

The background of the cover is a microscopic image. It features several Y-shaped structures, likely antibodies, rendered in glowing blue and yellow. These are scattered across a dark blue field. In the lower right corner, there is a large, textured, red spherical object, possibly a cell or a cluster of cells. The overall lighting is dramatic, with the glowing antibodies standing out against the dark background.

AVANCES EN EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LAS ENFERMEDADES ALÉRGICAS

Manuel Alcántara Villar
(Coordinador)

un
i Universidad
Internacional
de Andalucía
A

CAPÍTULO 2

NOVEDADES EN EL DIAGNÓSTICO Y PREVENCIÓN DE LA ALERGIA A ALIMENTOS

MERCEDES RAMÍREZ HERNÁNDEZ

Complejo Hospitalario Universitario de Cartagena, Murcia

Introducción

La alergia a los alimentos es una de las áreas dentro de la alergología que suponen un reto para el alergólogo y donde se han producido novedades en los últimos años. Por otra parte, el mejor conocimiento de la fisiopatología ha favorecido la identificación de nuevos cuadros clínicos, y el desarrollo de los métodos diagnósticos ha permitido conocer mejor esta enfermedad.

Es una patología cada vez más frecuente y que ha aumentado en los últimos años, aunque su prevalencia real es difícil de determinar. Con frecuencia es un proceso sobreestimado por la población general y se puede confundir con otros, como las reacciones tóxicas o los procesos de intolerancia.

Puede afectar tanto a niños como a adultos en las diferentes etapas de su vida.

La alergia alimentaria puede causar una morbilidad importante, producir un efecto negativo en la calidad de vida de los pacientes y resultar costosa en términos de atención médica.

En los últimos años se ha producido un importante avance en cuanto al diagnóstico y al tratamiento, algo que debe ser conocido desde la Atención Primaria para mejorar la seguridad de nuestros pacientes.

La alergia alimentaria puede producir una amplia variedad de síntomas, desde síntomas localizados hasta sistémicos. En relación a estos últimos, hay cuadros como la anafilaxia que puede ser de riesgo vital. Por tanto, es una patología que no se debe infravalorar.

Los pasos más importantes en el manejo de esta patología son el diagnóstico precoz, la detección de pacientes de riesgo y las medidas de evitación con la retirada de los alimentos.

Aunque la exclusión del alimento responsable es el tratamiento de elección en la alergia alimentaria, en los últimos años se han desarrollado nuevas terapias que han abierto el camino en el tratamiento de los pacientes alérgicos.

2. Manejo inicial en Atención Primaria

2.1. Definición

La alergia alimentaria es una respuesta inmunológica del organismo que se produce al ingerir determinados alimentos que el sistema inmunitario detecta como perjudiciales y responde generando anticuerpos específicos. En este proceso se produce una reacción de hipersensibilidad mediada por anticuerpos IgE frente a sustancias que generalmente no supone ningún riesgo (hipersensibilidad tipo I de la clasificación de Gell y Coombs. Tabla 1).

Tabla 1. Clasificación de Gell y Combs de reacciones de hipersensibilidad.

Tipo I Inmediata	Tipo II Citotóxica	Tipo III Por inmunocomplejos	Tiopo IV Retardada
<ul style="list-style-type: none"> • Mediada por IgE • Mediadores mastocitarios 	<ul style="list-style-type: none"> • Mediada por IgG (IgG1, IgG2, IgG3) o IgM • Citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo. Complemento. Células fagocíticas 	<ul style="list-style-type: none"> • Mediada por IgG (IgG1, IgG2, IgG3) o IgM • Depósito de inmunocomplejos. Complemento. Leucocitos 	<ul style="list-style-type: none"> • Mediada por linfocitos T y macrófagos • Citotoxicidad. Citocinas

Fuente: Longo Areso, M.n. (2015). *Las reacciones de hipersensibilidad. El complemento*, t. I, cap. 5, en I. J. Dávila (coord.), *Tratado de Alergología 2ª edición*, Madrid: ERGON, pp. 59-69.

La inmunoglobulina E es un tipo de anticuerpo presente en los mamíferos y que se encuentra distribuida por el organismo (Figura 1).

Este anticuerpo provoca que células como los mastocitos, liberen las sustancias químicas que contienen en sus gránulos internos. Además se estimula la producción de otras sustancias y su posterior liberación.

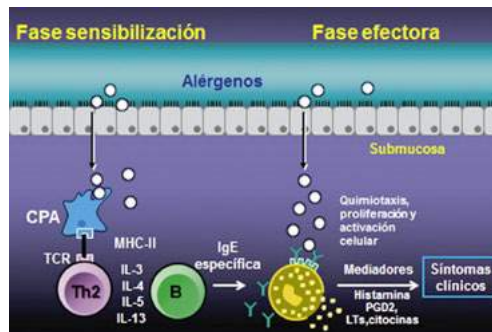
En una primera fase se produce el fenómeno de sensibilización, con la producción de estos anticuerpos IgE y su unión a los receptores de las células efectoras (mastocitos y basófilos). Tras la sensibilización, la exposición al alimento provoca la unión de los alérgenos alimentarios a la IgE. Esta unión activa la degranulación celular y la liberación de mediadores, además de producir la síntesis de citocinas y derivados del ácido araquidónico, que resultan en reacciones alérgicas. Por tanto, la respuesta inmunitaria se reproduce cada vez que se ingiere el alimento, desencadenando los síntomas (Figura 2).

Figura 1. Imagen de la inmunoglobulina E.



Fuente: www.tuasaude.com/es/inmunoglobulina-e/

Figura 2. Fases de la respuesta inmunológica mediada por IgE.



Fuente: www.pediatriaintegral.es/publicacion-2018-03/alergia-a-los-alimentos/

Un alérgeno es una sustancia que puede inducir una reacción de hipersensibilidad en personas susceptibles que han estado en contacto con él. El alérgeno es capaz de sensibilizar, es decir, de inducir en el sistema inmunitario la producción de anticuerpos de alta afinidad, principalmente de tipo IgE. Además es capaz de desencadenar una reacción alérgica (desencadenar síntomas alérgicos en un individuo previamente sensibilizado a ese alérgeno). En esta reacción de hipersensibilidad se reconoce al alérgeno como sustancia extraña. Como se ha comentado anteriormente, en exposiciones posteriores, el sistema inmunitario reacciona a la exposición y se produce la liberación de sustancias que dan lugar a los síntomas característicos de la alergia.

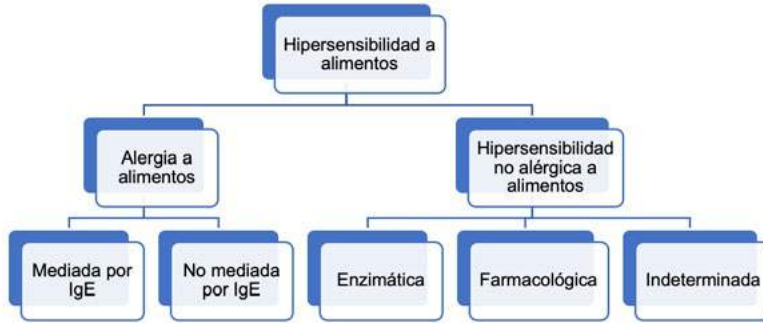
En el año 2001, la Comisión de Nomenclatura de la EAACI (Academia Europea de Alergología e Inmunología Clínica) revisó las definiciones de las reacciones adversas a alimentos, proponiendo una nueva nomenclatura que fue revisada y refrendada por la Organización Mundial de Alergia (WAO) en 2003. En estas recomendaciones se propone que cualquier reacción adversa a alimentos se defina como hipersensibilidad a alimentos (Figura 3).

La alergia a los alimentos mediada por IgE se caracteriza por la aparición de síntomas, generalmente durante las 2 horas siguientes tras la ingestión o exposición al alimento desencadenante. La alergia a los alimentos no mediada por IgE, incluye la enterocolitis inducida por proteínas de alimentos, la proctocolitis y los síndromes enteropáticos. Estas enfermedades suelen aparecer más frecuentemente en niños o jóvenes. Ejemplos de enfermedades que combinan reacciones mediadas y no mediadas por IgE con alimentos son la esofagitis eosinofílica y la dermatitis atópica.

Dentro de las reacciones de hipersensibilidad no alérgica se hallan las reacciones debidas a mecanismos enzimáticos (p. ej., déficit de lactasa); las debidas a mecanismos farmacológicos, por sustancias añadidas a los alimentos o presentes en ellos de forma natural (p. ej., aminas vasoactivas o la tiramina de algunos quesos); y, por último, las reacciones de intolerancia por mecanismos indeterminados.

En los siguientes apartados, el término alergia alimentaria lo reservaremos para referirnos a aquellas reacciones en las que exista un mecanismo inmunológico específico en el que la inmunoglobulina IgE está implicada.

Figura 3. Clasificación de las reacciones adversas a alimentos de la Comisión de Nomenclatura de la EAACI refrendada por la WAO.



Fuente: Antón Gironés, M. (2015). *Clasificación y etiopatogenia de la alergia a los alimentos*, t. III, cap. 10, en I. J. Dávila (coord.), *Tratado de Alergología* 2ª edición, Madrid: ERGON, pp. 941-958.

2.2. Prevalencia

Es difícil conocer la prevalencia real de la alergia a los alimentos, ya que los datos no son precisos y son limitados debido a la disparidad de los criterios diagnósticos utilizados. Varían mucho según su definición, las poblaciones de estudio, la metodología, las variaciones geográficas, la edad, las exposiciones dietéticas y otros factores.

Determinar la prevalencia real de la alergia a los alimentos requeriría pruebas de provocación oral a doble ciego controladas con placebo como prueba definitiva para establecer el diagnóstico, pero esto es muy complicado por el tiempo que precisa y la dificultad para enmascarar algunos alimentos.

Según una revisión sistemática de la literatura realizada por la EAACI, se estima que la alergia alimentaria afecta a un 6% de la población europea y que su prevalencia ha aumentado en las últimas décadas.

Una reciente revisión completa de la bibliografía concluye que la alergia a los alimentos afecta a más del 1-2% de la población pero, a menos del 10%, y que su prevalencia, al igual que la de otras enfermedades alérgicas, está aumentando.

Respecto a la edad, la prevalencia de la alergia a los alimentos es más frecuente en niños. Los factores de riesgo para el desarrollo de la alergia a los alimentos en niños son diversos, pero no están lo suficientemente aclarados. Se incluyen factores genéticos, maternos, nutricionales, obstétricos y exposiciones

ambientales, como la cesárea en el nacimiento, la edad avanzada de la madre, la exposición al tabaco, los niveles de vitamina D, la toma de multivitaminas o antiácidos por parte de la madre y la obesidad.

Los alimentos implicados varían en función de la edad. Así, en el caso de los niños, los alimentos más frecuentemente implicados son la leche, el huevo, los frutos secos y los pescados. En la edad adulta se describe con mayor frecuencia la implicación de frutas, verduras, frutos secos, pescados y mariscos.

2.3. Manifestaciones clínicas de la alergia alimentaria

Las manifestaciones clínicas de la alergia alimentaria pueden estar producidas por trastornos mediados por IgE, trastornos mixtos mediados por IgE y no IgE y trastornos no mediados por IgE. En este apartado hablaremos de los trastornos mediados por IgE.

El conocimiento de la clínica provocada por la alergia a los alimentos contribuirá al acceso a un tratamiento inmediato adecuado, a una correcta derivación de los pacientes para establecer un diagnóstico y a la prevención de futuros riesgos.

Tras exponerse al alimento al cual el paciente está sensibilizado, el contacto del alérgeno alimentario con las IgE unidas a mastocitos y basófilos desencadena una reacción en la que se liberarán sustancias inflamatorias (histamina, prostaglandinas, leucotrienos, etc.), que serán las causantes de los síntomas alérgicos.

El paciente puede presentar un amplio abanico de síntomas que van desde síntomas leves que el paciente no interpreta como patológicos (como ligero prurito bucal), hasta la muerte por anafilaxia.

Un elemento clave para el diagnóstico de la alergia a alimentos es la existencia de una secuencia temporal entre la ingestión del alimento sospechoso y la aparición de una clínica compatible. Se considera que un intervalo de tiempo generalmente inferior a 60 minutos es altamente sugestivo, aunque los síntomas pueden presentarse hasta 4-6 horas tras la ingesta.

Los síntomas de alergia alimentaria pueden manifestarse a cualquier edad y el diagnóstico de sospecha se ve confirmado por la reaparición de la sintomatología, que puede ser semejante pero no necesariamente idéntica, tras una nueva exposición al alimento. Las manifestaciones clínicas de la alergia alimentaria pueden presentarse en el primer contacto aparente con el alimento sospecho o ir precedidas de tolerancia previa durante días, semanas o años. En ocasiones, se ha

manifestado anteriormente con síntomas mínimos que no han motivado consulta alguna.

Estos síntomas pueden ser provocados, no solo por la ingestión, sino por el roce o el contacto directo o indirecto con el alimento o, incluso, por la exposición a sus partículas volátiles.

La clínica de la alergia alimentaria mediada por IgE se presenta típicamente con síntomas cutáneos, digestivos, respiratorios y del sistema circulatorio (Tabla 2):

Tabla 2. Síntomas de una reacción alérgica alimentaria.

Cutáneos	Digestivos	Respiratorios	Cardiovasculares
<ul style="list-style-type: none"> • Inflamación de labios, lengua, boca cara y garganta (angioedema) • Urticaria • Eritema • Prurito 	<ul style="list-style-type: none"> • Vómitos • Diarrea • Mareo / náusea • Dolor cólico • Flatulencia 	<ul style="list-style-type: none"> • Rinorrea o congestión nasal • Estornudos • Asma • Tos • Sibilancias • Presión torácica • Disnea 	<ul style="list-style-type: none"> • Hipotensión • Síncope/ presíncope • Parada cardiorrespiratoria

2.3.1. Síntomas cutáneos

La piel es un órgano diana en las reacciones alérgicas. Los síntomas más comunes son la urticaria y el angioedema. Es un cuadro que habitualmente no se considera grave, pero sí molesto y muy alarmante para los pacientes y sus familias. Es una manifestación frecuente de la alergia a alimentos, aunque no es específico de ésta y puede tener múltiples desencadenantes no alimentarios.

2.3.2. Síntomas digestivos

En este punto se incluye el síndrome de alergia oral (SAO), que podría considerarse como una urticaria de contacto localizada en la orofaringe. Consiste en la aparición de prurito orofaríngeo inmediato tras la ingestión de un alimento, con o sin lesiones peribucales y/o ligero edema de labios que suele ser de poca duración. Se relaciona principalmente con frutas frescas y verduras que, por lo general, se toleran si están cocinadas. Puede aparecer como un síntoma leve aislado que desaparece espontáneamente o seguirse de un cuadro de mayor gravedad.

Los síntomas digestivos son diversos y se pueden producir de forma aislada o asociados a otros síntomas en órganos diferentes. Pueden ser: vómitos, diarrea, dolor abdominal o rechazo del alimento (pudiendo ser el síntoma principal en los niños pequeños). Los síntomas pueden aparecer a los pocos minutos o incluso hasta varias horas tras la ingesta.

2.3.3. Síntomas respiratorios

Los síntomas de rinitis, asociados o no a conjuntivitis, se pueden observar en una reacción alérgica alimentaria y, a veces, se siguen de otras manifestaciones más graves. Se pueden desencadenar no sólo por la ingesta, sino también por la inhalación (como ocurre con los vapores de cocción de alimentos como los mariscos). Es raro que se presenten en ausencia de manifestaciones cutáneas o gastrointestinales. Por este motivo, es importante que el paciente esté entrenado en el reconocimiento de este tipo de síntomas para poder actuar de forma precoz. Además de la rinitis, se pueden producir síntomas de vías respiratorias inferiores como el edema de glotis o el broncoespasmo. Estos suelen asociarse a una reacción grave generalizada.

2.3.4. Síntomas cardiovasculares

El paciente puede presentar síntomas como: hipotensión, parada cardiorrespiratoria o síncope.

2.3.5. Anafilaxia

Dentro de la anafilaxia, la alergia alimentaria se considera una de las causas más comunes ocupando el primer lugar en algunas series como ocurre en el área mediterránea. Ésta es una reacción alérgica generalizada grave definida por Sampson y cols. como aquella reacción alérgica sistémica grave y potencialmente fatal que ocurre de forma súbita tras el contacto con una sustancia alergénica. En este caso, además de los síntomas respiratorios, gastrointestinales y cutáneos, los pacientes presentan síntomas cardiovasculares (hipotensión, arritmias,...). Se produce por la súbita liberación de mediadores producidos por las células electroas (mastocitos y basófilos). Estos mediadores actúan de forma combinada sobre diferentes órganos diana dando lugar a manifestaciones sistémicas que pueden poner en peligro la vida del paciente. En la Tabla 3 se presenta una clasificación de la anafilaxia, en 3 grados según Brown.

Tabla 3. Clasificación de las reacciones anafilácticas según la gravedad.

Grado I Leve	Grado II Moderada	Grado III Grave
<ul style="list-style-type: none"> • Únicamente afectación cutánea y/o tejido celular subcutáneo: • Urticaria generalizada • Eritema • Angioedema 	<ul style="list-style-type: none"> • Reacciones con afectación cardiovascular, respiratoria y/o digestiva: • Mareo, diaforesis • Disnea, estridor, opresión torácica, bolo faríngeo, sibilancias • Náuseas, vómitos, dolor abdominal 	<ul style="list-style-type: none"> • Cianosis o hipoxia (SaO₂ < 92% en adultos o SaO₂ < 94% en niños) • Hipotensión (TA < 90 mmHg en adultos) • Confusión, presíncope, síncope, incontinencia

Adaptado de: BROWN, S.G.A. (2004). «Clinical features and severity grading of anaphylaxis». *J Allergy Clin Immunol* 114, pp. 371-376.

2.4. Tratamiento de la alergia alimentaria

En la actualidad, una vez que se ha establecido el diagnóstico, el tratamiento básico de la alergia alimentaria consiste en la evitación del alimento responsable del cuadro. Es importante una identificación precisa del alérgeno responsable para evitar la aparición de síntomas y restricciones dietéticas innecesarias, ya que pueden producir un riesgo nutricional que es elevado en el caso de las alergias alimentarias múltiples. Las causas más frecuentes de ingesta accidental son la falta de información sobre la composición de un alimento, la contaminación accidental o el intercambio accidental de alimentos entre la población infantil. Pueden producirse también síntomas por contacto indirecto o incluso con la inhalación de humos o vapores de alimentos.

Los pacientes adultos, los niños y sus cuidadores deben saber que este tipo de accidentes se puede producir y deben tener la información necesaria para actuar correctamente. Se debe informar además de la existencia de fuentes ocultas de estos alimentos y sobre la manera de cocinarlos y manipularlos.

Dentro del tratamiento de la alergia alimentaria, hay que realizar una mención al tratamiento sintomático. Es muy importante adiestrar al paciente alérgico en el manejo de los fármacos que deberá llevar siempre por si ingiere accidentalmente la sustancia alérgica. El paciente deberá disponer de:

- Antihistamínicos.
- Corticoides orales.
- Adrenalina en jeringa precargada.

En el caso de que el paciente presente una reacción leve, el tratamiento de elección son los antihistamínicos. Los corticoides se usan en el tratamiento de las reacciones mayores como en el caso de la urticaria o el angioedema. Si el paciente ha tenido reacciones anafilácticas, es fundamental la educación y el entrenamiento en el uso de adrenalina autoinyectable. Este es el tratamiento de elección en el caso de la anafilaxia, pudiendo ser útil como complemento el uso de corticoides y antihistamínicos. La adrenalina a administrar será al 1:1000 por vía intramuscular. La dosis recomendada para adultos es de 0,3-0.5 mg en dosis única. En lactantes y niños, la dosis recomendada es de 0.01 mg/kg. Existen en la actualidad autinyectores precargados que contienen la dosis deseada (disponibles con dosis precargadas de 150, 300 y 500 microgramos), evitando el proceso de carga y ajuste de dosis cuando se usan viales de 1 ml. Estos dispositivos son de gran utilidad ya que presentan la dosis que precisa el paciente y disponen de un mecanismo autoinyector que facilita su administración.

Como se ha comentado anteriormente, el único tratamiento etiológico que hoy en día tenemos disponible es la evitación de los alimentos a los que el paciente es alérgico y aquellos relacionados, tras su estudio en la consulta de alergología. El papel del médico de Atención Primaria es fundamental para reforzar las indicaciones de evitación que se le han proporcionado al paciente, como parte activa del proceso educativo. Tanto el paciente como sus familiares deben ser entrenados en diversos aspectos:

- Identificar los alimentos que deben evitar.
- Reconocer de los síntomas que se pueden producir en caso de ingesta accidental.
- Recibir instrucciones del tratamiento médico que debe autoadministrarse, así como las indicaciones para acudir a centro médico más cercano.

2.5. Manejo de la alergia alimentaria en atención primaria

El médico de atención primaria tiene un papel clave en el manejo del paciente alérgico a alimentos, ya que es el primer escalón en el que el paciente es valorado. En primer lugar, debe investigar la posible relación entre la clínica presentada por el paciente y el alimento sospechoso. Hasta que el paciente sea evaluado por el especialista, su médico debe instruirle en la evitación del alimento sospechoso y proporcionarle el tratamiento que ha de usar en caso de presentar un

nuevo episodio de reacción alimentaria. Como se ha comentado en el apartado de tratamiento, los antihistamínicos estarán indicados en el caso de reacciones leves (como el SAO, el eritema cutáneo o el prurito). Los corticoides sistémicos son útiles en caso de reacciones más graves (como la urticaria y/o el angioedema). En el caso de la anafilaxia, el tratamiento de elección es la adrenalina intramuscular (Figuras 4 y 5) siguiendo las recomendaciones de la guía GALAXIA 2016, que es la actualización de la guía consensuada española sobre actuación en anafilaxia (Guía de actuación en anafilaxia: GALAXIA 2016).

Figuras 4 y 5. Ejemplos de autoinyectores de adrenalina.



El paciente deberá ser derivado a la consulta de alergia para establecer el diagnóstico definitivo mediante un estudio completo. Tras este estudio, el especialista le proporcionará al paciente las indicaciones de evitación alimentaria que debe seguir y un plan de tratamiento en caso de presentar una reacción por ingesta accidental.

Por tanto, el médico de atención primaria interviene en la fase de sospecha. Pero, tras el estudio en alergología, también tiene un papel clave en el proceso educativo del paciente reforzando e incentivando las indicaciones proporcionadas en la consulta de alergia.

2.6. Principales grupos de alimentos implicados

Los alérgenos alimentarios pueden ser de origen vegetal o animal. Los alimentos contienen una serie de proteínas potencialmente alergénicas que pueden desencadenar manifestaciones clínicas muy graves con reducidas cantidades. A su vez, algunas de estas proteínas pueden verse modificadas por la acción del calor o la digestión aumentando o disminuyendo su potencial alergénico.

La alergia a los alimentos se clasifica en función de los mecanismos inmunológicos y el patrón de alérgenos implicados en dos tipos:

Alergia a los alimentos de clase 1. En este tipo de alergia la sensibilización al alérgeno se produce por vía gastrointestinal. Estos alérgenos son muy estables al calor y a la digestión gástrica, con capacidad tanto para sensibilizar como para desencadenar reacciones alérgicas (alérgenos completos). En este grupo estarían, por ejemplo, las proteínas de la leche de vaca, el huevo y las legumbres.

Alergia a los alimentos de clase 2. En este caso, la sensibilización inicial se produce a aeroalérgenos. En este tipo, el alérgeno alimentario sería capaz de desencadenar una reacción alérgica, pero no de sensibilizar. Esto quiere decir que podría desencadenar síntomas de alergia en individuos previamente sensibilizados a alérgenos homólogos presentes en aeroalérgenos (alérgenos incompletos). Este tipo de alérgenos son termolábiles y susceptibles a la degradación enzimática. Hay síndromes causados por este tipo de alergia, como el síndrome abedul-alimentos vegetales o el síndrome látex-frutas de los que hablaremos más adelante.

En cuanto a los alimentos implicados, existen diferencias en función del grupo de edad. En los niños, el huevo y la leche son los alimentos más frecuentemente implicados. En un alto porcentaje de niños, este tipo de alergia tiende a la resolución con el paso del tiempo.

En el caso de los adultos el tipo de alimentos cambia. Suele desaparecer la alergia al huevo y la leche y encontramos otros grupos alimentarios como las frutas, las verduras, los frutos secos, los pescados y los mariscos. En este caso, se trata habitualmente de una alergia persistente en el tiempo.

2.6.1. Alergia al huevo

Este alimento es una de las causas más frecuentes de alergia alimentaria en la infancia. En ocasiones, el inicio de los síntomas se puede producir en la edad adulta tras haber tolerado el huevo anteriormente, como ocurre con el síndrome

ave-huevo. La clara de huevo es más alergénica que la yema. Los alérgenos más importantes son: el ovomucoide, la ovoalbúmina, la ovotransferrina y la lisozima. Los dos primeros son termoestables y son los alérgenos más relevantes del huevo. Incluso el ovomucoide puede ser útil como marcador de la persistencia de la alergia al huevo y nos puede ayudar a predecir su tolerancia. En cuanto a la yema, el alérgeno más importante es la alfa-livetina. Ésta está implicada en el síndrome ave-huevo, que consiste en que los pacientes se sensibilizan a las proteínas del ave por exposición a las plumas, los excrementos o el suero. Posteriormente desarrollan los síntomas alérgicos tras la exposición al huevo o la carne de pollo. Puede existir además reactividad cruzada entre los huevos de diversas aves (gallina, pavo, pato, etc). En el apartado 5 de este capítulo (situaciones especiales) se hablará del manejo de este tipo de alergia.

2.6.2. Alergia a la leche de vaca

Las proteínas de la leche de vaca ocupan el primer lugar en frecuencia como alérgeno alimentario en los menores de 1 año y el segundo lugar tras el huevo en la primera década de la vida. Las fracciones más frecuentemente sensibilizantes son: la β -lactoglobulina, la α -lactoalbúmina, la seroalbúmina, la caseína y la gammaglobulina. Es frecuente encontrar sensibilización a varias proteínas de forma simultánea, siendo la β -lactoglobulina y la α -lactoalbúmina los alérgenos mayores. Existe reactividad cruzada en la leche de vaca y la de otros animales mamíferos como la de yegua, la de oveja o la de cabra.

Al igual que con el huevo, en el apartado 5 se detalla el manejo en este tipo de pacientes.

2.6.3. Alergia al pescado

El pescado es una de las causas más comunes de alergia a alimentos y está implicado en reacciones alérgicas en las zonas donde su consumo es elevado, como es el caso de España. La alergia a este alimento se puede desarrollar con la ingesta, el contacto o incluso con la inhalación de los vapores de cocción.

Los alérgenos mayoritarios del pescado son las parvalbúminas. Éstas son proteínas termoestables que pueden resistir la cocción, el ácido y la acción enzimática intestinal. Además pueden ser vehiculizadas en aerosoles y vapores de cocción. Por este motivo, pueden inducir sensibilización y reacciones alérgicas tras la exposición por vía tanto digestiva como respiratoria.

La preparación de los pescados también puede alterar su alergenicidad, de manera que el paciente puede referir síntomas al ingerir el alimento fresco y tolerarlo cocinado.

Aunque puede existir reactividad cruzada entre diferentes pescados, es posible que el paciente tolere otras especies de pescado que estén menos relacionadas con el que le produjo la reacción alérgica.

En ocasiones, la alergia al ingerir un pescado puede estar causada por una sensibilización a los parásitos del mismo. Este es el caso del nematodo *Anisakis* sp. Se trataría entonces de una alergia a *Anisakis*, pudiendo comer el paciente pescado no parasitado o cocinado en la forma indicada para inactivar las proteínas de dicho parásito.

2.6.4. Alergia al marisco

La prevalencia de esta alergia es mayor en los adultos que en la población infantil. En general se trata de una alergia persistente. De forma similar a como ocurría con los pescados, las reacciones alérgicas se pueden desarrollar tras la ingesta, el contacto o la inhalación de los vapores de cocción. La tropomiosina es el alérgeno principal de los crustáceos, y la responsable de la existencia de reactividad cruzada en este tipo de alimentos. También es responsable de la reactividad cruzada con los ácaros del polvo, ya que contienen este alérgeno en su estructura.

2.6.5. Alergia a la carne

Este tipo de alergia es poco frecuente y se han implicado varios alérgenos, como las seroalbúminas. Aunque en algunos casos se han descrito reacciones alérgicas tras la ingesta de carne de ternera en niños alérgicos a la leche de vaca, en general esta asociación es infrecuente. En ocasiones pueden aparecer pruebas positivas con la carne de ternera, pero casi siempre se suele tolerar.

2.6.6. Alergia a las frutas

Las frutas, junto con los frutos secos, son los alimentos que con mayor frecuencia provocan reacciones alérgicas en la edad adulta. La mayoría de los alérgenos causantes de este tipo de alergia pertenecen a un grupo de proteínas que se denominan de defensa y a las profilinas. Estos alérgenos son muy ubicuos y presentan un alto grado de conservación de sus estructuras entre diferentes especies. Además, están presentes en diversos tejidos vegetales como el polen, las hojas, las

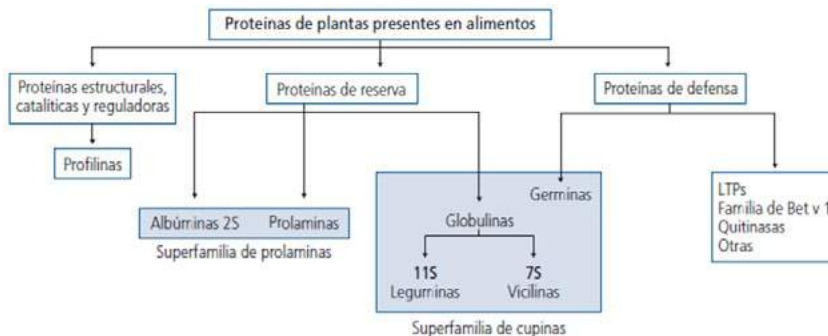
semillas y los frutos. Esto puede justificar la existencia de reacción cruzada entre los alérgenos de origen vegetal.

En los pacientes alérgicos al látex puede existir una reactividad cruzada con frutas, en lo que se denomina síndrome látex-frutas y en el que también pueden estar implicados los frutos secos. En este caso, las proteínas responsables de este cuadro son las quitinasas.

2.6.7. Alergia a los frutos secos

Son alimentos con un alto poder nutritivo y que se consumen directamente o formando parte de los ingredientes de otros alimentos elaborados. Es una alergia muy frecuente en la población adulta y suele ser persistente a lo largo de la vida. Los alérgenos de los frutos secos se caracterizan por su estabilidad frente al calor y los procesos digestivos. Esto implica que las reacciones sean intensas e inmediatas. La mayoría de los alérgenos de los frutos secos pertenecen a la familia de las proteínas de almacenamiento, vicilinas, leguminas y albúmina 2S (Figura 6).

Figura 6. Grupos de proteínas alergénicas de plantas presentes en alimentos.



Fuente: García Figueroa, B.e. (2015). *Alérgenos alimentarios*, t. III, cap. 12, en I. J. Dávila (coord.), Tratado de Alergología 2ª edición, Madrid: ERGON, pp. 969-989.

2.6.8. Alergia a las hortalizas

Se han descrito reacciones alérgicas a estos alimentos y se ha demostrado la existencia de reactividad cruzada entre distintas hortalizas y entre éstas y aeroalérgenos. Esto da lugar a las asociaciones conocidas como síndrome apio-zanahoria-artemisia o la alergia a vegetales asociada a polinosis por polen de abedul.

2.6.9. Alergia a los cereales

Los cereales son alimentos que suponen una fuente importante de proteínas en todo el mundo y son ampliamente utilizados en múltiples tipos de alimentos procesados. El trigo es uno de los más usados. Debido a que pertenecen a la familia de las gramíneas, los pacientes sensibilizados a las mismas pueden presentar pruebas cutáneas frente a cereales, aunque la aparición de síntomas es infrecuente. Puede ser una causa frecuente de alergia en la infancia, aunque suele desaparecer con la edad.

2.6.10. Alergia a legumbres

Las legumbres son ricas en proteínas de alto valor biológico y la alergia a las mismas, como el cacahuete o la soja, suele ser más frecuente en países anglosajones. La alergia a otras legumbres, como la lenteja, el garbanzo, la judía o el guisante, es más típica de países asiáticos o con dieta mediterránea. Los alérgenos más relevantes de estos alimentos son las albúminas o las globulinas.

3. Criterios de derivación

Cuando se sospecha que un paciente es alérgico a un alimento, es importante derivarlo a la consulta de alergia por los siguientes motivos:

- 3.1. Para confirmar el diagnóstico de sospecha inicial de una posible alergia a los alimentos implicados.
- 3.2. Para estudiar la posibilidad de que el paciente presente reacciones cruzadas con otros alimentos.
- 3.3. Para instruir al paciente en las medidas de evitación de los alimentos implicados.
- 3.4. Para que se le proporcione un plan de actuación en caso de presentar un nuevo episodio de reacción alimentaria. Algo que es muy importante, sobre todo en los casos en los que el paciente ha presentado reacciones graves.
- 3.5. Para valorar la posibilidad de posibles tratamientos para su alergia alimentaria.
- 3.6. Para hacer un pronóstico de la posibilidad de remisión del problema. En el caso de los niños es importante hacer un seguimiento, ya que la alergia a alimentos como el huevo o la leche remiten con el tiempo en un elevado porcentaje de los casos. Es decir, se puede desarrollar una tolerancia y la patología se resuelve.

4. Manejo en la sección de Alergia

En la consulta de alergia, el paciente con sospecha de alergia alimentaria deberá someterse a un cuidadoso estudio en el que se incluye una historia clínica y las pruebas complementarias que ayudarán a establecer el diagnóstico. Un diagnóstico correcto es fundamental para establecer un tratamiento adecuado, evitando restricciones innecesarias y proporcionando al paciente la información precisa para mejorar la seguridad y la calidad de vida.

El diagnóstico de la alergia a alimentos mediada por IgE se basa en: la historia clínica, la demostración de IgE específica mediante estudios *in vivo* (pruebas cutáneas intraepidérmicas) e *in vitro* (como la determinación de IgE sérica específica) y la confirmación de la sospecha clínica mediante las pruebas de exposición.

En los últimos años han mejorado de forma considerable las técnicas de determinación de la IgE específica para cada alérgeno. Esto se ha acompañado de un incremento en el número de alérgenos que se pueden diagnosticar. Gracias a ello, el estudio de IgE específica en sangre ha aumentado en fiabilidad y precisión. También es posible determinar, de forma rápida y sencilla, los mediadores en la sangre, como la triptasa (proteasa sintetizada por los mastocitos y que se libera durante las reacciones con alergia).

4.1. Historia clínica

La historia clínica es una herramienta fundamental en todo paciente con sospecha de alergia alimentaria. En una primera fase se realizará una historia clínica detallada en la que se preguntará:

- 4.1.1. **Cuadro clínico presentado:** vía de exposición que desencadenó el cuadro (ingesta, inhalación, contacto, etc), características y gravedad de los síntomas presentados y desde cuándo los presenta, tiempo de latencia entre la ingesta y la aparición de la sintomatología, duración de los síntomas y tratamiento que precisó para la remisión de la sintomatología, factores asociados o desencadenantes (como el ejercicio físico o el uso de medicación) y el tiempo transcurrido desde la última reacción.

4.1.2. Características del paciente: antecedentes personales médicos y quirúrgicos, tratamiento crónico, edad de comienzo y antecedentes de atopia.

4.1.3. Alimento sospechoso: tolerancia previa, cantidad ingerida, estado del alimento (crudo, cocido, con piel, etc).

La historia clínica se complementa con la demostración de la sensibilización mediada por IgE específica frente al alimento implicado mediante la realización de pruebas cutáneas y/o determinaciones en suero. La correcta interpretación de los resultados de estas pruebas es fundamental, ya que pueden obtenerse resultados positivos que no tienen repercusión clínica. Esto podría dar lugar a restricciones y dietas innecesarias.

4.2. Pruebas *in vivo*, intraepidérmicas o prick test

Es el método de elección para valorar la sensibilización mediada por IgE frente a un alimento. Es una prueba sencilla que además es muy sensible y segura, pudiendo realizarse desde los primeros meses de vida. Además tiene un bajo coste y los resultados son inmediatos. A pesar de que generalmente son seguras no están exentas de riesgos, por lo que deben realizarse en una consulta especializada (Figura 7). Éstas pueden ser útiles para el diagnóstico, pero por sí solas no lo confirman.

Figura 7. Realización del prick test.



Fuente: <https://www.webconsultas.com/pruebas-medicas/prick-test-pruebas-cutaneas-de-alergia-8519>

En esta prueba, se coloca una gota del extracto del alimento sobre la piel y posteriormente se realiza una punción con una lanceta a través de la gota. La lectura del resultado se realiza a los 15-20 minutos de la punción y la pápula resultante se mide expresando el resultado del diámetro mayor y su perpendicular en milímetros. Es una técnica segura que, en la mayoría de las ocasiones, se realiza en primer lugar tras la sospecha clínica. Una variante de esta técnica es el *prick by prick*. En este caso se introduce la lanceta en el alimento sospechoso y seguidamente se realiza la punción en la piel.

4.3. Pruebas *in vitro*

Para demostrar una sensibilización a alimentos, la historia clínica y las pruebas cutáneas pueden ser complementadas con un estudio analítico. Esta determinación es complementaria y puede ser una alternativa al *prick test* cuando no es posible su realización (por enfermedades de la piel o la toma de fármacos que inhiben las pruebas cutáneas) o en algunos casos de reacciones sistémicas. Además tiene una alta rentabilidad para alimentos como el huevo y la leche, pudiendo servir incluso para determinar el momento el que se realice la prueba de exposición oral o provocación de la que se hablará más adelante.

En los últimos años se ha producido un importante avance de las técnicas de determinación de IgE específica para cada alérgeno. Además se ha incrementado el número de alérgenos que se pueden diagnosticar. Debido a estas circunstancias, el estudio de IgE específica ha mejorado en fiabilidad y precisión.

El diagnóstico *in vitro* de las reacciones alérgicas tiene un interés especial para los clínicos, especialmente en aquellos casos en los que la historia clínica y las pruebas *in vivo*, o bien no son suficientemente concluyentes para realizar un correcto diagnóstico, o no son realizables por diferentes motivos, tales como el riesgo que en ocasiones conlleva la realización de una prueba de provocación o cuando las pruebas cutáneas no aportan la información necesaria.

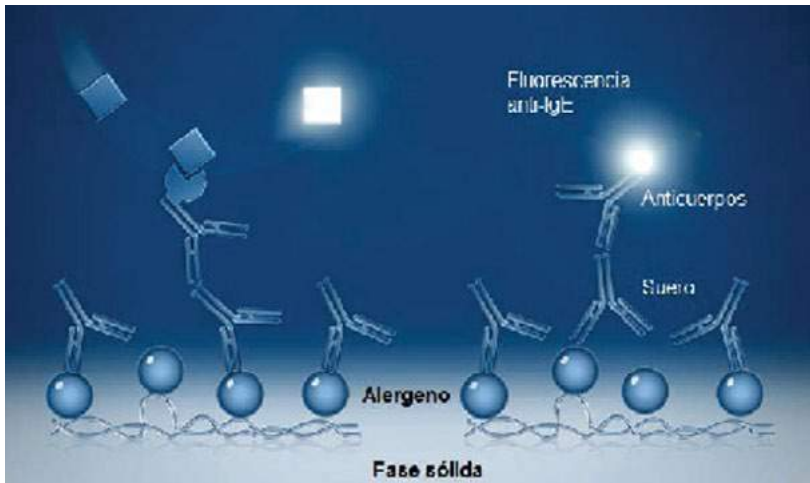
La determinación de IgE específica sérica al alimento se puede realizar:

4.3.1. Determinación de IgE específica al extracto completo del alimento. Como por ejemplo el sistema InmunoCAP® de Thermo-fischer, que es uno de los procedimientos que poseen una mayor cuota de mercado a nivel internacional actualmente. La tecnología

es, básicamente, similar a la del RAST (prueba de radioalergoadsorción, *RadioAllergoSorbent Test* –RAST–).

Con la tecnología InmunoCAP®, con una pequeña muestra de sangre que se analiza, nos permite detectar la presencia de IgE específica frente a los alérgenos y cuantificar *in vitro* la sensibilización a los mismos. En esta técnica, el alérgeno que se presenta en fase sólida se expone al suero del paciente. Si éste tiene IgE específica frente a dicho alérgeno, se produce la unión de la IgE al mismo. Esta unión se pone de manifiesto añadiendo un anticuerpo anti IgE marcado, que se une al complejo alérgeno-IgE. Esto da lugar a un nuevo complejo que, al estar marcado, emite una señal cuantificable (Figura 8). Actualmente los marcadores isotópicos han caído en desuso y han sido desplazados por los enzimáticos (enzimoinmunoanálisis, ELISA).

Figura 8. Técnica de detección de IgE específica con la tecnología InmunoCAP®.



Fuente: <http://www.labraqui.mx/inmunocap.html>

La cuantificación se mide en kilo unidades de anticuerpo por litro (rango de 0.1-100 Ku/L), estableciéndose diversas clases en función del valor detectado (Tabla 4).

Tabla 4. Clasificación de acuerdo al nivel de IgE específica.

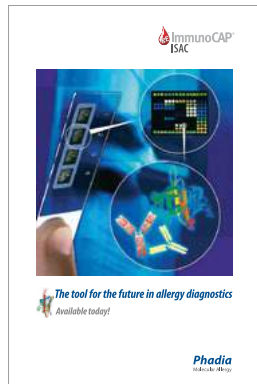
Clase	UI/mL ó Ku/L	Nivel de IgE específica	Resultado
0	<0,35	Normal	Negativo
1	0,35-0,70	Bajo	Positivo
2	0,70-3,5	Intermedio	Positivo
3	3,5-17,5	Alto	Positivo
4	17,5-50	Muy alto	Positivo
5	50-100	Ultra alto	Positivo
6	>100	Extremadamente alto	Positivo

Fuente: Serrano Pelejero, C. (2019). *Aproximaciones analíticas para el diagnóstico in vitro de las reacciones alérgicas*, tesis doctoral, Universidad Politécnica de Valencia. <https://riunet.upv.es/handle/10251/124876> [3 Enero 2022]

- 4.3.2. Diagnóstico molecular.** En los últimos años se ha producido un importante avance en la determinación sérica de IgE específica con el desarrollo de nuevas plataformas que nos permiten identificar la sensibilización a proteínas concretas del alimento (diagnóstico por componentes o molecular). Esto nos permite identificar las proteínas a las que está sensibilizado el paciente. De esta forma se puede mejorar la especificidad en el diagnóstico y determinar el patrón concreto de sensibilización del paciente.
- 4.3.3. El sistema InmunoCAP®** nos permite cuantificar los niveles de IgE específica en suero a una sola molécula alergénica. Sin embargo, sus limitaciones son que sólo se obtiene un resultado por determinación. Esto dificulta el diagnóstico de pacientes polisensibilizados aumentando el coste de la prueba y la necesidad de mayor cantidad de suero en caso de precisar múltiples determinaciones.
- 4.3.4. Con la modalidad multiplex** se pueden hacer determinaciones de múltiples componentes con una única determinación (InmunoCAP ISAC®, Figura 9). Gracias a él se pueden analizar varias moléculas de IgE específicas frente a un elevado número de alérgenos de forma simultánea y con poca cantidad de suero. Es un micromatriz que nos da un valor semicuantitativo de la IgE específica. Los resultados se presentan en un rango de 0.3 a 100 unidades internacionales estandarizadas ISAC (ISU). Esta técnica es especialmente útil en

pacientes polisensibilizados con sospecha de sensibilización a alérgenos de reactividad cruzada. Sobre todo cuando se identifican alérgenos alimentarios y aeroalérgenos y/o síntomas o cuadros clínicos complejos, así como en la anafilaxia idiopática.

Figura 9. InmunoCAP ISAC®.



Fuente: https://www.clinicasubiza.com/Portals/0/documentos/ImmunoCAP_ISAC_Brochure.pdf?ver=_PPQeSkauk4UvH5QyW3ptQ%3d%3d

El diagnóstico molecular nos ofrece, entre otras, las siguientes ventajas: un diagnóstico más preciso (determinando si el paciente es alérgico a proteínas específicas del alimento), la interpretación de los fenómenos de reactividad cruzada y la detección de panalérgenos, predecir en ocasiones la gravedad de las enfermedades alérgicas e indicar con mayor precisión el tratamiento con inmunoterapia de los enfermos con reacciones alérgicas mediadas por IgE. Además nos ayuda a evitar dietas restrictivas y prolongadas con el riesgo de déficit nutricional y de exclusión social. Por último, nos puede permitir evaluar la posible persistencia de la alergia alimentaria en alimentos como el huevo o la leche.

4.3.5. La determinación de IgE sérica total. Presenta limitaciones derivadas de la variabilidad de los valores normales de la población general y de que se puede elevar en procesos no alérgicos. Un resultado de IgE total normal no excluye la existencia de una alergia y no aporta datos de utilidad en el diagnóstico de la alergia alimentaria.

4.4. Pruebas de provocación o exposición oral con alimentos

Si el médico especialista lo considera necesario, realizará una prueba de exposición controlada con el alimento con el fin de establecer un diagnóstico definitivo. Esta prueba se realiza de forma preferente en un medio hospitalario y así se establece que la sensibilización a un determinado alimento es la responsable de los síntomas del paciente. Se trata de pruebas de las que se obtiene el diagnóstico de certeza tras la sospecha clínica. Además, son útiles para demostrar la aparición de tolerancia a un alimento tras una dieta de exclusión (sobre todo en niños y con alimentos como el huevo o la leche). Esta prueba nos permite una correcta orientación dietética evitando restricciones innecesarias y ofreciendo un incremento en la calidad de vida de los pacientes.

Esta prueba no sería necesaria en caso de anafilaxia o reacción sistémica grave en la que existe una clara relación entre la exposición al alimento y un estudio alérgico concordante. Tampoco lo sería si la clínica es sugestiva, repetida y reciente con un estudio alérgico positivo.

Se puede realizar:

- 4.4.1. **De forma abierta.** Tomando el alimento en la misma forma que desencadenó la reacción.
- 4.4.2. **Simple ciego.** En esta prueba el alimento es enmascarado y el paciente desconoce el alimento que se le está administrando.
- 4.4.3. **Doble ciego controlado con placebo.** Aquí el alimento se administra enmascarado y tanto el médico como el paciente desconocen el alimento que se está administrando. Es la prueba definitiva o patrón oro para el diagnóstico de las reacciones alérgicas a alimentos mediadas por IgE.

Durante el seguimiento de los pacientes alérgicos a alimentos, deben realizarse determinaciones periódicas de IgE específica y/o pruebas cutáneas que nos permitan orientar el momento para realizar la prueba de provocación. Es importante evaluar si el paciente ha tenido transgresiones dietéticas y la respuesta que ha presentado, ya que puede determinar la conveniencia o no de realizar la prueba de exposición oral (algo que se descartaría en caso de haber referido una reacción). En esta prueba, se comienza con dosis pequeñas del alimento que se van aumentando progresivamente en intervalos de tiempo variable, hasta alcanzar una cantidad habitual para así valorar la adquisición de tolerancia.

Es importante tener en cuenta que es una prueba que, aunque es segura si se cumplen los requisitos necesarios, no está exenta de riesgo. Por este motivo, debe realizarse en centros que dispongan de los medios y personal entrenado necesarios para el control y tratamiento de una posible reacción.

4.5. Nuevos métodos diagnósticos

- 4.5.1. La determinación de los niveles de IgG del subtipo 4 (IgG4) en el diagnóstico de la alergia alimentaria se ha comenzado a realizar en los últimos años con la finalidad de valorar la tolerancia a los alimentos. La hipótesis es que sería un anticuerpo bloqueante ya que es capaz de inhibir la activación de mastocitos dependiente de IgE. También se ha propuesto que su elevación sea la consecuencia de la estimulación de las células reguladoras o de las células memoria que producirían IgG4. Sin embargo, son necesarios más estudios para validar esta técnica.
- 4.5.2. Existen otras técnicas que pueden contribuir al diagnóstico de la alergia a los alimentos y que se basan en la estimulación *in vitro* de la sangre del paciente con el alimento sospechoso. Una de éstas es el test de activación de basófilos (TAB), que mide la proporción de basófilos activados tras un estímulo alérgico. Este test ha demostrado ser de utilidad en el diagnóstico de la alergia a alimentos, ya que puede reproducir la respuesta clínica del paciente alérgico. En algunos casos pueden servir como predictor de la respuesta clínica y podría discriminar entre la IgE clínicamente relevante de la irrelevante. Sin embargo, esta técnica precisa de un manejo e infraestructura especiales que hacen que sean técnicas utilizadas principalmente en investigación.
- 4.5.3. Se dispone además de técnicas que miden los mediadores liberados en la activación de los basófilos, como son los sulfidoleucotrienos o la histamina. Sin embargo, y al igual que ocurre con el TAB, son técnicas muy especializadas y que precisan ser mejor documentadas.

4.6. Métodos diagnósticos no avalados

El especialista en alergia es el profesional responsable del diagnóstico de una alergia a alimentos. Sin embargo, se han publicado procedimientos complementarios o alternativos en el diagnóstico de la alergia a alimentos. En la mayoría de los casos no se ha documentado su utilidad clínica y pueden llevar a un retraso en el diagnóstico y a tratamientos inadecuados.

Éste es el caso de las pruebas citotóxicas (Test de ALCALAT), otras como los “test de intolerancia alimentaria” que están basados en la medición de IgG específica y otras técnicas como la kinesiólogía, la bioresonancia, la electroacupuntura o el test electrodérmico (test VEGA). Estas pruebas no han demostrado una validez científica contrastada y no deben ser utilizadas en el diagnóstico ni para el tratamiento de la alergia a alimentos. Las guías actuales de manejo de la alergia alimentaria descartan totalmente la validez de estas pruebas.

4.7. Prevención de alergia a alimentos

4.7.1. *Prevención primaria*

La prevención primaria de la alergia a alimentos incluye una serie de medidas que están encaminadas a evitar la sensibilización alimentaria. Desde hace años se han intentado diversas estrategias.

En algunos estudios se han propuesto restricciones de alimentos alergénicos en la dieta de la madre durante el embarazo. Sin embargo, esta medida no parece disminuir de forma sustancial el riesgo de atopia en la descendencia. Por este motivo, actualmente no se recomienda este tipo de restricciones ya que no ha demostrado un efecto en la prevención de las enfermedades alérgicas. Los expertos también están de acuerdo en no realizar estas intervenciones durante la lactancia. Por otro lado, hay que tener en cuenta que son dos períodos de riesgo nutricional para la madre.

Otra medida de prevención sería el retraso en la introducción de los alimentos sólidos en el lactante. Sin embargo, hay discrepancias en diferentes estudios sobre el efecto protector de esta medida y los datos no son concluyentes.

En algunos trabajos proponen la introducción precoz de alimentos como los cereales, el pescado y el huevo, concluyendo que esta medida está inversamente

relacionada con la aparición de sensibilización. Otros autores promueven que el consumo frecuente de pescado durante el primer año de vida se asocia con un menor riesgo de enfermedades alérgicas.

Respecto al huevo, en un estudio se ha referido que su introducción temprana disminuía el riesgo de alergia a dicho alimento en comparación con los individuos que habían introducido dicho alimento más tarde.

En otros casos se ha propuesto, en los niños de riesgo, retrasar la introducción de las proteínas de la leche de vaca y del huevo a los dos años. O incluso el retraso del consumo de pescado y frutos secos a los 3 años.

En el momento actual, no existe evidencia suficiente que demuestre que el retraso en la introducción de alimentos potencialmente alergénicos más allá de los 4-6 meses de vida reduzca la aparición de alergia. Por lo que, en general, se aconseja la introducción progresiva de los alimentos en función de la edad del niño y siguiendo las recomendaciones del pediatra.

Por otra parte, se ha estudiado el uso de complementos como los prebióticos y probióticos en la prevención y el tratamiento de la alergia alimentaria. Estos productos confieren beneficios al organismo porque interfieren en la microbiota intestinal, que juega un importante papel en la modulación del sistema inmunitario. Pero en la actualidad no existe la evidencia suficiente para recomendarlos.

4.7.2. Prevención secundaria

La prevención secundaria tiene como objetivo prevenir el desarrollo de la enfermedad alérgica tras la sensibilización.

La eliminación de la dieta de los alérgenos responsables del cuadro presentado por el paciente es el primer paso en el tratamiento de una alergia alimentaria confirmada. Es el único tratamiento etiológico disponible hoy en día. Como se ha comentado previamente, la educación del paciente es fundamental para evitar futuras reacciones. Tanto el paciente como sus cuidadores deberán recibir información completa de la enfermedad, consecuencias, identificar los síntomas de una reacción y el tratamiento indicado en caso de reacción.

Además han de recibir formación en la identificación de alimentos que puedan producir una reacción, reconocer fuentes de alérgenos ocultos o exposición inadvertida y posibles reacciones cruzadas con otros alimentos. Los pacientes deben tener un conocimiento exhaustivo de los componentes de los productos que se tengan en el domicilio y deben ser muy cautos cuando se realicen comidas fuera

de casa. En el caso de los niños, es aconsejable que lleven algún tipo de información identificativa con los productos que no puedan comer.

5. Situaciones especiales

5.1. Reactividad cruzada

La reactividad cruzada es un fenómeno inmunológico por el que un mismo anticuerpo IgE reconoce a dos antígenos de diferentes fuentes alergénicas que comparten características en su estructura. La reactividad cruzada se da, por tanto, entre proteínas relacionadas taxonómicamente con un elevado grado de homología estructural. Es habitual que se detecte IgE específica frente a diferentes miembros de la familia o grupo y que reaccione clínicamente a varios de ellos (como por ejemplo, los frutos secos o ciertas familias de frutas). En ocasiones, la detección de esta IgE específica no conlleva una repercusión clínica, presentando tolerancia a la ingesta.

En la alergia a alimentos se puede producir una reactividad cruzada entre fuentes alergénicas no relacionadas taxonómicamente. Esto es debido a la existencia de unas proteínas que han recibido el nombre de panalérgenos. Estos son alérgenos con una extendida presencia en la naturaleza y que han preservado su estructura a lo largo de la evolución y están presentes en diversas especies taxonómicamente diferentes entre las que existe una gran distancia filogenética. De esta manera, resulta difícil saber cual es la especie sensibilizante original y son responsables de errores diagnósticos en la alergia alimentaria. En caso de presentar este tipo de reactividad cruzada, el paciente puede tener IgE específica frente a múltiples alimentos. Pero, de la misma manera que ocurría con alimentos del mismo grupo, esta sensibilización cruzada no implica siempre el desarrollo de síntomas.

Los panalérgenos suelen ser proteínas que desempeñan una función importante en las especies animales o vegetales correspondientes. La mayoría de estos se encuadran en grupos de proteínas de defensa, del citoesqueleto o proteínas musculares. Los panalérgenos más estudiados son: las profilinas, las proteínas transportadoras de lípidos (LTP), las tropomiosinas y las parvalbúminas.

5.1.1. Las profilinas. Son alérgenos que producen sensibilización por vía inhalatoria. Son responsables de los síndromes de reactividad

cruzada entre alimentos y pólenes. Son proteínas estructurales, sensibles al calor y la digestión y causan habitualmente síntomas leves como el SAO. Los pacientes que presentan IgE específica para profilina tienen riesgo de desarrollar sensibilización a polenes y alimentos relacionados, en lo que se denomina síndrome polen-frutas. En estos casos, el diagnóstico molecular por componentes puede ser de gran utilidad para realizar un diagnóstico preciso.

- 5.1.2. Las LTP.** Son proteínas que están involucradas en la defensa de las plantas contra las agresiones y las situaciones de estrés. Se encuentran en cantidades significativas en las capas externas de las plantas, estando presentes en la piel y la superficie externa de frutas y vegetales. Están ampliamente distribuidas en el reino vegetal y son resistentes al calor y la digestión. Los síntomas que producen son variables y con frecuencia son responsables de reacciones alérgicas graves. Son los alérgenos más importantes de las frutas rosáceas, como el melocotón, la manzana, el albaricoque o la ciruela.
- 5.1.3. Las tropomiosinas.** Son proteínas contráctiles ubicuas en las células musculares y no musculares que regulan la contracción celular de todas las especies de vertebrados y no vertebrados. Es un alérgeno termoestable que se encuentra en invertebrados como crustáceos, moluscos, arácnidos y cucarachas. Es el alérgeno mayoritario de los mariscos y la reactividad cruzada con ácaros del polvo doméstico y cucaracha la confirman como un importante panalérgeno del reino animal.
- 5.1.4. Las parvalbúminas.** Son proteínas del sarcoplasma de las células musculares, abundantes en el músculo blanco de los peces. Son los alérgenos mayoritarios del pescado, estables al calor y resistentes a la digestión proteolítica. Son las responsables de la reactividad cruzada entre diferentes especies, observando mayor identidad entre aquellas taxonómicamente más próximas. Por lo que el paciente podría desarrollar síntomas con la ingesta de pescados pertenecientes a familias más cercanas y tolerar otras especies menos relacionadas.

5.2. Alérgeno oculto

Son aquellos alérgenos alimentarios que se presentan al consumidor de forma desapercibida. Consiste, por tanto, en la presencia inadvertida de un alimento o sustancia capaz de producir una reacción alérgica. Este tipo de alérgenos son peligrosos ya que pueden llegar a producir reacciones graves de una forma inesperada. Los alérgenos ocultos de los alimentos deben ser buscados en los etiquetados de los mismos, como producto en sí o como derivado. Por este motivo, a los pacientes alérgicos a alimentos se les debe proporcionar un listado de los mismos para la eliminación de la dieta.

Estos alérgenos se pueden encontrar en:

- 5.2.1. Alimentos elaborados que incorporan en su composición cantidades no declaradas de alimentos a los que el paciente puede estar sensibilizado.
- 5.2.2. La contaminación industrial a través de utensilios comunes.
- 5.2.3. Productos no alimenticios portadores de proteínas alimentarias, como los cosméticos.
- 5.2.4. Otras rutas de exposición, como por vía inhalatoria o por contacto indirecto (como ocurre con los besos).
- 5.2.5. Los alimentos transgénicos, como otra potencial fuente de alérgenos alimentarios ocultos.

5.3. Cofactores

Las reacciones alérgicas alimentarias pueden ser provocadas por un desencadenante claro o, por el contrario, por una causa no identificable de manera evidente. Esto puede deberse a una ingesta de comida con múltiples ingredientes, cuando el alérgeno causante es oculto o si la reacción se produce cuando el alérgeno se consume en unas circunstancias concretas. Este es el caso del consumo de AINE (antiinflamatorio no esteroideo), la realización de ejercicio físico, la toma de bebidas alcohólicas o las situaciones de estrés. Esto es lo que se conoce como alergia inducida por cofactor. En estos casos el paciente puede tolerar el alimento de forma aislada y presentar los síntomas si este consumo se asocia a un cofactor. Esta situación puede dar lugar a diagnósticos erróneos y a que no se identifique el alimento como alérgico.

Un cuadro conocido es la anafilaxia por ingesta de trigo dependiente de ejercicio. Los pacientes presentan episodios de anafilaxia al realizar esfuerzos físicos después de la ingesta de alimentos elaborados con harina de trigo, siendo la omega-5-gliadina el alérgeno responsable de estos cuadros.

5.4. Alergia a proteínas de leche de vaca

La leche de vaca es el alimento alergénico más importante en el primer año de vida. En general el pronóstico de esta alergia es bueno, ya que se suele alcanzar la tolerancia en un elevado porcentaje de pacientes. En algunos casos esta alergia es persistente, asociándose a niveles elevados de sensibilización a caseína. Como ocurre en otras alergias alimentarias, el tratamiento es la dieta de exclusión de la leche y los derivados lácteos no tolerados por el paciente. En algunos casos se pueden emplear fórmulas especiales donde la alergenidad está muy reducida. En el caso de que el paciente tolere algún tipo de derivado lácteo, se recomienda que siga con la ingesta del mismo con el objetivo de no perder esta tolerancia.

En los últimos años, se ha desarrollado la inmunoterapia oral específica con el objetivo de inducir tolerancia. Este tratamiento ofrece posibilidades de tolerancia a aquellos niños que no la alcanzan tras una dieta de exclusión.

La inmunoterapia oral (ITO) no es un tratamiento de rutina para la alergia alimentaria y está focalizada en aquellos alimentos ubicuos que son difíciles de evitar, como la leche o el huevo. Su principal indicación serían aquellos pacientes alérgicos bien seleccionados con riesgo elevado de ingesta inadvertida y de presentar reacciones alérgicas graves.

Este proceso se realiza en el medio hospitalario, ya que precisa de los medios necesarios para tratar una posible reacción durante el proceso de inducción de tolerancia. El proceso para conseguir esta tolerancia es lento y no está exento de riesgos. Se comienza con la administración de pequeñas cantidades del alimento. Posteriormente se sigue del incremento gradual de la dosis hasta alcanzar la tolerancia de una cantidad estipulada y adecuada para la edad del niño. Durante el proceso de incremento de dosis se pueden producir reacciones, por lo que al paciente se le deben proporcionar las normas de actuación ante una posible reacción adversa.

Una vez alcanzada la tolerancia, la ingesta del alimento debe mantenerse de forma regular según la pauta indicada por el especialista, pues las interrupciones pueden hacer perder la tolerancia adquirida y los síntomas reaparecen.

Aunque es un proceso que ha tenido un gran desarrollo en los últimos años y que ayuda a conseguir tolerancia en un porcentaje considerable de pacientes, todavía quedan cuestiones por resolver (como la duración del efecto, la pauta más eficaz, etc).

Durante la ITO, la activación de mastocitos y basófilos disminuye a través de un mecanismo en el que se produce un cambio en la respuesta inmunológica gracias al desarrollo de linfocitos reguladores y otras células que intervienen en la tolerancia inmunológica. Este cambio reduce la respuesta inflamatoria, así como los niveles de IgE específicos de alérgenos. Los mecanismos por los cuales los mastocitos y la respuesta de los basófilos a la degranulación disminuyen siguen bajo investigación.

5.5. Alergia al huevo

Es uno de los alimentos que, junto con la leche, con más frecuencia producen alergia alimentaria en la infancia. Suele tener un buen pronóstico con resolución en unos pocos años en la mayor parte de los niños. Como ocurría con la leche de vaca, en algunos casos esta alergia es persistente, asociándose a niveles elevados de sensibilización a ovomucoide.

Cuando se diagnostica esta alergia, se recomienda la evitación del huevo y de alimentos que lo puedan contener o estén cocinados con él. Es posible que, a pesar de ser alérgicos al huevo, algunos pacientes toleren ciertas presentaciones como horneados, rebozados o incluso el huevo cocido. En estos casos, se permite seguir con el consumo de huevo en estos formatos.

Al igual que ocurre con la leche, también existen pautas de inmunoterapia oral específica a huevo para aquellos pacientes que no evolucionan a la remisión espontánea. El proceso de administración e incremento de dosis es similar al de la leche y siempre debe hacerse bajo vigilancia y seguimiento por parte del especialista.

5.6. Síndrome de la LTP

Las LTP son panalérgenos que realizan una función de defensa localizándose extracelularmente en las capas más externas de la pared celular y se encuentran predominantemente en la piel de frutas y verduras. Su expresión puede cambiar en función de la variedad del alimento, el estado madurativo, las condiciones

de almacenamiento, las sustancias contaminantes, el cambio climático, así como entre diferentes cosechas y cultivos.

Como se ha comentado, tienen una amplia distribución entre los alimentos vegetales y los pólenes, produciéndose reactividad cruzada entre las LTP de familias taxonómicamente distantes. Pueden sensibilizar tanto por vía digestiva debido a su resistencia a la digestión, como por vía inhalada debido a la reactividad cruzada que presenta con alérgenos homólogos de pólenes.

Durante la última década se ha producido un avance considerable en el campo de la inmunoterapia específica, con la realización de ensayos clínicos en alimentos como la leche, el huevo, el cacahuete y el melocotón. Esta inmunoterapia se puede administrar por vía oral (como en el caso del cacahuete o el trigo), de forma sublingual (como en el caso del melocotón) y epicutánea (en fase de investigación actual para el cacahuete). Este tratamiento está indicado para el tratamiento de los pacientes con reacciones graves y/o alergias alimentarias múltiples que conllevan dietas muy restrictivas.

Desde el año 2011 está comercializada una inmunoterapia sublingual con extracto de melocotón cuantificado en Pru p 3 (que es la LTP de melocotón), “SLIT-melocotón®”. Hasta la fecha, son pocos los estudios publicados sobre su eficacia y seguridad. Pero presenta resultados prometedores, ya que en algunos trabajos se ha observado una mejoría de la tolerancia al melocotón y a otros alimentos vegetales que contienen LTP así como cambios inmunológicos que ofrecerían una protección en estos pacientes. Su finalidad es prevenir a largo plazo la incidencia de reacciones por exposición inadvertida a la LTP.

6. Conclusiones y perspectivas futuras

La alergia alimentaria es un problema que se ha ido incrementando y que necesita una adecuada evaluación con un diagnóstico estructurado y un manejo adecuado. La historia clínica del paciente debe ser la base que guíe las pruebas alérgicas, ya que la sensibilización no siempre conlleva una relevancia clínica. Las pruebas cutáneas y la determinación de IgE específica en suero ofrecen una elevada sensibilidad en un amplio número de alimentos en los procesos de hipersensibilidad mediados por IgE. El diagnóstico molecular puede mejorar la precisión diagnóstica y aportar información sobre la gravedad y el pronóstico de la enfermedad.

La prueba de exposición oral, y en concreto la prueba de provocación doble ciego controlada con placebo, es el gold standard para el diagnóstico de la alergia alimentaria, determinar el nivel de reactividad y valorar la tolerancia y la respuesta a la inmunoterapia.

El manejo óptimo de la alergia alimentaria consiste en una aproximación multidisciplinar en la que se realice un tratamiento adecuado de los episodios agudos, la identificación de los pacientes en riesgo de reacción grave y estrategias de manejo a largo plazo para minimizar el riesgo de nuevas reacciones y mejorar la calidad de vida.

Una dieta de eliminación basada en la historia clínica y las pruebas complementarias es el tratamiento de elección para evitar la aparición de la sintomatología. Asimismo, es conveniente una evaluación de la situación nutricional del paciente y de las consecuencias de la eliminación de los alimentos implicados.

Recientes hallazgos sugieren que la inmunoterapia para la alergia alimentaria puede ayudar a incrementar la tolerancia a los alimentos. La inmunoterapia oral es útil en las reacciones mediadas por IgE, aunque está asociada con un riesgo de reacciones locales y sistémicas, por lo que debe llevarse a cabo en centros especializados bajo la supervisión de un especialista en este campo.

La educación es clave en el manejo de la alergia alimentaria y debe realizarse dirigida al paciente, a los familiares y a los cuidadores. En este sentido, la colaboración entre el especialista y el médico de Atención Primaria es fundamental.

Por último, cabe recordar que la alergia alimentaria es además una enfermedad dinámica, sobre todo en la infancia. Por lo que es importante realizar estudios a lo largo del tiempo para valorar la evolución de la enfermedad.

7. Bibliografía

- 1) ANTÓN GIRONÉS, M. (2015). «*Clasificación y etiopatogenia de la alergia a los alimentos*», en I. J. Dávila (coord.), Tratado de Alergología 2ª edición, Madrid: ERGON, pp. 941-958.
- 2) BLANCO GUERRA, C. (2015). «*Síndromes de reactividad cruzada en la alergia a los alimentos*», en I. J. Dávila (coord.), Tratado de Alergología 2ª edición, Madrid: ERGON, pp. 1049-1070.

- 3) BROWN, S.G.A. (2004). «Clinical features and severity grading of anaphylaxis». *J Allergy Clin Immunol* 114, pp. 371-376.
- 4) CARDONA, V. (2016). «*Guía de actuación en anafilaxia: GALAXIA 2016*». Madrid: ESMON, S.A.
- 5) DE SILVA, D. (2020). «Preventing food allergy in infancy and childhood: Systematic review of randomised controlled trials». *Pediatr Allergy Immunol* 31(7), pp. 813-826.
- 6) EIGENMANN, P.A. (2019). «Food and drug allergy, and anaphylaxis in EAACI journals (2018)». *Pediatr Allergy Immunol* 30(8), pp. 785-794.
- 7) ESCUDERO DÍEZ, C. (2015). «*Tratamiento inmunomodulador de la alergia a los alimentos*», en I. J. Dávila (coord.), *Tratado de Alergología 2ª edición*, Madrid: ERGON, pp. 1111-1129.
- 8) FERNÁNDEZ RIVAS, M. (2015). «*Epidemiología es historia natural de la alergia a los alimentos*», en I. J. Dávila (coord.), *Tratado de Alergología 2ª edición*, Madrid: ERGON, pp. 959-968.
- 9) GARCÍA FIGUEROA, B.E. (2015). «*Alérgenos alimentarios*», en I. J. Dávila (coord.), *Tratado de Alergología 2ª edición*, Madrid: ERGON, pp. 969-989.
- 10) GONZÁLEZ PÉREZ, A. (2021). «*Efectividad, tolerabilidad, evolución de parámetros in vitro y calidad de vida en pacientes sensibilizados a proteínas transportadoras de lípidos (LTPs) tras 3 años de tratamiento con inmunoterapia específica*», tesis doctoral, Universidad de Murcia. URL: <https://digitum.um.es/digitum/handle/10201/113983> [10/01/2022]
- 11) GUERRA PÉREZ, M.T. (2015). «Diagnóstico de la alergia en Atención Primaria, ¿para qué?» *Rev Pediatr Aten Primaria* 17 (24), pp. 65-75.
- 12) LONGO ARESO, M.N. (2015). «*Las reacciones de hipersensibilidad. El complemento*», en I. J. Dávila (coord.), *Tratado de Alergología 2ª edición*, Madrid: ERGON, pp. 59-69.
- 13) MACÍAS IGLESIAS, E.M. (2018). «Alergia a los alimentos». *Pediatría integral*, vol. XXII, número 2 curso VI, pp. 30-37. URL: https://cdn.pediatriaintegral.es/wp-content/uploads/2018/04/Pediatria-Integral-XXII-2_WEB.pdf [15/01/2022]
- 14) MATEO BORREGA, M. T. (2015). «*Prevención primaria y secundaria de alergia a alimentos; dietas de eliminación*», en I. J. Dávila (coord.), *Tratado de Alergología 2ª edición*, Madrid: ERGON, pp. 1093-1110.

- 15) MURARO, A. (2014). «EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines. Primary prevention of food allergy». *Allergy* 69(5), pp. 590-601.
- 16) MURARO, A. (2014). «EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines: diagnosis and management of food allergy». *Allergy* 69 (8), pp. 1008-1025.
- 17) PAJNO G.B. (2018). «EAACI Guidelines on allergen immunotherapy: IgE-mediated food allergy». *Allergy* 73(4), pp. 799-815.
- 18) SAMPSON, H. A.(2006). «Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report--Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium». *J Allergy Clin Immunol.* 2006 117, pp. 391-7.