

## Revisión

# Reacciones adversas a alimentos e historia natural de la alergia alimentaria en la infancia

F. ÁLVAREZ BERCIANO<sup>1</sup>, F. ÁLVAREZ CARO<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Alergia. Hospital San Agustín. Avilés. Facultad de Medicina de Oviedo

<sup>2</sup>Departamento de Pediatría. Hospital Universitario Central de Asturias

### RESUMEN

La alergia a alimentos es un proceso de elevada prevalencia y posible riesgo vital en el niño. La mayor prevalencia en la infancia que en la edad adulta es reflejo del desarrollo de sensibilizaciones en los primeros años de vida y de la posible pérdida de las mismas a lo largo del tiempo. La mayoría de las alergias alimentarias se originan durante los primeros 1 ó 2 años de vida, mientras que el desarrollo de tolerancia es un proceso mucho más variable dependiendo de características individuales y del alimento implicado.

El espectro clínico de la alergia a alimentos en el niño es muy amplio. Por un lado las reacciones de tipo inmediato como urticaria, angioedema o anafilaxia son habitualmente mediadas por IgE y pueden ser fácilmente identificadas mediante pruebas cutáneas o determinación de IgE específica. Por otro lado las reacciones de tipo retardado como la dermatitis atópica o los trastornos alérgicos gastrointestinales habitualmente reconocen un mecanismo mixto o no IgE mediado y su diagnóstico es más difícil, basándose en protocolos de eliminación y provocación.

Más del 90% de las alergias alimentarias IgE mediadas en el niño son causadas por unos pocos alimentos. De ellas,

unas son probablemente transitorias (leche, huevo, soja y trigo) y otras probablemente persistentes (frutos secos, pescados y mariscos).

La clave para el diagnóstico y el tratamiento de la alergia a alimentos es la correcta identificación y evitación del antígeno responsable.

En este artículo se revisa la historia natural, el diagnóstico y el manejo evolutivo de las alergias alimentarias más comunes en la infancia.

**Palabras clave:** Reacciones adversas a alimentos; Alergia alimentaria; Historia natural.

### ABSTRACT

Food allergy has a great prevalence in children and sometimes can lead to potentially life-threatening situations. The greater prevalence in childhood than in adulthood reflects both the increased development of sensitizations in the first years of life and the possible loss of the same food sensitivities over time. Most of food allergies are acquired in the first 1 or 2 years of life whereas the development of immunologic tolerance is a far more variable process depending on both the individual child and the responsible food.

Correspondencia: Francisco Álvarez Berciano. Servicio de Pediatría. Hospital San Agustín. C/ Camino de Heros, 4. 33400 Avilés. Asturias  
Correo electrónico: faberciano@yahoo.es

© 2008 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.

The clinical spectrum of food allergies in children is very wide. Immediate reactions such as urticaria, angioedema or anaphylaxis are likely to be IgE-mediated and can usually be detected by cutaneous testing or measuring of specific serum IgE levels. Delayed-onset reactions such as atopic dermatitis or gastrointestinal allergic disorders, usually non IgE-mediated, are more difficult to diagnose and often require complex elimination or challenge protocols.

More than 90% of IgE-mediated food allergies in children are caused by some few foods and can be classified in those probably transient (milk, egg, soy, wheat) and those probably persistent (dry fruits, fish and shellfish).

The key of diagnosis and management of food allergies is correct identification and avoidance of offending antigen.

This article provides a review of the natural history, diagnosis and evolutive management of the most common childhood food allergies.

**Key words:** Adverse food reactions; Food allergy; Natural history.

## INTRODUCCIÓN

La *reacción adversa a un alimento* se define como la respuesta clínica anormal atribuida a la ingesta, contacto o inhalación de un alimento, de sus derivados o de un aditivo alimentario contenido en el mismo, respuesta que puede ser o no de tipo inmunológico.

Cuando las reacciones adversas a alimentos son de tipo inmunológico se habla de *alergia alimentaria*. En muchas otras ocasiones no reconocen un mecanismo inmune productor, sino que obedecen a otros mecanismos diferentes de la alergia, englobando los términos de *intolerancia alimentaria*, *reacción psicósomática por alimentos*, *intoxicación alimentaria* y *toxiinfección alimentaria*, respectivamente.

El documento de posición de la Academia Europea de Alergia e Inmunología Clínica<sup>(1)</sup> distingue los siguientes tipos de reacciones adversas a alimentos:

- Las reacciones de tipo inmunológico (alergia alimentaria), que a su vez puede ser o no mediada por IgE. La *alergia alimentaria* es una reacción inmunológica de hipersensibilidad frente a una o varias proteínas contenidas en el alimento o frente a un aditivo alimentario.
- La *intolerancia alimentaria*, habitualmente más común que la alergia, que consiste en una reacción no inmunológica

ca frente al alimento, que puede deberse a trastornos metabólicos del huésped (como deficiencia de lactasa), a agentes farmacológicos contenidos en el alimento o liberados por él (como, por ejemplo, histamina, tiramina, putrescina o cadaverina) o de etiología desconocida (idiopática). Estas reacciones de intolerancia por agentes farmacológicos contenidos en el alimento producen síntomas similares a los de la alergia alimentaria y se denominan pseudoalergias o falsas alergias alimentarias.

- La *aversión alimentaria*, o reacción frente al alimento condicionada por el rechazo psicológico del mismo debido a su apariencia, olor o particular sabor.
- Las *intoxicaciones y toxiinfecciones por alimentos*. Las primeras son reacciones producidas por toxinas contenidas en el alimento, ya sean del propio alimento o de origen microbiológico o químico por contaminación del mismo. Las segundas son infecciones producidas por agentes infecciosos contenidos en el alimento con producción subsiguiente de toxinas una vez que ha penetrado el agente infeccioso en el organismo.

## ASPECTOS CONCEPTUALES

La *alergia o hipersensibilidad alimentaria* es una reacción inmunológica producida por la ingestión de un alimento o de un aditivo alimentario. Esta reacción se da sólo en algunas personas y se puede producir después de la ingesta de cantidades muy pequeñas del alimento en cuestión, no teniendo relación con ningún efecto fisiológico del alimento o aditivo.

Se trata de una reacción inmunológica que puede ser de tipo inmediato o retardado, que reconoce un mecanismo inmunológico humoral, celular o mixto, y que requiere en cualquier caso que haya habido una primera exposición al alérgeno o antígeno capaz de producir una sensibilización del individuo, que muchas veces puede haber sido asintomática.

Sin embargo, alergia e hipersensibilidad alimentaria no son términos equivalentes. El término de *alergia alimentaria verdadera* se reserva para referirse a las reacciones mediadas por IgE (reacción inmunológica tipo I de la clasificación de Gell y Coombs) que habitualmente originan síntomas clínicos de manera inmediata tras la ingesta del alimento productor, mientras que se usa el término de *hipersensibilidad alimentaria* para referirse a las reacciones más o menos tar-

días tras la ingesta y que habitualmente reconocen otros tipos de reacción inmunológica (tipos II, III y especialmente IV de la clasificación de Gell y Coombs).

En la alergia alimentaria verdadera o IgE mediada, la reacción es inmediata, entre varios minutos y como máximo 2 horas después de la ingesta y, aunque el espectro de manifestaciones clínicas puede ser muy variado, siempre es posible la aparición de anafilaxia grave y potencialmente fatal. En este tipo de alergia IgE mediada, los síntomas clínicos suelen ser tanto más graves cuanto más corto es el intervalo entre la ingesta del alimento y la aparición de los síntomas. Este tipo de alergia verdadera o IgE mediada puede ser fácilmente evaluada en clínica mediante un abordaje sencillo que incluye la realización de test cutáneos con alérgenos alimentarios, la determinación de IgE específica frente a los mismos y en algunos casos la prueba de provocación con el alimento implicado.

Por su parte, en la hipersensibilidad alimentaria o no IgE mediada, la reacción es retardada y puede ocurrir varias horas o incluso días tras la ingesta, por lo que a menudo es mucho más difícil de diagnosticar, ya que no se puede establecer un fácil nexo de unión entre la ingesta del alimento y la aparición de los síntomas. Este tipo de hipersensibilidad alimentaria no IgE mediada puede manifestarse en forma de cuadros clínicos cutáneos o gastrointestinales diversos, pero nunca en forma de anafilaxia. En este tipo de hipersensibilidad no IgE mediada, los test cutáneos de lectura inmediata son negativos, los test cutáneos de hipersensibilidad retardada o *patch test* son muchas veces de escaso valor y el diagnóstico se basa en dietas de eliminación y pruebas de provocación.

Los alérgenos que originan los cuadros de alergia alimentaria son proteínas o glicoproteínas con pesos moleculares que van desde los 8 a los 80 kD. No obstante, proteínas de menor peso molecular pueden igualmente actuar como antígenos cuando se unen como haptenos a una proteína transportadora (*carrier*), produciendo una respuesta hapténica.

Estas moléculas proteicas tienen unas determinadas secuencia y estructura, de forma que no es toda la proteína, sino sólo determinadas partes de la misma (epítomos o determinantes antigénicos) los que tienen la propiedad de desencadenar reacciones inmunológicamente mediadas. Con los progresos de la biología molecular, algunos epítomos de proteínas alimentarias ya han sido mapeados y caracterizados,

lo que sin duda va a tener mucha importancia en un futuro para el desarrollo de alimentos hipoalergénicos o genéticamente modificados. Además, la disposición de estos epítomos dentro de la proteína tiene importancia de cara al pronóstico de la alergia alimentaria ya que, como se ha demostrado, la disposición lineal de estos epítomos se asocia típicamente con alergias persistentes, mientras que la disposición conformacional o tridimensional se asocia más frecuentemente con alergias alimentarias transitorias<sup>(2)</sup>.

Hasta el momento tan sólo se han identificado los alérgenos mayoritarios de unos pocos alimentos, los más frecuentemente implicados en la alergia alimentaria, tales como la leche de vaca, el huevo o el pescado, que representan más del 70% de las sensibilizaciones alimentarias en niños o los frutos secos, legumbres y frutas más frecuentemente implicados en las alergias alimentarias en adultos.

## ALÉRGENOS ALIMENTARIOS MÁS FRECUENTES

Aunque teóricamente, cualquier alimento puede potencialmente causar una reacción alérgica IgE mediada, en la práctica tan sólo 8 alimentos son responsables de más del 90% de las alergias alimentarias, y son la leche, huevo, soja, trigo, cacahuets, nueces, pescados y mariscos. Estas alergias alimentarias pueden clasificarse en probablemente transitorias (leche, huevo, soja y trigo) y probablemente persistentes (cacahuets, nueces, pescados y mariscos)<sup>(3-5)</sup>.

Lógicamente, la prevalencia de estas diferentes alergias alimentarias varía con la edad, de modo que en el lactante los alimentos más frecuentemente implicados son proteínas de la leche de vaca (PLV), huevo y cereales, en especial el trigo y la soja. En el niño además de la leche y huevo también se incluyen los frutos secos, cereales, pescados y mariscos, mientras que en el adulto prácticamente sólo tienen relevancia los frutos secos, pescados y mariscos y, sobre todo, y en especial en pacientes polínicos, las legumbres y las frutas (Tabla I).

Este diferente patrón de sensibilización según la edad probablemente se debe a que la alergia alimentaria es un proceso dinámico y cambiante a lo largo del tiempo, de forma que su historia natural viene determinada por el posible desarrollo de sensibilizaciones en edades precoces de la vida y por la más que posible pérdida de las mismas a lo largo del tiempo.

TABLA I. ALÉRGENOS ALIMENTARIOS MÁS FRECUENTES<sup>(1)</sup>

| Lactantes     | Niños              | Adultos   |
|---------------|--------------------|-----------|
| Leche de vaca | Leche de vaca      | Cacahuete |
| Huevo         | Huevo              | Almendra  |
| Cereales      | Cacahuete          | Avellana  |
|               | Almendra, avellana | Pescados  |
|               | Soja               | Mariscos  |
|               | Trigo              | Legumbres |
|               | Pescados           | Frutas    |
|               | Mariscos           |           |

En efecto, la mayoría de las alergias alimentarias se desarrollan durante los 2 ó 3 primeros años de vida del niño mediante un proceso de sensibilización mediante el cual el sistema inmune responde frente a proteínas alimentarias específicas, lo más a menudo mediante el desarrollo de IgE específica, mientras que la pérdida de la alergia alimentaria es un proceso mucho más variable que depende tanto del tipo de alimento implicado en la sensibilización como de características individuales del niño.

Así, mientras que la mayoría de las alergias a las proteínas de leche de vaca se resuelven con el tiempo, las alergias a frutos secos suelen ser más persistentes e incluso durar toda la vida. Del mismo modo, las características individuales también influyen aunque no se conozca de qué modo ya que, por ejemplo, mientras algunos niños superan su alergia a la leche de vaca en pocos meses, en otros puede durar hasta los 8 ó 10 años o incluso durante toda la vida.

A este dinamismo se debe precisamente el que la prevalencia de la alergia alimentaria varíe enormemente con la edad. Pero no solamente varía con la edad del niño, sino también, dentro del mismo grupo de edad, varía de unos estudios a otros dependiendo de los criterios utilizados para el diagnóstico de alergia alimentaria; así, mientras que algunos estudios se basan en tasas de sensibilización, otros consideran la alergia alimentaria únicamente cuando se ha demostrado una reactividad clínica tras la ingesta, ya sea como reacción adversa comunicada por la familia o como reacción adversa tras la prueba de provocación controlada.

A pesar de estas limitaciones, diversos estudios han evaluado el desarrollo de alergia alimentaria en la infancia y su prevalencia<sup>(6-10)</sup>. De todos estos estudios se pueden extraer las siguientes conclusiones:

1. Que la sospecha de alergia alimentaria es extraordinariamente común en la temprana infancia, de modo que

casi el 25% de todos los padres comunican alguna sospecha de reacción adversa a alimentos en sus hijos.

2. Que la verdadera alergia alimentaria puede ser confirmada sólo en el 6 a 8% de los niños, con un mayor pico de prevalencia en menores de 1 año de edad.
3. Que la alergia alimentaria se desarrolla durante el primero o los 2 primeros años de vida, con un pico máximo de prevalencia del 6 a 8% al año de edad, para disminuir progresivamente a lo largo de la infancia y permanecer estable en torno a un 1-2% a partir de los 3 años de edad.
4. Que muchas de estas sensibilizaciones alimentarias se pierden más adelante a lo largo del tiempo.
5. Finalmente, que los niños que comienzan con alergia a un alimento, en especial si es IgE mediada, tienen alto riesgo de desarrollar otras alergias alimentarias, así como alergias a alérgenos inhalantes.

Por tanto, resulta de la mayor importancia identificar a estos niños con alergia a alimentos lo más pronto posible, no sólo para iniciar un tratamiento dietético de exclusión, sino también para instaurar medidas preventivas que puedan ayudar a reducir el riesgo de desarrollo de nuevas sensibilizaciones tanto a alimentos como a inhalantes reduciendo así el riesgo ulterior de asma y rinitis.

Por tanto, la alergia alimentaria es un proceso dinámico en el que la sensibilización se adquiere generalmente en los primeros años de la vida, pero afortunadamente en la mayoría de los casos se pierde y por tanto se supera a lo largo del tiempo.

El proceso mediante el cual se adquiere la tolerancia al alimento que previamente ha causado la reacción, varía en gran medida dependiendo del alimento en cuestión y de características individuales de cada paciente. Por otra parte, la superación de la sensibilización alimentaria se ve sensiblemente favorecida por la evitación estricta del alimento implicado, de modo que cuando se producen exposiciones repetidas, incluso en pequeñas cantidades, se puede retrasar el desarrollo de tolerancia en algunos pacientes.

## HISTORIA NATURAL DE LA ALERGIA A ALIMENTOS

Existen algunos estudios que han analizado la evolución natural de las diversas alergias alimentarias para cada alérgeno.

Entre ellos, la de la alergia a la leche ha sido la más extensamente estudiada.

La *leche de vaca* contiene al menos 25 proteínas diferentes entre proteínas del suero y caseínas, cuyo tamaño se sitúa en rango alérgico, entre los 10.000 y los 80.000 daltons.

El alérgeno más potente es la beta-lactoglobulina, específico de la leche de vaca, que no existe en la leche materna y que representa el 10% de la proteína total. La alfa-lactoalbúmina representa el 4% de la proteína total y comparte epítomos comunes con la ovoalbúmina de la clara de huevo, lo que explica que algunos niños alérgicos a las PLV lo sean también a la ovoalbúmina de la clara de huevo. La albúmina sérica bovina es la responsable de que algunas veces exista reactividad cruzada con la carne de ternera, mientras que la caseína es un factor de persistencia, de modo que los niños que presentan niveles elevados de IgE específica frente a caseína, habitualmente tardan más tiempo en superar la sensibilización.

El análisis de los estudios realizados sobre la historia natural de la alergia a las PLV<sup>(9,11,12)</sup> permite concluir que la tolerancia a la leche se alcanza en la mayoría de los niños hacia los 3 años de edad, siendo de destacar que se logra más rápidamente en los casos de alergia no mediada por IgE que en la alergia IgE mediada.

Además, en los casos de alergia a la leche IgE mediada, el desarrollo de tolerancia se relacionó con los niveles de IgE específica y con el grado de positividad de las pruebas cutáneas, de modo que los bajos niveles de IgE específica en el momento del diagnóstico y los grados más bajos de positividad de las pruebas cutáneas se asociaron fuertemente con el desarrollo de tolerancia; no obstante, es importante señalar que hasta un 50% de los casos que desarrollan tolerancia todavía siguen presentando tests cutáneos positivos<sup>(12)</sup>.

Otro factor a considerar en los casos de alergia a proteínas de leche de vaca es la relación IgE/IgG específica. El valor de la IgG específica en la alergia a alimentos no está muy claro, de modo que para la mayoría de los autores su presencia parece indicar solamente que haya habido exposición previa al alimento en cuestión, no relacionándose con la presencia o ausencia de síntomas clínicos. No obstante, en el caso de alergia a las PLV, el ratio IgE/IgG específica sí parece tener utilidad pronóstica, de modo que aquellos niños con bajos ratios inicialmente o que descienden más signi-

ficativamente a lo largo del tiempo, tienen mayor probabilidad de alcanzar la tolerancia en menos tiempo.

Finalmente, otro factor recientemente relacionado con la adquisición de tolerancia es la ausencia de IgE específica frente a epítomos de alfa s1-caseína, beta-caseína y kappa-caseína, de modo que la presencia de niveles elevados de IgE específica frente a la caseína o sus fracciones, se considera un factor de persistencia, y estos niños tienen menos probabilidades de alcanzar la tolerancia a lo largo del tiempo.

Por lo que respecta al *huevo*, el mayor poder alergizante está en la clara, que contiene los dos alérgenos mayoritarios, la ovoalbúmina y el ovomucoide, el primero termolábil y el segundo termoestable. Contiene también otras proteínas de menor importancia alérgica, como son la lisozima y la transferrina.

La yema de huevo contiene un alérgeno mayoritario, la alfa-livetina, que puede dar lugar a reactividad cruzada con las proteínas de pollo (el llamado síndrome huevo-ave).

De los estudios que se han analizado de la historia natural de la sensibilización al huevo parece desprenderse que la mayoría de los niños alérgicos al mismo superan su sensibilización en la edad escolar<sup>(13,14)</sup>.

De los *frutos secos*, la alergia más importante por su potencial gravedad es la alergia al cacahuete, del que se han identificado dos alérgenos mayoritarios, el Arah 1 y el Arah 2, proteínas de la familia de las vicilinas. Su importancia radica en que con frecuencia está presente como alérgeno oculto en salsas y dulces o en aceites y mantequillas y que también con mucha frecuencia la alergia, además de ser severa, lo es para toda la vida.

Recientemente también han sido identificados los alérgenos mayoritarios de otros frutos secos como la nuez (Ver e 1) que es una S2 albúmina de 9 kD y la castaña (Cas s 1) que es una quitinasa de clase I de 30 kD.

En cuanto a la historia natural de la alergia a frutos secos, la más estudiada ha sido la alergia al cacahuete. La creencia general es que, a diferencia de otros tipos de sensibilización, raramente desaparece con la edad, y los estudios realizados sobre la evolución de este tipo de alergia<sup>(15-19)</sup> parecen confirmar esta creencia.

Por tanto, la alergia a frutos secos, que en la mayoría de los países es la causa más frecuente de anafilaxia fatal inducida por alimentos, es una condición que muchas veces persiste de por vida en la mayoría de los pacientes. No obs-

tante, y debido a que una pequeña minoría de esos pacientes pierden la sensibilización a lo largo del tiempo, resulta apropiado reevaluar a estos niños regularmente, de modo que los pacientes que no hayan experimentado reacciones en los 2 últimos años y que tengan un nivel de IgE específica inferior a 5 KU/L, deberían ser sometidos a una prueba de provocación oral controlada para reevaluar su situación<sup>(17)</sup>. No obstante, si el niño todavía no ha superado su condición de alérgico en la infancia tardía o en la adolescencia, es muy poco probable que lo haga posteriormente, por lo que no estaría indicada la realización de nuevas reevaluaciones.

De las alergias a *cereales*, las más importantes son el trigo y la soja. Los alérgenos mayoritarios del trigo son albúminas y globulinas que a veces pueden producir reactividad cruzada con pólenes de gramíneas, mientras que para la soja se ha identificado como alérgeno mayoritario una proteína termolábil de 25 aminoácidos. La soja puede estar presente como alérgeno oculto en embutidos y bollería y hasta un 15% de los niños con reacción adversa a PLV, en especial aquellos con reacción no IgE mediada pueden desarrollar sensibilización a la soja si se les administran fórmulas lácteas de soja como sustitutivo de la leche de vaca.

Los estudios que han analizado la evolución natural de estas alergias indican que la alergia a la soja y cereales suele superarse también típicamente en la edad preescolar<sup>(6, 20, 21)</sup>.

En relación con la alergia a *frutas frescas y verduras*, existen igualmente muy pocos estudios, aunque las reacciones adversas a estos alimentos parecen superarse en la mayoría de los casos muy pronto. Algunos niños pueden tener reacciones severas IgE mediadas frente a estos alimentos que pueden persistir durante mucho tiempo, pero afortunadamente, estos alimentos pueden ser reintroducidos sin problemas en la dieta del niño en la mayoría de los casos en un período de 6 a 12 meses. Muchos de estos casos representan de hecho intolerancias o reacciones irritativas por el alimento, más que verdaderas reacciones alérgicas<sup>(6, 7, 14)</sup>.

Por lo que respecta a pescados, mariscos y moluscos, los principales alérgenos del pescado son proteínas termoestables del sarcoplasma, lo que les confiere gran alergenicidad incluso tras la cocción y hasta por los vapores de cocción. En algunos pescados como el bacalao se han identificado antígenos específicos, pero en general, existe reactividad cruzada entre los pescados de agua salada y; sin embargo, no con crustáceos ni moluscos.

De entre los crustáceos, el más alérgico es la gamba y entre los moluscos destacar la posible reactividad cruzada entre los caracoles y la alergia a ácaros, y la ausencia de reactividad cruzada entre pescados, crustáceos y moluscos.

Aunque el número de estudios es muy limitado, la alergia a pescados y mariscos suele ser bastante persistente a lo largo del tiempo y en muchas ocasiones hasta la edad adulta o durante toda la vida<sup>(14, 22)</sup>.

A la vista de estos datos, las alergias que mayor probabilidad tienen de persistir en la edad adulta son las de frutos secos, pescados y mariscos, que a menudo están presentes durante toda la vida. Es precisamente la naturaleza persistente de estas sensibilizaciones lo que hace de ellas las alergias alimentarias más frecuentes en el adulto.

Estas consideraciones sobre la historia natural de la alergia alimentaria hacen que sea imperativo el seguimiento regular de estos niños por el pediatra y el alergólogo. Es necesario que el pediatra evalúe el crecimiento de estos niños así como la adherencia a la dieta restrictiva y que el alergólogo lleve a cabo reevaluaciones periódicas a intervalos regulares para determinar si la sensibilización ha sido superada.

En este sentido parece que la evitación estricta del alimento aumenta la probabilidad de superación de la sensibilización con el tiempo, aunque no existen demasiados datos científicos que soporten esta afirmación. No obstante, y hasta no disponer de más información al respecto, parece razonable suponer que la mayoría de los niños se van a beneficiar de una dieta estricta de evitación para superar la sensibilización.

La reevaluación debe hacerse típicamente cada año, aunque en determinadas ocasiones puede ser conveniente un intervalo más corto. Este proceso de reevaluación debe incluir test cutáneos, IgE sérica específica y/o pruebas de provocación oral con el alimento, dependiendo del escenario clínico específico. Sin embargo, es importante tener en cuenta que un test cutáneo o una IgE específica positiva no indica necesariamente que la alergia alimentaria no haya sido superada, puesto que las pruebas cutáneas pueden seguir siendo positivas incluso en los casos en que el paciente ya ha perdido su sensibilidad clínica. Por tanto, aunque la cuantificación de IgE específica a alimentos es el procedimiento de elección para monitorizar la evolución de la alergia, no es definitivo, ayudando tan sólo a tomar decisiones acerca de cuándo realizar la prueba "gold estándar", que es el test de provocación.

Un aspecto importante relacionado con la alergia a alimentos es la existencia de reactividades cruzadas entre alérgenos alimentarios y alérgenos inhalantes debido a la existencia de epítomos o determinantes antigénicos comunes. Ha sido descrito inicialmente entre determinados pólenes y algunas frutas y verduras (síndrome polen-frutas); de ellos, el mejor conocido es el síndrome abedul-manzana, en el que también se incluyen otras rosáceas como el melocotón o la avellana. También se ha descrito entre algunas verduras y el polen de artemisia, entre las cucurbitáceas (melón y sandía) y el polen de ambrosía o entre pólenes de gramíneas y tomates o guisantes.

Recientemente se ha descrito una nueva familia de proteínas que se comportan como alérgenos, las profilinas, presentes en el citoesqueleto del polen de determinadas plantas y también en determinadas frutas y verduras, y que es responsable de la alta prevalencia de alergias a rosáceas (melocotón) entre pacientes polínicos, en especial en el área mediterránea<sup>(23,24)</sup>.

Estas reactividades cruzadas, inicialmente descritas entre alimentos y pólenes, se han descrito igualmente entre alérgenos alimentarios y otros alérgenos inhalantes o de contacto. Quizá la asociación más relevante sea entre la heveína Hev 6, una proteína del látex que presenta epítomos comunes con las quitinasas de clase I que se comportan como alérgenos de determinadas frutas como la castaña, kiwi, aguacate o plátano y que explicaría la aparición de síntomas con la ingesta de dichas frutas en pacientes alérgicos al látex (síndrome látex-frutas)<sup>(25,26)</sup>. También ha sido descrita la reactividad cruzada entre los caracoles y la alergia a ácaros o entre la alfa-livetina del huevo y las plumas de ave.

El otro aspecto interesante es la existencia de las pseudoalergias o falsas alergias alimentarias que producen una clínica similar a la de las alergias alimentarias verdaderas, con la diferencia de que no están mediatizadas por un mecanismo inmunológico. En estos casos las manifestaciones clínicas dependen unas veces de que el alimento contenga una gran cantidad de aminas biógenas como la histamina o tiramina (tomate, atún, ahumados y conservas o queso fermentado), de que el alimento produzca liberación no inmunológica de mediadores químicos (fresas, piña o chocolate), o bien por interferencia con aditivos alimentarios (colorantes, conservantes, texturizantes y saborizantes). De estos últimos se han descrito más de 3.000 agentes que se designan con la letra

E y un número, aunque los más importantes desde el punto de vista clínico son los colorantes azoicos y entre ellos, sobre todo, la tartrazina, el amarillo naranja y la azorrubina.

## SINTOMATOLOGÍA CLÍNICA

Las manifestaciones clínicas de la alergia a alimentos pueden tener lugar a nivel generalizado o sistémico, a nivel de piel, tracto digestivo o tracto respiratorio.

Dentro de las manifestaciones sistémicas, no suelen existir muchas dudas respecto a la etiología IgE mediada de ciertas reacciones anafilácticas en las que la relación causa-efecto entre la ingesta del alimento y la aparición de los síntomas es obvia, a menos que sea preciso algún otro cofactor, como, por ejemplo, ejercicio físico, para que aparezcan los síntomas, como sucede en la rara anafilaxia inducida por ejercicio y relacionada con alimento.

La anafilaxia es la forma más severa de reacción alérgica por alimentos, y consiste en una reacción aguda IgE mediada producida por la brusca liberación de múltiples mediadores químicos que origina una grave sintomatología sistémica caracterizada por prurito, urticaria, edema laríngeo, broncoconstricción aguda, hipotensión, pérdida de conciencia e incluso muerte. El tiempo de latencia entre el contacto con el alimento y la aparición de los síntomas es variable, pero en general corto, y tanto más corto cuanto más intensa es la reacción. Los alimentos más frecuentemente asociados con anafilaxia son frutos secos (cacahuets, nueces), pescados y mariscos en niños mayorcitos y leche y huevo en niños más pequeños.

Lo mismo cabe decir de ciertos cuadros de urticaria o angioedema en los que la relación temporal, la mayoría de las veces inmediata, con el alimento es clara e igualmente IgE mediada.

Por lo que respecta a la dermatitis atópica existe más controversia, no tanto por el papel que puedan jugar las reacciones IgE mediadas frente a alimentos, sino por el peso relativo que dichas reacciones IgE mediadas puedan tener al respecto y por la dificultad de establecer una relación temporal causa-efecto con el alimento. No obstante hay que tener en cuenta que hasta en el 60% de los niños con dermatitis atópica se demuestran sensibilizaciones alimentarias IgE mediadas y que la probabilidad de una alergia alimentaria subyacente es tanto mayor cuanto más severa sea la dermatitis.

TABLA II. MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA ALERGIA ALIMENTARIA

| IgE mediada               | M. mixto:<br>IgE-Sin IgE mediada | No IgE mediada                                 |
|---------------------------|----------------------------------|--|
| <b>Generales</b>          | <b>Digestivas</b>                | <b>Digestivas</b>                              |
| Anafilaxia                | Esofagitis eosinofílica          | Enterocolitis por proteína alimentaria         |
| Anafilaxia + ejercicio    | Gastritis eosinofílica           | Proctitis por proteína alimentaria             |
| <b>Cutáneas</b>           | Gastroenteritis eosinofílica     | Enteropatía por proteína alimentaria           |
| Urticaria-angioedema      | <b>Cutáneas</b>                  | Enfermedad celíaca                             |
| Urticaria + ejercicio     | Dermatitis atópica               | <b>Cutáneas</b>                                |
| Urticaria de contacto     |                                  | Dermatitis herpetiforme                        |
| Urticaria crónica         |                                  | <b>Respiratorias</b>                           |
| <b>Digestivas</b>         |                                  | Hemosiderosis pulmonar<br>(Síndrome de Heiner) |
| Síndrome de alergia oral  |                                  |  |
| Hipersens. G.I. inmediata |                                  |  |
| <b>Respiratorias</b>      |                                  |  |
| Rinitis-conjuntivitis     |                                  |  |
| Broncoespasmo agudo       |                                  |  |

La enfermedad de During-Brock o dermatitis herpetiforme relacionada con enteropatía gluten-inducida, muchas veces asintomática, no está relacionada con mecanismos IgE mediados.

Por lo que respecta a los cuadros digestivos, su relación con la alergia alimentaria es menos clara, salvo el síndrome de alergia oral, que es un cuadro claramente asociado con hipersensibilidad a alimentos.

Aunque se ha discutido mucho sobre si los alimentos por vía oral serían capaces de originar síntomas alérgicos respiratorios, lo cierto es que estos síntomas son poco frecuentes como manifestación aislada de alergia a alimentos, siendo más frecuente que coincidan con síntomas cutáneos o gastrointestinales o como parte de una reacción anafiláctica generalizada.

Por lo que respecta a la patología gastrointestinal relacionada con alergia alimentaria, y siempre según el posicionamiento de la Sociedad Americana de Gastroenterología<sup>(27)</sup>, se diferencian los siguientes cuadros clínicos:

- De etiología IgE mediada: síndrome de alergia oral y anafilaxia gastrointestinal.
- De etiología no IgE mediada: proctocolitis, enterocolitis y enteropatía inducida por proteínas alimentarias, así como enfermedad celíaca gluten-inducida.
- Cuadros mixtos (IgE-no IgE mediados): esofagitis eosinofílica y gastroenteritis eosinofílica.

- Cuadros cuya relación con la alergia alimentaria, aunque se ha invocado, no está ni mucho menos bien documentada: reflujo gastroesofágico del lactante, estreñimiento o cólico del lactante.

En la tabla II se señalan las principales manifestaciones clínicas de la alergia a alimentos.

De todas las formas clínicas de alergia a alimentos, la más importante por su severidad, aunque afortunadamente poco frecuente (menos de un 10% de las reacciones adversas en niños), es la reacción anafiláctica ya que puede ser potencialmente fatal. Se considera como reacción anafiláctica a cualquier reacción adversa severa que reúna uno o más de los siguientes criterios: parada cardiorrespiratoria, necesidad de soporte inotrópico circulatorio, necesidad de más de un bolo de fluidoterapia, necesidad de más de una dosis de adrenalina por cualquier vía o necesidad de más de una dosis de broncodilatador nebulizado<sup>(5)</sup>.

## DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la alergia a alimentos se basa fundamentalmente en la *historia clínica* como herramienta más importante para la evaluación.

La historia proporciona la información necesaria para decidir si es precisa la derivación inmediata del niño para realizar estudio alérgico, o si es posible un seguimiento difiriendo la derivación.

Debe recabarse información acerca de la descripción detallada de cada reacción que haya ocurrido, ya que puede ser posible que las anteriores reacciones no hayan sido similares; también es importante determinar cuándo sea posible la cantidad de alimento que ha desencadenado la reacción, así como la relación entre la cantidad de alimento y la naturaleza y secuencia de los síntomas. Igualmente importante es determinar el número de ocasiones en que ha ocurrido la reacción para cada alimento. El tiempo de latencia entre el contacto con el alimento y la aparición de los síntomas es una información crucial para determinar el período de observación tras las pruebas de provocación.

Los detalles de la reacción más reciente son de mayor ayuda que los de reacciones más distantes en el tiempo, siendo además de gran utilidad para diseñar las pruebas de provocación. Asimismo, en algunos casos inciertos, y en niños mayorcitos con una alimentación más variada, el llevar un diario de comidas puede ser un elemento útil para establecer una sospecha fundamentada sobre algún alimento en particular.

Para el pediatra, el principal objetivo de la historia clínica es decidir si el niño presenta un verdadero caso de alergia alimentaria y debe ser evaluado desde el punto de vista alergológico. En este sentido, si la historia sugiere una reacción inmediata IgE mediada está indicada la derivación para estudio alérgico. Si la historia sugiere una reacción anafiláctica, o cualquier otro tipo de reacción alérgica severa tras la ingestión de una pequeña cantidad de alimento, entonces la posibilidad de otra reacción severa, incluso más intensa que la primera, es posible que pueda ocurrir posteriormente. Asimismo, la existencia de reacciones cutáneas como urticaria o dermatitis tras contacto con alérgenos alimentarios, incrementa el riesgo de futuras reacciones sistémicas si se produce la ingesta de dicho alimento.

El *examen físico* se dirige fundamentalmente hacia la constatación de estigmas de enfermedad atópica en el niño y, dado que en muchas ocasiones estos síntomas puede que no estén presentes, el examen físico puede no aportar datos relevantes. Los estigmas atópicos más característicos y cuya presencia puede orientar hacia la existencia de enfermedad

atópica subyacente tales como pseudopannus alérgico, doble línea subpalpebral de Dennie-Morgan, lengua geográfica, surco nasal transversal o hiperplasia de cornetes son bien conocidos, aunque suelen faltar en los niños de menor edad.

Otra herramienta fundamental para el diagnóstico de alergia a alimentos son los *test cutáneos con alérgenos alimentarios*, cuya fiabilidad diagnóstica es mucho mayor en el momento actual que hace unos años, debido al mayor grado de pureza y calidad de los extractos alimentarios utilizados.

El *prick test* es el más utilizado, el que proporciona los resultados más fiables y el que mejor se correlacionan con el test de provocación. Los tests intradérmicos no se recomiendan para el diagnóstico de alergia alimentaria por su alto grado de falsos positivos y por tanto escaso valor predictivo positivo.

Otros métodos, como el *patch test* a alimentos, aunque está ganando cierta popularidad en Europa en los años recientes en especial para el diagnóstico de las alergias no enteramente mediadas por IgE tales como la dermatitis atópica, la gastroenteritis y esofagitis eosinofílicas, no se realiza de rutina. Se ha sugerido que la realización conjunta de *prick test* y de *patch test* a alimentos aumentaría significativamente la fiabilidad diagnóstica de la alergia alimentaria, reduciendo la necesidad de realizar pruebas de provocación confirmativas.

El *test labial de alergia a alimentos*, en la que se deposita una gota del extracto alimentario en la cara interna del labio inferior observando la aparición de signos locales, aunque se cita como método diagnóstico *in vivo*, no ha demostrado tener mucha utilidad práctica.

Finalmente, el *prick by prick*, que consiste en realizar una picadura primero en el alimento en cuestión y luego en la epidermis del niño, aunque ofrece resultados menos estandarizados que con los extractos alérgicos alimentarios disponibles, tiene cierta utilidad en las alergias, sobre todo, a frutas y verduras.

El *prick test*, que se realiza mediante picadura a través de una gota de extracto alérgico colocada sobre la cara anterior del antebrazo con lectura a los 15 minutos, se considera positivo y por tanto indicativo de la presencia de Ac IgE específicos frente al alimento en cuestión en cantidad inmunológicamente significativa, cuando el diámetro de la induración es mayor de 3 mm en comparación con un control negativo.

El *prick test* constituye una herramienta fiable, barata y fácilmente disponible para el diagnóstico de la alergia alimentaria IgE mediada. Realmente no existe un mínimo de edad para la realización del *prick*, pudiendo llevarse a cabo incluso en lactantes con resultados fiables en casos bien seleccionados con clínica llamativa.

En niños mayores de 1 año un *prick test* negativo frente a alérgenos alimentarios tiene un alto valor predictivo negativo, excluyendo virtualmente la existencia de alergia IgE mediada en la mayoría de los casos; sin embargo, su valor predictivo positivo es bajo (del 50% o menos), de forma que un *prick test* positivo con una historia no demasiado clara, exige la realización de un test de provocación ya que, de hecho, tan sólo un 50% de los niños con *prick test* positivo a alimentos experimentan síntomas con la ingesta.

Sin embargo, en niños menores de 1 año, el valor predictivo negativo del *prick test* es bajo, probablemente del 80% o menos, a causa de que el número de mastocitos cutáneos y el grado de sensibilización pueden ser todavía demasiado bajos a estas edades como para producir respuesta<sup>(5)</sup>. Por ello es importante en niños de menor edad no minimizar el valor de una historia clínica fuertemente sugerente de alergia a alimentos aunque los tests cutáneos sean negativos. Por este mismo motivo, los *prick test* muy positivos a esta edad (diámetro de 8 mm o mayor) son altamente predictivos de reactividad clínica, lo que puede servir para evitar la realización del test de provocación.

Es muy importante la selección de tests cutáneos a realizar, lo que debe basarse indudablemente en la historia clínica, ya que el empleo indiscriminado de una amplia batería de alimentos, a menudo general, genera más confusión que clarificación. Cuando la historia es sugerente de alergia alimentaria, pero ningún alimento parece claramente relacionado, se recomienda usar un panel limitado de alimentos cuya negatividad es de gran ayuda por tener un alto valor predictivo negativo. Dicho panel incluye leche, huevo, trigo, cacahuetes, nueces, pescados y mariscos.

El valor diagnóstico del *prick test* como punto de decisión diagnóstica para evitar la realización de pruebas de provocación ha sido definido por algunos autores para varios alérgenos incluyendo leche, huevo y frutos secos. Para Sporik y cols.<sup>(28)</sup> dichos puntos de corte son de 8 mm para la leche y cacahuete y de 7 mm para el huevo. En el estudio de Hill y cols.<sup>(29)</sup> se fijan dichos puntos de corte según la edad, siendo

**TABLA III.** PUNTOS DE CORTE DEL *PRICK TEST* PARA VALORAR PRUEBA DE PROVOCACIÓN

| Diámetro pápula (mm)   | Huevo | Leche | Cacahuete |
|--|-------|-------|-----------|
| > 2 años   | > 7   | > 8   | > 8       |
| < 2 años   | > 5   | > 6   | > 4       |
| < 6 meses: A menudo (-) o por debajo de los puntos de corte, pero muchos alcanzan los puntos de corte hacia los 2 años |       |       |           |

en niños mayores de dos años de más de 7 mm para el huevo, más de 8 para la leche y más de 8 para el cacahuete. En niños menores de dos años los puntos de corte para predecir la positividad de la prueba de provocación con una probabilidad del 100% son más bajos, de 5 mm para el huevo, 6 mm para la leche y 4 mm para el cacahuete (Tabla III).

Otro procedimiento diagnóstico para la evaluación de la alergia a alimentos es la *detección de anticuerpos séricos IgE específicos* frente a las diversas proteínas alimentarias mediante técnicas bien de radio-inmunoensayo (RAST) o bien mediante enzima-inmunoensayo (CAP). Hasta hace unos años, se empleaba fundamentalmente el RAST, cuya sensibilidad era ligeramente inferior a la de las pruebas cutáneas. Actualmente el RAST ha sido prácticamente desplazado por la enzima-inmunoensayo (CAP), que proporciona mayor sensibilidad y especificidad, aumentando el valor predictivo positivo y negativo.

Por ello, la determinación de IgE específica mediante CAP-*Pharmacia* puede ser útil para eliminar la necesidad de realizar pruebas de provocación cuando los niveles de Ac IgE específicos frente a determinados alérgenos exceden, como en el caso del *prick test*, de ciertos niveles de corte.

Así, Sampson y cols.<sup>(30)</sup>, así como, otros autores<sup>(31,32)</sup>, han demostrado que cuando los niveles de IgE específica por CAP exceden de ciertos valores para cada edad, existe más de un 95% de probabilidad de que la prueba de provocación frente al alimento en cuestión sea positiva, eliminando así la necesidad de su realización (Tabla IV).

Al igual que cualquier otra determinación analítica, la determinación de IgE específica debe ser interpretada en el contexto de la historia clínica, del examen físico y de otros estudios adicionales, sin embargo, puede utilizarse como test de primera elección para determinar si un niño tiene evidencia de enfermedad IgE mediada y requiere ulterior evaluación alergológica; es decir, en el medio asistencial de

TABLA IV. PUNTOS DE CORTE DE IgE ESPECÍFICA PARA VALORAR PRUEBA DE PROVOCACIÓN (P.P.)

| (kU/L)   | Huevo  | Leche  | Cacahuete | Pescado | Soja   | Trigo  |
|--|--------|--------|-----------|---------|--------|--------|
| Reacción altamente improbable                                | < 0,35 | < 0,35 | < 0,35    | < 0,35  | < 0,35 | < 0,35 |
| Reacción altamente probable<br>(no necesaria P.P.)           | > 7    | > 15   | > 14      | > 20    | > 60   | > 80   |
| Reacción altamente probable (< 1 año)<br>(no necesaria P.P.) | > 2    | > 5    |           |         |        |        |

atención primaria la historia clínica servirá para determinar si son necesarios los tests *in vitro* y éstos para decidir si es necesario el estudio alérgico para clarificar el diagnóstico y la instauración de dietas de eliminación.

Además de la IgE específica, existe la posibilidad para algunos alérgenos alimentarios de determinar la existencia de Ac IgG específicos; desafortunadamente este tipo de estudios, además de ser caro, produce muchas veces más confusión que clarificación, puesto que la presencia de IgG específica únicamente indica que ha habido contacto con el alérgeno en cuestión, sin indicar la existencia de alergia frente al mismo<sup>(33)</sup>.

El diagnóstico de la alergia a alimentos debe incluir en la mayoría de los casos un *ensayo dietético*, ya que ni los test cutáneos ni la IgE específica pueden predecir con fiabilidad la respuesta clínica individual de cada paciente. Para ello se pueden utilizar 3 tipos de estrategias dietéticas fundamentales de menor a mayor agresividad, dependiendo del perfil clínico de cada paciente.

La más sencilla es la *dieta de exclusión*, que es el método menos agresivo y el primero a utilizar en una enfermedad atópica clásica, y por tanto el método de elección en niños, que consiste en excluir de la dieta el alimento sospechoso. Es la dieta a utilizar cuando existe alta sospecha de implicación de un alimento. En lactantes alimentados con leche de fórmula, la elección es sencilla, y basta la sustitución por una fórmula hidrolizada o una fórmula de soja. En cambio, en niños mayores la elección de alimentos a excluir debe basarse en la historia clínica, los tests cutáneos e IgE específica, y sobre todo en la probabilidad de que más del 90% de los casos de alergia verdadera sean debidos a leche, huevo, cereales, pescados o frutos secos.

La mayoría de las veces la respuesta a la dieta es satisfactoria, y si es solamente un alimento el responsable de los síntomas, el niño debe mejorar inequívocamente en una o dos semanas. No obstante, como ocasionalmente puede estar

implicado otro alimento aparte de los mencionados, si la respuesta a la dieta de eliminación fuera equívoca o no se apreciaran cambios significativos, y aún así persistiera la sospecha de alergia a alimentos, entonces deberá recurrirse a las pruebas de provocación.

Otro tipo de dieta a considerar es la *dieta hipoalérgica u oligoantigénica*, que consiste en administrar una dieta que contenga exclusivamente alimentos poco o nada alérgenos durante un período relativamente corto, en general no superior a 2 semanas para evitar deficiencias nutricionales. Esta dieta está indicada principalmente cuando existe una sospecha fundada de alergia alimentaria, habitualmente con síntomas clínicos a diario, pero no existen indicios acerca de un alimento específico responsable o bien se sospecha de varios alimentos.

Esta dieta hipoalérgica se reduce al uso de una carne, habitualmente carne de pollo o de cordero, una fruta o vegetal, una fuente de carbohidratos (harina de maíz, tapioca o patata), aceite de oliva o de maíz, agua y los adecuados suplementos vitamínicos, de oligoelementos y de minerales.

Si se produce mejoría clínica con esta dieta, se procede a la reintroducción gradual de cada nuevo alimento observando la respuesta clínica del niño; si no hay mejoría clínica con la dieta hipoalérgica, es muy poco probable que la alergia sea la solución al problema del niño.

Finalmente, otro tipo son las *dietas elementales*, constituidas por aminoácidos de síntesis, triglicéridos de cadena media y ácidos grasos esenciales, un carbohidrato, generalmente dextrinomaltoza junto con vitaminas, minerales y oligoelementos. Son dietas prácticamente analérgicas, de utilidad cuando se sospecha implicación de gran número de alimentos y útiles en lactantes que todavía no toman sólidos, debido a que por su mal sabor tienen una escasa cumplimentación fuera de la lactancia. Su principal indicación son lactantes hospitalizados con patología severa gastrointestinal.

Es decir, el utilizar una u otra dieta dependerá del problema y de la edad del niño. En lactantes con una alimentación exclusiva con leche de fórmula, es suficiente con administrar una fórmula hidrolizada durante un breve tiempo para clarificar el posible potencial de una alergia alimentaria. En niños que presenten síntomas claramente atribuibles a un alimento, bastará con la restricción de dicho alimento; en caso de que no esté claramente implicado ningún alimento concreto, puede ser necesario instaurar temporalmente una dieta hipoalérgica, mientras que los lactantes con problemas gastrointestinales complejos pueden requerir una dieta elemental basada en aminoácidos.

Finalmente, la herramienta diagnóstica más importante para confirmar o descartar la alergia alimentaria es la *prueba de provocación oral* (PPO) que constituye la prueba definitiva para determinar si nos encontramos o no frente a una alergia alimentaria. Al entrañar riesgo para el paciente, las PPO deben siempre llevarse a cabo en medio hospitalario y teniendo a mano el equipo necesario para el tratamiento de una eventual reacción anafiláctica.

Siguiendo el criterio del documento de posición de la Academia Europea de Alergología e Inmunología Clínica<sup>(34)</sup>, la prueba de provocación se puede realizar mediante tres procedimientos diferentes, de menor a mayor fiabilidad diagnóstica:

La *prueba de provocación abierta* consiste en administrar la proteína alimentaria de la forma habitual que el niño la ingiere; es útil como test de *screening* o de exclusión de la reactividad frente al alimento en cuestión, de forma que su negatividad prácticamente excluye la responsabilidad del alimento. La principal indicación de la prueba de provocación abierta es para confirmar la negatividad de unos tests cutáneos o una IgE negativa frente a un alimento que potencialmente ha sido el causante de una reacción alérgica no severa. Es una prueba que presenta cierto sesgo, lo que conlleva alguna tasa de falsos positivos, sobre todo en adultos.

La *prueba de provocación ciego simple* consiste en administrar al niño la proteína alimentaria escondida en cápsulas o en cualquier otro alimento, dándola junto con un placebo y sin que el niño ni los padres sepan cuál es la dosis activa y cuál el placebo; también es útil como *screening* de la reactividad y tiene un menor sesgo que la provocación abierta ya que se eliminan los posibles factores distorsionantes por parte del niño o de los padres.

Finalmente, la *prueba de provocación doble ciego* controlada con placebo es la que ni el niño o sus padres ni el investigador saben cuál es la proteína y cuál es el placebo. Al eliminar todos los sesgos, se considera como el estándar de oro del diagnóstico alergológico; no obstante, dada su complejidad, en la práctica sólo se utiliza en estudios de investigación.

Finalmente en la figura 1 se sugiere cuál podría ser el algoritmo o la guía de actuación del pediatra de Atención Primaria que se enfrenta a un niño con posible alergia alimentaria. La aplicación del mismo dependerá de circunstancias individuales y de la capacidad de derivación del niño, aunque siempre debería tenerse en cuenta que la existencia de alergia alimentaria en un niño pequeño o en un lactante es generalmente el preludio de futuros trastornos alérgicos, especialmente dermatitis atópica o asma y de futuras sensibilizaciones, no solamente a otros alimentos, sino también a alérgenos inhalantes.

El primer paso es hacer una detallada historia clínica en la que se recojan el tipo de síntomas, la cantidad de alimento que los indujo, el tiempo de latencia entre la ingesta y la clínica y los posibles factores asociados tales como ejercicio.

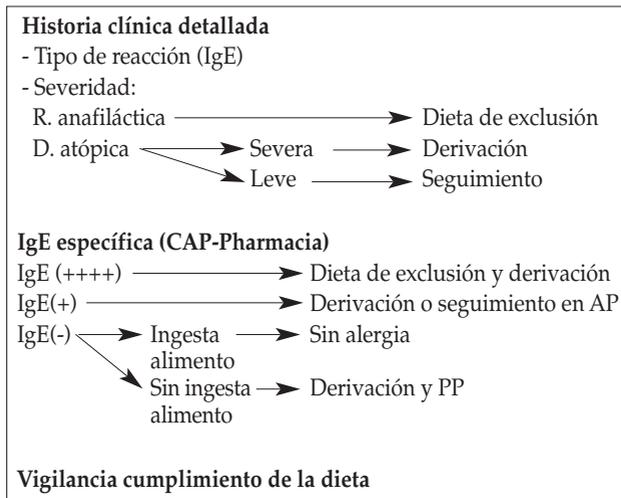
La historia debería servir para clasificar la reacción como IgE o no IgE mediada, y lo que es más importante, para clasificar la severidad de la reacción.

Si se trata de una reacción severa (reacción anafiláctica) debe instaurarse una estricta dieta de exclusión del alimento sospechoso.

Si se trata de una dermatitis atópica moderada o severa que no responde bien al tratamiento o se trata de un niño de muy corta edad, entonces hay casi un 50% de posibilidades de que exista una alergia alimentaria subyacente y el niño debe ser evaluado desde el punto de vista alergológico.

Por el contrario, si la afectación cutánea en la dermatitis es escasa y los padres no encuentran ninguna relación con la dieta, probablemente no sea necesario realizar ningún tipo de estudio adicional. En general, cuanto más grave sea la dermatitis y más pequeño sea el niño, tanto mayor es la probabilidad de que la alergia alimentaria esté implicada en el problema.

Sobre la base de los dos pasos anteriores, se debería decidir si son necesarios estudios complementarios adicionales; de ellos, el más útil es la determinación cuantitativa de IgE sérica específica mediante enzima-inmunoensayo (CAP-



**Figura 1.** Algoritmo de actuación ante alergia alimentaria en Atención Primaria.

Pharmacia) frente a un pequeño panel de alimentos que incluyen leche, huevo, cereales, pescados y frutos secos; si el nivel de IgE excede los valores señalados en la tabla IV entonces es muy probable que el niño tenga reacción frente a cualquier ingesta accidental, y el alimento debería ser excluido de la dieta. Asimismo, este niño debería requerir ulterior evaluación alergológica, puesto que la alergia alimentaria es generalmente un marcador de futuras patologías alérgicas.

Si los niveles de IgE específica son positivos, pero inferiores a los mencionados en la tabla, entonces debería derivarse igualmente, a menos que el pediatra realice pruebas de exclusión e introducción del alimento bajo su propia supervisión.

Finalmente, si los niveles de IgE son indetectables y el niño está ingiriendo el alimento, entonces es improbable que la dieta de eliminación pueda ser de alguna utilidad. Sin embargo, si el alimento ha sido excluido de la dieta, incluso si el nivel de IgE es indetectable, entonces no es de recibo la reintroducción libre del alimento, ya que el valor predictivo negativo del CAP no es del 100% y podría haber riesgo de reacción tras la reintroducción. En este caso, el niño debería derivarse para estudio alergológico y test de provocación controlada.

Los niveles de IgE específica pueden ser de utilidad para decidir una dieta de eliminación temporal hasta la evaluación alergológica.

Finalmente, una vez que se ha identificado el alimento responsable y se ha eliminado de la dieta, es importante tener en cuenta que la prescripción de la dieta no es diferente de la prescripción de cualquier otra medicación, por lo que el pediatra cumple un papel importante en la educación de los padres y del niño para evitar ingestas accidentales, así como en las enseñanzas para el uso de adrenalina autoinyectable en el caso de que esté indicada.

## MANEJO TERAPÉUTICO

El único tratamiento disponible para la alergia a alimentos es la dieta de exclusión del alimento o alimentos implicados.

En el caso de alergia a PLV la mejor alternativa es, siempre que sea posible, la lactancia materna. En el caso de seguir lactancia materna, y en especial en las formas graves de alergia a PLV, deberá recomendarse evitar la ingesta de lácteos por parte de la madre ya que pequeñas cantidades de beta-lactoglobulina de la leche de vaca podrían pasar a través de la leche materna y originar síntomas en los lactantes con alto grado de sensibilización.

Cuando no es posible seguir lactancia materna, se deberá administrar una fórmula láctea exenta de PLV (de soja, de hidrolizados proteicos o fórmulas elementales).

Las dos ventajas de las leches de soja son que tienen mejor sabor y que son más baratas que los hidrolizados, pero son inadecuadas desde el punto de vista nutricional para lactantes menores de 6 meses dado el menor valor biológico de sus proteínas. Además no contienen aminoácidos azufrados (metionina) que el lactante necesita para su desarrollo y al ser leche vegetal contiene fitatos que disminuyen la absorción de hierro y cinc. Aunque la mayoría de las leches de soja están suplementadas con estos oligoelementos, no está demostrado el que no tengan efectos adversos nutricionales a largo plazo.

Otro inconveniente añadido de la soja es que entre un 15 y un 20% de los niños intolerantes a la leche de vaca, pueden hacerse intolerantes a la soja.

Las fórmulas a base de hidrolizados proteicos se obtienen fragmentando las proteínas de la leche de vaca mediante hidrólisis térmica, enzimática o una combinación de ambas, para eliminar su capacidad alérgica. El grado de hidrólisis

debe ser lo suficientemente intenso, es decir, las proteínas obtenidas por hidrólisis deben tener un tamaño inferior a los 2.000 daltons para considerar la fórmula como extensamente hidrolizada y por tanto apta para utilizarla en los niños alérgicos a las PLV. Las fórmulas extensamente hidrolizadas pueden ser hidrolizados de seroproteínas, de caseína o de ambas y sus dos inconvenientes son el sabor y el precio.

Capítulo aparte merecen las fórmulas parcialmente hidrolizadas (fórmulas denominadas H.A.) que nunca deben emplearse para el tratamiento de los niños alérgicos a proteínas de leche de vaca, ya que un alto porcentaje de sus proteínas conserva todo su poder alergénico.

Finalmente, las fórmulas elementales es la última opción terapéutica de que se dispone ya que, al contener sólo aminoácidos sintéticos, polímeros de glucosa y aceites vegetales, no presentan poder alergénico alguno. Su principal inconveniente es el precio y su principal indicación es para aquellos niños con alergia/intolerancia a PLV que no toleren las fórmulas a base de hidrolizados ni de soja.

Por lo que respecta a niños mayores que estén tomando otros alimentos, hay que tener en cuenta que deben evitarse todos los derivados lácteos sin olvidar que la leche puede estar presente como ingrediente oculto en algunos alimentos envasados con denominaciones como caseinato de sodio, potasio, calcio o magnesio, caseína, hidrolizado proteico, H4511, H4512, lactoalbúmina, lactoglobulina o lactosa.

Asimismo, debe tenerse en cuenta que aproximadamente un 10% de los niños alérgicos a las PLV lo son también a la seroalbúmina bovina, que está presente no sólo en el suero, sino también en la carne de ternera, por lo que deberá evitarse su ingestión.

En relación con la alergia al huevo, debe tenerse en cuenta que éste se usa muy ampliamente en la elaboración de alimentos atractivos para el niño, como bollería, repostería, cremas, helados y golosinas. Asimismo, el huevo también puede figurar como componente de alimentos envasados, como lecitina (a no ser de soja), lisozima, albúmina, ovoalbúmina, ovomucina, ovovitelina, vitelina, coagulante, emulsificante, globulina, livetina, E-161b (luteína, pigmento amarillo).

Además, debe tenerse en cuenta que hasta un tercio de los alérgicos al huevo tienen sensibilización IgE mediada frente a la lisozima, una proteína de la clara que está presente como excipiente en muchos medicamentos, algunos de los cuales se usan con frecuencia en la farmacopea infantil.

Otro aspecto importante a considerar en los niños alérgicos al huevo es el de las vacunas, ya que algunas pueden contener proteínas aviares. Se dispone de cuatro vacunas que contienen proteínas del huevo: fiebre amarilla, antigripal, triple vírica (estas tres cultivadas en células de embrión de pollo) y la vacuna antihepatitis A virosomal (que aunque el virus se cultiva en células diploides humanas, tiene proteínas de huevo contenidas en los virosomas).

La vacuna de la fiebre amarilla y la vacuna antigripal, que contiene entre 20 y 40 mg de proteína aviar por vial, están contraindicadas en personas alérgicas al huevo según las recomendaciones de la AAP.

Las otras dos vacunas, la triple vírica y la hepatitis A virosomal, contienen cantidades ínfimas de proteína aviar (entre 1 y 2 nanogramos). En concreto la triple vírica contiene menos de 1 nanogramo, lo que significa menos de una millonésima parte de miligramo, cantidad a todas luces insuficientes para producir algún tipo de reacción en niños alérgicos al huevo.

En España, tradicionalmente se ha venido considerando que la vacuna TV convencional, al estar incubada en células de embrión de pollo, podría contener trazas de proteínas de huevo por lo que estaría contraindicada en personas alérgicas al mismo. No obstante, en la literatura se describen distintas series de niños alérgicos al huevo que fueron vacunados con la triple vírica convencional sin que se detectara ningún caso de anafilaxia<sup>(35,36)</sup> por lo que, en la mayoría de los países, la alergia al huevo no es ni fue nunca una contraindicación para la administración de la vacuna triple vírica convencional.

Finalmente en septiembre del 2004 el Comité Asesor de Vacunas de la AEP<sup>(37)</sup> estableció para nuestro país el algoritmo recomendado por la AAP<sup>(38)</sup>, de vacunar con la triple vírica convencional a los niños alérgicos al huevo en su centro de salud, salvo aquellos que hayan tenido manifestaciones alérgicas graves (anafilaxia) tras ingesta de huevo o aquellos que tengan asma persistente concomitante, que deben ser vacunados en medio hospitalario.

En relación con el tratamiento farmacológico de la alergia alimentaria, hay que señalar que los antihistamínicos y los corticosteroides únicamente tienen cierta utilidad como medicación sintomática de las manifestaciones leves o moderadas de la alergia a alimentos, tales como el síndrome de alergia oral y algunas urticarias, pero son totalmente inefi-

caces en el tratamiento de las manifestaciones sistémicas graves o anafilácticas.

En estos casos el único recurso eficaz es la administración parenteral de adrenalina, que actúa revirtiendo la vasodilatación periférica, el edema laríngeo, dilatando la vía aérea, aumentando la contractilidad miocárdica y bloqueando la liberación de histamina y leucotrienos. Además no existe ninguna contraindicación para el uso de adrenalina en cualquier reacción alérgica severa o reacción anafiláctica. Dada la variabilidad de su absorción por vía subcutánea, se recomienda utilizar en estos casos por vía i.m.

Deben prescribirse y dar instrucciones de uso de los autoinyectores de adrenalina en todos aquellos niños con historia de reacción anafiláctica con independencia de su etiología, y en los que tengan historia de reacción alérgica significativa y al menos uno de los siguientes factores de riesgo: edad mayor de 5 años, historia de asma concomitante, alergia a frutos secos o dificultad de acceso a la asistencia médica<sup>(39-41)</sup>.

Aunque la dosis recomendada es de 10 µg/kg de peso, en la práctica se prescribe el autoinyector de 0,15 mg para niños menores de 20 kg y el de 0,30 mg (de adultos) para mayores de 20 kg.

Otras opciones terapéuticas como la inmunoterapia clásica tal como se concibe en la alergia a inhalantes, ya sea por vía subcutánea o por vía oral o sublingual realizada selectivamente con los extractos alérgicos alimentarios implicados, está todavía en fase de experimentación muy inicial. Aunque existen algunos trabajos experimentales con leche o huevo<sup>(42,43)</sup>, no se dispone de datos concluyentes al respecto, por lo que actualmente no es una realidad terapéutica.

Probablemente las opciones futuras de tratamiento en la alergia a alimentos vengan por esta vía de la inmunoterapia oral o sublingual con extractos alérgicos bien estandarizados o todavía más probablemente por la producción de alimentos genéticamente modificados o alimentos hipoalérgicos en los que se eliminen los epítopos o determinantes antigénicos de la proteína alimentaria en cuestión<sup>(44)</sup>.

Entre tanto se desarrollan y consolidan estas opciones, la única alternativa terapéutica actualmente disponible es la dieta de exclusión del alimento implicado en los casos de alergia alimentaria ya desarrollada, y lo que es quizá

más importante todavía para el pediatra generalista, el implementar medidas de prevención en los niños con riesgo de desarrollar dicha patología. En este sentido, se ha insistido desde diferentes ámbitos de la pediatría y de la alergia pediátrica que la introducción precoz de alimentación complementaria en lactantes con genotipo atópico aumentaría la posibilidad de desarrollo de alergia alimentaria, mientras que la introducción tardía lo disminuiría. A modo de resumen de estas tendencias se ha publicado por el Comité de Alergia a Alimentos de la Academia Americana de Alergia un reciente documento de consenso recomendando el retraso en la introducción de alimentos sólidos en niños con riesgo alérgico<sup>(45)</sup>.

Por tanto, el pediatra de atención primaria sí desempeña un papel primordial desde el punto de vista preventivo evitando posiblemente la aparición de futuras alergias alimentarias simplemente siguiendo estas directrices, abogando en favor de la lactancia materna exclusiva al menos durante los primeros 6 meses de vida y retrasando la introducción de alimentos sólidos, en especial aquellos niños con mayor riesgo alérgico.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Johanson SG, Hourihane JO, Bousquet J, Brujinjeel-Koomen J, Van Cauwenberge P, Van Hage-Hamsten Mn Wuthrich B. A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy* 2001; 56: 813-24.
2. Vila L, Beyer K, Järvinen P, Chatchatee P, Bardina L, Sampson HA. Role of linear and conformational epitopes in the achievement of tolerance in cow's milk allergy. *Clin Exp Allergy* 2001; 56: 1172-9.
3. Kagan SR. Food Allergy: An overview. *Environ Health Perspect* 2003; 111: 223-5.
4. Sicherer S, Sampson HA. Food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117: S40-5.
5. Baral VR, Hourihane J O'B. Food allergy in children. *Postgrad Med J* 2005; 81: 693-701.
6. Bock SA. Prospective appraisal of complaints of adverse reactions to foods in children during the first 3 years of life. *Pediatrics* 1987; 79: 683-8.
7. Kajosaari M. Food allergy in Finnish children aged 1 to 6 years of life. *Acta Ped Scand* 1982 ; 71: 815-9.
8. Eggsebo M, Botten M, Halvorsen R, Magnus P. The prevalence of CMA/CMPI in young children: the validity of parentally perceived reactions in a population based study. *Allergy* 2001; 56: 339-402.

9. Host A, Halken S. A prospective study of cow milk allergy in Danish infants during the first 3 years of life. Clinical course in relation to clinical and immunological type of hypersensitivity reaction. *Allergy* 1990; 45: 587-96.
10. Kulig M, Bergman R, Klettke U, Wahn V, Tacke U, Wahn U and Multicenter Allergy study group. Natural course of sensitization to food and inhalant allergens during the first 6 years of life. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 1173-9.
11. Bishop JM, Hill DJ Hosking CS. Natural history of cow's milk allergy: clinical outcome. *J Pediatr* 1990; 116: 862-7.
12. Saarinen K, Pelkonen AS, Mäkela MJ, Savilahti E. Clinical course and prognosis of cow's milk allergy are dependent on milk's IgE status. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116: 869-75.
13. Ford RP, Taylor B. Natural history of egg hypersensitivity. *Arch Dis Child* 1982; 57: 649-52.
14. Dannaeus A, Inganas MA. Follow-up study in children with food allergy. *Clin Allergy* 1981; 11: 533-39.
15. Bock SA, Atkins FM. The natural history of peanut allergy *J Allergy Clin Immunol* 1989; 83: 900-4.
16. Hourihane JO, Roberts SA, Warner JO. Resolution of peanut allergy: case-control study. *BMJ* 1998; 25 (316): 1271-5.
17. Spergel JM, Beausoleil JL, Pawlowski NA. Resolution of childhood peanut allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000; 85: 473-6.
18. Skolnick HS, Conover-Walker MK, Barnes C, Sampson HA, Burks W, Wood RA. The natural history of peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 367-74.
19. Fleischer DM, Conover-Walker MK, Matsui EC, Wood RA. The natural history of tree nut allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116: 1087-93.
20. Sampson HA, McCaskil CC. Food hypersensitivity and atopic dermatitis: evaluation of 113 patients. *J Pediatr* 1985; 107: 669-75.
21. Host A, Halken S, Jacobsen HP, Eastman A, Mortensen S, Mygil S. The natural course of cow's milk protein allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99: S490.
22. Daul CB, Morgan JE, Lehrer SB. The natural history of shrimp-specific immunity. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 86: 88-93.
23. Valenta R, Duchenne M, Ebner C. Profilins constitute a novel family of functional plant panallergens. *J Exp Med* 1992; 175: 377-85.
24. Sicherer SH. Clinical implications of cross-reactive food allergens. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: 881-90.
25. Breiteneder H, Scheiner O. Molecular and immunological characteristics of latex allergens. *Int Arch Allergy Immunol* 1998; 116: 83-92.
26. Wagner S, Breiteneder H. Hevea brasiliensis latex allergens. Current panel and critical relevance. *Int Arch Allergy Immunol* 2005; 136: 90-7.
27. American Gastroenterological Association. AGA technical review: Evaluation of food allergy in gastrointestinal disorders. Up to Date 2003; vol 11 N° 2. [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)
28. Sporik R, Hill J, Hosting CS. Specificity of allergen skin testing in predicting positive open food challenges to milk, egg and peanut in children. *Clin Exp Allergy* 2000; 30: 1540-6.
29. Hill DJ. Diagnostic values of skin prick testing in children with food allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 2004; 15: 435-41.
30. Sampson HA. Up to date on food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 805-19.
31. García Ara C, Boyano Martínez T, Díaz Pena JM. Specific IgE levels in the diagnosis of immediate hypersensitivity to cow's milk protein in the infant. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 31: 1464-9.
32. Boyano Martínez T, García Ara C, Díaz Pena JM. Validity of specific IgE antibodies in children with egg allergy. *Clin Exp Allergy* 2001; 31: 1464-9.
33. Allen KJ, Hill DJ, Heine RG. Food allergy in childhood. *MJA* 2006; 185 (7): 394-400.
34. Bindslev-Jensen C, Ballmer-Weber BK, Bengtsson U, et al. Standardization of food challenges in patients with immediate reactions to foods. Position paper from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy* 2004; 59: 690-7.
35. Fassano MB, Wood RA, Cooke SK, Sampson HA. Egg hypersensitivity and adverse reactions to measles, mumps and rubella vaccines. *J Pediatr* 1992; 120: 878-81.
36. Freigang B, Jadavji TP, Freigang DW. Lack of adverse reactions to measles, mumps and rubella vaccines in egg-allergic children. *Ann Allergy* 1994; 73: 486-8.
37. Comité Asesor de vacunas de la AEP. Recomendaciones para usar la vacuna triple vírica en niños alérgicos al huevo. 20 de Septiembre de 2004. [http://www.aeped.es/comunicado/tv\\_alergia\\_huevo.htm](http://www.aeped.es/comunicado/tv_alergia_huevo.htm)
38. American Academy of Pediatrics. In: Abramson JS, ed. Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases 26th ed Elk Grve Village IL American Academy of Pediatrics Publications 2003. p. 46-7.
39. Baumgart A. ASCIA guidelines for prevention of food anaphylactic reactions in schools, preschools and child-care centres. *J Pediatr Child Health* 2004; 40: 669-71.
40. Moneret-Vautrin DA, Kanny G, Moriset M, Flabbee J, Guénard L, Beadouni E, Parisot L. Food anaphylaxis in schools: evaluation of the management plan and efficiency of the emergency kit. *Allergy* 2001; 56: 1071-6.
41. Kim JS, Sinacore JM, Pongracic JA. Parental use of Epipen for children with food allergies. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116:164-8.
42. 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.
43. Buchanan AD, Green TD, Jones SM y cols. Egg oral immunotherapy in nonanaphylactic children with egg allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119:199-205.
44. Lehrer SB. Genetic modification of food allergens. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004; 5 (suppl 3): S19-S25.
45. Fiocchi A, Assa'ad A, Bhana S for the Adverse Reactions to Foods Committee of the American College of Allergy, Asthma and Immunology. Foods allergy and the introduction of solid foods in infants: a consensus document. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006; 97: 10-21.