

# PRODIGA

## ALERGIA ALIMENTARIA



# PRODIGA

**PRO**grama para la **DI**fusión de la  
**GA**stroenterología

## ALERGIA ALIMENTARIA

### *Autores*

Dr. Calixto Cifuentes,  
Dr. Raul Arocha,  
Dr. Hans Rommer,  
Dra. Elena Pestana,  
Dr. José Manuel Piña,  
Dra. Ileana Gonzales,  
Dra. Gabriela Sosa,  
Dr. Miguel Garasini,  
Dr. Roberto León,  
Dra. Maribel Lizarzabal,  
Dr. Raul Monserrat,  
Dr. Alfredo Suarez,  
Dra. Maria Nery Mazzara,  
Dra. Gloria Urquiola,  
Dr. José Ramón Poleo,  
Dra. Gisela Romero,  
Dra. Maritza Serizawa,  
Dra. Margarita Vasquez,  
Dra. Frella Villasmil,  
Dra. Elsy Silva,  
Dra. Matha Vetencourt,  
Dra. Maite Olza,  
Dra. Dianora Navarro,  
Dr. Cesar Louis,  
Dra. Eddannys Dominguez,  
Dra. Zuly Latuff,  
Dr. Guillermo Veitia  
Dr. Luis Seijas

### *Patrocinantes*

Laboratorios Astra-Zeneca  
Laboratorios Biotech  
Laboratorios Nolver

### *Aclaratorias*

Esta carpeta fue elaborada independientemente de cualquier influencia o control de parte de las Empresas Patrocinantes del Programa

La Sociedad Venezolana de Gastroenterología no se hace responsable del uso distinto o inapropiado del Programa que derive en injuria o daños a personas o propiedades.

Debido al rápido avance de la ciencia médica, la Sociedad recomienda realizar la actualización de los métodos diagnósticos o terapéutica recomendados de considerarlo conveniente a criterio del expositor.

# ALERGIA ALIMENTARIA

## RESUMEN

La incidencia de la alergia alimentaria en países occidentales afecta a un 8% de niños menores de 4 años y cerca de un 2% de la población adulta. La prevalencia de alergia alimentaria es mayor en los niños pequeños, puede alcanzar hasta un 6%, y disminuye con la edad. La sintomatología clínica de la alergia alimentaria dependerá del mecanismo inmunológico implicado mediada o no por IgE, o mixto. El diagnóstico clínico es de sospecha y pruebas específicas in vitro o in vivo son orientadoras para el mismo, sin embargo el diagnóstico de confirmación es la prueba de eliminación y provocación, en la cual se observa desaparición de los síntomas y reaparición de los mismo al reintroducir el antígeno alimentario. La dieta de exclusión del alimento es la única tratamiento para lograr la tolerancia posterior a la alimento. Existe nuevas terapias que incluyen: modificación de la flora intestinal, inmunoterapia, anti-leucotrienos, anti Ig E. En definitiva, la alergia a alimentos sigue planteando numerosos retos especialmente para su diagnóstico y lo que es más importante, para su prevención especialmente en los niños atópicos de alto riesgo.

## INTRODUCCIÓN.

Las alergias son un importante problema del Siglo XXI, se prevé que empeoren a medida que transcurre el siglo. El primer informe mundial sobre alergia pide la colaboración urgente para abordar el aumento de las alergias y las enfermedades alérgicas en todo el mundo<sup>(1)</sup>. Este incremento ha sido atribuido a factores ambientales como lo mencionado en la Teoría de la higiene<sup>(2)</sup>, también por factores socioeconómicos, mayor capacidad diagnóstica y el reconocimiento de la enfermedad alérgica en edades tempranas. No obstante, se calcula que las personas comen aproximadamente de dos a tres toneladas de alimentos a lo largo de su vida, constituyendo esto una diversidad de macromoléculas biológicas, sin que la mayoría presente reacción adversa al alimento<sup>(3-4)</sup>.

La definición de varios conceptos, son importantes para la comprensión de la patología. Se define reacción adversa a un alimento 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<sup>(5-6)</sup>. Esta reacción adversa es de dos tipos:

a) Alérgica: en el caso de que esta respuesta adversa de hipersensibilidad implique una respuesta inmunitaria<sup>(8-9)</sup>. Considerando la clasificación de los posibles mecanismos fisiopatológicos implicados, esta respuesta puede ser mediada por IgE como por otros mecanismos no mediados por IgE<sup>(3,5-6)</sup>. Los no mediados por Ig E intervienen anticuerpo, inmunocomplejos y células. Según las reacciones de hipersensibilidad la mediada por anticuerpos es de tipo II, la tipo III por complejos inmunes y la tipo IV de hipersensibilidad retardada mediada por linfocitos por anticuerpos respectivamente<sup>(9-10)</sup>.

b) Intolerancia: es la respuesta adversa de hipersensibilidad sin intervención de mecanismo inmune, es decir, una respuesta a agentes farmacológicos, preservativos, enzimas o toxinas<sup>(5-6,11)</sup>. Este tipo de reacción es la más frecuente entre un 85-90% de los casos.

Considerando estos conceptos, hay consenso en definir la alergia alimentaria como la reacción inmunológica anormal a las proteínas de los alimentos, la cual causa reacciones clínicas adversas<sup>(5,12)</sup>. Atopia, es una tendencia personal o familiar, habitualmente presente en la infancia o adolescencia, a presentar sensibilización y producir IgE en respuesta a alérgenos comunes, habitualmente proteínas<sup>(7)</sup>. Como consecuencia estos enfermos pueden tener asma, rinoconjuntivitis o eccema. El término no debería utilizarse hasta tanto no se documente la presencia de IgE específica en suero o mediante pruebas cutáneas<sup>(13)</sup> Marcha atópica, es el patrón cronológico de aparición de las enfermedades atópicas mediadas por Ig E, primero dermatitis atópica y luego rinitis y asma en edades posteriores. Además, existe un orden de sensibilización a alérgenos, primero a alimentos, con o sin sintomatología, y segundo a aeroalérgenos<sup>(6,14-15)</sup>.

## EPIDEMIOLOGÍA.

La incidencia de la alergia alimentaria en países occidentales afecta a un 8% de niños menores de 4 años y cerca de un 2% de la población adulta<sup>(11,16)</sup>. En Estados Unidos se ha estimado que el 20% de la población padece reacciones adversas a alimentos<sup>(17)</sup>. En Asia existen pocos datos sobre la preva-

lencia y un trabajo realizado en Singapur calcula que la alergia alimentaria puede ser de 4-5%<sup>(18)</sup>.

Por otra parte, si se consideraran los antecedentes familiares, la incidencia de alergia en general es de 12% cuando ninguno de los padres es atópico, se incrementa a 20% cuando uno de ellos es alérgico, un 32% si hay un atópico sibilante, 43 % si son ambos padres y puede llegar hasta un 72% cuando ambos padece de enfermedad alérgica<sup>(19)</sup>.

Los antígenos alimentarios más frecuentes como causa de alergia alimentaria son la leche de vaca, el huevo, la soya, trigo, maní, frutos secos, mariscos y pescado. En la infancia lo más frecuente es la alergia a leche de vaca y el maní en los niños más grandes<sup>(12,20)</sup>.

## FISIOPATOLOGÍA.

El tubo digestivo es una de las barreras de defensa del organismo como puerta de entrada a múltiples antígenos alimentarios, bacterias, virus y parásitos. A la exposición de un antígeno en la mucosa intestinal, se activan tres funciones principales del sistema inmune intestinal<sup>(4)</sup>:

1. Exclusión inmunitaria: proceso no inflamatorio con factores específicos como las inmunoglobulinas A y M secretora (IgAs, IgMs) y no específicos (acidez gástrica, enzimas digestivas, moco, peristaltismo). Este proceso inhibe principalmente la colonización de microorganismos y la penetración de antígenos nocivos.
2. Eliminación inmune: proceso mediante el cual los antígenos peligrosos son eliminados por anticuerpos específicos y mecanismos de defensa innata, tales como complemento, neutrófilos, macrófagos, mastocitos y otros.
3. Regulación inmune o tolerancia oral (inmunosupresión): es el proceso mediante el cual el tracto intestinal (mayor órgano inmunológico del organismo humano) mantiene una homeostasis a nivel local y sistémico, con ausencia de respuesta inmune ante un antígeno.

Si esta tercera función del sistema inmune intestinal, que es la tolerancia oral falla por causas como prematuridad, terapias con antibióticos, alteración de la colonización intestinal e inmadurez intestinal, se produce el paso de estos antígenos alimentarios o macromoléculas produciendo una respuesta alérgica. Por lo que este fenómeno de tolerancia oral está estrechamente relacionado con la edad del niño durante el primer contacto con el antígeno<sup>(21)</sup>. Por ello, a medida que tiene lugar la maduración intestinal, se producen cambios en la permeabilidad intestinal que impide la entrada a los antígenos correspondientes<sup>(4,21)</sup>. Adicionalmente, existen otros factores que influyen en el desarrollo de esta tolerancia oral como el factor genético, el cual se ha relacionado con los niveles de IL4 y síntesis de IgE. Otra posibilidad que se ha estudiado para explicar la incapacidad de inducción de tolerancia en el periodo perinatal es el retraso de la maduración de las células dendríticas en la lámina propia de la mucosa intestinal para traducir las señales de tolerancia y activar los linfocitos T<sup>(21)</sup> o estimular su diferenciación como se ha propuesto más recientemente<sup>(22)</sup>.

En consecuencia, esta función inmune de tolerancia oral es un proceso natural mediado por linfocitos T. Los antígenos procesados a nivel de la mucosa son captados por las células presentadoras de antígenos (CPA) y presentados a linfocitos T en estado "virgen" (Th0) o linfocitos cooperadores en reposo, y se activa la expansión que da lugar a linfocitos auxiliares de distinto fenotipo, que de acuerdo a las citocinas que producen se diferencian en: Th1, Th2 o T reguladoras (Th3, Tr1 o células CD4-CD25) bajo la influencia de factores genéticos y medioambientales, figura 1.

Los linfocitos T reguladores juegan un papel central en la inmunotolerancia porque segregan citocinas reguladoras, de carácter anti-inflamatorio (IL-10, TGF-beta), en respuesta a antígenos que se reconocen como "comensales" y no patógenos<sup>(24-25)</sup>. Estos T CD4 o T reguladores, constituyen una pieza central en el control y la regulación de la respuesta inmune frente a la agresión por un patógeno, promoviendo a células Th1 como respuesta celular, en tanto que las Th2 promueven respuestas mediadas por anticuerpos<sup>(8,28)</sup>.

Normalmente, frente a un determinado patógeno, las respuestas no suelen ser exclusivamente Th1 ó Th2, sino que puede predominar uno de los tipos. En condiciones normales, la mucosa intestinal contiene pocos linfocitos T activadas de fenotipo Th1, y predominan las células T reguladoras, lo cual permite la exposición continua a una carga antigénica (bacterias de la flora, comida), sin que por ello se desencadenen reacciones inflamatorias que lesionarían al tejido intestinal. Esta tolerancia oral es la respuesta final del contacto de los antígenos alimentarios con la mucosa gastrointestinal. Las células Th3 y Tr1 cobran especial relevancia en el tejido linfoide asociado a mucosa (GALT), donde participan en los mecanismos de generación de la tolerancia oral.

Se han implicado varios mecanismos para explicar la tolerancia oral que incluyen anergia y delección clonal, así como procesos reguladores activos por parte de los linfocitos T reguladores en relación con la dosis del antígeno<sup>(13)</sup>. Sin embargo, los estudios recientes indican que la anergia y la regulación activa pueden no ser aspectos distintos de la función del linfocito T. Consecuentemente, el foco en tolerancia oral se ha vuelto estos últimos años a los linfocitos T reguladores<sup>(22)</sup>.

En la medida que los niños se desarrollan, los linfocitos Th0 cambian su fenotipo de Th2 hacia Th1, lo que se debe a la maduración de las células presentadoras de antígenos (células dendríticas). Ambas

poblaciones se autorregulan. El interferón-gamma (IFN-gamma) dirige las células Th0 a diferenciarse en Th1 e inhibe la diferenciación Th2. La IL-4 dirige las células Th0 a diferenciarse en Th2 (control positivo) e inhibe la ruta Th1, por bloqueo de la IL-12. Así mismo el IFN-gamma a dosis muy elevadas inhibe la ruta de diferenciación a Th1. Y, recíprocamente, la IL-4 a la ruta Th2 bloqueando la diferenciación de las células dendríticas necesarias para que se inicie el proceso y permanezca inactivo<sup>(20)</sup>.

Si bien es cierto que este paradigma clásico de Th1/Th2 ha sido utilizado para explicar la regulación y balance de la respuesta inmune, y su desbalance conduciría a la aparición de alergias por el predominio de Th2, es evidente que el esquema Th1/Th2 representa un modelo de trabajo para explicar parte del proceso inmune que lleva a la alergia y a su eventual resolución, pero existen mecanismos involucrados muy complejos donde intervienen otros componentes a dilucidar en el futuro que intervienen en la regulación y control.

En base a estos datos se puede decir que en el proceso de maduración, los niños atópicos o alérgicos tendrán un perfil Th2 que secreta IL-4, IL-5, IL-10 e IL-13 y activan a eosinófilos y linfocitos B, que pasan a ser células plasmáticas productoras de anticuerpos, tipo IgE, asociados a la respuesta frente a antígenos como la alergia mediado por IgE. Mientras que los niños sin alergia tendrán un perfil tipo Th1 secretan IL-2 e IFN-gamma y están implicados en la activación de linfocitos T citotóxicos y macrófagos en procesos inflamatorios asociados a la protección contra microorganismos, y que esto se efectuó bajo el control de un tercer linaje de linfocitos reguladores llamados Th3 que pueden inhibir la respuesta alérgica, se produce una autorregulación, estos Th3 junto con TGF- $\beta$  (Factor de crecimiento de linfocitos T) y neuropéptido vasoactivo intestinal (VIP) promueven la producción de Ig A. No obstante, se observa en niños atópicos que la derivación hacia Th1 puede afectar a la inmunidad celular mediante la regulación de las funciones de macrófagos, respuestas de hipersensibilidad retardada y respuestas T citotóxicas, sería entonces la alergia no mediada por Ig E sino por células (20-21), figura 1. Con el correr del tiempo, en muchos lactantes alérgicos se produce un desplazamiento paulatino de sus patrones de respuesta inmune hacia el perfil Th1; este cambio se puede asociar con la aparición de tolerancia y desaparición de la sintomatología.

## DIAGNÓSTICO.

El diagnóstico de alergia alimentaria en la actualidad se fundamenta en la historia clínica. Las pruebas inmunológicas son de apoyo u orientadoras, y el diagnóstico de definitivo es a través de las pruebas de eliminación y provocación, es decir omitir el alimento por un tiempo, luego ofrecerlo, y se observa la respuesta ante la exposición, si hay la reaparición de los síntomas se confirma el diagnóstico de alergia. A continuación se revisan en forma particular cada una de las fases del diagnóstico.

### Diagnóstico clínico:

El diagnóstico clínico es de sospecha, la historia médica debe recabar información acerca de la historia familiar y/o personal de atopia, si existen factores predisponentes como prematuridad, si recibieron o no lactancia materna (ausencia de Ig A secretora de la leche), exposición temprana a proteínas extrañas (leche de vaca), o cambios frecuentes de fórmulas lácteas o soya. Así como, la relación temporal con el alimento y los síntomas. Los factores genéticos también son importantes, padres atópicos o familiares en primer grado, la edad de aparición de los síntomas y signos, y cuales órganos están comprometidos.

Se sabe que los antígenos alimentarios pueden afectar múltiples órganos, desde el tracto gastrointestinal como primer órgano de choque, los linfocitos sensibilizados en el tejido linfoide asociado a mucosa (GALT, siglas en inglés) viajan hasta otros sistemas linfoides ocasionando además de enfermedad gastrointestinal (50-80%), enfermedad en piel (20-40%) y respiratoria (10-25%)<sup>(44-45)</sup>. Adicionalmente, existe un orden de sensibilización a alérgenos, primero a alimentos, con o sin sintomatología en cada uno de esos sistemas, y segundo a aeroalérgenos, por lo que se presentaran síntomas respiratorios como asma bronquial, rinitis, otitis serosa, tos espasmódica solas o en asociación a dermatitis atópica y manifestaciones gastrointestinales.

Los antígenos alimentarios más frecuentes en la infancia son la leche, el huevo, el pescado, seguidos por las legumbres y los frutos secos. En países como Estados Unidos es muy frecuente la alergia al maní, y en Italia el trigo. En la edad adulta este perfil va cambiando y raramente se mantiene la alergia a la leche o al huevo, con mayor importancia los frutos secos, los mariscos y las frutas<sup>(20,23)</sup>. Por otra parte, se han relacionado las manifestaciones clínicas con algunos alimentos, tenemos que los síntomas gastrointestinales son más frecuentes con la leche de vaca, huevo, soya y pescado. Los síntomas dermatológicos con leche de vaca, cítricos, tomate, fresas, frutos secos, huevo y los respiratorios con leche de vaca, huevo, pescado, colorante y aditivo. En la tabla 1, se muestran los alérgenos alimentarios más frecuentes según la edad y la tabla 2, según el órgano afectado, donde la leche de vaca es el alérgeno más frecuente en la infancia y desencadena síntomas el tracto gastrointestinal, respiratorio y en piel (50%).

La clínica por reacción adversa a los alimentos puede ser local o sistémica. Las reacciones alérgicas inmediatas (mediadas por Ig E) como el prurito oral, vómitos y diarrea son características de la Hipersensibilidad Gastrointestinal. La presencia de sangre oculta hasta hematoquezia o rectorragia en especial en lactantes, se observa varias horas después de la exposición al alimento, lo que representa la Enterocolitis o Colitis por leche de vaca y otros alérgenos como la soya. También puede aparecer broncoespasmo en forma aguda y alteraciones sistémicas como anafilaxis.

Las manifestaciones clínicas de reacciones más tardías son observadas en las alergias no mediadas por Ig E, que implica entidades como Enteropatía inducida por leche de vaca, Enteropatía perdedora de proteínas, que se presentan como diarrea crónica, y/o malabsorción intestinal, falla de progresión de peso o talla. Otra manifestación por respuesta tardía es la dermatitis atópica, asma, rinitis alérgica y cólico infantil o reflujo gastroesofágico refractario al tratamiento<sup>(20,25)</sup>.

La sintomatología clínica de alergia alimentaria se ha clasificado según el mecanismo fisiopatológico en síndromes clínicos, los cuales tienen relevancia para el diagnóstico con pruebas de laboratorio y el tiempo durante el cual se indicará la dieta de exclusión. Generalmente la presentación clínica de la alergia mediada por Ig E es más aguda; mientras que las no mediadas por Ig E son de curso más crónico<sup>(25)</sup>, tabla 3.

Los signos al examen físico incluyen signos de atopia en piel o alteración de medidas antropométricas, distensión abdominal y alteraciones del tracto respiratorio entre otras.

#### **Diagnóstico con pruebas “in vivo” o “in vitro”.**

La solicitud de un examen debe basarse en el criterio clínico y en busca del alimento causante de la alergia. Sin embargo, la selección de la prueba y su interpretación requiere en muchos casos la orientación especializada. En la evaluación del paciente, exámenes generales como la hematología completa, permite detectar la presencia de anemia y eosinofilia. Eosinofilia mayor a 5% o cifras absolutas de 450 eosinófilos/mm<sup>3</sup> son sugestivas de alergia. Se debe solicitar la química sanguínea que incluya funcionalismo hepático y metabólico como parte de la evaluación integral, dado que se presenta desnutrición secundaria a los trastornos gastrointestinales o como manifestación de la enfermedad.

Un aspecto importante a considerar al solicitar los exámenes que se pueden obtener resultados positivos en lactantes menores de un año que reciben o recibieron lactancia materna por la sensibilización a través de la leche. Así que se reportan valores positivos para leche de vaca, huevo, trigo, pescado entre otros aunque no lo hayan ingerido<sup>(26)</sup>.

Existen pruebas específicas que se pueden agrupar en dos grandes grupos, las pruebas “in vitro” o “in vivo”.

#### **Diagnóstico con pruebas “in vitro”:**

1. Determinación de Ig E sérica: su cuantificación varía con la edad, es orientadora y sirve de control del tratamiento, se acepta como indicativo de origen alérgico más de 2 desviaciones estándar para el valor normal. Permite distinguir entre pacientes atópicos y no atópicos. Su elevación sugiere la probabilidad de alergia, aunque no es patognomónico de procesos alérgicos. Como diagnóstico diferencial se encuentra también elevada en parasitosis y en pacientes con inmunodeficiencia. ya que puede encontrarse elevada.

2. Determinación de Ig E específica contra el antígeno: permite conocer la sensibilización a un determinado alérgeno (leche de vaca, soya, trigo, huevo, pescado, tomate) confirmando la sospecha clínica. Tienen una alta sensibilidad cercana a 90% pero moderada especificidad del 50%<sup>(20)</sup>. Puede dar falsos positivos (casos de cifras muy altas de Ig E) y falsos negativos (casos de Ig G antígeno específico). Tiene un valor predictivo menor que las pruebas cutáneas<sup>(26)</sup>. La cuantificación por sí sola no es diagnóstica, pero sí necesaria para el diagnóstico etiológico y en tratamientos de inmunoterapia. Se utilizan varios sistemas de medición para la Ig E específica, el radio-inmunoensayo (RAST) o bien mediante enzima-inmunoensayo (CAP) que son reportados en clases (1-5 clases) expresadas en porcentajes o en unidades de concentración (kU/ml). A nivel mundial el CAP es el más aceptado. Diversos estudios muestran cambios en los valores de corte obtenidos, valores > 0.35 kU/ml son considerados positivos pero deben relacionarse con variaciones en la edad, tipo de enfermedad, dieta seguida y protocolos de provocación<sup>(13,27)</sup>.

3. Determinación de Ig G y subclases (IgG1, IgG2, IgG3 y IgG4): no parece estar claro que la presencia de Ig G específica para alimentos sea un signo de exposición al mismo o una auténtica sensibilización, en especial la Ig G4. No obstante, en el caso de alergia a la proteína de leche de vaca, el ratio IgE/IgG específica, parece tener utilidad pronóstica, de modo que aquellos niños con bajos ratios inicialmente o que descienden más significativamente a lo largo del tiempo, tienen mayor probabilidad de alcanzar la tolerancia en menos tiempo<sup>(28)</sup>.

4. Pruebas que determinan mediadores químicos como leucotrienos, test de liberación de histamina.

#### **Diagnóstico con pruebas “in vivo”:**

1. Pruebas cutáneas: ayudan a demostrar la reacción antígeno-anticuerpo, en la sensibilización de tipo inmediato o mediada por Ig E. El prick test es el más utilizado, es una técnica segura pero requiere la suspensión del tratamiento con anti-histamínicos previo al examen. Una gota de extracto alérgico se coloca sobre la cara anterior del antebrazo para una lectura a los 15 minutos, se considera positiva, cuando del diámetro de la induración es mayor a 3mm contra un control negativo de solución salina y uno positivo con histamina. Tiene una sensibilidad entre el 75-90% y especificidad aproximada de un 30-60%<sup>(20)</sup>. En la sensibilización tipo tardío, como las no mediadas por Ig E, se usan las pruebas epicutáneas en parches, con sus siglas en inglés APT (atopy patch testing), es relativamente más frecuente, puede realizarse en pacientes con dermatitis atópica, Esófagitis Eosinofílica y sospecha de alergia en enfermedades gastrointestinales, siendo altamente diagnóstica en fase clínica tardía. No



se recomiendan las pruebas intradérmicas por ser potencialmente dañinas<sup>(20)</sup>.

2. Endoscopia digestiva superior o inferior con toma de biopsia: permiten valorar las características morfológicas e inflamatoria de la mucosa, siendo de gran valor en el diagnóstico de las manifestaciones esofágicas, como la esofagitis Eosinofílica donde el conteo de más de 20 eosinófilos por campo de alto poder en el infiltrado inflamatorio de la mucosa es diagnóstico de la entidad. En el caso de enteropatías y colitis, los hallazgos histológicos pueden sugerir alergia o plantear el diagnóstico diferencial con otra entidad (infecciosa, parasitaria o celíaca). Así mismo, estudios de inmunohistoquímica realizados en la mucosa, permiten determinar en la lámina propia los niveles de linfocitos CD4 y CD8, donde el predominio de CD8 implica predominio alérgico<sup>(29)</sup>.

3. Otros estudios: pH-metría esofágica en la Enfermedad por reflujo gastroesofágico, electrogastrografía en niños con severo retardo del vaciamiento gástrico secundaria a alergia. Entre algunos recientes estudios de motilidad gastrointestinal se encuentra el test de impedancia de múltiple canal intraluminal y técnicas de micro-manometría<sup>(25)</sup>.

En la orientación diagnóstica considerando el mecanismo fisiopatológico mediado o no por Ig E, en la tabla 4 se muestran los exámenes, su alteración y estudios a solicitar según sea el caso.

#### **Diagnóstico de confirmación.**

El criterio para el diagnóstico definitivo de la alergia alimentaria se basa en la observación clínica de los cambios que se producen al suprimir y reintroducir el alimento alergénico<sup>(13)</sup>. Este proceso se denomina prueba de eliminación y provocación, que puede indicarse por dos semanas y luego realizar el reto.

Siguiendo el criterio de la EAACI<sup>(30)</sup> la prueba de provocación se puede realizar mediante tres procedimientos diferentes, de menor a mayor confiabilidad diagnóstica: la prueba de provocación oral abierta, simple ciego y doble ciego con placebo. Esta última, es la prueba idónea o conocida como la prueba de oro, pero en la edad pediátrica por las manifestaciones fácilmente observables es suficiente con la prueba de provocación oral abierta. En la figura 2, se presenta un algoritmo que sirve de guía para la selección de la prueba según la edad del niño, la cual ha sido sugerida por algunos autores<sup>(25)</sup>. Existen contraindicaciones para la realización de la prueba, no se recomienda en caso de anafilaxia grave y/o compromiso respiratorio superior, ni en enterocolitis.

#### **TRATAMIENTO.**

La dieta de eliminación del antígeno alimentario es el único tratamiento eficaz comprobado de la alergia alimentaria, independientemente de su patogenia. La dieta de eliminación debe ser estricta. Se ha comprobado que estas dietas conducen al desarrollo de la tolerancia del alimento después de uno o dos años, en alrededor de un tercio de los niños y adultos con alergia alimentaria mediada por IgE<sup>(30)</sup>.

La dieta de eliminación puede indicarse de tres maneras: eliminación de uno o varios alimentos en pacientes quienes se les realizó la determinación de Ig E específica y fue positiva. Si se sospecha y no hay posibilidades de realizar pruebas se indica una dieta oligoalérgica, dado que además de eliminar el alérgeno sospechoso, para evitar otra sensibilización se eliminan los antígenos más comunes (huevo, pescado, soya, trigo, maní). Se ha observado que niños con alergia a la proteína de leche de vaca tiene un riesgo incrementado a desarrollar alergia alimentaria múltiple en un 50 % de los casos y alergia a inhalantes en un 80%<sup>(20)</sup>. En los lactantes sin alimentación complementaria se indican dietas elementales.

Un equipo multidisciplinario constituido por pediatra, gastroenterólogo, nutrólogo o nutricionista, maestros, psicólogos es fundamental. Una dieta de eliminación puede conducir a malnutrición o déficit de micronutrientes como calcio y vitaminas. La decisión puede significar una carga para pacientes y familiares, cambios en los hábitos de alimentación y en la compra de alimentos. Esto implica entrenamiento familiar sobre la lectura de las etiquetas, conocimiento sobre sinónimos del antígeno alimentario, conocimiento sobre el no cumplimiento del código de etiquetas y compuestos ocultos en los alimentos que no son declarados por el fabricante. Otro aspecto que se debe tener en cuenta es la presencia de reactividad cruzada entre alimentos, para el momento de recomendar la dieta y los sustitutos a emplear.

El conocimiento de prácticas en las empresas y errores frecuentes en la selección del alimento puede desencadenar la aparición de síntomas, considerándose este aspecto una prueba de eliminación provocación accidental y a destiempo, con riesgo de continuar la sensibilización a bajas dosis.

En el tratamiento dietético de los lactantes la principal opción es la lactancia materna con dieta de exclusión para la madre. Aunque, resultados recientes sugieren que la restricción de la dieta maternal durante embarazo y la lactancia no desempeña un papel principal en el desarrollo de la enfermedad alérgica y en los niños de riesgo elevado, la lactancia exclusiva por lo menos 4 meses previene o retrasa dermatitis atópica, alergia de la leche de vaca, y broncoespasmo temprano<sup>(31)</sup>.

En algunos casos sino es posible la lactancia, se recomienda uso de fórmulas hidrolizadas. En aquellos lactantes que no responde a hidrolizados extensos se indicara la fórmula de aminoácidos<sup>(20,32-33)</sup>. La AAP considera que las fórmulas de soya no constituyen la opción ideal para estos niños (34) pero re-

sulta más económica. Sin embargo, no hay que olvidar el riesgo de sensibilización a la soya, de hasta un 60% en niños con Proctocolitis o Enteropatías alérgicas debidas a la proteína de leche de vaca<sup>(35)</sup>.

Preescolares y escolares se benefician con la dieta oligoalérgica, además de evitar todos los derivados de alimento en cuestión como es el caso de leche de vaca y sustituir por fórmulas de soya ó fórmulas tipo poliméricas (aislado de soya), u otras de origen vegetal como preparados a base de ajonjolí, almendras o coco. Vigilar la dieta e indicar suplementos, en especial de calcio y complejo B con ácido fólico.

No existe un esquema o protocolo que indique cuando debemos reiniciaremos el alimento que causo la alergia, reevaluaciones periódicas se requerirán para tomar la decisión. Se recomienda realizar las pruebas para confirmar que al menos algunas como IgE total y el RAST ó Prick test sean negativos (36). Iniciar la provocación con el alimento puede ser riesgoso, por lo que debe hacerse en el hospital y en forma paulatina y vigilada.

En situaciones especiales, se recomienda lo siguiente:

a) RGE: lactancia materna con dieta de exclusión, o se puede usar fórmulas hidrolizadas extensa o de soya. La remisión de los síntomas se observa en 4<sup>a</sup> 6 semanas.

b) Proctocolitis alérgica: Lactancia materna con dieta exenta de leche de vaca y derivados en la madre, hidrolizados extensos no indicar soya. La remisión se observa entre las 72 horas a 15 días. El tratamiento debe ser en promedio por un año. No se recomienda prueba de provocación eliminación.

c) Enterocolitis alérgica: según la edad usar fórmulas hidrolizadas. Un 20% de los pacientes requiere uso Nutrición Parenteral o Enteral con fórmulas de aminoácidos. La remisión de los síntomas se presenta en 3 a 10 días. Sin embargo el 50% remite a los 18 meses y 90% a los 36 meses. No se recomienda hacer la prueba de eliminación-provocación.

d) Enteropatía alimentaria: Fórmulas hidrolizadas. En niños grandes dieta estricta. La remisión de los síntomas es entre los 3 a 21 días. La duración del tratamiento dietética puede ameritar de 2-3 años. Posteriormente se puede realizar la prueba de eliminación-provocación, y los síntomas reaparecen a 40-72 horas (vómitos, diarrea).

e) Hipersensibilidad gastrointestinal: se recomienda eliminar el alérgeno de la dieta (leche, huevo, maní, pescado, cereal. El 80% de los pacientes remite los síntomas después de la dieta de eliminación. La excepción se observa en la alergia al maní que puede ser de por vida y al huevo, el 50% pierde la reactividad en la edad preescolar. Sí la clínica fue angioedema o anafilaxis por el huevo la alergia es de por vida.

f) Dermatitis atópica: los lactantes y niños presentan con frecuencia alergia a la proteína de leche de vaca, y se asocian a manifestaciones gastrointestinales<sup>(37)</sup>. Por lo que se debe indicar una dieta de eliminación de lácteos y derivados.

g) Asma, rinoconjuntivitis, edema laríngeo no ocurren como manifestaciones aisladas de la vía aérea a la exposición de alimentos sino que se acompañan de síntomas gastrointestinales<sup>(20)</sup>. Estos pacientes mejoran su sintomatología con la dieta de exclusión que de a cuerdo a la edad debe ser adaptada.

## RECIENTES TRATAMIENTOS.

Nuevas terapias son empleadas, y otras están actualmente siendo investigadas, con la finalidad de mejorar el tratamiento de los pacientes con alergia alimentaria. La medida de evitar el alimento constituye hasta ahora la terapia más efectiva, en especial en los procesos no mediados por Ig E, existiendo mayores opciones en los casos mediados por Ig E.

### **Inmunoterapia.**

El desarrollo natural de la tolerancia es frecuente, pero algunos niños con la alergia de la leche de vaca, huevo o maní permanecen alérgicos hasta la edad adulta. En los últimos años, la inmunoterapia oral se ha investigado en pacientes alérgicos a alimentos, mediada por Ig E y en los no-IgE-mediadas han recibido atención, la Esofagitis Eosinofílica<sup>(38)</sup>. Se ha demostrado la seguridad de la inmunoterapia, con resultados más promisorios en alergia al maní<sup>(39)</sup>. Algunos autores refieren el desarrollo de protocolos de desensibilización<sup>(30-40)</sup>, los cuales deben ser realizados por especialistas, ya que efectos adversos son observados que han ameritado uso de antihistamínicos, esteroides, o epinefrina. Se aconseja esperar más estudios para extender su uso ya que mucho de ellos se encuentran en fase experimental<sup>(41)</sup>.

### **Probióticos.**

Un interés creciente se ha centrado en el uso probióticos para la prevención de dermatitis atópica asociado a Ig E, entidad que es un factor de riesgo para el desarrollo de enfermedad alérgica de vías respiratorias. La administración de Lactobacillus GG, no ha demostrado que prevenga la alergia alimentaria<sup>(16)</sup>. Sin embargo, la modulación de la flora intestinal se basa en la importancia que tiene las bacterias comensales en la maduración del sistema inmune, lo cual estimula en forma activa el sistema inmune natural y la producción posterior de IL-10, demostrándose que la modulación tiene



un efecto sobre la prevención y el tratamiento de la alergia alimentaria<sup>(42)</sup>, más estudios son necesarios para establecer la terapéutica con probióticos, la dosis adecuada y el tiempo para suministrarlo. Dado que después de la suspensión de los probióticos cae rápidamente la colonización y probablemente su efecto en la respuesta inmune<sup>(42)</sup>.

**Otras terapias.**

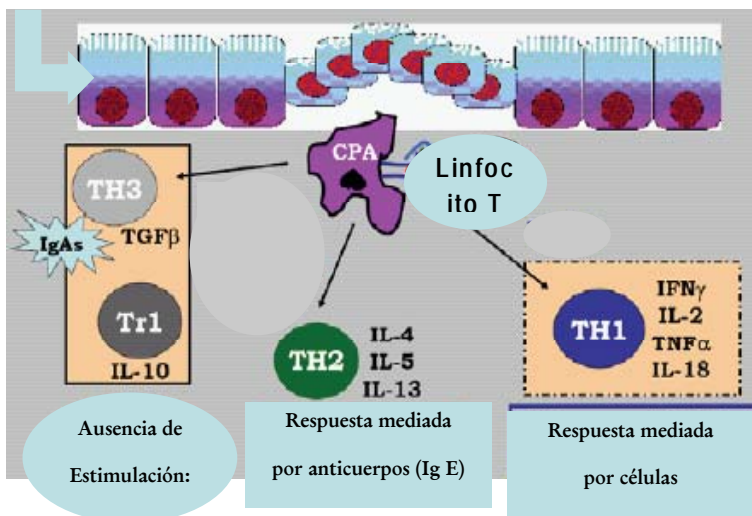
Los síntomas agudos pueden ser controlados con el empleo de anti-histamínicos, ketotifeno, cromoglicato disódico, corticoesteroides e inhibidores del leucotrieno.

El montelukast ha demostrado su efectividad en el control de asma pero no hay estudios que sustenten su uso en alergia alimentaria. El anticuerpo anti-IgE, omalizumab, ha sido utilizado en enfermedad alérgica respiratoria asma y rinitis. Recientemente se inició en alergia al maní, pero hay preocupación por la seguridad después de reacciones severas que se presentaron durante desafíos orales<sup>(38)</sup>. El anticuerpo monoclonal anti-IgE abre una perspectiva para su uso en otro tipo de patología alérgica IgE-mediada, especialmente en alergias graves y anafilaxia alimentaria<sup>(40)</sup>. Por último, el anti-IL-5 (mepolizumab) promete ser de utilidad en Esofagitis Eosinofílica con disminución del número de eosinófilos en la mucosa<sup>(38)</sup>.

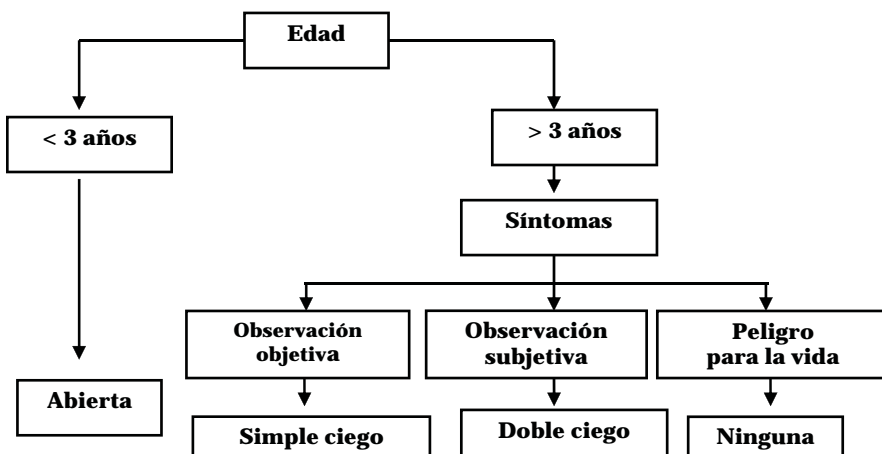
Finalmente, siempre se plantea la pregunta de ¿Cuánto tiempo tratar?, el tiempo de tratamiento dependerá del mecanismo inmunológico implicado y el alimento en cuestión. En líneas generales las alergias mediadas por Ig E se superan en tiempo más cortos entre 6m y 2 años a diferencia de las patologías no mediadas por Ig E como las gastrointestinales que pueden requerir más tiempo o ser de por vida. Se habla de enfermedad residual en niños y adultos que han sido alérgicos, con un incremento de incidencia de enfermedad gastrointestinal, como intolerancia a la lactosa, retardo de crecimiento, Enteropatía inflamatoria crónica o Síndrome de pérdida intestinal de proteínas<sup>(43)</sup>.

**Figura 1.** Mecanismo inmunológico de tolerancia oral, diferenciación de linfocitos

Antígeno alimentario



**Figura 2.** Algoritmo para seleccionar la prueba de eliminación provocación según la edad.



**Tabla 1.** Alergenos alimentarios frecuentes según grupo etario

LACTANTES	NIÑOS	ADULTOS
Leche de vaca Huevo Cereales	Leche de vaca Huevo Maní Soya Trigo Pescado Mariscos	Maní Pescado Mariscos Legumbres Frutas

**Tabla 2.** Alergenos alimentario frecuentes según los órganos afectados

GASTROINTESTINAL	RESPIRATORIO	DERMATOLÓGICO
Leche de vaca Huevo Cereales Soya Pescado	Leche de vaca Huevo Pescado Colorantes y aditivos	Leche de vaca Cítricos Tomate, fresas, frutos secos Huevo

**Tabla 3.** Síndromes clínicos según el mecanismo fisiopatológico

ALERGIA MEDIADA POR IgE	ALERGIA NO MEDIADA POR IgE	MIXTO
<p><b>Gastrointestinal:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Síndrome de alergia oral</li> <li>- Hipersensibilidad inmediata</li> <li>- Reflujo gastroesofágico (subgrupo)</li> <li>- Cólico infantil (subgrupo)</li> </ul> <p><b>Respiratorio:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Rinoconjuntivitis alérgica</li> </ul> <p><b>Piel:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Urticarie y Angiodema</li> </ul> <p><b>Orofaringe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Edema de glotis</li> </ul> <p><b>Sistémica:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Anafilaxis</li> </ul>	<p><b>Gastrointestinal:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Enterocolitis inducida por alimentos</li> <li>- Proctocolitis alérgica</li> <li>- Enteropatía inducida por proteínas alimentarias</li> <li>- Reflujo Gastroesofágico</li> <li>- Cólico infantil</li> <li>- Hemorragia digestiva oculta y anemia</li> </ul> <p><b>Respiratorio:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Hemosiderosis Pulmonar (S. Heiner) inducida por leche de vaca</li> </ul> <p><b>Piel:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Dermatitis herpetiforme</li> <li>Dermatitis de contacto</li> </ul>	<p><b>Gastrointestinal:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Gastroenteritis Eosinofílica</li> <li>- Esofagitis Eosinofílica</li> </ul> <p><b>Pulmón:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Asma</li> </ul> <p><b>Piel:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Dermatitis atópica</li> </ul>

Modificado y adaptado desde Chapman JA (8), Sampson (32).


## BIBLIOGRAFÍA.

1. Pawankar R, Baena-Cagnani C, Bousquet J, Canonica W, Cruz A, Kaliner M, Lanier L. State of World Allergy Report 2008: Allergy and Chronic Respiratory Diseases. WAO Journal 2008;Suppl 1: S4-S17.
2. Eggesbo M, Botten G, Stigum Hein, Nafstad P, Magnus P. Is delivery by cesarean section a risk factor for food allergy?. J Allergy Clin Immunol 2003;112: 546-549.
3. Spergel JM, Pawloski NA. Food Allergy, mechanisms, diagnosis, and management in children. Pediatric Clinic of North America 2002; 49(1):73-97.
4. Sanz ML. Inmunidad del tracto intestinal. Procesamiento de antígenos. Alergol Inmunol Clin 2001;16 (Extraordinario Núm. 2):58-62.
5. American Gastroenterological Association Medical Position Statement: Guidelines for the evaluation of food allergies. Gastroenterology 2001; 120:1023-1025.
6. Rajan TV: The Gell-Coombs classification of hypersensitivity reactions: a re-interpretation. Trends Immunol 2003; 24: 376-9.
7. EAACI. Position paper. Allergy 2001;56:813-24
8. Cummings JH, Antoine JM, Azpiroz F, Bourdet-Sicard R, Brandtzaeg P, Calder PC, Gibson GR, Guarner F, Isolauri E. PASSCLAIM gut health and immunity. Eur J Nutr 2004; 43 Supl. 2:118-173.
9. Johansson SGD, Bieber T, Dahl R, Friedman PS, Lanier BQ, et al: Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. J Allergy Clin Immunol 2004; 113: 832-5.
10. Ralf G. Heine. Gastroesophageal reflux disease, colic and constipation in infants with food allergy. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2006; 6:220-225.
11. Sampson HA. Update on food allergy. J Allergy Clin Immunol 2004;113:805-819.
12. Allen K., Hill D., Heine R. Food allergy in childhood. MJA. 2006; 185: 394 – 400.
13. Sampson HA. Food allergy – accurately identifying clinical reactivity. Allergy 2005; 60 (Suppl. 79): 19-24.
14. Saarinen M, Kajosaari M. Breastfeeding as prophylaxis against atopic disease:prospective follow-up study until 17 years old. Lancet 1995; 346:1065-1069.

15. Mosmann TR, Sad S. The expanding universe of T-cell subsets, Th1, Th2 and more. *Immunol Today* 1966; 17: 138-146.
16. Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117 (2 Suppl): S470-S475.
17. Bischoff S, Crowe SE. Gastrointestinal Food Allergy: New Insights Into Pathophysiology and Clinical Perspectives. *Gastroenterology* 2005; 128: 1089–1113.
18. Lynette Pei-Chi Shek and Bee Wah Lee. Food allergy in Asia. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2006; 6:197–201.
19. Vandenplas Y. Gastroesophageal reflux and cow milk allergy: is there a link? *Pediatrics*. 2002;110:972 - 984.
20. Chapman JA, Bernstein L., Lee RE., MD; Oppenheimer J. Food Allergy: A Practice Parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006; 96(3) Supl 2: S1-S6.
21. Lorente F, Laffond E, Dávila I, Moreno E. Mecanismos de tolerancia inmunológica. *Prevención primaria de la alergia a alimentos Alergol Inmunol Clin* 2001;16 (Extraordinario Núm. 2):63-75
22. Guarner F, Bourdet-Sicard R, Brandtzaeg P, Gill HS, Mc-Guirk P, Van Eden W, Versalovic J. Mechanisms of Disease: the hygiene hypothesis revisited. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2006; 3:275-284.
23. Johanson SG, Hourihane JO, Bousquet J, Bruinjnzeel-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.
24. Muñoz-López F: Nomenclature: terminology on the line. *Allergol Immunopathol* 2004; 32: 183-5.
25. Canani RB, Ruotolo S, Discepolo V, Troncone R. The diagnosis of food allergy in children. *Curr Opin Pediatr* 2008; 20:584–589
26. TraubeD, Ardelean-Jab Y, Grimfeld A, Just J. La alergia alimenticia del niño. *Acta Bioquím Clín Latinoam* 2004; 38 (3): 319-27
27. Sicherer, S.H. y Sampson, H.A. Mini-Primer on Allergic and Immunologic Diseases. . Food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117:S470-S475.
28. Allen KJ, Hill DJ, Heine RG. Food allergy in childhood. *MJA* 2006;185 (7): 394-400.
29. González L, López K, Navarro D, Negrón L, Flores L, Rodríguez R, Martínez M, Sabrá A. Características Endoscópicas, Histológicas E Inmunológicas De La Mucosa Digestiva En Niños Autistas Con Síntomas Gastrointestinales. *Arch Venez Puer Ped* 2006; Vol 69 (1): 19-24.
30. Sampson, H.A. Food allergy. Part 2: Diagnosis and management. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103: 981–989.
31. Thygarajan A, Burks A. American Academy of Pediatrics recommendations on the effects of early nutritional interventions on the development of atopic disease. *Curr Opin Pediatr* 2008;20:698–702.
32. Niggeman B, Binder C, Dupont C, et al. Prospective, controlled, multi-center study on the effect of an amino acid based formula in infants with cow's milk allergy/intolerance and atopic dermatitis. *Pediatr Allergy Immunol*. 2001;12:78-82.
33. Vandenplas Y, Brueton M, Dupont Ch, Hill D, Isolauri E, Koletzko S, Oranje A, Staiano A. Guidelines for the diagnosis and management of cow's milk protein allergy in infants *Arch Dis Child* 2007;92:902–908. doi: 10.1136/adc.2006.110999
34. American Academy of Pediatrics, Committee on Nutrition. Hypoallergenic infant formulas. *Pediatrics*. 2000;106:346–349.
35. Nowak-Wegrzyn A, Sampson HA, Wood RA, et al. Food protein-induced enterocolitis syndrome caused by solid food proteins. *Pediatrics* 2003;111:829–35.
36. González J. Hidrolizados de proteínas. Indicaciones absolutas, discutidas y discutibles. *Bol Soc Val Pediatr* 2007;27:43-49.
37. Navarro D, López K., Villalobos D., Flores L., Rodríguez R., González L., Martínez M. *Arch Venez Puer Pediat* 2004;67(4):181-186
38. Chehade M. IgE and non-IgE-mediated food allergy: treatment in 2007. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2007;7:264–268.
39. Beyer K, Wahn U. Oral immunotherapy for food allergy in children. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2008;8:553–556.
40. Nieto A. Nuevas perspectivas en el tratamiento de la alergia a alimentos inmunoterapia específica con los alimentos y otras alternativas *Alergol Inmunol Clin* 2001;16 (2):158-168.
41. Fiocchi A., Martelli A. Dietary Management of Food Allergy. *Pediatr Ann*. 2006; 35: 755 – 763.
42. Savilahtia E, Kuitunenb M, Vaaralac O. Pre and probiotics in the prevention and treatment of food allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2008;8:243–248.
43. Kokkonen, J, Tikkanen S, Savilahti E. Residual Intestinal Disease After Milk Allergy in Infancy. *JPGN* 2001;32(2):156-161.
44. Stern M. *Allergie Enteropathy/Food Allergy*, pag: 746-760. En: Walker A/ Durie P. *Pediatric Gastrointestinal Disease*. Third edition. Ontario. Deckerling 2000; 746-760.
45. Keil T. Epidemiology of food allergy: what's new? A critical appraisal of recent population-based studies. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2007; 7:259–263.



La academia americana y la europea de alergia e inmunología definen la alergia alimentos a la reacción inmunológica, como resultado de la ingestión de un alimento o aditivo para reacciones mediadas por Inmunoglobulina E (Ig E) u otros mecanismos inmunes (2)




Conceptos

## Alergia a alimentos

Es una reacción inmunológica, como resultado de la ingestión de un alimento o aditivo (1), para reacciones mediadas por Inmunoglobulina E (Ig E) u otros mecanismos inmunes (2)

(1) Academia Americana de Alergia e Inmunología  
(2) Academia Europea de Alergia e Inmunología Clínica

La academia europea de alergia e inmunología refiere que la atopia es la tendencia personal o familiar a producir anticuerpos IgE específicos en respuesta a dosis bajas de alergen, normalmente proteínas (sensibilización), y se expresa sintomáticamente (alergia)




Conceptos

## Atopia

Es la tendencia personal o familiar a producir anticuerpos IgE específicos en respuesta a dosis bajas de alergen, normalmente proteínas (sensibilización), y se expresa sintomáticamente (alergia)

EAACI, Position paper, Allergy 2001;56:813

Marcha atópica, es el patrón cronológico de aparición de las enfermedades atópicas mediadas por Ig E, primero dermatitis atópica y luego rinitis y asma en edades posteriores. Además, existe un orden de sensibilización a alergen, primero a alimentos, con o sin sintomatología, y segundo a aeroalérgenos




Conceptos

## Marcha alérgica

- Patrón cronológico de aparición de las enfermedades atópicas mediadas por Ig E, primero dermatitis atópica y luego rinitis y asma en edades posteriores.
- Existe un orden de sensibilización a alergen, primero a alimentos, con o sin sintomatología, y segundo a aeroalérgenos

Pediatr Allergy Immunol 1994;5(Suppl 6) 13-18

El tubo digestivo es una de las barreras de defensa del organismo como puerta de entrada a múltiples antígenos alimentarios, bacterias, virus y parásitos. A la exposición de un antígeno en la mucosa intestinal, se activan tres funciones principales del sistema inmune intestinal, la exclusión inmunitaria que actúa a través de una función de exclusión con mecanismo de barrera inespecífica y específica. Otra función es la de eliminación inmune con el uso de anticuerpos, complementos y neutrófilos, macrófagos y mastocitos y la más importante, la regulación inmune o tolerancia oral

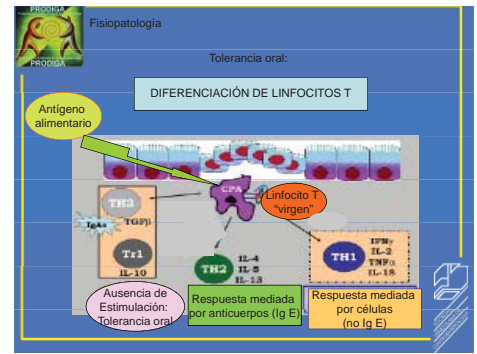


Fisiopatología

## Función sistema inmune intestinal

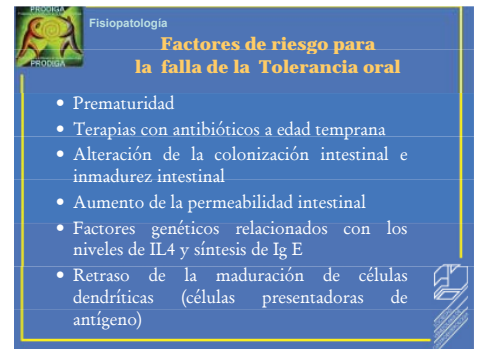
<p><b>1.- Exclusión:</b></p> <p>a) Barrera inespecífica:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Proteólisis</li> <li>• Motilidad- secreción</li> <li>• Mucus intestinal</li> <li>• Lisosimas</li> </ul> <p>b) Barrera específica:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ig A e Ig M (secretoras)</li> </ul>	<p><b>2.- Eliminación inmune:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anticuerpos específicos.</li> <li>• Complemento</li> <li>• Neutrófilos, macrófagos, mastocitos</li> </ul>
<p><b>3.- Regulación inmune (Tolerancia Oral)</b></p>	

Esta función inmune de tolerancia oral es un proceso natural mediado por linfocitos T. Los antígenos procesados a nivel de la mucosa son captados por las células presentadoras de antígenos (CPA) y presentados a linfocitos T en estado "virgen" (Th0) o linfocitos cooperadores en reposo, y se activa la expansión que da lugar a linfocitos auxiliares de distinto fenotipo, que de acuerdo a las citocinas que producen se diferencian en: Th1, Th2 o T reguladoras (Th3, Tr1 o células CD4-CD25) bajo la influencia de factores genéticos y medioambientales.



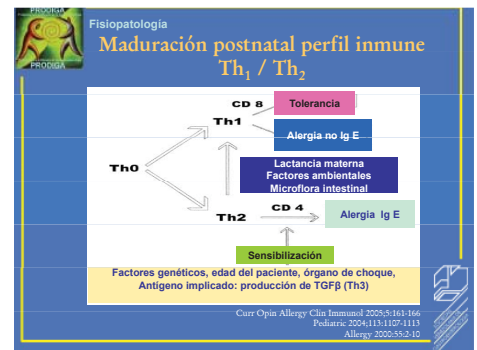
la tolerancia oral falla por causas como prematuridad, terapias con antibióticos, alteración de la colonización intestinal e inmadurez intestinal, aumento en la permeabilidad intestinal que produce el paso de estos antígenos alimentarios o macromoléculas produciendo una respuesta alérgica.

Existen otros factores que influyen en el desarrollo de esta tolerancia oral como el factor genético, el cual se ha relacionado con los niveles de IL4 y síntesis de IgE. Otra posibilidad que se ha estudiado para explicar la incapacidad de inducción de tolerancia en el periodo perinatal es el retraso de la maduración de las células dendríticas en la lámina propia de la mucosa intestinal para traducir las señales de tolerancia y activar los linfocitos T (13) o estimular su diferenciación como se ha propuesto más recientemente.

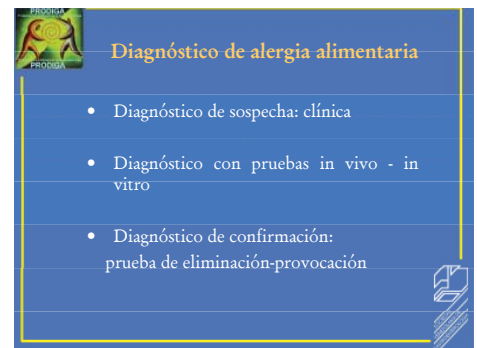


En el proceso de maduración inmune tendremos que los niños atópicos tendrán un perfil Th2 por aumento de linfocitos CD4 en presencia de factores genéticos, el órgano implicado, con tendencia al desarrollo de alergia Ig E.

El predominio del perfil Th1 tiene dos caminos, establecer la tolerancia bajo el predominio de linfocitos reguladores como CD8, o desarrollar alergia no Ig E. Puede haber una transformación del perfil Th2 al Th1 en presencia de lactancia materna, factores ambientales y maduración intestinal favoreciendo la inhibición de alergia.



El diagnóstico de alergia tiene varios niveles, con la clínica es de sospecha, con pruebas de laboratorio o pruebas cutáneas podemos tener certeza de un proceso alérgico pero se confirma con la prueba de eliminación provocación.





El dx clínico es de sospecha y la historia médica debe recabar información acerca de la historia familiar (Factores genéticos, riesgo de padecer alergia si un padre atópico: 30%; Ambos padres atópicos: 80%), e historia personal de atopia (niveles elevados de Ig E sérico), si existen factores predisponentes como prematuridad, si recibieron o no lactancia materna (ausencia de Ig A secretora de la leche), exposición temprana a proteínas extrañas (leche de vaca), o cambios frecuentes de fórmulas lácteas o soya. Así como, la relación temporal con el alimento y los síntomas.

Diagnóstico de sospecha

### Historia clínica

- Información acerca de la historia familiar y/o personal de atopia
- Factores predisponentes como prematuridad, antibióticos.
- Lactancia materna (ausencia de Ig A secretora de la leche),
- Exposición temprana a proteínas extrañas (leche de vaca) o cambios frecuentes de fórmulas lácteas o soya.
- Relación temporal con el alimento y los síntomas.

Se muestra el alimento, con la proteína causante de la alergia y su correspondiente alergeno identificado

Diagnóstico de sospecha

### Antígeno alimentarios

Alimento	Proteína	Alergeno
Leche de vaca	$\beta$ lactoglobulinas	Bos d5
	caseína	Bos d8
	seroalbúmina	Bos d6
	$\alpha$ lactoalbumina	Bos d5
Huevo	ovomucina	Gal d1
	Ovoalbúmina	Gal d2
	ovotransferrina	Gal d3
Soya	2s globulina conglucina glicina	Gly mI
Pescado	Parvalbúmina	Gad cI
maní	Vialina	Ara hI
	Congulina	Ara hII
Cereales	gluteínas	$\alpha$ amilasa inhibidor

Los antígenos alimentarios frecuentes según la edad son la leche, el huevo, el pescado, seguidos por las legumbres y los frutos secos, varía con la edad. En países como estados Unidos es muy frecuente la alergia ala maní, y en Italia el trigo. En la edad adulta este perfil va cambiando y raramente se mantiene la alergia a la leche o al huevo, presentándose con mayor importancia los frutos secos, los mariscos y las frutas.

Diagnóstico de sospecha

### Antígeno alimentarios según la edad

Lactantes	Niños	Adultos
Leche de vaca	Leche de vaca	Maní
Huevo	Huevo	Pescado
Cereales	Maní	Mariscos
	Soya	Legumbres
	Trigo	Frutas
	Pescado	
	Mariscos	



Se ha asociado a su vez las manifestaciones clínicas con algunos alimentos, tenemos que los síntomas gastrointestinales son frecuentes con la leche de vaca, huevo, soya y pescado. Los síntomas dermatológicos con leche de vaca, cítricos, tomate, fresas, frutos secos, huevo y los respiratorios con leche de vaca, huevo, pescado, colorante y aditivo. Siendo la leche de vaca un alimento común como causante de síntomas

Diagnóstico de sospecha

### Antígeno alimentario y síntomas

- **Síntomas gastrointestinales:** leche de vaca, huevo, soya y pescado.
- **Síntomas dermatológicos:** leche de vaca, cítricos, tomate, fresas, frutos secos, huevo.
- **Síntomas respiratorios:** Leche de vaca, huevo, pescado, colorantes y aditivos

Las manifestaciones clínicas son variadas. Según cada sistema, alguno de los síntomas no son patognómicos, sin embargo la recurrencia y la poca respuesta al tratamiento orientan hacia el descarte de alergia alimentaria.

Diagnóstico

### Clinica del niño con alergia

CUTANEAAS	Urticaria-angiodema, eczema atópica, eczema por contacto, prurito
GASTRO-INTestinal	Vómito, diarrea con o sin sangre, distensión abdominal, dislalia, dolor abdominal, reflujo, cólico, estreñimiento
RESPIRATORIAS	Rinitis, broncoespasmo, estridor laríngeo, otitis media
NEUROLOGICAS	Migraña, hiperractividad, trastornos del sueño
GENITO-URINARIAS	Enuresis, Sx Nefrótico, Proteinuria Ortostática.

En esta lámina se muestra según el mecanismo fisiopatológico, la sintomatología es agrupada en varias entidades o síndromes clínicos en el tracto gastrointestinal a saber: mediados por Ig E, la hipersensibilidad gastrointestinal, un subgrupo de gastroenteritis eosinófilica, reflujo gastroesofágico y cólico infantil. Las no mediadas por IgE están las enteropatías, la proctocolitis, hemorragia digestiva entre otros.

Diagnóstico

### Enfermedades alérgicas en el Tracto gastrointestinal

**Mediada por Ig E**

- Hipersensibilidad gastrointestinal
- Gastroenteritis eosinófilica (mixto, subgrupo)
- Reflujo gastroesofágico (subgrupo)
- Cólico infantil

## NOTAS:

---



---



---

Diagnóstico

### Enfermedades alérgicas en el Tracto gastrointestinal

**No mediada por Ig E**

- Enterocolitis inducida por alimentos
- Proctocolitis alérgica
- Enteropatía inducida por proteínas alimentarias
- Gastroenteritis eosinófilica (mixto)
- Reflujo Gastroesofágico (subgrupo)
- Hemorragia digestiva oculta y anemia

Continuando con la clínica y el mecanismo fisiopatológico se describe según el órgano, a nivel respiratorio mediado por Ig E: rinoconjuntivitis, sibilancias; en piel la urticaria y el angioedema; en orofaringe: el edema de glotis y la alergia oral. Entre los no mediados por Ig E está el Síndrome de Heiner, y como proceso mixto el asma, la dermatitis atópica y la anafilaxis.

Diagnóstico

### Enfermedades alérgicas, en otros órganos a distancia

Mediada por Ig E	Respiratorio: rinoconjuntivitis aguda y sibilancias Piel: urticaria y angioedema Orofaringe: edema de glotis y alergia oral
No mediada por Ig E	Pulmón: Hemosiderosis Pulmonar (S. Heiner)
Mixta	Pulmón: asma Piel: dermatitis atópica Sistémica: anafilaxis

Al orientarnos por la clínica y con los resultados de pruebas realizadas podemos encontrar que los niños con alergia mediada por Ig E, presentan elevación de Ig E sérica, se reportan Ig E específica positiva para alérgenos (leche, huevo, etc) bien sea realizados por RAST, CAP system o pruebas cutáneas. La determinación de Ig G pudiese orientar sobre el pronóstico de la alergia.

Diagnóstico

### Diagnóstico en alergia por Ig E

**In vitro:**

- Ig E sérica (total) ↑
- Ig E específica (+)
- RAST
- CAP system
- Ig G y subclases

**In vivo:**

- Pruebas cutáneas (prick test)



Prick test

En las alergia no mediadas por Ig E (mediada por células) la Ig E es normal, se presenta eosinofilia periférica, la Ig E específica es positiva, en los casos de enterocolitis y proctocolitis alérgica es frecuente la presencia de sangre en heces y el leucograma puede identificar predominio de eosinófilos. La endoscopia es fundamental en los pacientes con síntomas gastrointestinales de diarrea crónica, falo de peso, sangre en heces o rectorragia. La imagen muestra la presencia de nódulos dispersos en la mucosa lo que corresponde histológicamente a la hiperplasia nodular linfoide muy característico de los pacientes con alergia en intestino delgado y colon. En la biopsia se observa predominio de eosinófilos en la lámina propia y puede determinarse el tipo de linfocitos involucrados en la inflamación por inmunohistoquímica, donde el predominio de CD8 sugiere proceso alérgico.

Diagnóstico

### Diagnóstico patogénico

No mediadas por Ig E

**In vitro:**

- Ig E normal
- Eosinofilia periférica
- Ig E específico (+)
- (RAST, CAP, APT test, Prick test)
- Ig G subclases
- Heces: sangre oculta-eosinófilos

**In vivo:**

- Endoscopia digestiva superior/inferior
- Biopsia (eosinófilos y linfocitos CD4/CD8)



Duodeno normal  
Hiperplasia nodular linfoide en íleon  
Eosinofilia colitis  
Enteroscopia

El criterio para el diagnóstico definitivo de la alergia alimentaria se basa en la observación clínica de los cambios que se producen al suprimir y reintroducir el alimento alérgico, lo cual se denomina prueba de eliminación-provocación. Puede hacerse de tres maneras: oral abierta, simple ciego y doble ciego controlado, la cual es la considerada como la prueba de oro.

Diagnóstico

### Diagnóstico de confirmación

#### Alergia alimentaria

Prueba de eliminación-provocación:

- 1.-Prueba de provocación oral abierta
- 2.-Prueba simple ciego
- 3.-Prueba doble ciego controlado con placebo: **prueba de oro**

Este algoritmo sirve de guía para la selección de la prueba de eliminación-provocación a utilizar según la edad del niño, la cual ha sido sugerida por algunos autores. En menores de 3 años, la prueba abierta porque las reacciones clínicas son fácilmente identificable. En niños mayores donde se puede hacer la observación en forma objetiva se recomienda la simple ciego. Si existe riesgo de subjetividad tanto por el niño, su madre o el médico se recomienda la doble ciego con placebo controlado. Estas últimas deben hacerse en el hospital, ya que si hay riesgo o peligro para la vida no debe hacerse ninguna prueba, estableciéndose contraindicaciones anafilaxia grave y/o compromiso respiratorio superior, ni en enterocolitis.

Diagnóstico

### Selección de la prueba según la edad

```

    graph TD
      Edad --> E1[< 3 años]
      Edad --> E2[> 3 años]
      E1 --> Abierta[Abierta]
      E2 --> Sintomas[Sintomas]
      Sintomas --> Oobj[Observación objetiva]
      Sintomas --> Osub[Observación subjetiva]
      Sintomas --> Peligro[Peligro para la vida]
      Oobj --> Simple[Simple ciego]
      Osub --> Doble[Doble ciego]
      Peligro --> Ninguna[Ninguna]
  
```

En el nivel de atención primaria o en pediatría, se recomienda la exclusión del alimento sospechoso  
 Se debe indicar tratamiento sintomático en clínica aguda  
 Un diario de alimentos y anotar síntomas permite identificar el alérgeno  
 La consulta con el especialista es importante para confirmar diagnóstico, hacer diagnóstico diferencial y tratamiento definitivo

**Tratamiento: conducta a seguir**

- Recomendar la exclusión de la dieta del alimento sospechoso
- Indicar el tratamiento sintomático en cuadro agudo
- Diario de alimento.
- Ante una nueva reacción por ingestión accidental: consultar con el especialista (Alergólogo, Inmunólogo, Gastroenterólogo, Nutrólogo) para confirmar el diagnóstico.

La dieta es el único tratamiento efectivo y probado para superar la alergia. La dieta de eliminación puede indicarse de tres maneras: eliminación de uno o varios alérgenos en aquellos pacientes donde se realizó la prueba de Ig E específica. Si se sospecha y no hay posibilidades de realizar pruebas se indica una dieta oligoalérgena. En los lactantes sin alimentación complementaria se indican dietas elementales.

**Tratamiento Dietas**

- Dieta es el único tratamiento para superar la alergia y tolerar los alimentos.
- Dietas de eliminación:
  1. Eliminación de uno o varios alérgenos en pacientes con Ig E específica positiva
  2. Dieta oligoalérgena: eliminación de los antígenos más comunes
  3. Dieta elemental: fórmulas hipoalérgenas y de aminoácidos

Al recomendar la dieta es importante tener presente el riesgo de reacciones cruzadas  
 En el momento de iniciar una dieta y sustitutos a utilizar, e informar al paciente  
 En el caso de leche de vaca no debemos recomendar sustituir con otros leches de origen animal por el alto porcentaje de respuesta cruzada

**Tratamiento Riesgo de reacciones cruzadas**

Si es alérgico a	Puede reaccionar con	Riesgo
Una legumbre	Otra legumbre	3%
La nuez	Almendras y avellanas	37%
Un pescado	Otro pescado	50%
Un marisco	Otro marisco	75%
Un grano (ej. trigo)	Otro grano (ej. centeno, cebada)	20%
Leche de vaca	Carnes de vaca	10%
Leche de vaca	Leche de cabra	97%
Leche de vaca	Leche de caballo	4%
Pólenes	Frutas (ej. manzana, pera, melón)	35%
Melón	Banana y sandía	92%
Latex	Kiwi y banana	35%
Banana y kiwi	Latex	11%

Tomado de Scott H. Sicherer, MD New York, NY. Clinical implications of cross-reactive food allergens JACI, 2001 ...

Es muy importante para lograr el cumplimiento de la dieta que el paciente sea atendido por un equipo multidisciplinario. Además del entrenamiento de la familia sobre la lectura de las etiquetas, se debe conocer también cuáles son los sinónimos del antígeno alimentario y que usualmente no hay cumplimiento del código de etiquetas, así como la existencia de derivados o compuestos ocultos en algunos alimentos.

**Tratamiento Recomendaciones para iniciar la dieta**



- Entrenamiento familiar sobre la lectura de las etiquetas
- Conocimiento sobre sinónimos del antígeno alimentario
- Conocimiento sobre el no cumplimiento del código de etiquetas
- Compuestos ocultos en los alimentos que no son declarados

La participación del equipo multidisciplinario contribuye en la orientación nutricional del familiar del niño. El conocimiento de practicas en las empresas y errores frecuentes en la selección del alimento pueden desencadenar la aparición de síntomas, considerándose este aspecto una prueba de eliminación provocación accidental y a destiempo. Riesgo de continuar la sensibilización a bajas dosis.

Tratamiento

### Recomendaciones para iniciar la dieta

- Alimentos industrializados se les agrega caseína y suero láctico
- Leche descremada se interpreta por error como hipalérgena
- La margarina contiene leche descremada o suero de leche
- El pan puede contener además de trigo o soya, proteínas de suero de leche
- Alimentos envasados como salchichas, friambres, carnes pueden tener leche y preservativos no identificados en las etiquetas


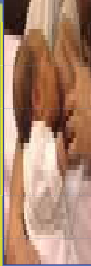

En el tratamiento dietético de los lactantes la principal opción es la lactancia materna con dieta de exclusión para la madre. sino es posible la lactancia, se recomienda uso de fórmulas hidrolizadas o de aminoácidos, en aquellos lactantes que no responde a hidrolizados extensos. La AAP considera que las fórmulas de soya no constituyen la opción ideal para estos niños pero resulta más económica y no se recomienda en niños con proctocolitis o enteropatías alérgicas por riesgo de sensibilización a soya.

Tratamiento

### Opciones en la dieta

Lactantes:

- Lactancia materna (dieta de exclusión materna)
- Fórmulas de soya
- Hidrolizados de proteínas
- Fórmulas de aminoácidos

En prescolares y escolares se benefician con la dieta oligoalérgena, se debe evitar todos los derivados de alimento en cuestión como es el caso de leche de vaca y sustituir por fórmulas de soya ó fórmulas tipo poliméricas (aislado de soya). Vigilar la dieta es importante para evitar riesgo de deficiencias, por lo que se debe indicar suplementos, en especial de calcio y complejo B con ácido fólico.




Tratamiento

### Opciones en la dieta

Prescolares y escolares:

- o Eliminación de uno o varios alérgenos en pacientes con IgE específica positiva
- o Dieta oligoalérgena: eliminación de los antígenos más comunes
- o Fórmulas de soya y fórmulas tipo poliméricas (aislado de soya)

Riesgo: deficiencias

Nuevas terapias son empleadas, y otras están actualmente siendo investigadas, con la finalidad de mejorar el tratamiento de los pacientes con alergia alimentaria.

El uso de inmunoterapia por parte del especialista ha demostrado seguridad con buenos resultados en alergia mediadas por Ig E.

La modulación intestinal con el uso de probióticos, como el LGG (lactobacilo variedad rhamosus) ha mostrado resultados en la prevención y tratamiento de alergia en especial en niños con dermatitis atópica

El monteluska ha demostrado su efectiva en el control de asma pero no hay estudios que avalen su uso en alergia alimentaria y la anti Ig E, disponible ha sido utilizada en asma y se esperan los resultados para las alergia severas o tipo anafilaxis.

Tratamiento

### Otros terapias

- Immunoterapia
- Probióticos
- Anti-inmunoglobulina E
- Anti-leucotrienos

