

Consenso de Alimentación en el Niño con Alergia Alimentaria. Asociación Mexicana de Pediatría

Coordinador General: Dr. Herbert López González.

Coordinadores Asociados: Dr. Alfonso Coto García, Dr. José N. Reynés Manzur

Dra. Solange Heller Rouassant, Dr. Samuel Flores Huerta, Dra. Ma. Esther González Muñoz, Dra. Blanca del Río Navarro, Dra. Sandra Plascencia Inclán, Dr. Francisco Espinosa Rosales, Dr. Gerardo López Pérez, Dr. José N. Reynés Manzur, Dr. Luis Carbajal Rodríguez, Dr. Gabriel Cortés Gallo, Dra. María Eugenia Espinosa Pérez, Dra. María de la Luz Iracheta Gerez, Dr. Alfredo Larrosa Haro, Dr. Noel Rodríguez Pérez, Dr. Juan José Luis Sienra Monge, Dra. Rosario Velasco Lavin, Dra. Martha Urquidi Rivera, Dr. Jesús Tristán López, Dr. Carlos León Ramírez, Dr. Guillermo Wakida Kusunoki, Dr. Ignacio Ortiz Aldana, Dr. Edgar Vázquez Garibay, Dr. Ramón García Zárate, Dr. Roberto Cervantes Bustamante, Dr. Afonso Coto García, Dr. Armando Madrazo de la Garza

La alergia a los alimentos es un problema que en la niñez requiere la interacción de diversas disciplinas médicas para su identificación, diagnóstico y tratamiento. Si bien su magnitud no trasciende a ser un problema de salud pública, los avances en el conocimiento de cómo se producen estos trastornos han permitido ofrecer mejores opciones terapéuticas. Por esta razón el objetivo de este documento es poner a disposición del personal de salud de primer contacto, información actualizada de estos problemas y lineamientos para su diagnóstico y tratamiento.

DEFINICIONES Y CLASIFICACIÓN

Concepto de alergia alimentaria

Alergia es una reacción o respuesta inapropiada del organismo en algunos pacientes ante una sustancia (alergeno) que es bien tolerada por el resto de los individuos. En la alergia alimentaria el alergeno es un alimento que al llegar al aparato gastrointestinal puede causar síntomas. La alergia a los alimentos se debe diferenciar de las reacciones adversas a alimentos de causa metabólica (enzimática), farmacológica, tóxica e infecciosa (Figura 1).

Reacción adversa a alimentos. Es cualquier reacción anormal a la ingestión de alimentos, independientemente de su fisiopatología.

Reacción tóxica. Ocurre cuando se ingiere una dosis suficiente de la toxina presente en el alimento. Muchas plantas que sirven de alimento sintetizan sustancias tóxicas cuya función biológica es protegerlas de predadores como insectos, hongos, animales o incluso humanos.

Reacción no tóxica. Depende de la susceptibilidad individual y puede deberse a mecanismos inmunológicos o no inmunológicos.

Alergia a alimentos

Es una reacción adversa generada por la ingestión de un alimento y desencadenada por una respuesta inmune anormal mediada por anticuerpos, células o complejos inmunes circulantes. Para calificarla como alergia esta reacción tiene que ser clínicamente reproducible, con o sin manifestaciones clínicas en el aparato gastrointestinal.

Intolerancia a los alimentos

Es una reacción adversa a alimentos o ingredientes alimentarios específicos, reproducible, no mediada por

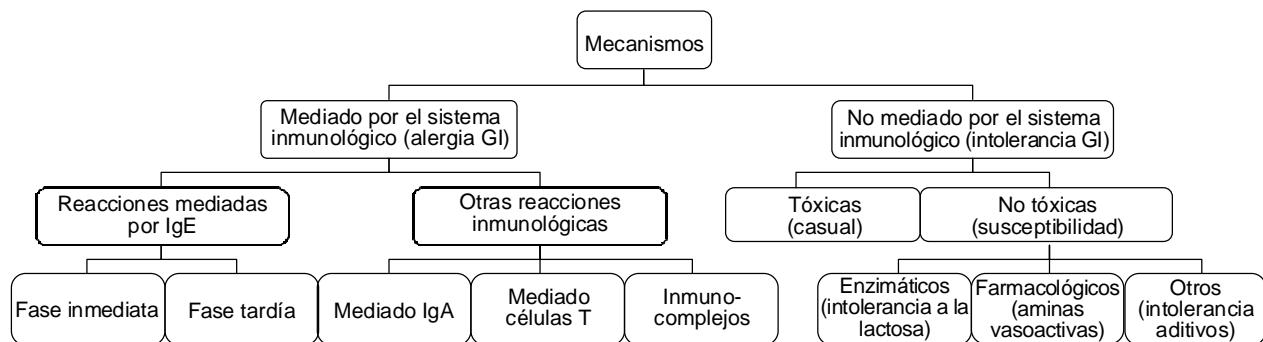


Figura 1. Mecanismos de reacciones adversas a los alimentos.
Modificado de: Franch MA. Bol Pediatr 1999;39:135. Alergol Immunol Clin 1999;14:50-6.⁴

mecanismos inmunes. Puede desencadenarse por características farmacológicas de alimentos, por deficiencias enzimáticas o por mecanismos desconocidos.¹⁻⁴

EPIDEMIOLOGÍA

La relevancia de una determinada patología está en función de su prevalencia y de su gravedad. Los factores que se asocian con la alergia a los alimentos son los hábitos relacionados con la alimentación y las edades de la vida. La frecuencia y prevalencia de la alergia a los alimentos no se conocen en nuestro país, aunque se tiene la percepción clínica de que es un problema creciente. En países desarrollados la frecuencia varía entre 0.3 y 7.5%; puede llegar hasta 10% en personas atópicas^{5,6}. La mayoría de los autores coincide en que los alimentos que con más frecuencia se consideran alergénicos son la proteína de leche de vaca, el huevo, la soya, los cacahuetes, las nueces y el pescado. En los adultos la prevalencia se reduce al 1 o 2%.

Los estudios epidemiológicos en Europa y los EE.UU. han estimado que durante el primer año de vida, la alergia alimentaria tiene una prevalencia de alrededor del 2 al 6% debido a la mayor frecuencia de alergia a las proteínas de leche de vaca en este grupo, que puede desaparecer clínicamente hasta en el 90% de los casos.^{3,6}

En México no existen datos sobre la prevalencia de alergia a los alimentos. La hipersensibilidad inmediata a los alimentos medida por pruebas cutáneas en niños entre 1 y 17 años de edad, muestra que los primeros tres

alimentos involucrados son pescado, proteínas de leche y soya. Ávila y cols., encontraron que el huevo no fue un alimento causante de hipersensibilidad inmediata⁷.

En la población atendida en el Departamento de Alergia del Hospital Infantil de México, la frecuencia de prueba cutánea positiva a algún alimento fue de 31%⁷. En una serie de niños menores de dos años con diarrea persistente estudiados en el Hospital de Pediatría del CMNO en Guadalajara, se halló un incremento de la intolerancia a proteínas de leche de vaca del 2.4% en 1988 y de 31.5% en 1999⁸.

DESARROLLO DE LA ESTRUCTURA Y FUNCIONES DEL APARATO GASTROINTESTINAL

El desarrollo del aparato gastrointestinal se puede dividir en 10 etapas: 1) Embriogénesis. 2) Organogénesis. 3) Formación del epitelio. 4) Diferenciación de la mucosa. 5) Crecimiento y maduración. 6) Adaptación perinatal. 7) Periodo neonatal. 8) Periodo de ablactación. 9) Vida adulta. 10) Senectud⁹.

En cada una de estas etapas pueden presentarse alteraciones funcionales que afectan la salud, debido a que el intestino es un órgano interfase entre la dieta y el metabolismo que regula la absorción de todos los nutrientos.

Durante el primer año de vida los siguientes factores son particularmente importantes en el desarrollo de las alergias a alimentos: la maduración del tubo digestivo, la composición de los alimentos lácteos que el niño reciba después del nacimiento, y la naturaleza de los alimentos complementarios.

El cuadro 1 muestra la edad gestacional en que aparecen las diferentes estructuras anatómicas del aparato gastrointestinal; los cuadros 2 a, b, y c, el momento en que se inician las principales funciones gastrointestinales y la aparición de las enzimas encargadas de la digestión y absorción de los principales nutrientes energéticos. Se puede observar que a partir de la semana 33 de gestación, la madurez funcional del aparato gastrointestinal le permite al niño independencia para sobrevivir utilizándolo después del nacimiento.

Cuadro 1. Desarrollo de las vías gastrointestinales en el feto humano. Fecha de aparición de marcadores del desarrollo

Anatómicos	Sistema u órgano	Semanas de gestación
Esófago	Surgen glándulas superficiales Aparecen células escamosas o planas	20 28
Estómago	Se forman glándulas gástricas Se terminan de formar el píloro y el fondo gástrico	14 14
Páncreas	Diferenciación de tejido endocrino y exocrino	14
Hígado	Se forman lobulillos	11
Intestino delgado	Aparecen criptas y vellosidades Aparecen ganglios linfáticos	14 14
Colon	Aumenta el diámetro Desaparecen vellosidades	20 20

ABSORCIÓN DE MACROMOLÉCULAS

La absorción de macromoléculas antigenéticas en el intestino en condiciones fisiológicas y patológicas está determinada por los siguientes mecanismos:⁹

- 1) Barrera no específica: ácido gástrico, moco, enzimas digestivas y peristalsis.
- 2) Barrera inmunológica: representada principalmente por las inmunoglobulinas secretoras.
- 3) Estructura del epitelio intestinal.

El transporte intestinal fisiológico puede ser intracelular y paracelular. El primero capta macromoléculas uniéndolas en forma inespecífica a la porción apical de la membrana. Posteriormente se inician los procesos de endocitosis y exocitosis. El

transporte paracelular ocurre para el paso de agua, sodio, potasio y cloro en condiciones fisiológicas; en condiciones patológicas permite el paso de antígenos.^{9,10}

Los alimentos pueden ser una fuente de antígenos que causan sensibilización, aunque también pueden contener factores protectores. La sensibilización puede ocurrir antes del nacimiento, durante la lactancia y después de iniciar la ablactación. Los antígenos alimentarios, como las proteínas β -lactoglobulina, ovoalbúmina y gliadina son transferidas desde la dieta de la madre al niño a través de la leche materna, sin que exista una asociación directa con la frecuencia de síntomas de alergia en el niño. Los antígenos en la leche materna también pueden asociarse más con tolerancia que con sensibilización.

La introducción temprana de alimentos específicos, especialmente aquellos con estructura similar y reactividad cruzada con los alergenos inhalados, pueden jugar un papel en el desarrollo de la enfermedad atópica, como se ha mostrado cuando se introducen tempranamente cereales. Aunque se ha recomendado la eliminación de alimentos alergénicos (leche de vaca, huevo, trigo, pescado) de la dieta de la madre durante el embarazo o durante la lactancia, para prevenir alergia a los alimentos o enfermedad atópica, los beneficios no han sido concluyentes.

DESARROLLO INMUNOLÓGICO DEL INTESTINO

La superficie intestinal mide alrededor de 300 m², área adecuada para la digestión y absorción de los nutrientes. A las pocas horas del nacimiento se desarrolla un sistema de digestión y protección inmunológica por el aparato gastrointestinal y su tejido linfoide, conocido como GALT, que empiezan a tener retos con proteínas extrañas derivadas de bacterias y antígenos alimentarios. Este sistema inmaduro debe procesar el alimento ingerido en una forma que pueda ser absorbido y usado para la generación de energía y crecimiento celular; debe desarrollar respuestas rápidas y potentes contra una variedad de gérmenes patógenos y tolerar una enorme cantidad de antígenos extraños derivados de los nutrientes. Diversos mecanismos inmunológicos y no inmunológicos (Cuadro 3) operan para prevenir que los antígenos extraños (bac-

Cuadro 2A. Desarrollo del aparato gastrointestinal en el feto humano. Fecha de aparición de marcadores de desarrollo

Función	Sistema u órgano	Semanas de gestación
Succión y deglución	Únicamente reflejo de succión Succión-deglución inmaduras	28 33-36
Estómago	Motilidad y secreción gástricas	20
Páncreas	Gránulos de cimógeno	20
Hígado	Metabolismo biliar Secreción de bilis	11 22
Intestino delgado	Transporte activo de aminoácidos Transporte de glucosa Absorción de ácidos grasos	14 18 24
Enzimas	Alfa-glucosidases Dipeptidasas Lactasa Enterocinasa	10 10 10 26

Cuadro 2B. Desarrollo de las vías gastrointestinales en el feto humano. Fecha de aparición de factores de la función gastrointestinal

Factores	Momento detectable (semana de gestación)	Neonato a término (% del adulto)
Proteínas		
H+	Al nacer	< 30
Pepsina	16	< 10
Tripsinógeno	20	10-60
Quimotripsinógeno	20	10-60
Procarboxipeptidasa	20	10-60
Enterocinasa	26	10
Peptidasas (del "borde en cepillo" y citosólicas)	< 15	> 100
Transporte de aminoácidos	?	> 100
Absorción macromolecular	?	> 100

Cuadro 2C. Desarrollo de las vías gastrointestinales en el feto humano. Fecha de aparición de factores de la función gastrointestinal

	Semanas	% de actividad
Carbohidratos		
Alfa-amilasa		
Pancreática	22	0
Salival	16	10
Lactasa	10	> 100
Sacarasa-isomaltasa	10	100
Glucoamilasa	10	50-100
Absorción de monosacáridos	11-19	< 100 (?)

terias, virus y proteínas de alimentos) penetren la barrera mucosa intestinal.^{1,11,12}

La inmunidad específica contra antígenos se desarrolla principalmente en el intestino delgado y el colon.

Las células linfoideas del intestino delgado están organizadas en tres compartimentos: 1) folículos linfoideas, que comprenden las placas de Peyer, el apéndice y nódulos linfáticos aislados; 2) linfocitos intraepiteliales dispersos en el epitelio; 3) células linfoideas ubicadas en la lámina propia.¹³

La captación del antígeno alimentario da lugar a la inducción de linfocitos T y B activados en diferentes sitios, primariamente en las placas de Peyer. Estas células migran después por vía linfática hacia los nódulos linfáticos mesentéricos; después alcanzan el conducto torácico y llegan a la circulación sistémica. Después re-entran al intestino por un mecanismo de "reanidación" en los sitios de la mucosa intestinal, donde funcionan como células efectoras para regular la respuesta inmune mediante secreción de citocinas e inmunoglobulinas.

Cuadro 3. Componentes de la barrera intestinal

Barreras fisiológicas

Bloqueo de la presentación de antígenos ingeridos:

Células epiteliales

Glicocalix

Microvellosidades de la membrana Uniones apretadas entre enterocito

Uniones apretadas entre enteros

Peristalsis

Amilasa salival y ma

Almidasa salival y líquida

Ácido y pepsinolasa gástrica Enzimas pancreática

Enzimas pancreáticas
Enzimas intestinales

Barreras inmunológicas

Bloqueo de la penetración de antígenos (IgAs)

Eliminación de antígenos que penetran la barrera intestinal

Anticorpos de imunoglobulina

Modificado de Sampson HA. Food allergy. Part I: Immunopathogenesis and clinical disorders. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:717-28.

La inducción de respuestas inmunes se realiza en los folículos linfoides, en las que participan especialmente las células M, macrófagos, linfocitos T y linfocitos

B. La respuesta inmune intestinal se encuentra en las células intraepiteliales (CEI), linfocitos B y células T de la lámina propia, así como en los macrófagos, células plasmáticas, eosinófilos y células cebadas.

Los antígenos en la placa de Peyer se transportan a través de la célula M hacia la capa inferior, rica en células presentadoras de antígenos (células dendríticas y macrófagos). Estas células tienen la capacidad de procesar los antígenos y presentarlos a los linfocitos T cooperadores (LTh), que al activarse producirán diferentes citocinas. Al activarse los linfocitos B (LB) se convertirán en células plasmáticas productoras de anticuerpos (Figura 2 paso 1).

Aunque la regulación de la respuesta inmune en el intestino es compleja, los LTh pueden diferenciarse en tres fenotipos conocidos como Th1, Th2 o Th3.

La respuesta Th1 se induce cuando la CPA se ha activado y produce cantidades abundantes de interleucina (IL) 12 (Figura 2 paso 2). En términos generales, esto sucede cuando existe daño o inflamación intensa de la mucosa gastrointestinal (Figura 2 paso 3). La respuesta efectora Th1 consiste en la producción de IL-2 e interferón

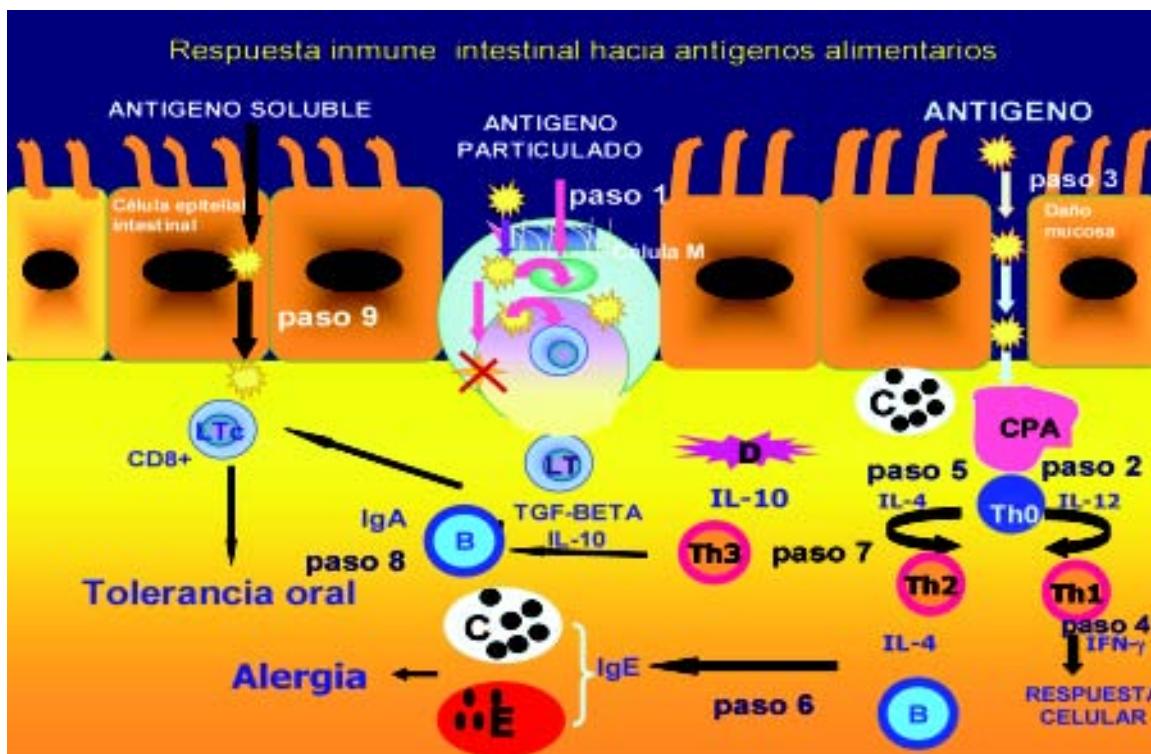


Figura 2. Respuesta inmune intestinal hacia antígenos alimentarios.

gamma, que estimularán el metabolismo respiratorio de los fagocitos, inducirán la citotoxicidad mediada por linfocitos T CD8+ y células NK y la producción de IgG1 e IgG2 por los linfocitos B. Este tipo de respuesta se conoce como respuesta inmune celular. (Figura 2 paso 4).

La respuesta Th2 se origina cuando en el proceso de presentación de antígenos predomina la IL-4, que es producida en el intestino principalmente por las células cebadas (Figura 2 paso 5). La respuesta Th2 induce la producción de IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 e IL-13, que a su vez inducirán la producción de anticuerpos por linfocitos B con predominio de IgA, IgE e IgG4 (Figura 2 paso 6).

La respuesta Th3 se induce por IL-10 (Figura 2 paso 7). Al activarse, los linfocitos Th3 producen principalmente IL-10 y factor de crecimiento transformante beta (TGF- β). Estas citocinas inhiben la mayoría de las respuestas inflamatorias y propician que los linfocitos B produzcan solamente IgA, la inmunoglobulina más abundante en las secreciones.¹¹⁻¹³

Inducción de tolerancia oral

Es una respuesta de hiporreactividad o de nula reactividad de las células maduras B y T a la exposición de antígenos ingeridos por vía oral. La ausencia de inducción de tolerancia oral a los antígenos puede estimular las reacciones alérgicas.

Los mecanismos involucrados en la tolerancia oral están influidos por la magnitud de la dosis administrada. Las dosis bajas de antígeno ejercen su efecto supresor mediado por citocinas Th3; en cambio, las dosis altas de antígeno inducen anergia y eliminación clonal.

La respuesta dominante del GALT es la supresión o tolerancia a los antígenos. Los métodos por los cuales el sistema inmune es “educado” para evitar la sensibilización a los antígenos derivados de los alimentos, no se conocen por completo. Hace mucho se sabe que las células M constituyen el sitio principal del sistema inmune donde se obtienen los antígenos.

Los antígenos conformados por partículas proteicas (particulados) y los patógenos intactos son tomados por las células M y procesados por células presentadoras de antígenos. La tolerancia a este tipo de antígenos es mediada por una respuesta tipo Th3 (Figura 2 paso 7 y 2 paso 8).

Las células del epitelio intestinal (CEI) parecen participar en la generación de “inmunotolerancia” a los

antígenos proteicos solubles. Las CEIs activan selectivamente a linfocitos T CD8+ que tienen función supresora (Figura 2 paso 9).^{12,14}

FISIOPATOLOGÍA

Características de los alergenos

Aunque el ser humano tiene contacto con innumerables alimentos a lo largo de su vida, sólo con un pequeño número de ellos se presenta la gran mayoría de reacciones alérgicas. En la población pediátrica, la leche, el huevo, la soya, el trigo y el cacahuate son los responsables de más del 90% de las reacciones alérgicas; en adolescentes y adultos son: el pescado, los mariscos, el cacahuate y las nueces. Sin embargo, puede haber variaciones regionales debido a las costumbres alimenticias de cada región.¹⁵

Los alimentos se componen de proteínas, carbohidratos y lípidos, aunque la porción proteica es la que tiene el mayor componente alergénico.

Los alimentos que causan la mayor parte de las reacciones alérgicas contienen glicoproteínas resistentes a la degradación por el calor y el ácido. Además de ser estables, estas proteínas son solubles, lo que explica su mayor poder alergénico.

El sistema inmune está expuesto a antígenos derivados de alergenos alimentarios no sólo a través del aparato gastrointestinal sino también por la mucosa de la vía respiratoria. Uno es a través del contacto directo con alimentos, por ejemplo la alergia al trigo en los panaderos; otra es la exposición a alimentos que se incorporan al polvo intradomiciliario y una tercera vía es la reactividad cruzada con aeroalergenos. Ejemplo de esto es el cruce antigénico entre el polen del abedul con frutas como manzana, pera y durazno o el de las proteínas de la familia de las profilinas presentes en el polen de pasto, árboles y malezas, pero también en alimentos como zanahoria, apio y papa. Otro ejemplo de reactividad cruzada de inhalantes es la que se observa entre ácaros del polvo y camarón.¹⁵

Alteraciones de la barrera intestinal

La inmadurez de los mecanismos no inmunológicos en lactantes es responsable de la eficiencia de la barrera intestinal; esto aumenta la absorción de macromoléculas y favorece el desarrollo de procesos

alérgicos, entre los que se encuentran la producción de ácido gástrico basal, que es menor durante los primeros meses de la vida; la actividad proteolítica, que alcanza su madurez hasta los dos años de edad; la inmadurez de las microvellosidades intestinales produce una alteración de la unión al antígeno y su transporte a través de las células epiteliales.

Alteraciones de la respuesta inmune

Los mecanismos inmunológicos en recién nacidos presentan deficiencias, entre las que se incluyen ausencia de IgA e IgM en secreciones exócrinas, que permanecen bajas durante los primeros meses de vida. Estas bajas concentraciones de IgA secretora y la introducción temprana de numerosos antígenos alimentarios, estimulan la producción excesiva de anticuerpos de tipo IgE en individuos genéticamente predispuestos. No obstante, aún con la integridad de los componentes de la barrera intestinal en el tubo digestivo maduro, cerca del 2% de los antígenos alimentarios ingeridos son absorbidos y transportados en una forma "inmunológicamente intacta". Estas proteínas

reconocibles inmunológicamente que llegan a la circulación, por lo general no causan reacciones adversas en la mayoría de los individuos, ya que desarrollan tolerancia; en cambio, en individuos susceptibles pueden favorecer el desarrollo de procesos alérgicos.¹⁶

Mecanismos de daño inmunológico

La gran diversidad de expresión clínica de la alergia a los alimentos se debe a que todos los mecanismos de hipersensibilidad pueden estar en forma aislada o combinada.

De acuerdo con la manifestación clínica se puede predecir el mecanismo de daño. Por lo general, cuando un paciente cursa con anafilaxia, urticaria o dermatitis atópica, el mecanismo involucrado es la hipersensibilidad tipo I mediada por IgE. Cuando la manifestación es una dermatitis herpetiforme y en algunas formas dermatitis atópica y enfermedad celiaca, participan mecanismos de hipersensibilidad tipo IV o celular. En la gastroenteritis eosinofílica el daño es mediado por hipersensibilidad tipo I y IV. Finalmente, en algunos casos el diagnóstico es difícil debido al cuadro clínico abigarrado. Las biopsias y la inmunohistoquímica in-

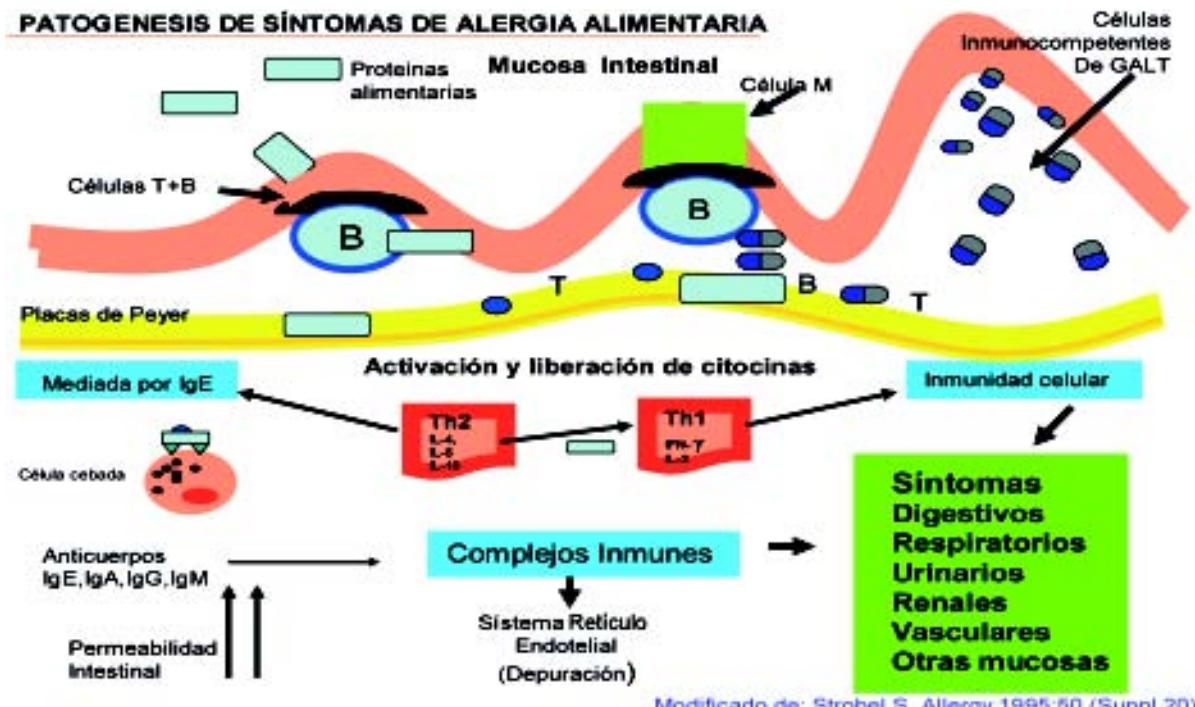


Figura 3. Patogénesis de síntomas de alergia alimentaria.
Modificado de: Strobel S. Allergy 1995;50(Suppl 20).

dican que el daño es mediado por mecanismos tipo II (autoanticuerpos) y de tipo III (complejos inmunes). ¹⁵ (Figura 3 y Cuadro 4)

Cuadro 4. Mecanismos de hipersensibilidad de Gell y Coombs

<i>Tipo de hipersensibilidad</i>	<i>Mecanismo de daño</i>
I	IgE, eosinófilos
II	Mediada por anticuerpos contra estructuras celulares
III	Citotoxicidad mediada por complejos inmunes
IV	Hipersensibilidad tardía mediada por LT y macrófagos

FACTORES PREDISPONENTES

Factores genéticos

La historia familiar de atopía demuestra que los factores genéticos están implicados en la aparición de las enfermedades alérgicas.

El riesgo de que un niño sea alérgico en caso de que uno de los padres sea alérgico, es de 25 a 40%. Si ambos padres son alérgicos, el riesgo que el niño padezca atopía se eleva a 50 o 70%. En niños sin antecedentes familiares de alergia el riesgo es sólo del 5 a 15%. Es evidente que existen múltiples regiones con genes de susceptibilidad para asma y atopía. ¹⁷

Factores prenatales

Se ha demostrado que el feto puede responder a antígenos. Está demostrado que los alergenos a los cuales está expuesta la madre atraviesan la barrera placentaria; sin embargo, no se conoce la relevancia de este fenómeno. Otra ruta alternativa de exposición a alergenos es la transamniótica.

Durante el embarazo, la respuesta inmune de la madre y el feto está orientada con la participación de linfocitos T cooperadores tipo 2 (Th2), como resultado de la producción placentaria de IL-4 e IL-10, progesterona y prostaglandina E2. Los estudios más recientes demuestran que esta respuesta tipo Th2 en el feto y en el recién nacido se debe al incremento de IL-13.

Factores postnatales

Falla de la respuesta Th 1 en el periodo neonatal

Las respuestas neonatales a base de interferón gamma son mucho menores que las del adulto; esto es más evidente en recién nacidos con antecedentes de atopía familiar.

Inmadurez en el procesamiento y presentación de antígenos
La disminución en la capacidad para iniciar una respuesta Th1 puede ser secundaria a la disminución en la producción de IL-12.

Seno materno

La lactancia materna exclusiva se recomienda como una estrategia para prevenir las enfermedades alérgicas. La efectividad de esta medida ha demostrado ser especialmente valiosa en niños con antecedentes de atopía familiar. La lactancia materna retrasa la exposición a alergenos alimentarios como la leche de vaca, mientras el niño madura inmunológicamente ¹⁸; sin embargo, existe la posibilidad de que niños alimentados al seno materno desarrollen alergia a proteínas de la leche de vaca.

Microflora intestinal

A diferencia de los lactantes sanos alimentados con leche materna, en quienes predomina *Bifidobacterium bifidus*, existen informes de que la microflora intestinal es diferente en los lactantes alérgicos en quienes predominan otras especies de bacterias, lo que puede ser un factor de riesgo. ¹⁸⁻²⁰

Exposición temprana a alergenos alimentarios y fórmulas hidrolizadas

Un metaanálisis revisó los resultados de seis estudios controlados y aleatorios que examinaron los efectos de la administración de fórmulas hidrolizadas y la restricción en la introducción de alimentos sólidos en lactantes con alto riesgo de desarrollar alergia con manifestaciones respiratorias. Aunque los autores concluyen que estos métodos disminuyen el riesgo de que aparezcan sibilancias al año de edad, existe controversia sobre los beneficios del factor protector por la administración de las fórmulas y las restricciones en la ablactación a largo plazo ¹⁶.

Exposición a bacterias durante la maduración de la respuesta inmune

Factores predisponentes de alergia alimentaria



Figura 4. Factores predisponentes de alergia alimentaria.

La hipótesis de la higiene propone que las infecciones en la lactancia que se adquieren por el contacto no higiénico con hermanos o la madre pueden prevenir el desarrollo de enfermedad alérgica. Esta hipótesis ha ganado apoyo gracias a los estudios epidemiológicos que demuestran una relación inversa entre la frecuencia de infecciones y el desarrollo de las enfermedades alérgicas.^{21,22} (Figura 4)

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sampson HA. Food allergy. Part 1: Immunopathogenesis and clinical disorders. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:717-28.
2. David TJ. Adverse reactions and intolerance to foods. *Br Med Bulletin* 2000;56:34-50.
3. Spergel JM, Pawlowski NA. Food Allergy. Mechanisms, diagnosis and management in children. *Ped Clin North Am* 2002;49:73-96.
4. Comité de Reacciones Adversas a Alimentos. Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica. Metodología diagnóstica en la alergia a alimentos. *Alergol Inmunol Clin* 1999;14:50-62.
5. Sampson HA. Epidemiology of food allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 1996;7:S42-50.
6. Host A. Frequency of cow's milk allergy in childhood. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002;89(6 Suppl 1):33-7.
7. Avila L, Pérez J, Del Río BE y cols. Hipersensibilidad por prueba cutánea a alimentos en pacientes alérgicos en el Hospital Infantil de México Federico Gómez. *Revista Alergia México* 2002;49:74-79.
8. Coello-Ramírez P, Larrosa-Haro A. Gastrointestinal occult hemorrhage and gastroduodenitis in cow's milk protein intolerance. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1984;3:15-218.
9. Sanderson IR, Walker AW. Uptake and transport of macromolecules by the intestine. In: de Weck AL, Sampson HS, eds. *Intestinal Immunology and Food Allergy*. New York. Raven Press 1995;pp19-36.
10. Heyman M, Desjeux JF. Significance of intestinal food protein transport. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1992;15:48-57.
11. Kudsk KA. Current aspects of mucosal immunology and its influence by nutrition. *Am J Surg* 2002;183.
12. Brandtzaeg P. Development of the mucosal immune system in humans. In: Bindels JG, Goedhart AC, Visser HKA. (Ed) *Recent Developments in Infant Nutrition*. London. Kluwer Academic Publisher 1996;pp349-76.
13. Husby S. Normal immune responses to ingested foods. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000;30:S13-S19.
14. Spiekermann GM, Walker AW. Oral tolerance and its role in clinical disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001;32:2237-55.
15. Aalberse RC. Physicochemical characteristics of food allergens. In: de Weck AL, Sampson HA (Eds). *Intestinal Immunology and Food Allergy*. Nestle Nutrition Workshop Series Nestec Ltd. and Raven Press. New York 1995;pp47-53.
16. Prescott SL. Early origins of allergic disease: a review of processes and influences during early immune development. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2003;3:125-33.
17. Sicherer SH. The genetic of food allergy. *Immunol Allerg Clin North Am* 2002;22.
18. Kirjavainen PV. Aberrant composition of gut microbiota of allergic infants: a target of bifidobacterial therapy at weaning? *Gut* 2002;51:51-5.
19. Ram FS, Ducharme FM, Scarlett J. Cow's milk protein avoidance and development of childhood wheeze in children with family history of atop. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;3:CD003795.
20. Laiho K, Hoppu U, Ouwehand AC, et al. Probiotic: on-going research on atopic individuals. *Br J Nutr* 2002;88(Suppl.1): S19-S27.

21. Chin JJC. Revisiting the "hygiene hypothesis" in gastrointestinal allergy. *Curr Opin Gastroenterol* 2002;18:705-10.
22. Liu AH, Murphy JR. Hygiene hypothesis: Fact or fiction? *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:471-8.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La reacción adversa a los alimentos se clasifica según los mecanismos que la producen. Se divide en dos grandes grupos: de origen tóxico y no tóxico. Esta última, a su vez, se divide en dos clases: las producidas por mecanismo inmunológico y las que no se deben a este mecanismo, que son las que se denominan propiamente alergia. Éstas, motivo del Consenso, pueden dividirse asimismo en reacciones mediadas por IgE y las que no lo son.

Las reacciones adversas a los alimentos que no son producidas por mecanismo inmunológico, reciben el nombre de intolerancias, cuyas causas se dividen en tres: por mecanismos enzimáticos, mecanismos farmacológicos y mecanismos indeterminados¹ (Figura 1).

En las reacciones de tipo inmediato habitualmente se demuestra la presencia de anticuerpos tipo IgE, mientras que en otros grupos esto no suele encontrarse; estos grupos se engloban en el concepto de alergias no mediadas por IgE. En lactantes muy pequeños pueden presentarse reacciones de tipo inmediato, sin evidencia de anticuerpos IgE en el momento del diagnóstico. Un enfoque práctico que depende del tiempo de reacción al alimento ingerido se presenta en el cuadro 5.

HISTORIA CLÍNICA

Antecedentes

a. Historia familiar de alergia en los padres, hermanos o de alguno de los miembros de la familia.

b. Historia alimentaria: Alimentación al seno materno, ablactación antes del cuarto mes de vida,

introducción de alimentos potencialmente antigenéticos durante el primer año de vida, tales como leche entera de vaca, huevo, pescado, mariscos, soya, frutas secas, nueces, cereales, colorantes, conservadores y antioxidantes^{1,2}.

c. Factores de riesgo: Prematurez, peso bajo al nacer; época del año al nacimiento; sexo, el masculino es más frecuente; vida urbana; asistencia a guardería^{3,4}.

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones gastrointestinales y cutáneas son las más frecuentes tanto en forma aguda como crónica; los síntomas respiratorios son menos frecuentes. La mayoría de las reacciones alérgicas a los alimentos son relativamente leves, excepto en el caso de anafilaxia⁵.

En lactantes la sintomatología puede variar, desde choque anafiláctico, hasta alteraciones gastrointestinales, angioedema, urticaria, eccema, rinitis y asma.

En adolescentes y adultos esto se expresa como urticaria aguda y crónica, dermatitis herpetiforme, dermatitis atópica, rinoconjuntivitis, asma, gastritis alérgica, migraña, intolerancia al gluten.

La exploración física debe dirigirse a evaluar datos específicos como el estado nutricio y los órganos blanco relacionados en los diferentes aparatos y sistemas.

Manifestaciones cutáneas

El pediatra se enfrenta a una diversidad de exantemas, algunos de los cuales pueden ser la manifestación cutánea de una respuesta alérgica por alimentos. Mientras que la *urticaria aguda* es una manifestación común de alergia, esto rara vez ocurre en la *urticaria crónica*. Aproximadamente la tercera parte de lactantes y niños con *dermatitis atópica* moderada o grave tienen alergia a los alimentos. El diagnóstico de urticaria aguda por alergia a los ali-

Cuadro 5. Padecimientos y mecanismos involucrados en la reacción alérgica a alimentos

Mediada por IgE	Mediada por IgE y por linfocitos T	Mediada por linfocitos T
Urticaria y angioedema	Dermatitis atópica	Enteropatía por intolerancia a proteínas
Rinitis	Gastroenteropatía eosinofílica	Proctitis por intolerancia a proteínas
Síndrome de alergia oral relacionada con polen	Asma	Enterocolitis por intolerancia a proteínas
Anafilaxia		Dermatitis herpetiforme
Anafilaxia por ejercicio		Hemosiderosis
		Enfermedad celiaca

mentos puede ser evidente con una historia clínica adecuada y confirmada con pruebas diagnósticas que detecten IgE específica contra alimentos. En cambio, determinar el papel que juega la alergia a los alimentos en niños con dermatitis atópica es mucho más difícil y puede requerir recursos diagnósticos adicionales, entre los que se incluyen dietas de eliminación y retos orales con alimentos. Las manifestaciones clínicas, su mecanismo fisiopatológico y los criterios de diagnóstico se presentan en el cuadro 6⁶.

Manifestaciones gastrointestinales

La respuesta gastrointestinal a la alergia a los alimentos incluye un espectro amplio de alteraciones que son el resultado de la respuesta inmunológica adversa a los antígenos de la dieta. Entre estas alteraciones se incluyen hipersensibilidad gastrointestinal inmediata (anafilaxia), síndrome de alergia oral, esofagitis alérgica eosinofílica, gastroenterocolitis, enteropatía inducida por proteína de alimentos (gastroduodenitis, enteropatía, proctocolitis), enfermedad celiaca. Adicionalmente, algunas otras manifestaciones son atribuidas a la alergia a los alimentos como el cólico, el reflujo gastroesofágico y la constipación. El pediatra se enfrenta a diversos retos para llegar al diagnóstico ya que tiene que diferenciar entre la alergia y otras causas que presentan síntomas similares y el tratamiento requiere la identificación del alimento

causal, dietas terapéuticas y medicamentos^{7,8}. (Cuadro 7)

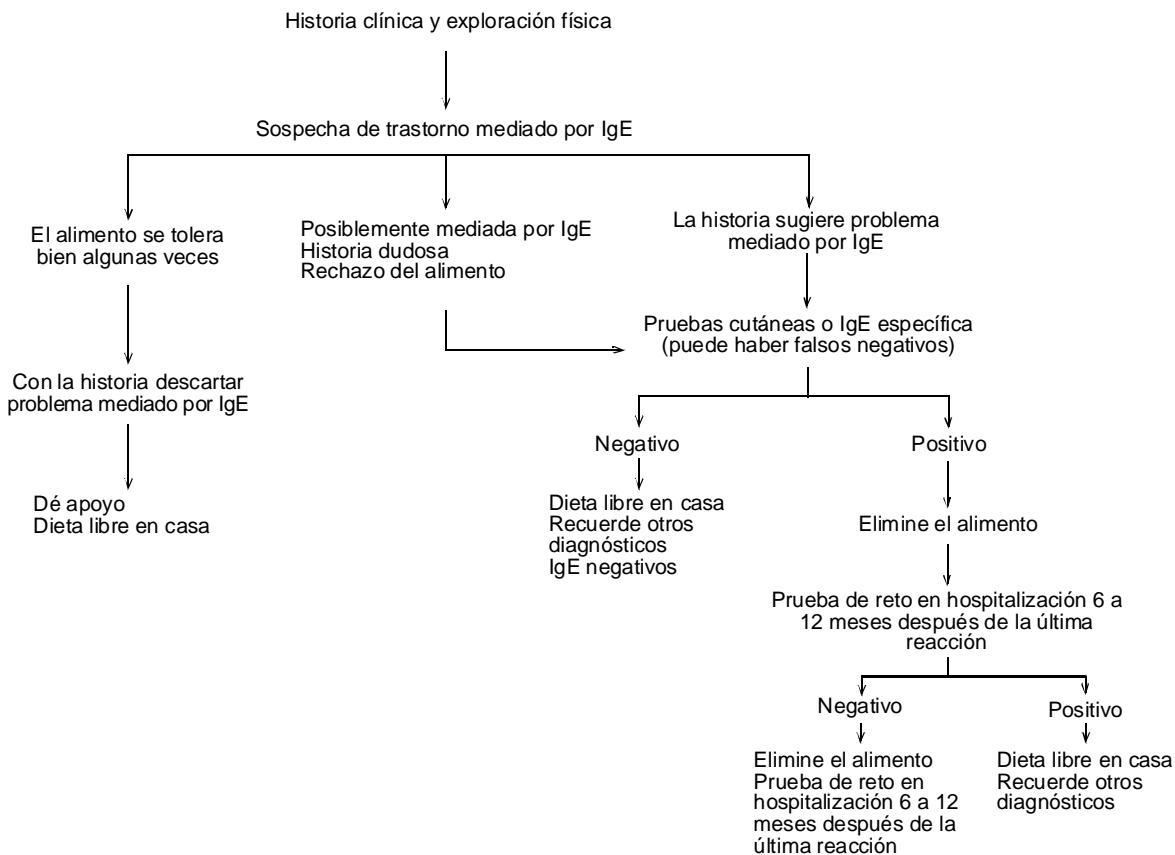
Manifestaciones respiratorias

La alergia alimentaria puede presentar una variedad de síntomas del aparato respiratorio que generalmente se deben a una respuesta mediada por IgE. La exposición generalmente es por la vía oral, pero en algunos casos la inhalación de partículas de comida puede ser el detonador de estas reacciones. Los síntomas de la vía respiratoria alta o baja son a menudo uno de los componentes de una respuesta multisistémica. La presencia aislada de rinitis o asma inducidas por alimentos es rara. Es importante reconocer que la presencia de alergia alimentaria en la infancia temprana puede ser un marcador indicativo que incremente el riesgo de alergia respiratoria. El papel que juega la alergia a los alimentos en la otitis media es un tema de controversia y probablemente sea extremadamente rara. Por otro lado, la respuesta a aditivos alimenticios que causen una respuesta asmática es poco común. Se ha demostrado que los retos orales ciegos pueden inducir hiperreactividad bronquial y asma, por lo que es obligatorio realizar una investigación dirigida en pacientes con asma recalcitrante o en los que sufren exacerbaciones graves de asma desencadenadas después de la ingestión de algunos alimentos y

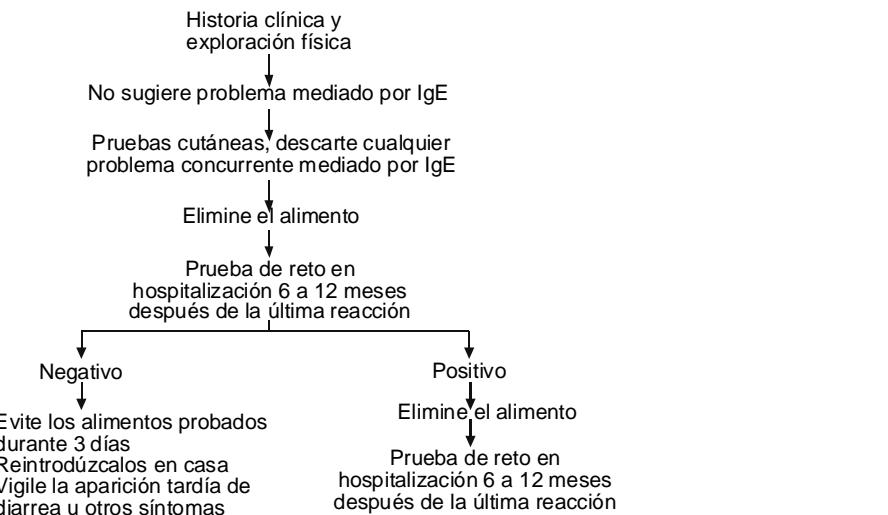
Cuadro 6 Presentación clínica, mecanismo fisiopatológico y criterios de diagnóstico de manifestaciones cutáneas de alergia a los alimentos

Trastorno	Mecanismo	Síntomas	Diagnóstico
Urticaria aguda y angioedema	Mediada por IgE	Prurito; pápulas, edema o ambos	Historia clínica; prueba cutánea o de radioalergoabsorbancia positivas; prueba de reto positiva o negativa
Urticaria crónica y angioedema	Mediada por IgE	Prurito, roncha, eritema y edema de más de seis semanas de evolución	Historia clínica; prueba cutánea o de radioalergoabsorbancia positivas; dieta de eliminación y reto
Dermatitis atópica	Mediada por IgE y por células	Prurito severo y distribución clásica del exantema eccematoso	Historia clínica; prueba cutánea positiva; pruebas cuantitativas de IgE; dieta de eliminación y reto
Dermatitis por contacto	Mediada por células	Prurito severo y exantema eccematoso	Historia clínica y prueba de parche
Dermatitis herpetiforme	Mediada por células	Prurito severo; exantema papulovesicular sobre superficies de extensión y glúteos	Biopsia cutánea (depósitos de IgA); anticuerpos IgA antigliadina y antitransglutaminasa positivos; endoscopia positiva o negativa

Sampson HA. Food allergy. J Allergy Clin Immunol 2003;111:S540-7.

**Figura 5.** Evaluación de los trastornos gastrointestinales mediados por IgE.

Sampson HA, Sicherer SH, Birnbaum AH. AGA Technical review on the evaluation of food allergy in gastrointestinal disorders. *Gastroenterol* 2001;120:1026-40.

**Figura 6.** Evaluación de los trastornos gastrointestinales no mediados por IgE.

Sampson HA, Sicherer SH, Birnbaum AH. AGA Technical review on the evaluation of food allergy in gastrointestinal disorders. *Gastroenterol* 2001;120:1026-40.

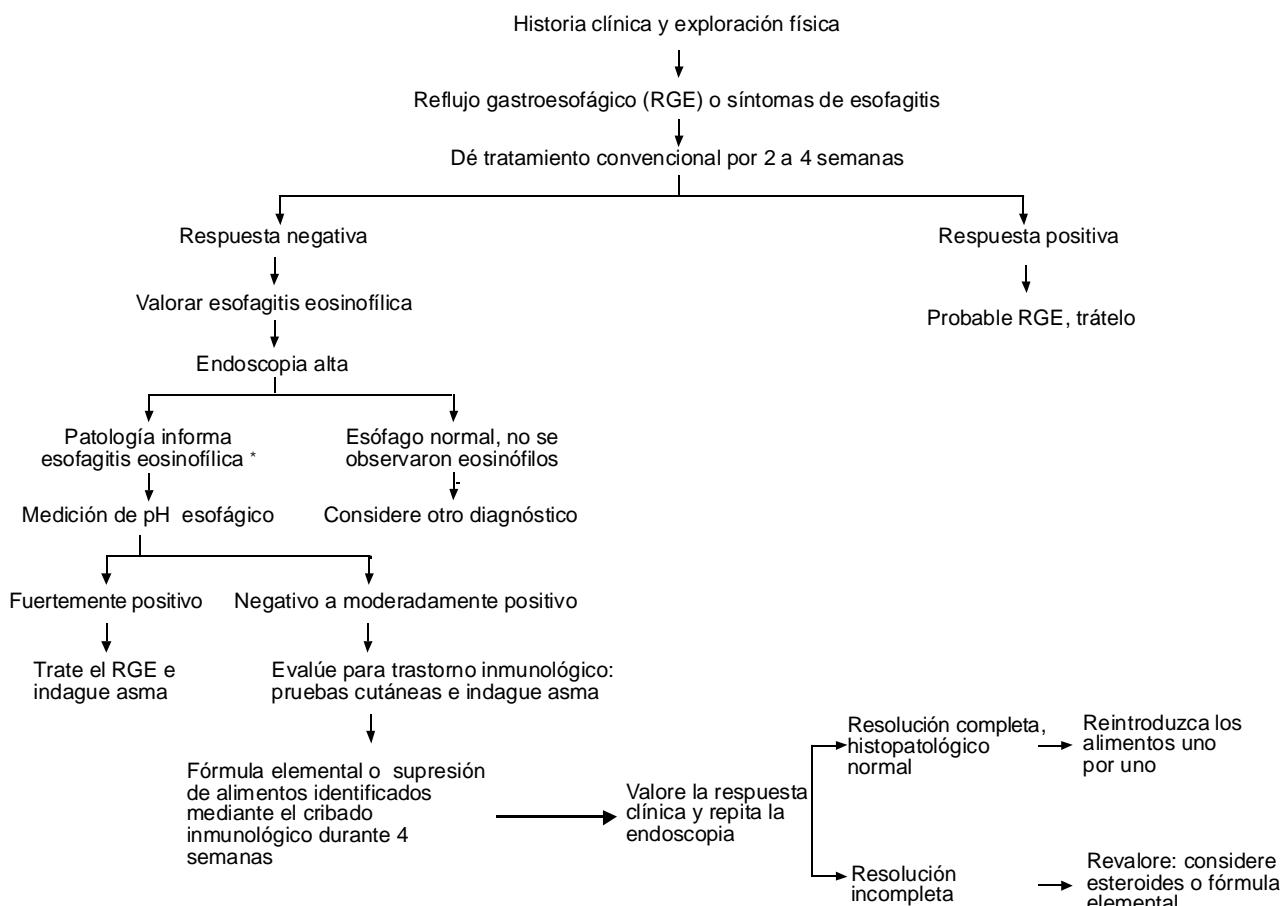


Figura 7. Evaluación de los trastornos gastrointestinales por mecanismo inmune combinado. Esofagitis eosinofílica. Sampson HA, Sicherer SH, Birnbaum AH. AGA Technical review on the evaluation of food allergy in gastrointestinal disorders. *Gastroenterol* 2001;120:1026-40.

en quienes además de asma aparezcan otras manifestaciones como dermatitis atópica o anafilaxia⁵. (Cuadro 8)

Anafilaxia

Actualmente, en los EE.UU. la causa principal de reacciones anafilácticas son los alimentos. Se estima que hay más de 30,000 reacciones tratadas en los departamentos de urgencias, las cuales causan de 150 a 200 muertes por año.

Los cacahuetes, las nueces, el pescado y los mariscos son los principales causantes de estas reacciones. Son reacciones de hipersensibilidad mediadas por IgE, aunque los detalles de esta respuesta y el desencadenamiento de los síntomas se desconocen. En algunos casos

los síntomas no se presentan, a menos que el paciente realice ejercicio físico pocas horas después de comer.

Las medidas terapéuticas principales son la educación del paciente y sus cuidadores; evitar obligadamente el alergeno causal; reconocer tempranamente los síntomas de anafilaxia para iniciar el uso de la adrenalina⁹. (Cuadro 9)

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS

El objetivo es determinar la posibilidad de que el paciente haya presentado una reacción adversa a los alimentos y si ésta se debe a un mecanismo inmunológico (alérgico); comprende dos aspectos fundamentales.

Cuadro 7. Presentación clínica, mecanismo fisiopatológico y criterios de diagnóstico de manifestaciones gastrointestinales de alergia a los alimentos

Trastorno	Mecanismo	Síntomas	Diagnóstico
Síndrome de alergia oral	Mediada por IgE	Prurito leve, angioedema de labios, paladar, lengua u orofaringe; ocasionalmente sensación de entumecimiento en la garganta y rara vez con síntomas sistémicos	Historia clínica y prueba cutánea positiva a las principales proteínas de la dieta; prueba de reto oral positiva con alimento fresco; negativa con comida cocinada
Anafilaxia gastrointestinal	Mediada por IgE	Inicio brusco de náusea, dolor abdominal, cólico, vómito, diarrea o ambos; respuesta en otros órganos: piel, aparato respiratorio	Historia clínica y prueba cutánea positiva o pruebas de radioalergoabsorbancia, prueba de reto oral positiva o negativa
Esofagitis alérgica eosinofílica	Mediada por IgE, por células o por ambos	Reflujo gastroesofágico o regurgitación excesiva hasta vómito, disfagia, dolor abdominal intermitente, irritabilidad, trastornos del sueño; fracaso del tratamiento convencional para el reflujo	Historia clínica y prueba cutánea positiva; endoscopia y biopsia; prueba de eliminación y reto oral
Gastroenteritis alérgica eosinofílica	Mediada por IgE, por células o por ambos	Dolor abdominal recurrente, irritabilidad, saciedad temprana, vómito intermitente, falla en el crecimiento o pérdida de peso	Historia clínica y prueba cutánea positiva; endoscopia y biopsia; prueba de eliminación y reto oral
Proctocolitis inducida por proteína de alimentos	Mediada por células	Sangre macroscópica u oculta en las heces. Es característica la falla en el crecimiento en los primeros meses de vida	Prueba cutánea negativa; supresión del alimento y eliminación de la mayor parte del sangrado en 72 h; endoscopia y biopsia positivas o negativas; el reto oral induce hemorragia en las primeras 72 h
Enterocolitis inducida por proteína de alimentos	Mediada por células	Vómito y diarrea pertinaces (con o sin sangre), a menudo con deshidratación, distensión abdominal; falla de crecimiento, vómito típicamente retardado 1 a 3 horas después de la comida	Prueba cutánea negativa; supresión del alimento y eliminación de la mayor parte del sangrado en 72 horas; el reto oral conduce a vómito recurrente en las primeras 2 horas; cerca del 15% presenta hipotensión
Enteropatía inducida por proteína de alimentos, enfermedad celíaca (enteropatía sensible al gluten)	Mediada por células	Diarrea o esteatorrea, distensión abdominal y flatulencia, pérdida de peso o falla del crecimiento con o sin náusea y vómito, úlcera bucales	La endoscopia y la biopsia muestran IgA; dieta de eliminación con resolución de los síntomas y prueba de reto oral; anticuerpos IgA celíacos antigliadina y antitransglutaminasa positivos

Sampson HA. Food allergy. J Allergy Clin Immunol 2003;111:S540-7.

Clínico

- Historia clínica
- Examen físico
- Signos y síntomas
- Pruebas cutáneas con alimentos y aeroalergenos
- Registro diario de alimentos consumidos

- Dieta con exclusión de alimentos
- Estudio simple o doble ciego con reto de alimentos.

Biológico

- Medición de IgE total.

- Medición de IgE específica individual o múltiple.

• Otros estudios *in vitro* reservados para centros de investigación tales como: liberación de histamina por basófilos y liberación de histamina por células cebadas intestinales.

Prueba *in vitro* de circulación de complejos inmunes.

Prueba *in vitro* de transformación linfoblástica.

Concentración sérica de triptasa y proteína catiónica eosinofílica.

Inhibición de RAST para detección de reactividad cruzada.

Immunoblotting para detección de reactividad cruzada.

Biopsia de tejido intestinal lesionado, prueba de permeabilidad intestinal o ambos.

En vista de la dificultad del diagnóstico clínico, se recomienda que algunos estudios de laboratorio sean realizados sólo por alergólogos. Es imperativa la investigación clínica, exceptuando la prueba de provocación en pacientes que presentan reacción anafiláctica severa.

Cuadro 8. Presentación clínica, mecanismo fisiopatológico y criterios de diagnóstico de manifestaciones respiratorias de alergia a los alimentos

Trastorno	Mecanismo	Síntomas	Diagnóstico
Rinoconjuntivitis alérgica	Mediada por IgE	Prurito periocular, lagrimeo, eritema conjuntival, congestión nasal, rinorrea, estornudos.	Historia clínica, prueba cutánea, dieta de eliminación y reto.
Asma	Mediada por IgE y por células	Tos, disnea y sibilancia.	Historia clínica, prueba cutánea, dieta de eliminación y reto.
Síndrome de Heiner	Inciso	Neumonía recurrente, infiltrados pulmonares, hemosiderosis, anemia por deficiencia de hierro, falla del crecimiento.	Historia clínica, eosinofilia periférica, precipitinas a la leche (si son causadas por ésta); biopsia pulmonar positiva o negativa, dieta de eliminación.

Cuadro 9. Grado de anafilaxia inducida por alimentos de acuerdo con la intensidad de los síntomas clínicos

Grado	Piel	Digestivo	Respiratorio	Cardiovascular	Neurológico
1	Prurito localizado Rubicundez Urticaria Angioedema	Prurito oral Entumecimiento Edema labial	-	-	-
2	Prurito generalizado Lo anterior	Náusea Vómito Lo anterior	Congestión nasal Estornudos	-	Cambio en el nivel de actividad
3	Lo anterior	Lo anterior más vómito repetitivo	Rinorrea Congestión nasal marcada, prurito y espasmo laríngeo	Taquicardia (>15 latidos por minuto)	Lo anterior más ansiedad
4	Lo anterior	Lo anterior más diarrea	Lo anterior más disfonía, tos traqueal, disfagia, disnea, sibilancias, cianosis	Lo anterior más arritmia e hipotensión	Obnubilación
5	Lo anterior	Lo anterior más pérdida del control de esfínteres	Lo anterior más paro respiratorio	Bradicardia grave, hipotensión, paro cardíaco	Pérdida de la conciencia

Cuadro 10. Diagnóstico diferencial. Alergia a proteínas de leche de vaca vs intolerancia a lactosa en lactantes ^{20*}

	<i>Alergia a proteínas de leche de vaca</i>	<i>Intolerancia a proteínas de leche de vaca</i>	<i>Intolerancia a la lactosa</i>
Prevalencia	Baja	Media	Alta
Alimento ofensor	Proteínas de leche de vaca	Proteínas de leche de vaca	Lactosa
Mecanismo	Inmunológico (tipo I)	Inmunológico (¿?)	Deficiencia de lactasa
Síntomas	Gastrointestinal, respiratorio y cutáneo	Gastrointestinal	Gastrointestinal
Morbilidad	Alta	Alta	Baja
Diagnóstico	RAST, IgE, pruebas cutáneas positivas	RAST, IgE, pruebas cutáneas negativas	pH y sustancias reductoras en heces positivas
Diagnóstico definitivo	Eliminación/reto	Eliminación/reto	Hidrógeno espirado
Tratamiento	Sintomático Eliminar proteínas de leche de vaca	Eliminar proteínas de leche de vaca	Fórmula sin lactosa
Pronóstico	Curación espontánea a mediano o largo plazo	Curación espontánea a mediano o largo plazo	Curación espontánea a corto plazo
Profilaxis	Alimentación al seno materno Fórmulas extensamente hidrolizadas o elementales	Alimentación al seno materno Fórmulas extensamente hidrolizadas o elementales	Ninguna

* Modificado de Bahna

DIAGNÓSTICO CLÍNICO

Historia clínica de alergia alimentaria

La historia clínica depende de la información que proporcionen el paciente o sus padres y sólo tiene valor subjetivo. Es una descripción de síntomas y signos posteriores a la ingestión o suspensión de uno o varios alimentos. Debe interrogarse intencionalmente sobre: 1) el alimento probablemente involucrado y la cantidad ingerida; 2) el tiempo transcurrido entre su ingestión y el inicio de los síntomas; 3) si el alimento sospechoso provoca los mismos síntomas al ingerirlo en otras ocasiones; 4) si son necesarios otros factores como ingestión de alcohol, realizar ejercicio físico, etc. para inducir los síntomas; 5) tiempo transcurrido desde el último episodio.

Análisis de la dieta: Lista cronológica completa de alimentos y bebidas consumidas, registradas en un diario, incluyendo todos los datos de la etiqueta, chicles, dulces, etc.

Hay diversos síntomas bien caracterizados y síntomas complejos (alteraciones en la conducta, lento aprendizaje, artritis, etc.), que han sido relacionados con mecanismos alérgicos inducidos por los alimentos, pero que es difícil aceptar que se deban a ellos. Además, un pequeño grupo de alimentos es responsable del 80 a 90% de los casos verificados, con excepción del síndrome de alergia-oral: huevo, leche, soya, trigo, cacahuate, pescado en niños y cacahuate, nueces, pescado y mariscos en adultos. ¹⁰⁻¹³

Examen físico

Neonatos, lactantes y escolares

Recordar evaluar peso, talla y perímetrocefálico; buscar estigmas alérgicos (líneas de Dennie Morgan, ojeras). Estas características pueden sugerir el principio de enfermedades alérgicas, tales como eccema o urticaria. Se deben examinar las membranas timpánicas y las vías respiratorias (puede revelar sibilancias leves). En caso de dolor abdominal, diarrea, estreñimiento, sangrado intestinal, realizar proctoscopia.

Ejemplos: en caso de lactantes, la otitis media recurrente puede ser secundaria a reflujo de leche a través de la trompa de Eustaquio; puede asociarse a reflujo gastroesofágico.

La dermatitis atópica se debe a la alergia a los alimentos en el 50% de menores de dos años; en el 30% en niños entre dos y cinco años y en el 15% en mayores de cinco años.

Adolescentes y adultos

Deben examinarse todos los órganos, especialmente aquellos frecuentemente involucrados como: piel, aparato gastrointestinal, respiratorio; estado nutricio; buscar alteraciones agudas.

Pruebas de diagnóstico *in vivo*

La prueba de provocación con alimentos doble-ciego-placebo-controlada es actualmente el estándar de oro de las pruebas *in vivo* para el diagnóstico de alergia por alimentos. Para establecer su valor predictivo o diagnóstico todos los exámenes *in vivo* y *in vitro* deben correlacionarse con la prueba de provocación doble ciego.

Pruebas de sensibilidad cutánea

A los pacientes con historia clínica compatible con alergia se les deben realizar pruebas de hipersensibilidad cutánea específica.

El método puede ser de dos tipos:

Intradérmica: Es poco práctico en alergia alimentaria, por el dolor y el riesgo de reacción sistémica; además se presentan resultados falsos positivos por incremento de sensibilidad.

Escarificación o dermopunción: Son las técnicas más apropiadas. Se pueden realizar desde los seis meses de edad, aunque debe tomarse en cuenta la reactividad disminuida de la piel del lactante.

Prueba de escarificación con alimento: Se recomienda cuando la prueba de dermopunción con extractos comerciales es negativa. Consiste en aplicar sobre la piel una gota del alimento fresco y realizar dermopunción en el sitio de aplicación del alimento.

Evaluación de los métodos de pruebas cutáneas

Las pruebas cutáneas son el método más sensible para el diagnóstico clínico de las reacciones alérgicas a los

alimentos y aeroalergenos (mediadas por IgE) por la reactividad cruzada entre ambos alergenos.

En la actualidad, el valor de las pruebas cutáneas tiende a mejorar por las altas concentraciones de los extractos alergénicos utilizados y el aumento de la potencia antigénica de los extractos alimenticios, lo que facilita la evaluación.

Una prueba cutánea sólo se considera positiva cuando se corrobora con una prueba positiva de provocación oral. Una prueba cutánea negativa no descarta una alergia alimentaria; esto puede deberse a disminución de potencia antigénica de los extractos o a que la reactividad del antígeno digerido se inicia en tiempo diferente al antígeno probado.

Análisis de la alimentación o dieta

Alimentación diaria

Todos los alimentos consumidos, así como la reacción clínica e intensidad de la misma en las últimas dos semanas, deben ser registrados por los padres. La dieta debe ser libre.

Dieta de eliminación

Durante dos semanas se aplica la dieta de eliminación, que consiste en evitar el consumo de los alimentos sospechosos. El método debe ser adecuado para evitar desnutrición, especialmente en niños.

Prueba de provocación^{14-16,22}

Prueba de provocación labial simple ciego: Se realiza con alimentos frescos; no se han informado falsas positivas.

Prueba de provocación oral: Se debe realizar en una unidad hospitalaria y repetirse si la prueba resulta negativa.

Prueba de provocación simple ciego: El paciente ignora si el material alimenticio que va ingerir es placebo, alimento sospechoso o un aditivo.

Prueba de provocación de doble ciego: Tanto el médico como el paciente ignoran la naturaleza del material utilizado en la prueba; el alimento o placebo puede estar encapsulado u oculto en otro alimento o vehículo para enmascarar el sabor y dar dosis crecientes cada tres horas. El médico debe estar presente durante todo el reto y el paciente debe ser observado por personal de enfermería hasta seis horas después del reto. Se

debe contar con el personal y equipo adecuados para tratar reacciones sistémicas.

En las pruebas de provocación debe probarse un alimento a la vez. En este tipo de prueba deben evitarse algunos alimentos por el riesgo de inducir anafilaxia, tales como: cacahuate, huevo, pescado y leche. Esta prueba es útil para un gran número de aditivos, como: colorantes, vainilla, vainilla sintética, bálsamo de Perú, níquel y algunos conservadores como sulfitos.

Evaluación: Un reto se considera positivo cuando los síntomas aparecen pocos minutos u horas o bien días después de la ingestión del alimento sospechoso. Una prueba de provocación es útil en el diagnóstico de urticaria crónica o asma relacionada con alimentos. En caso que el reto doble ciego sea negativo, se debe hacer un reto abierto en el consultorio.

Una prueba de reto positiva solamente indica que el paciente es intolerante al alimento pero no explica si es un mecanismo mediado por IgE o no, por reacción inmunológica o no. Una prueba de reto negativa no elimina una reacción adversa al alimento porque las circunstancias de la prueba son diferentes a las de una comida regular.

DIAGNÓSTICO BIOLÓGICO²³⁻²⁵

Pruebas de diagnóstico *in vitro*

Medición *in vitro* de anticuerpos IgE específica al alimento (RAST).

Evaluación de la integridad del epitelio intestinal.

Actualmente existen métodos para detectar los diferentes mecanismos que intervienen en la reacción de alergia alimentaria y especialmente para detectar los anticuerpos específicos de los alimentos sospechosos.

1. Concentraciones de IgE total en suero.

Es común que las concentraciones séricas de IgE total estén aumentadas en la alergia a los alimentos, sobre todo si no expresa un estado atópico, ya que también puede incrementarse en otras afecciones, como virosis y parasitosis.

2. Medición *in vitro* de IgE específica a alimentos.

RAST y un estudio *in vitro* muy similar que incluye una enzima unida a un marcador inmunoabsorbente (ELISA) utilizado para identificar en el suero anticuerpos IgE específicos de alimentos; hay diferentes técnicas basadas en este proceso.

Biopsia de la parte proximal del intestino delgado. Revela daño en la mucosa, desde pequeños infiltrados en la lámina propia hasta atrofia de las vellosidades, como sucede en la enfermedad celiaca, en la que se pueden detectar células plasmáticas con IgE en su membrana. Una dieta libre de alergenos alimentarios puede mejorar las alteraciones de la mucosa, sobre todo si son los alimentos específicos.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Von Berg A, Koletzko S, Grubl A, Filipak-Pitroff B, Wichmann E, Baure CP, et al. The effect of hydrolyzed cow's milk formula for allergy. Prevention in the first year of life: The German Infant Nutritional Intervention Study, a randomized double-blind trial. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:533-40.
2. Del Rio-Navarro BE, Blandón-Vigil MV, Escalante-Domínguez AJ, Baeza-Bacab MA, Sienra-Monge JJL. Importancia de la intervención temprana sobre los factores de riesgo para desarrollar enfermedades alérgicas en el niño. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2002;59:379-88.
3. James JM. Respiratory manifestations of food allergy. *Pediatrics* 2003;111:1625-30.
4. Burks W. Skin manifestations of food allergy. *Pediatrics* 2003;111:1617-24.
5. Sicherer SH. Clinical aspects of gastrointestinal food allergy in childhood. *Pediatrics* 2003;111:1609-16.
6. Coello-Ramírez P, Larrosa-Haro A. Gastrointestinal occult hemorrhage and gastroduodenitis in cow's milk protein intolerance. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1984;3:215-18.
7. Sampson HA. Anaphylaxis and emergency treatment. *Pediatrics* 2003;111:1601-08.
8. Bousquet J, Michel FB. Test cutanées d'allergie immédiate. En: Charpin J, Vervloet D. Ed. Allergologie. Troisième édition. Paris. Flammarion, 1992;pp386-95.
9. Ortolani C. Comparison of results of skin prick test (with fresh foods, and commercial food extracts) and RAST in 100 patients with oral allergy syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 1989;83:683-90.
10. Spergel JM. Food allergy: Mechanisms, diagnosis and management in children. *Ped Clin North Am* 2002;49.
11. Comité de Reacciones Adversas a Alimentos. Metodología diagnóstica en la alergia a alimentos. *Alergol Inmunol Clin* 1999;14:50-62.
12. Brastoff J, Challacombe S. Antigen handling and immune response. En: Food Allergy and Intolerance. Ed. Saunders 2002; pp219-59.
13. Oldaeus G, Anjou K, Björksten B, Moran JR, Kjellman NIM. Extensively and partially hydrolyzed infant formulas for allergy prophylaxis. *Arch Dis Child* 1997;77:4-10.
14. Moisan V, Bremont F. Intérêt du RAST FX5 au cours de l'eczéma atopique et des allergies alimentaires de l'enfant. *Rev Fr Allergol* 1980;30:233-6.
15. Sampson HA, Zeiger RS. Diagnostic Tests for Food Allergy (skin, RAST, oral challenge). Workshop Annual Meeting of the AAAI, 2004.

16. Bacharier L. Are the results of oral food challenges predictable? Ann Allergy Asthma Immunol 2004;92:195-7.
17. Sampson HA. Food allergy. Part 2: Diagnosis and management. J Allergy Clin Immunol 1999;103: 981-9.
18. Sampson HA. Adverse reactions to food. In: Middleton's Allergy. Principles & Practice. 6th ed. St. Louis. Mosby, 2003;pp1619-43.
19. Covten BJ, Burks W. Food Allergy. Curr Opinion Allergy Clin Immunol 2001;3:225-71.
20. Bahna SL. Is it milk allergy or lactose intolerance? Immunology and Allergy Clin North Am 1996;16.
21. Bock SA. Oral challenge procedures. In: Metcalfe D, Sampson HA, Simons RA. Ed. Food Allergy, Adverse Reactions to Food and Food Additives. Oxford. Blackwell Scientific Publications, 1991;pp81-98.
22. Moneret-Vautrin DA, Halpern GM. Food specific IgE antibodies: a comparison study of ALASTAT and Pharmacia RAST Phadebas CAP-System in 49 patients with food allergies. Ann Allergy 1993;2:107-14.
23. Molkhou P, Metayer C. Specific IgE responses to common food in atopic children. Three years follow-up under treatment. Allergol et Immunologie 1987;20:3-6.
24. Bousquet J. Comparison between RAST and Pharmacia CAP system a new automated specific IgE assay. J Allergy Clin Immunol 1990;85:1039-43.
25. Moneret-Vaurin DA. Détermination des IgE spécifiques aux allergènes alimentaires par le MAST-Cla. Correlations avec les test cutanés. Rev Fr Allergol 1990;30:225-31.

APÉNDICES

- Alas TAT Microplate®: un marcador en fase de fluido.
- MAST-CLA®: en fase sólida.
- Inmuno CAP®: marcador en fase sólida aunado a material radioactivo en su fase final (InmunoCAP

RIA®) o uno fluorescente (InmunoCAP FEIA®), pero actualmente hay uno automatizado (Auto CAP Prueba Sistémica®).

- En neonatos y lactantes, los métodos fx5 RASTCAP System® (recientemente llamado Trophatop 1®) pueden demostrar los alergenos más comunes (huevo, leche de vaca, cacahuate, soya, trigo, pescado); que representan el 80% de las alergias alimentarias.

- La seguridad de estos métodos depende de la sensibilidad, especificidad y reproducibilidad.

Evaluación de los métodos *in vitro* de IgE específica de alimentos:

Se sugiere que el CAP-RAST provee cuantificación de IgE específica ligeramente mayor a un RAST estándar; los valores se expresan de clase 2, reacción leve, hasta clase 6, como mayor sensibilidad.

MAST CLA determina anticuerpos específicos para 30 diferentes alimentos. Es difícil evaluar este método porque hay un gran número de reacciones cruzadas entre pólenes, frutas y vegetales.

Una prueba IgE específica a alimentos positiva en el suero no es una prueba diagnóstica definitiva y debe tomarse con reserva considerando:

- La sensibilización a un alergeno alimentario no debe ser investigada sin una reacción clínica.
- Reactividad cruzada a otro alergeno alimentario.
- En este caso una reacción inmunológica puede no tener significado clínico.

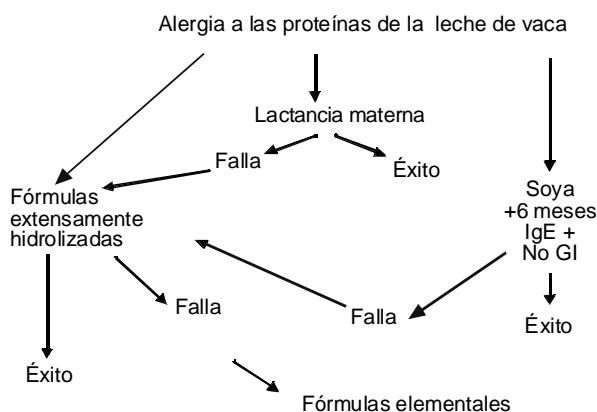


Figura 8. Diagrama de flujo para el manejo de alergia alimentaria.

- Finalmente, las concentraciones elevadas de IgE específica al alimento pueden estar presentes por largo tiempo sin que haya síntomas clínicos.

Otros métodos *in vitro*

Medición de IgG específica o IgG4:

Medición de la liberación de histamina por desgranulación de basófilos.

Medición de triptasa, histamina y proteína catiónica eosinofílica (PCE).

Cuantificación de histamina sérica o plasmática.

En la enfermedad celiaca de niños menores de dos años, se indican anticuerpos IgA antigliadina; cuando son mayores se sugiere el uso de anticuerpos IgA antigliadina, IgA antiendomiosiona y posiblemente IgA antiyeyunal.

Inhibición de RAST e Immunoblotting.

Anticuerpos monoclonales.

Evaluación de la integridad del epitelio intestinal

Hay muchos lactantes y escolares con intolerancia a la leche de soya o vaca y mala absorción intestinal a otros alimentos que se traduce en retardo del crecimiento y desnutrición.

Estas alteraciones se comprueban con:

- Biopsia de la parte proximal del intestino delgado.
- Pruebas de permeabilidad intestinal.

TRATAMIENTO

El tratamiento de la alergia alimentaria incluye la eliminación del alergeno específico, el manejo farmacológico y las medidas preventivas.

La eliminación de la proteína causante es el único tratamiento bien probado. Es necesario proporcionar información suficiente a familiares para la correcta eliminación del alergeno y para seleccionar fuentes alternas de nutrientes, que aseguren el adecuado crecimiento y desarrollo.

Esta información debe incluir aspectos que aseguren la eliminación total del alimento responsable, tales como leer la etiqueta de ingredientes de los diferentes productos alimenticios; tener en cuenta la posibilidad de reacciones cruzadas, de contaminación de alimentos, la correcta selección de alimentos sustitutos y el

reconocimiento de síntomas de reacción alérgica, así como el manejo inicial de reacciones anafilácticas.

La alergia alimentaria más frecuente en la edad pediátrica es a las proteínas de la leche de vaca. Esto se debe a que es el alergeno con el que más tempranamente se enfrentan los individuos susceptibles no alimentados con leche materna. La alimentación al seno materno, con las precauciones que se mencionarán, es la primera elección en la alimentación del paciente con alergia a las proteínas de la leche. Cuando no es posible la lactancia materna, debe seleccionarse una fórmula hipoalergénica a base de hidrolizados de proteínas de la leche de vaca. Se han desarrollado diferentes modos de probar la hipoalergenicidad de las fórmulas a través de modelos animales, pruebas *in vivo* e *in vitro*, análisis químicos y pruebas clínicas en pacientes. De acuerdo con estos principios, actualmente se acepta la siguiente clasificación:

DEFINICIONES

Leche

Producto íntegro de secreción de las glándulas mamarias de los mamíferos, incluyendo al ser humano.

Fórmula de inicio

Producto elaborado industrialmente con base en la leche de vaca y modificado para semejar los componentes y proporciones de la leche humana.

Fórmula de seguimiento

Producto elaborado industrialmente con leche de vaca y dirigido a los lactantes a partir del sexto mes de vida.

Fórmula deslactosada

Formula láctea sin lactosa, adicionada con otros sustitutos como maltodextrinas, sacarosa o polímeros de glucosa.

Fórmula de soya

Fórmula industrializada con proteína aislada de soya, grasas vegetales y maltodextrinas, sacarosa o polímeros de glucosa.

Fórmula de pollo

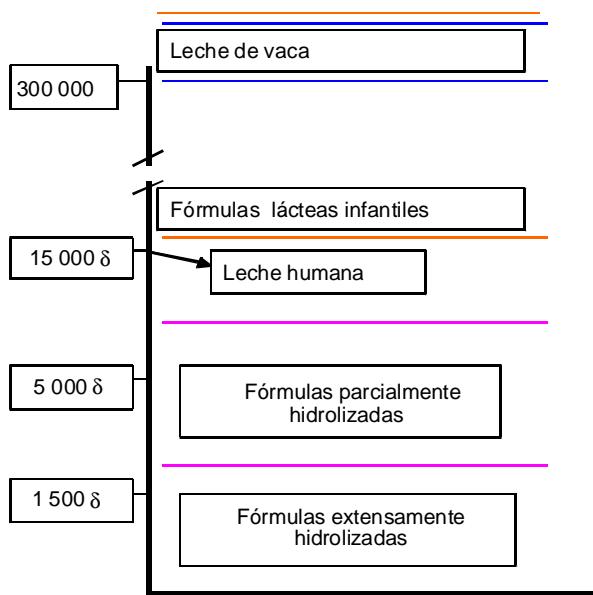
Fórmula artesanal compuesta por carne de pollo, aceite vegetal y glucosa, miel o sacarosa.

Cuadro 11. Nombres comerciales clasificados por grupos de fórmulas y tamaño de los péptidos**Productos comercialmente disponibles***Extensamente hidrolizadas*

	Tamaño de los péptidos	% de hidrólisis	Tamaño de los péptidos	% de hidrólisis
Neocate	< 1000 daltons	98	1000 a 2000	2
Pregestimil	< 1000 daltons	95	1000 a 1600	4
Nutramigen	< 1000 daltons	95	1000 a 1600	4

Parcialmente hidrolizadas

	Tamaño de los péptidos	% de hidrólisis
NAN HA	< 1500 daltons	78 a 85
Enfamil HA	1500 a 3500	11.5 a 18
Omneo	3500 a 6000 > 6000	1.50 2

**Fórmula hipoalergénica**

Fórmula tolerada por el 85 a 95% de los individuos con alergia alimentaria.

Fórmula hidrolizada

Es la procesada mediante hidrólisis enzimática, tratamiento térmico y ultrafiltración.

Fórmulas extensamente hidrolizadas

Fórmulas con 85 a 95% de péptidos con peso molecular inferior a 1500 daltons.

Fórmula parcialmente hidrolizada

Toda fórmula hidrolizada que contiene aproximadamente el 20% de proteínas de alto peso molecular.

Fórmula a base de aminoácidos

Toda fórmula compuesta por aminoácidos en su totalidad.

Las fórmulas de soya, de pollo y las parcialmente hidrolizadas se han utilizado extensamente en nuestro país. Su utilidad en alergia alimentaria no se ha descrito formalmente y, por lo tanto, no se puede determinar. Los informes internacionales no incluyen estas fórmulas en la clasificación de hipoalergénicas de acuerdo con la definición propuesta por la ESPACI y la ESPGHAN. Sin embargo, debido a que estas fórmulas tienen mayor accesibilidad, menor costo y mejor sabor que las hipoalergénicas, se ha generalizado su uso.

NIVELES DE PREVENCIÓN EN ALERGIAS ALIMENTARIAS¹

- La prevención primaria bloquea la sensibilización inmunológica a los alimentos, mediada particularmente por IgE.

- La prevención secundaria suprime la expresión de la enfermedad después de la sensibilización.

- La prevención terciaria evita los síntomas después de la expresión de la enfermedad.

A continuación relatamos la revisión de la evidencia científica internacional clasificada en los tres niveles de prevención de las alergias a los alimentos. Se insiste en la ausencia de publicaciones con la experiencia mexicana, porque consideramos necesario inducir a los investigadores nacionales a realizar trabajos en nuestra población.

PREVENCIÓN PRIMARIA

La prevención primaria en la alergia alimentaria incluye las siguientes indicaciones:

Se dirige a pacientes con antecedentes familiares de primera línea con atopía.¹

No hay evidencia suficiente para recomendar dieta de eliminación de alergenos a la madre durante el embarazo.^{1,3}

La lactancia materna debe ser exclusiva durante los primeros seis meses de vida del lactante, y debe tratar de continuarse hasta el año de edad.

En pacientes con riesgo elevado de alergia se recomienda eliminar los alimentos potencialmente alergénicos en las madres lactantes.⁴

La introducción de alimentos complementarios debe iniciarse después de los seis meses de edad.^{1,2}

Los alimentos de alto grado de alergenidad como los lácteos, huevo, pescado y mariscos no deben introducirse en la dieta antes de los 12 meses de edad.^{5,6}

En lactantes que no reciben leche humana se recomienda el uso de fórmulas extensamente hidrolizadas. En casos de no aceptación o de falta de disponibilidad de estas fórmulas, las parcialmente hidrolizadas pueden ser una alternativa.¹

Los probióticos, en especial los lactobacilos GG, han sido eficaces en la prevención de manifestaciones alérgicas por alimentos en niños y adultos. Sin embargo, no hay evidencia suficiente para concluir la utilidad de otros probióticos.¹⁵

PREVENCIÓN SECUNDARIA

El ketotifeno y la cetirizina han demostrado en estudios limitados, que reducen la frecuencia de asma en pacientes con alergias alimentarias.⁷

PREVENCIÓN TERCIARIA

El tratamiento dietético de los pacientes con alergia alimentaria es la exclusión de la proteína responsable.⁵

En lactantes alimentados exclusivamente con leche humana se deben eliminar las proteínas potencialmente alergénicas de la dieta de la madre.^{1,2,8}

En niños con alergia a la leche de vaca, que no reciben leche humana, se recomiendan fórmulas extensamente hidrolizadas.^{5,9}

En pacientes con reacción alérgica a fórmulas extensamente hidrolizadas se recomienda el uso de fórmulas a base de aminoácidos.^{1,3,9,10}

La fórmula de soya puede ser empleada en niños con alergia a la proteína de la leche de vaca mediada por IgE, en mayores de seis meses de edad y en ausencia de manifestaciones gastrointestinales.^{5,11-13}

Las fórmulas parcialmente hidrolizadas no deben utilizarse como prevención terciaria en niños con alergia a la proteína de leche de vaca, ya que producen reacciones alérgicas en aproximadamente el 50% de los casos.^{1,10}

La literatura internacional menciona como alternativa de manejo de la alergia a las proteínas de leche de vaca, la leche de yegua y las fórmulas de pollo y cordero, sin que haya evidencia científica concluyente.¹²

No deben utilizarse leches de cabra y oveja como alternativas en el manejo de la alergia alimentaria.

La introducción de alimentos sólidos debe llevarse a cabo a partir del sexto mes, de manera gradual, uno a la vez, con diferencia no menor de cinco días.²

Los alimentos lácteos, cítricos, el huevo, el pescado y los mariscos no deben introducirse antes del año de edad.²

El orden de introducción de los alimentos sólidos difiere discretamente de los criterios del lactante sano.^{2,5,6}

En los casos graves, como anafilaxia, se recomienda esperar a los dos años de edad para efectuar la prueba de tolerancia.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

No existe ningún medicamento que prevenga o cure las alergias alimentarias.

Los antihistamínicos H1 y H2, antileucotrienos, ketotifeno, esteroides y bloqueadores de la bomba de protones pueden utilizarse para aliviar los síntomas por alergias alimentarias.⁶

ESQUEMA DE ABLACTACIÓN PARA NIÑOS CON HISTORIA POSITIVA DE ALERGIA ALIMENTARIA⁵

- Alimentación al seno materno con o sin fórmula a base de hidrolizados.

- Al sexto mes, cereal de arroz y otros granos, como el garbanzo.
- Al séptimo mes, vegetales amarillos: papa, zanahoria, camote, calabaza, yuca.
- Del octavo al décimo mes, frutas: manzana, pera, plátano, durazno. Vegetales verdes: espinaca, brócoli, chícharos.
- Del décimo al onceavo mes, granos: avena, maíz, trigo y cebada.
- Al doceavo mes, carnes: pollo, pavo, cerdo, cordero y res.
- Después del año de edad introducir leche de vaca y soya.
- Después de los dos años de edad, introducir huevo.
- Después del tercero al cuarto año de edad, pescado, mariscos, cacahuate y nueces.

RECOMENDACIONES PARA LA REINTRODUCCIÓN DE LECHE Y DERIVADOS

- La alergia a las proteínas de la leche, soya y huevo disminuye con la madurez del sistema inmunológico, al contrario de otras alergias como a las frutas secas y mariscos que tienden a ser permanentes.
- En alergia a proteínas de leche de vaca se recomienda retar al paciente con leche o derivados después de un año de dieta de exclusión. Sin embargo, se han descrito casos, sobre todo los no mediados por IgE, que responden después de seis a ocho meses.¹⁴

RECOMENDACIONES PARA DIETAS DE ELIMINACIÓN

Deben usarse con precaución en alergia a alimentos múltiples.

El alergeno causal debe ser identificado con exactitud para no restringir innecesariamente alimentos de la dieta.

Los síntomas atribuidos al alimento alergénico desaparecen al suspender el alimento y reaparecen cuando se reintroduce el alimento.

Ante la sospecha de alergias múltiples se debe prescribir una dieta oligoantigénica.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Zeiger RS. Food allergen avoidance in the prevention of food allergy in infants and children. *Pediatrics* 2003;111:1662-71.
2. Mofidi S. Nutritional management of pediatric food hypersensitivity. *Pediatrics* 2003;111:1645-53.
3. Host A, Koletzko B, Dreborg S. Dietary products used in infants for treatment and prevention of food allergy. *Arch Dis Child* 1999;81:80-4.
4. Kramer MS, Kakuma R. Optimal duration of exclusive breastfeeding (Cochrane Review). *Cochrane Database Syst Rev* CD003517, 2002.
5. American Academy of Pediatrics. Committee on Nutrition. Hypoallergenic infant formulas. *Pediatrics* 2000;106:346-49.
6. Mofidi S, Sampson HA. Management of food allergy. En: Leung D, Sampson HA, Geha RS, Szeffler SJ. Eds. *Pediatric Allergy*. St Louis MO Mosby, 2003;pp546-59.
7. Zeiger RS. Secondary prevention allergic disease in adjunct to primary prevention. *Pediatr Allerg Immunol* 1995;6:127-38.
8. Sicherer SH, Munoz-Furlong A, Murphy R, et al. Symposium: Pediatric Food Allergy. *Pediatrics* 2003;111:1591-94.
9. Giampietro P, Kjellman N, Oldeaus G. Hypoallergenicity of an extensively hydrolyzed whey formula. *Ped Allergy Immunol* 2001;12:83-6.
10. Seidman E, Sanford S. Therapeutic modalities for cow's milk allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003;90:s104-s111.
11. Bellioni-Businco B, Paganelli R, Lucenti P, et al. Allergenicity of goat's milk in children with cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:1191-4.
12. Muraro MA, Giampietro PG, Galli E. Soy formulas and nonbovine milk. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002;89(suppl 1):97-101.
13. Zeiger RF, Sampson HA, Bock SA. Soy allergy in infants and children with IgE mediated cow milk allergy. *J Pediatr* 1999;134:614-22.
14. Smith LJ, Munoz-Furlong A. The management of food allergy. In: Metcalf DD, Sampson HA, Simon RA, editors. *Food Allergy: Adverse reactions to foods and Food Additives*, 2nd ed, Boston MA Blackwell Scientific Publishers 1997;p431.
15. Vanderhoof J, Young R. Role of probiotics in the management of patients with food allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003;90:S99-S103.