

## Actualidades en alergia a alimentos

Dra. Rosa Elena Huerta Hernández,\* Dr. José G. Huerta López,\*\* Dr. José Antonio Ortega Martell\*\*\*

## RESUMEN

Han sido editadas más de cinco guías internacionales en alergia a alimentos con el objetivo de proporcionar herramientas al personal de salud para su óptimo diagnóstico y tratamiento. Aproximadamente de 220 a 550 millones de personas en el mundo presentan alergia a algún alimento, afectando la calidad de vida tanto en el paciente como en sus familiares. El cuadro clínico es muy variado, dependiendo del mecanismo inmunológico involucrado. Algunos pacientes tienen sensibilización a múltiples alimentos no relacionados taxonómicamente, donde la sensibilización a panalergenos juega un papel determinante. Los panalergenos son moléculas ubicuas en la naturaleza con una función esencial y cuya estructura se ha mantenido, compartiendo una elevada homología entre diferentes especies responsables de la reactividad cruzada, entre ellas están las profilinas y las proteínas de transferencia de lípidos (LTPs). El diagnóstico es clínico, pero auxiliándonos también de pruebas *in vitro* e *in vivo* para su confirmación. El tratamiento consiste en eliminar de la dieta el alimento agresor, además de otras nuevas terapias en fases clínicas y preclínicas. En pacientes menores de dos años de edad con alergia a la proteína de la leche de vaca y no alimentados con leche materna, se sugiere usar fórmulas especiales. Surgirán cambios en un futuro en las recomendaciones sobre la ablactación temprana *versus* la tardía. Por otro lado, los cambios en nuestra forma de vida han contribuido al incremento de las enfermedades alérgicas. El estudio exhaustivo de la epigenética y la influencia prenatal en el asma y en las enfermedades alérgicas es prioritario para generar medidas de prevención, así como la colaboración entre personal de salud y las autoridades correspondientes.

**Palabras clave:** Alergia a alimentos, alergia a las proteínas de leche de vaca, APLV, profilinas, LTP, ablactación.

## ABSTRACT

*More than 5 international guidelines in food allergy, with the aim of providing tools for optimal diagnosis and treatment to health personnel have been edited. Approximately 220 to 550 million people in the world have a food allergy, affecting the quality of life both in the patient and their families. The clinical picture is very varied, depending on the immunologic mechanism involved. Some patients have sensitization to multiple foods not taxonomically related, which panallergens play a decisive role. Panallergens are ubiquitous molecules in nature, with an essential role and whose structure has been maintained, sharing a high homology between different species, responsible for cross-reactivity between foods; among them are the profilins and the LTPs. The diagnosis is clinical, but also helping us with tests *in vitro* and *in vivo* for confirmation. Treatment consists of removing the diet food offender, in addition to other new therapies in clinical and preclinical phases; in patients under 2 years of age with CMPA and not fed with breast milk, it is suggested to use special formulas. There will be changes in the future in the recommendations on the early versus late weaning. On the other*

\* Alergóloga Pediatra. Egresada del Instituto Nacional de Pediatría.

\*\* Profesor titular del Curso de Alergia e Inmunología Clínica Pediátrica, Instituto Nacional de Pediatría.

\*\*\* Profesor de Inmunología. Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo.

hand changes in our way of life have contributed to the increase in allergic diseases. The exhaustive study of epigenetics and prenatal influence in asthma and allergic diseases is a priority to generate measures of prevention as well as collaboration between health personnel and the appropriate authorities.

**Key words:** Food allergy, cow's milk protein allergy, CMPA, profilins, LTP, weaning.

## GENERALIDADES

En la literatura mundial, en los últimos años se han editado diversas guías relacionadas con la alergia a alimentos, entre ellas destacan las siguientes:

1. 2010. Guía DRACMA (diagnóstico y acción justificada en alergia a las proteínas de la leche de vaca) editadas por la WAO (*World Allergy Organization*).<sup>1</sup>
2. 2011. Guía americana editada por el NIAID (*National Institute of Allergy and Infectious Diseases*) donde hace énfasis en el manejo de la alergia a alimentos en población pediátrica.<sup>2</sup>
3. 2011. Guía británica editada por el NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*) sobre alergia en alimentos en niños y en jóvenes.<sup>3</sup>
4. 2012. Guía de la ESPGHAN (*European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition*) y la NASPGHAN (*North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition*) con énfasis en el diagnóstico de alergia a las proteínas de la leche de vaca en lactantes con síntomas gastrointestinales.<sup>4</sup>
5. 2012. Consenso internacional en alergia a alimentos: (ICON: *food allergy*) donde se describe la historia natural, prevalencia, diagnóstico y tratamiento de

la alergia a alimentos en el contexto de la comunidad global, con la colaboración internacional entre las sociedades americanas, europeas y mundiales de alergia e inmunología: AAAAI (*American Academy of Allergy, Asthma & Immunology*), EAACI (*European Academy of Allergy, Asthma & Immunology*), WAO (*World Allergy Organization*) y ACAAI (*American College of Allergy, Asthma & Immunology*).<sup>5</sup>

Entre ellas existen puntos de acuerdo y discrepancia, pero todas tienen el objetivo de proporcionar un mejor diagnóstico y tratamiento a los pacientes con esta patología y motivar a los profesionales de la salud a la realización de nuevas investigaciones en el campo.<sup>6</sup>

## EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia en alergia a alimentos varía de acuerdo a los criterios que se han tomado en diversos estudios a nivel mundial; sin embargo, cabe mencionar, que la prevalencia es mayor cuando el diagnóstico es realizado únicamente mediante la historia clínica, pero cuando se toman en cuenta, además, estudios complementarios como determinación de IgE específica, más pruebas cutáneas y pruebas de retos cerrados o abiertos, los porcentajes disminuyen de manera significativa (*Cuadro I*).

**Cuadro I. La prevalencia de alergia a alimentos es más alta cuando sólo se toman en cuenta los datos de la historia clínica, pero cuando se agregan los datos de pruebas cutáneas o de la medición de IgE *in vitro* o de una prueba de reto, la prevalencia disminuye.\***

Criterio Dx	Prevalencia	Prevalencia a alimentos específicos				
		Cacahuete	Leche	Huevo	Pescado	Mariscos
Historia clínica (niños)	12%					
Historia clínica (adultos)	13%					
Historia clínica		6%	3%	1%	0.6%	1.2%
Historia clínica + Pruebas cutáneas o IgE sérica	3%	0.75%	0.6%	0.9%	0.2%	0.6%
Prueba de Reto	3%		0.9%	0.3%	0.3%	

\*Adaptado de Boyce et al. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126(6): S1-S57.

En general, la alergia a alimentos es más frecuente en la población pediátrica que en la población adulta. Un estudio reciente multicéntrico realizado en Japón demuestra que la prevalencia de APLV es de 0.21% en recién nacidos de término y de 0.35% en bebés prematuros con un peso menor a 1,000 g;<sup>7</sup> esta diferencia de prevalencia entre recién nacidos de término y prematuros puede ser explicada por una mayor inmadurez inmunológica que favorece una mayor sensibilización e inflamación, por lo que ésta tendrá una implicación en la toma de decisiones terapéuticas de estos bebés. Además, los recién nacidos con introducción de fórmulas lácteas de inicio, en forma temprana tienen mayor riesgo de APLV más prolongada.<sup>8</sup>

Se calcula que de 220 a 520 millones de personas a nivel mundial presentan alergia a alimentos y existe un incremento progresivo en las últimas décadas, generando una pobre calidad de vida tanto en niños y adultos como en sus familiares.<sup>9</sup> Es necesario realizar estudios epidemiológicos y de calidad de vida en países en desarrollo como en México; ante esta necesidad se iniciarán próximamente estudios de prevalencia en toda la República Mexicana por parte de COMPeDIA (Colegio Mexicano de Pediatras especialistas en Inmunología Clínica y Alergia). Actualmente, la prevalencia de alergia a alimentos en países en desarrollo como los nuestros de Latinoamérica,<sup>10</sup> se describe en *cuadro II*.

### FISIOPATOGENIA

¿De qué depende que una proteína alimentaria en la mucosa intestinal genere tolerancia o alergia? Básicamente dependerá si el fenotipo del paciente es atópico o no, y si éste responderá con tolerancia o con sensibilización e inflamación. La exposición a alérgenos ambientales en una persona con fenotipo no atópico ge-

nera tolerancia gracias a las poblaciones de linfocitos T reguladores y a las citocinas que mantienen el equilibrio entre las diferentes subpoblaciones de linfocitos (*Figura 1A*). La exposición repetida ante esos mismos alérgenos ambientales en un paciente con fenotipo atópico causa sensibilización, debido a un mal funcionamiento de sus linfocitos T reguladores y también causa inflamación ocasionada por el desequilibrio entre las subpoblaciones de linfocitos (*Figura 1B*).

Las proteínas alérgicas de la dieta son capturadas por las células dendríticas y son presentadas a los linfocitos T CD4+ inocentes en los nódulos linfáticos mesentéricos o en las placas de Peyer. En los individuos no alérgicos, estos linfocitos se diferencian en linfocitos Tr1, los cuales producen IL-10 o Th3 que producen TGF beta; estas citocinas favorecen la producción de IgA secretora, una mayor expansión de linfocitos T reguladores CD4+ CD25+ y la supresión de CD4+ efectoras (Th1 y Th2), favoreciendo así la tolerancia oral. Por otro lado, en los individuos alérgicos las células T inocentes se diferencian en Th2, con la consecuente liberación de citocinas: IL-4, IL-9, IL-5, IL-13; la elevación de estas citocinas estimula la producción de IgE, y un mayor reclutamiento y activación de eosinófilos y células cebadas, dando origen a la alergia a alimentos y a la anafilaxia. La mayoría de las reacciones alérgicas a alimentos son mediadas por anticuerpos IgE. La unión del alérgeno con la IgE pone en marcha los fenómenos de degranulación de las células efectoras (células cebadas y eosinófilos) con la consecuente liberación de histamina y múltiples mediadores químicos responsables de los signos y síntomas del paciente<sup>11</sup> (*Figura 2*).

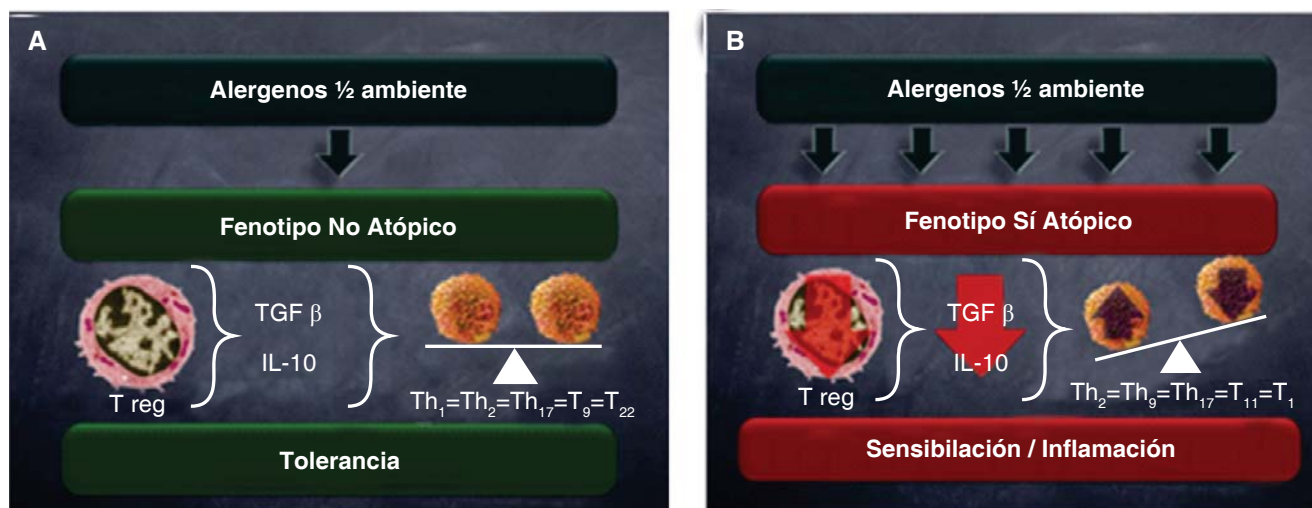
### EPÍTOPOS ALERGÉNICOS

Los grupos de aminoácidos de las proteínas alérgicas que se unen a la IgE se llaman epítopos de unión a anti-

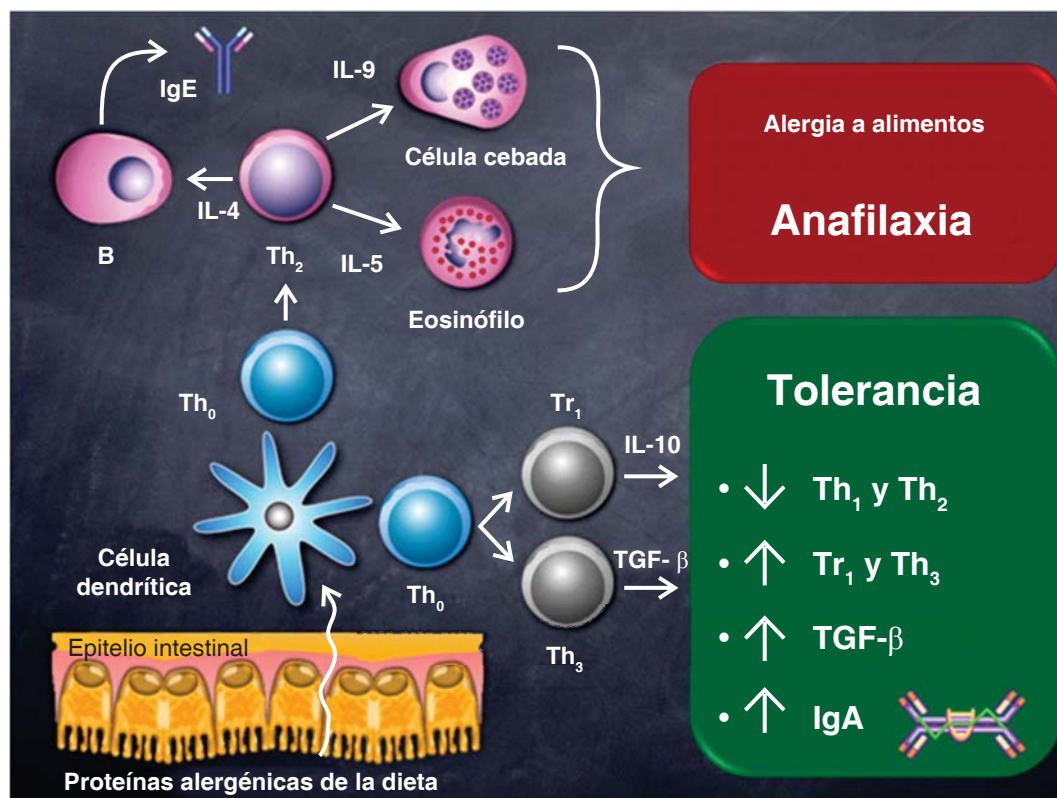
**Cuadro II. Prevalencia de alergia a alimentos en reportes de diferentes países latinoamericanos\*.**

Estudio	Número	País	Edad	Alérgeno	Prevalencia	Método
Madrigal	291	México	Niños	General	3.7	Encuesta
Ávila Castañón	1,419	México	Niños (1a 17a)	Pescado Leche	12 7.7	Prick
Marrugo	3,099	Colombia	Todas	General	14.9	Reportes
Bozzola	944	Argentina	Adultos	General	5.1	Encuesta
Naspitz	457	Brasil	Niños (1 a 12 a)	Pescado Huevo	29.5 24.4	Prick
Martínez	408	Chile	Niños (8m a 15 a)	Huevo, leche, carne, cacahuete	7 a 1.1	Prick

\*Adaptado de Van der Poel L, Chen J, Penagos M. Food allergy epidemic: is it only a western phenomenon? *Current Allergy & Clinical Immunology*, August 2009; 3(22): 121-126).



**Figura 1.** La exposición a alérgenos ambientales en una persona con fenotipo no atópico, genera tolerancia gracias a la función de las poblaciones de linfocitos T reguladores y a las citocinas que mantienen el equilibrio entre las diferentes subpoblaciones de linfocitos (A). La exposición repetida ante estos mismos alérgenos ambientales en un paciente con fenotipo atópico, causa sensibilización debido a un mal funcionamiento de los linfocitos T reguladores e inflamación ocasionada por el desequilibrio entre las subpoblaciones de linfocitos (B).



**Figura 2.** Las células dendríticas que procesan los alérgenos de la dieta, normalmente desvían la respuesta hacia la tolerancia mediante la inducción de linfocitos reguladores  $Tr_1$  y  $Th_3$  con la producción de IL-10 y TGF-β, disminuyendo las poblaciones  $Th_1$  y  $Th_2$  y aumentando la síntesis de IgA. En la alergia a alimentos la respuesta se desvía con linfocitos  $Th_2$  que favorecen la síntesis de IgE y la activación de células cebadas y eosinófilos, con la liberación de mediadores proinflamatorios.

cuerpos IgE o epítopos de unión a receptores de células B. Existen dos tipos de epítopos IgE: los secuenciales y los conformacionales.<sup>12,13</sup> Los epítopos secuenciales están compuestos por una secuencia de aminoácidos

contiguos mientras que los epítopos conformacionales están definidos por aminoácidos que se organizan de forma contigua por la estructura terciaria de la proteína alergénica. Los epítopos secuenciales difícilmente son

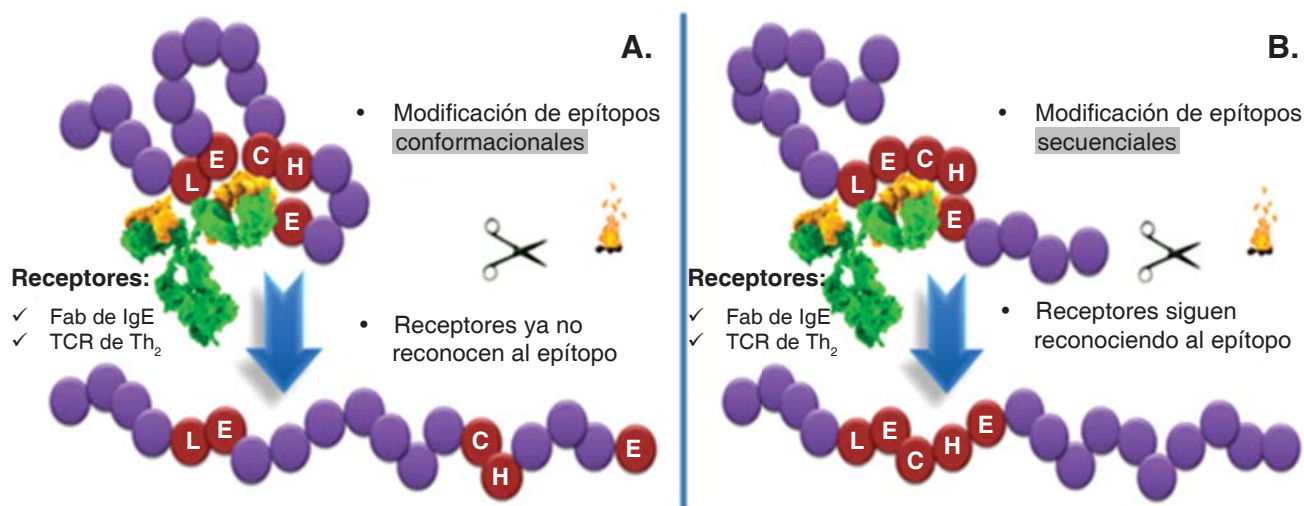


modificados por hidrólisis y calor, y los conformacionales sí pueden ser modificados por hidrólisis o calor, de tal forma que ya no serán reconocidos por el receptor inmunológico específico (*Figura 3*).

### MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El cuadro clínico es muy variado y las manifestaciones dependerán de si están involucrados mecanismos mediados por IgE o no están mediados por IgE (*Figura 4*). Puede presentarse sintomatología dermatológica en el 5-90% de los casos, síntomas gastrointestinales en el 32-60% de los casos, eritema periumbilical como única manifestación de dermatitis atópica por alergia a alimentos, anafilaxia en el 0.8-9%, y síntomas respiratorios en

el 15% de los casos. En el síndrome de alergia oral, los síntomas se presentan con mayor frecuencia después de la polinización y generalmente está asociado cuando las frutas y verduras se ingieren en forma cruda. Este síndrome se presenta en pacientes que previamente se sensibilizaron a pólenes y cuando los epítomos de estos pólenes se cruzan antigénicamente con los epítomos de frutas y verduras, de tal forma que al ingerir los alimentos, la IgE específica para el polen reconoce al epítomo de la fruta o verdura, desencadenando la reacción alérgica, localizada en la boca y faringe con la presencia de prurito, enrojecimiento y edema a este nivel. Una vez que el alimento pasa a la cámara gástrica, es degradado por enzimas digestivas perdiendo su alergenidad. Sin embargo, del 1 al 2% de estos pacientes desarrolla-



**Figura 3.** Cuando los alérgenos se modifican mediante calor o enzimas, los epítomos conformacionales ya no son reconocidos por los receptores inmunológicos (A), pero los epítomos secuenciales sí pueden seguir siendo reconocidos por estos receptores (B).

IgE	→		No IgE
Síndrome de alergia oral Anafilaxia Urticaria			
		Esofagitis eosinofílica Gastritis eosinofílica Gastroenteritis eosinofílica Dermatitis atópica	
			Enterocolitis por proteínas Enteropatía por proteínas Proctitis eosinofílica Dermatitis herpetiforme

**Figura 4.** Las manifestaciones de la alergia a alimentos pueden ser mediadas por IgE, como la anafilaxia, o no ser mediadas por IgE, como la dermatitis herpetiforme, o mixtas, como la gastritis eosinofílica.

rán anafilaxia por persistencia de estos alergenicos. Los alergenicos más frecuentes en este síndrome con sus respectivas reacciones cruzadas son los siguientes:

- Polen del abedul: con manzana, durazno, pera y zanahoria.
- Polen de la ambrosia: con melón.

#### PROFILINAS Y LTP (LIPID TRANSFER PROTEINS)

Con frecuencia se producen fenómenos de sensibilización a múltiples alimentos no relacionados taxonómicamente.<sup>14</sup> Muchos trabajos recientes han estudiado las causas de estos fenómenos, jugando un papel determinante la sensibilización a los llamados panalergenicos. Los panalergenicos son moléculas ubicuas en la naturaleza, generalmente con una función esencial y cuya estructura se ha mantenido en la evolución, compartiendo una elevada homología entre las diferentes especies; lo que justifica la existencia de reactividad cruzada.<sup>14</sup> Las profilinas junto con las LTPs son los dos grupos de panalergenicos más importantes implicados en alergia a alimentos vegetales.<sup>15</sup> Existen otras familias importantes en la producción de alergia a alimentos vegetales como taumatinas, albúminas 2S, vicilinas y leguminas.

#### PROFILINAS

Las profilinas son una superfamilia de proteínas citosólicas, las cuales están presentes en todas las células eucarióticas y tienen un peso molecular entre 12-15 kDa. Su función principal consiste en la regulación de la polimerización de la actina mediante la formación de complejos junto con ésta, participando en la forma y los movimientos celulares. Son proteínas muy conservadas a lo largo de la evolución y presentes en prácticamente todos los organismos biológicos.

En los últimos años se han identificado numerosas profilinas alérgicas tanto en pólenes (gramíneas, árboles, malezas) como en alimentos (frutas, frutos secos, hortalizas) y látex.

Entre las diferentes especies existe una alta identidad de secuencia y por consiguiente una alta reactividad cruzada.<sup>16</sup>

Entre sus características fisicoquímicas destaca que las profilinas son proteínas termolábiles y poco resistentes a la digestión gástrica,<sup>17</sup> por lo que suelen producir síndrome de alergia oral (SAO) describiéndose así, sólo de forma excepcional reacciones sistémicas.

Según el estudio Vegetalia,<sup>15</sup> la profilina es el segundo alérgeno más frecuentemente implicado en alergia a alimentos de origen vegetal, encontrando un 24% de pacientes sensibilizados a profilina entre los pacientes alérgicos a alimentos vegetales.

Por el contrario, la frecuencia de sensibilización se reduce a 8% entre los pacientes polínicos sin alergia a alimento. Por esta razón, la profilina se considera habitualmente un alérgeno menor. Ésta es un alérgeno principal en frutas como sandía, aguacate, tomate y melón con frecuencias que varían entre un 50 y 70%.<sup>15,17</sup>

La relevancia clínica de la sensibilización a profilina es todavía objeto de debate; parece claramente demostrada su asociación con alergia a alimentos vegetales,<sup>15,17</sup> polisensibilización y un mayor riesgo de padecer asma.<sup>15,18</sup>

#### PROTEÍNAS DE TRANSFERENCIA DE LÍPIDOS (LTP)

La familia de las proteínas de transferencia de lípidos (LTP) pertenece a la superfamilia de prolaminas. Son proteínas monoméricas con un peso molecular aproximado de 9 kDa que están unidas por 4 puentes disulfuro para formar un túnel hidrofóbico. Entre sus funciones destaca la de ser un mecanismo de defensa, clasificándose en el grupo PR-14 de las familias de proteínas relacionadas con la patogénesis (PR). Son proteínas ubicuas, con una amplia presencia en el reino vegetal; se acumulan principalmente en la epidermis de distintos órganos, lo que explica la mayor alergenidad de la piel respecto a la pulpa de ciertos alimentos.

El alérgeno más relevante en la alergia a frutas rosáceas<sup>15</sup> es el Pru p3, la LTP del durazno, y suele ser el sensibilizante primario en la mayoría de los pacientes alérgicos a esta familia de alergenicos. Según el estudio Vegetalia,<sup>15</sup> las LTPs son la familia de alergenicos más frecuentemente implicada en alergia a alimentos de origen vegetal, encontrando una frecuencia de sensibilización del 54% entre los pacientes alérgicos a alimentos vegetales.

La frecuencia de sensibilización se reduce a un 8% entre los pacientes polínicos sin alergia a alimentos concomitante. Por esta razón, las LTPs se consideran alergenicos principales de algunos alimentos (principalmente frutas rosáceas y frutos secos), con frecuencias próximas al 75% en frutas rosáceas como el durazno y/o frutos secos como la avellana.<sup>15</sup>

Entre los pacientes sensibilizados a LTPs, el durazno, la nuez, la manzana, el cacahuete, la avellana y la almendra son los alimentos que con mayor frecuencia producen síntomas.<sup>15</sup>

Sus características estructurales confieren una gran estabilidad, siendo resistentes a la proteólisis, cambios bruscos en el pH y altas temperaturas. Esto permite, por un lado, producir sensibilización por vía digestiva y por otro lado, tener presencia en alimentos procesados.

Aunque su presencia es más conocida y estudiada en las frutas del grupo de las rosáceas, está ampliamente distribuida en el reino vegetal encontrándose en múltiples alimentos como frutas, frutos secos, verduras, hortalizas o

productos derivados de las semillas de los cereales, además de otras partes de las plantas como los pólenes (entre otros, artemisa, olea, plátano y parietaria o el látex).

Las LTPs de polen de olivo (Ole e 7) y parietaria (Par j 1 y Par j 2) no presentan una relación inmunológica ni estructural estrecha con la LTP de durazno y no deberían ser incluidas en el síndrome LTP.<sup>19</sup>

Los síntomas de alergia por alimentos en los pacientes sensibilizados a LTP con cierta frecuencia son sistémicos y graves, especialmente cuando ocurre en pacientes sin alergia a pólenes.<sup>15,18</sup>

#### ASPECTOS DIAGNÓSTICOS Y TERAPÉUTICOS DE LOS PACIENTES SENSIBILIZADOS A PROFILINAS Y LTPS

En el momento actual no existe ninguna recomendación de ningún comité de expertos al respecto. Faltan más estudios de los ya reportados sobre el diagnóstico y manejo de los pacientes sensibilizados a panalergenos, y en concreto sobre profilinas y LTPs.

Hoy en día es relativamente fácil conocer el perfil de sensibilización a ambas familias de alergenios, ya sea por pruebas cutáneas o mediante determinaciones de IgE por CAP o *microarrays* (microarreglos) de proteínas (ISAC). En el caso de sensibilización a profilinas existen artículos que demuestran que desde el punto de vista práctico para el diagnóstico, bastaría con utilizar una de ellas.<sup>16</sup> Con las LTPs, el problema es más complejo dado que la reactividad cruzada a nivel *in vitro* no es tan homogénea, siguiendo patrones aún no bien definidos.<sup>19</sup> Lo ideal sería determinar Pru p 3, y el perfil del resto de LTPs disponibles tanto en pólenes como en alimentos vegetales. Los alergenios Ole e 7, Par j 1 y Par j 2 no necesitarían ser incluidos.

Es importante realizar un diagnóstico preciso<sup>20</sup> basado en una detallada historia clínica tomando en cuenta tanto los alimentos implicados en las reacciones, como los alimentos tolerados con posterioridad y cuando sea necesario realizar pruebas de provocación.

Se desconoce la historia natural de los pacientes sensibilizados a profilinas y LTPs. Muchos de estos pacientes a lo largo de su evolución desarrollan síntomas al ingerir alimentos que previamente toleraban, y no se tiene ningún marcador de qué pacientes están expuestos a este riesgo. En el caso de las reacciones con LTPs pueden ser reacciones graves.<sup>15</sup>

Los pacientes alérgicos a alimentos y sensibilizados a profilina y/o LTPs tienen con frecuencia sensibilización a otras proteínas alérgicas y/o panalergenios, como ocurre en alergia a frutos secos (taumatinas, leguminas, vicilinas, albuminas 2S, etc.), que no son dependientes de profilina y/o LTP y que complican el manejo. Pacientes con sensibilización a profilina indican una ausencia de gravedad, pero las manifestaciones clínicas pueden ser más graves por la coexistencia de sensibilización a otro alérgeno.

El caso de los pacientes sensibilizados exclusivamente a profilina no plantea gran problema; sería suficiente evitar los alimentos causantes de los síntomas y a medida que vayan apareciendo alergias con nuevos alimentos se irían evitando hasta confirmarlos en la próxima consulta. En cualquier caso, siempre que exista riesgo de presentar una reacción grave, como ocurre en los sensibilizados a LTPs, se debe prescribir el uso de adrenalina autoinyectable, en caso de tenerla disponible.

En algunos países europeos como España, existen extractos para una prueba cutánea con profilina y LTP. Así es como algunos estudios españoles reportan ya el uso de inmunoterapia sublingual con LTP.<sup>21</sup>

Finalmente, tanto los avances en el diagnóstico molecular como la aparición de ensayos clínicos con tratamientos de inmunoterapia específica dirigida a conseguir una tolerancia a alimentos de origen vegetal,<sup>20</sup> abren una puerta a la esperanza de optimizar tanto el diagnóstico como el tratamiento de los pacientes con alergia a alimentos de origen vegetal.

Existen reportes en la literatura de pacientes que, posterior a recibir inmunoterapia específica con el polen involucrado, presentaron mejoría de los síntomas del síndrome de alergia oral junto con el alimento con reactividad cruzada con el polen. Tal es el caso de pacientes con rinitis alérgica tratados con inmunoterapia específica con polen del abedul y SAO con la ingesta de manzana.<sup>22</sup>

Sin embargo, otros estudios reportan lo contrario, es decir, pacientes con inmunoterapia específica con pólenes, los cuales presentaron posteriormente síndrome de alergia oral con algún alimento relacionado.<sup>23</sup>

Más del 60% de los niños con APLV y dermatitis atópica de moderada a grave, pueden llegar a desarrollar alergia respiratoria y asma; de ahí la importancia de realizar el diagnóstico y el tratamiento en forma temprana. La alergia a alimentos es un factor de riesgo para desarrollar asma grave. Se ha encontrado que hasta el 50% de los niños con asma que necesitaron intubación por asma grave, tenían antecedente de alergia a alimentos.<sup>26</sup>

#### ESOFAGITIS EOSINOFÍLICA

La esofagitis eosinofílica es una entidad que ha incrementado su incidencia en los últimos años; el cuadro clínico en la población pediátrica está caracterizado por disfagia, dolor abdominal, cólico, llanto intenso, vómito; no tolerar ser alimentados, no hay diarrea, pirosis, tos, dolor torácico, impactación del alimento sobre todo en adolescentes, principalmente con la ingesta de carne, pan, pasta y pastillas; tienen la necesidad de ingerir grandes cantidades de agua durante la comida para poder pasar el alimento. Los pacientes son selectivos con los alimentos, se convierten en *peacky eaters*, es decir, seleccionan y escupen o tiran la comida, además de tener dificultad para dormir, regurgitación, náuseas,

disfagia, rechazo al alimento y falla en el crecimiento y el desarrollo.<sup>25</sup>

Existen dos picos de presentación: a los 2 y 12 años de edad es más frecuente en hombres. En la biopsia del esófago se encuentran más de 15 eosinófilos por campo. Existe una sensibilización a diversos aeroalergenos ambientales y a múltiples alimentos como el huevo, cacahuete, soya y leche.

El diagnóstico se realiza a través de la historia clínica y puede ser de utilidad la realización de pruebas por parche con alimentos y pruebas cutáneas por prick.

Para el tratamiento, además del manejo nutricional, se ha utilizado anticuerpos monoclonales anti IL-5, así como corticosteroide mediante la ingesta de fluticasona o budesonida en la presentación de ampolletas para nebulizar. La dosis recomendada para fluticasona es de 400 µcg cada 12 horas u 800 µcg cada 24 horas y administrarlo junto con endulcorante 30 minutos antes o 30 minutos después de los alimentos. En el caso de la budesonida, la dosis es de 250 a 500 µcg cada 8 a 12 horas; o también de 0.5 a 1 mg cada 12 horas o cada 24 horas por 3 a 6 meses.

En la endoscopia se encuentra la mucosa rígida con placas blancas. El síndrome de Heiner está caracterizado por hem siderosis pulmonar en infiltrados pulmonares recurrentes; tos crónica, taquipnea, sibilancias, estertores crepitantes, fiebre y detención en crecimiento y desarrollo.

**Laboratorio:** Son de utilidad la determinación de IgE específica para los alimentos mediante la técnica de Immuno CAP e Immulite, al igual que la determinación de IgE específica para alérgenos recombinantes o purificados.

Existen controversias sobre la utilidad diagnóstica de las pruebas de parche; sin embargo, han sido utilizadas en reacción de hipersensibilidad tipo I, en reacciones no mediadas por IgE y en inmunidad mediada por células T, en la cual pueden aplicarse aeroalérgenos y alimentos frescos. La técnica consiste en utilizar dispositivos circulares de metal con un filtro de papel donde se coloca el alérgeno, después se coloca en la espalda del paciente adherido con cinta micropore y posteriormente se retira el parche 48 horas posteriores a ser aplicado; se clasifica de acuerdo con la reacción presentada mediante cruces. Estas pruebas han sido utilizadas en dermatitis atópica, dermatitis por contacto y en esofagitis eosinofílica.

#### CONCEPTOS SOBRESALIENTES DE LAS GUÍAS ESPGHAN

Clínicamente en ocasiones, es difícil realizar un diagnóstico diferencial entre las reacciones mediadas por IgE y las que no están mediadas por IgE. Inicialmente los pacientes pueden presentar pruebas de reto positivas con niveles de IgE específica negativos y con el tiempo presentar IgE específica al alérgeno.

Es más frecuente que los lactantes con síntomas gastrointestinales tengan involucrados mecanismos inmunológicos no mediados por IgE, y cuando está presente este mecanismo, estos síntomas suelen presentarse inclusive de 24 hasta 72 horas después de la ingesta del alimento. En este mecanismo la mayoría de los pacientes llegan a tolerar en forma más temprana el alimento, comparado con los pacientes en donde su mecanismo inmunológico es por hipersensibilidad tipo I (mediado por IgE); en estos últimos, generalmente los síntomas se presentan minutos después de ingerir el alimento, y pueden llegar a poner en peligro la vida del paciente, presentando choque anafiláctico, en cuyo caso no es recomendable realizar pruebas de reto y considerar realizar únicamente la determinación de IgE específica. En los demás casos se sugiere realizar la combinación tanto de IgE específica como de pruebas cutáneas por prick. El tiempo de eliminación del alimento en cuestión en la reacción inmediata puede ser de 3 a 5 días, y en las reacciones tardías, se sugiere eliminar el alimento de 2 hasta 4 semanas (*Figuras 5 y 6*).

Cuando se realiza la prueba de reto en menores de 1 año, se sugiere realizarla con alguna fórmula láctea de inicio; en los niños mayores de un año, el reto puede realizarse con leche fresca pasteurizada. En los niños mayores de 3 años, el reto puede realizarse con leche deslactosada para descartar en este grupo etario la presencia de intolerancia a la lactosa.

Definitivamente la prueba de oro es la prueba de reto doble ciego controlada con placebo; sin embargo, aún falta tener mayor estandarización del método, además de ser más costoso, laborioso y de requerir hospitalización del paciente. Sin embargo, aún en diversos centros no se realiza este método de rutina.

Podemos optar por realizar prueba de reto abierto, administrando el alimento cada 30 minutos. Las cantidades a retar en pacientes con reacciones tardías son las siguientes:

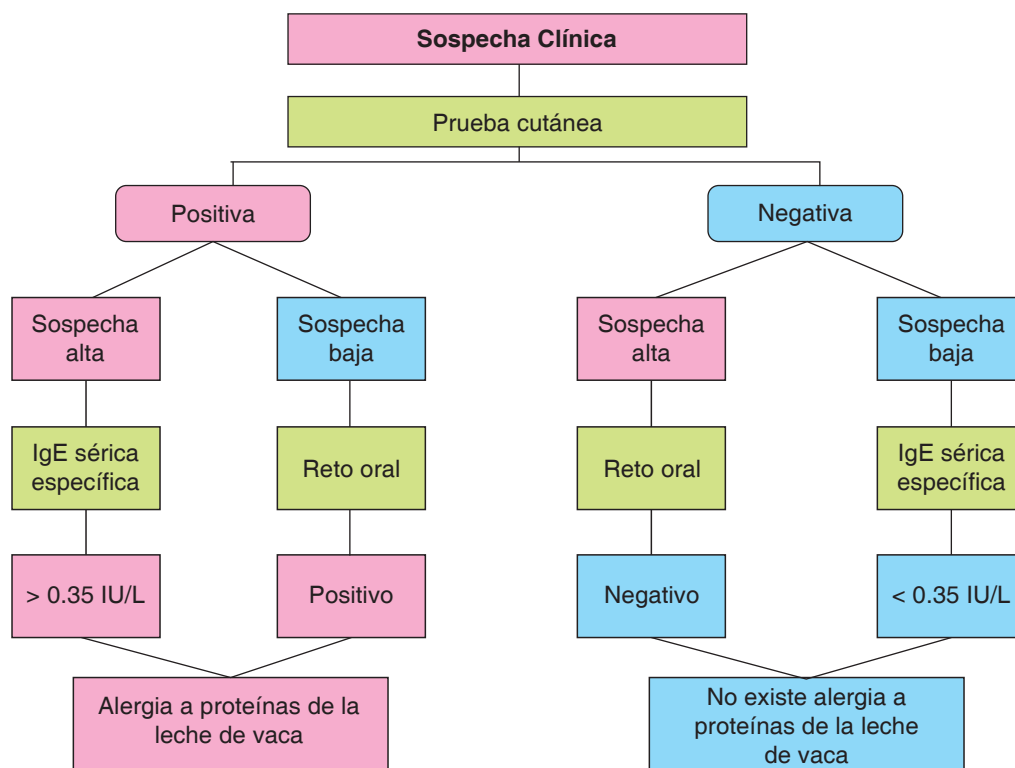
- Uno, 3, 10, 30 y 100 mL cada 30 minutos, monitoreando signos vitales, saturación de oxígeno, así como la vigilancia de aparición de síntomas gastrointestinales, respiratorios y/o dermatológicos.

En pacientes que presentan reacciones inmediatas se sugiere iniciar con cantidades de menor volumen e igualmente realizar incrementos cada 30 minutos y monitorización del estado clínico del paciente. Las cantidades sugeridas son las siguientes:

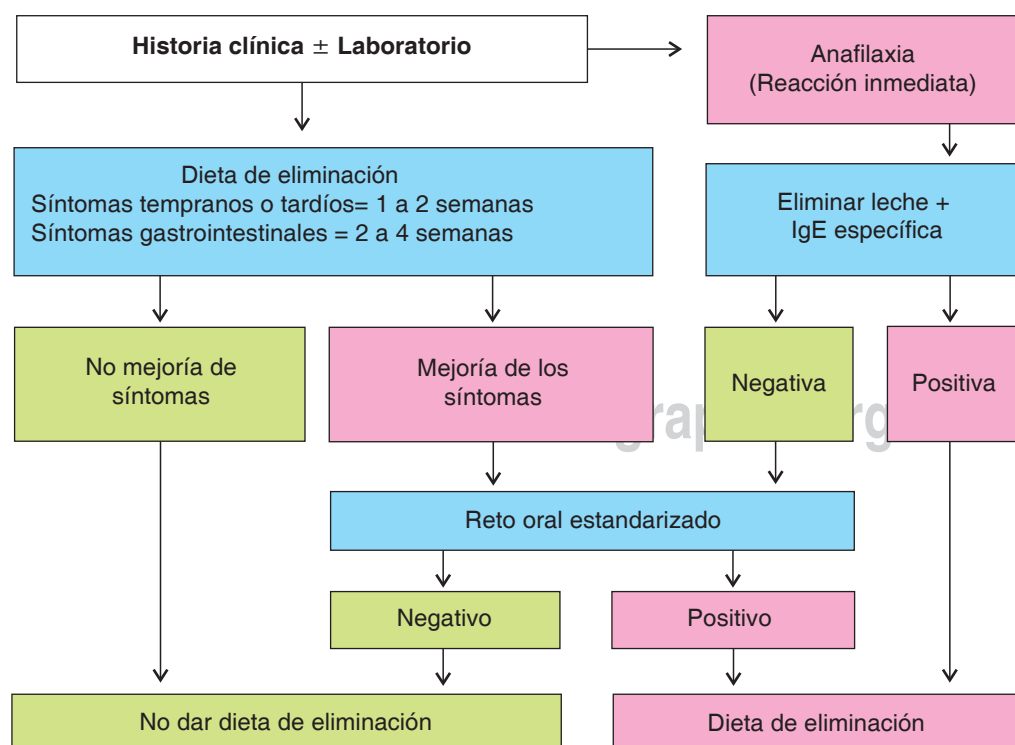
- Se sugiere: 0.1, 0.3, 1, 3, 10, 30 y 100 mL.

Cuando el reto es negativo después de la última toma y de haber vigilado al paciente durante 30 minutos, el paciente puede ir a su casa con ingestas diarias





**Figura 5.** Ante una sospecha clínica de alergia a la leche de vaca, se recomienda realizar una prueba cutánea. Si ésta resulta positiva y hay sospecha alta, debe realizarse IgE sérica específica para confirmar la alergia. Si la sospecha es baja, realizar el reto oral y si es positivo confirmar la alergia. Si la prueba cutánea es negativa y hay sospecha alta, debe realizarse un reto oral, y si es negativo descartar la alergia. Si la sospecha es baja, realizar IgE sérica específica para descartar la alergia.



**Figura 6.** Si los datos de la historia clínica y/o laboratorio sugieren anafilaxia, eliminar la leche y realizar una prueba de IgE específica. Si es positiva eliminar definitivamente la leche de la dieta; si es negativa, realizar un reto oral supervisado, y si es positivo eliminar la leche. Si los síntomas no son de anafilaxia, hacer una dieta de eliminación de 1 a 4 semanas, si no hay mejoría, entonces no suspender la leche; si hay mejoría realizar reto oral supervisado, y si es negativo no eliminar la leche.

de 200 mL/día durante dos semanas y en caso de presentarse sintomatología, reportarla inmediatamente a su médico vía telefónica.

Otra alternativa es realizar retos en casa siempre y cuando la IgE específica sea negativa si no hay sospecha de síndrome de enterocolitis inducida por proteína alimentaria (FPIES), ya que como sabemos, el paciente puede presentarlo en forma súbita deshidratación grave en pocas horas posterior a la ingesta del alimento.

En un estudio se reportó la frecuencia y forma de diagnóstico de alergia a alimentos a través de 2,355 encuestas a padres de niños con esta patología. Los resultados reportaron que el 30% de ellos no es diagnosticado por médicos, 32.6% son evaluados sin realizar pruebas diagnósticas y sólo en 1 de cada 5 pacientes diagnosticados por el médico, se les realizó prueba de reto. Al 47.3% se les realizaron pruebas cutáneas por prick; al 39.9% de los pacientes se les determinó IgE específica. La urticaria y el angioedema no se reportaron como síntomas en el 40.7%. Los autores concluyen que es imperativo realizar más énfasis en el diagnóstico y en el tratamiento.<sup>13</sup>

### TOLERANCIA

En este estudio de pacientes con APLV, el 75% de ellos llegó a tolerar la proteína de la leche a los 3 años de edad, y el 90% a los 6 años de edad.<sup>14</sup>

En otro estudio, la tolerancia para APLV fue de 62% hasta los de 12 años; para la proteína de huevo el 37% la toleraron a los 10 años, para el trigo el 65% a los 12 años, para el cacahuate el 20% a los 10 años de edad y para la nuez el 9% a los 10 años de edad.<sup>15</sup>

Cada alimento por otro lado tiene diferentes cinéticas a través del epitelio intestinal; la proteína del cacahuate tiene mayor cinética comparada con la proteína de la leche y la del huevo. Este factor puede ser el responsable de una tolerancia menor o mayor para un determinado alimento.

### REACTIVIDAD CRUZADA

La reactividad cruzada es poco común entre las siguientes legumbres: cacahuate, frijol y chícharo; pero es muy común entre crustáceos y mariscos.

### TRATAMIENTO

El tratamiento primario para la alergia a alimentos es la eliminación estricta del o los alimentos causantes de ésta. Esta medida es válida para todos los mecanismos inmunológicos involucrados en los síndromes de la alergia a alimentos, tanto por mecanismos IgE, no IgE y mixtos.

Se sugiere que los pacientes lean cuidadosamente las etiquetas con los ingredientes que contienen los alimentos procesados. Dar indicaciones a los pacientes para que las siguientes palabras, las cuales vienen en las etiquetas, que corresponden a las proteínas de los alimentos a los que pueden ser alérgicos, por ejemplo: la ovoalbúmina u ovomucoide corresponden a proteínas del huevo, y la caseína o caseinato a la proteína de la leche.

Varios estudios clínicos aleatorizados no han advertido exactamente cuáles serían las implicaciones nutricionales con las dietas de eliminación. Otros estudios evidencian que los pacientes con dietas de eliminación pueden estar en riesgo de una inadecuada nutrición, de ahí la importancia de siempre contar con asesoría por parte de nutriólogos.<sup>38,39</sup>

En general, se sugiere que se elimine solo el alimento al cual el paciente es alérgico, por ejemplo, en pacientes alérgicos al cacahuate no es necesario que se eliminen otro tipo de semillas como las nueces, ya que su eliminación no prevendría probables reacciones de alergia a estas últimas. Sin embargo, debe tenerse precaución en evitar la contaminación con la semilla a la cual el paciente es alérgico.

La eliminación estricta es difícil llevarla a cabo. Se ha reportado que la mitad de los niños con alergia a alimentos mediada por IgE tienen ingestas accidentales del alimento agresor a lo largo de 5 años, y el 75%, a lo largo de 10 años.<sup>40</sup>

Otros autores, reportan que más de la mitad de los niños con alergia al cacahuate tienen ingesta accidental a lo largo de 2 años.<sup>41</sup>

La educación para pacientes es crucial para saber identificar los síntomas iniciales sobre todo aquellos síntomas que involucren anafilaxia para iniciar tratamiento adecuado y oportuno. Dar a los pacientes instrucciones escritas bien detalladas y específicas para el manejo de la anafilaxia incluyendo la administración de adrenalina intramuscular en aquellos casos en que lo amerite.

Del 40 al 100% de los casos en que se presentó muerte por anafilaxia posterior a la ingesta del alimento, fue en sitios fuera de casa como en fiestas y restaurantes.<sup>42</sup>

Se sugiere realizar evaluaciones médicas periódicas en estos pacientes y verificar ingestas accidentales de los alimentos, valorando la presencia o ausencia de los síntomas, así como el estado nutricional.

Es recomendable también realizar valoraciones cada 12 a 18 meses para identificar la tolerancia al alimento agresor o la aparición de alergia a otros alimentos en un periodo de 5 años.

Los antihistamínicos están indicados en caso de reacciones alérgicas a alimentos no graves. Cuando se administran antihistamínicos únicamente para tratar las reacciones alérgicas agudas, los pacientes deben ser monitorizados y vigilar la aparición de más síntomas sugestivos de anafilaxia. Para pacientes con historia de

reacciones graves, la adrenalina puede ser administrada desde que inicia con síntomas moderados. En cuanto se reconozca que el paciente presenta anafilaxia, éste debe ser acostado boca arriba con las extremidades inferiores elevadas; no debe levantarse inmediatamente ni moverse porque se ha reportado muerte súbita en casos graves de anafilaxia. Si los síntomas se incrementan o no ceden con la primera dosis de epinefrina, se sugiere aplicar una segunda dosis de los 5 a 15 minutos. Los pacientes que presentan anafilaxia inducida por alimentos, deben ser transportados en ambulancia a emergencias, ya que pueden ocurrir que en el 20% de los casos haya reacciones bifásicas. Se recomienda el uso de corticosteroides sistémicos para prevenir las reacciones bifásicas o reacciones anafilácticas refractarias. Se recomienda vigilancia hospitalaria de 4 a 6 horas después de la anafilaxia, pero en casos refractarios o más graves, se sugiere vigilancias por más tiempo.<sup>34</sup>

El riesgo de anafilaxia o la eliminación estricta del alimento puede crear ansiedad y disminuir la calidad de vida en los pacientes con alergia a alimentos. De ahí la importancia de proporcionar una educación adecuada para el paciente, familiares y cuidadores sobre el manejo y eliminación efectiva del alimento agresor para tratar de mejorar la calidad de vida del núcleo familiar.

Pueden usarse los corticosteroides inhalados o deglutidos en pacientes con esofagitis eosinofílica o gastroenteritis eosinofílica.<sup>33</sup>

La eliminación del alérgeno no es un tratamiento curativo, y deja al paciente en riesgo de exposición accidental. Por tal motivo, actualmente se están llevando a cabo diversos estudios para el tratamiento en alergia a alimentos, tales como inmunoterapia, tanto en fase experimental como en fase clínica y preclínica; sin embargo, ninguno de ellos está recomendado aún para su uso clínico rutinario hasta no contar con más estudios que los avalen.

Algunas de las nuevas alternativas de tratamiento a futuro se mencionan a continuación.

**Inmunoterapia subcutánea con alérgenos alimentarios.** Es efectiva para disminuir la reactividad clínica en algunos pacientes, pero su capacidad para inducir tolerancia aún no queda bien establecida, y en algunos pacientes se pueden presentar reacciones graves; por tal motivo, el uso de alimentos como la leche y huevo previamente horneados, se están utilizando como alternativa de inmunoterapia oral, ya que al ser sometidas las proteínas a altas temperaturas, éstas se desintegran y evitan presentarse en reacciones de moderadas a graves.

**Inmunoterapia sublingual.** Se ha demostrado con su uso, una disminución de la sensibilización con bajos efectos secundarios durante el tratamiento.

Otras formas de tratamiento a futuro son la inmunoterapia epicutánea con antígenos modificados, la medicina

con plantas de origen chino y los anticuerpos monoclonales anti IgE solos o en combinación con inmunoterapia oral para poder obtener éxito en la desensibilización en forma segura.<sup>37</sup>

Es muy importante insistir al paciente y a sus familiares que realicen una eliminación efectiva y completa con indicaciones escritas sobre todos los productos que en su etiquetado contengan lactosa (no por intolerancia a la lactosa, sino porque los productos que la contienen pueden estar contaminados con trazas de proteínas de la leche) y dar indicaciones a los familiares que las palabras caseinato y/o caseína son proteínas lácteas.

Los síntomas en alergia a alimentos pueden ser desencadenados cuando las proteínas se volatilizan durante su cocción y son inhalados, o bien si un marisco o pescado fue cocinado en un sartén y en ese mismo sartén se cocina otro alimento; si el paciente es alérgico al marisco, se puede desencadenar una reacción. Es importante que el personal que trabaja en las cocinas de los restaurantes sepa que la contaminación de los alimentos se puede presentar principalmente en los buffets, donde se comparten charolas y utensilios.

Existe también la posibilidad de que un bebé con riesgo de presentar alergia a alimentos presente sensibilización cutánea con el alimento, es decir, los familiares que tienen la costumbre de comer en sillones o en la cama, trazas de la proteína quedan depositadas en el colchón y almohada donde es acostado el bebé y esta vía puede ser la principal para la sensibilización.

La lista siguiente menciona algunos productos que contienen proteína de leche; esta lista se sugiere sea entregada a los familiares del paciente:

- Leche, crema, queso, mantequilla, yogurt, requesón, yakult, danoninos, chamito, nata, natillas, atole, champurrado, malteadas, nieve, helado de leche, arroz con leche, crema chantillí, repostería y pastelería; dulces sugus, chocolates, dulces de leche, chiclosos, cajeta, nutella, crema de caca-huate, pan bimbo, pan dulce, galletas, bizcochos, bollos, gerber que contenga leche o lactosa, algunos aderezos, margarinas con lactosa, salchichonería, bebidas enlatadas, embotelladas, alimentos enriquecidos con leche, caseína, caseinato, cheetos, doritos con queso, palomitas con queso o mantequilla, ruffles con queso, quesabritas, pizzas, milupa, pediasure, jabones y cremas que contengan leche (caseína, caseinato).

Es necesario un correcto etiquetado de alimentos y productos de consumo personal, ya que los alimentos procesados o preempaquetados pueden contener leche en forma inadvertida. Se requiere una mejor legislación a nivel mundial sobre la información obligatoria de todos los ingredientes contenidos en los alimentos procesa-

dos. El apego estricto a la dieta afecta la calidad de vida en el paciente y sus familiares.

Los pacientes con alergia a las proteínas de la carne de res, generalmente también son alérgicos a las proteínas de la leche de vaca. Hasta un 10% de pacientes con APLV tienen alergia a la carne de res.

Es conveniente trabajar en forma conjunta con especialistas en nutrición con experiencia en alergia a alimentos para proporcionar dietas equilibradas y seguras, con aporte adecuado de proteínas, energía, calcio, vitamina D y micronutrientes, así como hacer revisiones periódicas y realizar retos orales anuales para evitar dietas de eliminación prolongada. Si el reto oral indica tolerancia a pequeñas dosis de leche, no es necesario someter al paciente a una eliminación estricta, ya que algunos pacientes pueden tolerar la leche hervida y/u horneada.

En niños menores de 2 años con APLV, alimentados con leche materna se sugiere que la mamá tenga una dieta libre de lácteos, tomando suplemento de calcio a razón de 1,000 mg/día dividido en cuatro tomas. En niños mayores de 2 años con APLV no es necesario substituir con fórmulas especiales. En menores de 2 años con APLV, que no son alimentados con leche materna, es muy recomendable el uso de fórmulas especiales.

Cuando aparecen signos y síntomas con la ingesta accidental del alimento, se considera como un reto positivo, y a partir de esa fecha, se realiza un nuevo reto al año siguiente. En pacientes con APLV grave que llegan a tener exposiciones accidentales, puede valorarse la inducción a la tolerancia con inmunoterapia oral y su-

blingual con la proteína alimentaria y/o valorar el uso de anticuerpos monoclonales anti IgE.

Las guías de tratamiento en APLV, como las guías DRACMA, sugieren el uso de fórmulas alternativas (*Cuadro III*). Existen diferentes marcas de fórmulas en el mercado mexicano como son:

- Fórmulas extensamente hidrolizadas de proteína de suero como: Alfaré, Althéra, Friso Intensive HA, Aptamil Pepti Junior.
- Fórmulas extensamente hidrolizadas de caseína: Alimentum, Friso Allergy Care, Pregestemil y Nutramigen entre otras.
- Fórmulas de aminoácidos para menores de 12 meses: Neocate LCP y Elecare.
- Fórmulas de aminoácidos para mayores de 12 meses: Neocate Advance, Vivonex.
- Fórmulas de soya: Isomil Advance, Nan Soya, Nursoy, Prosobee.

Las proteínas de la soya tienen los siguientes pesos moleculares: Conglicina (180 000 D), Glicina (320 000 D), por lo que estas proteínas también tienen la capacidad de sensibilizar a un paciente que es alérgico a la proteína de la leche de vaca. No existe reactividad cruzada entre la proteína de la soya y la proteína de la leche de vaca. Las fórmulas de arroz parcialmente hidrolizado como el Blemil plus, es otra alternativa de tratamiento cuando se dispone de ella; esta proteína tiene peso molecular entre 2,000 a 5,000 daltones. Se conoce poco hasta la fecha sobre la alergia a la proteína

**Cuadro III. Recomendaciones para 1ª, 2ª y 3ª opción en diferentes manifestaciones de alergia a proteínas de leche de vaca.**

Presentación clínica	1ª opción	2ª opción	3ª opción	Observaciones
Anafilaxia	FAA	FeH FHA	FS	PC (-) a FeH
Urticaria aguda angioedema	FeH FHA*	FAA FS	-----	
Dermatitis atópica	FeH FHA*	FAA FS	-----	
Alergia gastrointestinal inmediata	FeH FHA*	FAA FS	-----	
Esofagitis eosinofílica alérgica	FAA	-----	-----	
ERGE	FeH	FAA	-----	
Enteropatía inducida por proteína	FeH FHA*	FAA	-----	
Enterocolitis inducida por proteínas (FPIES)	FeH	FAA	-----	
Gastroenteritis y proctocolitis por proteínas	FeH	FAA	-----	
Colon irritable	FeH	FAA	-----	
Constipación	FeH	FAA	Leche de burra	Reportes de casos
Enfermedad pulmonar crónica (S. de Heiner)	FAA	FeH	FS	

FAA = Fórmula de aminoácidos. FeH = Fórmula extensamente hidrolizada. FHA = Fórmula hidrolizada de arroz. FS = Fórmula de soya (sólo para mayores de 6 meses de edad). \* = en países donde está disponible.



de arroz. Con cada nueva fórmula que se introduce, se deben vigilar potenciales efectos adversos después de la primera administración.

Cuando un paciente inicia un tratamiento con una fórmula extensamente hidrolizada o de aminoácidos antes de los 6 meses de edad, puede cambiarse a fórmula de soya después de los 6 meses de edad, siempre y cuando las pruebas cutáneas o la IgE específica para la proteína de soya sean negativas.

Las guías ESPGHAN tienen además, las siguientes consideraciones en el uso de fórmulas especiales: en pacientes alimentados con leche materna, pero con desnutrición secundaria por APLV grave como eccema de moderado a grave, colitis, hipoproteinemia y anemia secundaria, se recomienda además de la leche humana, suplementar con una fórmula extensamente hidrolizada o fórmula de aminoácidos hasta por 2 semanas. En pacientes con APLV pero que además presentan intolerancia a lactosa secundaria a una enteropatía, puede usarse una fórmula extensamente hidrolizada sin lactosa. En los niños alimentados con leche materna es necesaria la eliminación estricta de la dieta materna de proteína láctea. Es necesario monitorizar el crecimiento y desarrollo de los pacientes, con evaluaciones de por lo menos cada 6 a 12 meses. Las guías ESPGHAN tienen similares indicaciones para el uso de fórmulas hidrolizadas de arroz, pero sugieren su uso en el caso de familias vegetarianas.

La proteína de la soya tiene menor absorción de minerales y elementos traza por contenido de fitatos, se recomienda el uso en mayores de 6 meses, tiene menor costo y puede ser también indicada en familias vegetarianas.

No es recomendable el uso de fórmulas parcialmente hidrolizadas para el tratamiento de pacientes con APLV.

No existe suficiente evidencia para el uso de prebióticos y probióticos en el tratamiento de APLV; existe mayor evidencia de su uso en prevención primaria.

Es importante recalcar a los familiares de pacientes con APLV no sustituir con líquidos comerciales como jugos de soya, de arroz, almendra, coco o nuez, porque no cumplen con los requisitos nutricionales establecidos en las fórmulas especiales hidrolizadas, ya que estas últimas sí aportan los requerimientos calóricos y nutricionales necesarios de 60 kcal/100mL.

Existe en la literatura el reporte de tres casos con Kwashiorkor por sustitución por parte de los padres de fórmula hidrolizada por bebida comercial o casera con menor aporte calórico indicado.<sup>48</sup>

Las fórmulas de aminoácidos son las de mayor costo en el mercado, sin embargo, en los últimos años se ha logrado una disminución en sus precios de hasta del 30%; aun así son tres veces más caras que las fórmulas extensamente hidrolizadas de caseína y dos veces más caras que las fórmulas extensamente hidrolizadas de suero.

Las fórmulas hidrolizadas de arroz, han demostrado una adecuada seguridad, tolerabilidad y sabor. Son de 1.6 a 2.3 veces más económicas que las extensamente hidrolizadas de leche de vaca; sin embargo, se requieren más estudios para valorar el crecimiento a largo plazo.

No existe suficiente evidencia para el uso de leche de otras especies como la de cabra, oveja, yegua, burra, camello, cordero o las fórmulas de pollo. Sin embargo, puede ser considerado su uso en países en vías de desarrollo donde no existen fórmulas hidrolizadas de soya, arroz, o fórmulas de aminoácidos (*Cuadro IV*). En el caso de usarlas es necesario individualizar cada caso de acuerdo con su cuadro clínico y estado nutricional; sin embargo, faltan más estudios sobre el uso de leche de otras especies para responder sobre el valor nutricional, principalmente en menores de 2 años de edad, así como la tolerancia, cuántos niños pueden reaccionar a ellas, cuántos tienen reacciones tardías; valorar el caso de pacientes que presentan múltiples alergias a alimentos, incluyendo a la leche de diversas especies, el precio y sabor.

#### ABLACTACIÓN Y ALIMENTACIÓN CON LECHE HUMANA

La evidencia actual sugiere alimentar al bebé con lactancia materna hasta después de los 6 meses de edad, iniciar la ablactación entre los 4 a 6 meses de edad y no retrasar los alimentos alergénicos siempre y cuando el bebé sea alimentado con leche materna.

La alimentación con leche materna junto con la ablactación que inicia después de los 4 a 6 meses de edad, puede ayudar a prevenir el desarrollo de alergia a alimentos, posiblemente, por los siguientes mecanismos:

Dentro de los múltiples beneficios inmunológicos que brinda la leche humana, está la presencia de IgA secretoria y la presencia de factor beta de crecimiento y transformación (TGF Beta); además la microbiota comensal presente en los conductos galactóforos y en la piel de la mamá que alimenta a su bebé, estimula a los receptores tipo toll, estimula a las células dendríticas reguladoras, a los linfocitos T reguladores, incrementando IL-10; aunado al alimento ingerido por vía oral que estimula a linfocitos ayudadores tipo 3 (Th3), el cual favorece mayor síntesis de TGF-beta, y más IL-10. Todo ello con el fin de generar tolerancia hacia el alimento.

Se sugiere continuar la alimentación con leche materna por lo menos hasta los 6 meses de edad y continuarla hasta que la madre considere necesario, tomando también en cuenta el deseo y la necesidad del bebé para seguir siendo amamantado. No se ha demostrado que excluir alimentos alergénicos de la dieta materna, prevenga enfermedades alérgicas.

Cuadro IV. Composición y homología de las proteínas de la leche\*.

	Vaca	Cabra	Burra	Camello	Humano
Género	<i>Bos</i>	<i>Capra</i>	<i>Equus</i>	<i>Camelus</i>	<i>Homo</i>
Especie	<i>domesticus</i>	<i>aegagrus</i>	<i>asinus</i>	<i>dromedarius</i>	<i>sapiens</i>
Proteínas (g%)	3.2	4.3	2.2	3.6	1.2
Caseína (%)	80	84	58	74	40
Proteínas Suero (%)	20	16	42	26	60
Homología					
$\alpha$ 1 Caseína	100	87.9	----	44.2	31.9
$\alpha$ 2 Caseína	100	88.3	60.0	58.3	----
$\beta$ Caseína	100	91.1	----	69.2	56.5
$\kappa$ Caseína	100	84.9	----	58.4	53.2
$\alpha$ Lactoalbúmina	100	95.1	71.5	69.7	73.9
$\beta$ Lactoglobulina	100	94.4	56.9	Ausente	Ausente
Seroalbúmina	100	71.2	74.1	----	76.6
Promedio	100	87.6	62.8	60.0	58.4

\*Si tomamos como referencia a la leche de vaca, podemos ver en esta tabla las diferencias en la cantidad de proteínas y la proporción de diferentes tipos de caseína y de proteínas del suero entre varias especies de mamíferos. Llama la atención que sólo la leche de *Camelus dromedarius* y la leche humana no contiene  $\beta$ -Lactoglobulina, una de las proteínas más alergénicas del suero.

Si se requiere el uso de una fórmula láctea de inicio durante los primeros meses de vida, antes de introducir alimentos sólidos, existirá algunas evidencias de que el usar fórmulas parcialmente hidrolizadas pueden reducir el riesgo de enfermedades alérgicas en niños con alto riesgo y con historia familiar de alergia en los padres o hermanos.

### ABLACTACIÓN

Se requieren de más estudios para determinar el tiempo óptimo para iniciar la ablactación. La evidencia actual a nivel mundial sugiere iniciar entre los 4 y 6 meses de edad.

Existe poca evidencia de que el retrasar la introducción de alimentos más allá de los 6 meses de edad reduzca el riesgo de alergia.

Hay algunos trabajos que sugieren que el retrasar la ablactación, incluso, puede incrementar el riesgo de alergia, pero hasta ahora no ha sido firmemente demostrado.

Tampoco hay suficiente evidencia para apoyar el retraso en la introducción de alimentos potencialmente alergénicos como huevo, cacahuete, nuez, trigo, leche de vaca y trigo para la prevención de alergia a alimentos o eccema atópico. Esto también se refiere a niños con familiares que tienen alergia a estos alimentos.

Cuando se decide iniciar la ablactación, se sugiere introducir un nuevo alimento cada tercer día, así como dar un nuevo alimento a la vez para poder detectar reacciones en caso de que se presenten. Si un alimento es

bien tolerado por el bebé, es conveniente seguir brindándolo como parte de su dieta variada.

La alimentación con leche humana o una fórmula láctea apropiada debe mantenerse como fuente principal de alimento hasta los 12 meses de edad, y puede ser usada en los alimentos cocinados o con otros alimentos, siempre y cuando el niño no presente manifestaciones de APLV.<sup>26-32</sup>

Por otro lado, el estudio LEAP (*Learning Early About Peanut Allergy*) y el estudio EAT (*Enquiring About Tolerance*), están próximos a reportar resultados en el 2013 y 2015, respectivamente; son estudios ingleses donde el profesor Gideon Lack es uno de los investigadores principales perteneciente al King's College of London. En estos proyectos se pretende ver el efecto que tiene la ablactación temprana y el riesgo de desarrollar alergia en niños de alto riesgo.

En el estudio LEAP se estudian 640 niños de 4 a 10 meses de edad, en dos grupos, uno activo y otro grupo control; al grupo control no se les administra cacahuete durante los primeros 3 años de vida, y al grupo activo se les administra cacahuete tres veces por semana. La vigilancia se hará a lo largo de 5 años con determinaciones de IgE específica, pruebas cutáneas y aplicación de cuestionarios. En los reportes preliminares, se ha observado que los pacientes con alergia a la proteína del huevo y/o pacientes con eccema grave, parecen ser criterios útiles para la identificación de recién nacidos de alto riesgo con un nivel intermedio para la sen-

sibilización al cacahuete. Por otro lado la relación entre los niveles de IgE específica y las pruebas cutáneas, al parecer, tienen diferencias en los resultados entre las diferentes razas.<sup>33</sup>

Por otro lado en el estudio EAT se estudian 1,300 madres y a sus hijos en dos grupos; al grupo activo además de ser alimentados con leche materna durante los primeros 6 meses se les inicia la ablactación a los 3 meses de edad con cereal de arroz, yogurt de leche de vaca, mantequilla de cacahuete, pescado, trigo y huevo con vigilancia durante 3 años, realizando pruebas cutáneas, IgE específica a diversos alimentos y aplicación de cuestionarios.

El Dr. Lack sugiere que la combinación de los antígenos orales, más los componentes inmunológicos de la leche materna y la microbiota en leche y piel son los responsables de generar la tolerancia a los alimentos.

Bright y colaboradores investigaron la asociación entre la duración de la alimentación con leche materna y el inicio de la ablactación en relación con el desarrollo de asma y las enfermedades alérgicas a la edad de 5 años; ellos concluyen que la introducción temprana de trigo, centeno, avena, cebada, pescado y huevo parece disminuir el riesgo de asma, rinitis alérgica y sensibilización atópica en los niños. La alimentación con leche materna prolongada más que alimentación con leche materna exclusiva, al parecer, brinda protección para el desarrollo de asma no atópica, sugiriendo efectos potenciales diferentes de la alimentación con leche humana en diferentes fenotipos de asma.<sup>24</sup>

#### VACUNACIÓN CON VIRUS DE INFLUENZA Y PACIENTES CON ALERGIA A LAS PROTEÍNAS DEL HUEVO

En pacientes que tienen manifestaciones clínicas graves al ingerir la proteína de huevo, se recomienda no administrar la vacuna. En pacientes con reacciones moderadas a leves, sí se recomienda aplicar la vacuna. Una prueba cutánea negativa con la vacuna de la influenza no descarta que el paciente pueda presentar una reacción clínica. La recomendación de la AAAAI (*American Academy of Allergy Asthma and Immunology*) sugiere dos opciones: la primera es no realizar pruebas cutáneas previas, aplicar el 10% de la dosis y vigilar durante 30 minutos; en caso de no presentar ninguna reacción, aplicar el 90% de la dosis restante y vigilar durante 30 minutos. En los refuerzos, aplicar la misma marca y lote aplicando en el refuerzo, la dosis total en una sola exhibición. La segunda opción es no realizar pruebas cutáneas, aplicar la dosis total y vigilar por 30 minutos, aplicando el refuerzo con la misma marca, mismo lote y aplicando también la dosis total.<sup>34</sup>

#### ANAFILAXIA Y ALERGIA A ALIMENTOS

El tiempo aproximado para presentarse un paro cardiorespiratorio con anafilaxia inducida por alimentos es de 30 minutos. Desafortunadamente sólo se aplica la adrenalina en el 25-44% de los casos de anafilaxia inducida por alimentos y en 12 al 19% llegan a necesitar una segunda dosis. Sólo un tercio de las reacciones alérgicas a alimentos con síntomas de anafilaxia son reconocidas y tratadas con adrenalina y menos de la mitad son referidos con un especialista en alergia. De ahí la importancia en realizar énfasis en la educación médica continua sobre la anafilaxia y alergia a alimentos.<sup>36</sup> La dosis y forma de aplicación de la adrenalina, dependiendo del inicio de los síntomas se menciona en el *cuadro V*. La aplicación es intramuscular, ya que por esta vía, existe mayor absorción y concentración que por vía subcutánea.<sup>34,35</sup>

#### ¿CUÁNDO REFERIR CON EL ESPECIALISTA?

Cuando el paciente con alergia a alimentos presenta detención del crecimiento y desarrolla más síntomas gastrointestinales graves, además de no presentar una mejoría con la eliminación apropiada de determinado alimento. También cuando el paciente presenta anafilaxia o cuando el paciente presenta alergia a alimentos y asma, y/o en pacientes con dermatitis atópica grave.

Otra razón para enviar al paciente con el especialista es cuando persiste la sospecha de alergia a alimentos por parte de los padres; aún si los resultados de laboratorio preliminares son negativos realizados en la atención primaria.<sup>3</sup>

#### LOS CAMBIOS EN LA VIDA MODERNA ¿HAN FAVORECIDO EL INCREMENTO DE LAS ENFERMEDADES ALÉRGICAS?

Es un hecho bien conocido que el número de nacimientos por cesárea se ha incrementado en los últimos años;

**Cuadro V. Uso de la epinefrina en la reacción anafiláctica\*.**

	Inicio de síntomas		
	< 5 min	> 20 min	
Adulto	0.5 mL	0.2 mL	I.M.
Niño	0.3 mL	0.1 mL	I.M.
	Muslo	Brazo	
Sitio de aplicación			

\*Si los síntomas inician antes de 5 minutos, en adultos debe aplicarse 0.5 mL y en niños 0.3 mL, en ambos siempre por vía intramuscular en el muslo. Si el inicio de los síntomas es después de 20 minutos, debe aplicarse 0.2 mL en adultos y 0.1 mL en niños, por vía intramuscular en el brazo.

por ejemplo, en Estados Unidos se reporta un incremento del 32%, en China de un 50% y en Brasil hasta de un 80% en atención privada.<sup>44</sup>

Cuando el bebé nace por parto vaginal, se expone a la microbiota comensal de la vagina, del intestino materno, y más rápidamente puede ser alimentado con leche materna, exponiéndose el bebé de igual modo, a la microbiota comensal de la glándula mamaria. Esta microbiota comensal incluye al *Bacteroides fragilis*, y *Lactobacillus* spp entre otros, y a su vez tiene la capacidad de activar a los receptores tipo Toll en los linfocitos Th, activando la expresión del gen Foxp3, induciendo mayor proliferación de linfocitos Treg, con una producción de TGFb generando mayor tolerancia en la mucosa intestinal.

En cambio, los niños nacidos por cesárea no están expuestos a esta microbiota comensal, sino que se exponen a otros microorganismos originarios de la piel como el *Staphylococcus* o gérmenes hospitalarios, como el *Acinetobacter*; si se agrega que la mamá que es sometida a cesárea tarda más en recuperarse y por lo tanto, hay una mayor dificultad en iniciar una lactancia materna óptima, y que además, después de la cesárea se indican antibióticos profilácticos, todos estos factores en conjunto, favorecerán una menor tolerancia inmunológica, con un mayor riesgo de desarrollar sensibilización y enfermedades alérgicas en bebés que además cuentan con antecedentes heredofamiliares de alergia (Cuadro VI).<sup>44</sup>

Sin embargo, no son los únicos factores responsables de modificar inclusive la expresión genética del bebé en etapas prenatales y postnatales, teniendo efectos sobre los tejidos y efectos sobre el sistema inmunológico. La exposición a los agentes capaces de modificar esta expresión genética son: algunos virus, bacterias, alimenta-

ción con adecuadas o bajas ingestas de omega 3, antioxidantes y folatos por parte de la madre, exposición a alérgenos, y contaminantes. Además, estas exposiciones prenatales y postnatales pudieran tener implicaciones con efectos transgeneracionales.<sup>46,47</sup>

## CONCLUSIONES

Las enfermedades alérgicas se han incrementado en los últimos 100 años. Los cambios en nuestra forma de vida han contribuido para este incremento. El estudio exhaustivo de la epigenética y la influencia prenatal en el asma y otras enfermedades alérgicas es prioritario para generar medidas de prevención, así como la colaboración entre el personal de salud y las autoridades correspondientes.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Fiocchi A, Brozek J, Schünemann H, Bahna SL, von Berg A, Beyer K et al. World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guidelines. *Pediatr Allergy Immunol* 2010; 21: 1-125.
2. Burks W, Boyce JA, Sicherer SH, Wood RA, Assa'ad A et al. NIAID-Sponsored 2010 Guidelines for Managing Food Allergy: Applications in the pediatric population. *Pediatrics* 2011; 128: 955-966.
3. National Institute for Health and Care Experience. Diagnosis and assessment of food allergy in children and young people in primary care and community settings [Internet]. *Clinical guideline* 116; 2011. Available: [www.nice.org.uk/cg116](http://www.nice.org.uk/cg116)
4. S. Koletzko, Niggemann B, Arato A, Dias JA, Heuschkel R, Husby S et al. Diagnostic approach and management of cow's-milk protein allergy in infants and children: ESPGHAN GI Committee practical guidelines. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012; 55: 221-229.
5. Burks AW, Tang M, Sicherer S, Muraro A, Eigenmann PA, Ebisawa M et al. ICON: Food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129: 906-920.
6. Venter C, Arshad SH. Guideline Fever: an overview of DRACMA, US NIAID and UK NICE guidelines. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2012; 12: 302-315.
7. Miyazawa T, Itahashi K, Imai T. Management of neonatal cow's milk allergy in high-risk neonates. *Pediatr Int* 2009; 51: 544-547.
8. Terracciano L, Bouygue GR, Sarratut T, Veglia F, Martelli A, Fiocchi A. Impact of dietary regimen on the duration of cow's milk allergy: a random allocation study. *Clin Exp Allergy* 2010; 40(4): 637-642.
9. Pawankar R, Canonica GW, Holgate ST, Lockey RF. WAO white book in allergy. Milwaukee, Wisconsin: *World Allergy Organization*; 2011.
10. Van der Poel L, Chen J, Penagos M. Food allergy epidemic: is it only a western phenomenon? *Current Allergy & Clinical Immunology* 2009; 22(3):121-126.
11. Hogan, SP, Rothenberg ME. Dietary allergenic proteins and intestinal immunity: a shift from oral tolerance to sensitization. *Clin Exp Allergy* 2008; 38(2): 229-232.
12. Steckelbroeck S, Ballmer-Weber BK, Vieths S. Potential, pitfalls, and prospects of food allergy diagnostics with recombi-

**Cuadro VI. La exposición a probióticos durante el parto vaginal y la lactancia, así como evitar el uso excesivo de antibióticos y también evitar la exposición a contaminantes ambientales, favorece un buen desarrollo del sistema inmunológico. En cambio, el nacimiento por cesárea y el uso de fórmulas derivadas de leche de vaca, expone a una microbiota y antígenos diferentes desde el primer año de vida. Si además se usan excesivamente antibióticos, disminuye aún más la microbiota normal y junto con la exposición a contaminantes ambientales intramuros y extramuros favorecen la sensibilización hacia varios alérgenos**

	Vida más natural	Vida más civilizada
Nacimiento	Parto vaginal	Cesárea
Lactancia	Leche humana	Fórmula de vaca
Rinofaringitis	Sintomáticos	Antibióticos
Forma de vida	Rural	Contaminación
Resultado	Inmunomodulación	Sensibilización



- nant allergens or synthetic sequential epitopes. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121: 1323-1330.
13. Sampson H. Update on food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 805-819.
14. Alergia a los alimentos. En: SEAIC. *Alergológica. Factores epidemiológicos, clínicos y socioeconómicos de las enfermedades alérgicas en España*. Madrid: Alergia Inmunología Abelló S.A; 1995: 163-183.
15. Alergia a los alimentos. En: SEAIC, Schering Plough. *Alergológica 2005. Factores epidemiológicos, clínicos y socioeconómicos de las enfermedades alérgicas en España en 2005*. Madrid: Ediciones Luzán S, S.A; 2006: 229-246.
16. Hauser M, Roulias A, Ferreira F, Egger M. Panallergens and their impact on the allergic patient. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2010; 6(1): 1.
17. Cuesta-Herranz J, Barber D, Blanco C, Cistero-Bahima A et al. Differences among pollen-allergic patients with and without plant food allergy. *Int Arch Allergy Immunol* 2010; 153(2): 182-192.
18. Sirvent S, Tordesillas L, Villalba M, Díaz-Perales A, Cuesta-Herranz J, Salcedo G et al. Pollen and plant food profilin allergens show equivalent IgE reactivity. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2011; 106(5): 429-435.
19. Cases B, Pastor-Vargas C, Dones FG, Perez-Gordo M, Maroto AS et al. Watermelon profilin: characterization of a major allergen as a model for plant-derived food profilins. *Int Arch Allergy Immunol* 2010; 153: 215-222.
20. Fernández-Rivas M, Garrido Fernández S, Nadal JA, Díaz de Durana MD, García BE, González-Mancebo E et al. Randomized double-blind, placebo controlled trial of sublingual immunotherapy with a Pru p 3 quantified peach extract. *Allergy* 2009; 64(6): 876-883.
21. Blanco Guerra C. Manejo clínico de la reactividad cruzada. *Journal of Investigational Allergol and Clin Immunol* 2011; 4: 100-102.
22. Asero R. Effect of birch pollen-specific immunotherapy on apple allergy in birch pollen-hypersensitive patients. *Clin Exp Allergy* 1998; 28(11): 1368-1373.
23. Ciprandi G. Onset of oral allergic syndrome during birch sublingual immunotherapy. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2012; 44(4): 170-171.
24. Bright I, Nwaru, Mphil et al. Timing of infant feeding in relation to childhood asthma and allergic disease. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 131: 78-86.
25. Lucendo AJ, Sanchez-Cazilla M. Adult versus pediatric eosinophilic esophagitis; important differences and similarities for the clinician to understand. *Expert Rev Clin Immunol* 2012; 8(8): 733-735.
26. Agostoni C, Decsi T, Fewtrell M, Goulet O, Kolacek S, Koletzko B et al. Complementary feeding: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008; 46: 99-110.
27. Allen CW, Campbell DE, Kemp AS. Food allergy: is strict avoidance the only answer? *Pediatr Allergy Immunol* 2009; 20: 415-422.
28. Greer FR, Sicherer SH, Burks AW et al. Effects of early nutritional interventions on the development of atopic disease in infants and children: the role of maternal dietary restriction, breastfeeding, timing of introduction of complementary foods, and hydrolyzed formulas. *Pediatrics* 2008; 121: 183-191.
29. Høst A, Halken S, Muraro A, Dreborg S, Niggemann B, Aalberse R et al. Dietary prevention of allergic diseases in infants and small children. *Pediatr Allergy Immunol* 2008; 19(1): 1-4.
30. Prescott SL. The importance of early complementary feeding in development of oral tolerance. Concerns and controversies. *Pediatr Allergy Immunol* 2008; 19(5): 375-380.
31. Sicherer SH, Burks AW. Maternal and infant diets for prevention of allergic diseases; Understanding menu changes in 2008. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122: 29-33.
32. Snijders BE, Thijs C, van Ree R, van den Brandt PA. Age at first introduction of cow milk products and other food products in relation to infant atopic manifestations in the first 2 years of life: the KOALA Birth Cohort study. *Pediatrics* 2008; 122: 115-122.
33. Du Toit G et al. Identifying infants at high risk of peanut allergy: The Learning Early About Peanut Allergy (LEAP) screening study. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 131: 135-143.
34. Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW, Jones SM, Sampson HA, Wood RA et al. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: report of the NIAID-sponsored expert panel. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126: 1-58.
35. Simons F, Arduoso LRF, Bilò MB, El-Gamal YM, Ledford DK, Ring J et al. World Allergy Organization Guidelines for the Assessment and Management of Anaphylaxis. *World Allergy Organ J* 2011; 4: 13-37.
36. Jacobs et al. A survey study of index food related allergic reactions of peanut allergy in Japanese children. *Pediatr Allergy Immunol* 2012; 23(6): 582-580.
37. Nowak-Węgrzyn A, Sampson HA. Future therapies for food allergies. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127: 558-575.
38. Christie L, Hine RJ, Parker JG, Burks W. Food allergies in children affect nutrient intake and growth. *J Am Diet Assoc* 2002; 102: 1648-1651.
39. Agostoni C, Fiocchi A, Riva E, Terracciano L, Sarratud T, Martelli A et al. Growth of infants with IgE-mediated cow's milk allergy fed different formulas in the complementary feeding period. *Pediatr Allergy Immunol* 2007; 18: 599-606.
40. Bock SA, Atkins FM. The natural history of peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 83: 900-904.
41. Vander Leek TK, Liu AH, Stefanski K, Blacker B, Bock SA. The natural history of peanut allergy in young children and its association with serum peanut-specific IgE. *J Pediatr* 2000; 137: 749-755.
42. Liew WK, Williamson E, Tang MLK. Anaphylaxis fatalities and admissions in Australia. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123: 434-442.
43. Rothenberg ME. Eosinophilic gastrointestinal disorders (EGID). *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 11-29.
44. Josef Neu, Jona Rushing. Cesarean versus vaginal delivery: Long-term Infant outcomes and the hygiene hypothesis. *Clin Perinatol* 2011; 38: 321-331.
45. Round JL, Mazmanian SK. Inducible Foxp3+ regulatory T-cell development by a commensal bacterium of the intestinal microbiota. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107(27): 12204-12209.
46. Martino D, Prescott S. Epigenetics and prenatal influences on asthma and allergic airways disease. *Chest* 2011; 139(3): 640-647.
47. Susan Prescott. *The allergy epidemics. A mystery of modern life*. Western Australia: UWA Publishing Crawley; 2011.
48. Diamanti A, Pedicelli S, D'Argenio P, Panetta A et al. Iatrogenic Kwashiorkor in three infants on a diet of rice beverages. *Pediatric Allergy and Immunology* 2011; 22: 878-879.

Páginas electrónicas sugeridas:

1. [www.allergy.org.au](http://www.allergy.org.au)
2. [www.foodallergy.org](http://www.foodallergy.org)
3. [www.aaaai.org](http://www.aaaai.org)

4. [www.ciberpeds.org](http://www.ciberpeds.org)
5. [www.todoalergias.com](http://www.todoalergias.com)
6. [www.alergiaalimentaria.unlugar.com](http://www.alergiaalimentaria.unlugar.com)
7. [www.compedia.org.mx](http://www.compedia.org.mx)
8. [www.leapstudy.co.uk](http://www.leapstudy.co.uk)
9. [www.eatstudy.co.uk](http://www.eatstudy.co.uk)
10. <http://www.meduniwien.ac.at/allergens/allfam/>

App recomendada: Allergy free passport. (Aplicación para pacientes con alergia a alimentos).

Dirección para correspondencia:  
Dra. Rosa Elena Huerta Hernández  
E-mail: [rosaelenahuerta@prodigy.net.mx](mailto:rosaelenahuerta@prodigy.net.mx)