo de almacenamiento y procesamiento.²⁴

Infecciones

Las manifestaciones clínicas de algunas infecciones provocadas por virus, bacterias y parásitos pueden aparecer de manera semejante a las reacciones de hipersensibilidad; por tanto, deben considerarse en el diagnóstico diferencial.²⁵ Se han reportado infecciones que pueden desencadenar alteraciones en la superficie de la mucosa, y de esta forma generar alergias alimentarias.²⁶

Reacciones neurológicas

El síndrome auriculotemporal (síndrome de Frey) ocurre cuando los alimentos que aumentan la salivación causan un reflejo de rubor y sudoración gustativa.^{27,28} Este síndrome se origina por daño en las fibras nerviosas parasimpáticas dentro de la glándula parótida, con re-inervación de las glándulas sudoríparas en la piel. El daño se origina durante alguna cirugía (por ejemplo, en la glándula parotídea), por traumatismo o tener un origen congénito.²⁹

La rinitis gustativa ocurre por la ingesta de alimentos calientes y picantes.³⁰

Reacciones psicológicas

Algunos pacientes suponen que determinados alimentos pueden desencadenar diversos síntomas. Los profesionales de salud deben estar atentos para garantizar que estas creencias y restricciones alimentarias no lleven a la desnutrición o deficiencia de nutrientes específicos. Ocasionalmente debe considerarse el síndrome de Munchausen.^{8,15}

Contaminación accidental

En algunas ocasiones los pacientes sensibles a cierto tipo de medicamento pueden reaccionar con alimentos que contengan este componente en su formulación

(por ejemplo: administración de antibióticos en animales, a pesar del aumento en la reglamentación).³¹

Otras

En este grupo se incluyen las reacciones idiopáticas que representan los eventos adversos confirmados y los mecanismos fisiológicos no son conocidos.²

Conocer y pensar en las diferentes posibilidades de diagnóstico es la forma de garantizar la mejor conducta en una reacción adversa a los alimentos.

REFERENCIAS

- Solymsi D, Sárdy M, et al. Interdisciplinary Significance of Food-Related Adverse Reactions in Adulthood. *Nutrients* 2020; 12 (12): 3725.
- Sampson HA. Historical Background, Definitions and Differential Diagnosis. In: Ebisawa M, Ballmer-Weber BK, Vieths S, Wood RA, editors. *Chemical Immunology and Allergy*. S. Karger AG; 2015: 1-7.
- 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.
- Sánchez J, Sánchez A. Epidemiologic studies about food allergy and food sensitization in tropical countries. Results and limitations. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2019; 47 (4): 401-8.
- Bird JA, Crain M, et al. Food Allergen Panel Testing Often Results in Misdiagnosis of Food Allergy. *J Pediatr* 2015; 166 (1): 97-100.e1.
- Gargano D, Appanna R, et al. Food Allergy and Intolerance: A Narrative Review on Nutritional Concerns. *Nutrients* 2021; 13 (5): 1638.
- Sampson HA, Aceves S, et al. Food allergy: a practice parameter update-2014. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 134 (5): 1016-1025.e43.
- Cosme-Blanco W, Arroyo-Flores E, et al. Food Allergies. *Pediatr Rev* 2020; 41 (8): 403-15.
- Sampson H. Differential diagnosis in adverse reactions to foods. *J Allergy Clin Immunol* 1986; 78 (1): 212-9.
- Cárdenas-Torres FI, Cabrera-Chávez F, et al. Non-Celiac Gluten Sensitivity: An Update. *Medicina (Mex)* 2021; 57 (6): 526.
- Leonard MM, Sapone A, et al. Celiac Disease and Nonceliac Gluten Sensitivity: A Review. *JAMA* 2017; 318 (7): 647-56.
- Skodje GI, Sarna VK, et al. Fructan, Rather Than Gluten, Induces Symptoms in Patients With Self-Reported Non-Celiac Gluten Sensitivity. *Gastroenterology* 2018; 154 (3): 529-539.e2.
- Bellini M, Tonarelli S, et al. Low FODMAP Diet: Evidence, Doubts, and Hopes. *Nutrients* 2020; 12 (1): 148.
- Vernon-Roberts A, Alexander I, et al. Systematic Review of Pediatric Functional Gastrointestinal Disorders (Rome IV Criteria). *J Clin Med* 2021; 10 (21): 5087.
- Bock SA, Sampson HA. Evaluation of Food Allergy. In: *Pediatric Allergy: Principles and Practice*. Elsevier; 2016: 371-376.e2.
- Feng C, Teuber S, Gershwin ME. Histamine (Scombroid) Fish Poisoning: a Comprehensive Review. *Clin Rev Allergy Immunol* 2016; 50 (1): 64-9.
- Navale V, Vamkudoth KR, et al. Aspergillus derived mycotoxins in food and the environment: Prevalence, detection, and toxicity. *Toxicol Rep* 2021; 8: 1008-30.
- Ruiz Sánchez JG. Una Visión Global de las reacciones adversas a alimentos: alergia e intolerancia alimentaria. *Nutr Hosp* 2018; 35 (4).
- Di Costanzo M, Berni Canani R. Lactose Intolerance: Common Misunderstandings. *Ann Nutr Metab* 2018; 73 (Suppl 4): 30-7.
- Kirby TO, Ochoa-Reparaz J, et al. Dysbiosis of the intestinal microbiome as a component of pathophysiology in the inborn errors of metabolism. *Mol Genet Metab* 2021; 132 (1): 1-10.
- Valluzzi RL, Fierro V, et al. Allergy to food additives. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2019; 19 (3): 256-62.
- Gómez-Gómez L, Feo-Brito F, et al. Involvement of lipid transfer proteins in saffron hypersensitivity: molecular cloning of the potential allergens. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2010; 20 (5): 407-12.
- Lemoine A, Pauliat-Desbordes S, et al. Adverse reactions to food additives in children: A retrospective study and a prospective survey. *Arch Pédiatrie* 2020; 27 (7): 368-71.
- San Mauro Martin I, Brachero S, et al. Histamine intolerance and dietary management: A complete review. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2016; 44 (5): 475-83.
- Fiocchi A, Claps A, et al. Differential diagnosis of food protein-induced enterocolitis syndrome. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2014; 14 (3): 246-54.
- Caminero A, Meisel M, et al. Mechanisms by which gut microorganisms influence food sensitivities. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2019; 16 (1): 7-18.
- Buyuktiyaki B, Sekerel BE. Is It Food Allergy or Frey Syndrome? *J Allergy Clin Immunol Pract* 2015; 3 (2): 269-70.
- Giovannini-Chami L, Blanc S. Frey's syndrome: differential diagnosis of food allergy. *Arch Dis Child* 2014; 99 (5): 457.
- Smith A, Jonas N. Frey's Syndrome. *N Engl J Med* 2020; 382 (15): 1456-1456.
- Hellings PW, Klimek L, et al. Non-allergic rhinitis: Position paper of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy* 2017; 72 (11): 1657-65.
- Bacanli M, Başaran N. Importance of antibiotic residues in animal food. *Food Chem Toxicol Int J Publ Br Ind Biol Res Assoc* 2019; 125: 462-6.

Intolerancia alimentaria

Food Intolerance

Mauricio Colella,¹ Claudio Alberto Salvador-Parisi²

¹Pediatra, Alergólogo e Inmunólogo; Cátedra de Pediatría, Facultad de Ciencias Médicas UNR. Sección de Alergia e inmunología, Hospital Escuela Eva Perón, Buenos Aires, Argentina.

²Pediatra, Alergólogo e Inmunólogo; Jefe de sección de Alergia de Adultos y Alergia Pediátrica, Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina.

Recibido: 01-08-2023

Aceptado: 29-10-2023

Publicado: 31-12-2023

Correspondencia

Mauricio Colella
todoasma@gmail.com

DOI: 10.29262/ram.v70i4.1337

ORCID

Mauricio Colella

0000-0001-6474-7750

Claudio Alberto Salvador Parisi

0000-0002-6936-5599

Resumen

El término intolerancia alimentaria se ha utilizado de manera inespecífica para definir una amplia gama de trastornos relacionados con la ingesta de alimentos. Recientemente se recomendó el uso de la expresión “reacciones adversas no inmunológicas a alimentos” (RANIAS) como una definición clínica más correcta. Los mecanismos fisiopatológicos pueden ser diversos, a veces desconocidos, y no existen pruebas diagnósticas validadas, por lo que es difícil obtener datos certeros. Las manifestaciones clínicas de las reacciones adversas no inmunológicas a alimentos afectan a más de un órgano o sistema; y los síntomas gastrointestinales (dolor, distensión abdominal, flatulencias y diarrea) son los más frecuentes. Las reacciones adversas no inmunológicas a alimentos se dividen en independientes y dependientes de factores del huésped. Los alimentos pueden contener productos químicos con actividad farmacológica y estar presentes en forma natural, como las aminas vasoactivas (histamina) y los salicilatos, o añadirse para su conservación, mejorar la apariencia o el sabor (glutamato monosódico, tartrazina, sulfitos y benzoatos). En algunos casos, este tipo de reacciones pueden ser similares, desde el punto de vista clínico, a las reacciones de hipersensibilidad. El consumo de alcohol concomitante puede empeorar los síntomas, al inhibir la degradación de la histamina y aumentar la permeabilidad intestinal. En pacientes con diagnóstico de reacciones adversas no inmunológicas por alimentos es importante descartar algunos problemas de índole psicológica: aversiones o trastornos de la conducta alimentaria.

Palabras clave: Alergia alimentaria; Intolerancia alimentaria; Reacciones adversas no inmunológicas a alimentos; Histamina; Trastornos de la conducta alimentaria.

Abstract

The term food intolerance has been used non-specifically to define a wide range of disorders related to food intake. Recently, the use of the term “non-immunological adverse reactions to foods” (RANIAS) was recommended as a more correct clinical definition. The pathophysiological mechanisms can be diverse, sometimes unknown, and there are no validated diagnostic tests, making it difficult to obtain accurate data. The clinical manifestations of non-immunological adverse reactions to foods affect more than one organ or system; and gastrointestinal symptoms (pain, abdominal distension, flatulence, and diarrhea) are the most common. Non-immunological adverse reactions to foods are divided into independent and dependent on host factors. Foods may contain chemicals with pharmacological activity and be present naturally, such as vasoactive amines (histamine) and salicylates, or added for preservation, to improve appearance or flavor (monosodium glutamate, tartrazine, sulfites, and benzoates). In some cases, these types of reactions may be like to hypersensitivity reactions. Concomitant alcohol consumption may worsen symptoms by inhibiting histamine breakdown and increasing intestinal permeability. In patients diagnosed with non-immunological adverse reactions to foods, it is important to rule out some psychological problems: aversions or eating disorders.

Key words: Food allergy; Alimentary intolerance; Non-immunological adverse reactions to foods; Histamine; Eating disorder.

El término intolerancia alimentaria se ha utilizado de manera inespecífica para definir una amplia gama de trastornos relacionados con la ingesta de alimentos. Recientemente se recomendó el uso del término “reacciones adversas no inmunológicas a alimentos” (RANIA) como una definición clínica más correcta.¹ Desde el punto de vista epidemiológico, se estima que la intolerancia alimentaria afecta al 20% de la población,² y en general existe una alta frecuencia por auto-reporte,³ pero no existen datos suficientes que permitan establecer la prevalencia real de este tipo de enfermedades. Los mecanismos fisiopatológicos pueden ser diversos, a veces desconocidos, y no existen pruebas diagnósticas validadas, por lo que es difícil obtener datos certeros.¹

Las manifestaciones clínicas de las reacciones adversas no inmunológicas a alimentos afectan a más de un órgano o sistema; y los síntomas gastrointestinales (dolor, distensión abdominal, flatulencias y diarrea) son los más frecuentes. A diferencia de lo que sucede con las alergias alimentarias, la cantidad de alimentos desencadenantes ingeridos se relaciona directamente con la gravedad de los síntomas.

Las reacciones adversas no inmunológicas a alimentos se dividen en dos grupos: independientes y dependientes de factores del huésped.⁴

Reacciones adversas no inmunológicas a los alimentos independientes del huésped

Los alimentos pueden contener productos químicos con actividad farmacológica y estar presentes en forma natural, como las aminas vasoactivas (Histamina) y los salicilatos, o añadirse para su conservación, mejorar la apariencia o el sabor (glutamato monosódico, tartrazina, sulfitos y benzoatos).¹

En algunos casos, este tipo de reacciones pueden ser similares, desde el punto de vista clínico, a las reacciones de hipersensibilidad.⁴

Las manifestaciones clínicas descritas con mayor frecuencia son: urticaria-angioedema,⁵ dermatitis atópica, hipotensión, eritema, cefalea, broncoespasmo y síntomas gastrointestinales.⁶

Químicos naturales

Intolerancia o sensibilidad a la histamina de la dieta: es probable que se deba a la degradación alterada o lenta de la histamina, debido a la actividad reducida de la enzima diamino oxidasa (DAO). El exceso de histamina resultante puede causar los síntomas cuando se ingieren alimentos con alta concentración de esta amina;^{7,8} sin embargo, el mecanismo fisiopatológico aún no ha sido claramente comprobado.⁹

Las manifestaciones clínicas se relacionan con los efectos de la histamina en diferentes órganos o tejidos, con síntomas gastrointestinales no específicos, síntomas neurológicos (mareo y cefalea) y cardiovasculares (taquicardia e hipotensión); raramente se han informado síntomas respiratorios (rinitis, disnea) y dermatológicos (urticaria y angioedema).⁹ El consumo de alcohol concomitante puede empeorar los síntomas, al inhibir la degradación de la histamina y aumentar la permeabilidad intestinal.⁷

Aditivos

Sulfitos: se encuentran en grandes cantidades en el vino blanco o frutas secas. Suelen utilizarse para prevenir el crecimiento de hongos y mejorar algunas características de los alimentos. Los reportes indican que las reacciones son más frecuentes en individuos susceptibles, sobre todo en pacientes asmáticos, quienes suelen manifestar síntomas respiratorios.¹ Los mecanismos fisiopatológicos propuestos son: inhalación de dióxido de sulfuro generado por la ingesta de sulfitos, deficiencia de sulfito oxidasa, reacciones mediadas por IgE, activación parasimpática y broncoconstricción por estímulo colinérgico, debido a la acumulación de sulfitos por deficiencia enzimática de sulfito oxidasa.¹⁰

Otros aditivos descritos son la tartrazina, el ácido benzoico y el glutamato monosódico; sin embargo, no existen estudios que confirmen esta relación.¹¹

Diagnóstico y tratamiento

El diagnóstico se establece mediante la historia clínica cuidadosa. Habitualmente, los síntomas se generan por múltiples alimentos no relacionados o por algún ali-

mento que puede ser tolerado cuando se prepara en el hogar, pero no cuando es un alimento industrializado.

No existen pruebas validadas para el diagnóstico; el desafío doble ciego con placebo controlado (DDCPC) se considera un criterio diagnóstico de referencia.³ La dieta libre de aditivos debe implementarse del DD-CPC, durante 4 semanas como periodo máximo, lo que confirma la sospecha si los síntomas desaparecen o aumentan. Se sugiere el desafío inicial con múltiples aditivos, y si resulta positivo debe continuarse con desafíos individuales.¹²

En pacientes con intolerancia a la histamina es importante descartar la alergia mediada por IgE (prick test, ELISA) y mastocitosis (dosis de triptasa sérica).^{1,9}

Las dietas con bajo contenido de histamina, con disminución o remisión de los síntomas, confirman el diagnóstico. Las pruebas complementarias (medición de la actividad de la DAO en sangre, biopsias intestinales o determinación de marcadores genéticos) requieren más estudios para evaluar su utilidad.^{1,9}

En términos generales, la eliminación del agente tóxico es el tratamiento para evitar la aparición de los síntomas.

Respecto a la intolerancia a la histamina, los antihistamínicos pueden ser un tratamiento adecuado, pero hasta el momento no existen estudios que evalúen este protocolo. La suplementación oral con DAO se ha propuesto.¹³ Las dietas suelen ser difíciles de seguir, porque diversos alimentos contienen histamina y su contenido depende de la maduración, tiempo de almacenamiento y procesamiento del alimento.¹⁴

Reacciones adversas no inmunológicas a alimentos dependientes del huésped

Intolerancia a la lactosa: la lactasa es una enzima capaz de digerir lactosa en el intestino delgado. La síntesis de lactasa está programada genéticamente para decrecer después de la lactancia materna, lo que reduce la actividad de la enzima en algunos adultos con digestión incompleta de lactosa.¹⁵ Las formas hereditarias, cuyos síntomas aparecen desde el nacimiento, son raras.¹⁶ La lactosa, una vez en el colon, es digerida por bacterias colónicas que producen gases (hidróge-

no, dióxido de carbono y metano) y, a su vez, generan síntomas gastrointestinales (dolor, distensión abdominal, diarrea, flatulencias). Los síntomas se manifiestan en los primeros 30 minutos a pocas horas después de la ingesta del alimento con contenido de lactosa.¹⁷

Oligo, di, monosacáridos fermentables y polioles (FODMAPs): son un grupo de carbohidratos naturales presentes en diversos alimentos y se han identificado como precipitantes de síntomas en pacientes con colon irritable. Las manifestaciones incluyen: dolor y distensión abdominal, flatulencias y alteración de los hábitos intestinales.⁹ Se han propuesto diferentes mecanismos fisiopatológicos, como el efecto osmótico que producen los carbohidratos no absorbidos, que incrementan el pasaje de agua a la luz intestinal y el pasaje rápido del alimento al colon, la fermentación por las bacterias colónicas y aumento en la producción de gas.^{18,19}

El gluten precipita reacciones inmunológicas en la enfermedad celíaca y alergia al trigo, incluso se asocia con diferentes síntomas gastrointestinales y otros inespecíficos (mente nublada, fatiga, cefalea, entumecimiento de miembros, etc.), en la enfermedad denominada sensibilidad al gluten no celíaca. Para esta enfermedad no existen biomarcadores específicos y aunque se han insinuado diferentes mecanismos fisiopatológicos, como la alteración de la permeabilidad intestinal y/o alteración del microbiota intestinal,⁹ no han arrojado resultados concluyentes.²⁰

Diagnóstico y tratamiento

El diagnóstico de intolerancia a la lactosa depende de la disminución y control de los síntomas, luego de eliminar los alimentos que contienen lactosa en un periodo de 5 a 7 días. Las determinaciones genéticas y enzimáticas o las pruebas de exhalado, en conjunto con la determinación de la actividad de lactasa en las biopsias de intestino delgado son las pruebas más específicas.²¹ El tratamiento consiste en restricción de lactosa en la dieta, consumo de prebióticos e ingesta regular de lactosa en pacientes que la toleran parcialmente.^{22,23} También puede indicarse el reemplazo de la enzima por vía oral.²⁴

En cuanto a la sensibilidad al gluten no celíaca, los sujetos responden a una dieta libre de gluten y reaccionan ante una nueva exposición.^{25,26}

Los pacientes con colon irritable pueden beneficiarse al evitar el consumo de alimentos sospechosos y como segunda línea, consumir dietas con bajo contenido de FODMAPs,²⁶ la que ha demostrado eficacia.²⁷

En pacientes con diagnóstico de reacciones adversas no inmunológicas por alimentos es importante descartar algunos problemas de índole psicológica: aversiones²⁸ o trastornos de la conducta alimentaria.^{29,30,31}

REFERENCIAS

- Gargano D, Appanna R, et al. Food Allergy and Intolerance: A Narrative Review on Nutritional Concerns. *Nutrients* 2021; 13 (5): 1638. doi:10.3390/nu13051638
- Lomer, M.C. Review article: The aetiology, diagnosis, mechanisms and clinical evidence for food intolerance. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 41: 262-275.
- Jansson-Knodell CL, White M, et al. High prevalence of food intolerances among us internet users. *Public Health Nutr* 2021; 24: 531-535.
- Panel NSE, Boyce JA, 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-S58.
- Werfel T. Skin manifestations in food allergy. *Allergy* 2001; 56: 98-101.
- Cardinale F, Mangini F, et al. Intolerance to food additives: An update. *Minerva Pediatr* 2008; 60: 1401-1409.
- Tuck CJ, Biesiekierski JR, et al. Food Intolerances. *Nutrients* 2019; 11: 1684.
- Halpern GM, Scott JR. Non-Ige antibody mediated mechanisms in food allergy. *Ann Allergy* 1987; 58: 14-27.
- Reese I, Ballmer-Weber B, et al. German guideline for the management of adverse reactions to ingested histamine: Guideline of the german society for allergology and clinical immunology (DGAKI), the german society for pediatric allergology and environmental medicine (GPA), the german association of allergologists (AEDA), and the Swiss society for allergology and immunology (SGAI). *Allergo J Int* 2017; 26: 72-79.
- Vally H, Misso NL. Adverse reactions to the sulphite additives. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench* 2012; 5: 16-23.
- Schnedl WJ, Lackner S, et al. Evaluation of symptoms and symptom combinations in histamine intolerance. *Intest Res* 2019; 17: 427-433.
- Andreozzi L, Giannetti A, et al. Hypersensitivity reactions to food and drug additives: Problem or myth? *Acta Biomed* 2019; 90: 80-90.
- Kettner L, Seitz I, et al. Evaluation of porcine diamine oxidase for the conversion of histamine in food-relevant amounts. *J Food Sci* 2020; 85: 843-852.
- San Mauro Martin I, Brachero S, et al. Histamine intolerance and dietary management: A complete review. *Allergol Immunopathol* 2016; 44: 475-483.
- Deng, Y.; Misselwitz, B.; et al ; Lactose intolerance in adults: Biological mechanism and dietary management. *Nutrients* 2015; 7: 8020-8035.
- Enattah N, Pekkariinen T, et al. Genetically defined adult-type hypolactasia and self-reported lactose intolerance as risk factors of osteoporosis in finish postmenopausal women. *Eur J Clin Nutr* 2005; 59: 1105-1111.
- Montalto M, Nucera G, et al. Effect of exogenous beta-galactosidase in patients with lactose malabsorption and intolerance: A crossover double-blind placebo-controlled study. *Eur J Clin Nutr* 2005; 59: 489-493.
- Major G, Pritchard S, et al. Colon hypersensitivity to distension, rather than excessive gas production, produces carbohydrate-related symptoms in individuals with irritable bowel syndrome. *Gastroenterol* 2017; 152: 124-133.e122.
- Murray K, Wilkinson-Smith V, et al. Differential effects of fodmaps (fermentable oligo-, di-, monosaccharides and polyols) on small and large intestinal contents in healthy subjects shown by mri. *Am J Gastroenterol* 2014; 109: 110-119.
- Bucci C, Zingone F, et al. Gliadin does not induce mucosal inflammation or basophil activation in patients with nonceliac gluten sensitivity. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11: 1294-1299.e1291.
- Misselwitz B, Butter M, et al. Update on lactose malabsorption and intolerance: Pathogenesis, diagnosis and clinical management. *Gut* 2019; 68: 2080-2091.
- Hertzler SR, Savaiano DA. Colonic adaptation to daily lactose feeding in lactose maldigesters reduces lactose intolerance. *Am J Clin Nutr* 1996; 64: 232-236.
- Zingone F, Bucci C, et al. Consumption of milk and dairy products: Facts and figures. *Nutrition* 2017; 33: 322-325.
- Laniro G, Pecere S, et al. Digestive enzyme supplementation in gastrointestinal diseases. *Curr Drug Metab* 2016; 17: 187-193.
- Catassi C, Elli L, et al. Diagnosis of Non-Celiac Gluten Sensitivity (NCGS): The Salerno Experts' Criteria. *Nutrients* 2015; 7: 4966-4977.
- Biesiekierski JR, Newnham ED, et al. Characterization of Adults with a Self-Diagnosis of Nonceliac Gluten Sensitivity. *Nutr Clin Pract* 2014; 29: 504-509.
- Varjú P, Farkas N, et al. Low fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides and polyols (FODMAP) diet improves symptoms in adults suffering from irritable bowel syndrome (IBS) compared to standard IBS diet: A meta-analysis of clinical studies. *PLoS ONE* 2017; 12: e0182942.
- Hookway C, Buckner S, et al. Irritable bowel syndrome in adults in primary care: Summary of updated nice guidance. *BMJ* 2015; 350: h701.
- Stockhorst U, Enck P, et al. Role of classical conditioning in learning gastrointestinal symptoms. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 3430-3437.
- Santonicola A, Siniscalchi M, et al. Prevalence of functional dyspepsia and its subgroups in patients with eating disorders. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 4379-4385.
- Santonicola A, Gagliardi M, et al. Anhedonia and functional dyspepsia in obese patients: Relationship with binge eating behaviour. *World J Gastroenterol* 2020; 26: 2632-2644.



Alergia alimentaria no mediada por IgE

Non-IgE-mediated food allergy

María Isabel Rojo-Gutiérrez,¹ Diego Ballesteros-González,² Ana Karen Ortiz-Durán³

¹ Alergóloga e Inmunóloga clínica, Máster en Ciencias y Educación; Miembro de la Mesa Directiva de SLAAI; miembro activo del Colegio Mexicano de Inmunología Clínica y Alergia; Directora de Alergología en la Unidad Médica Zúrich, Ciudad de México.

² Médico Cirujano y Partero, Escuela Superior de Medicina, Instituto Politécnico Nacional; Alergia e inmunología clínica, Hospital Juárez de México.

³ Médico Pediatra, Hospital Juárez de México.

Recibido: 01-08-2023

Aceptado: 29-10-2023

Publicado: 31-12-2023

Correspondencia

María Isabel Rojo Gutiérrez
mi_rojo@yahoo.com

DOI: 10.29262/ram.v70i4.1338

ORCID

María Isabel Rojo Gutiérrez

0000-0003-4562-4477

Diego Ballesteros González

0000-0002-9364-6411

Ana Karen Ortiz Durán

0009-0000-7037-7928

Resumen

La alergia alimentaria es una respuesta inmunitaria a las proteínas de los alimentos. Suele afectar al 8% de los niños y al 2% de los adultos en países occidentales. La alergia alimentaria no mediada por IgE afecta, principalmente, el aparato gastrointestinal. Las alergias alimentarias gastrointestinales se clasifican, por su patogenia subyacente, en: mediadas por IgE, no mediadas por IgE, o mixtas. Los síntomas de pacientes con proctocolitis alérgica inducida por proteínas alimentarias se originan por la inflamación local del colon distal, que causa hematoquecia en neonatos. Puede afectar todo el conducto gastrointestinal y provocar síntomas de emesis intratable, con subsiguientes trastornos metabólicos y choque hipovolémico. El síndrome de enterocolitis inducida por proteínas alimentarias es una alergia no mediada por IgE que suele aparecer en la infancia, con vómito prolongado repetitivo, que inicia entre 1 a 4 horas después de la ingestión de alimentos. La manifestación en adultos suele desencadenarse por el consumo de mariscos. Las enfermedades atópicas afectan del 40-60% de los pacientes con síndrome de enterocolitis inducida por proteínas alimentarias, incluso al 40-50% de quienes padecen enteropatía y proctocolitis inducidas por proteínas alimentarias. Los probióticos (*Lactobacillus GG*) pueden aliviar los síntomas de proctocolitis alérgica inducida por proteínas alimentarias, al alterar la composición de la microbiota intestinal. El trasplante de microbiota fecal (TMF) puede cambiar la microecología intestinal de manera eficiente comparada con los alimentos o probióticos.

Palabras clave: Alergia alimentaria; Alergia alimentaria no mediada por IgE; Proctocolitis alérgica inducida por proteínas alimentarias; Hematoquecia; Probióticos; Microbiota fecal.

Abstract

Food allergy is an immune response to proteins in food. It usually affects 8% of children and 2% of adults in Western countries. Non-IgE-mediated food allergy mainly affects the gastrointestinal tract. Gastrointestinal food allergies are classified, by their underlying pathogenesis, as: IgE-mediated, non-IgE-mediated, or mixed. The symptoms of patients with food protein-induced allergic proctocolitis originate from local inflammation of the distal colon, which causes hematochezia in neonates. It can affect the entire gastrointestinal tract and cause symptoms of intractable emesis, with subsequent metabolic disorders and hypovolemic shock. Food protein-induced enterocolitis syndrome is a non-IgE-mediated allergy that usually appears in childhood, with prolonged repetitive vomiting, starting 1 to 4 hours after ingestion of food. The manifestation in adults is usually triggered by the consumption of shellfish. Atopic diseases affect 40-60% of patients with food protein-induced enterocolitis syndrome, including 40-50% of those with food protein-induced enteropathy and proctocolitis. Probiotics (*Lactobacillus GG*) can alleviate the symptoms of allergic proctocolitis induced by food proteins, by altering the composition of the intestinal microbiota. Fecal microbiota transplantation (FMT) can change intestinal microecology efficiently compared to food or probiotics.

Key words: Food allergy; Non-IgE-mediated food allergy; Allergic proctocolitis induced by food proteins; hematochezia; Probiotics; Fecal microbiota.

La alergia alimentaria es una respuesta inmunitaria a las proteínas de los alimentos. Suele afectar al 8% de los niños y al 2% de los adultos en países occidentales, y su prevalencia parece estar aumentando, al igual que todas las enfermedades alérgicas.¹

Las alergias alimentarias no mediadas por IgE afectan principalmente el aparato gastrointestinal.² La genética predispone a la alergia alimentaria, pero no pueden explicar el aumento de la prevalencia, por lo que el microbioma se relaciona cada vez más.³

Las alergias alimentarias gastrointestinales se clasifican por su patogenia subyacente: mediadas por IgE, no mediadas por IgE, o mixtas.⁴ **Figuras 1 y 2**

Los síntomas de pacientes con proctocolitis alérgica inducida por proteínas alimentarias se originan por la inflamación localizada del colon distal, que causa hematoquecia en neonatos. La enteropatía inducida por proteínas alimentarias afecta predominantemente el intestino delgado, lo que resulta en manifestaciones digestivas bajas, como síntomas de malabsorción, potencialmente acompañados de retraso en el crecimiento. La proctocolitis alérgica inducida por proteínas alimentarias puede afectar todo el conducto gastrointestinal, causando síntomas de emesis intratable, que pueden ser lo suficientemente graves como para causar trastornos metabólicos y choque hipovolémico.⁵

Síndrome de enterocolitis inducida por proteínas alimentarias (FPIES)

El síndrome de enterocolitis inducida por proteínas alimentarias es una alergia no mediada por IgE, que suele aparecer en la infancia, con manifestaciones de vómito prolongado repetitivo, que inicia entre de 1 a 4 horas después de la ingestión de alimentos. Los vómitos suelen acompañarse de letargo y palidez, seguidos de diarrea.⁶ Se reporta una incidencia acumulada de 0.3 a 0.7% en la infancia. Los factores desencadenantes son CM, soya y granos. En Estados Unidos la soya es el principal desencadenante (25-50% de los casos).⁷ En España e Italia es frecuente que se desencadene por pescado.⁸ La edad de manifestación es de 4.5 a 12.1 meses. La manifestación en adultos suele desencadenarse por el consumo de mariscos y es posible encontrar múltiples desencadenantes en todas las edades.²

Las enfermedades atópicas afectan al 40-60% de los pacientes con síndrome de enterocolitis inducida por proteínas alimentarias, incluso al 40-50% de quienes padecen enteropatía inducida por proteínas alimentarias y proctocolitis inducida por proteínas alimentarias. El antecedente familiar de atopia se encuentra en el 60% de los casos y en el 80% en los familiares de primer grado en pacientes con proctocolitis y síndrome de enterocolitis inducidas por proteínas, respectiva-

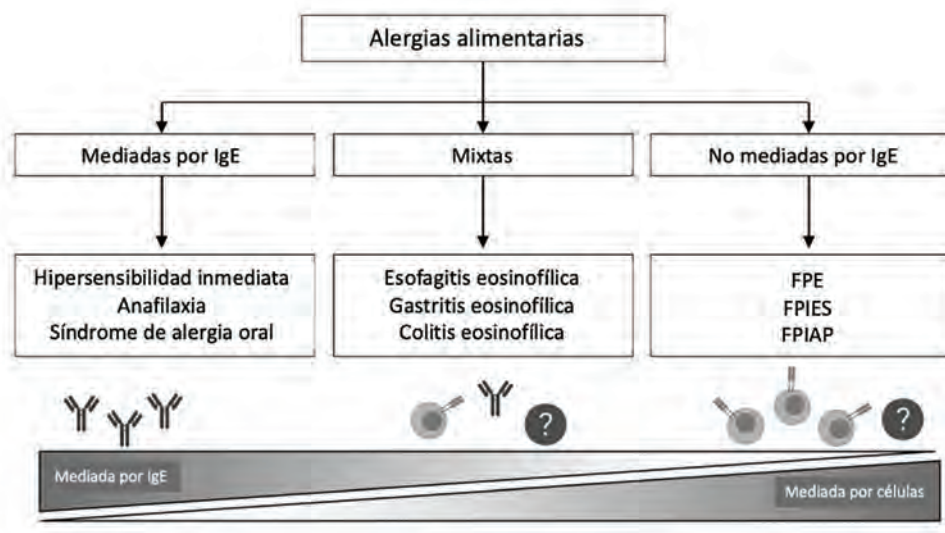


Figura 1. Clasificación de alergias alimentarias (adaptado de Referencia)⁵

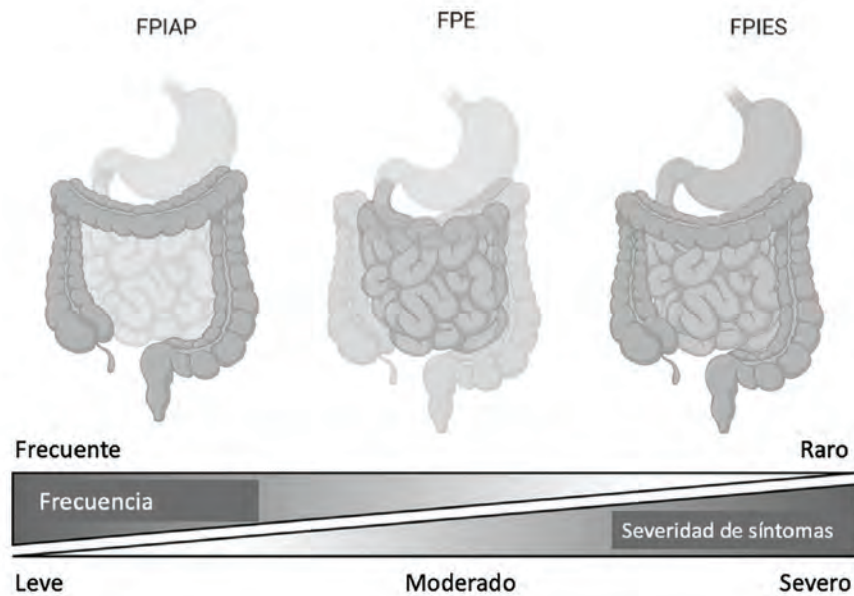


Figura 2. Órganos gastrointestinales afectados en pacientes con alergia alimentaria no mediada por IgE (adaptado la Referencia)⁵

mente.⁹ En pacientes con proctocolitis también puede coexistir alergia alimentaria mediada por IgE al momento de la manifestación o durante el seguimiento, como se reportó en el 2 al 12% de los pacientes.⁶ Por su parte, en pacientes con síndrome de Down se relaciona con alteraciones en la producción de TNF- α e IL-10.¹⁰

La fisiopatogenia del síndrome de enterocolitis inducida por proteínas alimentarias (FPIES) es poco conocida, al parecer, resulta de la combinación de procesos de inmunidad innatos y adaptativos que implican la participación de células T específicas de antígeno y citocinas, lo que provoca inflamación en el colon e íleon.¹¹ La inflamación se asocia con aumento de la permeabilidad intestinal, mayor expresión de TNF- α y disminución de los receptores de TGF- β 1 en el epitelio intestinal.¹² La IL-2, IL-5 e IL-8 aumentan durante las pruebas de desafío oral positivas para FPIES.¹³

La activación de la respuesta inmunitaria innata se ha implicado en la patogenia del FPIES. Goswami y sus colaboradores demostraron la activación dominante de monocitos, neutrófilos, eosinófilos y células NK después de las pruebas de desafío positivas con alimentos.¹⁴

Otros factores descritos durante las pruebas de reto alimentarias son la metaloproteinasas de matriz 9, IL-B

y STAT3, TNF-alfa, oncostatina M, factor inhibidor de la leucemia, IL-10 e IL-6.²

Se han encontrado respuestas Th2 similares a las que ocurren en pacientes con alergia mediada por IgE y en quienes padecen síndrome de enterocolitis inducida por proteínas alimentarias.¹⁵ Un estudio demostró la activación de Th2 con la expresión de IL-4 durante una prueba de provocación positiva con arroz.¹⁶ Al igual que en pacientes con alergia mediada por IgE, también se encontró que las citocinas Th2, IL-3, IL-5 e IL-13 se produjeron significativamente *in vitro* por células mononucleares de sangre periférica estimuladas con proteínas de la leche de pacientes con alergias alimentarias gastrointestinales no mediadas por IgE. No se encontró que las citoquinas IgE, Th1, IFN- γ e IL-17 se expresaran significativamente en estas mismas poblaciones.¹⁵ Adel- Patient y su grupo de trabajo identificaron la expresión muy débil de Th2 y citoquinas Th17 después de la estimulación de células mononucleares de sangre periférica con proteína de leche de vaca en sujetos con FPIES.¹⁷

Algunas pruebas de reto con alimentos, efectuadas en pacientes sintomáticos, mostraron elevación significativa de la concentración de citocinas y quimiocinas, de la familia IL-17 (IL-17A, IL-22, IL-17C, CCL20), acti-

vación de células T (IL-2) y marcadores inflamatorios innatos (IL-8, Oncostatina M, LIF, TNF α , IL-10, IL-6). El marcador de daño de la mucosa REG1A también aumentó significativamente. Estos biomarcadores no aumentaron en pruebas de desafío en pacientes asintomáticos ni con alergia mediada por IgE; la citometría también mostró activación de poblaciones de células T $\gamma\delta$ y CD3+CD4-CD8-CD161+.¹⁸ Se ha propuesto que la colonización de la microbiota intestinal, modificada por el tipo de nacimiento y prácticas de alimentación, puede provocar el síndrome de enterocolitis inducida por proteínas alimentarias.¹⁹

Boyer y sus colaboradores informaron el síndrome de enterocolitis inducida por proteínas alimentarias con cantidades sustanciales (> 4%) de gamma-proteobacteria (principalmente *Escherichia*, *Shigella* y *Balneatrix*) y *Porphyromonadaceae* (principalmente *Parabacteroides*), y más neonatos libres de alergias tenían cantidades sustanciales de *Prevotella*.^{19,20} Otras teorías indican la participación del sistema nervioso autónomo y sugieren que puede estar implicado en el

síndrome de enterocolitis inducida por proteínas alimentarias.²¹⁻²³

La historia clínica cuidadosa es importante para establecer el diagnóstico de síndrome de enterocolitis inducida por proteínas alimentarias.²⁴ Si no es claro, se debe recurrir a las pruebas de reto oral para confirmar el diagnóstico, porque representa el método de referencia. No existe un laboratorio u otro método diagnóstico específico.²⁵ Los criterios diagnósticos se muestran en los **Cuadros 1 y 2**.

Las pruebas de reto en pacientes con síndrome de enterocolitis inducida por proteínas alimentarias deben realizarse con precaución, porque se ha descrito que el 50% de los resultados positivos pueden requerir tratamiento por vía intravenosa. No se recomienda efectuarlas en casa, porque existe riesgo potencial de reacciones graves.²⁶

El Consenso Internacional para el Diagnóstico y Tratamiento de síndrome de enterocolitis inducida por

Cuadro 1. Criterios diagnósticos de FPIES

FPIES agudo	
Criterio mayor	Criterios menores
Vómito entre 1 a 4 horas después de la ingestión del alimento sospechoso y ausencia de síntomas alérgicos cutáneos o respiratorios clásicos mediados por IgE	<ol style="list-style-type: none"> 1. Un segundo (o más) episodio después de comer el mismo alimento sospechoso 2. Episodio de vómitos repetitivos, 1-4 horas después de comer un alimento diferente 3. Letargo extremo con sospecha de reacción 4. Palidez marcada con cualquier sospecha de reacción 5. Necesidad de visita al servicio de urgencias ante cualquier sospecha de reacción 6. Necesidad de soporte de líquidos intravenosos ante cualquier sospecha de reacción 7. Diarrea en 24 horas (generalmente 5-10 horas) 8. Hipotensión 9. Hipotermia
El diagnóstico de FPIES requiere que un paciente cumpla con el criterio mayor y ≥ 3 criterios menores. Si solo ha ocurrido un episodio, se debe considerar seriamente una OFC para confirmar el diagnóstico, especialmente porque la gastroenteritis viral es muy común en este grupo de edad. Además, aunque no es un criterio para el diagnóstico, es importante reconocer que las reacciones agudas del FPIES por lo general se resolverán por completo en cuestión de horas en comparación con el curso habitual de varios días de la gastroenteritis. El paciente debe estar asintomático y con crecimiento normal cuando el alimento causante se elimina de la dieta.	
FPIES crónico	
Manifestación grave: cuando el alimento causante se ingiere de forma regular (p. ej., fórmula infantil); aparecen vómitos y diarrea intermitentes pero progresivos (en ocasiones con sangre), a veces con deshidratación y acidosis metabólica	El criterio más importante para el diagnóstico de FPIES crónico es la resolución de los síntomas de los días posteriores a la eliminación de los alimentos causantes y la recurrencia aguda de los síntomas cuando se reintroduce el alimento, aparición de vómitos en 1-4 horas, diarrea en 24 horas (generalmente 5-10 horas). Sin desafío confirmatorio, el diagnóstico de FPIES crónico sigue siendo presuntivo
Manifestación leve: las dosis más bajas del alimento problemático (p. ej., alimentos sólidos o alérgenos alimentarios en la leche materna) provocan vómitos y diarreas intermitentes, por lo general con poco aumento de peso pero sin deshidratación ni acidosis metabólica	

Cuadro 2. Criterios diagnósticos para reto oral a alimentos en FPIES. Adaptado de referencia⁶

Vómitos entre 1 a 4 horas después de la ingestión de alimento sospechosos y la ausencia de los clásicos síntomas alérgicos cutáneos o respiratorios mediados por IgE	<ol style="list-style-type: none"> 1. letargo 2. Palidez 3. Diarrea 5-10 horas después de la ingestión de alimentos 4. Hipotensión 5. Hipotermia 6. Aumento del recuento de neutrófilos de ≥ 1500 neutrófilos por encima del recuento inicial
--	---

El reto se considerará si el criterio mayor cumple con ≥ 2 criterios menores. Sin embargo, sugeriríamos 2 advertencias importantes para estos criterios: (1) con prescripción urgente de ondansetrón, muchos de los criterios menores, como vómitos repetitivos, palidez y letargo, pueden evitarse, y (2) no todos los hospitales pueden realizar recuentos de neutrófilos de manera oportuna. Por lo tanto, el médico tratante puede decidir que una prueba se considere diagnóstica en algunos casos, incluso si solo se cumple el criterio principal.

Cuadro 3. Características de FPIES agudo y crónico. Adaptado de referencia²

Edad de inicio	2-7 meses	2-7 meses
Síntomas	Sigue a la ingestión intermitente de alimentos e incluye emesis (dentro de 1 a 4 horas), diarrea (dentro de 24 horas), letargo y palidez	Sigue a la ingestión diaria de alimentos e incluye emesis (dentro de 1 a 4 horas), diarrea (dentro de 24 horas, generalmente de 5 a 10 horas, y puede ser crónica), falla de crecimiento
Manifestaciones clínicas	Vómitos, palidez, letargo sin síntomas cutáneos o respiratorios. También puede incluir diarrea acuosa o sanguinolenta, hipotensión, distensión abdominal, hipotermia	Vómitos y diarrea intermitente pero progresivos, deshidratación, acidosis metabólica poco aumento de peso
Hallazgos de laboratorio	Leucocitosis, neutrofilia, trombocitosis, acidosis metabólica, metahemoglobinemia	Leucocitosis, neutrofilia, trombocitosis, acidosis metabólica, metahemoglobinemia
Resolución de síntomas	Resuelve dentro de las 24 horas posteriores a la eliminación de alimentos	Se resuelve dentro de los 3 a 10 días posteriores a la eliminación de alimentos y al cambio a una fórmula hipoalérgica
Edad de resolución	Soya: 12 meses (rango 6 meses a > 22 años) Granos: 35 meses Leche: 3 años Otros sólidos: 42 meses	

proteínas alimentarias recomienda administrar el alimento a una dosis de 0.06 a 0.6 g (generalmente 0.3 g) de la proteína del alimento por kilogramo de peso, en 3 dosis iguales durante 30 minutos y no exceder un total de 3 g de proteína o 10 g de alimento total (100 mL de líquido) para la alimentación inicial (que tiene como objetivo aproximarse al tamaño de una porción) y observar al paciente durante 4 a 6 horas.⁶ **Cuadro 3**

Es importante el tratamiento individual de pacientes con síndrome de enterocolitis inducida por proteínas alimentarias, según la gravedad de los síntomas, y revisar las estrategias de tratamiento con los cuidadores de cada sujeto.⁶

El síndrome de enterocolitis inducida por proteínas alimentarias agudo puede provocar rápidamente choque hipovolémico. La prioridad en el tratamiento en casos graves es la estabilidad hemodinámica a través de la

reanimación con líquidos isotónicos (bolos de 10-20 mL/kg de solución salina normal) repetidos según sea necesario, y solución salina con dextrosa en infusión intravenosa continua de mantenimiento.²⁷

La dosis única de metilprednisolona por vía intravenosa (1 mg/kg; máximo 60-80 mg) puede disminuir la inflamación mediada por células, aunque ningún estudio respalda esta recomendación.²⁶

En caso de reacciones graves puede aplicarse oxígeno suplementario.²⁸ Ondansetrón es un antagonista selectivo de los receptores de serotonina que funciona en los nervios centrales y periféricos para aliviar las náuseas y el vómito, incluso en pacientes con FPIES. Se requieren estudios adicionales para examinar las posibles contribuciones neuroendocrinas a la fisiopatología del síndrome de enterocolitis inducida por proteínas alimentarias.²³ **Cuadros 4 y 5**

Cuadro 4. Tratamiento de pacientes con FPIES agudo y crónico. Adaptado de referencia²

FPIES	Leve	Moderado-severo
Síntomas	1-2 vómitos Sin letargia o letargia leve	3 o más episodios Letargia moderada-severa
Tratamiento	Hidratación oral (lactancia o líquidos claros)	Llamar a emergencias

Cuadro 5. Tratamiento de pacientes con FPIES en hospital. Adaptado de referencia⁶

Leve	Moderado	Severo
1-2 vómitos Sin letargia	> 3 vómitos y letargia leve	< 3 vómitos con letargia, hipotonía o cianosis
Tratamiento		
<ol style="list-style-type: none"> 1. Intente la rehidratación oral (p. ej., amamantamiento o líquidos claros) 2. Si tiene 6 meses o más: considere ondansetrón intramuscular, 0.15 mg/kg/dosis; máximo, 16 mg/dosis 3. Supervisar la resolución aproximadamente 4-6 horas desde el inicio de una reacción 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Si la edad es mayor de 6 meses: administrar ondansetrón intramuscular 0.15 mg/kg/dosis; máximo 16 mg/dosis 2. Considere colocar con una vía intravenosa periférica para un bolo de solución salina normal de 20 ml/kg, repita según sea necesario 3. Transferir al paciente al servicio de urgencias o a la unidad de cuidados intensivos en caso de hipotensión persistente o grave, choque, letargo extremo o dificultad respiratoria 4. Controle los signos vitales 5. Supervisar la resolución al menos 4-6 horas desde el inicio de una reacción 6. Dar de alta a casa si el paciente puede tolerar líquidos claros 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Coloque una vía intravenosa periférica y administre un bolo de solución salina, 20 ml/kg rápidamente; repetir según sea necesario para corregir la hipotensión 2. Si tiene 6 meses o más; administre ondansetrón, intravenoso, 0.15 mg/kg/dosis; máximo, 16 mg/dosis 3. Si la colocación de la vía intravenosa retrasa debido a la dificultad de acceso y la edad es mayor a 6 meses, administre ondansetrón por vía intramuscular, 0.15 mg/kg/dosis; máximo 16 mg/dosis 4. Considerar la administración de metilprednisolona intravenosa, 1 mg/kg; máximo 60-80 mg/dosis 5. Supervisar y corregir anomalías electrónicas y ácido base 6. Corregir la meahemoglobinemia, si está presente 7. Vigilar los signos vitales 8. Alta después de 4 a 6 horas desde el inicio de una reacción cuando el paciente vuelve a la línea de base y tolera los líquidos orales 9. Transferir al paciente al departamento de urgencias o a la unidad de cuidados intensivos para tratamiento en caso de hipotensión persistente o severa, choque, letargo extremo, dificultad respiratoria

El tratamiento a largo plazo implica la eliminación de los alimentos desencadenantes, tratamiento en caso de reexposiciones y monitoreo para el control del síndrome de enterocolitis inducida por proteínas alimentarias. La consulta nutricional es útil en cualquier paciente.⁶

Por lo general, no es necesario restringir la dieta materna para eliminar los alérgenos del neonato, a menos que haya signos y síntomas de alguna reacción.²¹ Los neonatos con síndrome de enterocolitis inducida por proteínas alimentarias crónico generalmente regresan

a su estado de salud habitual dentro de los 3 a 10 días posteriores al cambio a una fórmula hipoalérgica.²⁷ Los alimentos que desencadenaron reacciones previas generalmente deben reintroducirse con la supervisión de un médico durante una prueba de reto o alimentación supervisada. El momento de dicha reintroducción es variable. Entre el 45-95% de las reacciones al reto se trataron con fluidos intravenosos, esteroides o ambos.²⁹ Los neonatos con síndrome de enterocolitis inducida por proteínas alimentarias provocada por el consumo de leche o soya pueden tener mayor riesgo de síndrome de enterocolitis inducida por proteínas



alimentarias comparados con otros alimentos (**Cuadro 6**). En estos casos se recomienda usar fórmula hipoalérgica. No se sugiere iniciar la alimentación complementaria después de los 6 meses de edad.⁶

Enteropatía inducida por proteínas alimentarias (FPE)

También conocida como enteropatía alérgica, es una alergia alimentaria no mediada por IgE que afecta al intestino delgado, aparece durante la infancia con diarrea crónica, vómito y retraso en el desarrollo. Es un síndrome raro, por lo que su prevalencia es desconocida.³⁰ La prevalencia de FPE en la leche de vaca, en niños mayores es del 2.2%.³¹

Las características distintivas de las biopsias en pacientes con enteropatía inducida por proteínas alimentarias incluyen: daño específico en las vellosidades de la mucosa del intestino delgado, a diferencia de otras alergias gastrointestinales no mediadas por IgE. Los hallazgos histológicos específicos sugieren: atrofia de las vellosidades, hiperplasia linfonodular del duodeno y colon, aumento de linfocitos intraepiteliales y marcada infiltración y degranulación de eosinófilos en la mucosa.³²

Las etiologías celulares sugeridas para el daño estructural inducido por la inflamación incluyen la coexistencia de linfocitos T en el tejido duodenal, que expresan citocinas Th2 luego de la estimulación con leche. En pacientes con enteropatía inducida por proteínas alimentarias se observa elevada producción de células T CD8+ intraepiteliales intestinales, que son específicas de los alérgenos alimentarios, como sucede en la enfermedad celíaca y, por lo tanto, es probable que

también contribuya a la malabsorción. También se ha identificado la expresión de citocinas IFN- γ e IL-4 en muestras de biopsia yeyunal.³³

Los desencadenantes más comunes son la leche de vaca y la soya, seguidos del arroz, huevo, carne de aves, pescados y mariscos.³⁴

En cuanto a la microbiota, solo un filo bacteriano (*Bacteroidetes*) se enriqueció significativamente en pacientes con enteropatía inducida por proteínas alimentarias por leche de vaca. Sin embargo, a nivel de género, *Bacteroides*, *Alistipes*, y *Firmicutes* aumentaron significativamente en comparación con controles sanos.³

Los síntomas aparecen dentro de las semanas posteriores a la introducción de la fórmula con leche de vaca, entre los 2 a 9 meses de vida.³⁵

Las manifestaciones clínicas, el control de los síntomas luego de varias semanas y la eliminación del agente desencadenante son decisivos para establecer el diagnóstico de enteropatía inducida por proteínas alimentarias. Las pruebas cutáneas y la determinación de anticuerpos IgE para el alimento culpable no son útiles. El diagnóstico definitivo requiere la obtención de una biopsia y pruebas de laboratorio, con resultado de hipoalbuminemia y posible anemia.³⁶

Proctocolitis alérgica inducida por proteínas alimentarias (FPIAP)

Es una alergia alimentaria limitada del recto y el colon no mediada por IgE, además de un trastorno hemorrágico rectal infantil común; suele identificarse en niños menores de 1 año y sus características clínicas repre-

Cuadro 6. Tratamiento de pacientes con FPIES en hospital. Adaptado de referencia⁶

Proteína	Coalergia	Recurrencia
Leche de vaca	Soya	30-40%
	Alimentos	< 16%
Soya	Leche de vaca	30-40%
	Alimentos	< 16%
Alimentos sólidos	Otros alimentos sólidos	<44%
	Leche de vaca o soya	<25%
Legumbres	Soya	<80%
Granos	Otros granos	<50%
Aves de corral	Otras aves	<40%

sentativas son hematoquecia y diarrea.³⁷ Por lo general inicia en los primeros 6 meses de vida, acompañado de heces sanguinolentas que contienen moco; no existe falla del crecimiento, lo que supone una diferencia clave de otras alergias alimentarias no mediadas por IgE. La anemia secundaria a la pérdida de sangre en las heces es poco frecuente, pero cuando ocurre se prescriben suplementos con hierro.³⁸ La prevalencia estimada en lactantes con sangrado rectal oscila entre el 18 y 64%, y la incidencia acumulada es del 17%. Los factores de riesgo para FPIAP incluyen atopia.³⁹

La proctocolitis alérgica inducida por proteínas alimentarias se limita al colon sigmoide y al recto y, al igual que otras alergias alimentarias no mediadas por IgE es poco conocida. Como sucede en pacientes con síndrome de enterocolitis inducida por proteínas alimentarias, existe sobreexpresión de TNF- α , mientras que la actividad del receptor TGF- β 1 y la expresión del ligando TGF- β disminuyen en los tejidos y en las células mononucleares de sangre periférica estimuladas con alérgenos en sujetos con FPIAP.⁴⁰

Cuadro 7. Comparación entre alergias alimentarias no mediadas por IgE. Adaptado de referencia²

Enfermedad	FPIES	FPIAP	FEP
Características clínicas	Agudos: vómitos prolongados y repetitivos, diarrea acuosa, palidez, letargo, shock hipovolémico Crónico: vómitos intermitentes pero progresivos, diarrea acuosa, pérdida de peso, retraso en el desarrollo, letargo, deshidratación, trastornos metabólicos	Heces con sangre y mucosidad, comportamiento cólico, aumento de las deposiciones, anemia en casos graves	Diarrea prolongada, no sanguinolenta en los primeros meses de vida, retraso del crecimiento, vómitos, eczema, infecciones respiratorias
Endoscopia	Colitis, friabilidad de la mucosa y pérdida del patrón vascular	Eritema focal con hiperplasia nodular linfoide	Hiperplasia linfonodular del duodeno y colon, atrofia de las vellosidades
Hallazgos histológicos	Eosinófilos en la lámina propia, infiltración eosinofílica focal del epitelio en biopsia de muosa rectal; colitis con absesos en las criptas, depleción de moco en las glándulas rectales y leucocitos polimorfonucleares dentro de las vellosidades y embotamiento	Infiltración eosinofílica y degranulación de colon rectosigmoide muy cerca de los nódulos linfoides	Daño a la arquitectura de las vellosidades del intestino: atrofia de las vellosidades, hiperplasia linfonodular del duodeno y colon, aumento de linfocitos intraepiteliales (> 25/100 células epiteliales) y marcada la infiltración y degranulación de eosinófilos en la mucosa; aumento de las células T CD8+ intraepiteliales intestinales que son específicas a los alérgenos alimentarios
Mediadores de inflamación	IL-1B, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-9, IL-10, IL-13, citocinas de la familia IL-17, (IL-17A, IL-22,IL-17C Y CCL20), oncostatina M, factor inhibidor de la leucemia, TNF- α y REG1A la evidencia sugiere una amplia activación de células inmunitarias innatas y un mecanismo de linfocitos T (NO TH2)	Aumento de TNF- α ; disminución de la actividad del receptor de TGF- β . La evidencia sugiere una respuesta predominante mediada por eosinófilos	Se han identificado citocinas IFN- γ e IL-4 en especímenes de biopsia de yeyuno. La evidencia sugiere mecanismo predominantes de linfocitos T (células afectoras TH2 y CD8)
Diagnóstico	Clínico	Clínico	Clínico, requiere biopsia
Tratamiento	Eliminación de alimentos desencadenantes, atención de apoyo con rehidratación de líquidos (PO o IV), considerar esteroides y ondansetrón para casos graves, orientación para a instrucción de alimentos adicionales	Dieta de eliminación materna en lactantes amantados, prueba de fórmula extensamente hidrolizada o de base de aminoácidos en lactantes amamantados o alimentos con fórmula	Evitar alimentos desencadenantes, apoyo dietéticos
Pronóstico	Resuelve entre 1-5 años de edad	Resuelve a los 12 meses de edad	Resuelve a los 24-36 meses de edad



El papel de la expresión anormal de TNF- α y TGF- β es debilitar la barrera epitelial de la mucosa intestinal y promover los cambios de fluidos que resultan en diarrea y hematoquecia.²⁸

El diagnóstico es clínico. Existe hiperplasia nodular linfocítica e infiltración eosinofílica en las biopsias.⁴¹

No se han reconocido biomarcadores para el diagnóstico de proctocolitis alérgica inducida por proteínas alimentarias. Los estudios de microbiota intestinal e IgA secretora han reportado la identificación de *Bacteroides fragilis*.⁴² Al parecer, la proctocolitis alérgica inducida por proteínas alimentarias se resuelve rápidamente, incluso sin ninguna dieta.^{25,43}

Se recomienda una dieta de eliminación. Si la hematoquecia cesa, puede requerirse una prueba específica de IgE o SPT para el alimento sospechoso.

Los probióticos (*Lactobacillus GG*) pueden aliviar los síntomas de proctocolitis alérgica inducida por proteínas alimentarias, al alterar la composición de la microbiota intestinal.⁴⁴

El trasplante de microbiota fecal (TMF) puede cambiar la microecología intestinal de manera eficiente comparada con los alimentos o probióticos.⁴⁵ (**Cuadro 7**)

CONCLUSIÓN

Las alergias alimentarias no mediadas por IgE suelen afectar el aparato gastrointestinal. La genética predispone, pero el microbioma es importante. Aparecen entre los 4 y 12 meses de edad; pero se han informado algunos casos que inician en la etapa adulta. Los mecanismos son complejos pero hay comorbilidades atópicas entre el 40-60% de los casos.

El tratamiento depende de las manifestaciones clínicas, además de la prescripción de antiinflamatorios locales, probióticos y trasplante de materia fecal, este último propuesto como una posible terapéutica.

REFERENCIAS

- Cianferoni A. Non-IgE Mediated Food Allergy. *Curr Pediatr Rev* 2020; 16 (2): 95-105. doi: 10.2174/1573396315666191031103714.
- Zhang S, Sicherer S, Berin MC, Agyemang A. Pathophysiology of Non-IgE-Mediated Food Allergy. *Immunotargets Ther* 2021; 29 (10): 431-446. doi: 10.2147/ITT.S284821.
- Mennini M, Fierro V, Di Nardo G, Pecora V, et al. Microbiota in non-IgE-mediated food allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2020; 20 (3): 323-328.
- Tordesillas L, Berin MC, Sampson HA. Immunology of Food Allergy. *Immunity* 2017; 47 (1): 32-50. doi: 10.1016/j.immuni.2017.07.004.
- 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.
- Nowak-Węgrzyn A, Chehade M, Groetch ME, Spergel JM, 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 (4): 1111-1126. doi: 10.1016/j.jaci.2016.12.966. Epub 2017 Feb 4.
- Hwang JB, Sohn SM, Kim AS. Prospective follow-up oral food challenge in food protein-induced enterocolitis syndrome. *Arch Dis Child* 2009; 94: 425-428.
- Sopo SM, Giorgio V, Iacono ID, Novembre E, et al. A multi-center retrospective study of 66 Italian children with food protein-induced enterocolitis syndrome: different management for different phenotypes. *Clin Exp Allergy* 2012; 42: 1257-65. doi: 10.1111/j.1365-2222.2012.04027.x.
- Mehr S, Frith K, Barnes EH, Campbell DE, et al. Food protein-induced enterocolitis syndrome in Australia: A population-based study, 2012-2014. *J. Allergy Clin Immunol* 2017; 140: 1323-1330.
- Rostami MN, Douraghi M, Mohammadi AM, Nikmanesh B. Altered serum pro-inflammatory cytokines in children with Down's syndrome. *Eur Cytokine Netw* 2012; 23: 64-67. doi: 10.1684/ecn.2012.0307.
- Tan JA, Smith WB. Non-IgE-mediated gastrointestinal food hypersensitivity syndrome in adults. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014; 2 (3): 355-7.
- Kimura M, Ito Y, Shimomura M, Morishita H, et al. Cytokine profile after oral food challenge in infants with food protein-induced enterocolitis syndrome. *Allergol Int.* 2017; 66(3): 452-457. doi: 10.1016/j.alit.2016.12.001.
- Caubet JC, Szajewska H, Shamir R, Nowak-Węgrzyn A. Non-IgE-mediated gastrointestinal food allergies in children. *Pediatr Allergy Immunol.* 2017; 28(1): 6-17.
- Goswami R, Blazquez AB, Kosoy R, Rahman A, et al. Systemic innate immune activation in food protein-induced enterocolitis syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 139 (6): 1885-1896.
- Morita H, Nomura I, Orihara K, Yoshida K, et al. Antigen specific T-cell responses in patients with non-IgE-mediated gastrointes-



- tinal food allergy are predominantly skewed to T(H)2. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 131: 590-592.
16. Mori F, Barni S, Cianferoni A, Pucci N, et al. Cytokine expression in CD3+ cells in an infant with food protein-induced enterocolitis syndrome (FPIES): case report. *Clin Dev Immunol*. 2009; 2009: 679381. doi: 10.1155/2009/679381.
 17. Adel-Patient K, Lezmi G, Castelli FA, et al. Deep analysis of immune response and metabolic signature in children with food protein induced enterocolitis to cow's milk. *Clin Transl Allergy* 2008; 8 (38). doi: 10.1186/s13601-018-0224-9. eCollection 2018.
 18. Berin MC, Lozano-Ojalvo D, Agashe C, Baker MG, et al. Acute FPIES reactions are associated with an IL-17 inflammatory signature. *J Allergy Clin Immunol* 2021; 148 (3): 895-901.
 19. Katz Y, Goldberg MR, Rajuan N, Cohen A, et al. The prevalence and natural course of food protein-induced enterocolitis syndrome to cow's milk: a large-scale, prospective population-based study. *J Allergy Clin Immunol*. 2011; 127: 647-653.e1-3. doi: 10.1016/j.jaci.2010.12.1105.
 20. Boyer J, Scuderi V, Keene NH. Comparison of the gut microbiome between food protein-induced enterocolitis syndrome (FPIES) infants and allergy-free infants. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2017; 119: e3.
 21. Baker MG, Berin MC, Sicherer S. Update on Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome (FPIES). *Curr Allergy Asthma Rep* 2022; 22 (10): 113-122.
 22. Hofmann NV, Ahmed A, Fortunato JE. Food protein-induced enterocolitis syndrome: dynamic relationship among gastrointestinal symptoms, immune response, and the autonomic nervous system. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2021; 126 (5): 498-505.
 23. Ono HK, et al. Histamine release from intestinal mast cells induced by staphylococcal enterotoxin A (SEA) evokes vomiting reflex in common marmoset. *PLoS Pathog* 2019; 15 (5): e1007803.
 24. Jarvinen K, Nowak-Wegrzyn A. Food protein-induced enterocolitis syndrome: current management strategies. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2013; 1 (4): 317-22. doi: 10.1016/j.jaip.2013.04.004.
 25. Miceli Sopo S, Gelsomino M, Rivep S, Del Vescovo E. Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome: Proposals for New Definitions. *Medicina* 2019; 55 (6): 216.
 26. Sicherer SH. Food protein-induced enterocolitis syndrome: case presentations and management lessons. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 149-56.
 27. Burks AW, Tang M, Sicherer S, Muraro A, et al. ICON: food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2012; 129: 906-20.
 28. Miceli Sopo S, Greco M, Monaco S, Tripodi S, Calvani M. Food protein-induced enterocolitis syndrome, from practice to theory. *Exp Rev Clin Immunol*. 2013; 9: 707-15. doi: 10.3390/medicina55060216.
 29. Gonzalez-Delgado P, Ruano-Zaragoza M, Gutierrez A, Lopez F, et al. Chronic adult food protein-induced enterocolitis syndrome. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2020; 125 (6): 716-7. doi: 10.1016/j.anai.2020.08.009.
 30. Kuitunen P, Visakorpi JK, Savilahz E, Pelkonen P. Malabsorption syndrome with cow's milk intolerance. Clinical findings and course in 54 cases. *Arch Dis Child* 1975; 50 (5): 351-356.
 31. Barni S, Giovannini M, Mori F. Epidemiology of non-IgE-mediated food allergies: what can we learn from that? *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2021; 21(2): 188-194.
 32. Beyer K, Castro R, Birnbaum A, Benkov K, et al. Human milk specific mucosal lymphocytes of the gastrointestinal tract display a TH2 cytokine profile. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109(4): 707-713.
 33. Kokkonen J, Haapalahz M, Laurila K, Karbunen TJ, et al. Cow's milk protein sensitive enteropathy at school age. *J Pediatr* 2001; 139 (6): 797-803.
 34. Savilahti JE. Food-induced malabsorption. *J Pediatr Gastroenterol Nutr Pediatr Gastroenterol* 2000; 30: S61-S66. doi: 10.1097/00005176-200001001-00010.
 35. Meyer R, Lozinsky AC, Fleischer DM, Vieira MC, et al. Diagnosis and management of Non-IgE gastrointestinal allergies in breastfed infants – an EAACI position paper. *Allergy*. 2020; 75: 14-32. doi: 10.1111/all.13947.
 36. American College of Allergy, Asthma, and Immunology. Food allergy: a practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2006; 96 (Suppl 2): S1-S68.
 37. Martin VM, Virkud YV, Phadke NA, et al. Increased IgE-mediated food allergy with food protein-induced allergic proctocolitis. *Pediatrics* 2020; 146 (3).
 38. Connors L, O'Keefe A, Rosenfield L, Kim H. Non-IgE-mediated food hypersensitivity. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2018;14 (Suppl 2): 56. doi: 10.1186/s13223-018-0285-2.
 39. Martin VM, Virkud YV, Seay H, et al. Prospective assessment of pediatrician-diagnosed food protein-induced allergic proctocolitis by gross or occult blood. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020; 8 (5): 1692-1699.e1.
 40. Ozen A, Gulcan EM, Ercan Saricoban H, Ozkan F, et al. Food protein-induced non-immunoglobulin E-mediated allergic colitis in infants and older children: what cytokines are involved? *Int Arch Allergy Immunol* 2015; 168 (1): 61-68.

41. Erdem SB, Nacaroglu HT, Karaman S, et al. Tolerance development in food protein induced allergic proctocolitis: single center experience. *Allergol Immunopathol* 2017; 45: 212-219.
42. Kumagai H, Maisawa S, Tanaka M, et al. Intestinal microbiota and secretory immunoglobulin A in feces of exclusively breast-fed infants with blood-streaked stools. *Microbiol Immunol* 2012; 56: 657-663.
43. Mennini A, Fiocchi AG, Cafarop A, Montesano M, et al. Food protein-induced allergic proctocolitis in infants: Literature review and proposal of a management protocol. *World Allergy Organ J* 2020; 13: 100-471. doi: 10.1016/j.waojou.2020.100471.
44. Baldassarre ME, Laforgia N, Fanelli M, et al. Lactobacillus GG improves recovery in infants with blood in the stools and presumptive allergic colitis compared with extensively hydrolyzed formula alone. *J Pediatr* 2010; 156: 397-401.
45. Liu SX, Li YH, Dai WK, et al. Fecal microbiota transplantation induces remission of infantile allergic colitis through gut microbiota re-establishment. *World J Gastroenterol* 2017; 23: 8570-8581.

Tratamiento en pacientes con alergia alimentaria

Treatment for living with food allergy

Rosa Elena Huerta-Hernández,¹ José Antonio Ortega-Martell²

¹Pediatra, Alergóloga e Inmunóloga clínica; Clínica de Alergia Pediátrica, Hidalgo, Pachuca.

²Pediatra, Alergólogo e Inmunólogo clínico; Profesor de Inmunología, Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, Pachuca.

Recibido: 01-08-2023

Aceptado: 29-10-2023

Publicado: 31-12-2023

DOI: 10.29262/ram.v70i4.1313

Correspondencia

Rosa Elena Huerta Hernández
todoasma@gmail.com

ORCID

Rosa Elena Huerta Hernández

0000-0003-3113-8013

José Antonio Ortega Martell

0000-0003-0828-950X

Resumen

El tratamiento de la alergia alimentaria implica la completa eliminación del alimento alergénico de la dieta, lectura minuciosa de etiquetas y conciencia sobre ingredientes. La educación familiar es crucial, comprendiendo los nombres alternativos del alérgeno. Se debe contar con un plan de acción de urgencia proporcionado por el médico, con instrucciones claras para la aplicación de epinefrina y cuándo buscar atención médica. Para síntomas leves a moderados, se pueden recetar antihistamínicos. El apoyo psicológico es esencial debido a las repercusiones emocionales. La colaboración con un especialista en alergias es crucial para un tratamiento personalizado. La tolerancia natural al alimento puede lograrse, especialmente en alergias no mediadas por IgE. Sin embargo, algunas manifestaciones alérgicas persisten, requiriendo alternativas de tratamiento. La evitación del alérgeno y la aplicación de epinefrina son medidas clave. La inmunoterapia busca desensibilizar las células inmunológicas, pero su efectividad varía. Los agentes bioterapéuticos, como anticuerpos monoclonales, se investigan, aunque su uso clínico aún requiere más estudios.

Palabras clave: Alergia alimentaria; Tratamiento; Eliminación del alérgeno; Educación familiar; Epinefrina; Antihistamínicos; Apoyo psicológico; Inmunoterapia; Tolerancia; Agentes bioterapéuticos.

Abstract

The treatment of food allergy involves completely removing the allergenic food from the diet, careful label reading, and ingredient awareness. Family education is crucial, understanding alternative names for the allergen. An emergency action plan provided by the doctor, with clear instructions for epinephrine application and when to seek medical attention, is essential. For mild to moderate symptoms, oral antihistamines may be prescribed. Psychological support is necessary due to emotional repercussions. Collaboration with an allergy specialist is crucial for personalized treatment. Natural tolerance to the food may be achieved, especially in non-IgE-mediated allergies. However, some allergic manifestations persist, requiring treatment alternatives. Avoidance of the allergen and epinephrine application are key measures. Immunotherapy aims to desensitize immune cells, but its effectiveness varies. Bioreapeutic agents, such as monoclonal antibodies, are under investigation, although their clinical use still requires more studies.

Key words: Food allergy; Treatment; Allergen elimination; Family education; Epinephrine; Antihistamines; Psychological support; Immunotherapy; Tolerance; Bioreapeutic agents.

El tratamiento de la alergia alimentaria implica, como punto principal, evitar el alimento desencadenante de la alergia y controlar los síntomas en caso de alguna reacción alérgica:

- Evitar el alimento alergénico: el paso más importante es eliminar por completo el alimento alergénico de la dieta. Esto implica leer detenidamente las etiquetas de los alimentos, buscar información de los ingredientes en restaurantes y asegurarse de evitar cualquier contacto o contaminación cruzada con el alérgeno.
- Educación familiar: es fundamental educarse y estar consciente de los alimentos que contienen el alérgeno específico. Esto incluye conocer los nombres alternativos o ingredientes ocultos que pueden contener el alimento alergénico. Además, es importante que se comunique de manera efectiva a los familiares, amigos, compañeros de trabajo y personal escolar acerca de la alergia alimentaria y cómo responder en caso de alguna reacción alérgica.
- Plan de acción de urgencia: en caso de alguna reacción alérgica grave debe contarse con un plan de acción de urgencia indicado por su médico, preferentemente el alergólogo, y ofrecer instrucciones detalladas de la aplicación de epinefrina (adrenalina) autoinyectable y cuándo buscar atención médica de urgencia.
- Medicamentos para el tratamiento de los síntomas: para el tratamiento de los síntomas leves a moderados (picazón, urticaria o congestión nasal) pueden prescribirse antihistamínicos por vía oral.
- Apoyo psicológico: vivir con alguna alergia alimentaria puede tener repercusión emocional significativa. Es importante buscar apoyo y asesoramiento psicológico para el control del estrés, la ansiedad y los desafíos que puedan surgir debido a la restricción dietética y las preocupaciones de posibles reacciones alérgicas.

Es esencial trabajar en estrecha colaboración con un especialista en alergia para recibir atención adecuada

y personalizada. Cada caso es único y puede requerir un enfoque de tratamiento individualizado. Además, las recomendaciones y pautas pueden variar con el tiempo, por lo que es importante mantenerse actualizado con la investigación y las directrices clínicas.

Según el tipo de alimento, la edad del paciente y la relación del microbioma con el sistema inmunológico (**Figura 1**), en una proporción de casos puede lograrse la tolerancia natural nuevamente al alimento.¹

Esta tolerancia ocurre, generalmente, más frecuente y en forma temprana cuando la alergia alimentaria no es mediada por IgE.² **Figura 2**

Sin embargo, en una cantidad importante de pacientes las manifestaciones alérgicas pueden ser persistentes durante toda su vida y poner en peligro su salud.³ Por tanto, es necesario tener alternativas de tratamiento para los pacientes con alergia a cierto tipo de alimentos. **Figura 3**

Evitar el alérgeno

Hoy día el tratamiento habitual para la alergia alimentaria consiste en evitar la ingesta y exposición accidental del alimento desencadenante. Sin embargo, esta medida no siempre puede cumplirse al 100% y frecuentemente aparecen síntomas por exposiciones accidentales, sobre todo por fallas en el procesamiento y etiquetado de los alimentos.³

Aplicación de epinefrina

Esta situación puede poner en peligro la vida del paciente cuando ya ha tenido reacciones anafilácticas graves hacia el alimento desencadenante, por lo que se recomienda tener acceso fácil a la administración intramuscular de epinefrina (adrenalina), que supone el medicamento de primera línea para la anafilaxia.⁴ La forma más práctica de administrar la epinefrina, de manera fácil y en dosis adecuada, es mediante autoinyector; sin embargo, no se encuentran disponibles en todos los países y debe adiestrarse al paciente y a su familia (en el caso de pacientes pediátricos) para administrar correctamente el fármaco, a través de jeringas y agujas adecuadas.⁵

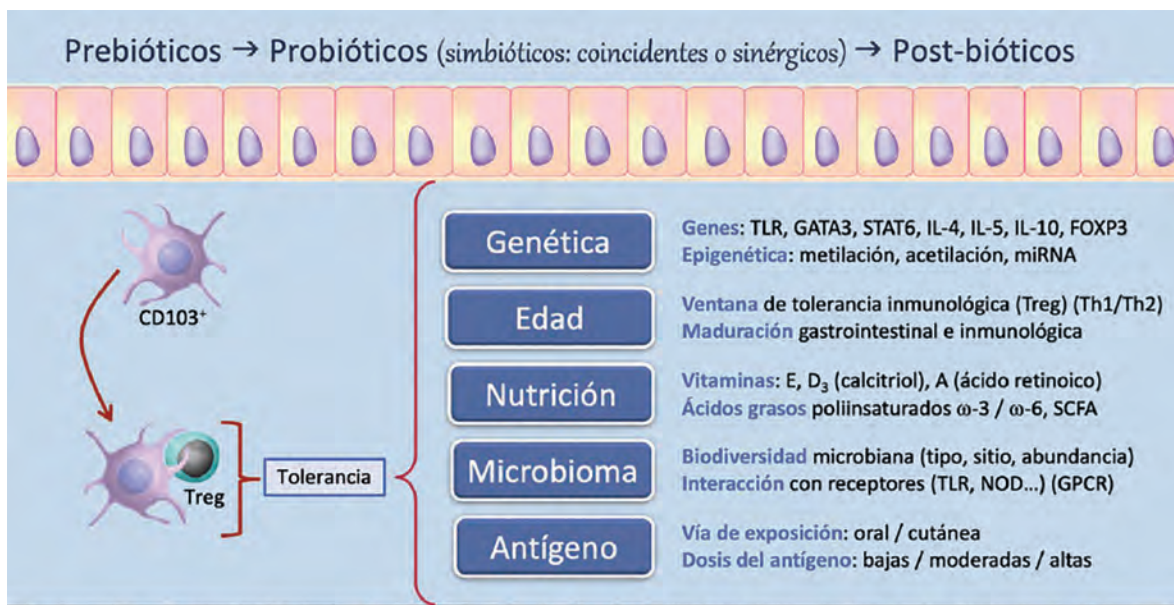


Figura 1. Factores que participan la tolerancia natural hacia el alimento.

Mediada por IgE	Mixta	No mediada por IgE
Anafilaxia	Esofagitis	Gastroenteropatía
Urticaria	Dermatitis	Enterocolitis
Asma	Rinitis	Proctocolitis

Figura 2. La tolerancia natural hacia un alimento es mas temprana en manifestaciones de alergia a alimentos no mediada por IgE.

Inmunoterapia

La inmunoterapia puede ayudar a desensibilizar a las células inmunológicas causantes de las reacciones alérgicas, activando poblaciones de células reguladoras que puedan controlarlas. Desde hace varias décadas se han investigado diferentes protocolos de inmunoterapia para lograr este objetivo por diferentes vías: oral (ITO), sublingual (ITSL) y epicutánea (Epi). Actualmente, la vía oral es la más efectiva en la alergia a ciertos alimentos: leche, huevo y cacahuete, pero siguen investigandose las otras vías de administración con buenos resultados.⁶⁻⁸ A pesar de estos avances, en

la mayoría de los casos se ha logrado solo la desensibilización temporal, mientras reciben el tratamiento, y en algunos otros la tolerancia sostenida después de finalizar el tratamiento.^{9,10} Algunos biomarcadores han ofrecido información útil acerca de la respuesta temporal o persistente a la inmunoterapia, como la gravedad de las manifestaciones alérgicas, las concentraciones basales de IgE específica hacia algunos epítopos alérgicos y la respuesta en la prueba de activación de basófilos.¹¹

Agentes bioterapéuticos

Para ayudar al efecto de la inmunoterapia se han diseñado varios estudios, que agregan medicamentos bioterapéuticos, en especial anticuerpos monoclonales que puedan bloquear alguna vía fisiopatológica importante. De esta forma se ha investigado el uso de anticuerpos monoclonales anti-IgE, o dirigidos contra citocinas tipo 2: anti IL-4R, anti IL-13, anti IL-5, anti IL-5R, incluso contra alarminas: anti IL-33, anti IL-25 o anti TSLP, hacia diferentes manifestaciones de alergia alimentaria.¹²⁻¹⁴ Sin embargo, los resultados siguen siendo variables, por lo que al igual que la inmunoterapia hacia alimentos, el uso clínico de agentes bioterapéuticos aún no se autoriza para esta indicación y se requieren más estudios clínicos y revisiones sistemáticas para lograr este objetivo en la práctica diaria.





Figura 3. Alternativas en el tratamiento de alergia alimentaria.

REFERENCIAS

- Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K, et al. EAAI food allergy and anaphylaxis guidelines: diagnosis and management of food allergy. *Allergy* 2014; 69 (8): 1008-1025.
- Shaker M, Greenhawt M. Providing cost-effective care for food allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2019; 123 (3): 240-248.e241.
- Capucilli P, Wang KY, Spergel JM. Food reactions during avoidance: focus on peanut. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2020; 124 (5): 459-465.
- Abrams EM, Greenhawt M. The role of peanut-free school policies in the protection of children with peanut allergy. *J Public Health Policy* 2020.
- Tanno LK, Demoly P, Academies JA. Action plan to ensure global availability of adrenaline autoinjectors. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2020; 30 (2): 77-85.
- Martorell A, Alonso E, Echeverría L, 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.
- Bégin P, Chan ES, Kim H, 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.
- Nurmatov U, Dhimi S, Arasi S, et al. Allergen immunotherapy for IgE-mediated food allergy: a systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2017; 72 (8): 1133-1147.
- Kim EH, Perry TT, Wood RA, et al. Induction of sustained unresponsiveness after egg oral immunotherapy compared to baked egg therapy in children with egg allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2020; 146 (4): 851-862.e810.
- Vázquez-Cortés S, Jaqueti P, Arasi S, Machinena A, Alvaro-Lozano M, Fernández-Rivas M. Safety of food oral immunotherapy: what we know, and what we need to learn. *Immunol Allergy Clin North Am* 2020; 40 (1): 111-133.
- Peters RL, Krawiec M, Koplin JJ, Santos AF. Update on food allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 2021; 32 (4): 647-657.
- Hirano I, Dellon ES, Hamilton JD, et al. Efficacy of dupilumab in a phase 2 randomized trial of adults with active eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology* 2020; 158 (1): 111-122.e110.
- Khodoun MV, Tomar S, Tocker JE, Wang YH, et al. Prevention of food allergy development and suppression of established food allergy by neutralization of thymic stromal lymphopoietin, IL-25, and IL-33. *J Allergy Clin Immunol* 2018; 141 (1): 171-179.e171.
- Lin C, Lee IT, Sampath V, et al. Combining anti-IgE with oral immunotherapy. *Pediatr Allergy Immunol* 2017; 28 (7): 619-627.

Desensibilización con alimentos

Food desensitization

Pedro Piraino-Sosa,¹ Giovanni Ojeda-Soley²

¹ Alergólogo, Jefe de servicio de Alergología, Hospital Central de la Policía Nacional Rigoberto Caballero; Jefe de servicio del Instituto de Previsión Social, Hospital Central, Asunción, Paraguay.

² Alergólogo e Inmunólogo clínico, Médico de planta en el Instituto de previsión Social, Asunción, Paraguay.

Recibido: 01-08-2023

Aceptado: 29-10-2023

Publicado: 31-12-2023

Correspondencia

Pedro Piraino Sosa
todoasma@gmail.com

DOI: 10.29262/ram.v70i4.1339

ORCID

Pedro Piraino Sosa

0000-0002-8159-6541

Giovanni Ojeda Soley

0000-0003-3843-3023

Resumen

Hasta hace poco, el enfoque principal para tratar las alergias alimentarias implicaba evitar estrictamente el alérgeno desencadenante. Este método a menudo se consideraba insuficiente, lo que dejaba a los pacientes vulnerables a pequeñas cantidades o fuentes ocultas del alérgeno. La desensibilización, o inducción de tolerancia oral, es un método emergente que se está investigando para el tratamiento de las alergias alimentarias. El objetivo final es conseguir una tolerancia permanente, previniendo reacciones alérgicas tras una nueva exposición al alérgeno tras un periodo de abstinencia. La investigación se ha centrado en la inmunoterapia con alérgenos específicos a través de tres vías: oral, sublingual y epicutánea. La leche, el huevo y el maní son los principales alimentos estudiados debido a su prevalencia en las alergias. Se prefiere la inducción oral porque la ingestión de una persona no alérgica induce una respuesta inmune sin desencadenar una reacción alérgica. La atención de pacientes se ha desplazado de evitar el alérgeno a ofrecer estrategias de consumo temprano para prevenir las alergias. En este enfoque se considera crucial el rango de edad de 4 a 6 meses. Se necesita investigación continua para evaluar los detalles de la población, los efectos a largo plazo, la viabilidad y la seguridad de estas estrategias.

Palabras clave: Alergia alimentaria; Inducción de tolerancia oral; Desensibilización; Inmunoterapia; Anticuerpos monoclonales; Aprobación de la FDA; Anafilaxia; Inmunoterapia con alérgenos; Alergia pediátrica.

Abstract

In recent times, the primary approach to treating food allergies involved strict avoidance of the triggering allergen. Many considered this approach as lacking true treatment, leaving patients vulnerable to even small amounts or hidden sources of the allergenic food. Desensitization or Oral Tolerance Induction (OTI) is a studied method aiming for a lasting tolerance to the allergen. The ultimate goal is permanent tolerance, where allergic reactions won't reoccur after new exposure to the triggering allergen, following a period of abstinence. The research mainly focuses on allergen-specific immunotherapy, covering three routes: oral, sublingual, and epicutaneous immunotherapy. Milk, egg, and peanuts are the extensively studied foods due to their prevalence in allergies. The oral route is favored for inducing tolerance because ingestion of a food antigen by a non-allergic individual triggers an active immune response without causing an allergic reaction. The paradigm has shifted from recommending avoidance to early consumption strategies to prevent allergies. The period from 4 to 6 months of age is considered immunologically sensitive, where children with risk factors show increased allergic sensitization risk. Implementing these recommendations, considering family and community preferences, may reduce the burden of food allergies and healthcare costs.

Key words: Oral tolerance induction; Food allergy; Desensitization; Immunotherapy; Monoclonal antibodies; FDA Approval; Anaphylaxis; Allergen immunotherapy; Pediatric allergy.

Hasta hace poco tiempo, el tratamiento de las alergias alimentarias consistía en evitar estrictamente el alérgeno desencadenante al que el paciente está sensibilizado. Este enfoque se considera por muchos una ausencia de tratamiento, que deja al paciente indefenso ante cantidades pequeñas o fuentes ocultas del alimento.¹

La desensibilización o inducción de tolerancia oral (ITO) es uno de los diversos enfoques que permanecen en estudio para el tratamiento de la alergia alimentaria. La tolerancia permanente es el objetivo final de la ITO y otros protocolos terapéuticos.²

El objetivo final de la inducción de tolerancia oral y otros enfoques terapéuticos para la alergia alimentaria es, como su nombre lo indica, inducir la tolerancia permanente al alimento, donde las reacciones alérgicas no volverán a aparecer, luego de la nueva exposición al alérgeno desencadenante, en un período de abstinencia.

El grupo de trabajo de Inmunoterapia con Alérgenos de la Academia Europea de Alergia e Inmunología Clínica (EEACI) de 2017, en conjunto con las pautas de 2016 de la Sociedad Japonesa de Alergia Pediátrica e Inmunología Clínica, recomendaron realizar la inducción de tolerancia oral en centros médicos con experiencia en inmunoterapia con alérgenos y tratamiento del choque anafiláctico. Las pautas japonesas también establecieron que la inducción de tolerancia oral no debe recomendarse como tratamiento de referencia.

La Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA) aprobó el primer medicamento biológico para la inducción de tolerancia oral del cacahuate en niños de 4 a 17 años, en enero de 2020, con la indicación de “mitigación de reacciones alérgicas”, incluida la anafilaxia, que puede ocurrir con la exposición accidental.³

Definiciones

Desensibilización: es el aumento en el umbral de la reacción a un alérgeno alimentario mientras se recibe terapia activa y puede equivaler a protección contra la ingesta accidental.

Falta de respuesta sostenida: es la ausencia de reacción clínica a un alérgeno alimentario después de interrumpirse la terapia activa, durante un periodo de tiempo.

Tolerancia oral: es la falta total de reactividad clínica a un alérgeno alimentario ingerido como una ocurrencia natural.

Las investigaciones se han dirigido a la inmunoterapia específica del alérgeno, y abarca tres vías o rutas: inmunoterapia oral, inmunoterapia sublingual (ITSL) e inmunoterapia epicutánea (ITE). Los alimentos estudiados y utilizados en la mayor parte de los ensayos son la leche, el huevo y el cacahuate.

Estos alimentos son responsables de casi todas las alergias a los alimentos. Se encuentran en diversos productos alimenticios y elevan el riesgo de reacciones alérgicas por ingesta accidental. La relación riesgo-beneficio de otras vías, como la subcutánea o la rectal, implementadas en el tratamiento de la alergia al cacahuate, hasta el momento han sido inaceptables, por su elevada incidencia de reacciones sistémicas.

¿Por qué optar por la vía oral para inducir tolerancia?

Porque la ingestión de un antígeno alimentario, por parte de alguien que no es alérgico a ese alimento, provoca una respuesta activa del sistema inmunitario que no desencadena ninguna reacción alérgica hacia ese antígeno (es decir, tolerancia oral). Se piensa que la tolerancia oral está mediada por la inducción de células T reguladoras, con exposición a dosis bajas de antígeno, anergia o deleción de linfocitos con dosis altas de antígeno.

Los cambios inmunológicos humorales asociados con la inducción de tolerancia oral incluyen: aumento gradual en las concentraciones séricas de IgG4, IgA e IgA2. Además, se observa un aumento en las concentraciones séricas de anticuerpos específicos de IgE en los primeros 12 meses, seguido de una disminución posterior. Las células T reguladoras específicas aumentan y alcanzan su punto máximo aproximadamente a los 12 meses, con una disminución posterior.

El aumento de la función de las células T reguladoras inducida por antígeno se asocia con hipometilación de la proteína FOXP3.

La reactividad de los basófilos, las respuestas a las pruebas de punción cutánea y los valores séricos de citocinas T helper tipo 2 (Th2) disminuyen gradualmente, mientras que el interferón (IFN) gamma, la proteína inflamatoria de macrófagos (MIP) 1 alfa y la proteína quimiotáctica de monocitos (MCP) 1 aumentan durante el curso de la inducción de tolerancia oral.

Figura 1

Objetivos

El objetivo final del tratamiento de la alergia alimentaria es inducir la tolerancia permanente al alimento, de modo que pueda haber períodos de abstinencia, que no conduzcan a una recurrencia de la reactividad clínica luego de la reintroducción del alimento. Sin embargo, lograr la tolerancia permanente a los alimentos con la inducción de tolerancia oral ha sido difícil de alcanzar en la mayor parte de los estudios de tratamien-

tos para alergias alimentarias, por lo que el objetivo de casi todos los protocolos disponibles es aumentar la cantidad de alimentos que las personas con alergias alimentarias pueden consumir antes de experimentar síntomas. Aumentar el umbral alérgico puede prevenir las reacciones que ocurren por exposición accidental a ese alimento en particular. Además, los cambios de estilo de vida molestos, así como la ansiedad por la posibilidad de anafilaxia y muerte son algunas de las principales causas de morbilidad en la alergia alimentaria. Los objetivos importantes para los pacientes y sus cuidadores son reducir esta ansiedad y mejorar la calidad de vida.

Por lo general, los pacientes inician con una dosis diaria muy pequeña del alimento (3 a 6 mg de proteína alimentaria) y avanzan periódicamente (generalmente cada dos semanas) a una dosis de mantenimiento (300 mg o, según el alimento y los objetivos, 1 a 2 g de proteína alimentaria al día) durante varios meses. La dosis inicial y cada aumento de dosis se administran con supervisión clínica (generalmente con un período de observación de 60 minutos después de

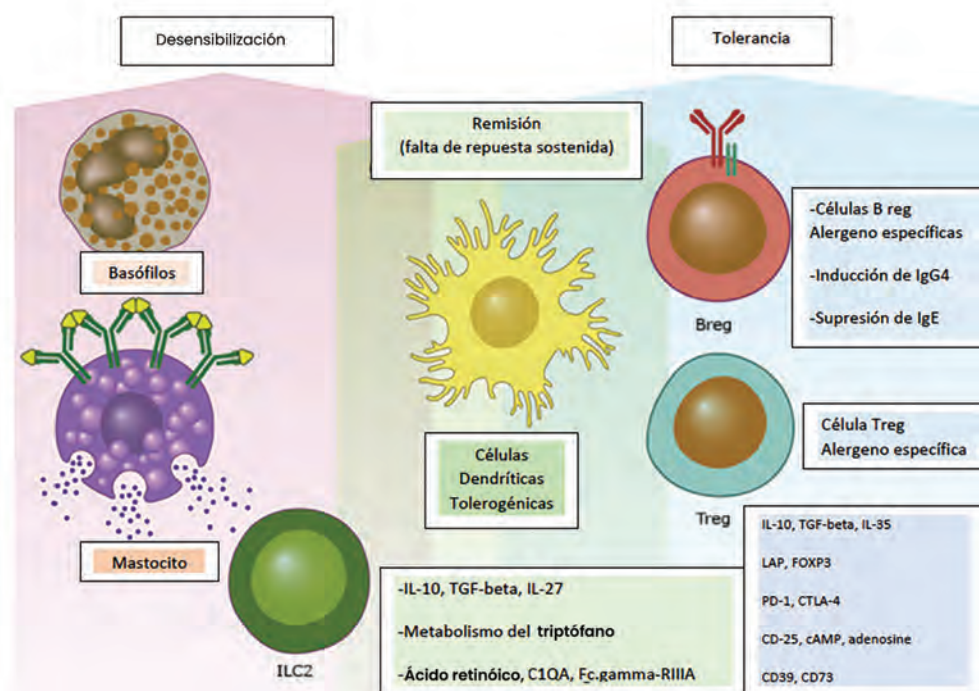


Figura 1. Mecanismos de la alergia alimentaria. Adaptada de Sampson HA, O' Mahony L, Burks AW, et al. Mecanismos de la alergia alimentaria, J Allergy Clin Immunol 2018.

la administración de la dosis), mientras que el resto de las dosis diarias durante la fase de aumento de dosis y la terapia de mantenimiento se administran en el hogar. Las dosis de inducción de tolerancia oral (ITO) suelen administrarse a la misma hora del día, después de una comida o refrigerio abundante. Los alimentos incluidos en la ITO casi siempre se evitan estrictamente en la dieta durante el periodo de la ITO, dando un plan de tratamiento de anafilaxia de urgencia detallado. **Anexo 1**

Riesgo de reacciones sistémicas

Se recomiendan medidas generales y específicas para minimizar el riesgo de reacciones sistémicas relacionadas con la dosificación de la inducción de tolerancia oral. Los cofactores que aumentan el riesgo de reacción alérgica incluyen: ejercicio o exposición al agua caliente (estado hipermetabólico con elevación de la temperatura corporal), enfermedades intercurrentes (infección viral), ayuno o dosificación con el estómago vacío; menstruación, privación del sueño y consumo de antiinflamatorios no esteroides (AINE).⁴ El momento de la dosificación se ajusta para evitar estos cofactores.

Las duchas o baños calientes deben evitarse inmediatamente, antes o dentro de las tres horas posteriores a la toma de la dosis, y la actividad física debe restringirse durante una o dos horas después de la dosificación.

Si no es posible evitar cualquiera de estos cofactores, la dosis se suspende temporalmente, como en el caso de alguna enfermedad activa, o se reduce. Sin embargo, las reacciones pueden ocurrir durante una fase prodrómica de alguna infección, antes de que se manifiesten los síntomas de alguna enfermedad. También se ajusta la dosis, o se suspende el tratamiento, en pacientes con síntomas gastrointestinales alérgicos crónicos, recurrentes o anafilaxia. Las indicaciones adicionales para interrumpir el tratamiento incluyen la incapacidad para tolerar una dosis inferior a 3 mg, el incumplimiento de la dosis diaria, la sospecha de esofagitis eosinofílica, las exacerbaciones recurrentes del asma o la pérdida persistente del control del asma.

Cuando la dosificación se suspende temporalmente o se omite una o más dosis, la dosificación se reanuda a la misma dosis en el hogar o con supervisión en el

Cuadro 1. Ejemplos de protocolos

Protocolo en pauta lenta*		Protocolo pauta rápida**			Protocolo de pauta controlada			
Día / semana	N dosis	Volumen	Día / semana	Dosis (mL) hospital	Dosis (mL) domicilio	Día / semana	Dosis (mL) hospital	Dosis (mL) domicilio
1/1	1	1 gota ^a	1/1	1, 2, 4, 8 ^c	-	1/1	0.5, 0.1, 0.3, 0.6	-
7/2	2	2 gotas ^a	2/1	1, 2, 4, 8 ^d	-	2/1	1.2	2
14/3	3	4 gotas ^a	3/1	1, 2, 4, 8, 16, 31 ^b	-	9/2	5	5
21/4	4	8 gotas ^a	4/1	64, 100 ^b	-	16/3	10	10
28/5	5	16 gotas ^a	5/1	200 ^b	200	23/4	20	20
35/6	6	32 gotas ^a				30/5	40	40
42/7	7	64 gotas ^a				37/6	60	60
49/8	8	5 gotas ^b				44/7	100	100
56/9	9	10 gotas ^b				51/8	150	150
63/10	10	20 gotas ^b				58/9	200	200
70/11	11	2 mL ^b				65/10	250	250
77/12	12	4 mL ^b						
84/13	13	8 mL ^b						
91/14	14	16 mL ^b						
98/15	15	32 mL ^b						
105/16	16	64 mL ^b						
112/17	17	128 mL ^b						
119/18	18	200 mL ^b						

*Pajno 2010. **Bauer 1999. *** Zapatero2008.

^aLeche de vaca diluida al 1:25. ^bLeche de vaca no diluida. ^cLeche diluida 1:100. ^dLeche diluida 1:10



consultorio, o la dosis se reduce y se aumenta gradualmente hasta el nivel previo a la enfermedad, según la cantidad de dosis olvidadas.

Eficacia

Entre el 40 y 75% de los pacientes que reciben inducción de tolerancia oral pasan una prueba de provocación supervisada con una mayor cantidad del alérgeno alimentario durante la terapia de mantenimiento que al inicio y se consideran, al menos parcialmente, "insensibilizados". La desensibilización en este entorno se define como un estado de hiporreactividad temporal a los alérgenos alimentarios, con un mayor umbral de reacciones en comparación con el umbral anterior a la inducción de tolerancia oral. El punto de corte para un umbral elevado (porcentaje o cantidad tolerada en comparación con el valor inicial) que define la hiporreactividad no está estandarizado y varía de un estudio a otro.

La desensibilización debería proteger contra las reacciones a la ingestión accidental de cantidades similares o inferiores del alimento que se toleraron en el desafío supervisado. Sin embargo, a pesar de la capacidad de ITO para inducir la desensibilización, las reacciones alérgicas agudas significativas a la terapia y/o las exposiciones accidentales aún son comunes en los pacientes tratados y pueden ocurrir incluso con la dosis de mantenimiento. Las tasas más altas de anafilaxia y la administración de epinefrina se observan consistentemente en los grupos de tratamiento en comparación con la evitación sola.⁵ Además, las tasas de otros tipos de reacciones alérgicas son comunes y suelen ser más altas en pacientes tratados con inducción de tolerancia oral.

Inducción de tolerancia en la alergia a la leche de vaca

La alergia a las proteínas de la leche de vaca (APLV) es la primera causa de alergia alimentaria en la infancia y en aproximadamente el 50% de los pacientes persiste a los 4-5 años de vida.⁶

La leche de vaca es el producto que suele utilizarse para la inmunoterapia oral. Contiene 7 g de proteína por cada 200 mL de leche (0.035 g/mL). Sus proteínas

son muy estables siempre que se mantenga refrigerada. Es un producto de bajo costo y fácil manipulación, con el que resulta sencillo realizar diluciones. Algunos estudios han utilizado leche desnatada en polvo, que posteriormente se reconstituye con agua, u otros productos que contienen leche procesada a altas temperaturas, en pacientes alérgicos que toleran trazas, como acelerador de la tolerancia espontánea. Kim y sus colaboradores⁷ observaron que la mayoría de los pacientes no alcanzaban la tolerancia de forma espontánea, por lo que en estudios posteriores incluyeron sujetos mayores de 4-5 años y adolescentes en los que la APLV se considera persistente.

En 2011, Martorell y sus coautores informaron que la desensibilización oral fue efectiva en un porcentaje significativo de niños de 2 años con alergia a la leche de vaca. Además, la frecuencia de reacciones adversas fue menor y más leve.⁸

En un metanálisis de 2012, que incluyó cinco ensayos de inducción de tolerancia oral de leche (218 niños) reportó que la ITO de leche aumentó la probabilidad de tolerancia total del producto en 10 veces (IC95%: 4.1-24.2) y tolerancia parcial en cinco veces (IC95%: 1.2-24.5) *versus* dieta de eliminación con leche sola.⁹ Sin embargo, el riesgo de reacción adversa fue 34 veces mayor (IC95%: 4.8-244.7) en niños que recibieron ITO en comparación con una dieta de eliminación sola, incluso la ITO aumentó la probabilidad de experimentar laringoespasma (RR: 12.9; IC95%: 1.7-99) o sibilancias (RR: 3.8; IC95%: 2.9-5) y que requirieron tratamiento con epinefrina (RR: 5.8; IC95%: 1.6-22) o glucocorticoides (RR: 11; IC95%: 2.7-46).⁹

Inducción de tolerancia en la alergia al huevo

A partir del año 2000 se publicaron la mayor parte de los protocolos de inmunoterapia con huevo, aunque son escasos los estudios controlados y aleatorizados. Existen diversas pautas, que difieren en casi todas las variables de estos procedimientos: fuente alergénica, dosis de inicio, incrementos e intervalo entre las dosis, características de los pacientes, etc. Todo ello hace extremadamente difícil realizar comparaciones directas entre los protocolos para establecer qué pautas son más seguras y eficaces, más aún cuando tampoco existe un consenso que considere una inmunoterapia

Cuadro 2. Protocolo del Servicio de Alerología, Hospital Virgen del Valle

Semana	Dosis hospitalaria de leche de vaca	Dosis diaria domiciliaria de leche de vaca
1	0.1, 0.3, 0.6 ml	1 ml
2	2 ml	2 ml
3	5 ml	5 ml
4	10 ml	10 ml
5	20 ml	20 ml
6	40 ml	40 ml
7	60 ml	60 ml
8	100 ml	100 ml
9	150 ml	150 ml
10	200 ml	200 ml

Cuadro 3. Protocolo de ITO con huevo liofilizado. Servicio de Alergología, Hospital Virgen del Valle

Semana	Dosis (mg) hospital	Dosis (mg) domicilio diaria
1	0.4, -1, 2-2, 4	4
2	20	20
3	50	50
4	100	100
5	225	225
6	450	450
7	900	900
8	1800	1800
9	3600	3600

exitosa, puesto que cada protocolo busca objetivos diferentes, desde la protección frente a la exposición accidental con el alimento hasta la realización de una dieta normalizada.

En un ensayo aleatorizado, 55 niños de 5 a 11 años (edad media 7 años) recibieron inducción de tolerancia oral (ITO) de clara de huevo en polvo, con una dosis de mantenimiento objetivo de 2 g (n = 40) o placebo (n = 15).¹⁰ Por lo demás, todos los sujetos evitaron el huevo. Todos completaron el día inicial de escalada de dosis, pero el 13% se retiró antes de la fase de mantenimiento (dos con placebo y cinco en el grupo de ITO). Veintidos niños (55%) del grupo de ITO pasaron el reto de 5 g de clara de huevo en polvo (aproximadamente equivalente a un huevo grande [6 gramos de proteína]) a los 10 meses y se consideraron desensibilizados en comparación con ninguno del grupo placebo. Las tasas de eventos adversos asociados con las dosis de ITO

fueron más altas durante los primeros 10 meses, ocurriendo con el 25% de las dosis de ITO en comparación con el 4% de las dosis de placebo. Los síntomas orofaríngeos aparecieron en el 78% de quienes recibieron ITO *versus* 20% del grupo placebo. No se reportaron eventos adversos graves.

En una extensión no enmascarada del estudio, el grupo ITO continuó con la dosis de mantenimiento y el placebo continuó evitando por completo el consumo de huevo hasta el segundo desafío con 10 g de polvo de clara de huevo a los 22 meses. Treinta niños (75%) del grupo de ITO pasaron el reto de alimentos orales (DAO) de 22 meses, y el único niño elegible en el grupo placebo (IgE específica de clara de huevo <2 kU/L) no pasó la prueba de reto. El resto de los niños del grupo placebo se consideraron todavía alérgicos al huevo (IgE específica de clara de huevo ≥2 kU/L). La falta de respuesta sostenida después de dos meses de evitar

el huevo se demostró en 11 de 29 pacientes (27.5% de los 40 originales en ITO). El huevo se introdujo en la dieta *ad libitum* en estos niños, y no se observaron eventos adversos a 30 y 36 meses de seguimiento.

Inducción de tolerancia en alergia al cacahuete

Anagnostou y colaboradores¹¹ publicaron el ensayo clínico más grande de inmunoterapia oral al cacahuete realizado hasta la fecha, y obtuvieron resultados de eficacia favorables, con buen perfil de seguridad. Es un ensayo clínico abierto, controlado, que incluyó 99 niños, sin excluir pacientes con asma grave, elevadas cifras de IgE específica o reacciones graves previas al cacahuete. El protocolo de inmunoterapia consistió en una fase de incremento gradual de dosis durante 6 meses, que se inicia con 2 mg y se duplica cada 2-3 semanas hasta alcanzar 800 mg (cantidad equivalente a 5 cacahuetes). A los 6 meses se realiza una prueba de exposición, que evidencia en el grupo activo (N = 49) una tasa de desensibilización a 800 mg del 84% (IC 95%: 70-93%) y a 1400 mg del 62% (IC 95%: 45-78%), frente al 0% en el grupo control ($p < 0,001$). Asimismo, se observó mejoría en la calidad de vida exclusivamente en el grupo activo. Se registraron reacciones adversas en el 13.4% de los casos, siendo las gastrointestinales las más frecuentes (11.9% de dosis). Solo un 0.41% de dosis produjo broncoespasmo y 1 paciente requirió adrenalina. Los autores proponen una lenta velocidad de ascenso de dosis como método más seguro que los protocolos rápidos o combinados.

Solo un estudio ha evaluado la capacidad de la inmunoterapia al cacahuete para inducir tolerancia permanente al suspender el tratamiento.¹² En 24 pacientes tratados satisfactoriamente con inmunoterapia oral al cacahuete, durante 4 años en tratamiento (DE: 1.8), se realizó una fase de evitación de cacahuete durante 1 mes, con prueba de exposición antes y después de esta fase. El 50% de los pacientes lograron consumir 8 g de proteína de cacahuete sin manifestar síntomas luego de la fase de evitación.

En 2020, la FDA aprobó una preparación específica en polvo de cacahuete para inmunoterapia oral con alérgenos del producto, que contiene las cantidades principales de proteínas del cacahuete (*Arachis hypo-*

gaea, Ara h; Ara h 1, Ara h 2 y Ara h 6) para pacientes de 4 a 17 años con alergia confirmada (los pacientes que comienzan la terapia a antes de los 17 años pueden continuar la terapia como adultos). La aprobación de la FDA se basó en el ensayo más grande de esta terapia, que incluyó a 499 niños de 4 a 17 años y 56 adultos de 18 a 55 años.¹³ Este ensayo se incluyó en el metanálisis anterior. Se consideró que los pacientes habían superado el desafío del cacahuete al finalizar el estudio, incluso si tenían síntomas leves. De los niños asignados al azar al tratamiento activo (300 mg/día de proteína de maní), el 77% toleró la dosis de 300 mg y el 67% pudo ingerir ≥ 600 mg de proteína de cacahuete (equivalente a aproximadamente dos granos) y solo manifestaron síntomas leves al finalizar el desafío, comparados con el 4% en el grupo placebo. Casi todos los pacientes informaron eventos adversos durante el estudio. Los síntomas asociados con el desafío de salida, de moderados a graves, fueron menores en el grupo de tratamiento *versus* placebo. Sin embargo, la tasa de eventos adversos severos durante el estudio fue mayor en el grupo de tratamiento activo *versus* placebo (6 vs 2%, respectivamente), al igual que la tasa de administración de epinefrina (14 vs 6%, respectivamente). Además, un número considerablemente mayor de pacientes del grupo de ITO se retiraron del ensayo, debido a eventos adversos en comparación con el grupo placebo (16 vs 2%). En 1 paciente del grupo de tratamiento se diagnosticó esofagitis eosinofílica. No se examinaron los cambios en la calidad de vida.

Combinación de inducción de tolerancia oral con anticuerpos monoclonales

Inducción de tolerancia oral (ITO) y el anti-IgE: el tratamiento combinado con anti-inmunoglobulina E (anti-IgE) e inmunoterapia con alérgenos alimentarios específicos parece disminuir los efectos secundarios potencialmente mortales de la inmunoterapia con alérgenos y permite la desensibilización más rápida. Sin embargo, pueden ocurrir reacciones alérgicas graves que requieren la administración de epinefrina durante la desensibilización y se informa que ocurren con mayor frecuencia con la ITO después de suspender el omalizumab. Además, el tratamiento con omalizumab no parece disminuir el riesgo de esofagitis eosinofílica en pacientes que reciben ITO. Se han informado estudios de seguridad y factibilidad de la ITO de leche,

huevo y cacahuete, así como la ITO de alimentos múltiples, combinada con anti-IgE. La mayor parte de los datos preliminares acerca del tratamiento con omalizumab, antes de la ITO, son alentadores. Los ensayos clínicos más grandes en curso ayudarán a esclarecer qué pacientes se beneficiarán más con este protocolo.

En dos estudios piloto pequeños que evaluaron la inducción de tolerancia oral con leche y cacahuete, en donde los pacientes recibieron pretratamiento con omalizumab antes de la ITO,¹⁴⁻¹⁶ informaron que los pacientes con alto riesgo pudieron tolerar dosis mucho más altas de alérgeno en periodos más cortos comparados con los pacientes de estudios previos de ITO sin omalizumab. Casi todos los pacientes toleraron la desensibilización rápida a la leche o el cacahuete el primer día de la dosificación, pero un paciente requirió tratamiento con epinefrina por una reacción. La mayoría de los pacientes (del 90 al 100%) también alcanzaron la dosis máxima de mantenimiento prevista y se consideraron desensibilizados. En dos de los estudios, todos los pacientes que continuaron con la terapia diaria de mantenimiento superaron los desafíos orales 8 a 12 semanas después de la interrupción del omalizumab.^{15,16} Sin embargo, 6 de 14 pacientes (43%) en el otro estudio experimentaron anafilaxia por la terapia, de 2.5 a 4 meses después de suspender el omalizumab.¹⁷

En un ensayo pequeño de ITO con leche más omalizumab, las reacciones adversas fueron menores en el grupo de omalizumab en comparación con el placebo, pero no hubo diferencias significativas en el porcentaje de pacientes que demostraron desensibilización (89 vs 71%) o falta de respuesta sostenida (48 vs 36%).¹⁷ En otro ensayo pequeño de ITO de cacahuete más omalizumab, hubo una diferencia significativa en las tasas de desensibilización (79 vs 12% para omalizumab *versus* placebo, respectivamente), pero las tasas generales de reacción fueron similares en ambos grupos.¹⁸

También se está investigando el pretratamiento con omalizumab combinado con ITO multialimentaria. En un estudio piloto, 25 niños que habían fallado en una prueba de provocación oral con alimento doble ciego placebo controlada inicial, con una dosis de proteína de 100 mg o menos para cada alimento incluido,

fueron tratados previamente con omalizumab durante 16 semanas y luego con ITO urgente para múltiples alimentos.¹⁹ Diecinueve participantes (76 por ciento) pudieron completar los seis pasos del día de escalada inicial (hasta 1250 mg de proteínas alimentarias combinadas) con una terapia de rescate mínima o nula. Todos los pacientes alcanzaron la dosis de mantenimiento de 4000 mg de proteína por alérgeno. Los participantes informaron 401 reacciones por 7530 dosis en el hogar (5.3%). El 94% de las reacciones fueron leves, y solo una grave.

En un ensayo posterior, 48 niños de 4 a 15 años de edad, con alergias alimentarias múltiples (dos a cinco alimentos, confirmados por DBPCFC fallido a una dosis de ≤ 500 mg de proteína alimentaria) fueron asignados al azar 3:1 al pretratamiento con omalizumab o placebo durante ocho semanas.²⁰ Posteriormente, ambos grupos fueron tratados con ITO multialimentaria desde las semanas 8 a 36. Se continuó con omalizumab o placebo durante 16 semanas en total. Un mayor porcentaje de pacientes tratados con omalizumab e ITO demostraron desensibilización (pasaron 2 g de proteína con prueba de provocación oral a doble ciego controlada *vs* placebo) a dos de sus alimentos desencadenantes en comparación con los tratados solo con ITO (83 vs 33%, RM: 10; IC95%: 1.8-58.3). Los pacientes del grupo de omalizumab también tuvieron un porcentaje más bajo de dosis de ITO asociadas con cualquier evento adverso en comparación con el placebo (mediana del porcentaje de dosis por participante 27 vs 68%). No se registraron eventos graves.

Inducción de tolerancia oral más dupilumab: dupilumab es un anticuerpo monoclonal completamente humano dirigido contra los receptores de IL-4 e IL-13, implicados en la inflamación por reacción alérgica. Ha demostrado buena eficacia y seguridad en el tratamiento de trastornos alérgicos, que con frecuencia son comórbidos con la alergia alimentaria, incluida la dermatitis atópica y el asma persistente, incluso ha reportado resultados satisfactorios en pacientes con esofagitis eosinofílica.²¹ Dupilumab también es un agente terapéutico potencial para la alergia alimentaria. Actualmente se está llevando a cabo un ensayo clínico muticéntrico (NCT03682770) que evalúa la eficacia y seguridad de dupilumab como complemento de la ITO con cacahuete. El objetivo principal es evaluar

si la adición de dupilumab mejora la tasa de desensibilización al completar la dosis en comparación con la ITO sola.

CONCLUSIÓN

Está claro que el paradigma ha pasado de recomendar evitar los alérgenos alimentarios comunes en la infancia a establecer estrategias de consumo temprano para prevenir las alergias. El periodo de 4 a 6 meses de vida representa un momento inmunológico sensible, en el que los niños con factores de riesgo muestran mayor posibilidad de sensibilización alérgica. La implementación de estas recomendaciones, tomando en cuenta las preferencias familiares y comunitarias, puede disminuir la carga de la alergia alimentaria y reducir los costos de atención médica de los pacientes. Se requieren estudios adicionales, que evalúen a mayor detalle la población, factores tolerogénicos vs dosis sensibilizante, tiempo de exposición para efectos a largo plazo, viabilidad, aplicabilidad, nutrición y seguridad.

REFERENCIAS

1. Alvaro M, Muraro A. Oral Immunotherapy in food allergy: Present and future. *An Pediatr (Barc)* 2015; 82 (4): 213-215.
2. Feuille E, Nowak-Wegrzyn A. Allergen-Specific Immunotherapies for Food Allergy. *Allergy Asthma Immunol Res* 2018; 10: 189.
3. Palisade Group of Clinical Investigators, Vickery A et al. AR101 Oral Immunotherapy for Peanut Allergy. *NEJ* 2018; 379: 1991.
4. Hofmann AM, Scurlock AM et al. Seguridad de un protocolo de inmunoterapia oral con maní en niños con alergia al maní. *J Alergia Clin Immunol* 2009; 124: 286.
5. Chu DK, Wood RA, French S, et al. Inmunoterapia oral para la alergia al maní (PACE): una revisión sistemática y metanálisis de eficacia y seguridad. *Lanceta* 2019; 393: 2222.
6. Kim JS, Nowak-Wegrzyn A et al. Dietary baked milk accelerates the resolution of cow's milk allergy in children. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128: 125-31.
7. Wood RA, Sicherer SH et al. The natural history of milk allergy in an observational cohort. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 131: 805-12.
8. Martorell A, De la Hoz B, Ibáñez MD et al. Oral desensitization as a useful treatment in 2-year-old children with cow's milk allergy. *Clin Exp Allergy* 2011; 41: 1297-304
9. Brożek JL, Terracciano L, Hsu J, et al. Inmunoterapia oral para la alergia a la leche de vaca mediada por IgE: una revisión sistemática y un metanálisis. *Clin Exp Allergy* 2012; 42: 363.
10. Burks AW, Jones SM, Wood RA, et al. Inmunoterapia oral para el tratamiento de la alergia al huevo en niños. *N Engl J Med* 2012; 367: 233.
11. Anagnostou K, Islam S et al. Assessing the efficacy of oral immunotherapy for the desensitisation of peanut allergy in children (STOP II): a phase 2 randomised controlled trial. *Lancet* 2014; 383: 1297-304
12. Vickery BP, Scurlock AM et al. Sustained unresponsiveness to peanut in subjects who have completed peanut oral immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133: 468-75.
13. Grupo PALISADE de Investigadores Clínicos, Vickery BP, Vereda A, et al. AR101 Inmunoterapia oral para la alergia al maní. *N Engl J Med* 2018; 379: 1991.
14. Schneider LC, Rachid R et al. Un estudio piloto de omalizumab para facilitar la desensibilización oral rápida en pacientes alérgicos al maní de alto riesgo. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 132: 1368.
15. Martorell-Calatayud C, Michavila-Gómez A et al. Desensibilización asistida por anti-IgE al huevo y la leche de vaca en pacientes refractarios a la inmunoterapia oral convencional. *Pediatr Allergy Immunol* 2016; 27: 544.
16. Nadeau KC, Schneider LC, et al. Desensibilización oral rápida en combinación con terapia con omalizumab en pacientes con alergia a la leche de vaca. *J Alergia Clin Immunol* 2011; 127:1622.
17. Wood RA, Kim JS et al. Un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo de omalizumab combinado con inmunoterapia oral para el tratamiento de la alergia a la leche de vaca. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 137: 1103.
18. MacGinnitie AJ, Rachid R et al. Omalizumab facilita la desensibilización oral rápida para la alergia al maní. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 139: 873.
19. Bégin P, Domínguez T et al. Resultados de la fase 1 de seguridad y tolerabilidad en un protocolo de inmunoterapia oral rápida a múltiples alimentos usando Omalizumab. *Alergia Asma Clin Immunol* 2014; 10: 7.
20. Andorf S, Purington N et al. Tratamiento anti-IgE con inmunoterapia oral en participantes alérgicos a múltiples alimentos: un ensayo controlado, aleatorizado, doble ciego. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017.
21. Hirano I, Dellon ES, Hamilton JD, et al. Eficacia de dupilumab en un ensayo aleatorizado de fase 2 de adultos con esofagitis eosinofílica activa. *Gastroenterología* 2020; 158: 111.

Prevención de la alergia alimentaria

Prevention in food allergies

María Isabel Rojo-Gutiérrez,¹ Carol Vivian Moncayo-Coello²

¹ Pедиатра, Alergóloga e Inmunóloga; profesora de Alergia pediátrica, Facultad de Medicina; Presidenta electa de la Sociedad Latinoamericana de Alergia, Asma e Inmunología (SLAAI) Montevideo, Uruguay.

² Pедиатра, Alergóloga e Inmunóloga; jefa de servicio de Alergia e inmunología, Hospital Juárez de México.

Recibido: 01-08-2023

Aceptado: 29-10-2023

Publicado: 31-12-2023

Correspondencia

María Isabel Rojo Gutiérrez
mi_rojo@yahoo.com

DOI: 10.29262/ram.v70i4.1314

ORCID

María Isabel Rojo Gutiérrez
0000-0003-4562-4477
Carol Vivian Moncayo-Coello
0000-0001-7517-3991

Resumen

La prevención de la alergia alimentaria es clave para reducir la incidencia de la enfermedad. Se recomienda la lactancia materna exclusiva durante los primeros meses de vida, además de la suplementación con vitamina D y, debido a la importancia de la microbiota, adición de probióticos, prebióticos y simbióticos. Actualmente la exposición tardía de los alimentos es controvertida, y se sugiere introducir tempranamente alimentos alergénicos, procurando no exponer la vía cutánea. La aplicación de biológicos en alergia alimentaria es un área de investigación y tratamiento en evolución. Los biológicos se indican en enfermedades evaluadas en diversos estudios, como la dermatitis atópica, y se encuentran aprobados por la FDA para su prescripción; sin embargo, aún se discute su potencial administración en el tratamiento de reacciones alérgicas graves provocadas por alimentos. Estas terapias pueden cambiar la forma en que se aborda la alergia alimentaria en el futuro, pero aún se encuentran en etapas experimentales y no están disponibles ampliamente. La anafilaxia por alimentos es una reacción alérgica potencialmente mortal, que requiere una acción rápida. La prevención implica evitar el alimento desencadenante, conocimiento de los síntomas y la disponibilidad de epinefrina para su administración inmediata en caso de alguna reacción.

Palabras clave: Alergia alimentaria; Prevención; Lactancia materna; Microbiota; Biológicos; Dermatitis atópica; Anafilaxia; Epinefrina.

Abstract

Preventing food allergies is key to reducing the incidence of the disease. Exclusive breastfeeding is recommended during the first months of life, in addition to supplementation with vitamin D and, due to the importance of the microbiota, addition of probiotics, prebiotics and symbiotic. Currently, late exposure to foods is controversial, and it is suggested to introduce allergenic foods early, trying not to expose the cutaneous route. The application of biologics in food allergy is an evolving area of research and treatment. Biologics are indicated in diseases evaluated in various studies, such as atopic dermatitis, and are approved by the FDA for prescription; However, its potential administration in the treatment of severe allergic reactions caused by food is still debated. These therapies may change the way food allergy is addressed in the future, but they are still in experimental stages and not widely available. Food anaphylaxis is a life-threatening allergic reaction that requires quick action. Prevention involves avoiding the triggering food, awareness of symptoms, and availability of epinephrine for immediate administration in case of a reaction.

Key words: Food allergy; prevention; Breastfeeding; Microbiota; Biological; Atopic dermatitis; Anaphylaxis; Epinephrine.

Prevencción en alergia alimentaria

La prevalencia de alergia alimentaria es complejo determinarla, pues se carece de datos seguros en diferentes países, pero en general existe la impresión de que la alergia alimentaria se ha incrementado en los últimos años. Se encuentran documentadas tasas del 10%. El aumento de la alergia alimentaria mediada por IgE depende de diversos factores: tipo de exposición y frecuencia, posible coexistencia de nuevos determinantes en alimentos genéticamente modificados, además del microbioma intestinal en el mantenimiento de la tolerancia inmunitaria a los alimentos y el papel patógeno potencial de la exposición percutánea temprana a los alérgenos y cómo puede modificarse la microbiota por la prescripción de antibióticos y otras disbiosis. Pese a todo lo conocido la patogénesis de alergia alimentaria es complicada e incluye factores genéticos, epigenéticos y ambientales.¹

Dentro de los factores de riesgo asociados con alergia alimentaria se incluyen: antecedentes familiares de atopia, sexo masculino (al menos en la infancia), etnia, dermatitis atópica y polimorfismos genéticos relacionados.² Por lo tanto, saber cómo prevenir las alergias alimentarias ha sido difícil y esto ayudaría a disminuir las repercusiones sanitarias, sociales y económicas. Anteriormente la prevención de las alergias alimentarias se basaba en identificar a los neonatos con alto riesgo y evitar los posibles alérgenos. En la actualidad se ha incluido la introducción temprana de posibles alérgenos alimentarios, arrojando resultados alentadores. Algunos de los factores que favorecen la aparición de alergia alimentaria son los genéticos, que dependen de una exposición ambiental posterior, o la falta de ésta, y resultan en la interrupción del estado inmunológico predeterminado de tolerancia.² El aumento de las tasas de alergia alimentaria ha suscitado reconsideraciones de las estrategias de prevención, que se habían centrado en la ablactación, recomendando evitar la introducción temprana en niños de alto riesgo de atopia, principalmente de alimentos con mayor contenido o posibilidad de contener alérgenos conocidos inductores de la enfermedad: leche de vaca, huevo y cacahuate, e indicarlos después del primer año de vida;³ sin embargo, en la actualidad se ha demostrado que estos enfoques no son efectivos para prevenir las alergias alimentarias, incluso diversos estudios sugieren lo opuesto, donde la introducción

temprana de alérgenos alimentarios en la dieta puede prevenir las alergias por alimentos; no obstante, sigue discutiéndose este punto, lo que ha llevado a la producción de nuevas directrices que recomiendan la introducción temprana de alimentos y, específicamente, estudios en los que se evalúa el cacahuate como estrategia preventiva para la alergia a este producto. Con esto, los ensayos clínicos que investigan si este enfoque dietético preventivo puede aplicarse a otros tipos de alérgenos alimentarios han reportado resultados ambiguos.^{1,2,4}

La historia familiar de alergia alimentaria representa un factor de riesgo, puesto que los factores genéticos también determinan la calidad de los epitelios y, además, la exposición a alérgenos alimentarios, que resulta en aumento de la expresión de dermatitis atópica y otras enfermedades alérgicas.

En este sentido, la fisiopatología revela una compleja interacción de la barrera epitelial, que muestra defectos en la composición y resistencia, y ante los agresores libera alarminas (IL25, IL33, TSLP) capaces de aumentar la respuesta de Th2, específicamente en relación con la linfopoyetina estromal tímica (TSLP). Se han demostrado dos isoformas de esta molécula (forma corta y forma larga) en los tejidos humanos, concretamente la forma larga de TSLP (lfTSLP), que tiene estrecha relación con la patogénesis de las alergias y las enfermedades cutáneas mediadas por el sistema inmunitario, y asociación con la fibrosis cutánea, hiperplasia epidérmica, angiogénesis y regulaciones tolerógenas homeostáticas. Además, la expresión de estas moléculas puede estar genéticamente determinada por la expresión posterior inducida por estímulos ambientales.⁵

Se han planteado tres teorías en relación con los factores que favorecen la manifestación de alergia alimentaria, con base en las nuevas estrategias de prevención: 1) “hipótesis de las vitaminas”, 2) “hipótesis de exposición dual” e 3) “hipótesis de higiene”.⁶

Vitamina D

La vitamina D es un elemento decisivo para dirigir la respuesta inmune hacia la tolerancia, por lo que su deficiencia interrumpe esta función.⁷ Los estudios sugieren que la vitamina D ayuda a mantener la integridad

de la barrera de las mucosas, evitando que el sistema inmunitario intestinal se exponga a alérgenos alimentarios, reduciendo la permeabilidad de la mucosa intestinal para limitar la exposición. Es probable que la deficiencia de vitamina D provoque daño intestinal y que las dosis bajas de proteínas alimentarias penetren en el sistema inmunitario, lo que estimula a los linfocitos B para producir IgE y aumentar la respuesta de tipo Th2, que se estimula por las alarminas liberadas durante el daño epitelial, causando mayores defectos de la barrera. Por esta razón, una de las estrategias planteadas es la suplementación en la dieta o con medicamentos.⁸

Exposición

Los datos relacionados con las estrategias para prevenir las alergias alimentarias en personas de alto riesgo, al evitar la exposición, son abundantes; sin embargo, los estudios recientes son controvertidos, y en algunos apoyan la introducción temprana de alérgenos alimentarios, principalmente los ensayos que evalúan el cacahuate y huevo.⁹

Los estudios efectuados en pacientes con dermatitis atópica informan que esta enfermedad se asocia con mayor riesgo de padecer alergia alimentaria mediada por IgE (aunque los niños sin dermatitis atópica también pueden manifestarla).⁷ La introducción de huevo bien cocido (no crudo pasteurizado), en pacientes de 4 a 6 meses de edad, quizá reduce el riesgo de alergia al huevo de gallina. El inicio del consumo regular de cacahuate en la dieta de un neonato con alto riesgo, a partir de los 4 a 11 meses, probablemente reduce la reactividad en países con una alta prevalencia; lo anterior se sugiere simultáneamente con la introducción conjunta de otros alérgenos durante ese periodo, porque agregar alimentos complementarios fomenta la prevención de la alergia alimentaria.¹ Los estudios que evalúan fórmulas hidrolizadas en el primer año de vida parecen no reportar ningún beneficio protector; sin embargo, la fórmula a base de suero de leche y parcialmente hidrolizada en neonatos no amamantados puede ser útil. Tampoco se recomienda la exclusión materna de alérgenos comunes durante el embarazo y la lactancia, como protocolo de prevención de alergia alimentaria; sin embargo, puede indicarse lactancia materna exclusiva, aunque no es totalmente protectora. En general, la lactancia materna, las fórmulas hidrolizadas y evitar el consumo de

fórmula de leche de vaca pueden no reducir totalmente el riesgo de alergia a la proteína de la leche de vaca; no obstante, la suplementación temporal con fórmula de leche de vaca durante la primera semana de vida puede aumentar el riesgo de alergia a esta proteína.^{1,3,6,10-15}

Microbiota

La microbiota hace referencia al conjunto de microorganismos que conviven en un determinado hábitat en el organismo (mucosas, intestino, etc.), que se deteriora con los cambios en el estilo de vida, ya sea por la modernización, prescripción temprana e incontrolada de antibióticos en la población pediátrica, dieta occidental, sedentarismo y aumento en la obesidad. Estos factores alteran la diversidad de la microbiota, pues tienen participación importante en la respuesta inmunitaria. De acuerdo con múltiples estudios, ahora se sabe que los probióticos ayudan a reforzar la inmunidad.⁹ Los probióticos son alimentos o suplementos que contienen microorganismos vivos, destinados a mantener o aumentar la cantidad de bacterias "benéficas" (microbiota normal) del cuerpo. Los prebióticos (generalmente con alto contenido de fibra) funcionan como nutrientes para la microbiota humana. Los simbióticos son alimentos y productos alimenticios que contienen probióticos y prebióticos. Por lo anterior, la introducción de dietas variadas, ejercicio y suplementación de probióticos, prebióticos y simbióticos pueden ser útiles para los pacientes; no obstante, se requieren más estudios para continuar con la evidencia clínica.^{10,11,16,17}

Los probióticos, prebióticos y simbióticos estabilizan las mucosas, por lo que los mecanismos de modulación de la microbiota intestinal se basan en la capacidad de las cepas probióticas o combinaciones de cepas para inhibir, desplazar o interferir en el proceso de adhesión de cepas patógenas, a través de obstáculos estéricos en los receptores entéricos del patógeno, la exclusión competitiva de nutrientes y sitios de adhesión de la mucosa, y mediante la promoción de alteraciones de las mucinas intestinales. Otros mecanismos conocidos son la producción de diferentes sustancias antimicrobianas: bacteriocinas y ácidos biliares desconjugados (ácido butírico, ácido propiónico, ácido láctico y ácido acético), que resultan del metabolismo de los carbohidratos por bacterias probióticas y reducen el pH general del intestino delgado, inhibiendo el crecimiento de bacterias patógenas.^{10,11,16,17}

Pese a las formas conocidas de intervención o prevención en pacientes con alergia alimentaria, aún queda por conocer qué tipo de estrategias deben implementarse de forma rutinaria para prevenirla. Incluso, en el caso de introducción temprana de ciertos alimentos, como los actualmente estudiados (huevo y cacahuate), se requieren más estudios para validar las tendencias en diferentes países y poblaciones con distintos riesgos. Hasta la fecha no existen pruebas convincentes de que las familias deban evitar los alérgenos alimentarios o consumir suplementos para prevenir la alergia alimentaria, además de una dieta equilibrada para las mujeres embarazadas, los neonatos y lactantes, así como la promoción de la lactancia materna exclusiva.^{10,11,16-20}

REFERENCIAS

1. Fleischer DM, Chan E S, 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. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2021; 9: 22-43.
2. Du Toit G, Tsakok T, Simon Lack, et al Prevention of food allergy. *Allergy Clin Immunol* 2016; 137: 998-1010.
3. De Silva D, Halken S et al Preventing food allergy in infancy and childhood: Systematic review of randomised controlled trials. *Pediatr Allergy Immunol* 202; 31: 813-826.
4. Halken S, Muraro A et al. EAACI guideline: Preventing the development of food allergy in infants and young children. *Pediatr Allergy Immunol* 2021; 32 (5): 843-858.
5. Wang S Zuo Y Thymic Stromal Lymphopoietin in Cutaneous Immune-Mediated Diseases. *Front Immunol* 2021; 24: 698522.
6. Ralf GH. Food Allergy Prevention and Treatment by Targeted Nutrition. *Nutr Metab* 2018; 72: 33-45.
7. Ulfman L, Tsuang A, et al Relevance of Early Introduction of Cow's Milk Proteins for Prevention of Cow's Milk Allergy. *Nutrients* 2022; 14: 2659.
8. Di T, Chen L. A narrative review of vitamin D and food allergy in infants and children. *Transl Pediatr* 2021; 10: 2614-2620.
9. Renz H, Skevaki Ch. Early life microbial exposures and allergy risks: opportunities for prevention. *Nat Rev Immunol* 2021; 21: 177-191.
10. Probiotics, Prebiotics, and Synbiotics: Implications and Beneficial Effects against Irritable Bowel Syndrome. *Nutrients* 2021; 13: 2112.
11. Muraro A, Worm M, et al. European Academy of Allergy and Clinical Immunology, Food Allergy, Anaphylaxis Guidelines Group (2022). EAACI guidelines: Anaphylaxis (2021 update). *Allergy* 2022; 77: 357-377. <https://doi.org/10.1111/all.15032>.
12. Cardona V, Chicato T, et al. Guía de actuación en anafilaxia 2022. Sociedad Española de Alergia e Inmunología Clínica. *Rev Alergia Méx* 2022; 66: 1-39 <https://guiagalaxia.com>.
13. Cardona V, Álvarez-Perea A, et al Guía de Actuación en Anafilaxia en Latinoamérica. *Galaxia-Latam. Revista Alergia México* 2019; 66 (6): 1-39. <https://doi.org/10.29262/ram.v66i6.588>
14. Cardona V, Ansotegui IJ, et al. World Allergy Organization Anaphylaxis Guidance 2020. *World Allergy Org J* 2020; 13: 100472. doi:10.1016/j.waojou.2020.1004.
15. Skypala IJ. Food-Induced Anaphylaxis: Role of Hidden Allergens and Cofactors. *Front Immunol* 2019; 10. doi: 10.3389/fimmu.2019.00673.
16. Commins SP, Jerath MR, et al. Delayed anaphylaxis to alpha-gal, an oligosaccharide in mammalian meat. *Allergol Int* 2016; 65: 16-20.
17. Ade J, Jeffery M, et al. Validation of the revised National Institute of Allergy and Infectious Disease / Food Allergy and Anaphylaxis Network diagnostic criteria in em. *J Allergy Clin Immunol* 2021; 147: AB240. doi: 10.1016/j.jaci.2020.12.021.
18. Parrish CP, Kim H. Food-Induced Anaphylaxis: an Update. *Curr Allergy Asthma Rep* 2018; 18. doi: 10.1007/s11882-018-0795-5.
19. Foong RX, Giovannini M, du Toit G. Food-dependent exercise-induced anaphylaxis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2019; 19 (3): 224-228.
20. Feldweg AM. Food-Dependent, Exercise-Induced Anaphylaxis: Diagnosis and Management in the Outpatient Setting. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017; 5: 283-288. doi: 10.1016/j.jaip.2016.11.022.

Aplicación de biológicos en pacientes con alergia alimentaria

Application of biologicals in patients with food allergies

Ana María Agar-Muñoz,¹ César Alberto Galván-Calle²

¹Inmunóloga, adscrita a la Clínica Indisa, Santiago de Chile.

²Médico Asistente, Alergólogo e Inmunólogo Clínico, Clínica Internacional Lima-Perú; Director Médico en Emedic Salud, Lima, Perú.

Recibido: 01-08-2023

Aceptado: 29-10-2023

Publicado: 31-12-2023

Correspondencia

Ana María Agar Muñoz
todoasma@gmail.com

DOI: 10.29262/ram.v70i4.1340

ORCID

Ana María Agar Muñoz

0009-0003-8058-8587

César Alberto Galván Calle

0000-0003-3517-305

Resumen

A pesar de los avances prometedores en la inmunoterapia oral para alergias alimentarias, su implementación médica enfrenta limitaciones. Se investigan opciones no específicas basadas en la inhibición de la vía inflamatoria tipo 2, incluyendo anticuerpos monoclonales. El TNX-901 y omalizumab han demostrado aumentar los umbrales de reacción, reduciendo eventos adversos en pacientes con alergia al cacahuete. El dupilumab, que bloquea el receptor alfa de IL-4, muestra resultados positivos en alergias alimentarias, así como en la esofagitis eosinofílica. Anticuerpos contra alarminas y anti-IL-5, como etokimab y mepolizumab, han demostrado eficacia en estudios preclínicos y ensayos clínicos. Aunque se necesitan más estudios para establecer su uso clínico práctico y determinar la idoneidad para distintos tipos de alergias alimentarias, estos anticuerpos monoclonales presentan un horizonte prometedor para el tratamiento de dichas condiciones.

Palabras clave: Alergia alimentaria; Inmunoterapia oral; Anticuerpos monoclonales; TNX-901; Omalizumab; Dupilumab; Etokimab; Mepolizumab.

Abstract

Despite promising advancements in oral immunotherapy for food allergies, medical implementation faces limitations. Non-specific treatment options based on inhibiting the type 2 inflammatory pathway, including monoclonal antibodies, are under investigation. TNX-901 and omalizumab have demonstrated increased reaction thresholds, reducing adverse events in peanut-allergic patients. Dupilumab, blocking the IL-4 receptor, shows positive results in both food allergies and eosinophilic esophagitis. Antibodies against alarmins and anti-IL-5, such as etokimab and mepolizumab, have proven efficacy in preclinical studies and clinical trials. While further studies are needed to establish their practical clinical use and determine suitability for different types of food allergies, these monoclonal antibodies present a promising horizon for the treatment of such conditions.

Key words: Food allergy; Oral immunotherapy; Monoclonal antibodies; TNX-901; Omalizumab; Dupilumab; Etokimab; Mepolizumab.

Aunque la inmunoterapia oral para alergias alimentarias ha demostrado resultados alentadores en las últimas dos décadas, aún quedan ciertas limitantes para la indicación de primera línea en la comunidad médica. Recientemente se han investigado nuevas opciones de tratamiento no alérgico específicas basadas en la inhibición de la vía inflamatoria de tipo 2. Así pues, existen estudios con anticuerpos monoclonales en monoterapia, con la finalidad de incrementar el umbral de reacción en los pacientes con alergia alimentaria, o en terapia coadyuvante a la inmunoterapia por vía oral para reducir el riesgo de eventos adversos durante el proceso de desensibilización.

Anticuerpos monoclonales Anti-IgE

TNX-901 fue el primer anticuerpo monoclonal anti-IgE en evaluarse en pacientes con alergia alimentaria. Leung y sus colaboradores¹ encontraron que los pacientes pasaron de una media de consumo de 178 a 2627 mg de cacahuate, para reaccionar en las pruebas de provocación oral luego de recibir cada 4 semanas TNX-901. Savage y su grupo,² en un ensayo clínico abierto con pacientes con alergia al cacahuate, quienes recibieron omalizumab durante 6 meses, pasaron de un umbral de reactividad de 80 a 6500 mg de consumo del cacahuate. Schneider y sus coautores,³ en un ensayo con 13 pacientes alérgicos al cacahuate, que recibieron un esquema de desensibilización rápido y previamente, y en paralelo al proceso recibieron omalizumab, encontraron que un 92% logró tolerar 8000 mg de cacahuate y un 39% reportó eventos adversos moderados-severos durante el estudio. Andorf y colaboradores, en un ensayo clínico aleatorizado fase 2, en donde incluyeron 48 pacientes con alergias alimentarias múltiples, evaluaron omalizumab por 16 semanas como adyuvante a inmunoterapia oral, e informaron una tolerancia de 2000 mg de dos alimentos en un 83 vs 33%, y reducción los eventos adversos de 27 vs 68% con respecto al placebo. Asimismo, disminuyó el tiempo en obtención de dosis de mantenimiento durante el proceso de desensibilización. Actualmente existen ensayos clínicos en curso con omalizumab, tanto para alimentos individuales como múltiples, incluso para niños y adultos.⁴

Anticuerpos monoclonales anti IL-4 y anti IL-13

Dupilumab, un anticuerpo monoclonal IgG4 que bloquea el receptor alfa de la IL-4, aprobado para la dermatitis atópica moderada y severa, asma y rinosinusitis, es el fármaco el más estudiado en este grupo de biológicos. Abdel-Gadil y colaboradores,⁵ en su estudio con pacientes alérgicos al cacahuate, quienes recibían dupilumab, informaron un incremento del efecto supresor de los linfocitos T regulatorios. Rial y su grupo de estudio⁶ reportaron por primera vez, en una paciente con dermatitis atópica y alérgica al maíz y pistache, quien recibía dupilumab, resultados satisfactorios en las pruebas de provocación a estos productos mientras recibía el tratamiento. Hirano y colaboradores,⁷ en un ensayo clínico fase 2 de 12 semanas, con un grupo de 23 pacientes adultos con esofagitis eosinofílica, quienes recibieron semanalmente dupilumab, y otro grupo control de 24 pacientes placebo, encontraron una reducción de scores de disfagia, infiltrado eosinofílico y otras anormalidades endoscópicas respecto al grupo control. Actualmente se realizan ensayos clínicos en pacientes alérgicos al cacahuate, tanto en monoterapia y terapia adyuvante a inmunoterapia oral, y con alergia múltiple.^{8,9}

Antialarminas

Khodoun y sus colaboradores¹⁰ evaluaron, en un estudio preclínico, la función de las alarminas: linfopoyetina estrómicica tímica (TSLP), IL-25 e IL-33 en un modelo de ratón para prevención de alergias alimentarias y encontraron que los tres anticuerpos monoclonales de las alarminas inhibieron fuertemente la alergia alimentaria; no obstante, cuando evaluaron la utilidad de cada anticuerpo de forma independiente, ninguno demostró efectos positivos.

Cinthrajah y colaboradores,¹¹ en un ensayo clínico aleatorizado fase 2 con etokimab, un anticuerpo monoclonal contra la IL-33, encontraron que la dosis única pudo generar tolerancia de 275 mg en 73% de los pacientes (n = 15) a los 15 y 45 días de la aplicación, comparado con el grupo control (n = 5), donde ninguno logró dicha tolerancia.

Anticuerpos monoclonales anti IL-5

Mepolizumab, benralizumab y reslizumab tienen efectos inhibitorios contra IL-5 y se han aprobado en el tratamiento de pacientes con asma eosinofílica severa; asimismo se ha estudiado su posible beneficio en pacientes con alergia alimentaria y esofagitis eosinofílica, con disminución de los parámetros de los estudios de laboratorio e histológicos, pero con deficiente respuesta clínica.¹²

Los estudios preclínicos y ensayos clínicos se han llevado a cabo con la intención de evaluar la eficacia y seguridad de los anticuerpos monoclonales en de pacientes con alergia alimentaria con resultados favorables; sin embargo, se requieren más estudios que puedan evidenciar su uso en la práctica clínica diaria y establecer qué tipo de anticuerpo monoclonal es el más idóneo para los diversos tipos de alergia alimentaria, dosis recomendada, mejor perfil de seguridad, tiempo de tratamiento e implicación de costos dentro de los sistemas de salud.

REFERENCIAS

1. Leung DY, Sampson HA, et al. Effect of anti-IgE therapy in patients with peanut allergy. *N Engl J Med* 2003; 348 (11): 986-93.
2. Savage JH, Courneya JP, et al. Kinetics of mast cell, basophil, and oral food challenge responses in omalizumab-treated adults with peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 130(5): 1123-9.e2.
3. Schneider LC, Rachid R, et al. A pilot study of omalizumab to facilitate rapid oral desensitization in high-risk peanut-allergic patients. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 132 (6): 1368-74.
4. Andorf, S, Purington, N, et al. Anti-IgE treatment with oral immunotherapy in multifeed allergic participants: A double-blind, randomised, controlled trial. *Lancet Gastroenterol. Hepatol* 2018; 3: 85-94.
5. Abdel-Gadir A, Schneider L, et al. Oral immunotherapy with omalizumab reverses the Th2 cell-like programme of regulatory T cells and restores their function. *Clin Exp Allergy* 2018; 48 (7): 825-836.
6. Rial MJ, Barroso B, et al. Dupilumab for treatment of food allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019; 7 (2): 673-674.
7. Hirano I, Dellon E, et al. Efficacy of Dupilumab in a Phase 2 Randomized Trial of Adults With Active Eosinophilic Esophagitis. *Efficacy of Dupilumab in a Phase 2 Randomized Trial of Adults With Active Eosinophilic Esophagitis. Clinical Trial Gastroenterology* 2020; 158 (1): 111-122.
8. Study in pediatric subjects with peanut allergy to evaluate efficacy and safety of dupilumab as adjunct to AR101 (Peanut Oral Immunotherapy). *ClinicalTrials.gov* Identifier: NCT03682770. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03682770>
9. Study to evaluate dupilumab monotherapy in pediatric patients with peanut allergy. *ClinicalTrials.gov* Identifier:NCT03793608. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03793608>.
10. Khodoun MV, Tomar S, et al. Prevention of food allergy development and suppression of established food allergy by neutralization of thymic stromal lymphopoietin, IL-25, and IL-33. *J Allergy Clin Immunol* 2018; 141 (1): 171-179.e1.
11. Chinthrajah S, Cao S, et al. Phase 2a randomized, placebo-controlled study of anti-IL-33 in peanut allergy. *JCI Insight* 2019; 4 (22): e131347.
12. Stein ML, Collins MH, et al. Anti-IL-5 (mepolizumab) therapy for eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118 (6): 1312-19.

Anafilaxia por alimentos

Food anaphylaxis

María Isabel Rojo-Gutiérrez,¹ Marilyn Valentín-Rostan,² Patricia Latour-Staffeld,³ Edgardo José Jares⁴

¹ Pediatra, Alergóloga e Inmunóloga; profesora de Alergia pediátrica, Facultad de Medicina; Presidenta electa de la Sociedad Latinoamericana de Alergia, Asma e Inmunología (SLAAI) Montevideo, Uruguay.

² Alergóloga e Inmunóloga clínica, Máster en Ciencias y Educación; Miembro de la Mesa Directiva de SLAAI; miembro activo del Colegio Mexicano de Inmunología Clínica y Alergia; Directora de Alergología en la Unidad Médica Zúrich, Ciudad de México.

³ Doctora en Medicina, Inmunóloga y Alergóloga Clínica, Directora Médica del Centro Avanzado de Alergia y Asma de Santo Domingo; Profesora Asociada en la Universidad Nacional Pedro Henríquez Ureña, República Dominicana.

⁴ Alergólogo e Inmunólogo; Jefe de sección de Alergia e inmunología, CMP Buenos Aires, Argentina.

Recibido: 01-08-2023

Aceptado: 29-10-2023

Publicado: 31-12-2023

Correspondencia

Marilyn Valentín Rostan
dramarilynvalentin@gmail.com

DOI: 10.29262/ram.v70i4.1341

ORCID

María Isabel Rojo Gutiérrez

0000-0003-4562-4477

Marilyn Valentín Rostan

0000-0002-0782-9386

Patricia Latour Staffeld

0000-0001-5110-3788

Edgardo José Jares

0000-0001-9411-0582

Resumen

La anafilaxia, una reacción potencialmente mortal, se caracteriza por la aparición aguda de síntomas que afectan diversos sistemas y requiere intervención médica inmediata. Aunque la tasa de mortalidad general es baja, la anafilaxia inducida por alimentos y fármacos ha experimentado un aumento. Los alimentos, fármacos y veneno de himenópteros son desencadenantes comunes. La epidemiología varía según la región y la edad, con una incidencia global de 50-112 episodios anuales por cada 100,000 personas. Los alimentos más implicados varían según la edad y la región, y los desencadenantes más comunes son cacahuets y nueces. Se reconocen dos mecanismos de anafilaxia: mediado por IgE y no mediado por IgE. El diagnóstico se basa en criterios clínicos y niveles de triptasa sérica. El tratamiento incluye epinefrina, oxígeno y líquidos intravenosos. Se aborda la anafilaxia inducida por ejercicio dependiente de alimentos, donde el ejercicio, en combinación con ciertos alimentos, desencadena reacciones anafilácticas. La comprensión y el manejo adecuados son cruciales para mitigar riesgos.

Palabras clave: Alergia alimentaria; Anafilaxia; Veneno de himenópteros; Epidemiología; Mecanismo mediado por IgE; Mecanismo no mediado por IgE; Anafilaxia inducida por ejercicio dependiente de alimentos.

Abstract

Anaphylaxis, a potentially life-threatening reaction, is characterized by acute symptoms affecting various systems and requires immediate medical intervention. While the overall mortality rate is low, anaphylaxis induced by foods and drugs has seen an increase. Common triggers include foods, drugs, and Hymenoptera venom. Epidemiology varies by region and age, with a global incidence of 50-112 episodes per 100,000 people annually. Implicated foods vary by age and region, with peanuts and nuts being common triggers. Two mechanisms of anaphylaxis are recognized: IgE-mediated and non-IgE-mediated. Diagnosis is based on clinical criteria and serum tryptase levels. Treatment includes epinephrine, oxygen, and intravenous fluids. Exercise-induced food-dependent anaphylaxis is addressed, where exercise, combined with certain foods, triggers anaphylactic reactions. Proper understanding and management are crucial to mitigate risks.

Key words: Food allergy; Anaphylaxis; Hymenoptera venom; IgE-mediated mechanism; non-IgE-mediated mechanism; Exercise-induced food-dependent anaphylaxis.

La anafilaxia es una reacción potencialmente mortal, caracterizada por la aparición aguda de síntomas que afectan diferentes sistemas u órganos, y requiere de intervención médica inmediata. Todos los profesionales de la salud deben estar familiarizados con su reconocimiento y tratamiento. La tasa de mortalidad por anafilaxia es baja; no obstante, la anafilaxia inducida por alimentos y fármacos se ha incrementado en los últimos años. Los alimentos y otros desencadenantes (fármacos y veneno de himenópteros) son los más comunes.¹

Epidemiología

Existen pocos datos acerca de la epidemiología de la anafilaxia y los que se encuentran disponibles son difíciles de comparar.²

Los alimentos más frecuentemente implicados en la anafilaxia demuestran variaciones según la edad; por ejemplo, en adultos se incluyen las frutas, frutos secos, mariscos y pescado, y en niños comprende el huevo, leche, frutos secos, pescados y mariscos. En América Latina existe menor sensibilización al cacahuate comparada con la población europea o norteamericana, sobre todo con el pescado y las frutas.^{1,3}

La incidencia global de anafilaxia varía de 50 a 112 episodios anuales por cada 100,000 personas, mientras que la prevalencia estimada es de 0.3 a 5.1%. En niños, la incidencia de anafilaxia varía de 1 a 761 por cada 100,000 personas por año. La mortalidad estimada de anafilaxia por alimentos es de 0.03 a 0.32 por cada millón de habitantes al año.⁴

Una revisión sistemática que evaluó la mortalidad por anafilaxia encontró que el cacahuate y las nueces son los desencadenantes más comunes, implicados en el 87% de los casos; no obstante, la leche y los mariscos también fueron causa importante de mortalidad en algunos países.

El registro europeo de anafilaxia revisó 1970 casos de niños de 17 años, y encontró que los alimentos fueron el desencadenante principal en el 66% de las reacciones, sobre todo la leche y el huevo en niños muy pequeños, y los frutos secos en los niños mayores; sin embargo, el cacahuate representó el desencadenante más frecuente en las reacciones en general, afectando

al 28% de los niños, informando además 11% de las reacciones a frutas y verduras, 4% a especias y 5% a legumbres distintas del cacahuate y la soya.⁵ **Cuadro 1**

Fisiopatología

Se reconocen dos mecanismos asociados con la anafilaxia: mediados y no mediados por IgE.

- El mediado por IgE es el más frecuente y sucede cuando el alérgeno es reconocido por la IgE unida a su receptor de alta afinidad (FcεRI) en la superficie de las células cebadas (mastocitos, basófilos), induciendo la liberación de mediadores preformados (triptasa, histamina, prostaglandinas) y produciendo los mediadores de neoformación (leucotrienos, prostaglandinas, tromboxanos).^{2,6}
- La anafilaxia no mediada por IgE puede ser inmunológica o no inmunológica.
- Mecanismos inmunológicos no mediados por IgE: pueden implicar la activación de la vía del complemento (anafilatoxinas, C3a y C5a).
 - Activación del sistema de coagulación.
 - Anafilaxia mediada por IgG.
 - Mecanismos no inmunológicos que inducen la liberación de mediadores.
 - Etanol.
 - Factores físicos (ejercicio: mecanismos que no están completamente aclarados).
 - Los mastocitos pueden activarse través de los receptores MRGPRX2 por ciertos fármacos (agentes bloqueadores neuromusculares y fluoroquinolonas).

La anafilaxia se clasifica en idiopática cuando no puede identificarse un desencadenante, y representa del 6.5% al y 35% de los casos⁴

Cuadro 1. Causas de anafilaxia, adaptado de referencia³

Medicamentos y medios de contraste diagnósticos	30. 9-32
Alimentos	22.6-34.2
Picaduras de insectos	8.6-14.9
Factores físicos	3.4-4
Idiopática	3.4-21.7

En los últimos años se reconoció que varias observaciones, aparentemente independientes, estaban relacionadas y resultaron en la producción de anticuerpos contra un carbohidrato, es decir, fracciones de galactosa-alfa-1,3-galactosa (“alfa-gal”), situados en la membrana celular de diversos organismos. Este carbohidrato es una barrera inmunológica reconocida en el xenotrasplante, de hecho, los anticuerpos xenorre-activos dirigidos contra los restos de alfa-gal, situados en el tejido de mamíferos no primates, suelen estar implicados en el rechazo agudo de órganos. Dentro del área de la alergia alimentaria y la anafilaxia, este descubrimiento sugirió que la IgE contra alfa-gal se relacionaba con alergia alimentaria retardada a la carne de mamíferos (res, cerdo, cordero). Esos estudios no solo han abierto investigaciones de cómo la respuesta de IgE hacia alfa-gal es diferente de las respuestas de IgE típicas dirigidas contra los alérgenos de proteínas, sino que también han aumentado la conciencia mundial y el reconocimiento de las reacciones tardías a la carne roja en diferentes zonas geográficas. Actualmente se ha señalado que la picadura de garrapatas es el evento de sensibilización que conduce al desarrollo de anticuerpos IgE al oligosacárido alfa-gal, lo que resulta en pérdida de tolerancia a la carne de mamíferos no primates y productos alimentarios relacionados en algunos individuos.⁶ **Cuadro 2**

Diagnóstico

La anafilaxia representa una urgencia clínica, por lo que el diagnóstico debe establecerse rápidamente. La investigación sugiere que los criterios clínicos del Instituto Nacional de Alergias y Enfermedades Infecciosas y la Red de Alergias Alimentarias y Anafilaxia (NIAID/FAAN, por sus siglas en inglés) tienen una alta sensibilidad.¹ La sensibilidad, especificidad, VPP y VPN ponderados de los criterios NIAID/FAAN son: 93.4, 72.7, 65.1 y 95.9%, respectivamente.⁷ **Cuadro 3**

El grupo de trabajo de la EAACI sugiere la determinación de triptasa sérica entre 30 minutos y dos horas después del inicio de la reacción, y triptasa basal al menos 24 horas después de la desaparición o control completa de los síntomas, para confirmar el diagnóstico de anafilaxia.

La concentración elevada de triptasa sérica puede asociarse con alguna alteración de los mastocitos o alfa

triptasemia, por lo que es importante comparar los resultados con la concentración basal 24 horas después de la desaparición completa de la reacción. Además, la triptasa sérica no siempre está elevada en la anafilaxia, especialmente en niños y con desencadenantes alimentarios en pacientes de cualquier edad. Por lo tanto, no encontrar concentraciones elevadas de triptasa no descarta la anafilaxia.^{1,2}

Tratamiento

El tratamiento exitoso de la anafilaxia requiere su reconocimiento rápido, seguido de la eliminación inmediata de cualquier desencadenante sospechoso, además de la evaluación de la circulación sanguínea, vías respiratorias, frecuencia cardíaca y respiratoria, piel y peso. Los pacientes deben colocarse en posición supina, excepto si ésta empeora su estado respiratorio, porque la postura erguida se relaciona con malos desenlaces.⁸ No debe provocarse el vómito en caso de anafilaxia originada por alimentos, pero es necesario retirar los restos de alimento de la boca.²

Un estudio reciente documentó un caso de anafilaxia casi mortal provocada por el consumo de leche en un paciente de 15 años, quien pareció mejorar después de colocarle una sonda nasogástrica y drenaje gástrico, a pesar del tratamiento rápido y agresivo con múltiples dosis de epinefrina intramuscular, seguida de infusión intravenosa continua, intubación, soporte respiratorio y reanimación con líquidos intravenosos. Si bien el drenaje gástrico no forma parte del tratamiento recomendado de la anafilaxia, se sugiere evitar la exposición al factor desencadenante (suspender la infusión de un fármaco intravenoso). Cuando los alimentos ingeridos permanecen en el estómago y la absorción continúa, entonces el drenaje gástrico puede detener la exposición continua a los alérgenos.⁸

Aunque la epinefrina por vía intramuscular (adrenalina) es el fármaco de primera línea para el tratamiento de la anafilaxia, su aplicación sigue siendo subóptima. La dosis recomendada es de 0.01 mg/kg de peso corporal, con una dosis total máxima de 0.5 mg, administrada por vía intramuscular, incluso puede simplificarse como se muestra en el **Cuadro 4**. La dosis debe repetirse cada 5-15 minutos en caso de que los síntomas persistan. La epinefrina administrada por vía intramuscular suele ser bien tolerada por los pacientes.⁴

Cuadro 2. Criterios de anafilaxia (adaptado de referencia 1)

La anafilaxia es muy probable cuando se cumple cualquiera de los siguientes tres criterios:

1. Inicio agudo de la enfermedad (de minutos a varias horas) con afectación de la piel, el tejido mucoso o ambos (p. ej., urticaria generalizada, prurito o enrojecimiento, hinchazón de labios, lengua, úvula y al menos uno de los siguientes):

a. Afectación respiratoria (p. ej., sibilancias-bronqueospasmo, estridor, PEF reducido e hipoxemia)

b. Tensión arterial reducida o síntomas asociados de disfunción de órganos diana (p. ej., hiponía [colpaso], síncope e hipoxemia)

2. Dos o más de los siguientes ocurren rápidamente después de la exposición a un alérgeno probable para ese paciente (minutos a varias horas):

a. Afectación del tejido cutáneo-mucoso (p. ej., urticaria generalizada, rubor con picor, hinchazón, de labios-lengua-úvula)

b. Afectación respiratoria (p. ej., disnea, sibilancias-bronqueospasmo, estridor, PEF reducido, hipoxemia)

c. Tensión arterial reducida o síntomas asociados (por ejemplo, hipotonía [colpaso] síncope, incontinencia)

d. Síntomas gastrointestinales persistentes (por ejemplo, dolor abdominal tipo cólico, vómitos)

3. Tensión arterial reducida después de la exposición a un alérgeno conocido para ese paciente (minutos a varias horas):

a. Lactantes y niños: tensión arterial sistólica baja (específica de la edad) o disminución > 30% de la PA sistólica*

b. Adultos: tensión arterial sistólica < 90 mmHg > 30% de disminución de la inicial

*La presión arterial sistólica baja para niños se define como < 70 mmHg de 1 mes a 1 año, menos de (70 mmHg + [2 x edad]) de 1 a 10 años y < 90 mmHg de 11 a 17 años

PEF: flujo respiratorio máximo; PA: presión arterial.

Cuadro 3. Recomendaciones para anafilaxia inducida por ejercicio dependiente de alimentos (adaptado de referencia 10)

Tenga disponible un autoinyector de epinefrina y un teléfono móvil en todos los entornos del ejercicio

¿Quién llevará el autoinyector y dónde estará (paciente, profesor, entrenador, acompañante)? Esa persona debe estar capacitada sobre cómo y cuándo administrar y ser capaz de reconocer los primeros signos y síntomas. Los corredores pueden ser reacios a llevar autoinyectores y teléfonos móviles, que pueden resultarles voluminosos. Los autoinyectores no deben dejarse en casilleros o automóviles lejos del paciente

Detenga el esfuerzo inmediatamente si manifiesta algún síntoma

¿Hay situaciones en las que el paciente se resista o no pueda parar? En los adolescentes que participan en deportes de equipo, puede haber renuencia a detenerse por temor a decepcionar a los demás o interrumpir un juego. Esto debe discutirse y elaborar un plan con el entrenador. En pacientes realizan alta actividad, es posible que sea necesario modificar las condiciones de trabajo. En el personal militar o los pilotos, es posible que sea necesario evitar por completo el alimento causante

Evitar el alimento casual durante 4-6 horas antes del ejercicio, al menos inicialmente. El tiempo puede reducirse en el futuro, aunque la mayoría de los pacientes deben evitar la comida durante un mínimo de 2 horas

Los pacientes en la escuela o cuyas comidas y actividades están estructuradas deben planear tener alimentos "seguros" disponibles. La planificación de listas de alimentos seguros con los padres / cuidadores es particularmente útil para niños y adolescentes

Evite los posibles factores de aumento y preste mucha atención a las circunstancias que rodean los síntomas para detectar otros factores que puedan ser importantes

Proporcione al paciente una lista de posibles factores potenciadores y revísela periódicamente, especialmente si aparecen nuevos síntomas. Cuando aparecen nuevos síntomas, indique al paciente que se comunique con la clínica y revise las circunstancias que rodean los síntomas mientras los detalles están frescos en la memoria del paciente

Haga ejercicio con otras personas informadas, al menos inicialmente hasta que quede claro para el paciente y el médico que las situaciones que inducen los síntomas se pueden evitar con éxito

Haga ejercicio con un compañero, en un gimnasio o con la supervisión de un entrenador o preparador físico al que se le haya enseñado a reconocer los primeros signos y administrar epinefrina de manera adecuada

Debe informarse a los pacientes adultos los riesgos de ciertos medicamentos a largo plazo, como los betabloqueantes y los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, y consultar con el alergólogo si otro médico los receta

Proporcionar educación al paciente y tener comunicación con otros médicos. Revise la lista de medicamentos del paciente regularmente para asegurarse de que no hayan agregado otros fármacos

Cuadro 4. Reportes de sensibilización por alfa-gal (adaptado de referencia 5)

Región	Especie de garrapata	Tiempo de reacción (horas)	Alimentos implicados
Australia		1-6	Carne de mamíferos no primates, canguro, caballo, gelatina
Francia		0.5-5	Carne de mamíferos no primates, riñón de cerdo, caballo
Alemania	<i>Ixodes holococcus</i>	0.25-5	Carne de mamíferos no primates, riñón de cerdo, gelatina
España		2-6	Carne de mamíferos no primates
Suecia		1.5-6	Carne de mamíferos no primates, alce
EE.UU	<i>Amblyomma americanum</i>	2-6	Carne de mamíferos no primates, ardilla, gelatina
Panamá	<i>Amblyoma cajennense</i>	1.5-6	Carne de mamíferos no primates

Debe administrarse oxígeno de alto flujo (8 a 10 L/min a través de una máscara facial) y reanimación con líquidos intravenosos (10 a 20 mL/kg de solución salina al 0.9 % durante 5 a 10 minutos) cuando sea necesario. Está indicada la vigilancia continua de signos vitales, incluida la oximetría de pulso, y si no existe adecuada respuesta deberá iniciarse la reanimación cardiopulmonar.⁸ Los medicamentos de segunda línea incluyen: agonistas beta2-adrenérgicos, glucocorticoides y antihistamínicos. Los antihistamínicos H1 en el tratamiento de la anafilaxia suponen utilidad limitada, pero se indican en caso de síntomas cutáneos. Los antihistamínicos de segunda generación se recomiendan para evitar efectos secundarios no deseados, como la sedación, que puede ser contraproducente en la anafilaxia; sin embargo, los antihistamínicos H1 de primera generación son actualmente los únicos fármacos disponibles para uso parenteral (clorfeniramina, difenhidramina). La administración intravenosa rápida de antihistamínicos de primera generación, como la clorfenamina, puede causar hipotensión. Los glucocorticosteroides suelen prescribirse en casos de anafilaxia, con el objetivo de prevenir los síntomas prolongados, particularmente en pacientes con asma, incluso para prevenir reacciones bifásicas. La administración parenteral de glucagón puede indicarse en pacientes con anafilaxia sin respuesta óptima de epinefrina (adrenalina), sobre todo en quienes reciben betabloqueadores, a pesar de la evidencia limitada; cuando el paciente sufre broncoespasmo también se recomienda el uso de (SABA) broncodilatadores de acción corta.⁴

Anafilaxia inducida por el ejercicio dependiente de alimentos

Entre el 2 y 15% de los episodios de anafilaxia se originan o asocian con el ejercicio. La anafilaxia inducida por el ejercicio es una alteración poco frecuente, potencialmente mortal, que ocurre exclusivamente en asociación con algunos alimentos y el ejercicio. Puede afectar a pacientes de ambos géneros y la edad de inicio puede ser extremadamente variable y oscilar entre los 4 y 74 años. Afecta a deportistas y personas que realizan ejercicio esporádico, pero es más frecuente en individuos con atopia. Un cofactor común es la comida; esta asociación se conoce como anafilaxia inducida por el ejercicio dependiente de alimentos.⁹⁻¹²

Los estudios previos demuestran que el ejercicio no es un factor decisivo en el inicio de los síntomas, pues la reacción puede originarse cuando se ingiere suficiente comida (responsable) y a menudo algunos factores adicionales son el alcohol o el ácido acetilsalicílico, que pueden acelerar el fenómeno; no obstante, en algunos casos los síntomas también pueden inducirse en reposo.¹⁰⁻¹⁴

Las reacciones de anafilaxia inducida por alimentos y ejercicio pueden originarse por proteínas vegetales y animales, pero los alimentos más comunes informados incluyen el trigo, omega-5-gliadina, mariscos y nueces. La gliadina omega-5 es un componente proteico del gluten, y representa un alérgeno importante en este trastorno, así como en la alergia al trigo, que

causa una intolerancia independiente del ejercicio. El análisis de proteínas de trigo purificadas demuestra que el 80% de los pacientes expresan IgE contra la gliadina omega-5 y el 20% a la glutenina de alto peso molecular.¹⁰

El mecanismo exacto no se comprende completamente, pero se han sugerido varias hipótesis. La más común sugiere que el ejercicio reduce el umbral de los mastocitos para degranularse y de esta forma provocar la liberación de mediadores asociados con la reacción alérgica.¹⁵ Algunas investigaciones demuestran que el ejercicio de alta intensidad o de larga duración puede alterar la permeabilidad intestinal e ingresar moléculas más grandes (alérgenos), y así causar una reacción anafiláctica.^{9,15-20}

Es posible que se requieran modificaciones en la elección de actividades del paciente; por lo tanto, se recomiendan precauciones en torno al ejercicio.¹⁰⁻¹³

REFERENCIAS

1. Muraro A, Worm M, Alviani A, et al. European Academy of Allergy and Clinical Immunology, Food Allergy, Anaphylaxis Guidelines Group (2022). EAACI guidelines: Anaphylaxis (2021 update). *Allergy* 2022; 77: 357-377. <https://doi.org/10.1111/all.15032>.
2. Cardona V, Chicato T, et al. Guía de actuación en intolerancia 2022. Sociedad Española de Alergia e Inmunología Clínica. *Rev Alergia Méx* 2022; 66: 1-39. <https://guiagalaxia.com>.
3. Cardona V, Álvarez-Perea A, et al. Guía de Actuación en Intolerancia en Latinoamérica. *Galaxia-Latam. Rev Alergia Méx* 2019; 66 (6): 1-39. <https://doi.org/10.29262/ram.v66i6.588>
4. Cardona V, Ansotegui I, et al. World Allergy Organization Anaphylaxis Guidance 2020. *World Allergy Org J* 2020; 13: 100472. doi:10.1016/j.waojou.2020.1004.
5. Skypala IJ. Food-Induced Anaphylaxis: Role of Hidden Allergens and Cofactors. *Front Immunol* 2019; 10. doi: 10.3389/fimmu.2019.00673.
6. Commins SP, Jerath MR, et al. Delayed anaphylaxis to alphanol, an oligosaccharide in mammalian meat. *Allergol Int* 2016; 65: 16-20.
7. Ad J, Jeffery M, et al. Validation of the revised National Institute of Allergy and Infectious Disease / Food Allergy and Anaphylaxis Network diagnostic criteria in em. *J Allergy Clinical Immunol* 2021; 147: AB240. doi: 10.1016/j.jaci.2020.12.021.
8. Parrish CP, Kim H. Food-Induced Anaphylaxis: an Update. *Curr Allergy Asthma Rep* 2018; 18. doi: 10.1007/s11882-018-0795-5.
9. Foong RX, Giovannini M, du Toit G. Food-dependent exercise-induced anaphylaxis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2019; 19 (3): 224-228.
10. Feldweg A. Food-Dependent, Exercise-Induced Anaphylaxis: Diagnosis and Management in the Outpatient Setting. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 5: 283-288. doi: 10.1016/j.jaip.2016.11.022.
11. Fleischer DM, Chan ES, 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. *J Allergy Clin Immunol* 2021; 9: 22-43.
12. Du Toit G, Tsakok T, et al. Prevention of food allergy. *Allergy Clin Immunol* 2016; 137: 998-1010.
13. De Silva D, Halken S, et al. Preventing food allergy in infancy and childhood: Systematic review of randomised controlled trials. *Pediatr Allergy Immunol* 2020; 31: 813-826.
14. Halken S, Muraro A, et al. EAACI guideline: Preventing the development of food allergy in infants and young children. *Pediatr Allergy Immunol* 2021; 32 (5): 843-858.
15. Si-Hang Wang, Ya-Gang Zuo. Thymic Stromal Lymphopoietin in Cutaneous Immune-Mediated Diseases. *Front Immunol* 2021; 24: 698522.
16. Ralf GH. Food Allergy Prevention and Treatment by Targeted Nutrition. *Nutr Metab* 2018; 72: 33-45.
17. Ulfman L, Tsuang A, et al. Relevance of Early Introduction of Cow's Milk Proteins for Prevention of Cow's Milk Allergy. *Nutrients* 2022; 14: 2659.
18. Tianwei Di, Lihua Chen A narrative review of vitamin D and food allergy in infants and children. *Transl Pediatr* 2021; 10: 2614-2620.
19. Renz H, Skevaki Ch. Early life microbial exposures and allergy risks: opportunities for prevention. *Nat Rev Immunol* 2021; 21: 177-191.
20. Probiotics, Prebiotics, and Synbiotics: Implications and Beneficial Effects against Irritable Bowel Syndrome. *Nutrients* 2021; 13: 2112.

Síndrome polen-alimento (síndrome de alergia por vía oral)

Oral allergy syndrome (OAS)

María Isabel Rojo-Gutiérrez,¹ Diego Ballesteros-González²

¹ Peditra, Alergóloga e Inmunóloga; profesora de Alergia pediátrica, Facultad de Medicina; Presidenta electa de la Sociedad Latinoamericana de Alergia, Asma e Inmunología (SLAAI) Montevideo, Uruguay.

² Médico Cirujano y Partero, Escuela Superior de Medicina, Instituto Politécnico Nacional; Alergólogo e inmunólogo clínico, Hospital Juárez de México, Ciudad de México.

Correspondencia

María Isabel Rojo Gutiérrez
mi_rojo@yahoo.com

DOI: 10.29262/ram.v70i4.1315

ORCID

María Isabel Rojo Gutiérrez

0000-0003-4562-4477

Diego Ballesteros González

0000-0002-9364-6411

Resumen

El síndrome de alergia a alimentos y pólenes, también conocido como síndrome polen-alimento o síndrome de alergia oral, se caracteriza por una reacción local en la boca y faringe después de ingerir ciertos alimentos vegetales crudos, en individuos sensibilizados al polen de hierbas, malezas y árboles. El abedul-manzana es el prototipo de este síndrome, siendo la manzana, pera y ciruela los alimentos más comúnmente asociados. Los síntomas suelen limitarse a la cavidad oral, pero pueden incluir reacciones sistémicas, incluida la anafilaxia. La sensibilización a alérgenos de polen, como las proteínas de transferencia de lípidos, profilina y proteínas PR-10, desencadena este síndrome. Su prevalencia varía según la región geográfica y el tipo de polen predominante, afectando entre el 30% y el 60% de las alergias alimentarias. El diagnóstico implica historia clínica, pruebas cutáneas y, en casos ambiguos, pruebas de provocación alimentaria oral. El tratamiento consiste principalmente en evitar los alimentos desencadenantes.

Palabras clave: Alergia alimentaria; Síndrome de alergia por vía oral; Polen; Abedul-manzana; Proteínas de transferencia de lípidos; Profilina; PR-10.

Abstract

The pollen-food allergy syndrome, also known as oral allergy syndrome, is characterized by local reactions in the mouth and throat after consuming certain raw plant foods in individuals sensitized to pollen from grass, weeds, and trees. Birch-apple is the prototype of this syndrome, with apple, pear, and plum being the most commonly associated foods. Symptoms are usually limited to the oral cavity but can include systemic reactions, including anaphylaxis. Sensitization to pollen allergens, such as lipid transfer proteins, profilin, and PR-10 proteins, triggers this syndrome. Its prevalence varies by geographic region and the predominant pollen type, affecting between 30% and 60% of food allergies. Diagnosis involves a clinical history, skin tests, and, in ambiguous cases, double-blind, placebo-controlled oral food challenges. Treatment primarily involves avoiding trigger foods.

Key words: Food allergy; Oral allergy syndrome; Pollen; Birch-apple; Lipid transfer proteins; Profilin; PR-10.

El síndrome de alergia a alimentos y pólenes, también llamado síndrome polen-alimento o síndrome de alergia oral, fue definido por Amlot y sus colaboradores en 1987, como parte del “síntoma alérgico inmediato de la mucosa bucal por antígenos alimentarios”.¹ En 1995 se utilizó el término “síndrome de alergia polen-alimento” para caracterizar mejor la patogenia y evitar confusiones en cuanto a los posibles síntomas.² Se distingue por alergia al polen de hierbas, malezas y árboles, que producen una reacción local en la boca y faringe por la ingestión de algunos alimentos de origen vegetal que generalmente están en forma cruda. El síndrome prototipo en esta alteración se relaciona con abedul-fruta-verduras, y de estos, el más común es el abedul-manzana, donde más del 70% de los pacientes sensibilizados a abedul manifiestan síntomas con la ingesta de frutas (manzana, pera, ciruela, etc.), nueces o verduras crudas. Los síntomas aparecen solo en la cavidad oral y en algunos casos en los labios o la garganta, incluso se han reportado pacientes con síntomas sistémicos, incluida la anafilaxia, lo que demuestra su importancia para saber cuál es el agente causal; lo anterior es importante, porque la dieta de restricción es fundamental y hasta la fecha no existe tratamiento médico para evitarlo.³

Los síntomas más frecuentes incluyen prurito e inflamación de la boca y la garganta; inicia rápidamente, después de la ingestión de frutas o verduras crudas. En casos inusuales, la respuesta puede ocurrir luego de una hora de haber consumido el agente desencadenante. El síndrome de alergia por vía oral puede ocurrir en cualquier momento del año y los síntomas aparecen con el consumo de un solo alimento o con diferentes frutas y verduras.⁴

El síndrome de alergia por vía oral se origina por reactividad cruzada entre los alérgenos del polen y los alérgenos de frutas o vegetales. Se requiere la sensibilización con producción de IgE antes de ocurrir alguna reacción alérgica a ese alérgeno. Los alérgenos relacionados con las plantas de frutas y verduras incluyen: proteínas de transferencia de lípidos (LPT), profilina y proteínas PR-10, y con menor frecuencia los asociados con taumatinas, isoflavonas, reductasas y B1,2 glucanasas. Debido a las similitudes estructurales entre los componentes de los alérgenos en las plantas, puede haber reactividad cruzada en presencia de anticuerpos que reconozcan ambos alérgenos.¹

Los alérgenos que inducen alergia alimentaria se clasifican en dos grupos: 1) clase I (alérgenos alimentarios cuya sensibilización se produce a través del conducto gastrointestinal, a partir de una proteína resistente a la digestión) y 2) clase II (causados por la sensibilización previa a un aeroalérgeno y reactividad cruzada).²

Epidemiología

El síndrome de alergia por vía oral aparece en el 47-70% de los pacientes con alergia al polen.⁴ Aunque la dermatitis atópica se manifiesta durante la infancia, relacionada con alergia alimentaria, ningún estudio ha evaluado su asociación, al igual que con asma alérgica y rinitis alérgica.⁵

Existen diferentes tipos de proteínas homólogas en los alimentos y en alérgenos ambientales (pólenes, ácaros). La sensibilización a alérgenos relevantes puede ocurrir por exposición gastrointestinal, cutánea o respiratoria. La exposición sin ingestión puede originarse por alguna vía de sensibilización efectiva, por ejemplo: la picadura de garrapatas puede inducir alergia a la carne, aun con el consumo frecuente antes de la exposición sensibilizante, y la exposición respiratoria al polen puede inducir alergia a la fruta, a pesar de la ingestión por vía oral de forma abundante y frecuente.⁶

La prevalencia de síndrome de alergia por vía oral es difícil de estimar, pues se basa en los reportes de pacientes seleccionados con alergia a pólenes y existen pocos estudios emprendidos en la población general. En pacientes adultos con alergia respiratoria se ha documentado una prevalencia de 8 a 70%. Por su parte, la prevalencia en niños es del 5%.

Las alergias afectan del 20-30% de la población y las alergias respiratorias se deben, principalmente, a los granos de polen de plantas anemófilas. Entre el 1 y 5% padecen alergias alimentarias y los médicos informan con mayor frecuencia el síndrome polen-alimento, de modo que la descripción de los síntomas se ha ampliado, de respiratorios a gastrointestinales, incluso eventos de anafilaxia. Del 30 al 60% de las alergias alimentarias se relacionan con alergia al polen, mientras que las alergias al polen asociadas con alergia alimentaria varían según el entorno local y los hábitos dietéticos.⁷ La prevalencia del síndrome de alergia por vía oral también depende del área geográfica y, por ende, del tipo de polen responsable. Por el ejemplo, en el norte de Europa se

estima que la prevalencia varía del 30 al 60%, con un 40 a 50% de los pacientes con sensibilización al abedul. En el Mediterráneo la prevalencia del síndrome de alergia por vía oral es baja (20%) y se asocia con menor sensibilización al abedul y Ambrosia; En Latinoamérica y México existen pocos reportes, por lo que es difícil estimar la prevalencia real.³ En pediatría, el síndrome de alergia por vía oral se encuentra predominantemente en adolescentes y es más común en quienes padecen rinitis alérgica estacional. La frecuencia del síndrome en pacientes con alergia al polen es del 5-8%; aproximadamente 20% de los especialistas informan una pequeña cantidad de pacientes con reacciones sistémicas.⁴

En un estudio multicéntrico, efectuado en siete países del sur de Europa, reclutaron 815 pacientes de 10 a 60 años con rinitis alérgica estacional, y los sometieron a pruebas cutáneas y determinación de IgE en suero. El alimento más frecuentemente asociado fue el kiwi (n = 58; 34.7%), melocotón (n = 43; 25.7%) y melón (n = 26; 15.6%). Las reacciones locales fueron las más frecuentes (n = 216/319; 67.7%), ocurriendo 5 minutos después del contacto con los inductores (n = 209/319; 65.5%). Las características asociadas incluyeron IgE positiva en al menos un panalérgeno (profilina, PR-10 o nsLTP) (p = 0.007). En los diferentes centros hospitalarios se apreció heterogeneidad en la prevalencia y características clínicas.⁸ En México, en 2014, se llevó a cabo un estudio prospectivo con 44 pacientes de 33.4 años, con datos clínicos sugerentes de síndrome de alergia por vía oral, en quienes se efectuaron pruebas Prick-to-Prick para alimentos. Los resultados mostraron que el género más afectado fue el femenino (91%) y se encontró alta prevalencia de asma y rinitis alérgica (54%); el 60.4% tuvo pruebas positivas Prick-to-Prick a alimentos de las siguientes familias: rosáceas (60%), crustáceos (25%), musáceas (23%), actinidáceas (21%), lauráceas (16%) y cucurbitáceas (16%).⁹

La verdadera prevalencia es difícil de estimar, debido a la amplia variabilidad geográfica. Por lo tanto, el reconocimiento, diagnóstico y tratamiento apropiados son decisivos para el alergólogo.²

Fisiopatología

El síndrome polen-alimento es un fenómeno que ocurre por reactividad cruzada, entre el polen y los alimentos. La IgE específica al polen puede reconocer alérgenos

alimentarios homólogos que comparten los mismos epítopos. Por ejemplo: el polen de abedul muestra reactividad cruzada con diversos alérgenos alimentarios, sobre todo con miembros de la familia de las rosáceas: manzana, pera, cereza, ciruela y almendra.¹⁰

La homología de secuencia necesita una identidad superior al 70% en la secuencia de aminoácidos primaria para la reactividad cruzada.

La expresión de reactividad cruzada clínica se afecta por diferentes variables: respuesta inmunitaria, características de la proteína alimentaria y factores adicionales del huésped.⁶

El 65% de los alérgenos alimentarios vegetales pertenecen a 3 clases de superfamilias de proteínas: en el 2008, Radauer y colaboradores propusieron una clasificación de los alérgenos basada en las tres familias proteicas que muestran asociación frecuente.

Profilinas

Las profilinas son proteínas relacionadas de defensa (PR-10) y proteínas transportadoras de lípidos no específicas (ns-LTP). Debido a la enorme distribución de la familia de las prolaminas, se han dividido en albúminas 2S y proteínas de transferencia de lípidos (LTP).²

Los alérgenos principales pertenecen a un grupo con gran homología con Bet v 1 (PR-10). El siguiente alérgeno más frecuente muestra un alto nivel de homología con Bet v 2 (profilina). Las proteínas de transferencia de lípidos también son causa importante de alergia a los alimentos vegetales, a menudo asociadas con reacciones graves.¹⁰

Proteínas similares a Bet v1 (PR-10)

Las proteínas PR-10 tienen un peso molecular de 16 a 18 kDa, y un punto ácido isoeléctrico entre 4.4 y 6.1. Son proteínas relacionadas con la defensa de las plantas, que se degradan por enzimas digestivas y altas temperaturas, por lo que los pacientes suelen tolerar la ingesta de los alimentos que las contienen, ya sea de forma cocida o procesada. Las PR-10 son proteínas relacionadas con la patogénesis, inducidas por diversos tipos de agentes patógenos (virus, bacterias y hongos). Bet v 1 (proteína de 17,5 kDa) pertenece a

la familia PR- 10 y es el principal alérgeno desencadenante de síndrome de alergia por vía oral. Se han identificado diversas proteínas de alérgenos vegetales con similitud de secuencia con Bet v 1 (**Cuadro 1**). La comparación de secuencias ha demostrado similitud con Bet v 1: 52.5% con Mal d 1; 57.8% con Pru av 1; 39.8% con Api g 1; 35.9% con Dau c 1 y cerca del 55 y 56.6% con Pru p 1 y Pyr c 1, respectivamente.¹¹ **Cuadro 1**

Las profilinas son proteínas ubicuas en todas las células eucariotas, de 12 a 15 kDa, que muestran homología en diferentes plantas. Se consideran un alérgeno alimentario clínicamente relevante. Los perfiles más famosos son Bet v 2 (abedul) y Phl p 12 (pasto de Timothy). En pacientes sensibles al polen de abedul, entre el 10 y 38% se encuentran sensibilizados a Bet v 2, y el 14 al 24% al principal alérgeno del polen de gramíneas. Tienen baja estabilidad enzimática y térmica, por lo que solo pueden inducir síntomas locales.¹¹

Cuadro 2

Proteínas de transferencia de lípidos

Son proteínas de 8 a 10 kDa, pertenecientes a la enorme superfamilia de proteínas de prolamina. Contribuyen con la defensa funcional contra fitopatógenos (bacterias, hongos) en las plantas. Se consideran panalérgenos, es decir, que se encuentran extendidos en diferentes alimentos vegetales y pólenes. Son re-

sistentes a los procedimientos térmicos y la digestión con pepsina; es probable que lleguen al intestino en alguna forma no modificada, lo que induce reacciones graves.¹¹ **Cuadro 3**

Diagnóstico

El diagnóstico de síndrome de alergia por vía oral se establece con la historia clínica y el resultado positivo en la prueba cutánea con extractos de alimentos frescos; no obstante, hace poco se describió la utilidad del diagnóstico de alergia por métodos moleculares para evaluar la enfermedad.⁴ Respecto al cuadro clínico, aunque comúnmente se considera una enfermedad de bajo riesgo, se estima que el 3% de los pacientes con síndrome de alergia por vía oral experimenta síntomas sistémicos sin manifestaciones orales, y el 1.7% evoluciona a choque anafiláctico.²

Los síntomas principales del síndrome de alergia por vía oral son prurito e inflamación leve de los labios, la boca y la garganta. Los síntomas más inusuales: prurito, inflamación leve o eritema en las manos, náuseas o dolor abdominal (10%); vómito, diarrea, opresión en el pecho o pérdida del estado de alerta.⁴ Los síntomas suelen aparecer solo cuando se consumen los alimentos crudos, y se toleran los alimentos cocinados o procesados, con reacción luego de algunos segundos hasta 5 a 10 minutos después de la ingesta.²

Cuadro 1. Alérgenos pertenecientes a la familia PR-10 (adaptados de referencia 3)

Abedul (<i>Betula verrucosa</i>)	Bet V1	Manzana (<i>Malus domestica</i>)	Mal d 1
Aliso (<i>Alnus glutinosa</i>)	Ain g 1	Chabacano (<i>Prunus armeniaca</i>)	Pru ar 1
Haya (<i>Fagus sylvatica</i>)	Fag s 1	Zanahoria (<i>Daucus carota</i>)	Dau c 1
Carpe (<i>Carpinus betulus</i>)	Car b 1	Apio (<i>Apium graveolens</i>)	Api g 1
Quercus, roble blanco (<i>Quercus alba</i>)	Que a 1	Cereza (<i>Prunus avium</i>)	Pru av 1
		Castaña (<i>Castanea sativa</i>)	Cas s 1
		Avellana (<i>Corylus avellana</i>)	Cor a 1
		Cacahuete (<i>Arachis hypogaea</i>)	Ara h 8
		Pera (<i>Pyrus communis</i>)	Pyr c 1
		Frambuesa (<i>Rubus idaeus</i>)	Rub i 1
		Soya (<i>Glycine max</i>)	Gly m 4
		Fresa (<i>Fragaria ananassa</i>)	
		Tomate (<i>Solanum lycopersicum</i>)	Sola L 4
		Nuez (<i>Juglans regia</i>)	Jug r 5
		Kiwi (<i>Actinidia deliciosa</i> , <i>Actinidia chinensis</i>)	Act c 8, Act d 8, 11

Cuadro 2. Alérgenos pertenecientes a las profilinas (adaptado de referencia 3)

Aeroalérgeno		Alimento	
Pasto de bermuda (<i>Cynodon dactylon</i>)		Almendra (<i>Prunus dulcis</i>)	Pru du 4
Abedul (<i>Betula verrucosa</i>)	Bet v 2	Manzana (<i>Malus domestica</i>)	Mal d 4
Coquia (<i>Kochia scoparia</i>)	Koc s 2	Plátano (<i>Musa acuminata</i>)	Mus a 1
Palma datilera (<i>Phoenix dactylifera</i>)	Pho d 2	Cebada (<i>Hordeum vulgare</i>)	Hor v 12
Cenizo (<i>Chenopodium album</i>)	Che a 2	Zanahoria (<i>Daucus carota</i>)	Dau c 4
Mezquite (<i>Prosopis juliflora</i>)	Pro j 2	Apio (<i>Apium graveolens</i>)	Api g 4
Artemisa (<i>Artemisia vulgaris</i>)	Art v 4	Cereza (<i>Prunus avium</i>)	Pru av 4
Látex (<i>Hevea brasiliensis</i>)	Hev b 8	Pimiento (<i>Capsicum annum</i>)	Cap a 1
Parietaria (<i>Parietaria judaica</i>)	Par j 3	Avellana (<i>Corylus avellana</i>)	Cor a 2
Huizache (<i>Acacia farnesiana</i>)	Aca f 2	Apio (<i>Apium graveolens</i>)	Api g 1
Bledo (<i>Amaranthus retroflexus</i>)	Ama r 2	Kiwi (<i>Actinidia deliciosa</i>)	Act d 9
Ambrosía (<i>Ambrosia artemisiifolia</i>)	Amb a 8	Lichi (<i>Litchi chinensis</i>)	Lit c 1
Cardo ruso (<i>Salsola Kali</i>)	Sal k 4	Melón (<i>Cucumis melo</i>)	Lit c 1
Pasto de Timoty (<i>Phleum pratense</i>)	Phl p 12	Oliva (<i>Olea europea</i>)	Ole e 2
		Naranja (<i>citrus sinensis</i>)	Cit s 2
		Durazno (<i>Prunus persica</i>)	Pru p 4
		Cacahuete (<i>Arachis hypogaea</i>)	Ara h 5
		Pera (<i>Pyrus communis</i>)	Pyr c 4
		Piña (<i>Ananas comosus</i>)	Ana c 1
		Arroz (<i>Oryza sativa</i>)	Ory s 12
		Soya (<i>Glycine max</i>)	Gly m 3
		Fresa (<i>Fragaria ananassa</i>)	Fra a 4
		Girasol (<i>Helianthus annuus</i>)	Hel a 2
		Tomate (<i>Solanum Lycopersicum</i>)	Sola L 1
		Nuez (<i>Juglans regia</i>)	Jug r 7
		Sandía (<i>Citrullus lanatus</i>)	Cits L 12
		Trigo (<i>Tritium aestivum</i>)	Tri a 12
		Mostaza amarilla (<i>Sinapsis alba</i>)	Sin a 4

Dentro de los factores que influyen en la degradación de proteínas y que generan o agravan la reacción se encuentran los antiácidos; el volumen de alimentos ingeridos y el ejercicio aumentan la permeabilidad y, por lo tanto, las alergias alimentarias de clase I y II.²

Estudios diagnósticos

La prueba cutánea con alimentos frescos y cocidos es idónea para establecer el diagnóstico, pues los extractos comerciales pueden desnaturalizarse durante la fabricación y la determinación de anticuerpos IgE específicos en suero muestran grandes diferencias en la sensibilidad y especificidad, según el tipo de alimentos desencadenantes. Cuando la historia clínica, la prueba cutánea y la determinación de anticuerpos

IgE son ambiguos, se confirma el diagnóstico mediante la prueba de provocación alimentaria oral doble ciego controlada con placebo, que representa el estudio de referencia.^{4,10}

Para conocer el determinante alérgico implicado puede recurrirse al diagnóstico molecular, con métodos de ImmunoCAP (ISAAC) y AllergyExplorer (ALEX). Estos métodos identifican diferentes alérgenos, con cantidades de 112 y 125 componentes, respectivamente.²

Tratamiento

El tratamiento de primera línea en pacientes con síndrome de alergia por vía oral consiste en evitar los alimentos desencadenantes.¹⁰ Aunque comúnmente



Cuadro 3. Alérgenos pertenecientes a las proteínas de transferencia de lípidos (LTP). Adaptado de la referencia 3

Aeroalérgeno		Alimento	
Marihuana (<i>Cannabis sativa</i>)	Can s 3	Almendra (<i>Prunus dulcis</i>)	Pru du 3
Plátano de sombra (<i>Platanus acerifolia</i>)	Pla a 3	Manzana (<i>Malus domestica</i>)	Mal d 3
Artemisa (<i>Artemisa vulgaris</i>)	Art v	Plátano (<i>Musa acuminata</i>)	Mus a 1
Plátano oriental (<i>Platanus orentalis</i>)	Pla or 3	Chabacano (<i>Prunus armeniaca</i>)	Pru ar 3
Látex (<i>Hevea brasiliensis</i>)	Hev b 12	Espárrago (<i>Asparagus officinalis</i>)	Aspa o 1
Ambrosía (<i>Ambrosia artemisiifolia</i>)	Amb a 6	Col (<i>Brassica oleracea</i>)	Bra o 3
		Apio (<i>Apium graveolens</i>)	Api g 2, 6
		Cereza (<i>Prunus avium</i>)	Pru av 3
		Castaña (<i>Castanea sativa</i>)	Cas s 8
		Uva (<i>vitis vinifera</i>)	Vit v 1
		Ejote (<i>Phaseolus vulgaris</i>)	Pha v 3
		Avellana (<i>Corylus avellana</i>)	Cor a 8
		Kiwi (<i>Actinidia deliciosa, Actinidia chinensis</i>)	Act c 10, Act d 10
		Limón (<i>Citrus limon</i>)	Cit L 3
		Lenteja (<i>Lens culinaris</i>)	Len c 3
		Lechuga (<i>Lactuca sativa</i>)	Lac s 1
		Moras (<i>Morus nigra</i>)	Ole e 7
		Oliva (<i>Olea europaea</i>)	Cit L 3
		Naranja (<i>Citrus sinensis</i>)	Pis s 3
		Guisante (<i>Pisum sativum</i>)	Pru p 3
		Durazno (<i>Prunus persica</i>)	Ara h 9, 16, 17
		Cacahuete (<i>Arachis hypogaea</i>)	Pru d 3
		Ciruela (<i>Prunus domestica</i>)	Pun g 1
		Granada (<i>Punica granatum</i>)	Rub i 3
		Frambuesa (<i>Rubus idaeus</i>)	Fra a 3
		Fresa (<i>Fragaria ananassa</i>)	Hel a 3
		Girasol (<i>Helianthus annuus</i>)	Cit r 3
		Mandarina (<i>Citrus reticulata</i>)	Sola L 3, 6, 7
		Tomate (<i>Solanum lycopersicum</i>)	Jug r 3
		Nuez (<i>Juglans regia</i>)	Tri a 14
		Trigo (<i>Triticum aestivum</i>)	Mostaza (<i>Sinapis alba</i>)
			Sin a 3

se recomiendan medidas para evitar los alérgenos de clase I (sensibilización gastrointestinal), evitar el consumo de alimentos no parece tener ningún beneficio duradero en el tratamiento de los alérgenos de clase II de reactividad cruzada.²

Calentar los alimentos desencadenantes antes de consumirlos puede ser otra opción, porque la mayor parte de las frutas y verduras que causan síndrome de alergia por vía oral son termolábiles. Sin embargo,

esto requiere precaución, porque el calentamiento no es eficaz para los alérgenos termoestables, sobre todo los de la familia de las proteínas de transferencia de lípidos; por el contrario, cuando se tuestan los cacahuates, aumenta la alergenicidad, puesto que se incrementa la capacidad de unión a IgE de los principales alérgenos del cacahuete: Ara h 1 y Ara h 2.¹⁰ Los antihistamínicos H1 controlan los síntomas cutáneos (prurito y urticaria) y los H2 son efectivos en caso de síntomas gastrointestinales.¹² En caso de anafilaxia

deberá prescribirse epinefrina por vía intramuscular.¹¹ En pacientes con síndrome de alergia por vía oral no es útil la inmunoterapia específica con alérgenos.² El tratamiento con anti-IgE (omalizumab), en combinación con inmunoterapia específica, puede ser valiosa en el futuro de la alergia alimentaria.⁴

CONCLUSIÓN

El síndrome de alergia por vía oral es una alteración frecuente en adolescentes y aunque su prevalencia es muy baja, puede asociarse con datos sistémicos; por tanto, es importante el conocimiento de esta enfermedad.

REFERENCIAS

1. Kiguchi T, Yamamoto-Hanada K, Saito-Abe M, Sato M, et al. Pollen-food allergy syndrome and component sensitization in adolescents: A Japanese population-based study. *PLoS ONE* 2021; 4 (16): e0249649.
2. Carlson G, Coop C. Pollen food allergy syndrome (PFAS): A review of current available literature. *Ann Allergy Asthma Immunology* 2019; 123 (4): 359-365. doi: 10.1016/j.ana.2019.07.022.
3. O Farrill-Romanillos P, Bermúdez-Márquez JE, et al. Pollen-food syndrom. A review with a twist. *Rev Alerg Mex* 2022; 69: 38-45. doi: 10.29262/ram.v69iSupl1.1018.
4. Muluk NB, Cingi C. Oral Allergy Syndrome. *Am J Rhinol Allergy* 2018; 1 (32): 27-30.
5. Yasudo H, Yamamoto-Hanada K, Yang L, Saito-Abe M, et al. Food Allergy Syndrome in Allergic March. *Nutrients* 2022; 14 (13): 2658. doi: 10.3390/nu14132658.
6. Cox AL, Eigenmann PA, Sicherer S. Clinical Relevance of Cross-Reactivity in Food Allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2021; 9 (1): 82-99. doi: 10.1016/j.jaip.2020.09.030.
7. Poncet P, Sénéchal H, Charpin D. Update on pollen-food allergy syndrome. *Expert Rev Clin Immunol*. 2020; 16 (6): 561-578.
8. Lipp T, Acar Şahin A, Aggelidis X, Arasi S, et al. Heterogeneity of pollen food allergy syndrome in seven Southern European countries: The @IT.2020 multicenter study. *Allergy* 2021; 76(10): 3041-3052. doi: 10.1111/all.14742.
9. Rodríguez-Mireles KA, Gaspar-López A, López-Rocha EG, Del Rivero-Hernández L. et al. Síndrome de alergia oral en adultos de un hospital de tercer nivel. Síndrome de alergia oral en adultos de un hospital de tercer nivel. *Rev Alerg Méx* 2014; 61 (2): 55-72.
10. Jeon YH. Pollen-food allergy syndrome in children. *Clin Exp Pediatr* 2020; 63 (12): 463-468. doi: 10.3345/cep.2019.00780.
11. 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. doi: 10.1097/ACI.0000000000000533.
12. De Martinis M, Sirufo M. Suppa M, Ginaldi L. New Perspectives in Food Allergy. *Int J Mol Sci* 2020; 21: 1474. doi: 10.3390/ijms21041474.

Alergia alimentaria y contaminación ambiental

Food allergy and environmental contamination

Marilyn Urrutia-Pereira,¹ Dirceu Solé²

¹ Pедиатра, profesora adjunta de la disciplina de Pедиатría, Universidad Federal de Pampa, Uruguaiana, Brasil. Coordinadora del Programa de Prevención del Asma Infantil (PIPA), Brasil.

² Pедиатра, Alergólogo e Inmunólogo; profesor titular de la disciplina de Alergia, Inmunología Clínica y Reumatología, Departamento de Pедиатría, Universidade Federal de São Paulo, Escola Paulista de Medicina, São Paulo, Brasil.

Recibido: 01-08-2023

Aceptado: 29-10-2023

Publicado: 31-12-2023

Correspondencia

Marilyn Urrutia Pereira
todoasma@gmail.com

DOI: 10.29262/ram.v70i4.1342

ORCID

Marilyn Urrutia Pereira

0000-0001-6575-7897

Dirceu Solé

0000-0002-3579-0861

Resumen

La interacción entre el potencial genético y el medio ambiente, especialmente el aumento de la urbanización y la gestión inadecuada de residuos contribuye con la manifestación de enfermedades alérgicas. Los pacientes pediátricos son los más vulnerables, debido a la inmadurez de los sistemas respiratorio e inmunológico. La exposición prenatal y posnatal a contaminantes del aire, tanto en exteriores como interiores, acelera o agrava la morbilidad y mortalidad por enfermedades alérgicas. El "exposoma", que abarca todas las exposiciones ambientales a lo largo de la vida, influye en la salud. Las agresiones biológicas y químicas alteran la barrera epitelial, desencadenando respuestas inflamatorias y favoreciendo enfermedades alérgicas, como alergias alimentarias. El uso descontrolado de combustibles tóxicos, material particulado, detergentes y otros factores contribuyen con el deterioro continuo de la barrera epitelial intestinal, aumentando el riesgo de enfermedades alérgicas. Es importante tomar medidas urgentes para abordar estos problemas y proteger la salud del planeta.

Key words: Alergia alimentaria; Medio ambiente; Enfermedades alérgicas; Exposoma; Barrera epitelial; Contaminantes del aire.

Abstract

The interaction between genetic potential and the environment, especially increased urbanization and inadequate waste management, contributes to the manifestation of allergic diseases. Pediatric patients are the most vulnerable, due to the immaturity of the respiratory and immune systems. Prenatal and postnatal exposure to air pollutants, both indoors and outdoors, accelerates or aggravates morbidity and mortality from allergic diseases. The "exposome," which encompasses all environmental exposures throughout life, influences health. Biological and chemical attacks alter the epithelial barrier, triggering inflammatory responses and favoring allergic diseases, such as food allergies. The uncontrolled use of toxic fuels, particulate matter, detergents and other factors contribute to the continuous deterioration of the intestinal epithelial barrier, increasing the risk of allergic diseases. It is important to take urgent action to address these issues and protect the health of the planet.

Key words: Food Allergy; Environment; Allergic diseases; Exposome; Epithelial barrier; Air pollution.

La interacción entre el potencial genético y el medio ambiente se ha identificado como una de las principales razones del aumento de la prevalencia de enfermedades alérgicas.¹ El aumento de la urbanización (a menudo de forma desordenada), combinado con la gestión inadecuada de residuos, ha provocado graves problemas para el planeta: olas de calor y sequías, incendios forestales, aumento de las tormentas e inundaciones, reducción de la biodiversidad de animales y plantas, interferencia en los cultivos alimentarios y su valor nutricional, modificaciones en el patrón de vectores infecciosos, contaminación del aire resultante del uso continuo de combustibles fósiles y cambios climáticos provocados por el calentamiento global.¹

Los pacientes pediátricos (seres aún en desarrollo) son las principales víctimas de la crisis climática, pues tienen inmadurez de los sistemas respiratorio e inmunológico, entre otros.² La exposición prenatal y posnatal a los contaminantes del aire tiene un efecto combinado que acelera o empeora la morbilidad y mortalidad de diversas enfermedades, incluidas las alérgicas.³

La exposición a diferentes factores ambientales, ya sea en altas concentraciones o durante mucho tiempo (radiación ultravioleta), contaminantes del aire relacionados con el tráfico, contaminantes del aire ambiental (hidrocarburos poliaromáticos, compuestos orgánicos volátiles, material particulado, metales pesados, gases contaminantes: monóxido de carbono, óxidos de nitrógeno, dióxido de azufre y ozono) y contaminantes del aire interior (quema de combustibles sólidos, humo de tabaco) pueden asociarse con cambios en el sistema inmunológico y daño de los mecanismos de defensa gastrointestinal, respiratoria y cutánea, facilitando la evolución y agravamiento de enfermedades alérgicas.⁴⁻⁶

Desde el período prenatal, y durante toda la vida, los seres humanos están expuestos a diversos factores no genéticos, como resultado del estilo de vida, dieta y comportamiento. Todo tipo de exposiciones ambientales que experimenta un individuo a lo largo de la vida se denomina exposoma, que comprende exposiciones externas específicas (alérgenos, microbios, dieta, contaminantes), exposiciones externas generales (clima, factores socioeconómicos) y exposiciones internas dependientes del hospedador (microbiota, factores metabólicos).⁷

Las agresiones biológicas y químicas del entorno circundante, además del exposoma, han alterado la integridad física de la barrera epitelial al degradar las proteínas del espacio intercelular en uniones estrechas y adherentes, y desencadenar una respuesta inflamatoria con la producción de citocinas: alarminas epiteliales, IL-25, IL-33 y linfopoyetina del estroma tímico (LPST), que aumentan la permeabilidad de la barrera epitelial. El desarrollo de una respuesta inmunitaria clásica de tipo 2 es el primer paso para generar enfermedades alérgicas, como la alergia alimentaria.⁸

Exposiciones específicas al aire libre

La exposición a contaminantes ambientales (exterior e interior), alérgenos, microbios y dieta caracterizan esta parte del exposoma. A continuación se explican las exposiciones relacionadas con la contaminación.

Contaminantes extradomésticos

La exposición a contaminantes del aire (contaminantes del aire relacionados con el tráfico, material particulado, óxidos de nitrógeno y ozono) se ha relacionado con mayor riesgo de enfermedades alérgicas.⁷ Los estudios experimentales con roedores demuestran que la exposición a material particulado altera la permeabilidad y el microbioma intestinal, lo que modifica las respuestas inmunitarias a los antígenos ingeridos y facilita la aparición de enfermedades alérgicas.⁹

Aunque la relación entre exposición a contaminantes y enfermedades alérgicas se encuentra mejor definida en pacientes con asma, rinitis y dermatitis atópica, los estudios en cohortes de neonatos sugieren que también ocurre con la alergia alimentaria. La cohorte holandesa de neonatos, estudio PIAMA (Prevención e incidencia del asma y alergia a los ácaros), reportó asociaciones positivas entre las concentraciones de PM2.5 (partículas con un diámetro menor de 2.5 µm) hollín y sensibilización a alérgenos alimentarios.¹⁰

En Suecia, la cohorte del estudio BAMSE (acrónimo sueco de Child, Allergy, Middle, Stockholm, Epidemiology) reporta que la exposición a PM10 (partículas de menos de 10 µm de diámetro) y óxidos de nitrógeno se asocian con alto riesgo de sensibilización a alimentos a los 8 años.¹¹ La cohorte multicéntrica canadiense documentó que la exposición al dióxido de nitrógeno

(NO₂) se asoció con sensibilización al cacahuate en el primer año de vida.¹² Se observaron resultados similares en una cohorte de nacimientos de Norteamérica, que asoció la exposición prenatal al carbón negro o PM2.5 con mayor riesgo de sensibilización a los alimentos y aeroalérgenos.¹³ Una revisión sistemática, seguida de un metanálisis de 11 estudios de cohortes de neonatos, confirmó que la exposición a PM2.5 durante la infancia se relacionó con sensibilización a los alérgenos alimentarios a los 4 y 8 años de vida.¹⁴

Contaminantes domésticos

Al pasar la mayor parte del tiempo en espacios cerrados, los niños pueden sufrir la acción de los contaminantes del aire, cuyas fuentes incluyen: humo de tabaco ambiental, quema de combustibles sólidos para cocinar, calentamiento e iluminación de la casa, compuestos orgánicos volátiles y contaminantes externos que ingresan al hogar.¹⁵ De estos contaminantes, el humo de tabaco es el más frecuentemente implicado en las alergias alimentarias. Sin embargo, la acción por la que ETS estimula la manifestación de alergia alimentaria no es clara. Un estudio experimental reciente mostró que los componentes químicos del humo del cigarrillo estimulan los receptores nicotínicos de acetilcolina en los mastocitos y en consecuencia pueden aumentar la inflamación.¹⁶ La exposición posnatal al humo del tabaco se asocia con mayor riesgo de sensibilización a los alérgenos alimentarios, como lo revela el análisis reciente de la cohorte de nacimiento BAMSE, que identifica la relación con un mayor riesgo de sensibilización a los alérgenos alimentarios a los 4 años de edad y persistencia a los 16 años en pacientes expuestos al humo de tabaco.¹⁷ Estas observaciones se confirmaron en una revisión sistemática de 5 estudios de cohortes de neonatos.¹⁸

Alérgenos

Un estudio evidenció la presencia de alimentos (cacahuate, leche de vaca, huevo y pescado) en muestras de polvo doméstico (sala, dormitorio, área de juegos infantiles), que indican su amplia distribución en el ambiente, incluso en hogares donde existe restricción de su consumo.¹⁹⁻²²

Los estudios experimentales en animales han demostrado que la sensibilización de la piel y el conducto respiratorio al cacahuate determinan la sensibilización y la alergia alimentaria documentada por alguna reacción anafiláctica durante la activación oral con alimentos.²³

El estudio BAMSE reportó mayor riesgo de sensibilización al cacahuate, a los 4 y 8 años de edad, en pacientes expuestos a concentraciones más altas de alérgenos del cacahuate en la cama materna, facilitado por problemas de barrera cutánea o mutaciones del gen filagrina.²⁴ Otras investigaciones recientes sugieren la inducción de tolerancia con la administración temprana de cacahuate en individuos con alto riesgo de sensibilización alérgica.^{7,25,26}

Los pacientes sensibilizados al polen de gramíneas pueden manifestar síndrome de alergia oral cuando consumen o están en contacto con algunas frutas, verduras y cereales. Esta reacción ocurre por la acción de proteínas estructuralmente similares (panalérgenos) en pólenes y vegetales.²⁷ La identificación de tropomiosina en insectos (ácaros del polvo, cucarachas) puede determinar la sensibilización a esta proteína, presente en los camarones.²⁸

Además de los alérgenos, el polvo doméstico contiene varios componentes con propiedades inmunomoduladoras, incluidos los productos derivados de microbios (endotoxinas, componentes de la pared celular de hongos, alérgenos de proteasas de ácaros y hongos, y contaminantes particulados).²⁹ Los estudios experimentales en animales demuestran que la coexposición a los alérgenos del cacahuate y estos adyuvantes presentes en el polvo doméstico estimulan la sensibilización y el origen de la alergia al cacahuate.³⁰

Microbios

La exposición al ambiente con abundante cantidad de microbios (granjas) se asoció, inicialmente, con la prevención de enfermedades alérgicas³¹ y elevadas concentraciones de endotoxina, un componente de la membrana de las bacterias gramnegativas.³² Sin embargo, los estudios recientes señalan resultados con-

trarios y sugieren que la exposición a altas concentraciones de endoxinas en las primeras etapas de la vida se asocian con sensibilización y alergia alimentaria.^{33,34}

Detergentes

Se ha demostrado que los productos para lavar vajillas contienen elementos trazas de tensioactivos aniónicos y detergentes que alteran la función de barrera epitelial.^{35,36} La industria alimentaria también utiliza diversos tensioactivos y emulsionantes sintéticos (mono y diglicéridos de ácidos grasos y polisorbato de carboximetilcelulosa), que pueden afectar las células del aparato gastrointestinal.³⁷

Son pocos los estudios que evalúan la acción de los detergentes en productos para uso en lavavajillas, y cambios en la membrana epitelial en el intestino, pues al final del proceso los platos se utilizan inmediatamente para la incorporación de alimentos.

Micro y nanoplásticos

La contaminación por plástico en los océanos es extrema y los humanos son una víctima más de esta afectación.³⁸ El consumo de pescado, crustáceos, mejillones, ostras y otras especies contaminadas por este tipo de micro y nanoplásticos puede absorberse a través del conducto gastrointestinal.³⁹

Dentro de las partículas plásticas, las de 1 µm se asocian con mayor citotoxicidad, debido a su alta capacidad de reacción que las de mayor diámetro y, en consecuencia, pueden penetrar con mayor facilidad la barrera epitelial gastrointestinal.⁴⁰

Los estudios en ratones señalan que la exposición al microplástico de poliestireno induce disbiosis de la microbiota intestinal, con alteraciones en las principales vías metabólicas de genes funcionales del microbioma, secreción de moco intestinal, disfunción de la barrera y alteraciones en el metabolismo de los aminoácidos.⁴¹

CONCLUSIÓN

Con la exposición a la producción y el uso sostenido y descontrolado de combustibles tóxicos, material particulado, detergentes, entre otros factores, continuará

el deterioro de la barrera epitelial intestinal. El desenlace supone un aumento del desarrollo y exacerbación de diversas enfermedades alérgicas, incluidas las alimentarias, relacionadas con los alimentos que ingerimos, el aire que respiramos, la ropa que vestimos y los productos de limpieza que utilizamos, constituyendo un importante problema para la salud del planeta. Si no se consideran las medidas adecuadas con urgencia, el daño a la barrera epitelial continuará a un ritmo desmedido y se convertirá en un peligro cada vez mayor para la vida en la tierra.

REFERENCIAS

1. Pawankar R, Wang JY, et al. Asia Pacific Association of Allergy Asthma and Clinical Immunology White Paper 2020 on climate change, air pollution, and biodiversity in Asia-Pacific and impact on allergic diseases. *Asia Pac Allergy* 2020; 10 (1): e11. doi: 10.5415/apallergy.2020.10.e11.
2. Pacheco SE. Catastrophic effects of climate change on children's health start before birth. *J Clin Invest*. 2020; 130 (2): 562-564. doi:10.1172/JCI135005.
3. Helldén D, Anderson C, Nilsson M, Ebi KL, et al. Climate change and child health: a scoping review and an expanded conceptual framework. *Lancet Planet Health* 2021; 5: e164-75. doi:10.1016/S2542-5196(20)30274.
4. Akdis CA. Does the epithelial barrier hypothesis explain the increase in allergy, autoimmunity and other chronic conditions? *Nat Rev Immunol* 2021; 21 (11): 739-751. <https://doi.org/10.1038/s41577-021-00538-7>.
5. Abolhasani R, Araghi F, Tabary M, Aryannejad A, et al. The impact of air pollution on skin and related disorders: A comprehensive review. *Dermatol Ther* 2021; 34 (2): e14840. doi: 10.1111/dth.14840.
6. Peden DB. The "envirome" and what the practitioner needs to know about it. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2019; 123 (6): 542-9. doi:10.1016/j.anai.2019.09.014.
7. Moran TP. The External Exposome and Food Allergy. *Curr Allergy Asthma Rep* 2020; 20 (8): 37. doi: 10.1007/s11882-020-00936-2.
8. Celebi Sözen Z, Cevhertas L, Nadeau K, Akdis M, et al. Environmental factors in epithelial barrier dysfunction. *J Allergy Clin Immunol* 2020; 145 (6): 1517-1528. doi: 10.1016/j.jaci.2020.04.024.
9. Mutlu EA, Comba IY, Cho T, Engen PA, et al. Inhalational exposure to particulate matter air pollution alters the composition of the gut microbiome. *Environ Pollut* 2018; 240: 817-30. doi: 10.1016/j.envpol.2018.04.130.

10. Brauer M, Hoek G, Smit HA, de Jongte JC, et al. Air pollution and development of asthma, allergy and infections in a birth cohort. *Eur Respir J* 2007; 29 (5): 879-88. doi: 10.1183/09031936.00083406.
11. Gruzieva O, Bellander T. Traffic-related air pollution and development of allergic sensitization in children during the first 8 years of life. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129 (1): 240-6. doi: 10.1016/j.jaci.2011.11.001.
12. Sbihi H, Allen RW, et al. Perinatal Exposure to Traffic-Related Air Pollution and Atopy at 1 Year of Age in a Multi-Center Canadian Birth Cohort Study. *Environ Health Persp* 2015; 123 (9): 902-8. doi: 10.1289/ehp.1408700.
13. Sordillo JE, Rifas-Shiman SL, et al. Prenatal oxidative balance and risk of asthma and allergic disease in adolescence. *J Allergy Clin Immunol* 2019; 144 (6): 1534-41e5. doi: 10.1016/j.jaci.2019.07.044.
14. Bowatte G, Lodge C, Lowe AJ, et al. The influence of childhood traffic-related air pollution exposure on asthma, allergy and sensitization: a systematic review and a meta-analysis of birth cohort studies. *Allergy* 2015; 70 (3): 245-56. doi: 10.1111/all.12561.
15. Rosario-Filho NA, Urrutia-Pereira M, et al. Air pollution and indoor settings. *World Allergy Organ J* 2021; 14 (1): 100499. doi: 10.1016/j.waojou.2020.100499
16. Yu M, Mukai K, Tsai M, Galli ST. Thirdhand smoke component can exacerbate a mouse asthma model through mast cells. *J Allergy Clin Immunol* 2018; 142 (5): 1618-27.e9. doi: 10.1016/j.jaci.2018.04.001.
17. Thacher JD, Gruzieva O, et al. Parental smoking and development of allergic sensitization from birth to adolescence. *Allergy* 2016; 71 (2): 239-48. doi: 10.1111/all.12792.
18. Saulyte J, Regueira C, et al. Active or passive exposure to tobacco smoking and allergic rhinitis, allergic dermatitis, and food allergy in adults and children: a systematic review and meta-analysis. *PLoS medicine* 2014; 11 (3): e1001611. doi: 10.1371/journal.pmed.1001611.
19. Sheehan WJ, Taylor SL, et al Environmental Food Exposure: What Is the Risk of Clinical Reactivity From Cross-Contact and What Is the Risk of Sensitization. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018; 6 (6): 1825-32. doi: 10.1016/j.jaip.2018.08.001.
20. Brough HA, Makinson K, Penagos M, Maleki SJ, et al. Distribution of peanut protein in the home environment. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 132 (3): 623-9. doi: 10.1016/j.jaci.2013.02.035.
21. Bertelsen RJ, Faeste CK, et al. Food allergens in mattress dust in Norwegian homes - a potentially important source of allergen exposure. *Clin Exp Allergy* 2014; 44 (1): 142-9. doi: 10.1111/cea.12231.
22. Trendelenburg V, Tschirner S, et al. Hen's egg allergen in house and bed dust is significantly increased after hen's egg consumption-A pilot study. *Allergy* 2018; 73 (1): 261-4. doi: 10.1111/all.13303.
23. Tordesillas L, Goswami R, et al. Skin exposure promotes a Th2-dependent sensitization to peanut allergens. *J Clin Investig* 2014; 124 (11): 4965-75. doi: 10.1172/jci75660.
24. Brough HA, Kull I, et al. Environmental peanut exposure increases the risk of peanut sensitization in high-risk children. *Clin Exp Allergy* 2018; 48 (5): 586-93. doi: 10.1111/cea.13111.
25. Perkin MR, Logan K, et al. Efficacy of the Enquiring About Tolerance (EAT) study among infants at high risk of developing food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2019; 144 (6): 1606-14 e2. doi:10.1016/j.jaci.2019.06.045.
26. Lack G. Update on risk factors for food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129 (5): 1187-97. doi: 10.1016/j.jaci.2012.02.036.
27. Carlson G, Coop C. Pollen food allergy syndrome (PFAS): A review of current available literature. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2019; 123 (4): 359-365. doi: 10.1016/j.anai.2019.07.022.
28. Wang J, Calatroni A, et al. Correlation of specific IgE to shrimp with cockroach and dust mite exposure and sensitization in an inner-city population. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128 (4): 834-7. doi: 10.1016/j.jaci.2011.07.045.
29. Ng N, Lam D, et al House dust extracts have both TH2 adjuvant and tolerogenic activities. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117 (5): 1074-81. doi: 10.1016/j.jaci.2006.03.025.
30. Walker MT, Green JE, et al. Cook-Mills JM. Mechanism for initiation of food allergy: Dependence on skin barrier mutations and environmental allergen costimulation. *J Allergy Clin Immunol* 2018; 141 (5): 1711-25 e9. doi: 10.1016/j.jaci.2018.02.003.
31. Von Mutius E, Vercelli D. Farm living: effects on childhood asthma and allergy. *Nat Rev Immunol* 2010; 10 (12): 861-8. doi: 10.1038/nri2871.
32. Stein MM, Hrusch CL, Gozdz J, Igartua C, et al. Innate Immunity and Asthma Risk in Amish and Hutterite Farm Children. *N Engl J Med* 2016; 375 (5): 411-421. doi: 10.1056/NEJMoa1508749.0)
33. McGowan EC, Bloomberg GR, et al. Influence of early-life exposures on food sensitization and food allergy in an inner-city birth cohort. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 135 (1): 171-8. doi: 10.1016/j.jaci.2014.06.033.
34. Tsuang A, Grishin A, et al. Endotoxin, food allergen sensitization, and food allergy: A complementary epidemiologic

- and experimental study. *Allergy* 2020; 75 (3): 625-635. doi: 10.1111/all.14054.
35. Xian M, Wawrzyniak P, et al. Anionic surfactants and commercial detergents decrease tight junction barrier integrity in human keratinocytes. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 138: 890-3.e9.
36. Wang M, Tan G, et al. Laundry detergents and detergent residue after rinsing directly disrupt tight junction barrier integrity in human bronchial epithelial cells. *J Allergy Clin Immunol* 2019; 143: 1892-903.
37. Cani PD, Everard A. Keeping gut lining at bay: impact of emulsifiers. *Trends Endocrinol. Metab* 2015; 26: 273-4. doi: 10.1016/j.tem.2015.03.009
38. Cordier M, Uehara T. How much innovation is needed to protect the ocean from plastic contamination? *Sci Total Environ* 2019; 670: 789-99. doi: 10.1016/j.scitotenv.2019.03.258.
39. Galloway TS. Micro-and nano-plastics and human health. *Marine anthropogenic litter*. 2015, Springer, Bremerhaven, Germany; pp: 343-66.
40. Stock V, Bohmert L, et al. Uptake and effects of orally ingested polystyrene microplastic particles in vitro and in vivo. *Arch Toxicol* 2019; 93: 1817-33. doi: 10.1007/s00204-019-02478-7.
41. Jin Y, Lu L, et al. Impacts of polystyrene microplastic on the gut barrier, microbiota and metabolism of mice. *Sci Total Environ* 2019; 649: 308-17. doi: 10.1016/j.scitotenv.2018.08.353



DESCARGA PARA ANDROID

Ingresa al siguiente link
o escanea el código QR
para su descarga



<https://play.google.com/store/apps/details?id=com.cmica.appsoc>



DESCARGA PARA IPHONE

Ingresa al siguiente link
o escanea el código QR
para su descarga.



<https://apps.apple.com/mx/app/cmica-oficial/id1501458012>

Sistema de administración de socios C.M.I.C.A

Actualiza tus datos e ingresa al sistema de administración de socios en donde podrás: consultar el pago de anualidad, generar tu facturas, pagar tu anualidad, descargar tus constancias de cursos organizados por CMICA, entre otros.



CMICA
Colegio Mexicano de Inmunología
Clínica y Alergia A.C.

Sistema de Administración de Socios

cmica@cmica.com.mx



[Olvidó su contraseña?](#)

.....



Accesar

La
inmunoterapia
sublingual en
tabletas con
alergoide
monomérico
carbamilado
es:

- ✓ Innovadora
- ✓ Segura
- ✓ A la vanguardia
en medicina de
precisión

