

REUNIÓN DE PRIMAVERA DE LA SCCALP

Mesa Redonda: Inmunoalergia

Inducción de tolerancia en alergia a alimentos

E. ALONSO-LEBRERO, V. FUENTES APARICIO, L. ZAPATERO REMÓN

Sección de Alergia. Hospital Materno-Infantil Gregorio Marañón. Madrid.

INTRODUCCIÓN

La Academia Europea de Alergia define la Alergia a Alimentos⁽¹⁾ como una reacción adversa, no tóxica, de mecanismo patogénico inmunológico demostrado.

En esta revisión se aborda el tratamiento de la alergia a alimentos en individuos que presentan alergia mediada por anticuerpos IgE específicos, confirmada por pruebas in vivo o in vitro, para alimentos con síntomas clínicos recientes y/o confirmada mediante prueba de exposición controlada positiva.

La alergia a alimentos afecta a un número importante de niños y adultos (2-10% de la población),⁽²⁾ que sufren toda la gama de síntomas que caracterizan la clínica alérgica⁽³⁾.

La prevalencia real de alergia alimentaria es mal conocida, con diferencias entre estudios publicados en nuestro país, para un solo alimento, la leche de vaca y dentro de un tiempo tan limitado como es el primer año de vida de entre 0,36 %⁽⁴⁾ y el 1,9%⁽⁵⁾.

Existen evidencias de que la prevalencia de alergia a alimentos y de sus manifestaciones más graves está aumentando en los últimos 10 años^(6,7). Los alimentos implicados dependen de los hábitos alimenticios de la comunidad estudiada y en niños y en nuestro medio son por orden de fre-

cuencia descendente: huevo, leche de vaca, pescado, leguminosas y frutas-frutos secos⁸.

HISTORIA NATURAL Y PRONÓSTICO EN ALERGIA ALIMENTARIA

La historia natural de la enfermedad en la infancia es favorable. La evolución apunta hacia la aparición espontánea de tolerancia en el medio-largo plazo con desaparición de la clínica⁽⁹⁾ para los alimentos más prevalentes en la primera infancia. En la evolución natural de la alergia alimentaria, al periodo de sensibilización clínica le sigue otro de sensibilización asintomática, hasta alcanzar la tolerancia total que suele acompañarse de la desaparición de los anticuerpos IgE específicos.

Esta buena evolución no ocurre en todos los pacientes ni es igual en el tiempo para todos los alimentos⁽¹⁰⁾. A los 4-5 años alcanzan la tolerancia hasta el 83 % de alérgicos a leche de vaca^(11,12) y el 57 % de los alérgicos a huevo^(12,13), pero la alergia a pescado, leguminosas y frutos secos tiende a persistir durante muchos años⁽¹⁴⁾.

Si la tolerancia no se alcanza en el tiempo habitual se considera alergia persistente y en el caso de alimentos, como la leche y el huevo que tienen buen pronóstico evolutivo se

Correspondencia: Dra. E. Alonso-Lebrero. Sección de Alergia. Hospital Materno-Infantil Gregorio Marañón.
C/ O'Donnell, 48. 28007 Madrid
Correo electrónico: ealonso.hgugm@salud.madrid.org

© 2010 Sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria, Castilla y León
Este es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la licencia Reconocimiento-No Comercial de Creative Commons (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/2.5/es/>), la cual permite su uso, distribución y reproducción por cualquier medio para fines no comerciales, siempre que se cite el trabajo original.

acompaña de clínica grave que puede suscitarse incluso por cantidades mínimas del alimento⁽¹⁵⁾.

TRATAMIENTO: ALTERNATIVAS TERAPÉUTICAS

Una vez diagnosticado el paciente el tratamiento recomendado en la alergia alimentaria se basa en:

1. La eliminación estricta en la dieta del alimento responsable y de otros alimentos con reacción cruzada.
2. Educación del paciente y su familia, acerca de la dieta de eliminación y posibles fuentes ocultas para evitar su ingestión accidental
3. Reconocimiento de reacciones alérgicas a alimentos y de su gravedad
4. Tratamiento de los síntomas ante su ingestión accidental.

El tratamiento de evitación es aparentemente fácil, económico y cómodo de llevar a cabo, pero en la vida real resulta difícil de conseguir con éxito⁽¹⁶⁻¹⁸⁾, y las consecuencias de una ingestión accidental o inadvertida son de gravedad variable sin excluir reacciones muy graves e incluso mortales⁽¹⁹⁻²¹⁾.

La tarea de prevenir totalmente la ingestión o el contacto con los alimentos, obliga a restricciones que se extienden al entorno social del paciente y de su familia. Estos pacientes y sus cuidadores deben estar entrenados en la evitación, y en el reconocimiento y tratamiento de reacciones⁽²²⁾. Cuando el o los alérgenos alimentarios son productos habituales en las costumbres gastronómicas de una población y por lo tanto presentes en múltiples derivados (como ocurre en nuestro medio con la leche de vaca y el huevo) o se trata de alergias para varios grupos de alimentos se produce un impacto psicoemocional y económico directo e indirecto así como en la calidad de vida de pacientes y familiares comparables a las sufridas en otras enfermedades crónicas consideradas invalidantes^(23,24), que solo recientemente está comenzando a ser valorado de forma sistemática⁽²⁵⁻²⁸⁾.

Por tanto, además de establecer diagnósticos correctos, exactos y actualizados para evitar restricciones dietéticas innecesarias que comprometan la calidad de vida y nutrición del niño, si se confirma la existencia de alergia persistente y se trata de alimentos difíciles de evitar, resulta evidente la necesidad de realizar intervenciones terapéuticas que modifiquen el curso de la enfermedad.

En los últimos años y con el propósito de ofertar un tratamiento curativo a estos pacientes para diversos grupos están trabajando en inducción artificial de tolerancia a alimentos por vía oral –*Specific Oral Tolerance Induction (SOTI)*–.

Desde 1984 de una manera aislada y con un incremento progresivo en los últimos 5 años han venido comunicándose en la literatura series de inducción de tolerancia oral en alergia a leche⁽²⁹⁻³⁸⁾ que incluyen pacientes con alta sensibilización⁽³⁹⁻⁴¹⁾. Para huevo de gallina la experiencia es menor⁽³⁶⁾, y en algunos trabajos se excluyen de entrada a los pacientes anafilácticos^(42, 43). Pocos autores abordan otros alimentos y entre ellos se encuentran pescado^(35,44), frutas⁽³⁵⁾, frutos secos⁽⁴⁵⁾ si bien son series muy cortas o estudios experimentales.

INDUCCIÓN DE TOLERANCIA PARA ALIMENTOS O *SPECIFIC ORAL TOLERANCE INDUCTION (SOTI)*

Este tratamiento consiste en la administración oral del alérgeno alimentario causa de los síntomas comenzando por cantidades mínimas y progresivamente crecientes hasta alcanzar la ración normal para la edad o la máxima dosis umbral tolerada. Se trata de establecer una tolerancia inmunológica, reeducando el complejo mecanismo celular y serológico, para corregir una reacción inadecuada a través de un proceso de aumento progresivo de la cantidad umbral tolerada. Este procedimiento no está exento de riesgos y su uso está limitado a profesionales expertos en el reconocimiento y tratamiento de reacciones alérgicas graves

Inicialmente se empleó la vía subcutánea⁽⁴⁶⁾, procedimiento habitual en la inmunoterapia con alérgenos inhalantes y venenos de himenópteros, pero la mala tolerancia con reacciones muy graves ha postergado su utilización.

En la actualidad se utiliza la vía oral si bien algunos autores inician el tratamiento con la vía sublingual^(34, 45).

Eficacia de inducción oral específica con alimentos

La experiencia más amplia es en relación a alergia a leche de vaca. Se ha demostrado la eficacia de este tratamiento con porcentajes que oscilan entre el 71% y el 90% respecto a alcanzar tolerancia total.

Estas cifras se amplían si se considera tolerancia parcial a cantidades que permitan una dieta no restrictiva respecto a alimentos que contienen leche sin presentar clínica. Incluso para pacientes con alta sensibilización los resultados son muy alentadores alcanzándose cifras⁽³⁹⁾ del 36% del total de pacientes sin restricción ninguna y 54% más alcanzando cantidades limitadas que permiten una dieta amplia sin reacciones adversas. Nuestra experiencia es más optimista con porcentajes de éxitos es del 88% en general en pacientes con alta sensibilización del 81%⁽⁴¹⁾ y con huevo los porcentajes de éxito son semejantes.

MÚLTIPLES PAUTAS O PROTOCOLOS
 Depende de los medios con que se cuente
 Del tipo de centro
 Del tipo de paciente (edad, grado de sensibilización, etc.)
 Del tipo de zona y sus comunicaciones
 De circunstancias del centro, familia y paciente

- Oral, sublingual, lenta, lentísima, corta, cluster...
 Ingresado, con ingreso parcial, con incrementos en hospital, con incrementos en domicilio, incrementos semanales, diarios...
- Con premedicación antihistamínica o sin ella.
- Como regla general se diseña una pauta y se adapta a las circunstancias.

ES UN TRAJE A MEDIDA

Figura 1. Inducción de tolerancia a alimentos : metodologías empleadas.

La mayoría de los autores emplean pautas lentas con incrementos en consulta o incluso muy lentamente en domicilio combinando con alguna visita control para cambios de dilución o incrementos más significativos. En pacientes anafilácticos la tendencia es a realizar las primeras cantidades, que resultan las más problemáticas en consulta o incluso en régimen de ingreso^(31,32,40).

En la práctica todos los autores partiendo de un esquema prefijado ajustan los incrementos como “un traje a medida” según la evolución del paciente de la misma manera que en la inmunoterapia con alérgenos inhalantes. Se dispone de un protocolo que permita estandarizar y homogeneizar tiempos, cantidades y secuencias de incremento con pequeñas diferencias según cada grupo pero con un formato adaptado a las circunstancias de centro, de los pacientes y de los medios disponibles pero ajustable en cada caso (Figs. 1 y 2).

Utilización de medicación previa

Para minimizar síntomas al inicio del tratamiento de desensibilización algunos autores utilizan sistemáticamente tratamiento con antihistamínicos. Los autores italianos utilizan también cromoglicato oral. La premedicación mejora la aceptación del paciente al disminuir las molestias, pero hace perder información de interés cara al manejo posterior de las cantidades, aunque puede permitir avances más rápidos.

En cualquier caso los pacientes con comorbilidad con rinitis o de dermatitis atópica deben mantener el tratamiento que necesiten para su adecuado control para evitar interferencias en la valoración de síntomas. Resulta indispensable estabilizar previamente a los pacientes asmáticos con la medicación que requieran según su situación. Un asma ines-

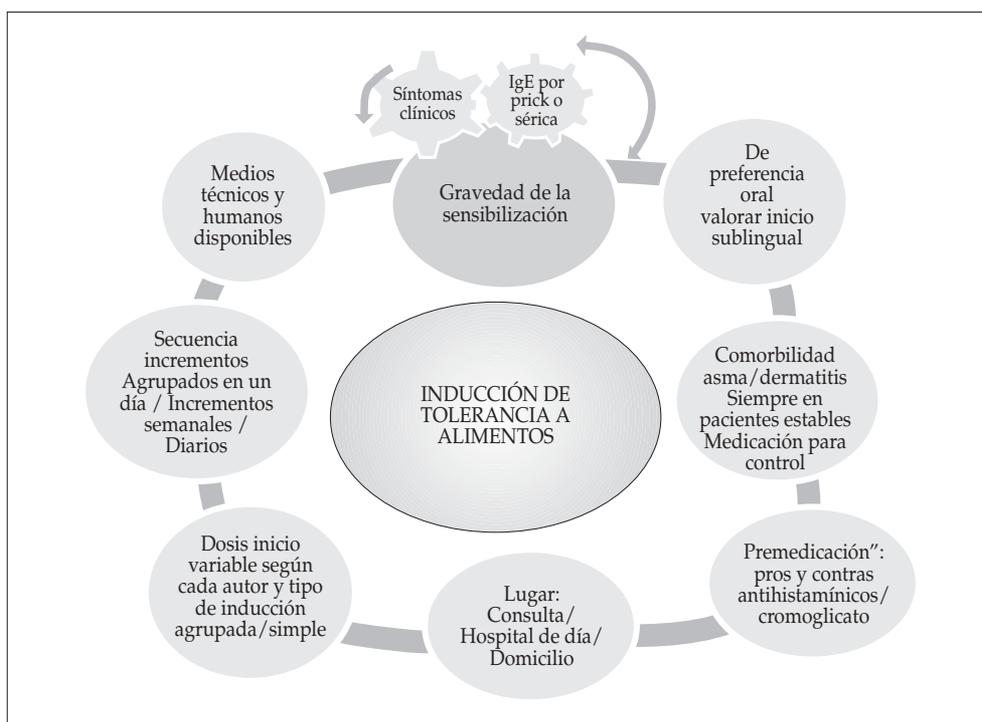


Figura 2. Variables que condicionan la metodología en inducción de tolerancia a alimentos.

| DATOS CLÍNICOS INICIALES | | | | | | | | | |
|---|-------|--|-------------------------|--------------------------|---------------------------|-----------|--|--|--|
| Edad | Sexo | Síntomas ingestión o contacto accidental | | Síntomas recientes | Alergia a otros alimentos | Asma | Dermat. atópica | Síntomas iniciales a SOTI | |
| 4-15 | 33% m | 63% al menos 1 episodio | 2 o más 37,1% del total | 20,2% | 58,6% | 50% | 57,1% | Graves 21% Leves 42,3% Moderados 36,5% | |
| DATOS CLÍNICOS DURANTE INDUCCIÓN TOLERANCIA | | | | | | | | | |
| Síntomas con alguna dosis | | Repetición dosis | Duración en semanas | Evolucionan a tolerancia | | Retirados | | | |
| 78,5% del total | | Graves 26,4% Leves 41,4% Moderados 14,3% | 70,9% de los pacientes | Mediana 13 semanas | 88,6% de los incluidos | | 8 pacientes, en otros 3 se suspendió transitoriamente y posteriormente toleraron | | |

Figura 3. SOTI en alergia leche de vaca sobre 70 pacientes. Hospital Materno-infantil Gregorio Marañón. Datos Enero 2009.

table es una contraindicación para iniciar el procedimiento de inducción de tolerancia.

La aparición de síntomas de gravedad variable durante el procedimiento es habitual, así como la necesidad de repetir dosis (Fig. 3).

Estas reacciones adversas son más frecuentes con la introducción de cantidades pequeñas, durante el desarrollo inicial del protocolo. La necesidad de repetir alguna dosis, junto con la aparición de enfermedades intercurrentes y la modificación del ritmo de aumentos, con cantidades intermedias menores de lo pautado por síntomas, prolonga el tiempo prefijado.

En todas las series revisadas algunos pacientes se retiran del tratamiento por deseo de sus familiares, tras sufrir cuadros graves repetidos. Sin embargo la posibilidad de reiniciar el protocolo con otro tipo de pauta, o en mejor situación desde el punto de vista de comorbilidad con asma no debe descartarse. El empleo de medicación con omalizumab⁴⁷ que se ha utilizado para minimizar la clínica en pacientes con anafilaxia a alimentos de forma concomitante con la inducción de tolerancia es una posibilidad a valorar sobre la que actualmente existe experiencia muy escasa.

¿Se trata de una inducción de tolerancia o una desensibilización?

Es discutible cual es la terminología más correcta. La diferencia de matiz estriba en que en un sentido estricto en la desensibilización a alimentos, al igual que ocurre con la desensibilización a medicamentos, la tolerancia podría

perderse al interrumpir la ingestión y no se reflejarían cambios inmunológicos ni clínicos permanentes.

En el caso de la inducción de tolerancia específica a alimentos si bien no se producen cambios inmunológicos iniciales, si ocurren a medio, largo plazo (12,18 meses) con descenso de la IgE específica medida por pruebas cutáneas e IgE sérica que en los casos en que se ha realizado seguimiento a largo plazo se mantienen durante años. El valor de las IgG4 para alimentos, así como el estudio de los cambios en otros parámetros inmunológicos como las células T reguladoras e interleukinas tras la inducción de tolerancia está en desarrollo.

¿La tolerancia adquirida es una situación transitoria o permanente?

En la literatura se cita algún caso de pérdida de tolerancia tras suspensión del alimento ya tolerado a través de SOTI durante unos meses. Este fenómeno puede ocurrir, tanto en tolerancia natural como inducida⁽⁴⁸⁾ y se han comunicado casos de pérdida de la tolerancia para leche y huevo, en pacientes en que consumiendo estos productos sin clínica aparente, se indicó dieta prolongada por dermatitis atópica⁽⁴⁹⁾.

En nuestra serie uno de nuestros pacientes tolerando ya 125ml de leche interrumpió totalmente durante un ingreso hospitalario su administración durante 15 días y al reanudarla en consulta presentó síntomas de eritema perioral con la cantidad de 15ml. Se retomó posteriormente la pauta de inducción de tolerancia y actualmente y desde hace 3

años sigue dieta libre con total aceptación. En tres pacientes, no anafilácticos, estando ya en fase de mantenimiento desde al menos 2 años antes, se suspendió durante unos meses el alimento, en un caso unilateralmente por decisión familiar por dudosa reactivación de dermatitis atópica y en los otros dos por indicación médica, con información y consentimiento previo, comprobándose mediante provocación controlada en consulta que mantenían buena tolerancia. Algunos autores⁽³⁵⁾ incluyen en sus protocolos la suspensión sistemática del alimento una vez alcanzada la tolerancia y encuentran hasta un 25% de recaídas.

No se conocen datos sobre cuánto tiempo es preciso continuar tomando el alimento con frecuencia diaria o al menos varias veces por semana para que se mantenga la tolerancia. En la práctica, en el caso de la leche y el huevo resulta fácil para los niños continuar tomándola a diario, ya que forma parte de la dieta habitual en nuestras costumbres y por tanto el riesgo de perder la tolerancia es pequeño. Tampoco está establecida la cantidad necesaria en cada toma. Con estos datos nuestra recomendación es que durante la etapa de inducción y probablemente a lo largo de los primeros 12 meses, la ingestión debe ser diaria y de una ración normal 200 para leche y 3 unidades en semana para huevo para asegurar la tolerancia y posteriormente se incorpore el alimento a la dieta, sin forzar y sin control diario de las cantidades como cualquier otro niño.

Incidencias en seguimiento a largo plazo.

Algunos pacientes han referido síntomas aislados durante el seguimiento y una vez alcanzada la tolerancia relacionados con la ingestión del alimento. Estos incidentes ocurren en los primeros meses de fase de mantenimiento intercalados por periodos de tolerancia completa. En algunos casos los síntomas ocurrieron tras tomar queso de oveja y de cabra⁽⁵⁰⁾. Estos cuadros de reacción adversa con leche de otros rumiantes que en algunos casos cursaron como anafilaxia han motivado que en el primer año se aconseje la evitación de estos lácteos y derivados. Tras nuevo estudio alergológico, posteriormente se valora su introducción de forma controlada en la consulta. Un Inmunoblot-inhibición realizado con el suero de estos niños demostró diferentes patrones entre las caseínas de los distintas especies. Es decir se había producido una sensibilización cruzada previa, ya que los niños nunca habían probado ese alimento, pero la desensibilización resultó específica solo para leche de vaca.

Otros pacientes han presentado síntomas aislados de intensidad moderada-grave coincidiendo con proceso infeccioso, ejercicio y antiinflamatorios como refieren también

otros autores⁽³⁷⁾. Actualmente recomendamos disminuir la cantidad coincidiendo con cuadros infecciosos y aumentarla una vez superado estos. Todos los pacientes han continuado tolerando el alimento posteriormente sin problemas.

Cambios inmunológicos

El grado de sensibilización alérgica, expresado mediante la medida de la IgE específica a través de pruebas cutáneas y métodos "in vitro", ha resultado ser un pobre indicador pronóstico tanto para la aparición de síntomas intercurrentes durante el desarrollo del programa, como en cuanto a la duración del éste.

Los valores de la medida de las pruebas en prick como los de IgE sérica tienden a bajar muy lentamente, permaneciendo semejantes o superiores al alcanzar la cantidad de tolerancia y disminuyendo posteriormente a lo largo de los siguientes 6 a 18 meses. Las variaciones individuales resultan muy amplias con solapamiento de los valores. Las pruebas en prick con diluciones hasta punto final resultan más sensibles al cambio sobre todo para las diluciones altas que los valores de IgE sérica. En cualquier caso, todos estos cambios se observan solo "a posteriori" por lo que nos hacen pensar que la IgE específica y total juega un papel secundario respecto a la tolerancia siendo sólo un epifenómeno de otro tipo de cambios inmunológicos cuyo conocimiento y modulación constituyen el objetivo de investigaciones futuras.

¿Cuándo iniciar una inducción de tolerancia? ¿Es factible y útil para cualquier alimento?

En estos momentos la mayoría de los trabajos publicados para leche y huevo solo abordan alergias persistentes. Es decir se emplea como procedimiento excepcional cuando la evolución espontánea no ha llegado y se trata de un alimento del que es difícil prescindir o evitar. Nuestra experiencia hasta el momento abarca a leche, huevo y algún caso raro por su poca frecuencia de alergia a cereales.

Otros autores abordan otros alimentos incluso algunos "prescindibles" como frutas o determinados frutos secos o hortalizas^(35,41). La necesidad de mantener una ingesta frecuente de una manera habitual limita el interés que puede tener la inducción de tolerancia en estos casos más allá de lo que supone como modelo experimental. Una excepción sería los frutos secos, principalmente el cacahuete en pacientes de sensibilización anafiláctica y que no pueden evitar su contacto o que han sufrido repetidamente cuadros muy graves.

Si bien la inducción artificial de tolerancia se hace imprescindible en alergias persistentes la edad no es un

obstáculo para iniciar el tratamiento. Hipotéticamente sería factible incluso desde el momento del diagnóstico y algunos grupos españoles están siguiendo esta línea de actuación⁽⁵¹⁾.

Por otra parte, y con un enfoque diferente, actualmente se ha completado un protocolo multicéntrico promovido por la Sociedad Española de Inmunología Clínica y Alergia Pediátrica (SEICAP) aplicado a 60 niños alérgicos a leche, de edades comprendidas entre 2 y 3 años, edad en que la tolerancia espontánea es factible pero la probabilidad es menor que en edades anteriores. Los pacientes fueron divididos aleatoriamente en un grupo activo de 30 y un grupo control semejante, La hipótesis a probar es la de que es posible adelantar la edad de tolerancia mediante una intervención externa. La evolución a tolerancia en el grupo activo fue del 90% frente a solo un 23% en el grupo control. (publicación pendiente de aceptación) .

Inducciones a tolerancia a varios alimentos.

Con frecuencia las alergias a alimentos son múltiples. Así la asociación de alergia a leche y huevo es frecuente⁽¹²⁾. Nuestra experiencia es que es factible realizar con éxito inducciones de tolerancia sucesivas a cada alimento⁽⁵²⁾. De forma empírica y teniendo en cuenta las incidencias surgidas en la fase de mantenimiento de la Inducción a tolerancia se estima prudente separar los procedimientos un tiempo aproximado de 18 meses.

CONCLUSIÓN

En definitiva podemos concluir:

- La alergia a alimentos en niños es una patología frecuente y en aumento y la alergia persistente a alimentos, y sobre todo en aquellos de consumo habitual es un problema importante desde el punto de vista clínico y social.
- Conseguir alcanzar la tolerancia es una necesidad .
- Inducir la tolerancia artificial en pacientes con alergia persistente, incluso en pacientes anafilácticos es posible.
- En el momento actual los procedimientos empleados hacen necesaria su realización en unidades con personal entrenado y medios suficientes que permitan controlar las reacciones graves que surgen durante el proceso.
- Son necesarias investigaciones que aumenten nuestro conocimiento sobre marcadores de riesgo de mala o difícil evolución y sobre los cambios inmunológicos que se producen durante y tras la inducción de tolerancia a alimentos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Johansson SGO, Hourihane J O'B, Bousquet J, Brujnzeel-Koomen C, Dreborg S, Haahtela T, et al. A revised nomenclature for allergy. *Allergy* 2001; 56: 813-24
2. Alergológica 2005. Factores epidemiológicos, clínicos y socioeconómicos de las enfermedades alérgicas en España en 2005. SEAIC; 2006.
3. Alonso-Lebrero E, Fernandez Moya L, Laffond Iges E, Ojeda Fernandez P. Manifestaciones clínicas de la alergia a alimentos mediada por IgE. En: Peláez, Dávila, eds. Tratado de Alergología. Madrid: Ergon; 2007. p. 831-55 .
4. Sanz J, Martorell A, Michavila A, Nieto A y Grupo de Trabajo para Alergia Alimentaria. Estudio de la incidencia mediada por IgE frente a la proteína de leche de vaca en el primer año de vida. *An Pediatr* 2001; 53: 536-9.
5. Garcia Ara MC, Boyano MT, Diaz Pena JM, Martin-Muñoz F, Pascual C, Garcia Sanchez G, Martin Esteban M. Incidencia de Alergia a leche de vaca y su repercusión en el consumo de hidrolizados. *An Pediatr*. 2003; 58: 100-5.
6. Gupta R, A Sheikh, Strachan D P, Anderson H R. Time trends in allergic disorders in the UK. *Thorax*. 2007; 62: 91-6
7. Grundy J, Matthews S, Bateman B, Dean T, Arshad SH. Rising prevalence of allergy to peanut in children: Data from 2 sequential cohorts *J Allergy Clin Immunol*. 2002; 110: 784-9
8. Crespo JF, Pascual C, Burks AW, Helm RM, Martin Esteban M. Frequency of food allergy in a pediatric population from Spain. *Pediatr Allergy Immunol*. 1995; 6: 39-43.
9. Wood R. The Natural History of Food Allergy. *Pediatrics*. 2003; 111: 1631-7
10. Martín-Muñoz MF, Díaz Pena JM, García Ara C, Boyano Martínez T, Pascual Marcos C, Blanca Gómez M, Martín Esteban M. Factores predictivos de tolerancia en niños non alergia A Alimentos. *Alergol Inmunol Clín*. 2001; 16(2): 126-33.
11. Martorell A. Historia natural de la alergia a las proteínas de leche de vaca en la infancia. *Allergol Immunopathol*. 2005; 33(supl 1): 8-17.
12. Alonso E, Fernandez L, Somoza MI. Alergia a alimentos en niños. *Allergol Inmunol Clín*. 2001; 16: 96-115.
13. Boyano-Martinez T, Garcia-Ara C, Diaz-Pena JM, Martin-Esteban M. Prediction of tolerance on the basis of quantification of egg white-specific IgE antibodies in children with egg allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2002; 110: 304-9.
14. Alonso Lebrero E. Pronóstico de la alergia a alimentos en la infancia. *Allergol e Inmunol Clin*. 2004; 19: 87-91
15. Alvarado MI, Alonso E, C^a Álvarez M, Ibáñez MD, Laso MT. Persistencia de sensibilización a proteínas de leche de vaca: estudio clínico. *Allergol et Immunopathol*. 2000; 28: 189
16. Steinman HA. "Hidden" allergens in food. *J Allergy Clin Immunol*. 1996; 98: 241 -50
17. Anna Nowak-Wegrzyn, MD; Mary Kay Conover-Walker, MSN, RN, CRNP; Robert A. Wood, MD. Food-Allergic Reactions in Schools and Preschools. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2001; 155: 790-5
18. W Yu J, Kagan R, Verreault N, Nicolas N, Joseph L , St Pierre Y , Clarke A. Accidental Ingestions in Children With Peanut Allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2006; 118: 466-72
19. Moneret-Vautrin DA, Kanny G, Morisset M, Rancé F, Fardeau M F, Beaudouin E . Severe food anaphylaxis: 107 cases registered in

- 2002 by the Allergy Vigilance Network. *Allerg Immunol.* 2004; 36: 46-51.
20. Sampson HA. Fatal and near fatal food anaphylaxis reactions in children. *N Engl J Med.* 1992; 327: 380-4.
 21. Bock SA, Muñoz-Furlong A, Sampson HA. Fatalities due to anaphylactic reactions to foods. *J Allergy Clin Immunol.* 2001; 107: 191-3
 22. Alonso E, Zapatero L, Martínez MI. Educación del paciente alérgico: prevención de riesgos y tratamiento. En: *Anales de Pediatría. Protocolos Diagnósticos y Terapéuticos en Pediatría. Inmunología clínica y Alergología.* Asociación Española de Pediatría; 2003. p. 83-94.
 23. Sicherer SH, Noone SA, Muñoz-Furlong A. The impact of childhood food allergy on quality of life. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2001; 87: 461-4
 24. Primeau MN, Kagan R, Joseph L, Lim H, Dufresne C, Duffy C, et al. The psychological burden of peanut allergy as perceived by adults with peanut allergy and the parents of peanut-allergic children. *Clinical and Experimental Allergy.* 2000; 30: 1135-43
 25. de Blok BMJ, Vlieg-Boerstra BJ, Oude Elberink JNG, Duiverman EJ, DunnGalvin A, Hourihane JO'B et al. A framework for measuring the social impact of food allergy across Europe: a EuroPrevall state of the art paper. *Allergy.* 2007; 62 (7): 733-7.
 26. Mills ENC, Mackie AR, Burney P, Beyer K, Frewer L, Madsen C, et al. The prevalence, cost and basis of food allergy across Europe. *Allergy.* 2007; 62: 717-22
 27. Bollinger ME, Dahlquist LM, Mudd K, Sonntag C, Dillinger L, McKenna K. The impact of food allergy on the daily activities of children and their families. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology* 2006; 96(3): 415-21.
 28. Condliffe C. Peanut allergy – a public health concern. *Journal of Community Nursing.* 2007; 21, 9: 8-16.
 29. Patriarca G, Romano A, Venuti A, Schavino D, Di Renzo V, Nucera et al. Oral specific hyposensitization in the management of patients allergic to food. *Allergol Immunopathol.* 1984; 12: 275-81
 30. Patriarca G, Schiavino D, Nucera E, Schinco G, Milani A, Gasbarrini GB. Food Allergy in children: Results of a standardized protocol for oral desensitization. *Hepato-Gastroenterology.* 1998; 45: 52-58
 31. Bauer A, Ekanayake S, Wingger-Alberti, Eisner P. Oral rush desensitization to milk. *Allergy* 1999; 54: 894-5
 32. Martorell A, Perez C, Cerdá JC, Ferriols E, Vila R, Alvarez V. Inducción de tolerancia clínica en Alérgicos a leche de vaca. *Allergol et Immunopathol.* 2002; 30: 3: 183
 33. Alonso E, Zapatero L, Fuentes V, Barranco R, Davila G, Martínez M. Specific oral tolerance induction in 39 children with IgE mediated persistent cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2008; 121: S246
 34. Boissieu D, Dupont D. Sublingual immunotherapy for cow's milk protein allergy: a preliminary report. *Allergy.* 2006; 61: 1238-9
 35. Patriarca G, Nucera E, Roncallo C, Pollastrini E, Bartolozzi F, De Paquale, et al. Oral desensitizing treatment in food allergy: clinical and immunological results. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003; 17: 458-65
 36. Meglio P, Bartone E, Plantamura M, Arabito E, Giampietro PG. A protocol for oral desensitization in children with IgE mediated cow's milk allergy. *Allergy.* 2004; 59: 980-7
 37. Staden U, Rolinck-Werninghaus C, Brewé F, Wahn U, Niggemann B, Beyer K. Specific oral tolerance induction in food allergy in children: efficacy and clinical patterns of reaction. *Allergy.* 2007; 62: 1261-9
 38. Zapatero L, Alonso E, Fuentes V, Martínez MI. Oral Desensitization in children with cow's milk allergy. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2008; 18(5): 389-96.
 39. Longo G, Barbi E, Berti I, Meneghetti R, Pittalis A, Ronfani L, Ventura A. Specific oral tolerance induction in children with very severe cow's milk-induced reactions. *Allergy Clin Immunol.* 2008; 121: 343-7
 40. Alonso Lebrero E, Rodríguez Marco A, Fuentes Aparicio V, Zapatero Remón L, Martínez Molero MI. Inducción de tolerancia a leche en paciente anafiláctico mediante pauta cluster. *Allergol et Immunopathol.* 2008; 36: 69
 41. Gacias Pedrós L, Abdul Razzak E, García Blanca A, Iftene S, Fuentes V, Aparicio, Zapatero Remón L, Alonso Lebrero E. Inducción Oral de Tolerancia a Leche de Vaca en 21 Pacientes con Alta Sensibilización. *Allergol et Immunol.* 2009; 37: 54-5.
 42. Buchanan AD, Green TD, Jones SM, Scurlock AM, Christie L, Althage KA, Steele PH, Pons L, Helm RM, Lee LA, Burks AW. Egg oral immunotherapy in nonanaphylactic children with egg allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2007; 119(1): 199-205.
 43. Morisset M, Moneret-Vautrin DA, Guenard L, Cuny JM, Frenzt P, Hatahet R, et al. Oral desensitization in children with milk and egg allergies obtains recovery in a significant proportion of cases. A randomized study in 60 children with cow's milk allergy and 90 children with egg allergy. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2007; 39(1): 12-9.
 44. Casimir G, Cuvelier P, Allard S, Duchateau J. Life-threatening fish allergy successfully treated with immunotherapy. *Pediatr Allergy Immunol.* 1997; 8(2): 103-5.
 45. Enrique E, Pineda F, Malek T, Bartra J, Basagaña M, Tella R, Castelló J, Alonso R, de Mateo J, Cerdá-Trias T. Sublingual immunotherapy for hazelnut food allergy: A randomized, double-blind, placebo-controlled study with a standardized hazelnut extract. *J Allergy and Clin Immunol.* 2005; 116: 1073-9.
 46. Nelson HS, Lahr J, Rule R, Bock A, Leung D. Treatment of anaphylactic sensitivity to peanuts by immunotherapy with injections of aqueous peanut extract. *J Allergy Clin Immunol.* 1997; 99: 744-51.
 47. Rafi A, Do LT, Katz R, Sheinkopf LE, Simons CW, Klaustermeyer W. Effects of omalizumab in patients with food allergy. *Allergy Asthma Proc.* 2010; 31: 76-83.
 48. Rolinck-Werninghaus C, Staden U, Mehl A, Hamelmann E, Beyer K, Niggemann B. Specific oral tolerance induction with food in children: transient or persistent effect on food allergy? *Allergy* 2005; 60: 1320-2.
 49. Barbi E, Gerarduzzi T, Longo G, Ventura A. Fatal allergy as a possible consequence of long-term elimination diet. *Allergy.* 2004; 59: 668-9.
 50. Alonso-Lebrero E., Fuentes V, Zapatero L, Pérez-Bustamante S, Pineda F, Martínez-Molero MI. Goat's milk allergies in children following specific oral tolerance induction to cow's milk. *Allergol et Immunopathol.* 2008; 36: 180-1.
 51. Claver A, Chapi B, Monge L, Navarro B, Guallar I, Boné J. Nuestra experiencia en el manejo inicial de pacientes con alergia a proteínas de leche IgE mediada. *Allergol et Immunol.* 2009; 37: 54.
 52. Fuentes-Aparicio V, Zapatero L, Abdul E, Rodríguez, E, Alonso-Lebrero E. Inducción de tolerancia consecutiva a leche y huevo en pacientes con alergia persistente. *Allergol et Immunol.* 2009; 37: 57.