



Revista alergia México

ISSN: 0002-5151

ISSN: 2448-9190

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

Pimentel-Hayashi, Joaquín A.; Río-Navarro, Blanca E. Del; Saucedo-Ramírez, Omar Josué
Alergia alimentaria, puntos clave para la práctica clínica
Revista alergia México, vol. 67, núm. 3, 2020, Julio-Septiembre, pp. 245-267
Colegio Mexicano de Inmunología Clínica y Alergia, A.C.

DOI: <https://doi.org/10.29262/ram.v67i3.741>

Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=486771931005>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org



Sistema de Información Científica Redalyc
Red de Revistas Científicas de América Latina y el Caribe, España y Portugal
Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso
abierto

Food allergy, key points for clinical practice

Alergia alimentaria, puntos clave para la práctica clínica

Joaquín A. Pimentel-Hayashi,¹ Blanca E. Del Río-Navarro,¹ Omar Josué Saucedo-Ramírez¹

Abstract

Food allergy is an immune reaction that occurs frequently at a pediatric age; its prevalence is higher in industrialized countries, affecting 8% of the population in average. The most frequently involved foods are: milk, chicken eggs, soy, peanuts, fish, wheat, seafood, and dried fruits. Food allergies can be divided into three groups: IgE-mediated, non-IgE-mediated, and mixed food allergy. The symptoms will depend on the immunological mechanisms and they can be divided into immediate or delayed symptoms; immediate symptoms appear during the first two hours after the intake, and delayed symptoms appear after the second hour and up to 72 hours. The diagnosis of food allergies requires the medical history of the patient, a physical examination, and laboratory tests; a misdiagnosis can lead to unnecessary elimination diets. The gold standard is the double-blind, placebo-controlled oral food challenge. The main treatment is food restriction, in which the entailed nutritional and psychological implications must be taken into account. Another treatment option is oral immunotherapy, which is recommended for patients who cannot carry out an elimination diet due to its significant impact on the quality of life.

Key words: Food hypersensitivity; Immunoglobulin E; Allergens

Este artículo debe citarse como: Pimentel-Hayashi JA, Del Río-Navarro BE, Saucedo-Ramírez OJ. Alergia alimentaria, puntos clave para la práctica clínica. Rev Alerg Mex. 2020;67(3):245-267

ORCID

Joaquín A. Pimentel-Hayashi, 0000-0001-7130-5969; Blanca E. Del Río-Navarro, 0000-0001-6441-8869; Omar Josué Saucedo-Ramírez, 0000-0001-9193-0091

¹Secretaría de Salud, Hospital Infantil de México Federico Gómez, Departamento de Alergia e Inmunología Pediátrica, Ciudad de México, México

Correspondencia: Joaquín A. Pimentel-Hayashi.
jaapimentelh@gmail.com

Recibido: 2020-04-07
Aceptado: 2020-07-11
DOI: 10.29262/ram.v67i3.741



Resumen

La alergia alimentaria es una reacción inmunológica que se presenta de forma frecuente en la edad pediátrica; su prevalencia es mayor en los países industrializados y en promedio afecta a 8 % de la población. Los alimentos más frecuentemente involucrados son leche, huevo, soya, cacahuete, pescado, trigo, mariscos y frutos secos. La alergia alimentaria se puede dividir en tres grupos: alergia alimentaria mediada por inmunoglobulina E, no mediada por inmunoglobulina E y mixta. Los síntomas dependerán de los mecanismos inmunológicos y se pueden dividir en inmediatos o tardíos; los inmediatos se presentan en las primeras dos horas de la ingesta y los tardíos posterior a la segunda hora y hasta 72 horas. Para el diagnóstico se debe obtener la historia clínica, realizar exploración física y exámenes de laboratorio; un diagnóstico erróneo puede llevar a dietas de eliminación innecesarias. El estándar de oro es el reto oral doble ciego controlado con placebo. El tratamiento principal es la restricción del alimento, en la cual se debe tener en cuenta las implicaciones nutricionales y psicológicas que conlleva. Otro tratamiento es la inmunoterapia oral, que se recomienda en quienes no pueden llevar a cabo dieta de eliminación por la importante afectación de la calidad de vida.

Palabras clave: Hipersensibilidad alimentaria; Inmunoglobulina E; Alérgenos

Abreviaturas y siglas

ERGE, enfermedad por reflujo gastroesofágico

Ig, inmunoglobulina

IL, interleucina

INF, interferón

PAIP, proctocolitis alérgica inducida por proteínas

SEIPA, síndrome de enterocolitis inducida por proteínas alimentarias

TLR, receptores tipo Toll

TNF, factor de necrosis tumoral

Introducción

El primer reporte de un paciente con alergia alimentaria fue hecho en China hace más de 4000 años.¹ En los escritos de Hipócrates se refería a “humores hostiles” en algunos hombres que sufrían al consumir queso. Tito Lucrecio Caro (98-55 a. C.) escribió en uno de sus poemas: “Para lo que algunos es comida, para otros es veneno”, sugiriendo fuertemente que desde hace más de 2000 años ya se conocían las reacciones adversas a los alimentos.¹

La alergia alimentaria es frecuente que se presente en pacientes con atopia; esta última definida como una predisposición genética a desarrollar una respuesta inmune mediada por inmunoglobulina (Ig) E.² La marcha atópica se refiere a la historia natural de la progresión de las enfermedades alérgicas que usualmente inician en etapas tempranas de la vida; estas

incluyen la rinitis alérgica, dermatitis atópica, asma y la alergia alimentaria; estas pueden ocurrir de forma aislada o en una progresión característica, empezando con dermatitis atópica como primera manifestación de atopia, alergia alimentaria, posteriormente asma y, finalmente, rinitis alérgica.^{2,3}

Actualmente se ha introducido un nuevo concepto, el de danza atópica, debido a que las enfermedades alérgicas se ven influenciadas por factores genéticos y ambientales, lo que crea numerosas interacciones dejando de lado la progresión lineal de estas enfermedades.²

Epidemiología

La prevalencia de la alergia alimentaria se ha incrementado en las últimas tres décadas, afecta más a los

países industrializados; además, es más frecuente en la edad pediátrica y afecta a 8 % de la población. Los alimentos más frecuentemente involucrados son la leche, el huevo, la soya, el cacahuete, el pescado, el trigo, los mariscos y los frutos secos.⁴ La prevalencia exacta de la alergia alimentaria es difícil de conocer debido a las múltiples variaciones en la dieta que puede haber en diferentes regiones, así como los diferentes tipos de manifestaciones clínicas en cada grupo de edad. La mayoría de los estudios de prevalencia se centran en cuestionarios sobre lo reportado por los padres, por lo que los datos no pueden ser de todo confiables.^{5,6}

En el caso de la alergia a la proteína de la leche de vaca, una cohorte europea reportó una prevalencia de 0.59 % corroborada por reto oral, y con variaciones entre países de 0 a 1.3 %.⁷ En Japón, la prevalencia reportada es de 0.21 % en recién nacidos y de 0.35 % en prematuros.⁸

En México, en un estudio basado en encuestas se encontró que 100 % de los pacientes que tenían sospecha de alergia alimentaria presentó atopía, no se encontró diferencia en relación con el género y existió una distribución bimodal en la edad, con picos a los dos y 35 años. El 75 % de los pacientes tenía antecedente de alergia respiratoria y las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron cutáneas (57 %), rinitis alérgica (41 %), gastrointestinales (34.2 %) y anafilaxia (5 %).⁹ Otro estudio realizado en México en el cual se estimó la prevalencia de alergia alimentaria en población pediátrica, se basó en cuestionarios hechos a los padres de familia, se realizó en escuelas de cinco zonas de una ciudad del norte de México, se reportaron enfermedades alérgicas en 17.1 % y más de 40 % de las reacciones adversas a alimentos se reportaron como alergia alimentaria. En el caso de la alergia alimentaria inmediata, 54 % de los casos eran mujeres y 75.7 % de quienes reportaron alergia alimentaria inmediata, esta había sido diagnosticada por un médico; en cuanto a los grupos de edad, la prevalencia fue mayor en el grupo de nueve a 13 años.¹⁰

La prevalencia de alergia alimentaria autodiagnosticada puede ser hasta seis veces mayor que la alergia alimentaria confirmada por reto oral y la prevalencia es mayor en niños que adultos.¹¹

Por último, una cohorte australiana de población pediátrica reportó una prevalencia de alergia alimentaria de 11 % al año de edad y de 3.8 % a los

cuatro años de edad. Asimismo, a la edad de cuatro años, la alergia al cacahuete fue de 1.9 %, al huevo de 1.2 % y al ajonjolí de 0.4 %, en todos los casos el diagnóstico se realizó por reto oral.¹²

Factores de riesgo y la historia natural de la enfermedad

En cuanto a la prevención de la alergia alimentaria, se ha establecido que la introducción temprana de ciertos alimentos disminuye el riesgo de esta. Esto se ha demostrado en el caso del cacahuete, donde una introducción temprana del alimento ha demostrado una baja prevalencia de alergia al mismo en una edad más avanzada, con incremento en los niveles de IgG4, inmunoglobulina que se ha relacionado con la tolerancia inmunológica e inmunomodulación.¹³ Sin embargo, otros estudios no han demostrado una eficacia en la introducción temprana de seis de los alimentos más prevalentes en la alergia alimentaria.¹⁴

Las guías para la prevención de la alergia al cacahuete de Estados Unidos de América recomiendan que los lactantes con dermatitis atópica grave, alergia al huevo o ambas, se les introduzca tempranamente alimentos que contengan cacahuete en los primeros cuatro a seis meses de edad para reducir el riesgo de alergia al cacahuete, y que esto sea después de la introducción de otros alimentos sólidos. Igualmente se recomienda que estos pacientes se evalúen con una IgE específica sérica o pruebas cutáneas antes de la introducción del cacahuete; si el valor de la IgE es menor a 0.35 kU/L, se puede iniciar la alimentación con cacahuete, pero si los valores son mayores a dicha cifra, se deberá optar por referir a un especialista.¹⁵

Se deben tomar en cuenta los efectos protectores de la lactancia materna, ya que está demostrado que una lactancia materna exclusiva por al menos tres a cuatro meses disminuye la incidencia acumulada de dermatitis atópica;¹⁶ sin embargo, en el caso de la alergia alimentaria no se ha podido demostrar un beneficio en la prevención de esta.

La Academia Americana de Pediatría afirma que no hay un beneficio en el retraso de la introducción de alimentos más allá de los cuatro a seis meses de edad; más aún, emitió recomendaciones sobre la introducción temprana de las proteínas del cacahuete y huevo a partir de los cuatro meses de edad en sujetos de alto riesgo.¹⁷

En cuanto a la hipótesis de la higiene, se establece que la poca interacción con microorganismos patógenos en etapas tempranas pudiera tener un impacto en la mayor prevalencia de enfermedades alérgicas.¹⁸ Una de las explicaciones a esta hipótesis, es la interacción de la microbiota. Se ha evidenciado que ciertas poblaciones de bacterias están presentes en sujetos con poca prevalencia de enfermedades alérgicas, como los sujetos que viven en granjas, en quienes se han encontrado mayor cantidad de *Clostridium spp.* y *Mycobacterium spp.*^{19,20}

En contraste, se han encontrado mayor proporción de la familia de *Streptococcaceae* y *Staphylococcus* en los hogares urbanos. Se ha evidenciado que este efecto protector de las granjas se puede transferir, ya que la composición de la microbiota intradomiciliaria en hogares urbanos es similar a la de las granjas y puede tener un efecto protector más específicamente en el desarrollo de asma.²¹

En cuanto a la exposición dual a los alérgenos, se puede llevar a cabo una tolerancia oral cuando se expone tempranamente a un alimento, gracias a la participación de las células dendríticas CD103+ localizadas en el epitelio intestinal y a los macrófagos CX3CR1+, que cooperan activamente y promueven la generación de citocinas reguladoras y linfocitos T reguladores específicos hacia esos antígenos.^{22,23} En contraste, una exposición temprana a través de una barrera cutánea alterada llevará a una sensibilización hacia ese alérgeno alimentario.²⁴

En una revisión sistemática se encontró evidencia a favor de la suplementación con ácidos grasos omega 3 y la disminución en la sensibilización al huevo; además, en pacientes con alto riesgo de alergia alimentaria y que no reciben seno materno se puede considerar la alimentación con fórmula extensamente hidrolizada. Los autores no encontraron evidencia acerca del beneficio de la eliminación de alimentos durante el embarazo y del uso de probióticos.²⁵

En cuanto a la parte genética de la alergia alimentaria, Liu *et al.* realizaron un análisis que incluyó a más de 800 gemelos monogigóticos y dicigóticos; reportaron una mayor tasa de concordancia en cuanto a sensibilización a alérgenos entre los gemelos monogigóticos, lo que sugiere que hay factores genéticos implicados en la sensibilización, y que al encontrar también un porcentaje de discordancia de sensibilización, esto también sugiere una participa-

ción de factores ambientales.²⁶ En contraste a los hallazgos anteriores, una cohorte de 1120 pacientes pediátricos reportó que 33.4 % de los hermanos de pacientes con alergia alimentaria no tenía síntomas con ningún alimento, ni sensibilización a un alérgeno alimentario, 53 % mostraba IgE específica hacia algún alimento o prueba epicutánea positiva, pero sin síntomas, y solo 13.6 % de los hermanos estaba sensibilizado y clínicamente reactivo.²⁷

En cuanto a la epigenética y la alergia alimentaria, se han encontrado alteraciones en la proliferación de algunos linfocitos T vírgenes, cambios en los niveles de metilación del ADN durante la activación de estos linfocitos T, lo cual podría contribuir a una falta de resolución de la alergia alimentaria en edades más avanzadas.²⁸

Berni Canani *et al.* encontraron patrones de metilación de ADN diferentes en pacientes con alergia a la proteína de la leche de vaca mediada por IgE, en comparación con pacientes sanos; encontraron disminución en la metilación de los genes de la IL-4 e IL-5 y mayor metilación de los genes de la IL-10 e IFN-gamma, lo cual se correlacionó con los niveles séricos de estas citocinas.²⁹

También se ha demostrado disminución en la metilación del gen FoxP3 de los linfocitos T reguladores en los pacientes alérgicos al cacahuete, lo que promueve la tolerancia inmunológica de estos pacientes tratados con inmunoterapia oral.³⁰

Estos hallazgos son similares a los encontrados con otros alimentos, como el caso de los pacientes con alergia a la proteína de la leche de vaca, en quienes se evidenció baja desmetilación del gen FoxP3.³¹ Estos cambios epigenéticos también se han observado en los mastocitos, donde una inhibición de la enzima histona deacetilasa atenuó la respuesta efectora en un modelo animal sensibilizado a un alérgeno alimentario.³²

Estos cambios epigenéticos descritos se han observado después del tratamiento con inmunoterapia oral hacia ciertos alimentos, donde las regiones promotoras de los genes relacionados con TH2 se encuentran metiladas y las regiones promotoras de TH1 se encuentra menos metiladas.³³

Hong *et al.* encontraron dos *loci* específicos que confieren una susceptibilidad para la alergia al cacahuete, las regiones HLA-DQ y HLA-DR donde demostraron diferentes patrones de metilación del ADN.³⁴

De la misma forma, se han asociado diversos polimorfismos en algunos genes con el incremento del riesgo de padecer alergia alimentaria, sin embargo, los estudios son escasos; solo en pocos grupos poblacionales, se encontraron algunos polimorfismos en CD14,³⁵ IL-13³⁶ e IL-10.³⁷

Como se puede observar, la evidencia de los cambios epigenéticos y su relación con la alergia alimentaria va en aumento, por lo que en un futuro se tendrá más información sobre cómo se podrían realizar intervenciones más tempranas para su prevención o tratamiento.

En cuanto a los antecedentes de ciertos grupos poblacionales, y por supuesto esto en relación con la genética, los resultados de varios estudios de cohorte aún no son concluyentes. Una investigación realizada en Estados Unidos mostró un riesgo incrementado de alergia alimentaria en pacientes afroamericanos no hispanos (razón de momios [RM] = 3.06, intervalo de confianza de 95 % [IC 95 %] = 2.14-4.36).³⁸ Otro estudio corroboró estos hallazgos en cuanto a la sensibilización a alérgenos alimentarios en afroamericanos (RM = 2.22, IC 95 % = 1.20-4.11) y con ancestros africanos (RM = 1.07, IC 95 % = 1.02-1.13).³⁹

En cuanto al sexo, en el caso de la alergia al cacahuete un estudio reportó que la relación hombre:mujer es de 5:1 en la población pediátrica.⁴⁰

Respecto a la relación con la dermatitis atópica, hay evidencia de que los pacientes que padecen esta tienen un riesgo mayor de sensibilización a múltiples alimentos debido a los defectos en la barrera cutánea. Una revisión sistemática concluyó que hay una asociación significativa entre alergia alimentaria, sensibilización a los alimentos y dermatitis atópica grave y crónica.⁴¹

En cuanto a la obesidad como factor de riesgo, al ser un estado proinflamatorio, se cree que podría tener una relación con la atopía. Un estudio demostró que la obesidad se asocia más con atopía en niños y aumento en la sensibilización a alimentos (RM = 1.59, IC 95 % = 1.28-1.98).⁴²

Se ha investigado la participación de la vitamina D como factor de prevención en la alergia alimentaria, esta hipótesis ha derivado de la asociación entre la luz solar, la época del año de nacimiento y la latitud, ya que estos factores tienen un impacto en la vitamina D.⁴³

Un estudio en Australia demostró una diferencia estadísticamente significativa entre los pacientes

con alergia alimentaria que nacieron en la época de otoño/invierno, comparados con los que nacieron en primavera/verano (57 % *versus* 43 %), más específicamente en el grupo de edad de cero a cuatro años que tenían alergia al cacahuete y al huevo. Si bien no fueron estadísticamente significativas, también encontraron diferencias en la alergia a la proteína de la leche de vaca y la alergia a las nueces.⁴⁴

En otro estudio en ese mismo país y que apoya los hallazgos mencionados, encontró que los pacientes pediátricos con deficiencia de vitamina D y que eran hijos de madres y padres nacidos en Australia tenían tres veces más riesgo de tener alergia al huevo (RM = 3.79, IC 95 % = 1.19-12.08) y 11 veces más riesgo de padecer alergia al cacahuete (RM = 11.51, IC 95 % = 2.01-65.79).⁴⁵

La participación de la vitamina D en el sistema inmunológico y en la alergia alimentaria ha sido ampliamente estudiada, sobre todo en la parte de la tolerancia inmunológica. Se ha demostrado la capacidad de regular y disminuir la respuesta efectora en modelos animales previamente sensibilizados a un alérgeno a los que se les transfirieron células dendríticas de la piel que fueron expuestas a luz ultravioleta.⁴⁶

Yamazaki *et al.* demostraron que la radiación ultravioleta inducía la expansión de células T reguladoras en 50 a 60 % de las células T CD4+ de la piel irradiada.⁴⁷

También se ha demostrado que la suplementación materna con vitamina D podría disminuir el riesgo de alergia alimentaria en el primer año de vida.⁴⁸

En cuanto al pronóstico y tiempo de resolución de la alergia alimentaria, se debe enfatizar que puede variar entre cada paciente y dependiendo del alimento. El cacahuete y los frutos secos tienen poca probabilidad de resolución, por lo que es importante hacérselo saber al paciente y a los familiares. En general, a todos los pacientes se recomienda un seguimiento anual con IgE específica o pruebas cutáneas; dependiendo de los resultados y según lo establecido con los valores predictivos positivos y negativos conforme la edad, se valorará realizar un reto oral o no.⁴⁹

En el caso de la leche, un estudio reportó la resolución de la alergia a la proteína de la leche de vaca mediante retos orales; 5 % de los sujetos la superó a los cuatro años, 21 % a los ocho años, 37 % a los

12 años y 55 % a los 16 años. Cuando se utilizó el criterio de una IgE sérica < 3 kU/L y sin una reacción adversa en los últimos 12 meses, la tasa de resolución fue de 19 % a los cuatro años, 42 % a los ocho años, 64 % a los 12 años y 79 % a los 16 años; los pacientes que tuvieron una alergia persistente tenían valores de IgE específica sérica más altos en comparación con quienes tuvieron tolerancia posterior (promedio de 19 kU/L *versus* 1.8 kU/L).⁵⁰ Wood *et al.* encontraron que 52.6 % de los pacientes tuvo resolución de la alergia a la proteína de la leche de vaca; la edad media fue 63 meses y en los cinco años posteriores, 20.6 % de los pacientes que no habían resuelto su alergia toleraba al menos un producto horneado.⁵¹

Se realizó una revisión sistemática que evaluó la evidencia actual sobre si el consumo de leche y huevos horneados promueve la tolerancia de dichos alimentos en pacientes alérgicos. La conclusión de los autores fue que hay muy pocos estudios al respecto y que estos tienen debilidades metodológicas y de diseño, no integraron grupos de comparación adecuados y únicamente indican que los pacientes que toleran los productos horneados tienen más probabilidad de tolerar posteriormente los no horneados.⁵²

En el caso del huevo, una cohorte realizada en población pediátrica reportó una resolución de alergia al huevo mediada por IgE del 45 % a los dos años de edad, 66 % a los 4 años de edad y 71 % a los 6 años de edad; el valor de IgE específica de 6.2 kU/L fue el que obtuvo la mayor sensibilidad y especificidad para los que no tuvieron tolerancia.⁵³

En el caso del cacahuate, una cohorte reportó una resolución de 22 % en población pediátrica en los primeros cuatro años de vida; los pacientes que no tuvieron resolución de la alergia tenían más probabilidad de cosensibilizaciones y de ser alérgicos al sésamo, sensibilización a la nuez en el primer y cuarto año de vida y sensibilización al ácaro en el cuarto año de vida.⁵⁴

Clasificación

Las reacciones adversas a alimentos se pueden dividir en cuatro grupos: la intolerancia alimentaria, alergia alimentaria mediada por IgE, alergia alimentaria no mediada por IgE y la de componente mixto.¹¹

En los cuadros 1 y 2 se puede ver la clasificación, manifestaciones clínicas y características epidemiológicas más importantes de la alergia alimentaria.

Fisiopatología

Tolerancia inmunológica a los alérgenos alimentarios

En el tracto gastrintestinal hay una homeostasis entre tolerancia y respuesta inmunológica efectora hacia alérgenos alimentarios. Esta homeostasis puede interrumpirse o modificarse cuando hay alguna alteración en la barrera intestinal que ocasiona una inapropiada sensibilización hacia algunos alérgenos.⁵⁵

La sensibilización a los alimentos puede ocurrir a través del tracto gastrointestinal, la piel y, menos frecuentemente, el tracto respiratorio; la inducción de la tolerancia ocurre por linfocitos T reguladores específicos para antígenos alimentarios y estos a su vez están influidos por el microbioma del sujeto.⁵

El tracto gastrointestinal es la más grande interfaz entre el ambiente y el cuerpo, está expuesto a microorganismos desde la etapa fetal y en un sujeto puede haber hasta 100 trillones de microorganismos residiendo en el intestino.⁵⁶

Es importante tener en cuenta que uno de los mecanismos importantes para la tolerancia oral es la inducción de los linfocitos T reguladores; se ha demostrado que estos son esenciales, ya que se rompe la tolerancia hacia los antígenos en caso de no estar presentes los linfocitos T CD4 Foxp3+.⁵⁷

Hay diversas maneras en las que la microbiota intestinal promueve la tolerancia hacia los alérgenos alimentarios. Uno de los mecanismos propuestos es la activación de los receptores tipo Toll (TLR) y, más concretamente, de TLR4.¹⁶ Los TLR detectan el lipopolisacárido de las bacterias de la microbiota intestinal; en un estudio se comprobó que a ratones a los que se les depletó de la expresión de TLR4 tuvieron una capacidad ineficiente de convertir linfocitos T CD4+ vírgenes en linfocitos T CD4+ Foxp3+ reguladores.⁵⁸

Los ácidos grasos de cadena corta forman una parte importante en esta tolerancia oral, estos ácidos grasos son ácidos carboxílicos con colas alifáticas de uno a seis carbonos. Los tres ácidos grasos de cadena corta más abundantes y que son producidos por la microbiota intestinal por la fermentación anaeróbica de la fibra de la dieta son el acetato, el propionato y el butirato. Los principales sustratos de esta fibra son el almidón y la inulina, presentes en los tubérculos, avena, trigo, celulosa, goma guar y pectina.⁵⁹

Cuadro 1. Clasificación de alergia alimentaria mediada por IgE y sus características principales

Fisiopatogenia	Síndrome	Manifestaciones clínicas y de laboratorio	Características principales
-Mastocitos y basófilos. -Células linfoides innatas tipo 2. -Histamina, triptasa, carboxipeptidasa. -IL-4, IL-5, IL-13. -Linfocitos Th2. -Aumento de la producción de IgE. -Prostaglandinas y leucotrienos. -Síntomas en las primeras 2 horas de la ingesta.	Síndrome de alergia oral (síndrome de polen-fruta, urticaria orofaríngea de contacto, síndrome polen-alergia alimentaria)	Prurito y edema leve de la cavidad oral. Sin presencia de síntomas sistémicos.	Reacción cruzada entre alérgenos de pólenes, frutas (más frecuentemente rosáceas) y vegetales. No hay síntomas si el alimento sufre un proceso de cocción, debido a que los alérgenos causantes no son termoestables. Más frecuente en adolescentes y adultos.
	Urticaria aguda con o sin angioedema	Erupciones en cualquier parte del cuerpo acompañados o no de angioedema y desencadenados por la ingesta o el contacto directo con el alérgeno alimentario.	La lesión cutánea desaparece en las primeras 24 horas sin dejar secuelas. Más frecuente en niños que adultos. Segunda causa de urticaria aguda en escolares.
	Rinoconjuntivitis	Síntomas desencadenados por inhalación de proteínas	Más frecuente en lactantes y niños que en adultos. Más frecuente en adultos que trabajan en el procesamiento de alimentos.
	Asma ocupacional	Disnea, opresión torácica, sibilancias, tos seca.	Adultos que trabajan en el procesamiento de alimentos (pescados, carne de res)
	Anafilaxia	Reacción de hipersensibilidad sistémica, de progresión rápida, con síntomas cutáneos, respiratorios, gastrointestinales o cardiovasculares, que puede ser fatal	Puede ocurrir a cualquier edad; los alimentos son la primera causa en la edad pediátrica
	Anafilaxia inducida por ejercicio dependiente de alimento	Reacción de hipersensibilidad sistémica desencadenada por ejercicio en los primeros 30 minutos de la ingesta del alimento	Más frecuente al final de la adolescencia y principios de la edad adulta. Más de 100 alimentos descritos
	Síntomas gastrointestinales aislados	Náusea, vómito, dolor abdominal, diarrea	Ocurre en las primeras dos horas posteriores a la ingesta del alimento

IgE = inmunoglobulina E, IL = interleucina.

Los ácidos grasos de cadena corta se unen a receptores acoplados a la proteína G, promoviendo la transcripción de genes que inducen la producción de citocinas antiinflamatorias y de genes que inducen la producción de proteínas de las uniones estrechas de las células epiteliales.⁵⁹ Se ha demostrado que los ácidos grasos de cadena corta inducen la proliferación de los linfocitos T CD4⁺ reguladores y de las células dendríticas CD103⁺ productoras de ácido retinoico;⁶⁰ los macrófagos y las células dendríticas expresan un tipo de receptor de proteína G, el Gpr109a, en el cual se ha demostrado que se une el butirato y al hacerlo induce la producción de linfocitos T CD4⁺ reguladores productores de interleucina 10; incluso, en experimentos con ratones se ha demostrado que en los que no cuentan con este receptor hay aumento en la diferenciación de los linfocitos T vírgenes hacia linfocitos Th17.^{61,62} Los ácidos grasos de cadena corta inducen igualmente la liberación de prostaglandina E2 y la expresión de IL-10 a través de receptores de proteína G sensibles a toxina *pertussis*, inhibiendo así las respuestas inflamatorias en los monocitos.⁶³

Las bacterias que participan más en la producción de estos ácidos grasos de cadena corta son *Bifidobacterium spp.* y *Ruminococcus bromii*, las cuales degradan los polisacáridos creando productos intermedios; las mayores productoras de butirato son *Faecalibacterium prausnitzii*, *Eubacterium rectale*, *Roseburia faecis*, *Roseburia intestinalis*, *Eubacterium halii* y *Anaerostipes hadrus*.⁶⁴ Las células plasmáticas del intestino producen IgA dependiente o independientemente del linfocito T y esto involucra la participación y cooperación de células epiteliales, células dendríticas y células linfoides innatas. La microbiota intestinal promueve la acumulación de células que expresan IgA, así como el nivel de IgA que hay en el lumen intestinal.⁶⁵ La importancia de la IgA intestinal es evitar la adherencia bacteriana y, por lo tanto, la infección y destrucción de las células epiteliales del intestino.

Otras dos interleucinas clave en la tolerancia oral son IL-18 e IL-22, interleucinas que participan en el mantenimiento de la barrera epitelial y, además, propician una actividad antimicrobiana y disminuyen el número de infecciones gastrointestinales que pudieran propiciar a una ruptura de la tolerancia oral.⁶⁶ La producción de IL-18 se lleva a cabo gracias a la activación de los TLR y de los receptores

tipo NOD; la activación de estos receptores de reconocimiento de patógeno llevan a la producción de péptidos antimicrobianos y a mayor producción de moco.⁶⁶ La microbiota intestinal promueve la producción de IL-22 por las células linfoides innatas tipo 3, que conlleva a la expresión de ciertas enzimas que producen fucosilación de las proteínas de superficie de las células epiteliales, importantes en contra de la infección por patógenos entéricos.⁶⁶ Se ha demostrado que ninguna otra célula del sistema inmune expresa más el gen *IL-22* que las células linfoides innatas tipo 3. La fucosilación de las células epiteliales promueve un crecimiento de las especies bacteroides y, además, evita la invasión bacteriana al epitelio intestinal.⁶⁷ Esta es una parte de los mecanismos que se han descrito para la tolerancia oral hacia los alérgenos alimentarios, por lo que la pérdida de varias de estas vías dará lugar a la sensibilización y posteriormente a una respuesta inmunológica que se traducirá en manifestaciones clínicas (figura 1).

Sensibilización y respuesta efectora

Las proteínas y los péptidos que resistieron la desnaturalización y la digestión en el intestino pueden atravesar la barrera epitelial por difusión paracelular, transcitos, endocitosis o al ser procesados por algunas células dendríticas.⁶⁸ Posteriormente, las células dendríticas u otras células presentadoras de antígeno pueden capturarlo, procesarlo y presentarlo; en caso de que no hubiera señales coestimuladoras, se produciría tolerancia.^{23,68}

En pacientes que padecen alergia alimentaria, la inducción de linfocitos T reguladores se reemplaza por la creación de linfocitos Th2 específicos que promueven el cambio de isotipo a IgE y la expansión de células efectoras.⁵⁵ Este cambio se lleva gracias a la producción de IL-33, que a su vez induce la expresión de OX40, la cual promueve la respuesta Th2; la IL-33 promueve la expansión de las células linfoides innatas tipo 2 que producen grandes cantidades de IL-4, la cual suprime la generación de linfocitos T reguladores, productores de factor de crecimiento transformante beta, una citocina reguladora que al unirse a su receptor promueve la transcripción de genes reguladores.^{5,68}

Otra citocina que se produce al haber daño en la barrera epitelial del intestino son IL-25 y la linfopoyetina tímica estromal, las cuales propiciarán igualmente una inflamación tipo 2.⁶⁸ La IL-9 tiene una

Cuadro 2. Clasificación de alergia alimentaria no mediada por IgE, de componente mixto y sus características principales

Fisiopatogenia	Síndrome	Manifestaciones clínicas y de laboratorio	Características principales
No mediada por IgE			
-Respuesta celular: linfocitos T citotóxicos, linfocitos Th1, neutrófilos, macrófagos. -IL-8. -Factor de necrosis tumoral alfa. -Interferón gamma. -Síntomas de dos a 72 horas posterior a la ingesta	Síndrome de enterocolitis inducida por proteínas alimentarias	Vómito recurrente y abundante, diarrea grave con o sin sangre, palidez, hipotensión, edema. Hipoalbuminemia	Depende de la edad de la exposición del alimento. Generalmente en el primer año de vida. Más frecuente en pacientes que alimentados con fórmula a comparación de los que son alimentados con seno materno exclusivo
	Proctocolitis alérgica inducida por proteínas alimentarias	Hematoquezia. Diarrea con moco es menos frecuente. Anemia. Buen estado general	Primeros 12 meses de edad. Es la manifestación de alergia alimentaria no mediada por IgE más frecuente en lactantes alimentados con seno materno. Diagnóstico de exclusión
	Enteropatía inducida por proteínas alimentarias	Vómito intermitente, diarrea usualmente sin sangre, falla de medro	Antes de los dos años
	Constipación	Defecación dolorosa e infrecuente	Evidencia inconclusa sobre el porcentaje de pacientes con alergia a la proteína de la leche de vaca que tienen como única manifestación la constipación. Más frecuente en pacientes con atopia y que no están alimentados con seno materno
	Enfermedad por reflujo gastroesofágico	Paso del contenido gástrico al esófago, con o sin regurgitación o vómito y que genera síntomas (irritabilidad) o complicaciones (falla de medro, pérdida de peso, neumonía por aspiración, descontrol de asma)	Evidencia inconclusa sobre el porcentaje de pacientes con alergia a la proteína de la leche de vaca que tienen como única manifestación la constipación. Más frecuente en pacientes con atopia y que no están alimentados con seno materno
	Dermatitis por contacto alérgica	Placas eccematosas, con excoriaciones, pápulas y máculas pruriginosas. Liquenificación como síntoma crónico	Más frecuente en pacientes adultos que trabajan en la industria alimentaria

Continúa en página siguiente...

...Viene de la página anterior

Cuadro 2. Clasificación de alergia alimentaria no mediada por IgE, de componente mixto y sus características principales

Fisiopatogenia	Síndrome	Manifestaciones clínicas y de laboratorio	Características principales
No mediada por IgE			
	Asma ocupacional	Disnea, opresión torácica, sibilancias, tos seca	Adultos que trabajan en el procesamiento de alimentos (pescados, carne de res)
Mixta			
	Esofagitis eosinofílica	Dificultad para la deglución, vómito, reflujo gastroesofágico, impactación del alimento	Niños preescolares, adultos menores de 50 años
	Gastroenteritis eosinofílica	Esteatorrea, dolor abdominal. Eosinofilia periférica en la mayoría de los pacientes. Hipoalbuminemia y anemia	Pacientes con atopia personal y familiar

participación crucial al ser un factor de crecimiento para mastocitos, estas últimas son las células efectoras en la alergia alimentaria que es mediada por IgE, liberando los mediadores característicos como triptasa, histamina, carboxipeptidasa, leucotrienos y prostaglandinas y, por lo tanto, amplificando la respuesta Th2.⁵

En el caso de la alergia alimentaria no mediada por IgE, los mecanismos que participan no están del todo claros. En el caso de la enteropatía secundaria a proteínas hay evidencia que apoya la participación de linfocitos T CD8+ específicos y que la presencia incrementada de interferón (INF) gamma se asocia a daño de las vellosidades intestinales, por lo tanto una activación de los linfocitos T provocaría una liberación de citocinas proinflamatorias como INF-gamma y factor de necrosis tumoral (TNF) alfa provocando daño epitelial y un aumento de la permeabilidad.⁶⁹ En el caso del síndrome de enterocolitis inducida por proteínas alimentarias, una de las manifestaciones más graves de la alergia alimentaria, se ha evidenciado una falta de respuesta humoral y un aumento de la triptasa y de la IL-8, por lo que se sugiere una participación de mastocitos y neutrófilos y la participación de otras células de la inmunidad

innata como monocitos, células *natural killer* y eosinófilos^{70,71} (figura 2).

Manifestaciones clínicas

La alergia alimentaria comprende un gran espectro de síntomas que pueden involucrar la piel, el sistema gastrointestinal y el respiratorio y, en casos graves, pudieran afectar el sistema cardiovascular.

Las manifestaciones clínicas dependerán del tipo de alergia alimentaria, los mecanismos inmunológicos y el tipo de alimento que se consuma. Los síntomas se pueden dividir en inmediatos o tardíos, los inmediatos se presentan en las primeras dos horas de la ingesta del alimento y los tardíos posterior a la segunda hora y hasta 72 horas después.

Las manifestaciones clínicas más frecuentes son las siguientes:

- *Cutáneas*: urticaria generalizada, angioedema, urticaria aguda de contacto, eritema y erupción morbiliforme.⁷²
- *Gastrointestinales*: vómito, cólico abdominal, dolor abdominal, diarrea, constipación, enfermedad por reflujo gastroesofágico y síndrome de alergia oral.⁷²

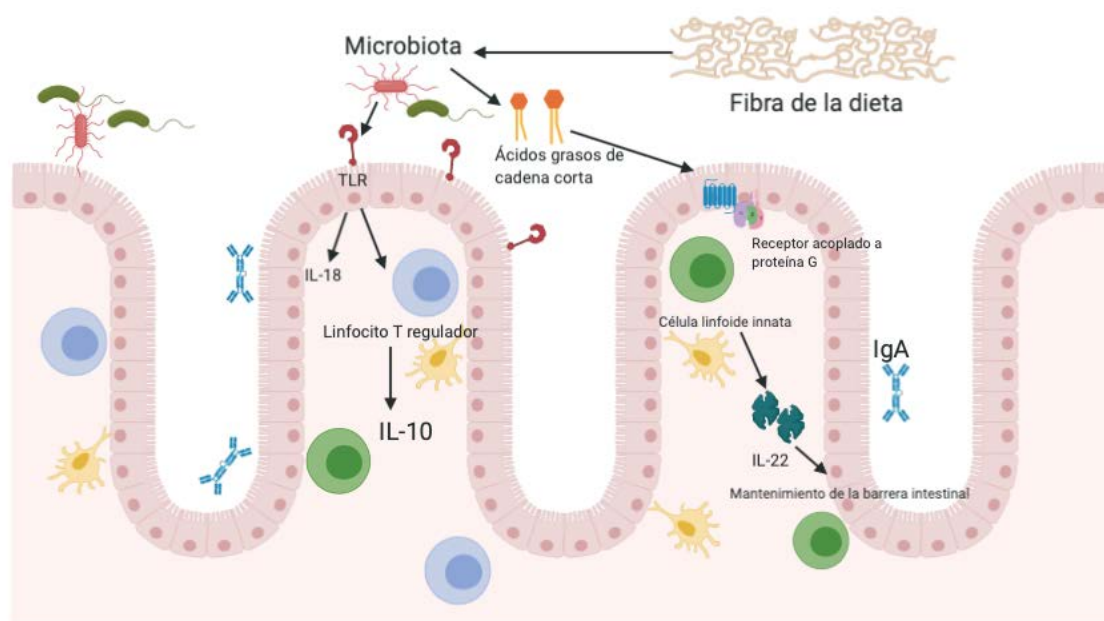


Figura 1. Tolerancia inmunológica hacia alérgenos alimentarios. Se explican las vías mejor descritas de la tolerancia inmunológica a nivel gastrointestinal. La microbiota intestinal a través de la activación de los TLR4 por el lipopolisacárido promueve el aumento de los linfocitos T CD4 Foxp3+. Gracias a la fibra de la dieta la microbiota intestinal produce ácidos grasos de cadena corta, acetato, propionato y butirato. Los ácidos grasos de cadena corta se unen a receptores acoplados a proteína G promoviendo la transcripción de genes que inducen la producción de citocinas antiinflamatorias. Las células plasmáticas del intestino producen IgA junto con la cooperación de células epiteliales, células dendríticas y células linfoides innatas. La IgA evita la adhesión de microorganismos patógenos a las células epiteliales. La IL-18 y la IL-22 participan en el mantenimiento de la barrera epitelial y, además, propician actividad antimicrobiana. La microbiota intestinal promueve la producción de IL-22 por las células linfoides innatas tipo 3 que conlleva a la expresión de ciertas enzimas que producen flucosilación de las proteínas de superficie de las células epiteliales.

- **Respiratorias:** rinorrea, estornudos, tos, broncoespasmo y, como manifestación no inmediata, el síndrome de Heiner, una hemosiderosis pulmonar inducida por alimentos.⁷²

Los síntomas mencionados pueden ser desencadenados por contacto, inhalación o ingestión del alimento.

En la alergia alimentaria no mediada por IgE, los síntomas gastrointestinales son los que predominan: vómito recurrente, diarrea con o sin sangre, distensión abdominal, dolor abdominal, constipación y enfermedad por reflujo gastroesofágico.⁶⁹

En el caso del síndrome de enterocolitis inducida por proteínas alimentarias (SEIPA) agudo, las

manifestaciones clínicas y la gravedad dependerán de la frecuencia de la ingesta y la dosis del alimento; ocurren si el alimento se ingiere intermitentemente o posterior a un periodo de eliminación, en estos casos el vómito podrá iniciar en las primeras cuatro horas; la diarrea acompañada de moco y, en ocasiones, de sangre, se observa entre las cinco y 10 horas posteriores a la ingesta y puede durar hasta 24 horas.⁷³ En el caso del SEIPA crónico, este suele presentarse en los primeros meses de vida, con diarrea acuosa, vómito intermitente y falla de medro; los principales desencadenantes son la soya y la proteína de la leche de vaca.⁷³

La proctocolitis alérgica inducida por proteínas alimentarias es una condición transitoria que se

desarrolla en el primer año. La manifestación clínica cardinal es la evacuación con sangre rutilante. A diferencia de los otros síndromes, los pacientes tienen buena apariencia y no tienen síntomas crónicos, si bien ocasionalmente pueden presentar cólicos e hiperperistaltismo; en una menor proporción de los pacientes puede haber vómito intermitente y disquemia.⁷⁴

Otras manifestaciones clínicas son las que se presentan en trabajadores de la industria alimentaria, quienes pueden sensibilizarse hacia las proteínas alimentarias por vía inhalatoria, que constituyen las primeras causas de asma y rinitis ocupacional, produciendo manifestaciones como

rinorrea, tos, broncoespasmo, disnea y, menos frecuentemente, urticaria y anafilaxia al momento de la inhalación, o de la ingesta de las proteínas alimentarias causantes.⁷⁵

Diagnóstico

El médico debe obtener una historia clínica minuciosa y complementarla con la exploración física exhaustiva. Un diagnóstico erróneo puede llevar a dietas de eliminación innecesarias con consecuencias en las condiciones del paciente. El diagnóstico se basa en la historia clínica y las pruebas de gabinete; a continuación se mencionarán las más utilizadas.

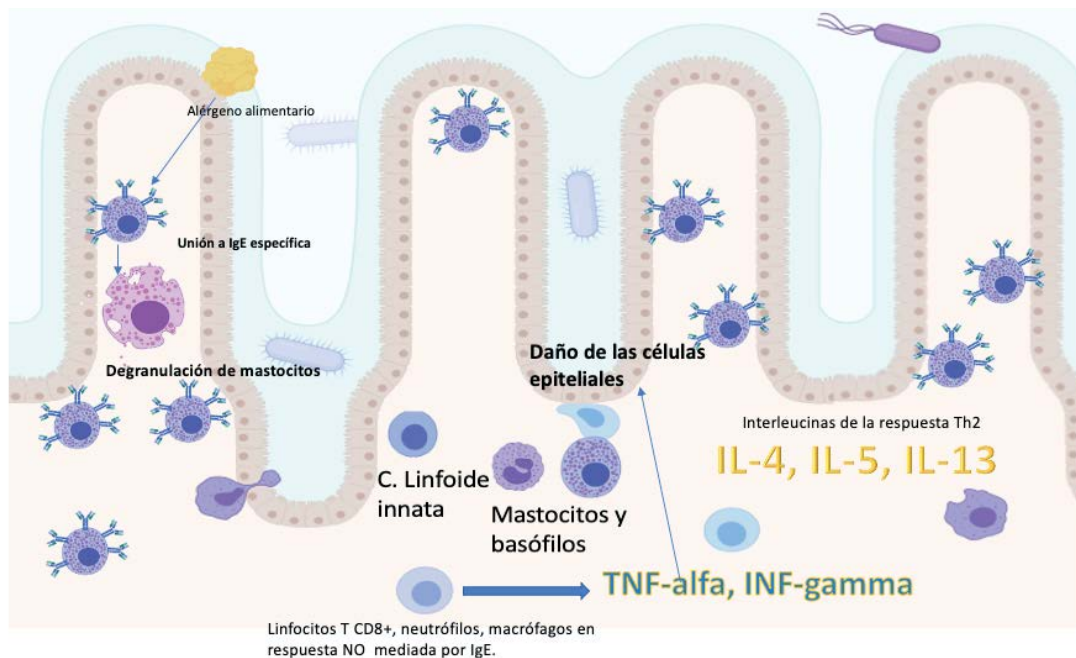


Figura 2. Fase efectora de la respuesta inmunológica hacia un alérgeno alimentario. Las proteínas y los péptidos que resistieron la desnaturalización y la digestión, pueden atravesar la barrera epitelial por difusión paracelular, transcitos, endocitosis o siendo procesados por algunas células dendríticas. La inducción de linfocitos T reguladores se reemplaza por la creación de linfocitos Th2 específicos que promueven el cambio de isotipo para la producción de IgE específica y la expansión de células efectoras. Este cambio se lleva gracias a la producción de IL-33, que a su vez induce la expresión de OX40, la cual promueve la respuesta Th2. La IL-33 promueve la expansión de las células linfocíticas innatas tipo 2 que producen grandes cantidades de IL-4. La IL-9 es un factor de crecimiento para mastocitos, estos últimos actúan liberando triptasa, histamina, carboxipeptidasa, leucotrienos y prostaglandinas, amplificando la respuesta Th2. En la alergia alimentaria no mediada por IgE hay participación de linfocitos T CD8+ específicos, incremento de INF-gamma y TNF-alfa, con daño de las vellosidades intestinales y aumento de la permeabilidad de la barrera intestinal.

Pruebas cutáneas

Las pruebas cutáneas poseen una alta sensibilidad y un valor predictivo negativo cercano a 90 %, mientras que la especificidad es de 50 %.⁷⁶ Un resultado positivo en las pruebas cutáneas es una roncha ≥ 3 mm sobre el control negativo posterior a 15 minutos de haberla realizado. Sin embargo, esto solo establece que el paciente está sensibilizado hacia ese alimento y no se trata necesariamente de una alergia alimentaria.⁷⁴ El tamaño de la roncha se relaciona con la probabilidad de presentar un diagnóstico confirmatorio al realizar el reto oral, sin embargo, no se relaciona con la gravedad de la reacción.⁷⁷

IgE sérica específica

Es una de las herramientas más utilizadas. Al igual que las pruebas cutáneas, a mayor concentración de IgE se incrementa la probabilidad de un diagnóstico confirmatorio al realizar el reto oral.^{1,4,5,11,76}

Prick to prick (punción con alimento fresco)

Esta prueba consiste en puncionar el alimento fresco y, posteriormente, la piel del paciente, la razón de este método diagnóstico es que no existen extractos comerciales para todos los alimentos, por lo que a veces se opta por este tipo de prueba, sobre todo en el caso de las frutas y vegetales, ya que algunas proteínas lábiles no están presentes en los extractos comerciales.⁷⁸

Pruebas de parche

Las pruebas de parche se pueden utilizar en los pacientes que refieren síntomas no inmediatos, en los que no se ha documentado una IgE específica, ya sea por pruebas cutáneas o séricas y en quienes, además, a pesar de tener una buena historia clínica y un diario de síntomas, se sospecha de varios alimentos o no se tiene claro cuál es el alérgeno causal. Sin embargo, algunas guías no recomiendan su realización al no estar estandarizadas.⁶⁹

Cuadro 3. Valores predictivos y negativos de IgE sérica y tamaño de la roncha producida por diversos alimentos

Alimento para reto oral	Valor predictivo positivo > 95 % IgE específica	Valor predictivo positivo > 95 % Prueba cutánea	50 % de probabilidad de reacción adversa (edad promedio de cinco años) IgE específica	Valor predictivo negativo > 90 %
Leche regular	> 15 kU/L (edad promedio de 5 años) > 5 kU/L en menores de dos años	> 8 mm	< 2 kU/L	
Leche horneada	> 24.5 kU/L leche > 10 kU/L caseína	No se ha establecido		Roncha: < 12 mm leche < 9 mm caseína IgE específica: < 9.97 kU/L
Huevo	> 7 kU/L > 2 kU/L en menores de 2 años	> 7 mm	< 2 kU/L	
Cacahuete	> 14 kU/L	> 8 mm	< 2 kU/L (con reacción previa) < 5 kU/L (sin reacción previa)	
Pescado	> 20 kU/L			

Adaptación de referencias 77, 78, 99, 100, 101 y 102

Se ha establecido en varios estudios que los niveles de IgE sérica y tamaño de roncha en pruebas cutáneas pudieran predecir la posibilidad de un diagnóstico confirmatorio de alergia alimentaria al momento de realizar el reto oral; hay que mencionar que no existen niveles para todos los alimentos, y que hasta el momento no hay evidencia contundente sobre la correlación entre los resultados de las pruebas cutáneas y las IgE específicas séricas y la probabilidad de tener un resultado positivo en un reto oral⁴ (cuadro 3).

Diagnóstico resuelto por componentes

El diagnóstico resuelto por componentes es un método que ayuda a conocer más específicamente la reactividad cruzada entre alérgenos, ya que permite conocer hacia que proteínas del alimento hay una IgE específica, asimismo puede ofrecer un pronóstico en los pacientes.^{79,80}

En el caso del cacahuete se ha demostrado que una IgE específica hacia la proteína Ara h 2 puede ser indicativa de una reacción grave;⁸¹ mientras que una IgE específica hacia Ara h 8 sería indicativo de un síndrome de alergia oral.⁸² En el caso del huevo y la soya, una reactividad a la proteína Gal d 1 y a las proteínas Gly m 5, Gly m 6 y Gly m 8 respectivamente, se relacionan con manifestaciones clínicas de gravedad.⁸³⁻⁸⁵

Diagnóstico en alergia alimentaria no mediada por IgE

En la alergia alimentaria no mediada por IgE, donde además predominan los síntomas gastrointestinales, el diagnóstico depende de obtener una historia clínica detallada, con un diario de síntomas, exploración física y posteriormente se deberá evaluar una respuesta a una dieta de eliminación o un reto oral.⁶⁹

En cuanto a los exámenes de laboratorio, los niveles de IgE específica y las pruebas cutáneas son negativas en la alergia alimentaria no mediada por IgE; sin embargo, entre 4 a 30 % de los pacientes a los que se le diagnostica síndrome de enterocolitis inducido por proteínas tendrán valores positivos de IgE específica para el alimento causante a lo largo de la enfermedad.⁶⁹

Las pruebas de parche no se recomiendan de rutina debido a los resultados contradictorios que han presentado en varios ensayos clínicos, así como las IgG1 e IgG4 específicas.⁶⁹

En cuanto a la dieta de eliminación: una prueba con dieta de eliminación es parte del diagnóstico de los diversos síndromes de alergia alimentaria no mediada por IgE.⁴ La dieta de eliminación resulta en mejoría de la diarrea y vómito a las pocas horas de un evento agudo y a los pocos días en pacientes con síndromes crónicos; de igual forma, la ausencia de sangrado en heces se puede encontrar a los pocos días de la dieta de eliminación en el caso de la proctocolitis alérgica inducida por proteínas alimentarias.⁸⁶

Es de especial interés dos síndromes que se pueden relacionar con la alergia alimentaria no mediada por IgE, la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) y la constipación.

Se desconoce el porcentaje exacto en el que los pacientes con alergia alimentaria no mediada por IgE presentan ERGE como única manifestación clínica.⁸⁷ Se puede recomendar una prueba terapéutica de dos a cuatro semanas con dieta de eliminación si las medidas iniciales para el reflujo gastroesofágico no fueron satisfactorias.^{87,88} En el caso de la constipación, la evidencia sobre el porcentaje en el que esta se puede asociar con alergia a la proteína de la leche de vaca es muy variable; sin embargo, se debe considerar una prueba terapéutica en el caso de los niños alimentados exclusivamente con seno materno o un cambio de fórmula a una extensamente hidrolizada para realizar el diagnóstico.^{87,89}

Retos orales

Son el estándar de oro para realizar el diagnóstico de alergia alimentaria.^{4,11,78} Se pueden realizar en cualquier grupo de edad y en los casos de que el paciente tenga antecedente de una reacción anafiláctica se deberá valorar el riesgo beneficio de realizarlo.

Los retos orales que suelen realizarse rutinariamente son de dos tipos:

- Doble ciego placebo controlado, en el que una tercera persona prepara el alimento o el placebo. Ni el médico que llevará a cabo el procedimiento ni el paciente o familiar conocen si se está ofreciendo el placebo o el alimento por evaluar.
- Reto abierto, en el que el médico y el paciente o familiar conocen el alimento que se ofrece.

La realización de retos está contraindicada relativamente en pacientes embarazadas, asma no con-

trolada, paciente en tratamiento con betabloqueadores, rinitis alérgica exacerbada, infección aguda, mastocitosis, dermatitis atópica exacerbada y urticaria crónica.⁹⁰

Los retos orales se deben realizar bajo supervisión médica y en ayuno o con un desayuno ligero; durante el reto, el paciente no puede ingerir otro alimento. El reto consiste en dar el alimento del que se sospecha, iniciando con cantidades pequeñas que se incrementarán cada 20 a 30 minutos hasta completar una dosis acumulada de una porción usual del alimento en cuestión.⁹⁰ La dosis acumulada debe ofrecerse al día siguiente para completar el reto para disminuir la prevalencia de resultados falsos negativos.⁹⁰

Es importante mencionar que si bien el reto oral es el estándar de oro para el diagnóstico, no hay un protocolo que haya mostrado su superioridad respecto a los demás. Uno de los protocolos más utilizados es el del consenso PRACTALL, en el que se recomienda que los intervalos sean de 15 a 20 minutos y una dosis de proteína de al menos 2 g para evitar resultados falsos-negativos; un esquema general recomendado consiste en dosis de 3, 10, 30, 100, 300, 1000 y 3000 mg, con intervalos de 20 minutos entre las tomas.⁹¹

Los síntomas que se pueden presentar al momento de tener un reto positivo pueden variar en intensidad. Los síntomas presentes durante un reto oral se han reportado como leves en 20 %, moderados en el 55 % y graves en 25 % de los pacientes.⁹² Es importante tener en cuenta los factores que pudieran predisponer a un desenlace fatal y disponer de un protocolo de atención para los pacientes a quienes se les realizará un reto oral, que deberá llevarse a cabo por profesionales de la salud capacitados para reconocer y manejar las posibles reacciones adversas que pudieran ocurrir. Esta es la recomendación de diversas asociaciones a partir del reporte de un desenlace fatal en un niño de tres años a quien se le realizó un reto con leche horneada.⁹³

Recientemente, el grupo de trabajo norteamericano unificó las recomendaciones mencionadas en un documento actualizado,⁹⁴ en el que sugiere las situaciones en las cuales pudiera ser útil un reto oral:

- Cuando el familiar, paciente y médico valoraron el riesgo beneficio y los resultados de laboratorio y se encuentran de acuerdo en introducir un alimento a la dieta.

- Cuando la IgE específica sérica o las pruebas cutáneas no son consistentes con la historia clínica.
- Para determinar si un alimento asociado a enfermedades crónicas como la esofagitis eosinofílica o la dermatitis atópica está involucrado en reacciones inmediatas.
- Para expandir el tipo de alimentos que consume una persona con dieta de restricción múltiple.
- Para evaluar la tolerancia a alimentos que pudieran tener reactividad cruzada
- Para evaluar el efecto del procesamiento de la comida y la tolerancia a esta.

En pacientes de alto riesgo, por ejemplo, quienes tienen antecedente de anafilaxia, síndrome de enterocolitis inducida por proteínas alimentarias, asma grave, acceso intravenoso difícil y que anticipadamente el médico sepa que requiere medicamentos intravenosos en caso de resucitación o anafilaxia (glucagon), se recomienda ampliamente que el reto oral se realice con un acceso intravenoso.⁹⁵

En caso de que el paciente presente algún síntoma se tendrán que verificar los signos vitales, incluyendo la saturación de oxígeno, exploración cutánea y auscultación de campos pulmonares; el reto se deberá detener en caso de encontrar algún signo objetivo y cuando el paciente presente síntomas subjetivos como comezón de labios, orofaringe o piel. Se deberá tener un tiempo de observación antes de pasar a la siguiente toma.⁹⁵

En el caso de pacientes mexicanos se han publicado pocos estudios sobre retos orales para el diagnóstico confirmatorio de alergia alimentaria,⁹⁶⁻⁹⁸ Al ser el estándar de oro para el diagnóstico, es necesario reportar la experiencia y la prevalencia real de la alergia alimentaria en países como el nuestro.

Efecto del calentamiento en la alergenidad de las proteínas

En 50 a 75 % de los casos de alergia a la proteína de la leche de vaca y alergia al huevo, los pacientes los toleran cuando se consumen horneados.¹¹ Las proteínas sufren cambios conformacionales al someterse al calor, esto depende de la duración, las características de la proteína, las condiciones ambientales y la temperatura; estas pueden perder su estructura terciaria, sufrir desdoblamiento, a mayor temperatura perder la estructura secundaria, formar nuevas interacciones

moleculares y producir rearrreglos de sus puentes disulfuro.¹⁰³ Todos estos cambios conformacionales ocasionarán que se rompan epítopes que se unen a las IgE específicas y por lo tanto la alergenicidad de la proteína disminuirá.¹⁰³

El cambio en la microestructura de la comida, también conocida como matriz alimentaria, ocasiona que el alérgeno ya no sea reconocido o en su defecto no sea inmunogénico. Lo anterior ocurre con ciertos alimentos como el huevo y la leche, pero en algunos alimentos, el procesamiento puede aumentar su alergenicidad debido a la formación de neoepítopes.¹⁰⁴ El efecto de la matriz comprende la interacción de proteínas con otras proteínas, ácidos grasos o con polisacáridos en alimentos procesados. Un ejemplo de esto es la unión del ovomucoide cuando se prepara con harina de trigo y se hornea por 10 minutos a 180 °C, el ovomucoide se polimeriza y crea complejos con el trigo volviéndolo insoluble.¹⁰⁴

Diagnósticos diferenciales

Los diagnósticos diferenciales de la alergia alimentaria los podemos dividir en aquellos que simulan una alergia alimentaria mediada por IgE y una no mediada por IgE.

En la alergia alimentaria mediada por IgE resaltan la rinitis gustatoria, intoxicación por escorboides, síndrome auriculotemporal (Frey), gastroenteritis aguda y urticaria aguda secundaria a infección viral.^{11,76}

De la no mediada por IgE, resaltan la intolerancia a la lactosa, enfermedad inflamatoria intestinal, enteropatía perdedora de proteínas, enfermedad por reflujo gastroesofágico, enfermedad celíaca y algunas inmunodeficiencias como la enfermedad granulomatosa crónica.⁴

Tratamiento

Por muchos años, el tratamiento de la alergia alimentaria ha sido la intervención nutricional, es decir, eliminar el alimento causante. El médico debe tener en cuenta las implicaciones nutricionales y psicológicas que conlleva la restricción de uno o varios alimentos.

La dieta de eliminación forma parte de los criterios diagnósticos de los síndromes no mediados por

IgE, ya que al llevarla a cabo se observa una mejoría de los síntomas, los ejemplos más claros son el SEIPA, la proctocolitis alérgica inducida por proteínas (PAIP) y la enteropatía inducida por proteínas.⁸⁶

En el caso del SEIPA, el tratamiento consiste en la eliminación del alimento y la rehidratación oral o intravenosa según la condición del paciente; con estas medidas, el SEIPA agudo se resuelve en las primeras horas, mientras que el crónico puede tardar hasta dos semanas.^{69,86} En el caso de los pacientes con PAIP y alimentados con seno materno, la eliminación del alimento sospechoso en la dieta materna lleva a la resolución del sangrado rectal en 78 a 96 horas; la alimentación al seno materno puede continuar sin problema, siempre y cuando la madre siga la dieta de eliminación. En los pacientes en quienes la madre ya eliminó alimentos de su dieta y aún siguen presentando sangrado rectal o cuyos síntomas son graves, se puede retirar el seno materno y utilizar una fórmula extensamente hidrolizada o fórmula aminoácida.^{69,86}

En el caso de la alergia alimentaria mediada por IgE, la manifestación más grave es la anafilaxia. En algunos países están disponibles autoinyectores de adrenalina de dos dosis, 0.15 y 0.30 mg; el de 0.30 mg se utiliza en mayores de 30 kg y la Academia Americana de Pediatría recomienda que se utilice en niños mayores de 25 kg.⁷⁹ Es muy importante que los pacientes que hayan presentado anafilaxia sean derivados a un alergólogo y se les prescriba un autoinyector de adrenalina o, en su defecto, de no tenerlo disponible, un ampolla de adrenalina y las instrucciones precisas de cómo administrarla y los pasos a seguir después de usarla.

La inmunoterapia oral puede incrementar la cantidad de alimento que el paciente puede tolerar y reducir el riesgo de reacciones alérgicas graves; la inmunoterapia no está estandarizada y se recomienda en pacientes que no pueden llevar a cabo dieta de eliminación y que tienen importante afectación en la calidad de vida.¹⁰⁵ Por lo tanto, los esquemas actuales de inmunoterapia oral se basan en la desensibilización en pacientes con alergia alimentaria mediada por IgE. La desensibilización se define como un incremento temporal del umbral de reactividad; el mantenimiento de este estado requiere un consumo continuo de la proteína alérgica para prevenir la reaparición de la reactividad.¹⁰⁶

El principal objetivo de esta terapia será, por lo

tanto, que un paciente pueda consumir cierta cantidad de alimento sin presentar síntomas, lo que se conoce como tolerancia o falta de respuesta sostenida.¹⁰⁵ Todos estos términos implican que el alérgeno alimentario puede ser ingerido sin la aparición de síntomas alérgicos a pesar de un periodo de ausencia de exposición. El tiempo requerido para establecer la verdadera efectividad posterior a la interrupción aún no está definido.¹⁰⁵ La vía de administración que más se ha utilizado en esta inmunoterapia es la oral, donde el paciente ingiere el alérgeno o lo mantiene unos segundos por debajo de la lengua, o sea sublingualmente.

Una revisión sistemática que evaluó la efectividad de la inmunoterapia oral para alimentos concluyó que presenta beneficios para los pacientes, sobre todo cuando se utiliza para cacahuete, leche y huevo.¹⁰⁷ Recientemente, un compuesto mostró eficacia en pacientes mayores de cuatro años, por lo que la Food and Drug Administration de Estados Unidos aprobó el uso de la inmunoterapia oral para cacahuete en pacientes mayores de cuatro años y hasta los 17 años.¹⁰⁸

Vacunas y alergia alimentaria

Es importante conocer todos los componentes de una vacuna, ya que estos pueden contener, además de los antígenos microbianos, adyuvantes, estabilizadores y preservativos.

La gelatina es un estabilizador de origen porcino o bovino, y se ha reportado como alérgeno causal en anafilaxia posterior a la aplicación de la vacuna triple viral (sarampión, rubéola y parotiditis), varicela e influenza.¹⁰⁹

Se pueden encontrar residuos de ovoalbúmina de huevo de gallina en las vacunas de influenza, encefali-

titis por garrapatas, triple viral, fiebre amarilla y algunas vacunas contra rabia.¹⁰⁹ Se ha documentado anafilaxia por alfa-gal en un paciente alérgico a la carne roja, posterior a la aplicación de la vacuna de herpes zóster.¹⁰⁹ También se han encontrado residuos de proteína de leche de vaca en la vacuna de polio Sabin.¹¹⁰

Es frecuente encontrar la duda sobre si los pacientes con alergia al huevo pueden recibir la vacuna de virus vivos atenuados de influenza. Se realizó un estudio multicéntrico en el Reino Unido en el que se incluyeron 282 pacientes alérgicos al huevo, incluso 41 % había presentado anafilaxia con el huevo; se les aplicó la vacuna de virus vivos atenuados de influenza y ninguno presentó ninguna reacción sistémica.¹¹¹ Otra revisión corroboró la seguridad de la vacuna de influenza en pacientes alérgicos al huevo;^{112,113} por lo que actualmente la European Academy of Allergy and Clinical Immunology y la American Academy of Allergy, Asthma and Immunology concluyen que no hay ninguna contraindicación para la aplicación de la vacuna de influenza en pacientes con alergia al huevo.

Agradecimientos

A nuestros pacientes, que son nuestra inspiración y nos obligan a la actualización constante de conocimientos. A Mariana Gispert Galván, por sus aportaciones en la realización de este artículo.

Declaración de potenciales conflictos de interés

Los autores declaran que no tienen conflictos de interés.

Referencias

1. Sampson HA. Food allergy: Past, present and future. *Allergol Int* 2016;65(4):363–9. DOI: 10.1016/j.alit.2016.08.006
2. Levin ME, Warner JO. The atopic dance. *Curr Allergy Clin Immunol* 2017;30(3):150–4. Disponible en: <https://journals.co.za/content/journal/10520/EJC-c3c88dbd9>
3. Spergel JM. From atopic dermatitis to asthma: The atopic march. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010;105(2):99–106. DOI: 10.1016/j.anai.2009.10.002
4. Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy: A review and update on epidemiology, pathogenesis, diagnosis, prevention, and management. *J Allergy Clin Immunol* 2018;141(1):41–58. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.11.003
5. Devdas JM, Mckie C, Fox AT, et al. Food Allergy in Children: An Overview. *Indian J Pediatr* 2018 May 17;85(5):369–74. DOI: 10.1007/s12098-017-2535-6

6. Loh W, Tang MLK. The epidemiology of food allergy in the global context. *Int J Environ Res Public Health*. 2018;15(9). DOI: 10.3390/ijerph15092043
7. Schoemaker AA, Sprickelman AB, Grimshaw KE, et al. Incidence and natural history of challenge-proven cow's milk allergy in European children - EuroPrevall birth cohort. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol* 2015;70(8):963–72. DOI: 10.1111/all.12630
8. Miyazawa T, Itahashi K, Imai T. Management of neonatal cow's milk allergy in high-risk neonates. *Pediatr Int* 2009;51(4):544–7. DOI: 10.1111/j.1442-200X.2009.02811.x
9. Medina-Hernández A, Huerta-Hernández RE, Góngora-Meléndez MA, et al. Perfil clínico-epidemiológico de pacientes con sospecha de alergia alimentaria en México. Estudio Mexipreval. *Rev Aler Mex* 2015;28–40. DOI: HYPERLINK "https://dx.doi.org/10.29262/ram.v62i1.57" 10.29262/ram.v62i1.57
10. Ontiveros N, Valdez-Meza EE, Vergara-Jiménez MJ, et al. Parent-reported prevalence of food allergy in Mexican schoolchildren: A population-based study. *Allergol Immunopathol* 2016;44(6):563–70. DOI: 10.1016/j.aller.2016.03.003
11. Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K, et al. EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines: Diagnosis and management of food allergy. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol* 2014;69(8):1008–25. DOI: 10.1111/all.12429
12. Peters RL, Koplin JJ, Gurrin LC, et al. The prevalence of food allergy and other allergic diseases in early childhood in a population-based study: HealthNuts age 4-year follow-up. *J Allergy Clin Immunol* 2017;140(1):145–153.e8. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.02.019
13. Du Toit G, Roberts G, Sayre PH, et al. Randomized trial of peanut consumption in infants at risk for peanut allergy. *N Engl J Med* 2015;372(9):803–13. DOI: 10.1056/NEJMoa1414850
14. Perkin MR, Logan K, Tseng A, et al. Randomized trial of introduction of allergenic foods in breast-fed infants. *N Engl J Med* 2016;374(18):1733–43. DOI: 10.1056/NEJMoa1514210
15. Togias A, Cooper SF, Acebal ML, et al. Addendum guidelines for the prevention of peanut allergy in the United States: Report of the National Institute of Allergy and Infectious Diseases-sponsored expert panel. *World Allergy Organ J* 2017;10(1):1–18. DOI: 10.1186/s40413-016-0137-9
16. Lodge C, Tan D, Lau M, et al. Breastfeeding and asthma and allergies: A systematic review and meta-analysis. *Acta Paediatr Int J Paediatr* 2015;104:38–53. DOI: 10.1111/apa.13132
17. Greer FR, Sicherer SH, Wesley Burks A, et al. The effects of early nutritional interventions on the development of atopic disease in infants and children: The role of maternal dietary restriction, breastfeeding, hydrolyzed formulas, and timing of introduction of allergenic complementary foods. *Pediatrics* 2019;143(4). DOI: 10.1542/peds.2019-0281
18. Strachan DP. Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ* 1989 Nov 18;299(6710):1259–60. DOI: 10.1136/bmj.299.6710.1259
19. Valkonen M, Wouters IM, Täubel M, et al. Bacterial exposures and associations with atopy and asthma in children. *PLoS One* 2015;10(6):1–14. DOI: 10.1371/journal.pone.0131594
20. Wlasiuk G, Vercelli D. The farm effect, or: When, what and how a farming environment protects from asthma and allergic disease. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2012;12(5):461–6. DOI: 10.1097/ACI.0b013e328357a3bc
21. Kirjavainen P V., Karvonen AM, Adams RI, et al. Farm-like indoor microbiota in non-farm homes protects children from asthma development. *Nat Med* 2019;25(7):1089–95. DOI: 10.1038/s41591-019-0469-4
22. Tordesillas L, Berin MC. Mechanisms of Oral Tolerance. *Clin Rev Allergy Immunol* 2018;55(2):107–17. DOI: 10.1007/s12016-018-8680-5
23. Pabst O, Mowat AM. Oral tolerance to food protein. *Mucosal Immunol* 2012;5(3):232–9. DOI: 10.1038/mi.2012.4
24. Lack G. Update on risk factors for food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129(5):1187–97. DOI: 10.1016/j.jaci.2012.02.036
25. De Silva D, Geromi M, Halken S, et al. Primary prevention of food allergy in children and adults: Systematic review. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol* 2014;69(5):581–9. DOI: 10.1111/all.12334

26. Liu X, Zhang S, Tsai HJ, et al. Genetic and environmental contributions to allergen sensitization in a Chinese twin study. *Clin Exp Allergy* 2009;39(7):991–8. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2009.03228.x.
27. Gupta RS, Walkner MM, Greenhawt M, et al. Food Allergy Sensitization and Presentation in Siblings of Food Allergic Children. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2016;4(5):956–62. DOI: 10.1016/j.jaip.2016.04.009
28. Martino D, Neeland M, Dang T, et al. Epigenetic dysregulation of naive CD4+ T-cell activation genes in childhood food allergy. *Nat Commun* 2018;9(1). DOI: 10.1038/s41467-018-05608-4
29. Canani RB, Paparo L, Nocerino R, et al. Differences in dna methylation profile of th1 and th2 cytokine genes are associated with tolerance acquisition in children with ige-mediated cow's milk allergy. *Clin Epigenetics* 2015;7(1):1–9. DOI: 10.1186/s13148-015-0070-8
30. Lluís A, Depner M, Gaugler B, et al. Increased regulatory T-cell numbers are associated with farm milk exposure and lower atopic sensitization and asthma in childhood. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133(2). DOI: 10.1016/j.jaci.2013.06.034
31. Paparo L, Nocerino R, Cosenza L, et al. Epigenetic features of FoxP3 in children with cow's milk allergy. *Clin Epigenetics* 2016;8(1):4–9. DOI: 10.1186/s13148-016-0252-z
32. Krajewski D, Kaczinski E, Rovatti J, et al. Epigenetic regulation via altered histone acetylation results in suppression of mast cell function and mast cell-mediated food allergic responses. *Front Immunol* 2018;9:1–15. DOI: 10.3389/fimmu.2018.02414
33. Bunning BJ, DeKruyff RH, Nadeau KC. Epigenetic Changes During Food-Specific Immunotherapy. *Curr Allergy Asthma Rep* 2016;16(12). DOI: 10.1007/s11882-016-0665-y
34. Hong X, Hao K, Ladd-Acosta C, et al. Genome-wide Association Study Identifies Peanut Allergy-Specific Loci and Evidence of Epigenetic Mediation in U.S. Children analyzed the data with guidance from Weeks DE HHS Public Access 2015; DOI: 10.1038/ncomms7304.Genome-wide
35. Dreskin SC, Ayars A, Jin Y, et al. Association of genetic variants of CD14 with peanut allergy and elevated IgE levels in peanut allergic individuals. *Ann Allergy, Asthma Immunol* 2011;106(2):170–2. DOI: 10.1016/j.anai.2010.11.008
36. Liu X, Beaty TH, Deindl P, et al. Associations between specific serum IgE response and 6 variants within the genes IL4, IL13, and IL4RA in German children: The German Multicenter Atopy Study. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113(3):489–95. DOI: 10.1016/j.jaci.2003.12.037
37. Campos Alberto EJ, Shimojo N, Suzuki Y, et al. IL-10 gene polymorphism, but not TGF- β 1 gene polymorphisms, is associated with food allergy in a Japanese population. *Pediatr Allergy Immunol* 2008;19(8):716–21. DOI: 10.1111/j.1399-3038.2007.00709.x
38. Liu AH, Jaramillo R, Sicherer SH, et al. National prevalence and risk factors for food allergy and relationship to asthma: Results from the National Health and Nutrition Examination Survey 2005–2006. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126(4):798–806.e14. DOI: 10.1016/j.jaci.2010.07.026
39. Kumar R, Tsai HJ, Hong X, et al. Race, ancestry, and development of food-allergen sensitization in early childhood. *Pediatrics* 2011;128(4):821–9. DOI: 10.1542/peds.2011-0691
40. Sicherer SH, Muñoz-Furlong A, Sampson HA. Prevalence of peanut and tree nut allergy in the United States determined by means of a random digit dial telephone survey: A 5-year follow-up study. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112(6):1203–7. DOI: 10.1016/S0091-6749(03)02026-8
41. Tsakok T, Marrs T, Mohsin M, et al. Does atopic dermatitis cause food allergy? A systematic review. *J Allergy Clin Immunol* 2016;137(4):1071–8. DOI: 10.1016/j.jaci.2015.10.049
42. Visness CM, London SJ, Daniels JL, et al. Association of obesity with IgE levels and allergy symptoms in children and adolescents: Results from the National Health and Nutrition Examination Survey 2005–2006. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123(5):1163–1169.e4. DOI: 10.1016/j.jaci.2008.12.1126
43. Poole A, Song Y, Brown H, et al. Cellular and molecular mechanisms of vitamin D in food allergy. *J Cell Mol Med* 2018;22(7):3270–7. DOI: 10.1111/jcmm.13607
44. Mullins RJ, Clark S, Katelaris C, et al. Season of birth and childhood food allergy in Australia. *Pediatr Allergy Immunol* 2011;22(6):583–9. DOI: 10.1111/j.1399-3038.2011.01151.x

45. Allen KJ, Koplin JJ, Ponsonby AL, et al. Vitamin D insufficiency is associated with challenge-proven food allergy in infants. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131(4):1109-1116.e6. DOI: 10.1016/j.jaci.2013.01.017
46. Ng RLX, Scott NM, Bisley JL, et al. Characterization of regulatory dendritic cells differentiated from the bone marrow of UV-irradiated mice. *Immunology*. 2013;140(4):399-412. DOI: 10.1111/imm.12145
47. Yamazaki S, Nishioka A, Kasuya S, et al. Homeostasis of Thymus-Derived Foxp3 + Regulatory T Cells Is Controlled by Ultraviolet B Exposure in the Skin. *J Immunol* 2014;193(11):5488-97. DOI: 10.4049/jimmunol.1400985
48. Koplin JJ, Suaini NHA, Vuillermin P, et al. Polymorphisms affecting Vitamin D-binding protein modify the relationship between serum Vitamin D (25[OH]D3) and food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2016;137(2):500-506.e4. DOI: 10.1016/j.jaci.2015.05.051
49. Savage J, Sicherer S, Wood R. The Natural History of Food Allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2016;4(2):196-203. DOI: 10.1016/j.jaip.2015.11.024
50. Skripak JM, Matsui EC, Mudd K, et al. The natural history of IgE-mediated cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120(5):1172-7. DOI: 10.1016/j.jaci.2007.08.023
51. Wood RA, Sicherer SH, Vickery BP, et al. The natural history of milk allergy in an observational cohort. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131(3):805-812.e4. DOI: 10.1016/j.jaci.2012.10.060
52. Lambert R, Grimshaw KEC, Ellis B, et al. Evidence that eating baked egg or milk influences egg or milk allergy resolution: a systematic review. *Clin Exp Allergy* 2017;47(6):829-37. DOI: 10.1111/cea.12940
53. Arik Yilmaz E, Cavkaytar O, Buyuktiryaki B, et al. Factors associated with the course of egg allergy in children. *Ann Allergy, Asthma Immunol* 2015;115(5):434-438.e1. DOI: 10.1016/j.anai.2015.08.012
54. Peters RL, Allen KJ, Dharmage SC, et al. Natural history of peanut allergy and predictors of resolution in the first 4 years of life: A population-based assessment. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135(5):1257-1266.e2. DOI: 10.1016/j.jaci.2015.01.002
55. Chin S, Vickery BP. Pathogenesis of food allergy in the pediatric patient. *Curr Allergy Asthma Rep* 2012;12(6):621-9. DOI: 10.1007/s11882-012-0296-x.
56. Shu SA, Yuen AWT, Woo E, et al. Microbiota and Food Allergy. *Clin Rev Allergy Immunol* 2019;57(1):83-97. DOI: 10.1007/s12016-018-8723-y
57. Hadis U, Wahl B, Schulz O, et al. Intestinal Tolerance Requires Gut Homing and Expansion of FoxP3+ Regulatory T Cells in the Lamina Propria. *Immunity* 2011;34(2):237-46. DOI: 10.1016/j.immuni.2011.01.016.
58. Hacini-Rachinel F, Gomez de Agüero M, Kanjarawi R, et al. Intestinal dendritic cell licensing through Toll-like receptor 4 is required for oral tolerance in allergic contact dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2018;141(1):163-70. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.02.022
59. Venegas DP, De La Fuente MK, Landskron G, et al. Short chain fatty acids (SCFAs) mediated gut epithelial and immune regulation and its relevance for inflammatory bowel diseases. *Front Immunol* 2019;10. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00277
60. Smith PM, Howitt MR, Panikov N, et al. The Microbial Metabolites, Short-Chain Fatty Acids, Regulate Colonic Treg Cell Homeostasis. *Science* 2013 Aug 2;341(6145):569-73. DOI: 10.1126/science.1241165
61. Singh N, Gurav A, Sivaprakasam S, et al. Activation of Gpr109a, receptor for niacin and the commensal metabolite butyrate, suppresses colonic inflammation and carcinogenesis. *Immunity* 2014;40(1):128-39. DOI: 10.1016/j.immuni.2013.12.007
62. Digby JE, Martinez F, Jefferson A, et al. Anti-inflammatory effects of nicotinic acid in human monocytes are mediated by GPR109A dependent mechanisms. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2012;32(3):669-76. DOI: 10.1161/ATVBAHA.111.241836
63. Cox MA, Jackson J, Stanton M, et al. Short-chain fatty acids act as antiinflammatory mediators by regulating prostaglandin E2 and cytokines. *World J Gastroenterol* 2009;15(44):5549-57. DOI: 10.3748/wjg.15.5549
64. Baxter NT, Schmidt AW, Venkataraman A, et al. Dynamics of human gut microbiota and short-chain fatty acids in response to dietary interventions with three fermentable fibers. *MBio* 2019;10(1):1-13. DOI: 10.1128/mBio.02566-18

65. Honda K, Littman DR. The microbiota in adaptive immune homeostasis and disease. *Nature* 2016;535(7610):75–84. DOI: 10.1038/nature18848.
66. Thaïss CA, Zmora N, Levy M, et al. The microbiome and innate immunity. *Nature* 2016;535(7610):65–74. DOI: 10.1038/nature18847
67. Goto Y, Obata T, Kunisawa J, et al. Innate lymphoid cells regulate intestinal epithelial cell glycosylation. *Science* 2014;345(6202):1–14. DOI: 10.1126/science.1254009
68. Chinthrajah RS, Hernandez JD, Boyd SD, et al. Molecular and cellular mechanisms of food allergy and food tolerance. *J Allergy Clin Immunol* 2016;137(4):984–97. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.02.004
69. Nowak-Węgrzyn A, Katz Y, Mehr SS, et al. Non-IgE-mediated gastrointestinal food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135(5):1114–24. DOI: 10.1016/j.jaci.2015.03.025
70. González-Delgado P, Caparrós E, Moreno MV, et al. Clinical and immunological characteristics of a pediatric population with food protein-induced enterocolitis syndrome (FPIES) to fish. *Pediatr Allergy Immunol* 2016;27(3):269–75. DOI: 10.1111/pai.12529
71. Caubet JC, Bencharitwong R, Ross A, et al. Humoral and cellular responses to casein in patients with food protein-induced enterocolitis to cow's milk. *J Allergy Clin Immunol* 2017;139(2):572–83. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.02.047
72. Renz H, Allen KJ, Sicherer SH, et al. Food allergy. *Nat Rev Dis Prim* 2018;4. DOI: 10.1038/nrdp.2017.98
73. Nowak-Węgrzyn A, Chehade M, Groetch ME, et al. International consensus guidelines for the diagnosis and management of food protein-induced enterocolitis syndrome: Executive summary—Workgroup Report of the Adverse Reactions to Foods Committee, American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. *J Allergy Clin Immunol* 2017;139(4):1111–1126.e4. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.12.966
74. Nowak-Węgrzyn A. Food protein-induced enterocolitis syndrome and allergic proctocolitis. *Allergy Asthma Proc* 2015;36(3):172–84. DOI: 10.2500/aap.2015.36.3811
75. Jeebhay MF, Moscato G, Bang BE, et al. Food processing and occupational respiratory allergy- An EAACI position paper. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol* 2019;74(10):1852–71. DOI: 10.1111/all.13807
76. Chapman JA, Bernstein IL, Lee RE, et al. Food allergy: a practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2006;96(S1):S1–68. Disponible en: [https://www.aaaai.org/Aaaai/media/MediaLibrary/PDF %20 Documents/Practice %20and %20Parameters/food-allergy-2006.pdf](https://www.aaaai.org/Aaaai/media/MediaLibrary/PDF%20Documents/Practice%20and%20Parameters/food-allergy-2006.pdf)
77. Kattan JD, Sicherer SH. Optimizing the Diagnosis of Food Allergy. *Immunol Allergy Clin North Am* 2015;35(1):61–76. DOI: 10.1016/j.iac.2014.09.009
78. Matricardi PM, Kleine-Tebbe J, Hoffmann HJ, et al. EAACI Molecular Allergology User's Guide. *Pediatr Allergy Immunol* 2016;27:1–250. DOI: 10.1111/pai.12563.
79. Waserman S, Bégin P, Watson W. IgE-mediated food allergy. *Allergy, Asthma Clin Immunol* 2018;14(s2):1–11. DOI: 10.1186/s13223-018-0284-3
80. Sampson HA, Aceves S, Bock SA, et al. Food allergy: A practice parameter update - 2014. *J Allergy Clin Immunol* 2014;134(5):1016-1025.e43. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.05.013
81. Dang TD, Tang M, Choo S, et al. Increasing the accuracy of peanut allergy diagnosis by using Ara h 2. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129(4):1056–63. DOI: 10.1016/j.jaci.2012.01.056
82. Asarnoj A, Movérare R, Östblom E, et al. IgE to peanut allergen components: Relation to peanut symptoms and pollen sensitization in 8-year-olds. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol* 2010;65(9):1189–95. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2010.02334.x
83. Alessandri C, Zennaro D, Scala E, et al. Ovomucoid (Gal d 1) specific IgE detected by microarray system predict tolerability to boiled hen's egg and an increased risk to progress to multiple environmental allergen sensitisation. *Clin Exp Allergy* 2012;42(3):441–50. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2011.03915.x
84. Ebisawa M, Brostedt P, Sjölander S, et al. Gly m 2S albumin is a major allergen with a high diagnostic value in soybean-allergic children. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132(4). DOI: 10.1016/j.jaci.2013.04.028
85. Kattan JD, Sampson HA. Clinical reactivity to soy is best identified by component testing to Gly m 8. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2015;3(6):970-972.e1. DOI: 10.1016/j.jaip.2015.06.002

86. Connors L, O'Keefe A, Rosenfield L, et al. Non-IgE-mediated food hypersensitivity. *Allergy, Asthma Clin Immunol* 2018;14(s2):1–9. DOI: 10.1186/s13223-018-0285-2
87. Meyer R, Chebar Lozinsky A, Fleischer DM, et al. Diagnosis and management of Non-IgE gastrointestinal allergies in breastfed infants—An EAACI Position Paper. *Allergy* 2020 Jan 27;75(1):14–32. DOI: 10.1111/all.13947
88. Rosen R, Vandenplas Y, Singendonk M, et al. Pediatric Gastroesophageal Reflux Clinical Practice Guidelines. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2018 Mar;66(3):516–54. DOI: 10.1097/MPG.0000000000001889.
89. Tabbers MM, Di Lorenzo C, Berger MY, et al. Evaluation and treatment of functional constipation in infants and children: Evidence-based recommendations from ESPGHAN and NASPGHAN. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014;58(2):258–74. DOI: 10.1097/MPG.0000000000000266
90. Ballmer-Weber BK, Beyer K. Food challenges. *J Allergy Clin Immunol* 2018;141(1):69–71.e2. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.06.038
91. Sampson HA, Gerth Van Wijk R, Bindslev-Jensen C, et al. Standardizing double-blind, placebo-controlled oral food challenges: American Academy of Allergy, Asthma & Immunology-European Academy of Allergy and Clinical Immunology PRACTALL consensus report. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130(6):1260–74. DOI: 10.1016/j.jaci.2012.10.017
92. Yanagida N, Sato S, Asaumi T, et al. Risk Factors for Severe Reactions during Double-Blind Placebo-Controlled Food Challenges. *Int Arch Allergy Immunol* 2017;172(3):173–82. DOI: 10.1159/000458724.
93. American College of Allergy, Asthma, and Immunology [sitio web]. Estados Unidos: Allergists Respond to Death of 3 year-old Boy During Oral Food Challenge; 2017 Disponible en: <https://acaai.org/allergists-respond-death-3-year-old-boy-during-oral-food-challenge>
94. Bird JA, Leonard S, Groetch M, et al. Conducting an Oral Food Challenge: An Update to the 2009 Adverse Reactions to Foods Committee Work Group Report. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020;8(1):75–90.e17. DOI: 10.1016/j.jaip.2019.09.029
95. Nowak-Węgrzyn A, Assa'ad AH, Bahna SL, et al. Work Group report: Oral food challenge testing. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123(6). DOI: 10.1016/j.jaci.2009.03.042
96. Azamar-Jácome AA, Azamar-Jácome MA, Borjas-Aguilar KL, et al. Clinical-epidemiological profile of oral allergy syndrome in the population aged 6 to 18 years. *Rev Alerg Mex* 2017;64(2):142–52. DOI: 10.29262/ram.v64i2.235
97. Bedolla-Barajas M, Alcalá-Padilla G, Morales-Romero J, et al. Peanut allergy in Mexican children: What is the effect of age at first consumption? *Iran J Allergy Asthma Immunol* 2016;15(1):53–61. Disponible en: <https://ijaai.tums.ac.ir/index.php/ijaai/article/view/631>
98. Navarrete-Rodríguez EM, Del Rio-Navarro BE, Pozo-Beltrán CF et al. Reporte preliminar del abordaje diagnóstico de alergia alimentaria en pacientes con antecedente de dieta de eliminación. *Rev Alerg Mex* 2014; 61: 298–304. Disponible en: <https://revistaalergia.mx/ojs/index.php/ram/article/view/4/16>
99. Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy: Epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133(2):291–307.e5. DOI: 10.1016/j.jaci.2013.11.020
100. Sampson HA. Utility of food-specific IgE concentrations in predicting symptomatic food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107(5 SUPPL.):891–6. DOI: 10.1067/mai.2001.114708
101. Perry TT, Matsui EC, Kay Conover-Walker M, et al. The relationship of allergen-specific IgE levels and oral food challenge outcome. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114(1):144–9. DOI: 10.1016/j.jaci.2004.04.009
102. Sporik R, Hill DJ, Hosking CS. Specificity of allergen skin testing in predicting positive open food challenges to milk, egg and peanut in children. *Clin Exp Allergy* 2000;30(11):1541–6. DOI: 10.1046/j.1365-2222.2000.00928.x
103. Bloom KA, Huang FR, Bencharitiwong R, et al. Effect of heat treatment on milk and egg proteins allergenicity. *Pediatr Allergy Immunol* 2014;25(8):740–6. DOI: 10.1111/pai.12283
104. Nowak-Węgrzyn A, Fiocchi A. Rare, medium, or well done? The effect of heating and food matrix on food protein allergenicity. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2009;9(3):234–7. DOI: 10.1097/ACI.0b013e32832b88e7

105. Pajno GB, Fernandez-Rivas M, Arasi S, et al. EAACI Guidelines on allergen immunotherapy: IgE-mediated food allergy. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol* 2018;73(4):799–815. DOI: 10.1111/all.13319
106. Burbank AJ, Sood P, Vickery BP, et al. Oral Immunotherapy for Food Allergy. *Immunol Allergy Clin North Am* 2016;36(1):55–69. DOI: 10.1016/j.iac.2015.08.007
107. Nurmatov U, Dhimi S, Arasi S, et al. Allergen immunotherapy for IgE-mediated food allergy: a systematic review and meta-analysis. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol* 2017;72(8):1133–47. DOI: 10.1111/all.13124
108. Vickery BP, Vereda A, Casale TB, et al. AR101 Oral Immunotherapy for Peanut Allergy. *N Engl J Med* 2018 Nov 22;379(21):1991–2001. DOI: 10.1056/NEJMoa1812856
109. Nilsson L, Brockow K, Alm J, et al. Vaccination and allergy: EAACI position paper, practical aspects. *Pediatr Allergy Immunol* 2017;28(7):628–40. DOI: 10.1111/pai.12762
110. Parisi CAS, Smaldini PL, Gervasoni ME, et al. Hypersensitivity reactions to the Sabin vaccine in children with cow's milk allergy. *Clin Exp Allergy* 2013;43(2):249–54. DOI: 10.1111/cea.12059
111. Turner PJ, Southern J, Andrews NJ, et al. Safety of live attenuated influenza vaccine in young people with egg allergy: Multicentre prospective cohort study. *BMJ* 2015;351:1–7. DOI: 10.1136/bmj.h6291
112. Kelso JM. Allergic reactions after immunization. *Ann Allergy, Asthma Immunol* 2013;110(6):397–401. DOI: 10.1016/j.anai.2013.03.001
113. Dreskin SC, Halsey NA, Kelso JM, et al. International Consensus (ICON): Allergic reactions to vaccines. *World Allergy Organ J* 2016;9(1):1–21. DOI: 10.1186/s40413-016-0120-5