

# Alergia Alimentaria

**Dra. M<sup>a</sup> Teresa Audicana Berasategui**  
**Médico adjunto del Servicio de Alergología e Inmunología**  
**Hospital Santiago Apóstol. Vitoria-Gasteiz**

## 1. Introducción

### Reseña histórica

Las reacciones adversas que se producen en relación con alimentos ingeridos se conocen desde la antigüedad. Así, Hipócrates de Cos (460 - 437 a. de C.) relató los primeros problemas gastrointestinales y habones inducidos por la ingestión de leche en el "*Corpus Hipocraticum*". Estas observaciones llevaron a escribir a Lucrecio, en "*De Rerum Natura*" que -"lo que es alimento para algunos, es veneno para otros"-.

En 1921, dos médicos austríacos, Prausnitz y Küstner publicaron los resultados de la transferencia pasiva local, inyectando el suero de Küstner (alérgico a pescado) en la piel de Prausnitz que no era alérgico. Tras inyectar localmente por vía intradérmica, el extracto de pescado sobre los puntos de transferencia, se obtuvo a los 15 minutos una prueba positiva. Este experimento proporcionó las primeras bases de la anafilaxia que precisamente fue inducida con alimentos. Desde entonces, el test de transferencia cutánea pasiva ó test de Prausnitz y Küstner (PK), se empleó de forma rutinaria, denominando a la sustancia sérica responsable de la reacción "reagina". Esta "reagina" no se identificó como anticuerpo de tipo IgE hasta 1967, de forma simultánea, por un lado en Suecia por Bennich y Johansson y por otro, en EE.UU. por el matrimonio Ishizaka.

## 2. Definición

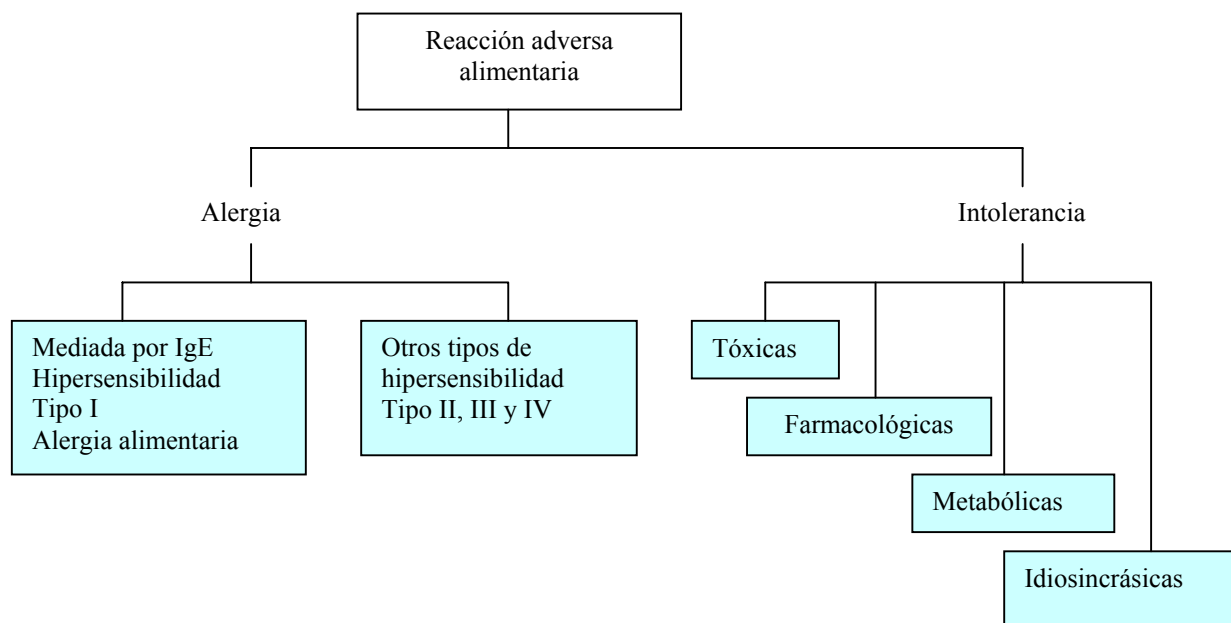
Reacción adversa a alimentos es un término genérico que indica una relación causa-efecto entre la ingestión de un alimento y una respuesta anormal. Si esta reacción es reproducible puede deberse a fenómenos tóxicos, farmacológicos, trastornos metabólicos o a una respuesta inmune específica.

Alergia a alimentos es un término que se emplea para describir una reacción adversa condicionada por una respuesta inmune -tipo IgE ó mediada por células- frente a antígenos alimentarios.

Sensibilización a alimentos indica una respuesta IgE demostrable frente a un alimento que no corresponde necesariamente a manifestaciones clínicas de alergia.

## 3. Clasificación de reacciones adversas a alimentos

**3.1. Clasificación etiológica.** Es la propuesta por el Subcomité de Reacciones Adversas a Alimentos de la Academia Europea de Alergología e Inmunología Clínica en 1995 y revisada en 2001, que se basa en los mecanismos patogénicos<sup>1,2</sup>. Las reacciones adversas a alimentos se definen como cualquier respuesta clínicamente anormal que se pueda atribuir a la ingestión, contacto o inhalación de un alimento o de sus derivados o de un aditivo contenido en el mismo.



### 3.1. Alergia o patogenia inmunológica comprobada

Se define como alergia a una reacción de hipersensibilidad iniciada por mecanismos inmunológicos. La alergia puede ser mediada por anticuerpos o células. En la mayoría de los casos, el anticuerpo responsable característico de una reacción alérgica pertenece al isotipo IgE, pudiendo decirse que estos pacientes padecen una alergia mediada por IgE.

#### 3.1.1.- Mediada por IgE o alergia alimentaria en sentido estricto

La alergia alimentaria se manifiesta en más del 70% de los casos con urticaria/angioedema, siendo en un 52% de los casos su única manifestación. Sin embargo, también se han descrito cuadros graves, incluso fatales, por ingestión de alimentos<sup>3,4</sup>. Aproximadamente, un 7% de los cuadros de alergia alimentaria se presentan como shock anafiláctico y los alimentos causantes de los mismos, dependen de las costumbres dietéticas de cada país o incluso cada región. Otras manifestaciones de alergia alimentaria pueden ser digestivos, respiratorios, urticaria de contacto, anafilaxia por ejercicio dependiente de alimentos y dermatitis atópica agravada por alimentos. Como cuadros menos frecuentes podemos considerar entre otras los siguientes: gastroenteritis eosinofílica, pancreatitis, aftosis recidivante, hiperplasia linfonodular y síndrome nefrótico.

#### 3.1.2. No IgE mediada

En general, son muy poco frecuentes, exceptuando la dermatitis atópica en niños menores dos años, inducida por alimentos.

##### Hipersensibilidad tipo II

- Anemia
- Leucopenia
- Trombocitopenia

##### Hipersensibilidad tipo III

- Fiebre
- Linfadenopatías
- Rash cutáneo
- Angeítis
- Proteinuria

## **Hipersensibilidad tipo IV**

- Dermatitis atópica

### **3.2. Patogenia no inmunológica o intolerancia**

#### **3.2.1. Tóxicas**

Las toxinas pueden proceder de alimentos o contaminantes.

EJEMPLOS ALIMENTOS: especies tóxicas de setas (*Amanita faloides*)

EJEMPLOS CONTAMINANTES: Aflatoxina de los cacahuetes, marea roja de los mejillones, toxina botulínica de conservas vegetales.

#### **3.2.2. Farmacológicas**

Productos químicos naturales o añadidos, producen un efecto farmacológico conocido.

- Café, té y bebidas de cola tienen efectos sobre el SNC.
- Los pescados azules mal refrigerados pueden ser fuente de escombrotóxina. Determinadas bacterias presentes en el ambiente marino, tras la muerte del pez y el consiguiente fallo del su sistema inmunológico, proliferan produciendo histidina decarboxilasa durante su crecimiento que reacciona con la histidina presente de forma natural en pescados azules, fundamentalmente túnidos.

#### **3.2.3. Metabólicas**

Se produce la reacción por su acción en el metabolismo del huésped, de modo que el mismo alimento no produce los mismos síntomas en cualquier paciente. Un ejemplo es la anemia fábica en pacientes sensibles.

#### **3.2.4. Idiosincrasia**

Respuesta cualitativa y cuantitativamente anormal a un alimento o aditivo no relacionada con sus acciones fisiológicas y que recuerda la hipersensibilidad. Ejemplos claros son las reacciones a metabisulfito en asmáticos y pacientes con rinitis. Muchas veces, en el pasado, se ha abusado del término “alergia alimentaria” y se ha aplicado a todo tipo de síntomas observados en relación con la ingestión de alimentos.

Por lo tanto, cuando no se puede demostrar un mecanismo inmunológico, hablaríamos simplemente de intolerancia alimentaria.

### **3.2. Clasificación clínica**

**3.2.1. Inmediatas:** intervalo menor de 1 ó 2 horas, típicamente IgE mediadas.

#### **3.2.2. Tardías:**

Gastroenteritis eosinofílica,

Celiaquía,

Síndrome de enteropatía por alimentos:

    Síndrome de enterocolitis

    Proctitis eosinofílica benigna

    Síndrome de malabsorción ó enteropatías

## **4. Epidemiología**

### **Prevalencia de alergia alimentaria**

Alrededor del 20% de la población general padece, en algún momento de su vida, una reacción adversa por alimentos. Sin embargo, la alergia propiamente dicha, se calcula que afecta a un porcentaje más bajo de la población general<sup>5,6</sup>. Aunque la alergia a alimentos puede debutar y afectar a individuos de cualquier edad, es más frecuente que comience durante los primeros años de vida. En Europa se estima que la prevalencia de alergia a alimentos en niños ronda entre el 6 y el 8% y en adultos en un 2%. Entre los pacientes atópicos estos porcentajes pueden aumentar a más del 10%<sup>1</sup>. Aproximadamente el 30% de los niños con dermatitis atópica moderada-grave tienen alergia a alimentos y el 6% de los niños que consultan por asma<sup>3</sup>.

Las reacciones graves y fatales pueden tener lugar a cualquier edad, incluso con la primera exposición a un alimento, pero en general se dan más en adolescentes y adultos jóvenes asmáticos y con alergia alimentaria conocida a frutos secos o mariscos <sup>7</sup>.

Entre los factores de riesgo de desarrollar alergia alimentaria se encuentran los genéticos y ambientales. Dentro de estos últimos podríamos englobar desde los factores dependientes de influencias dietéticas geográficas hasta los del estímulo inmunológico y posiblemente los cambios en la producción de los alimentos (cultivo intensivo) entre otros.

### **IgE específica en la infancia**

La presencia de IgE específica frente a huevo constituye en la actualidad el marcador más precoz de atopia <sup>8</sup>. Una IgE positiva a huevo en la infancia aumenta el riesgo de atopia y empeora su pronóstico habiéndose constatado un incremento en:

- . La incidencia del nº de prick positivos a alimentos
- . La incidencia de rinitis alérgica
- . Niveles elevados de IgE total

El hecho de obtener una IgE positiva a proteínas de huevo a los 9 meses, predice con un 32% de sensibilidad y un 96% de especificidad la atopia a los 18 meses. Dicho de otro modo, un nivel positivo de IgE específica a huevo en los 2 primeros años de vida predice que 2/3 de estos pacientes van a desarrollar IgE a inhalantes en los próximos años (aproximadamente el 50% antes de los 4 años) con síntomas de rinitis, dermatitis atópica y asma <sup>9</sup>. Esto es lo que se ha denominado "marcha atópica".

Otros autores han demostrado que la combinación de una historia familiar positiva (al menos un familiar de primer grado) con IgE específica a clara de huevo mayor de 2 KU/l constituye un marcador de futura sensibilización a alérgenos inhalantes con una alta especificidad (99%) y valor predictivo positivo (78 %) <sup>10</sup> y si la sensibilización es persistente (mas de un año) existe un riesgo elevado de desarrollo de asma (67%) y rinitis (50%) a los 5 años de edad <sup>11</sup>.

### **¿Qué factores influyen en la atopia?**

Factores genéticos, inmunológicos y ambientales. Por el momento, únicamente podemos actuar disminuyendo los alérgenos y coadyuvantes que actúan en los niños con riesgo de atopia. El periodo perinatal parece ser el más crítico en este tipo de actuación en aquellos niños susceptibles de padecer enfermedades alérgicas o niños denominados "atopic prone". A continuación –en la tabla I- se enumeran una serie de factores que se han considerado ó se consideran madores de atopia.

TABLA 1

Factores de riesgo y marcadores de desarrollo de atopia

Genéticos e inmunológicos

Hª de atopia familiar de primer grado

IgE total elevada en cordón, RN y/o infancia

Marcador λMS.51 en cromosoma 11q

Receptor de baja afinidad para IgE elevado en cordón ( Fcε RII)

IgE específica detectada en prick ó en suero

Población linfocitaria T CD8+ disminuída en cordón o en la infancia

Niveles bajos de IFγ e interleukina4

Eosinofiliay/o basofilia nasal y sanguínea en la infancia

Aumento de actividad de fosofodiesterasa monocitaria

Trombocitopenia de cordón

Niveles aumentados de acido linoleico en cordón

Niveles bajos de ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga en leche materna  
Género masculino  
Estimulación ambiental específica  
Lactancia materna corta e introducción precoz de sólidos  
Exposición a alérgenos en gran magnitud  
Exposición precoz a antígenos ( alimentos, ácaros, pólenes, mascotas, humedad, aves...)  
Estimulación ambiental no específica  
Exposición pasiva al tabaco pre y postparto  
Exposición intrauterina a drogas  
Ciertas infecciones ( VRS, VEB y B pertusis)  
Contaminantes  
Hábitats húmedos y poco ventilados  
Factores protectores  
La mayoría de infecciones bacterianas y víricas  
Microflora intestinal rica  
Familia numerosa ( especialmente hermanos mayores)  
Convivencia cercana con numerosas personas ( crowded living)

### **Riesgos prenatales de atopía**

Ya en 1933 se demostró mediante PK que los niños recién nacidos (RN) eran capaces de generar una respuesta cutánea. Esta respuesta requería más dosis de Acs IgE y de antígenos y se consideró de un modo gráfico más perezosa de lo habitual. Posteriormente se describió lo mismo en prematuros. Las pruebas cutáneas en prick con alimentos suelen ser positivas en el primer año de vida en niños atópicos. La IgE específica frente a alimentos precede generalmente a la detectada frente a neuroalérgenos. Esta última es muy ocasional antes de los 2 años de edad.

### **Sensibilización intraútero**

La IgE materna no atraviesa la barrera placentaria, pero el feto es capaz de producir IgE (detectable en tejido hepático y fluido amniótico). Generalmente el hallazgo de IgE total en cordón es un marcador de atopía, lo mismo que la IgE específica frente a leche de vaca y proteínas de huevo. También se ha detectado IgE específica en el RN frente a otros alérgenos como penicilina, helmintos, leche de vaca y polen de gramíneas<sup>12</sup>. Estos datos demuestran que el feto no está totalmente aislado frente a los alérgenos en su estancia en el útero.

Los Acs IgG están presentes e incluso sus niveles aumentados en el suero del cordón, siendo los responsables de transferir la inmunidad humoral al feto. Estos datos sugieren que la atopía no está exclusivamente regida por factores genéticos sino que el entorno inmunológico de la madre también influye. Este hecho explicaría que el entorno inmunológico de la madre determine la herencia de la condición alérgica con más intensidad que la carga genética paterna. Sin embargo, en contraposición existen otros estudios que arrojan el mismo porcentaje de madres y padres que transmiten la atopía a sus hijos<sup>12</sup>.

### **Riesgos del entorno postnatal**

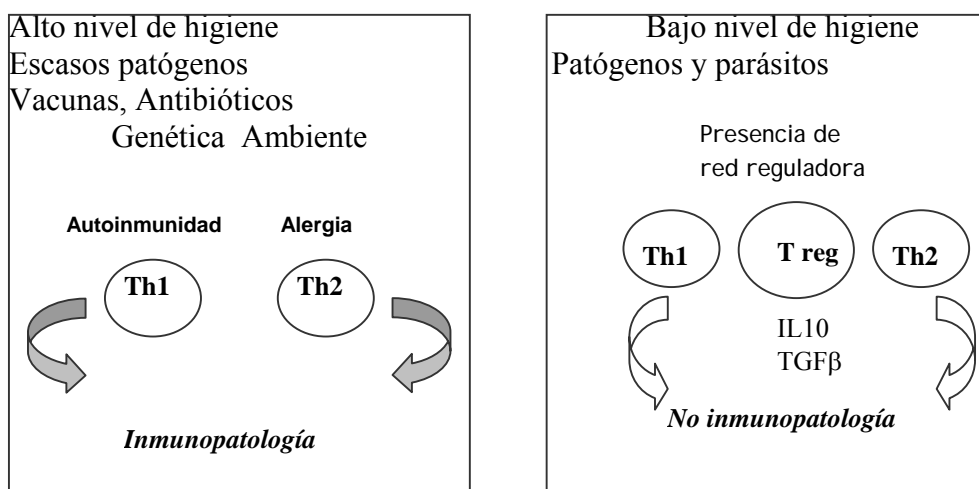
#### **Agentes microbianos**

Es un tema en controversia aunque existe consenso en que la mayoría de las infecciones protegen de la alergia – en la medida que estimulan a la población de células T reguladoras- salvo el Virus Respiratorio Sincitial (VRS), Virus de Ebstein Barr (VEB) y *Bordetella pertusis*. *B. pertusis* es un conocido coadyuvante para la producción de IgE y el VEB es estimulador de células B en la producción de IgE .

La microflora intestinal es la mayor fuente de estimulación microbiana. Su reducción paulatina en países desarrollados se ha relacionado con enfermedades alérgicas en niños y adolescentes jóvenes<sup>12</sup>. En el sentido contrario, el uso de probióticos también se ha relacionado con un efecto protector frente a la atopia<sup>13</sup>.

### Teoría de la higiene

Recientemente, también Yazdanbakhsh y colaboradores<sup>14</sup>, proponen una teoría unitaria denominada de “red anti-inflamatoria”, que involucra tanto a virus como a bacterias y hongos.



La inducción de esta red reguladora o anti-inflamatoria, que resulta protectora frente a enfermedades alérgicas y autoinmunes, está determinada por la estimulación de una población de linfocitos T reguladores productores de IL10 y TGFβ<sup>14</sup>.

## 4. Patogénesis de reacciones adversas a alimentos

### 4.1 La barrera intestinal

El sistema inmune, en condiciones normales, debe permitir por una parte la tolerancia de los alimentos procesados adecuadamente para mantener la integridad de las células del organismo y por otra, debe ser capaz de reaccionar frente a agentes patógenos.

Existe una primera barrera pasiva o física al paso de antígenos que es la propia estructura epitelial con sus uniones intercelulares y el sistema mucociliar formado por el glicocalix (glicoproteínas ancladas en las membranas celulares), la mucina, el ácido gástrico, las enzimas digestivas y el peristaltismo. La barrera inmunológica la constituyen la IgA e IgM secretoras.

En la Tabla II, se detallan los componentes, tanto fisiológicos como inmunológicos, de la barrera mucosa digestiva.

| Barreras fisiológicas  |  |
|--|--|
| Bloqueo del paso antigénico                                  | Rotura de antígenos ingeridos                          |
| 1 Células epiteliales  | Amilasas salivares y masticación                       |
| 2 Glycocalix   | Ácido gástrico y pepsina                               |
| 3 Microvilli de la membrana intestinal                       | Enzimas pancreáticos                                   |
| 4 Uniones epiteliales intercelulares en enterocitos          | Enzimas intestinales                                   |
| 5 Peristaltismo intestinal                                   | Actividad lisozima de células intestinales epiteliales |
| Barreras inmunológicas                                       |  |
| Bloqueo del paso de antígenos ingeridos                      |  |
| Aclarado de antígenos atraviesen la barrera gastrointestinal |  |
| IgA secretora específica de antígeno intraluminal            |  |
| Sistema retículoendotelial                                   |  |
| IgA e IgG específicas de Ag a nivel sérico                   |  |

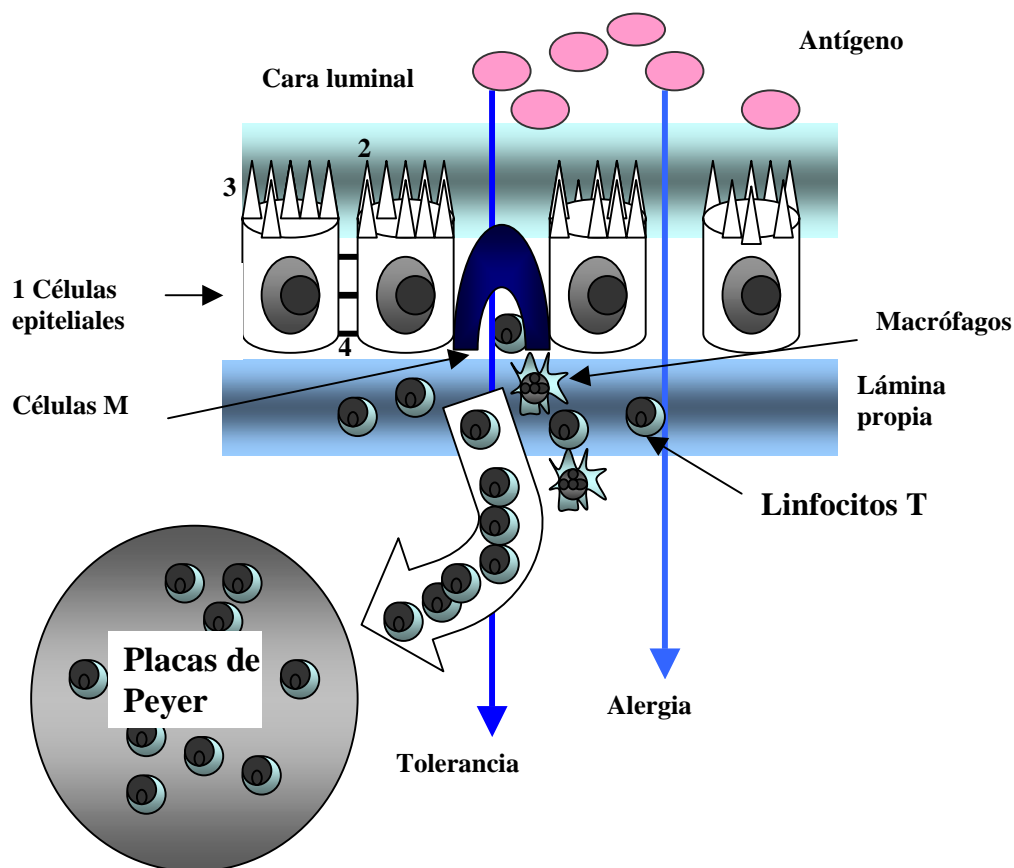
Tabla II. Barreras presentes en la mucosa digestiva.

Tras la entrada de los alimentos en el tracto gastrointestinal se producen 3 tipos de respuestas inmunes:

- 1- Tolerancia que es la respuesta normal.
- 2- Respuesta inmune local con producción de IgA.
- 3- Activación sistémica humoral y/o celular.

La barrera mucosa del tracto digestivo humano (Figura 1) consiste en una superficie de 400 metros cuadrados, cubierta por una fina capa de células de epitelio. Los linfocitos presentes en el tracto intestinal constituyen el 20% del total del organismo y se localizan en 3 compartimentos: folículos linfoides que forman las placas de Peyer, incluyendo el apéndice y nódulos solitarios, linfocitos intraepiteliales y linfocitos de la lámina propia. El proceso de transporte y presentación del antígeno a nivel digestivo no es del todo conocido en los humanos. Sabemos que existen unas células epiteliales denominadas células M (o células de Owens) con forma de U invertida y que no tienen borde en cepillo. Estas células M se encargan de transportar el contenido luminal a través del epitelio y tienen un bolsillo que contiene linfocitos y macrófagos que interactúan con las partículas transportadas.

Tras la exposición inicial al antígeno los linfocitos migran de las placas de Peyer a los tejidos mucosos (intestino, pulmón, mucosa nasal y tracto urogenital).



**Figura 1.** Representación esquemática de la barrera digestiva.

La exposición transmucosa con el antígeno da lugar a una respuesta IgE y riesgo de alergia. El recién nacido llega al mundo con un aparato digestivo inmaduro, que favorece el paso de antígenos en células mucosas intestinales. Se ha comprobado como

la acidez basal está reducida el primer mes de vida y además los neonatos presentan niveles bajos de IgA secretora <sup>12</sup>. En animales de experimentación se ha confirmado además que la permeabilidad intestinal es inversamente proporcional a la edad, de modo que a menos edad más permeabilidad. Sin embargo, incluso en una mucosa madura, hasta el 2% de los antígenos alimentarios se absorben y transportan de forma intacta .

La producción de IgE frente a los antígenos, depende de los niveles de IL-4 o IL-13 responsables del switch de fenotipo de linfocitos B a productores de IgE. Los linfocitos T de sangre periférica de pacientes atópicos producen grandes cantidades de IL4, mientras que los no atópicos producen interferón gamma (INF- $\gamma$ ). Las células presentadoras de antígeno producen IL-12, inducidas por el INF- $\gamma$ , lo que lleva a los linfocitos Th0 a diferenciarse hacia Th1, provocando activación de macrófagos e hipersensibilidad retardada. Estas mismas células presentadoras de antígeno en presencia de IL10 promueven el paso de Th0 a Th2 responsables de respuestas alérgicas.

A nivel digestivo, parece existir una tercera vía, de modo que la tolerancia oral podría ser el resultado de un contacto prolongado con los antígenos, que estimula células Th3 que inhiben la producción de citoquinas inflamatorias, promoviendo la producción de IgA.

#### **4.2. Factores implicados en sensibilización y alergia alimentaria**

Se han descrito una serie de factores que facilitan y/o alteran la sensibilización en alergia alimentaria. Entre los más habituales, se encuentran fundamentalmente la predisposición atópica y la sensibilización intrauterina a través de la leche materna.

Pero también hay factores que dependen de la propia mucosa digestiva como:

**a) Actividad enzimática.** El aumento de acidez en el estómago y la presencia de otros alimentos disminuye la absorción de antígenos; mientras que los antiácidos, la acloridria o el alcohol la aumentan <sup>12</sup>. Los antígenos de soja y cacahuete son sensibles a las enzimas digestivos pepsina y tripsina, disminuyendo hasta 10 a 100 veces su unión a IgE.

#### **b) Permeabilidad de las mucosas**

Puede verse aumentada por disminución de la secreción de moco + erosión (AINEs, alcohol, tabaco) o por disminución de la renovación celular (alcohol, metotrexate). <sup>12</sup>.

#### **c) Patologías previas que comprometan la integridad de la barrera mucosa gastrointestinal.**

Las enfermedades gastrointestinales, pueden ser favorecedoras o consecuencia de alergia alimentaria, existiendo controversia al respecto, fundamentalmente respecto a las inflamatorias crónicas (Enfermedad de Crohn y Colitis ulcerosa) <sup>15</sup>.

#### **d) Hay factores concomitantes que intervienen de modo que su presencia condiciona la producción de la reacción alérgica:**

**d.1. Ejercicio físico.** Ocurre cuando el paciente realiza ejercicio físico en las siguientes 2 a 4 horas de la ingestión de alimentos, y sin embargo sin ejercicio tolera los mismos alimentos. En general, el ejercicio aeróbico es el que suele inducir anafilaxia y los alimentos mas implicados son frutos secos, mariscos, harinas, leche, y frutas/vegetales. En relación con harinas -que son la mayoría de casos descritos- se han postulado varias teorías que explicarían una amplificación de la respuesta frente al antígeno por acción del ejercicio. Existen varias hipótesis al respecto: que induce degranulación mastocitaria o que aumenta de la absorción debido a que el ejercicio mantiene los alimentos en el duodeno y potenciaría la acción de la pepsina, que a su vez, puede aumentar la antigenicidad de algunos alimentos como harina de trigo <sup>16</sup>.

**d.2. Calor.** La mayoría de los antígenos pierden alergenicidad al ser calentados. El pescado calentado a más de 60°C pierde 1/3 de su actividad in vitro, para fijación de IgE. Sin embargo, en algunas ocasiones, el calor induce la formación de neoantígenos aumentando la rentabilidad del estudio in vivo e in vitro; esto se ha descrito con leguminosas y especias<sup>17</sup>.

**d.3.** Los únicos **factores inmunológicos** identificados en la evolución de la alergia alimentaria son: inmunodeficiencia transitoria e inmunodeficiencia prolongada.

**d.4.** Por último **otros factores** pudieran ser: hábitos nutricionales, toma de fármacos (Beta-bloqueantes, IECA, AAS) o varios alimentos de forma concomitante y/o exposición ocupacional<sup>5,18,19</sup>.

#### **4.3. Los alimentos como alergen**

Varias veces al día consumimos una gran variedad de alimentos y sin embargo, solo un pequeño número de ellos ocasiona la mayoría de las reacciones de hipersensibilidad. Suelen darse una serie de características que hacen que determinados alimentos se comporten como alergénicos y otros no. Algunas de estas características más comunes se enumeran a continuación:

- 1.- Ser glicoproteínas de bajo peso molecular (entre 10 y 70 kDa) con punto isoeléctrico ácido, lo que favorece el paso por la membrana de la mucosa intestinal.
- 2.- Poseer estabilidad frente al calor, pH ácido y enzimas proteolíticas. Por ejemplo, los alimentos clásicamente alergénicos (leche, huevo, cacahuete, soja y mostaza) conservan sus fracciones alergénicas tras 1 hora de digestión.
- 3.- Suponer una porción mínima del alimento.
- 4.- Tener alta potencia biológica.
- 5.- Ser secuenciales (los conformacionales perderían su estructura terciaria por las transformaciones sufridas con el cocinado y digestión enzimática).

Una característica de los alimentos como alergen es que cuanto más distantes están las proteínas en la escala filogenética son más alergénicas para el ser humano. Así, la dosis necesaria para detectar sensibilización, varía entre  $1 \times 10^{-9}$  g/pescado,  $250 \times 10^{-6}$  para ovoalbúmina y  $10 \times 10^{-6}$  para leche<sup>20</sup>. En los últimos años, sin embargo, se han descrito varios síndromes de alergia asociada entre especies distantes filogenéticamente, generalmente aeroalergen y alimentos, habiéndose demostrado reactividad cruzada entre ellas. Estos antígenos se han denominado “panalergen” y suelen ser proteínas conservadas por la evolución, debido a que desempeñan una función importante en las especies animales o vegetales correspondientes.

#### **4.4. Los alimentos y la edad.**

Los alimentos que con mayor frecuencia producen reacciones alérgicas están directamente relacionados con la edad de los pacientes y de sus hábitos nutricionales. En la infancia los alimentos más implicados en procesos de alergia dependen básicamente de la edad del niño, de modo que podemos trazar dos líneas divisorias entre los 2 y 5 años.

En España, por ejemplo, la leche, el huevo y el pescado son las principales causas de alergia alimentaria antes de los 2 años, mientras que los vegetales (frutas, frutos secos y legumbres entre otros) suelen predominar a partir de los 2 años<sup>21</sup>. Antes de los 2 años, el calendario de introducción de alimentos en la dieta condiciona los episodios de alergia alimentaria. Así en menores de 5 años la leche es la primera causa (44%) seguida del huevo (44%) y pescado (14%). Según la encuesta<sup>22</sup> Alergológica (1995), en España los alimentos más frecuentemente implicados en alergia alimentaria -en adultos- son sin embargo: frutas (30%), frutos secos (25%), pescado (12%), marisco

(12%) y huevo (5%). Otros alimentos inductores de alergia con menos frecuencia son: verduras, harinas y carne entre otros.

Se han constatado amplias variaciones geográficas en los alimentos como fuente de alergia, dependiendo de los hábitos nutricionales. Así por ejemplo en EEUU, el 60% de las reacciones de alergia alimentaria se relacionan con el cacahuete<sup>23</sup> mientras que en Escandinavia predominan las reacciones en relación con el pescado<sup>24</sup>.

#### 4.5. Alergenos ocultos

La primera reacción anafiláctica mortal se notificó en 1954 en una joven de 24 años que ya conocía su problema con el cacahuete, pero que fallecía tras ingerir una pequeña cantidad de un dulce de almendra contaminado con cacahuete<sup>25</sup>. Desde entonces el término “oculto” o “hidden” hace referencia a alimentos, condimentos o aditivos que no aparecen especificados en la lista de ingredientes que figuran en el etiquetado de un alimento elaborado.

Entre las causas más frecuentes de la presencia de alergenoc ocultos en alimentos se encuentran:

**Alimentos ocultos autorizados**, los que por ley no son obligatorios de detallar: trazas (<25% del peso total), especias cuyo peso <2% del producto final, superficie de etiquetado <10cm y finalmente comidas en restaurantes, locales y comedores públicos.

1. **Alimentos especificados, pero difícilmente comprensibles**, cuando se especifica solo el código CE, nombre técnico (ej. *Arachis hypogaea* por cacahuete), nombre poco común (maní por cacahuete), o en un idioma extranjero...
2. **Errores de etiquetado**, por rotura, ambigüedad (ej. espesante por huevo, texturizante por soja...), errores del etiquetado...
3. **Contaminación**, suele ser la causa más frecuente por varios motivos: escasa limpieza de utensilios de manufactura, uso del mismo aceite, manipulación sin higiene adecuada, proximidad de los alimentos, contaminación biológica o incluso intencionada (Munchausen, “efecto abuela” o malos tratos).
4. **Alimentos manipulados** transgénicos, desaborizados/resaborizados (cacahuete con apariencia y sabor a otros frutos secos como almendras...), reciclados (harina de galleta de cacahuete utilizada para otros productos...) etc..

Algunos ejemplos de **fuentes ocultas de alimentos** son:

- huevo en un caramelo
- leche y huevo en un helado
- frutos secos en alimentos elaborados, como por ejemplo, cacahuete en chocolate con leche, cacahuete en turrón de almendra etc. La importancia de este hecho ha llevado a comercializar kits de análisis para los pacientes y para la industria alimentaria.
- mostaza en salsas (mahonesa...)
- soja en salsas, embutidos...
- semillas en bollería y panadería (sésamo...)
- látex en ensaladas (debido al uso de guantes en su preparación)
- papaína en carnes para dar consistencia más tierna
- ácaros en harinas incorrectamente almacenadas
- antibióticos y quimioterápicos en carnes, mariscos, leches..

#### 4.6. Reactividad cruzada

Determinadas proteínas o glicoproteínas pueden presentar homologías importantes en su secuencia y estructura química. Este hecho puede darse entre alergenoc procedentes del reino animal, vegetal y entre alimentos con neumoalergenoc. La reactividad cruzada se puede basar en homologías a diferentes niveles:

#### **4.6.1. Compartir determinantes por proximidad taxonómica:**

Alimentos de la misma familia pueden compartir alérgenos, o poseer alérgenos similares que provoquen reactividad cruzada. Por ejemplo: frutas de la familia ROSACEAS pueden presentar reactividad cruzada entre sí, siendo esta clínicamente relevante aproximadamente en el 46% de los casos graves y hasta el 70% de los casos de SAO. El melocotón es la fruta más implicada en España e Italia y de ellos un 60% reaccionan con al menos una de las siguientes frutas: albaricoque, cereza y/o ciruela<sup>26</sup>. Frutas rosáceas, drupáceas: Melocotón, Albaricoque, Cereza, Ciruela, Endrina, Frambuesa, Almendra.

Otro ejemplo de reactividad cruzada por proximidad taxonómica lo constituyen los Crustáceos (Decápodos. Macruros. Familia peneidos: gamba, langostino, langosta) con reactividad cruzada entre el 75-80%.

#### **4.6.2. Compartir determinantes por analogía funcional:**

Las leguminosas contienen proteínas de almacenamiento (glicinas de 35kd) presentes en leguminosas, frutos secos y más recientemente descrita en el coco. Estas proteínas comunes explican reactividades cruzadas entre alimentos distantes a nivel taxonómico como la almendra que pertenece a las rosáceas con leguminosas y coco con otros frutos secos<sup>27</sup>. Comparten proteínas de reserva de semillas productos vegetales de diferentes familias taxonómicas: Cacahuete (leguminosa), Almendra (rosácea), Nuez (juglanácea), Pipas de girasol (compuesta), Avellana (betulácea), Anacardo (anacardiácea).

En España es más frecuente la alergia a lentejas que en EEUU y de entre los niños alérgicos a lenteja es frecuente sensibilización cruzada a garbanzo, guisante y alubia<sup>28</sup>.

#### **4.6.2. Panalérgenos: proteínas conservadas presentes en alimentos y neumoaérgenos**

En los países nórdicos el 70% de los alérgicos a abedul presentan sensibilización asociada a frutas, frutos secos y hortalizas<sup>29</sup>. En Suiza los alimentos vegetales se encuentran a la cabeza de alergia alimentaria con frecuencia del 50%<sup>30</sup> (Wüthrich, 1985). En España la alergia a alimentos vegetales es la más frecuente suponiendo el 55% del total de alergia alimentaria y detectándose en el 41% de los polínicos respectivamente. Las frutas más frecuentemente implicadas son las rosáceas. Dentro de las rosáceas sin embargo en países nórdicos predomina la manzana mientras que en España es el melocotón. Los antígenos mayoritarios del abedul son profilinas, presentes en rosáceas y que explican la reactividad cruzada en países nórdicos y posiblemente algunos casos de SAO con frutas. Sin embargo en España se han descrito casos de alergia a frutas sin polinosis<sup>31</sup>. Es en estos casos donde se describe como alérgeno mayoritario una proteína transportadora de lípidos (PTL) de diferente peso molecular descrita por italianos en relación con melocotón<sup>32</sup>. Estas PTL ya se han descrito además en ciruela, albaricoque y cereza., son sustancias que utilizan las plantas para defenderse de las infecciones y por ese motivo se encuentran preferentemente en zonas superficiales de las frutas. Se ha descrito que el 40% de los alérgicos a manzana/pera toleran la pulpa<sup>33</sup>. Son muy resistentes a cambios de temperatura, pH y mantienen su estructura incluso tras calentamiento a 90°C. Por este motivo parecen ser potentes antígenos a diferencia de las profilinas que se suelen inactivar con enzimas digestivos. Esto hace pensar que la sensibilización a profilinas es prioritariamente por vía inhalatoria (polen) dando lugar sobre todo a SAO, mientras que a PTL sea por vía oral dando lugar a cuadros más graves.

Tropomiosina. La tropomiosina de invertebrados se ha considerado como panalérgeno que puede explicar reactividades cruzadas entre mariscos, ácaros, caracol, *Anisakis* y cucarachas entre otros<sup>27</sup>. Así tropomiosina de *Periplaneta americana* comparte >80%

de identidad de secuencia de aas con *Dermatophagoides farinae*, *pteronyssinus* y gamba.

Un alimento puede compartir alérgenos, o poseer alérgenos similares con alérgenos no alimentarios. Por ejemplo: frutas con el LÁTEX. Desde las primeras descripciones de alergia al látex se vieron casos de reactividad cruzada con frutas (látex y castaña en nuestro medio)<sup>34</sup>. Posteriormente se ha relacionado esta reactividad cruzada con quitinasas presentes en aguacate, kiwi, tomate, piña e incluso patata<sup>35</sup>. Por otra parte algunos alérgicos a pólenes y frutas/verduras presentan tests in vitro positivos a látex, papaína y bromelina, ocasionados por la presencia común de otro tipo de proteínas relacionadas con el abedul<sup>27</sup>. Esta reactividad in vitro tiene una repercusión clínica mucho menor.

Proteínas animales procedentes de aves:

Así como en los niños la alergia al huevo se debe principalmente a la clara de huevo y concretamente a sus fracciones ovoalbúmina y ovomucoide, la alergia a huevo en adultos y algunos niños que conviven con aves se debe principalmente a las alfavetinas presentes en la yema del huevo, carne de pollo y en las plumas. Es el denominado Síndrome ave-huevo ó Bird Egg Syndrome<sup>27, 36</sup>.

Proteínas de animales mamíferos, leche y epitelios

De modo similar proteínas homólogas presentes en carne de vaca pueden inducir reactividad cruzada clínicamente relevante hasta en el 10% de los niños alérgicos leche de vaca<sup>27</sup>.

Autores franceses han descrito reactividad cruzada entre carnes y epitelios (Síndrome gato-cerdo ó Pork Cat Syndrome). En general los alérgicos a carnes de mamíferos suelen tolerar carne de aves.

## **6. Manifestaciones clínicas**

Las manifestaciones clínicas de la alergia a alimentos inducida por un mecanismo mediado por IgE suelen aparecer de forma precoz (desde minutos ó hasta pocas horas), mientras que las dependientes de mecanismo celular suelen ser de aparición más tardía (varias horas). El tipo de manifestaciones clínicas dependerá de múltiples factores dependientes del propio individuo, cantidad de alimentos ingerida y factores concomitantes (ejercicio, fármacos, otros alimentos...) y además puede variar a lo largo del tiempo en un mismo individuo.

La alergia alimentaria se manifiesta en más del 70% de los casos con urticaria/angioedema, siendo en un 52% de los casos su única manifestación. Sin embargo, también se han descrito cuadros graves, incluso fatales, por ingestión de alimentos<sup>3,7</sup>. Aproximadamente, un 7% de los cuadros de alergia alimentaria se presentan como shock anafiláctico.

**1. Urticaria y/o angioedema.** Urticaria, angioedema y eritema generalizado son las manifestaciones más comunes de la alergia alimentaria, tanto de forma aislada como en combinación con otras manifestaciones. Puede ser desencadenada por ingestión, por contacto con el alimento o incluso por inhalación de vapores del alimento. La urticaria se define por su lesión primaria denominada habón, que presenta 3 características mayores: edema transitorio del tejido dérmico, eritema reflejo periférico y prurito. La urticaria en la mayoría de las ocasiones suele considerarse una patología leve, pero puede suponer un eventual compromiso vital en dos circunstancias:

1) si se acompaña de angioedema, lo que ocurre en un 25-30% de los casos, por riesgo de edema de glotis

2) si forma parte de un cortejo sintomático representando una de las manifestaciones de anafilaxia.

**2. Angioedema.** El angioedema, o edema de Quincke, es un cuadro similar a la urticaria que afecta a la dermis profunda y tejido subcutáneo, a diferencia de la urticaria que afecta a la dermis superficial. El angioedema no cursa con prurito debido a que a ese nivel no existen terminaciones nerviosas.

Generalmente estas manifestaciones suelen darse en el contexto de una reacción mediada por IgE frente a alimentos, pero también pueden ser una manifestación de liberación inespecífica de histamina o de consumo de alimentos ricos en histamina (como por ejemplo la escombroidosis de los pescados azules). Habitualmente la urticaria crónica no suele ser manifestación de alergia alimentaria.

**3. Anafilaxia.** La anafilaxia es el prototipo de una reacción de hipersensibilidad inmediata, que supone riesgo vital, ya que cursa con urticaria/angioedema, acompañada de alguno de los siguientes eventos: colapso, shock, broncoespasmo o síntomas gastrointestinales graves. Habitualmente, la anafilaxia se manifiesta súbitamente, como una emergencia médica que requiere un reconocimiento inmediato de los síntomas y tratamiento específico urgente. Las consecuencias más graves de la anafilaxia pueden incluir obstrucción de vía aérea superior por edema laríngeo y parada cardiorespiratoria por broncoespasmo y/o colapso vascular.

El diagnóstico de anafilaxia no suele ofrecer dudas si se valora en un Servicio de Urgencias por su presentación brusca y la sintomatología típica de reacción alérgica (urticaria, asma, hipotensión...). Sin embargo, en algunos casos de síncope grave, las manifestaciones cutáneas no están presentes en el primer momento y se puede retrasar el diagnóstico <sup>3</sup>.

Las primeras series de episodios de anafilaxia inducidos por alimentos se publicaron en 1988 por Yunginger<sup>37</sup>. En una revisión posterior, Sampson describe 13 casos de niños y adolescentes con anafilaxia grave, en los cuales se detectaron antígenos alimentarios como responsables en 5 episodios mortales <sup>3</sup>. Un estudio multicéntrico francés reveló que en el 10% de los shocks anafilácticos la causa es alimentaria <sup>5</sup>. En series inglesas y suecas, este porcentaje se incrementa hasta convertirse los alimentos, en los primeros responsables de anafilaxia (60% y 45% respectivamente) predominando los frutos secos en ambas series <sup>38, 39</sup>. Teóricamente, cualquier proteína de origen alimentario es capaz de inducir anafilaxia, y por lo tanto, la lista de alimentos crece de forma interminable.

Se estima que los alimentos son la causa de la mitad de los cuadros de anafilaxia en niños, aumentando la frecuencia de anafilaxia por ejercicio dependiente de alimentos en adolescentes.

**4. Síntomas gastrointestinales.** Náuseas, vómitos, dolor abdominal y/o diarrea de aparición brusca pueden ser manifestaciones aisladas de alergia alimentaria o asociarse a otros síntomas. Los síntomas digestivos suelen presentarse aproximadamente en el 20% de los cuadros de alergia alimentaria, considerados de forma global. Estos síntomas acompañan en muchas ocasiones a los cutáneos, pero su presencia depende de la población estudiada. En general, se asume que los síntomas digestivos son más frecuentes en la infancia, dentro de la alergia a proteínas de leche de vaca y huevo, mientras que son menos frecuentes en la edad adulta.

**5. Síndrome de alergia oral ó SAO.** Entre el 25 y el 50% de los pacientes alérgicos al polen, reconocen fracciones proteicas -que generalmente corresponden a profilinas- presentes en el polen y en frutas y/o vegetales que se consumen crudos. Puesto que son glicoproteínas termolábiles y sensibles al pH ácido del estómago, generalmente producen prurito, y eritema perioral autolimitados al territorio orofaríngeo y no se producen si se cocinan los alimentos. En los países nórdicos ocurre entre el polen de abedul y la manzana y en los mediterráneos entre gramíneas y rosáceas drupáceas

(melocotón, ciruela, cereza...). La proteínas implicadas son sustancias altamente conservadas por su función: en los países nórdicos es una proteína de defensa ( Bet v1)<sup>40</sup> y la de los mediterráneos una profilina (Bet v2)<sup>41</sup> que participa en los procesos de germinación de los pólenes.

No obstante, es importante recoger bien la historia clínica porque existen otros antígenos que son las LTP (proteínas transportadoras de lípidos) presentes en las frutas rosáceas, que inducen en nuestro medio (países mediterráneos) reacciones graves que pueden confundirse en las primeras ocasiones con un SAO y progresar en sucesivas exposiciones hasta desencadenar anafilaxia. Estas LTP son proteínas estables al calor y resistentes al pH ácido<sup>31,33</sup>.

**6. Síntomas respiratorios.** La rinitis aguda (prurito nasal, estornudos, hidrorrea y obstrucción nasal) acompañada o no de conjuntivitis, suele presentarse acompañada de patología más importante. La clínica de dificultad respiratoria por edema laríngeo, broncoespasmo o ambos es infrecuente como presentación aislada, con la excepción del inducido por la ingestión de caracoles o marisco. El broncoespasmo puede formar parte de un cuadro de anafilaxia y su frecuencia varía dependiendo de determinados antígenos, siendo más frecuente en niños con alergia a pescado y adultos con alergia a marisco<sup>42</sup>. Algunos alimentos con los que se han descrito cuadros de asma por inhalación de partículas son harina, alfa-amilasa, soja, especies, clara de huevo, pescados y crustáceos. Uno de los cuadros más graves que pueden producir los alimentos por vía inhalatoria es el angioedema laríngeo grave.

**7. La dermatitis atópica** puede estar influida por sensibilizaciones alimentarias que es conveniente descartar en los casos moderados-graves. Se calcula que la dermatitis atópica se relaciona con alimentos en un 20% de los casos en infancia ( 1 de cada 3 dermatitis atópicas moderadas-graves) y en un 10% de adultos<sup>7</sup>.

#### **8. Anafilaxia por ejercicio dependiente de alimentos**

Ocurre cuando el paciente realiza ejercicio físico en las siguientes 2 a 4 horas de la ingestión de alimentos, y sin embargo tolera los mismos alimentos si permanece en reposo tras la comida. En general, el ejercicio aeróbico es el que suele inducir anafilaxia y los alimentos más implicados en estos cuadros son los frutos secos, mariscos, harinas, leche, y frutas/vegetales.

**9. Urticaria de contacto.** Es frecuente que lo refieran los padres de los lactantes con alergia alimentaria a huevo, leche y frutas apareciendo las típicas lesiones periorales. Debe realizarse diagnóstico diferencial con el Síndrome de Frey ó auriculotemporal<sup>43</sup> que también se presenta en relación sobre todo con frutas en niños de la misma edad y sin embargo su origen no tiene nada que ver con un mecanismo inmunológico. También se ha descrito la urticaria de contacto con pescado, mariscos y harinas en niños mayorcitos, concretamente el pescado y los mariscos pueden inducirla incluso a través de utensilios contaminados (cubiertos, platos, servilletas..) o contacto con familiares que han ingerido el alimento (besos, manos...).

**10. Dermatitis de contacto.** Recientemente se han comunicado casos de empeoramiento de dermatitis al contacto con productos de avena en niños que presentaban sensibilización con IgE detectable<sup>44</sup>. La dermatitis de contacto por alimentos es más frecuente en adultos en relación con alimentos de tipo ocupacional (ajo y verduras en amas de casa ó harina de trigo y aditivos en panaderos)

**11. Gastroenteritis/esofagitis alérgica eosinofílica.** Son patologías caracterizadas por una inflamación eosinofílica del tracto gastrointestinal. Los síntomas pueden solaparse con los de otras enfermedades gastrointestinales, dándose todas las combinaciones posibles de disfagia, vómitos, diarrea, oclusión intestinal y malabsorción. Un grupo de pacientes es sensible a alimentos y en estas ocasiones se puede detectar IgE frente a los

alimentos implicados<sup>45</sup>. La mayoría de los pacientes tienen otras manifestaciones de atopía con sensibilización a neumoalergenos en más del 70% de los casos.

**12. Enterocolitis inducida por proteínas alimentarias.** No se suele detectar la producción de anticuerpos tipo IgE. Se manifiesta generalmente como un síndrome complejo de vómitos y diarreas abundantes que conducen al retraso ponderoestatural, deshidratación y en ocasiones shock si persiste la ingestión crónica del alimento. Estos niños pueden desarrollar acidemia y metahemoglobinemia, pudiendo confundirse el cuadro incluso con un shock séptico. Los alimentos más implicados son la leche de vaca y la soja. La reintroducción de los alimentos implicados, tras la resolución del cuadro, reproduce los síntomas con un retraso aproximado de 2 horas de media y puede darse una recurrencia tan violenta de los síntomas que en ocasiones llevan al shock.

**13. Enteropatía inducida por proteínas alimentarias.** No se debe a la producción de anticuerpos tipo IgE. Puede manifestarse con anemia, edemas por hipocomplementemia debidos a malbsorción y retraso ponderoestatural. La enteropatía asociada a leche de vaca suele resolverse hacia el año ó 2 años de edad. La enfermedad celíaca, que sería la variante debida al gluten y se asocia al HLA DQ2, por el contrario, requiere dieta que suele ser de por vida.

**14. Hemosiderosis pulmonar inducida por proteínas alimentarias o Síndrome de Heiner.** Se produce por anticuerpos precipitantes de tipo IgG frente a proteínas de leche de vaca y cursa con anemia, infiltrados pulmonares, neumonías recurrentes y baja ganancia ponderoestatural.

**15. Proctocolitis inducida por alimentos.** Enfermedad infantil caracterizada por la presencia de moco y sangre en heces. Se suele dar al introducir la lactancia artificial y se resuelve al suspender la ingestión de leche de vaca. Generalmente no se detecta IgE sérica y se resuelve entre el año y los 2 años de edad.

**16. Dermatitis herpetiforme y enfermedad celíaca (gluten)**

**17. Otras: Pancreatitis, aftosis recidivante, hiperplasia linfonodular y síndrome nefrótico.**

### **Gravedad de la alergia alimentaria. Problema de salud pública.**

La alergia a alimentos es más frecuente en la infancia que en la edad adulta. Afecta del 6 al 8% de la población pediátrica y puede llegar a ser fatal. En los niños la principal causa de anafilaxia fuera del hogar es la mediada por IgE en relación con alimentos, que afortunadamente suele asociar una mortalidad baja<sup>7</sup>. En cuanto a los criterios de gravedad, se ha constatado que cuando la alergia alimentaria cursa con síntomas respiratorios, esto constituye un factor de riesgo de anafilaxia grave (fatal o casi fatal)<sup>46, 47</sup>. Los pacientes con riesgo aumentado de reacciones graves son los adolescentes y adultos jóvenes con asma y alergia alimentaria conocida a frutos secos y marisco fundamentalmente<sup>7</sup>.

Puesto que un porcentaje cada vez mayor de niños come fuera de su domicilio, un tema candente es la educación al personal que atiende los comedores escolares. Este personal debería conocer los riesgos potenciales de los alimentos, los síntomas precoces de una anafilaxia y el manejo de adrenalina autoinyectable con sus indicaciones e instrucciones correspondientes.

## **6. Diagnóstico**

### **6.1. Historia clínica**

Un diagnóstico correcto de alergia alimentaria es importante porque puede generar problemas tanto por exceso como por defecto. Si sobrediagnosticamos podemos dar lugar a malnutrición, desórdenes alimentarios, problemas psicosociales y familiares. En

el caso contrario, si infradiagnosticamos, podemos poner en riesgo la vida del paciente y en el caso concreto de los niños inducir fallo del crecimiento y trastornos físicos permanentes.

Estudios de exposición doble ciego solo confirman el 40% de las historias referidas en relación con la ingestión de alimentos. Unos pocos alimentos son los responsables del 80 al 90% de los casos de alergia (huevo, leche, frutos secos, soja, pescado y marisco en adultos).

La historia clínica tiene más valor predictivo positivo cuando solo hay 1 alimento implicado.

Items a tener en cuenta son:

- 1.- Identificación del alimento sospechoso y la cantidad ingerida
- 2.- El intervalo de tiempo transcurrido entre la ingestión y la reacción alérgica
- 3.- Antecedentes de síntomas similares en ocasiones previas
- 4.- Registro de otros factores favorecedores: ejercicio físico, alcohol, fármacos...
- 5.- El intervalo de tiempo transcurrido desde la última reacción

## **6.2. Diario de alimentos**

Se pueden utilizar diarios de síntomas/alimentos para poder relacionar cronológicamente la ingestión de determinados alimentos. Se debe aleccionar previamente al paciente sobre otras manifestaciones como el síndrome oral, en el sentido de que en algunas ocasiones, simplemente llevar algo a los labios puede desencadenar síntomas o algunos antígenos que inducen síntomas por vía inhalatoria. Generalmente son útiles cuando se trata de desvelar algunos antígenos ocultos y en casos de dermatitis atópica o gastroenteritis eosinofílica. Se recomiendan 2 semanas de registro de alimentos/síntomas y 2 semanas de eliminación de sospechosos como seguimiento<sup>1</sup>.

## **Dietas de eliminación**

Una dieta de eliminación bien llevada, excluyendo algunas circunstancias que comentaremos más adelante, puede descartar la implicación de un alimento si la patología persiste.

Los factores de confusión pueden ser entre otros: sobreinfección en dermatitis atópica, infección vírica en un asma, deficiencia 2ª de lactasa en sospecha de intolerancia a proteínas. En enfermedades gastroalérgicas, la biopsia tras 6-8 semanas es el diagnóstico definitivo.

## **6.3. Pruebas cutáneas**

Se realizan fundamentalmente en prick, puesto que las pruebas intradérmicas dan lugar a gran número de falsos positivos y son más peligrosas, en cuanto a posibles reacciones sistémicas.

### **Extractos**

La mayoría de los alérgenos alimentarios son de características desconocidas y no se dispone de una referencia internacional, pudiendo variar los resultados de las distintas casas comerciales.

Los alimentos frescos probados mediante la técnica del “prick by prick” ó los extractos liofilizados de alimentos dan mejores resultados que los extractos comerciales para pruebas cutáneas, siendo más reproducibles los resultados. En la mayoría de los centros la prueba de prick es el test inicial de screening.

### **Valoración**

Se considera positiva una prueba con la que se obtiene una pápula de al menos 3 mm de diámetro y/o una pápula mayor que el test positivo.

Un prick positivo indica una posible asociación con el alimento, pero su valor predictivo positivo es menor al 50%, comparado con estudios de exposición doble

ciego, mientras que un prick negativo tiene un valor predictivo negativo mayor del 95%. Estos datos explican que el prick sea un buen tests de screening para excluir reacciones alérgicas mediadas por alimentos, pero solo indica una posibilidad de alergia a los mismos<sup>48</sup>. Sin embargo, cuando obtenemos un prick test positivo en el contexto de una anafilaxia y existe el antecedente de ingestión de un solo alimento, puede considerarse diagnóstico.

#### 6.4. Determinación de IgE específica

Generalmente se consideran de menor sensibilidad y mayor especificidad. Ahora bien, si consideramos positivo clase 3 y lo comparamos con exposición doble ciego, se parece a las pruebas cutáneas y así la sensibilidad asciende del 60 al 100% y la especificidad del 58 al 81%. Debe quedar claro que los niveles de IgE no correlacionan con la gravedad de los síntomas de alergia alimentaria<sup>49</sup>.

Está indicada de forma preferente respecto al prick en determinadas situaciones:

- 1.- Dermografismo
- 2.- Enfermedades cutáneas graves o áreas limitadas (dermatitis atópica, tatuajes, quemaduras...)
- 3.- Pacientes con problemas para suspender tratamientos con antihistamínicos sistémicos.
- 4.- Pacientes con cuadros muy graves y exquisita sensibilidad, denominados “detectores” con riesgo de anafilaxia durante el estudio in vivo mediante pruebas cutáneas
- 5.- Algunos autores demuestran mayor valor predictivo positivo en niños para determinados alimentos (huevo, leche, cacahuete y pescado).
- 6.- Puede orientar para ver la evolución en monitorización a lo largo del tiempo de niveles de IgE específica, y para realizar un test de exposición buscando tolerancia al de huevo, leche o pescado, en función de una dinámica descendente de IgE.

Como se puede ver en la Tabla siguiente (Tabla III), hay determinados antígenos para los cuales se ha calculado, en relación con un determinado valor de IgE específica, un valor predictivo positivo mayor del 95% y por lo tanto no sería necesario un test de exposición.

| Alimento  | 95% VPP(kU/l)        | Sensibilidad (%) | Especificidad (%) |
|-----------|----------------------|------------------|-------------------|
| Huevo     | 6-7<br>2 en < 2 años | 72               | 90                |
| Leche     | 15-32<br>5 < 2 años  | 51               | 98                |
| Cacahuete | 14-15                | 73               | 92                |
| Pescado   | 20                   | 40               | 99                |

**Tabla III.** CAP system FEIA: valores predictivos positivos del 95%.

Según estudios recientes<sup>7, 50</sup> la monitorización de niveles de IgE puede orientar en la predicción de la tolerancia posterior al alimento en algunos casos. En este sentido, autores españoles han calculado el punto de corte a partir del cual se considera específico el nivel de IgE y concretamente para el huevo por encima de 0,7kU/l es valorable en niños menores de 2 años<sup>51</sup> y para leche de vaca 7 kU/l también en menores de 2 años<sup>52</sup>.

#### 6.5. Estudios de liberación de histamina

Generalmente no se utilizan de rutina, sino más bien como investigación. Hay discrepancias en cuanto a si correlaciona más con el RAST<sup>53</sup> ó con el prick tests<sup>54</sup>, según estudios comparativos entre prick, determinación de IgE específica y tests de exposición doble ciego. En cualquier caso no se considera una técnica de rutina.

#### **6.6. Otras pruebas no inmunológicas**

Eosinofilia se detecta en el 50% de las gastroenteritis eosinofílicas

Neutrofilia con desviación izquierda en pacientes con enterocolitis inducida por proteínas

Eosinófilos en heces en ambas patologías previamente comentadas mas proctocolitis inducida por proteínas

Histología y muestras biópsicas a menudo confirman diagnósticos de sospecha pero no indican el alérgeno implicado.

El estudio por citometría de los linfocitos intraepiteliales intestinales obtenidos de biopsias de duodeno-yeyuno, aportan un dato fiable en el diagnóstico de la enfermedad celíaca, siendo especialmente relevante en el subgrupo de pacientes latentes-potenciales en los cuales, dada la dificultad diagnóstica inherente a este subgrupo, puede ser en ocasiones el único dato analítico que apoye la sospecha clínica inicial<sup>55</sup>.

#### **6.7. Tests de exposición oral**

El test de exposición oral doble ciego se ha considerado el "gold estándar" para el diagnóstico de alergia alimentaria<sup>56</sup>. Debe realizarse en un centro que disponga de personal experto y con los medios precisos para tratar posibles reacciones anafilácticas. No está indicado si la clínica ha sido anafiláctica y el estudio alergológico resulta positivo ó si la clínica es repetida y reciente con estudio positivo e intervalo menor a 6 meses desde el último episodio. Se debe realizar antes de un periodo de exclusión prolongado en ausencia de las circunstancias descritas previamente y en los niños para valorar una tolerancia tras dieta de exclusión con el alimento. Existen diferentes técnicas de exposición:

Oral abierta. Se administra el alimento en la misma forma que indujo la reacción. Es de elección en lactantes, niños pequeños y en casos de síndrome de alergia oral

Oral simple/doble ciego controlada con placebo. El alimento se administra enmascarando su olor, sabor y consistencia, alternando con placebo que suele ser el vehículo de enmascarar. El doble ciego es de elección en trabajos de investigación y en reacciones subjetivas. Un resultado positivo es definitivo pero un resultado negativo (provocación bien tolerada) requiere una confirmación mediante provocación abierta.

En cuadros no IgE mediados, se suele administrar el alimento en función del peso del niño en 1 o 2 dosis, con periodo de observación entre 24 y 96 horas y para nuevas exposiciones entre 3 y 5 días.

Toda prueba de exposición con alimentos debe cumplir los requisitos habituales de personal entrenado y medios de reanimación disponibles. Es deseable también disponer del otorgamiento del consentimiento informado por parte de los padres ó tutores. En cuanto a la monitorización con triptasa (mediador mastocitario), no se emplea de rutina, por considerar raro que se detecten niveles elevados en alergia inducida por alimentos. Sin embargo, Sampson en una revisión reciente<sup>57</sup>, reconoce que lo considera imprescindible en las siguientes circunstancias: investigación, patologías crónicas como dermatitis atópica y/o asma, múltiples sensibilizaciones ó patologías no objetivables como abdominalgia o mialgias. En caso de obtener tests in vitro positivos con alimentos, sin constancia previa de reacción adversa con los mismos, se recomienda exposición abierta.

En pacientes con anafilaxia que ocasione compromiso vital, solo se recomiendan exposiciones alimentarias si el antígeno causal no se ha podido confirmar mediante historia, tests cutáneos e IgE específica.<sup>55, 58</sup>

Una provocación negativa con alimento frente al cual se haya detectado IgE positiva indica la existencia de una sensibilización asintomática. Este hecho se observa con frecuencia e indica – tras una anamnesis minuciosa que descarte otros factores precipitantes como ejercicio por ejemplo- que se puede autorizar el consumo de dicho alimento.

Algunos autores directamente asumen que en la clínica diaria las exposiciones doble ciego con alimentos se requieren en contadas ocasiones<sup>59</sup> puesto que además del riesgo que conllevan, un test de exposición solo demuestra una relación causa/efecto, pero no demuestra nada sobre el mecanismo implicado.

En resumen, el diagnóstico de alergia a alimentos se basa en la historia clínica, se apoya en las pruebas cutáneas y determinación de IgE y se confirma con una provocación oral controlada cuando esté indicada.

#### 7. Casos nuevos en nuestro medio por alimentos en niños menores de 14 años 00-04

*casos edad media clínica*

|                     |    |                  |  |
|---------------------|----|------------------|--|
| <i>Leche</i>        | 14 | 1 año (0-5)      | 11 urticaria/AE<br>3 anafilaxia                      |
| <i>Huevo</i>        | 54 | 1 año ( 0-13)    | 50 urticaria/AE<br>2 anafilaxia<br>2 sínt digestivos |
| <i>Cereales</i>     | 2  | 1 año            |  |
| <i>Carne</i>        | 2  | 1 año<br>11 años | 1 urticaria/AE<br>1 anafilaxia por esfuerzo          |
| <i>Pescados</i>     | 19 | 2,6 años         | 16 urticaria/AE<br>2 anafilaxia<br>1 sínt digestivos |
| <i>Legumbres</i>    | 12 | 4,4 años         | 10 Urticaria/AE<br>2 anafilaxia por esfuerzo         |
| <i>Frutos secos</i> | 22 | 4,8 años         | 16 urticaria /AE<br>6 anafilaxia (2 esfuerzo)        |
| <i>Kiwi</i>         | 2  | 2 y 8 años       | Urticaria/AE   |
| <i>Mariscos</i>     | 6  | 7,4 años         | Urticaria /AE  |
| <i>Rosaceas</i>     | 8  | 10 años          | 7 Urticaria/AE<br>1 anafilaxia                       |

#### *Edades medias*

Urticaria/AE por alimentos: 1,8 años

Anafilaxia por alimentos: 2,6 años

Anafilaxia por esfuerzo : 11,3 años

### 8. Tratamiento

#### 8.1. PAUTAS DE ACTUACIÓN EN ATENCIÓN PRIMARIA

Siempre que haya existido una reacción alérgica a un alimento, el paciente debería ser estudiado por el especialista.

Se considera motivo de consulta URGENTE, si la reacción ha sido grave (anafilaxia), o si existen problemas para evitar el contacto con el alimento, como sería los lactantes que requieren un alimento alternativo seguro o casos de sensibilidad exquisita en pacientes detectores.

Ante una supuesta reacción alérgica a un alimento, es importante realizar una historia convenientemente dirigida y recoger los siguientes datos:

- Referentes al cuadro clínico
  1. Síntomas. compatibles con lo anteriormente descrito
  2. Tiempo de aparición
  3. Gravedad: evaluarse en función del estado general, duración de los síntomas y necesidades de tratamiento
- Referentes al alimento
  1. Identificación del alimento, si no son capaces de identificarlo elaborar un diario dietético
  2. Presentación del alimento: puede ser importante registrar si estaba crudo, cocinado, si se ingiere completo, pelado.. y si la manipulación o inhalación desencadenan síntomas
  3. Cantidad ingerida: en ocasiones pequeñas cantidades ocasionan los síntomas, pero en otras se requiere un umbral
  4. Tolerancia previa y/o posterior: puede orientar hacia circunstancias concomitantes, contaminantes y/o exposiciones sensibilizantes.
  5. Alimentos ocultos y contaminantes: si son alimentos elaborados, aportar las etiquetas de composición originales
- Referentes al paciente
  1. Edad actual y del comienzo de síntomas
  2. Circunstancias acompañantes. estado de salud, fármacos, ejercicio, circunstancias ambientales...
  3. Antecedentes familiares y personales de atopia
  4. Factores de riesgo como exposición precoz en el calendario, sobrecarga...
  5. Exploración física: estado nutricional, tipo de lesiones cutáneas, estigmas atópicos ...

## 8.2. TRATAMIENTO DIETETICO

El primer tratamiento que se debe llevar a cabo ante un diagnóstico de alergia alimentaria es evitar las fuentes alérgicas. Esto conlleva un trabajo de reeducación al paciente en los hábitos alimenticios, debiendo en muchas ocasiones aleccionarlo sobre la revisión de las etiquetas de los alimentos con los diferentes nombres del alimento. Se debería observar un especial rigor al revisar e interrogar sobre los ingredientes de los alimentos cuando se come fuera del domicilio, en campamentos o comedores escolares. La leche de vaca merece una atención especial por su frecuencia y por las características del paciente lactante para el que constituye el pilar de su alimentación.

Los niños con manifestaciones de alergia alimentaria antes de los 5 años, deben ser reevaluados periódicamente con objeto de valorar la posible reintroducción de los alimentos tras un periodo de dieta lo más estricta posible. Hay que tener en cuenta que los alimentos que se acaban tolerando suelen ser pocos: leche, huevo y pescado. En cuanto al cacahuete se ha considerado que solamente el 20% de los niños que desarrollan la alergia antes de los 5 años lo tolerarían. sin embargo hay casos de cacahuete concretamente y pescado que han inducido respuestas alérgicas tras un periodo de reintroducción con éxito<sup>57</sup>.

### 8.3. TRATAMIENTO FARMACOLOGICO

La clave del tratamiento farmacológico en casos graves es la adrenalina. Un tratamiento correcto pasa por identificar rápidamente los síntomas y administrar de forma precoz adrenalina subcutánea o intramuscular ya que se calcula que el tiempo medio que tarda en aparecer la parada respiratoria o cardiaca es de 30 minutos en el caso de alergia alimentaria. En un estudio de 32 muertes se pudo confirmar que únicamente el 10% (3 de 32) de los casos disponían de adrenalina en el momento de la reacción, habiéndose constatado en estudios previos que - concretamente en los niños- los padres tienden a ser conservadores e infravalorar y por lo tanto no tratar con adrenalina<sup>42 60</sup>. Es importante por lo tanto adiestrar a los padres, familiares cercanos y cuidadores, tanto en la identificación de los síntomas como en el tratamiento precoz con adrenalina en los primeros minutos de la reacción si la gravedad del cuadro lo requiere.

La administración intramuscular asegura una absorción mayor que la subcutánea y es la recomendada en los preparados autoinyectables comerciales. Estos kits comerciales tienen varias ventajas: son irrompibles, no requieren un aprendizaje complejo, se pueden administrar sobre la ropa y tienen la dosis precargada para evitar el problema de la sobredosificación de las ampollas clásicas de vidrio con 1 mL ó jeringuillas precargadas también con la misma cantidad. Como contrapartida son más caros y tienen una caducidad limitada a un año.

Una vez administrada la adrenalina se pueden administrar antihistamínicos y corticoides pero siempre ante un cuadro grave el paciente será trasladado a un centro médico – a ser posible de urgencias- por la posibilidad de reacción bifásica y por poder administrar otros tratamientos en función de que la sintomatología así lo demande (oxigenoterapia, fluidoterapia, betaestimulantes, inotrópicos y soporte respiratorio entre otros).

En adolescentes, asmáticos y sujetos de riesgo se debe proporcionar adrenalina e instrucciones escritas acerca del tratamiento de un eventual shock anafiláctico. En la mayoría de las muertes por anafilaxia registradas, el paciente no disponía de adrenalina propia<sup>61</sup>.

### 8.3. OTRAS POSIBILIDADES FUTURAS DE TRATAMIENTO

#### **Inmunoterapia.**

En la actualidad se están ensayando nuevas perspectivas de tratamientos a base de inmunoterapia con alérgenos recombinantes, enfocada fundamentalmente a aquellos pacientes que se encuentran muy invalidados por ser verdaderos "detectores" de pequeñas cantidades del alimento implicado<sup>57</sup>. También se están ensayando otros tipos de inmunoterapia a base de secuencias inmunoestimuladores y proteínas quiméricas

#### **Anti-IgE**

También se ha ensayado el uso de anti-IgE TNX-901 para alergia a cacahuete y con omalizumab -pendiente de comercializarse en España en breve- aún no se disponen de datos para su indicación en esta patología.

#### **9.Prevenición**

Se ha debatido ampliamente sobre el tema de la prevención de alergia alimentaria en niños predispuestos. Los metaanálisis demuestran que la lactancia materna prolongada durante los primeros 3 a 6 meses de vida protege a los niños de alto riesgo. Sin embargo no existe consenso sobre si la madre debe ó no hacer dieta durante su embarazo o la lactancia. La academia americana de pediatría propone a las madres que esperan niños de alto riesgo lo siguiente<sup>57</sup>:

Alimentación exclusiva a base de lactancia materna.

Evitar la ingestión de frutos secos por parte de la madre del lactante.

Retrasar la introducción de sólidos a los 6 meses

Introducir frutos secos y mariscos después de los 3 años de edad

## Bibliografía

- 
- <sup>1</sup> Bruijnzeel-Koomen C, Ortolani C, Aas K, Bindslev-Jensen C, Björkstén B, Moneret-Vautrin D, Wütrich B. Adverse reactions to food. Position paper. *Allergy* 1995; 50:623-635.
- <sup>2</sup> Johanson S, Hourihane JOB, Bousquet J, Bruijnzeel-Koomen C, Dreborg S, Haahtela T et al. A revised nomenclature for allergy. An EAACI nomenclature task force. *Allergy* 2001; 56:813-824.
- <sup>3</sup> Sampson HA, Mendelson L, Rosen JP. Fatal and nearly fatal anaphylactic reactions to food in children and adolescents. *New England Journal of Medicine* 1992; 327: 380-384.
- <sup>4</sup> Yunginger JW, Sweeney KG, Sturmer WQ, Giannandrea LA, Teigland JD. Fatal food induced Anaphylaxis. *Journal of American Medical Association* 1988; 260: 1450-2.
- <sup>5</sup> Moneret-Vautrin, DA & Kanny G. Food induced anaphylaxis. A new French multicenter survey. *Annals of Gastroenterology and Hepatology* 1995; 31: 256-263.
- <sup>6</sup> Niestijl JJJ, Kardinaal AFM, Huijbers GH. Prevalence of food allergy and intolerance in the adult Dutch population. *J Allergy Clin Immunol* 1994;93:446-456.
- <sup>7</sup> Sicherer SH, Teuber S and the Adverse Reactions to Foods Committee. Current approach to the diagnosis and management of adverse reactions to foods. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:1146-1150.
- <sup>8</sup> Kulig M, Bergmann R, Klettke U, Wahn V, Tacke U, Wahn U. Natural course of sensitization to food and inhalant allergens during the first 6 years of life. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103:1173-9.
- <sup>9</sup> Werfel T and Breuer K. Role of food allergy in atopic dermatitis. Current opinion allergy and Clinical immunology *J Allergy Clin Immunol* 2004; 4: 379-385.
- <sup>10</sup> Nickel R, Kulig M, Forster J, Bergmann R, Bauer CP, Lau S, Guggenmoos-Holzmann I, Wahn U. Sensitization to hen's egg at the age of twelve months is predictive for allergic sensitization to common indoor and outdoor allergens at the age of three years. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99: 613-617.
- <sup>11</sup> Kulig M, Bergmann R, Tacke U, Wahn U, Guggenmoos-Holzmann I, MAS Study Group. Long-lasting sensitization to food during the first two years precedes allergic airway disease. *Pediatr Allergy Immunol* 1998; 9: 61-67.
- <sup>12</sup> Middleton E, Reed CE, Ellis EF, Adkinson NF, Yunginger JW, Busse WW, eds *Allergy: principles and practice*. 4<sup>th</sup> ed. St. Louis, MO:CV Mosby, 1993.
- <sup>13</sup> Salvini F, Granieri L, Gemmellaro L, Giovannini M. Probiotics, prebiotics and child health: where are we going? *Journal of International Medical Research* 2004; 32:97-108.
- <sup>14</sup> Yazdanbakhsh M.; Kremsner, P.G. and Van Ree, R. (2002) Allergy parasites and the hygiene hypothesis. *Science* 296: 490-494.
- <sup>15</sup> Bischoff S C, Wedemeyer J, Herrmann A. Quantitative assessment of intestinal eosinophils and mast cells in inflammatory bowel disease. *Histopathology* 1996; 28:1-13.
- <sup>16</sup> Kushimoto H & Aoki T. Masked type I wheat allergy: relation to exercise induced anaphylaxis *Archives of Dermatology* 1985;121: 355-360
- <sup>17</sup> Mateo MB, Sánchez C, Losada E, de la Hoz B and Sánchez M. Pruebas cutáneas con leguminosas: comparación de resultados con alimentos naturales frente a extractos y efectos del calentamiento. *Revista Española de Alergología e Inmunología Clínica* 2001;16:271-278.

- 
- <sup>18</sup> Harada S, Horikawa T, Ichihashi M. A study of food-dependent exercise-induced anaphylaxis by analyzing the Japanese cases reported in the literature. *Arerugi* 2000; 49:1066-1073.
- <sup>19</sup> Aihara Y, Kotoyori T, Takahashi Y, Osuna H, Ohnuma S, Ikezawa Z. The necessity for dual food intake to provoke food-dependent-exercise-induced anaphylaxis(FEIAN): a case report of FEIAN with simultaneous intake of wheat and umeboshi. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107:1100-1105.
- <sup>20</sup> Bleumink E. Food allergy. The chemical nature of the substance eliciting symptoms. *World Review of Nutrition and Dietetic* 1970; 12:505.
- <sup>21</sup> Crespo JF, Pascual C, Burks AW, Helm RM, Esteban MM. frequency of food allergy in a pediatric population from Spain. *Pediatr Allergy Immunol* 1995; 6:39-43.
- <sup>22</sup> Alergia a alimentos. En *Alergológica. Factores epidemiológicos clínicos y socioeconómicos de las enfermedades alérgicas en España*. SEAIC y ALK-Abelló 1995;165-183.
- <sup>23</sup> Bock SA, Muñoz-Furlong A and Sampson HA. Fatalities due to anaphylactic reactions to foods. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107: 191-193.
- <sup>24</sup> Aas K. Studies of hypersensitivity to fish: a clinical study. *International Archives of Allergy and Immunology* 1966; 29: 346-363.
- <sup>25</sup> Evans S, Skea D and Dolovitch J. Fatal reaction to peanut antigen in almond incing. *Canadian Medical Association Journal* 1988; 139: 232-233.
- <sup>26</sup> Rodriguez J, Crespo JF, Lopez-Rubio A, Cruz-Bertolo J et al. Clinical cross-reactivity among foods of the rosaceae family . *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106: 183-189.
- <sup>27</sup> Sicherer SH. Clinical implications of cross-reactive food allergens. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108:881-890.
- <sup>28</sup> Pascual CY, Fernandez-Crespo J, Sanchez Pastor S, Padiá MA et al. Allergy to lentils in Mediterranean pediatric patients *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 154-158.
- <sup>29</sup> Eriksson NE, Formgren H, Svenonius E. Food hypersensitivity in patients with pollen allergy. *Allergy*. 1982; 37:437-443.
- <sup>30</sup> Wüthrich B. Food allergy. I. Pathogenesis, clinical aspects and diagnosis. *Schweiz Med Wochenschr*. 1985;12:1428-436.
- <sup>31</sup> Fernández-Rivas M, van Ree R, Cuevas M. Allergy to rosaceae fruits without related pollinosis. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 100:728-733.
- <sup>32</sup> Pastorello E, Ortolani C, Farioli L et al. Allergenic cross reactivity among peach, apricot, plum and cherry in patients with oral allergy syndrome: an in vivo and in vitro study. *J Allergy Clin Immunol* 1994; 94:699- 707.
- <sup>33</sup> Fernández Rivas M, van Ree R, Martínez M, Cuevas M. Alergia a Rosáceas. Características clínicas y alérgicos implicados. *Rev Es Alergol Inmunol Clin* 1996; 11: 50-59.
- <sup>34</sup> Fernandez de Corres L, Moneo I, Muñoz D, Bernaola G, Fernandez E, Audicana M and Urrutia I. Sensitization from chestnuts and bananas in patients with urticaria and anaphylaxis from contact with latex. *Annals of Allergy* 1993; 70:35-39, 1993.
- <sup>35</sup> Blanco C, Carrillo T, Castillo R, Quiralte J. Latex allergy: clinical features and cross reactivity with fruits. *Ann Allergy* 1994; 73:309-314.

- 
- <sup>36</sup> Bausela BA, Garcia AM, Martin EM, Boyano MT, Diaz PJ, Ojeda CJ. Peculiarities of egg allergy in children with bird protein sensitization. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997; 78:213-216.
- <sup>37</sup> Yunginger JW, Sweeney KG, Sturner WQ, Giannandrea LA, Teigland JD (1988). Fatal food induced Anaphylaxis. *Journal of American Medical Association* 1988; 260: 1450-1452.
- <sup>38</sup> Pumphrey, R.S.& Stanworth, S.J. The clinical spectrum of anaphylaxis in North-west England. *Clinical and Experimental Allergy* 1996; 26: 1364-70.
- <sup>39</sup> Eriksson, N.E.; Henricson, K.A.; Jemby, P. Factors eliciting anaphylaxis in 50 Swedish patients. 25<sup>th</sup> Congr Eur Acad Allergol Clin Immunol (Budapest 1996). *Allergy* 51 (Suppl. 31):52.
- <sup>40</sup> Wen J, Vanek-Krebitz M, Hoffmann-Sommergruber K. The potential of Betv1 homologs, a nuclear multigene family, as phylogenetic markers of flowering plants. *Mol Phylogenet Evol* 1997;8:317-333
- <sup>41</sup> Van Ree R, Voitenko V, van Leeuwen WA, Aalberse RC. Profilin is a cross-reactive allergen in pollen and vegetable foods. *Int Arch Allergy Immunol* 1992;98:97-104.
- <sup>42</sup> Wüthrich, B. Lethal or life-threatening allergic reactions to food. Review. *Investigational Allergology and Clinical Immunology* 2000; 10: 59-65.
- <sup>43</sup> Sicherer SH, Sampson HA. Auriculotemporal syndrome: a masquerader of food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1996;97: 851-852.
- <sup>44</sup> Allergic contact urticaria to oatmeal. de Paz Arranz, S.\*; Pérez Montero, A.; Remón, L. Zapatero; Molero, M. I. *AllergyNet. Allergy* 2002;57:1215.
- <sup>45</sup> Bousquet J, Vignola AM, Demoly P. Links between rhinitis and asthma. *Allergy* 2003;58:691-706.
- <sup>46</sup> Bremont F. From asthma attack to fatal asthma in children. *Archives de Pediatrie* 2004; 11: 86-92.
- <sup>47</sup> James JM. Common respiratory manifestations of food allergy: a critical focus on otitis media. *Current Allergy* 2004, 4:294-301.
- <sup>48</sup> Ibáñez MD, Martínez M, Muñoz MC, Rosales MJ, Alonso E, Laso MT. Valoración de las pruebas diagnósticas en alergia a alimentos. *Allergol Immunopatol* 1996; 24: 6-17.
- <sup>49</sup> Imi T. The national Survey of immediate type of food allergy. *Allergy* 2004; 53:689-695.
- <sup>50</sup> Perry TT, Matsui Ec, Kay M and Wood RA. The relationship of allergen-specific IgE levels and oral food challenge outcome *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114:127-130.
- <sup>51</sup> Boyano MT, García-Ara C, Díaz-Pena JM, Muñoz FM, García SG, Esteban MM, Validity of specific IgE antibodies in children with egg allergy. *Clin Exp Allergy* 2001; 31: 1464-1469.
- <sup>52</sup> Garcia-Ara C, Boyano MT, Díaz-Pena JM, Martín Muñoz F, Reche frutos M, Martín Esteban M. Specific IgE levels in the diagnosis of immediate hypersensitivity to cow's milk protein in the infant. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 185-190.
- <sup>53</sup> Nolte H, Schitz PO and Kruse A. Comparison of intestinal mast cell and basophil histamine release in children with food allergic reactions. *Allergy* 1989; 44: 554-565.
- <sup>54</sup> Sampson, H. In vitro diagnosis and mediator assays for food allergy. *Allergy Proceedings* 1993;14: 259-261.
- <sup>55</sup> Eiras P, León F, Camarero C y Roy G. "Los linfocitos intraepiteliales en el diagnóstico de la enfermedad celíaca latente -potencial." *Rev Clin Esp.* 2002; 202: 479-499.

---

<sup>56</sup> Sampson HA. Immunologically mediated food allergy: the importance of food challenge procedures. *Annals of Allergy Asthma and Immunology* 1988; 60: 262-269.

<sup>57</sup> Sampson HA. Update on food allergy *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113:805-819.

<sup>58</sup> Metcalfe DD & Sampson HA Workshop on Experimental Methodology for Clinical Studies of Adverse Reactions to Foods and Food Additives. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* 1990; 86: 421-442.

<sup>59</sup> Schnyder B & Pichler WJ. Food intolerance and food allergy. *Schweizer Medizinische Wochenschrift* 1999; 129:928-933

<sup>60</sup> Kim JS, Sinacore JM, Pongracic JA. Parental use of epipen for children with food allergies. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116:164-168.

<sup>61</sup> Bock SA, Muñoz-Furlong A, Sampson HA. Fatalities due to anaphylactic reactions to foods. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107:191-193.