

## Revista Médica del IMSS

Volumen **42**  
Volume

Número **6**  
Number

Noviembre-Diciembre **2004**  
Noviembre-Diciembre

*Artículo:*

### Alergia intestinal en pediatría

Derechos reservados, Copyright © 2004:  
Instituto Mexicano del Seguro Social

**Otras secciones de  
este sitio:**

-  [Índice de este número](#)
-  [Más revistas](#)
-  [Búsqueda](#)

***Others sections in  
this web site:***

-  [Contents of this number](#)
-  [More journals](#)
-  [Search](#)

# Alergia intestinal en pediatría

José Armando  
Madrazo de la Garza,<sup>1</sup>  
Emma Beatriz  
Exiga González<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Jefe de  
Gastroenterología  
<sup>2</sup>Residente de  
Gastroenterología

Hospital de Pediatría,  
Centro Médico  
Nacional  
Siglo XXI,  
Instituto Mexicano  
del Seguro Social

Comunicación con:  
José Armando  
Madrazo de la Garza.  
Tel.: 5627 6900,  
extensiones  
22366 y 22365.  
Dirección electrónica:  
amadrazo@avantel.net

## RESUMEN

La alergia alimentaria es un problema de alta prevalencia en la población infantil. La epidemiología no se conoce con precisión debido a que los estudios no discriminan entre alergia, intolerancia o cualquier reacción adversa a algún alimento. Los mecanismos fisiopatogénicos se explican mediante las reacciones de hipersensibilidad. La IgE es responsable de la respuesta alérgica inmediata, se involucra sólo en una subpoblación de pacientes, el resto se debe a otros mecanismos de hipersensibilidad. El cuadro clínico está relacionado con el segmento del tubo digestivo involucrado. La esofagitis eosinofílica, la enteritis alérgica y la colitis alérgica son los ejemplos más representativos. El diagnóstico es clínico y apoyado por pruebas de laboratorio, incluyendo las pruebas de reto controladas con placebo. El tratamiento es la dieta de exclusión del alérgeno. A la fecha no hay medicamentos que conviertan al paciente alérgico en individuo tolerante.

## SUMMARY

Food allergy is a frequent health problem among the pediatric population. Despite many studies, the epidemiology is not accurate due to lack of discrimination between a true allergy and an adverse reaction to food. IgE is not responsible for all food allergies as there are other hypersensitivity mechanisms involved. The clinical presentation depends on the digestive tract segment involved. Eosinophilic esophagitis, allergic enteritis and allergic proctocolitis are good examples of this pathology. Diagnosis is made clinically, supported by laboratory tests and tolerance trials. The most helpful treatment is the exclusion diet. At present there is no medication that will allow an allergic patient to be tolerant to an allergen.

## Generalidades

El tracto gastrointestinal constituye no solamente el órgano primario de la digestión sino también es el sitio del cuerpo humano con mayor exposición (400 m<sup>2</sup>) a antígenos ambientales. A este nivel existen varios mecanismos protectores contra toxinas, antígenos y microorganismos. Estos mecanismos constituyen la barrera mucosa, estructura compleja compuesta de componentes no celulares y celulares;<sup>1</sup> los primeros están constituidos por los ácidos gástricos, las enzimas digestivas, la secreción de las células crípticas, la producción de moco y la peristalsis.

La barrera inmunológica está integrada por el tejido linfoide asociado a mucosa gastrointestinal, el cual se compone de:

1. Folículos linfoides distribuidos a lo largo de la mucosa gastrointestinal, incluso las placas de Peyer y el apéndice.
2. Linfocitos intraepiteliales.
3. Células epiteliales intestinales.
4. Células M.
5. Linfocitos y células plasmáticas.

6. Células cebadas localizadas a lo largo de la lámina propia.
7. Nódulos linfáticos mesentéricos.

Al contacto del alérgeno con la mucosa digestiva se producen los siguientes efectos:

- Tolerancia sistémica para inmunidad humoral y celular.
- Respuesta inmune local en la mucosa con la producción de IgA.
- Activación sistémica que puede afectar ambos brazos del sistema inmune.

Las principales funciones del sistema inmune intestinal son:

1. *Exclusión inmune con participación de inmunoglobulinas A, M, E, el peristaltismo y la mucina:* esta última es una glucoproteína localizada en la superficie del epitelio desde la cavidad nasal hasta el recto,<sup>2</sup> que permite atrapar con ella las bacterias, virus o partículas antigénicas y posteriormente expulsarlas con el peristaltismo.

## Palabras clave

- ✓ alergia alimentaria
- ✓ alérgeno
- ✓ esofagitis eosinofílica
- ✓ síndrome enterocolítico
- ✓ proctocolitis alérgica

## Key words

- ✓ food allergy
- ✓ allergen
- ✓ eosinophilic esophagitis
- ✓ enterocolitis syndrome
- ✓ allergic proctocolitis

2. *Eliminación inmunológica*: proceso mediante el cual los antígenos nocivos son eliminados por anticuerpos específicos y defensa innata.
3. *Registro inmune o tolerancia oral*: mantiene la homeostasis entre procesos nocivos y no nocivos locales y sistémicos.

Genera tolerancia 2 % de las macromoléculas que se absorben en forma intacta, entendida la tolerancia como la falta de respuesta inmunológica a un antígeno específico, en este caso las proteínas de los alimentos.

Los linfocitos T CD8<sup>+</sup> (supresores) participan en el desarrollo de la tolerancia. Existe mayor incidencia de alergia alimentaria en la población pediátrica, probablemente debido a la inmadurez del aparato gastrointestinal, con una baja producción de IgA combinada con la disminución de CD8<sup>+</sup> o macrófagos supresores, en individuos genéticamente predispuestos a las alergias.

Para producir sensibilización con determinado alérgeno, éste debe estar en contacto con los linfocitos presentes en la lámina propia, nódulos linfáticos, placas de Peyer, hígado o linfocitos circulantes. Los pacientes con predisposición genética producen IgE específica al alimento, con la consecuente sintomatología de alergia alimentaria en las exposiciones subsecuentes.

## Definición

Alergia, intolerancia e hipersensibilidad son términos frecuentemente intercambiados; sin embargo, con la finalidad de estandarizar la nomenclatura, la Academia Americana de Alergia e Inmunología y el Instituto Nacional de Enfermedades Alérgicas e Infecciosas propusieron las siguientes definiciones:<sup>3</sup>

- *Reacción adversa al alimento*: cualquier intolerancia a los alimentos que puede resultar de sus componentes como toxinas o agentes farmacológicos, o de factores inherentes al hospedero (desórdenes metabólicos).
- *Hipersensibilidad al alimento (alergia)*: es un grupo de síntomas que ocurren de manera local en el aparato gastrointestinal o en órganos distantes, a causa de una reacción inmunológica por ingestión de alimentos o aditivos.

## Prevalencia

La verdadera prevalencia de la alergia intestinal es desconocida. Se ha documentado que las reacciones adversas a los alimentos son más comunes en lactantes y preescolares. Bock estudió en forma prospectiva una población de 480 niños de hasta tres años de edad: 133 presentaron reacciones adversas a los alimentos y 38 (8 %) de ellos tuvieron síntomas confirmados por cambios en su alimentación.<sup>4</sup> La reacción alérgica a las proteínas de la leche de vaca fue la más frecuente en este grupo de edad. En Suecia,<sup>5</sup> en un estudio se realizaron cambios en la alimentación, con evaluación prospectiva en Dinamarca<sup>6</sup> y Holanda:<sup>7</sup> se documentó alergia a las proteínas de la leche en 1.9, 2.2 y 2.8 % de la población analizada, respectivamente.

En otro estudio realizado en una población del Reino Unido, se evaluó la intolerancia a ocho alimentos, realizándose retos ciegos en un subgrupo de adultos. Se identificó una frecuencia de 1.4 %, en contraste con la alta frecuencia percibida por los adultos.<sup>8</sup>

Las reacciones adversas a los alimentos son más frecuentes en lactantes y niños. En un estudio doble ciego, placebo controlado, Burks y colaboradores evaluaron 165 niños con edad media de cuatro años.<sup>9</sup> Encontraron siete alimentos que provocaron reacciones adversas en 89 % de los niños: leche, huevo, cacahuete, soya, trigo, pescado y nuez. Durante los cambios en la alimentación, 27 % respondió con sintomatología gastrointestinal y 7 % del grupo presentó un síntoma aislado.

## Mecanismos patogénicos y clasificación

La clasificación de Gell y Coombs comprende los mecanismos patogénicos de la hipersensibilidad a los alimentos.<sup>10</sup> Algunos padecimientos involucran más de un mecanismo.

### Reacciones mediadas por IgE

- *Tipo I*: hipersensibilidad inmediata mediada por IgE con producción de anticuerpos específicos que tienen alta afinidad por los re-

ceptores de los mastocitos y basófilos y baja afinidad por los receptores de macrófagos, monocitos, linfocitos, plaquetas y eosinófilos. Cuando un antígeno alimentario se une a la IgE causa liberación de mediadores, produciendo sintomatología en forma inmediata o durante las dos horas siguientes a la ingesta.

La sensibilidad depende básicamente de los factores genéticos, naturaleza del antígeno, dosis, frecuencia de exposición, edad del contacto, estado inmunológico, manipulación dietética de la madre y la subsecuente transmisión o eliminación de los antígenos potenciales vía lactancia materna.

### Reacciones no mediadas por IgE

- *Tipo II:* reacción de citotoxicidad dependiente de complejos antígeno-anticuerpo. Ocurre cuando el complejo antígeno-anticuerpo se adhiere a una célula e induce la activación del complemento y ocasiona daño en la membrana celular, así como lesión tisular generada por varios mediadores inflamatorios. Algunos reportes describen trombocitopenia secundaria a la ingestión de leche.<sup>11</sup>
- *Tipo III:* reacción de hipersensibilidad mediada por complejos antígeno-anticuerpo. La formación de complejos constituidos por IgG, IgA o IgM con  $\beta$ -lactoglobulina, desde una a tres horas posteriores a la ingesta de leche en niños y adultos.<sup>12</sup> Estos hallazgos también se han encontrado en pacientes con enfermedad celíaca que ingieren gluten.<sup>13</sup>
- *Tipo IV:* hipersensibilidad celular, en ella la activación de linfocitos por antígenos específicos induce mensajes a órganos específicos. Los síntomas ocurren horas o días después de la ingestión.

La mayoría de las reacciones alérgicas a los alimentos son tipos I, IV o ambas.

### Factores predisponentes

Se han considerado algunos factores predisponentes para el desarrollo de la alergia alimentaria: antecedentes atípicos, inmunodeficiencia prolongada de IgA-IgG, alteración en la función opsonica y de los linfocitos T CD8<sup>+</sup>, niveles de IgE en cordón umbilical en el momento del nacimiento, eosinofilia en sangre periférica, proteína catiónica de los eosinófilos, IgE específica a proteínas, inicio de la ablactación antes del cuarto mes de vida, e introducción de alimentos potencialmente alergénicos en etapas no acordes durante la lactancia.

### Reacciones de hipersensibilidad a los alimentos

- En el tipo I:  
*Cutáneas:* urticaria/angioedema, dermatitis atópica.  
*Respiratorias:* rinoconjuntivitis, asma.  
*Gastrointestinales:* anafilaxia gastrointestinal, cólico infantil, gastroenteritis alérgica eosinofílica, síndrome de enterocolitis inducida por los alimentos.
- En el tipo II:  
*Trombocitopenia:* inducida por leche.
- En el tipo III:  
*Gastrointestinales:* síndrome de enterocolitis inducida por alimento, colitis inducida por alimento, síndrome de malabsorción inducida por alimentos, enfermedad celíaca.  
*Otras:* dermatitis herpetiforme, hemosiderosis pulmonar inducida por alimentos, sangrado de tubo digestivo bajo inducido por leche de vaca, artritis.
- En el tipo IV:  
*Gastrointestinales:* enfermedad celíaca, enterocolitis inducida por alimentos, colitis inducida por alimentos, síndrome de malabsorción inducida por alimentos,  
*Otras:* dermatitis herpetiforme, hemosiderosis pulmonar inducida por alimentos.

### Manifestaciones clínicas de la hipersensibilidad a los alimentos

#### Mediadas por IgE

*Síndrome de alergia oral:* comprende síndromes muy variados de angioedema de labios, lengua y paladar, glositis, gingivitis, queilitis y faringitis. Es más frecuente en niños mayores que en lactantes. Es una forma de alergia por contacto confinada casi siempre a la orofaringe y comúnmente asociada con la ingesta de vegeta-

les y frutas,<sup>14</sup> sustancias químicas, medicamentos, etcétera. La mayoría de las veces es seguida de una rápida resolución de los síntomas. En reacciones intensas hay tumefacción importante de la mucosa bucofaringea con riesgo de muerte por sofocación. Las formas graves también pueden adoptar el aspecto de estomatitis úlceromembranosa. En las formas habituales, la estomatitis aftosa puede manifestarse con aftas aisladas; y en las graves, con faringoestomatitis vesiculosa.

Los pacientes con síndrome de alergia oral presentan síntomas aislados en orofaringe (79 % de los casos), en otros órganos y sistemas como el gastrointestinal (5 %), en piel (9.5 %), o bien, rinoconjuntivitis (6.3 %) o asma (3.2 %).<sup>15</sup> El diagnóstico se basa en la historia sugestiva y pruebas cutáneas positivas para frutas y verduras.

### *Anafilaxia gastrointestinal*

Es una forma de hipersensibilidad gastrointestinal que también se acompaña de manifestaciones alérgicas en otros órganos.<sup>16</sup> Los síntomas se desarrollan desde los primeros minutos hasta dos horas después de consumir el alérgeno responsable. El cuadro clínico consiste en náusea, dolor abdominal, vómito o diarrea. El diagnóstico se establece por la historia clínica, pruebas cutáneas y resolución de los síntomas a las dos semanas de eliminado el alérgeno.

### *Gastroenteropatía alérgica eosinofílica*

La gastroenteropatía eosinofílica está caracterizada por infiltración de eosinófilos en la pared intestinal o gástrica, así como por eosinofilia periférica (50 %) y ausencia de vasculitis.<sup>17</sup> El infiltrado puede involucrar mucosa, músculo y serosa, ocasionando rigidez de la pared intestinal. Los pacientes presentan náusea posprandial, dolor abdominal, vómito, diarrea, enteropatía perdedora de proteínas, esteatorrea, bajo peso (adultos) y trastornos en el crecimiento (niños). De acuerdo con el grado de infiltración también se presenta distensión abdominal, obstrucción y ascitis eosinofílica.<sup>17</sup> Generalmente los pacientes muestran elevación de la IgE en el líquido

duodenal, incremento en la IgE sérica, pruebas cutáneas positivas para alérgenos inhalados y de alimentos, eosinofilia periférica, anemia por deficiencia de hierro, hipoalbuminemia, cristales de Charcot-Leyden en evacuaciones y alteración de la prueba de D-xilosa. El diagnóstico se realiza por biopsia del sitio afectado, con la demostración de infiltrado eosinofílico característico. La afección puede ser en parches, por lo se recomienda tomar ocho muestras de diferentes sitios de la mucosa intestinal.

La gastroenteritis eosinofílica fue reportada por Talley y colaboradores<sup>18</sup> en una serie de 23 pacientes con afección a la mucosa. En ninguno de ellos se encontró infiltración de la muscular o serosa. Justinish y colaboradores<sup>19</sup> reportaron resolución de la gastroenteritis eosinofílica en un adolescente que previamente requirió terapia esteroidea continua y tratamiento con fórmula elemental. El tratamiento con esteroides ha demostrado los mejores resultados, aunque también se ha informado éxito con dosis altas inhaladas.<sup>20</sup>

También se ha probado terapia antiinflamatoria como el cromoglicato de sodio<sup>21,22</sup> y los antagonistas antileucotrienos (Montelukast), pero requieren estudios adicionales.<sup>23</sup>

### *Reflujo gastroesofágico asociado a las proteínas de la leche de vaca*

La alergia a las proteínas de la leche de vaca (APLV) y el reflujo gastroesofágico son las patologías gastroenterológicas más frecuentes en el primer año de vida; comparten características comunes (síntomas clínicos, historia natural y epidemiología), por lo que es frecuente que se confundan, sobre todo cuando el órgano afectado en la respuesta alérgica es el estómago o el duodeno. Observaciones recientes sugieren que el reflujo gastroesofágico puede ser secundario a APLV.<sup>24,25</sup> Sin embargo, la magnitud del problema aún no está claramente definida, ya que se ha estimado que entre 16 a 42 % de los lactantes presentan reflujo gastroesofágico atribuido a APLV.

La mayoría de los pacientes afectados con alergia a las proteínas de la leche en el primer año de la vida pertenece al grupo no mediado por IgE, por tal razón no muestran positividad en las pruebas de laboratorio que intentan determinar la actividad reagínica (prueba papel radioinmuno-

adsorbente, prueba radioalergoadsorbente y pruebas cutáneas). En un grupo<sup>26</sup> se identificó que en los niños con reflujo gastroesofágico inducido por APLV, el monitoreo del pH esofágico mostró un patrón fásico con incremento gradual y prolongado después de la ingestión de leche, en contraste con los hallazgos encontrados en el reflujo gastroesofágico típico en el cual el monitoreo muestra múltiples, aleatorios y marcados decrementos en el pH esofágico. Sin embargo, este patrón fásico no ha sido demostrado por otros investigadores.<sup>27</sup> La APLV debe ser considerada particularmente cuando hay síntomas adicionales de alergia o pobre respuesta a la terapia convencional para enfermedad por reflujo gastroesofágico; en estos casos la dieta de eliminación debe ser probada.

### ***Cólico infantil***

Es muy frecuente en el primer trimestre de vida y su intensidad es muy variable; en ocasiones no sigue la presentación diaria y vespertina habitual y puede tener una diferente intensidad. Caracterizado por gritos continuos, aspecto congestionado o cianótico de la cara, distensión abdominal y flexión de las extremidades inferiores sobre el abdomen.

Algunas evidencias indican que el cólico infantil está asociado con alergia a las proteínas de la leche de vaca (APLV), pero su estrecha relación entre ambas no ha sido bien definida. Los lactantes con síntomas de APLV tienen una frecuencia de 44 % de cólico y para el tratamiento son más eficaces las fórmulas hidrolizadas que las fórmulas bajas en lactosa. En presentación única, así como en casos recurrentes, plantea la diferenciación diagnóstica con las múltiples causas de cólico o dolor agudo. Los antecedentes alérgicos personales y familiares y los resultados de la terapéutica dietética, confirman el trastorno alérgico en la mayoría de los lactantes.

### ***Urticaria y angioedema***

Ambos son síntomas frecuentes de alergia a los alimentos. Su prevalencia es desconocida debido a que numerosos pacientes establecen una relación causa-efecto y no buscan atención médica.

Los alimentos comúnmente involucrados en pacientes adultos son pescado, mariscos, nueces, y cacahuates. En niños se incluye huevo, leche, cacahuates y nueces.

La urticaria aguda secundaria al contacto con alimentos también es común y los alimentos frecuentemente implicados son carnes, pescados, vegetales y frutas.

### ***Síndrome de enterocolitis inducida por alimentos***

La enterocolitis inducida por proteínas de los alimentos fue definida por Powell.<sup>28</sup> Describe un síndrome diagnosticado en la infancia en el que se observa vómito profuso y diarrea. En su patogénesis se encuentran involucrados tanto intestino delgado como colon. Puede representar una forma severa de enteropatía inducida por proteínas con síntomas abdominales y malabsorción. Powell reportó nueve niños con diarrea y vómito. Los síntomas se desarrollaron cuatro a 27 días después del nacimiento, los niños recibían fórmulas basadas en proteínas de leche de vaca. El cambio a fórmula de proteínas de soya resultó en mejoría transitoria, pero los síntomas recurrieron generalmente en el transcurso de siete días. Siete de los nueve niños tuvieron bajo peso, y ocho de nueve presentaron deshidratación. Todos los niños cursaron con niveles bajos de albúmina e incremento de leucocitos polimorfonucleares en sangre periférica, sangre en heces y presencia de azúcares reductores. La confirmación de alergia incluye lo siguiente: descartar otras causas de enterocolitis, la mejoría de la sintomatología cuando se suspende el alérgeno de la dieta y la recurrencia del cuadro clínico al incluir nuevamente el alérgeno. Los signos más frecuentes son vómito, diarrea e inflamación gastrointestinal, evidenciada por sangre y eosinófilos en las evacuaciones. También se reporta un incremento en la cuenta periférica de polimorfonucleares > 3500 células/mL.

El diagnóstico de esta entidad puede hacerse clínicamente. Los hallazgos endoscópicos histológicos no son específicos. Las biopsias colónicas realizadas en pacientes sintomáticos muestran abscesos en las criptas e infiltrado inflamatorio difuso por células plasmáticas. En el intestino delgado se presenta edema, infiltrado inflamatorio

agudo y lesión leve de las vellosidades. En algunos casos, además, se presenta gastritis focal erosiva, esofagitis, eosinofilia y atrofia de vellosidades.

El tratamiento con fórmula basada en hidrolizados extensos de caseína o proteínas del suero de leche de vaca habitualmente soluciona el problema en un lapso de ocho semanas. Algunos pacientes reaccionan a péptidos residuales de estas fórmulas y requieren fórmulas elaboradas con aminoácidos.<sup>29</sup>

### ***Proctitis/proctocolitis inducida por proteínas de la dieta***

La alergia a los alimentos es la principal causa de sangrado rectal debido a colitis en la infancia. Los niños con esta alteración tienen buena salud, pero presentan manchado o estrías sanguinolentas en las evacuaciones, que pueden ir acompañadas de moco o ser normales. Puede haber diarrea. Se diagnostica a los 60 días en promedio, pero hay historia de varias semanas de sangrado que precede el diagnóstico.<sup>30</sup> La endoscopia revela eritema en parches que puede limitarse a recto o extenderse a todo el colon. La hiperplasia nodular linfocítica no es específica de esta condición.<sup>31</sup> Un alto número de eosinófilos ( $> 60$ ) o abscesos eosinofílicos se aprecian en la lámina propia, en el epitelio de las criptas y en la muscular de la mucosa.

Otros hallazgos microscópicos incluyen células multinucleadas, criptitis, abscesos, distorsión de las glándulas y metaplasia en las células de Paneth. El mecanismo inmunológico es desconocido. Se reporta eosinofilia periférica y RAST positivo a la leche. Las proteínas implicadas incluyen las de la leche de vaca y soya. Los lactantes necesitan ser alimentados con fórmula de hidrolizados de proteínas. La resolución de los síntomas se presenta a las 72 horas del cambio de fórmula, aunque se desconoce el tiempo para la negativización del sangrado microscópico. Los niños sin mejoría con las fórmulas hidrolizadas deben ser tratados con fórmulas elementales.

### **Evaluación diagnóstica**

Los criterios generales para el diagnóstico de la alergia alimentaria incluyen los siguientes principios:

1. Los síntomas deben ser precedidos por el contacto con una sustancia o alimento inocuo para la mayoría de las personas.
2. Un mecanismo inmunológico debe estar implicado en su patogénesis.
3. Otros mecanismos patogénicos deben estar ausentes.

En 1963, Goldman y colaboradores describieron los criterios sugestivos para el diagnóstico de alergia a la leche de vaca:<sup>32</sup>

- Sintomatología que remite con la eliminación de la leche de vaca.
- Recurrencia de los síntomas en las 48 horas siguientes al reto con fórmula.
- Tres retos positivos con leche e inicio de sintomatología similar en duración y manifestaciones clínicas.

Posteriormente, en un reciente consenso (*Workshop on the Classification of Gastrointestinal Diseases of Infants and Children*) se consideró una variedad de factores para establecer el diagnóstico de alergia intestinal:<sup>33</sup>

1. Historia de alergia o reacción de hipersensibilidad con la ingestión de alimentos.
2. Exclusión de causas anatómicas, funcionales, metabólicas e infecciosas.
3. Mecanismos patogénicos consistentes como causa de alergia (usualmente eosinofilia).
4. Confirmación de una relación entre la ingesta del alimento específico y el desarrollo de síntomas o cambios clínicos repetidos a exposiciones inadvertidas.
5. Evidencia de IgE específicas.
6. Falla de respuesta a la terapia convencional a alteraciones anatómicas funcionales, metabólicas o infecciosas.
7. Desaparición de la sintomatología con eliminación de las proteínas causales en la dieta.
8. Respuesta clínica al tratamiento de la enfermedad alérgica.
9. Similitudes con otros síndromes clínicos que son causados por mecanismos inmunológicos.

En la evaluación de la alergia alimentaria es de extrema importancia una historia clínica cuidadosa, determinando inicio de los síntomas, tiempo en que se presentan los síntomas después

de la ingesta de alimentos, frecuencia de la presentación, respuesta de los síntomas con los medicamentos, antecedentes atópicos y factores concomitantes, por ejemplo: ejercicio físico, enfermedades intercurrentes, cambios hormonales, estrés emocional. La exploración física, especialmente cuando los pacientes son sintomáticos, apoya el diagnóstico o sugiere otro desorden; sin embargo, no hay signos ni síntomas patognomónicos de la alergia a los alimentos.

Existe además una variedad de técnicas *in vivo* e *in vitro* que pueden llegar a orientar o confirmar el diagnóstico de alergia alimentaria. Estas técnicas se describen a continuación.

- **Pruebas cutáneas:** determinan la hipersensibilidad inmediata. Con frecuencia se utilizan en el diagnóstico de la alergia a los alimentos y se emplean extractos de glicerinados, generalmente en una concentración 1:10 o 1:20; los resultados predictivos negativos son mucho más altos que la exactitud predictiva positiva. Los extractos comerciales por lo general no están estandarizados. Su aplicación es segura, sin embargo, hay pacientes que pueden reaccionar al colocar el alimento en la piel o al inhalarlo, estos pacientes requieren una aplicación cuidadosa del alérgeno sin puncionar la piel o mediante pruebas *in vitro*.
- **Inmunoglobulina E total:** permite la identificación de pacientes atópicos, sin incriminar a algún alérgeno específico.
- **Anticuerpos séricos IgE:** determinan *in vitro* la presencia de anticuerpos IgE específicos contra un alérgeno. Su medición puede ser realizada en forma clásica mediante RAST o por varios de sus análogos que emplean isótopos o enzimas anti-IgE. Estas pruebas tienen mejor estandarización que las cutáneas y son de utilidad principalmente en los pacientes con dermatitis generalizada, o en los muy sensibles al contacto del alérgeno en la piel o a su inhalación.
- **Eosinofilia:** indica posible atopía. Cabe recordar que la eosinofilia puede ser secundaria a procesos mieloproliferativos, helmintiasis o intoxicación por triptofano.
- **Precipitinas y anticuerpos hemaglutinantes:** su medición es determinada por anticuerpos IgG. Su presencia no indica necesariamente sensibilización hacia un alimento relacionado,

así mismo pueden estar ausentes en pacientes con hipersensibilidad alimentaria.

- **Reto oral doble ciego controlado:** es el estándar de oro en el diagnóstico de alergias alimentarias. Está indicado en niños y adultos que pueden ingerir cápsulas. El alimento deshidratado se coloca dentro de éstas. En los lactantes se oculta el alimento sospechoso en un alimento o bebida que se sabe es bien tolerada, como puré de manzana, jugo o galletas. Los alimentos se administran dos veces por reto. En una, el paciente recibe el posible alérgeno y en otra, un placebo. Se determinan las manifestaciones clínicas presentes.

La prueba doble ciego no es fácil de realizar, por lo que se sugiere no introducir ningún alimento sólido en lactantes con sospecha de alergia alimentaria. En ellos se recomienda la alimentación exclusiva al seno materno, y que la madre durante la lactancia disminuya la ingesta de alimentos alérgenos.

La prueba de reto con alimento en forma cegada como única exposición en la que la persona en estudio no sabe lo que se le ofrece, es fácil de llevar a cabo y también es útil. Ante la incapacidad de ofrecer lactancia materna, es preferible el uso de fórmulas altamente hidrolizadas.<sup>34</sup> Los síntomas remiten en las primeras dos semanas, y reaparecen al retar con el alimento en cuestión. Se recomienda repetir el procedimiento para la confirmación.<sup>35</sup>

- **Examen endoscópico:** la hiperplasia linfonodular del duodeno y del colon se asocian a alergia intestinal. Kokkonen y colaboradores reportan esta alteración en 75 % de niños con alergia intestinal.<sup>31</sup>
- **Biopsias:** las alteraciones en la mucosa han sido descritas por varios autores. La asociación de los cambios estructurales con alergia a las proteínas de la leche de vaca fue descrita inicialmente por Lamy y colaboradores.<sup>36</sup> Esos cambios son similares a los encontrados en la enfermedad celíaca pero en menor grado. Se reporta un patrón en parches de atrofia de vellosidades, hipertrofia de criptas, y presencia de infiltrados inflamatorios intraepiteliales y en la lámina propia.<sup>37</sup> La altura de las células epiteliales está disminuida y los linfocitos intraepiteliales están incrementados en número. El infiltrado de la lámina propia está conformado por linfocitos, células plas-

máticas y eosinófilos.<sup>38</sup> También el índice de mitosis y las células apoptóticas epiteliales aparecen incrementados.

En niños con alergia intestinal no dependiente de IgE, se expresan citocinas y moléculas de adhesión en la mucosa duodenal. Éstas han sido implicadas en la patogénesis,<sup>39</sup> principalmente interferón- $\gamma$  e interleucina-4, detectadas por inmunohistoquímica.<sup>40</sup>

## **Tratamiento**

### *Dietas de eliminación*

La eliminación del alérgeno responsable es la acción más importante en el control; debe ser absoluta e incluir cualquier preparado alimenticio que pueda contenerlo, aunque sea en pequeñas cantidades. Se recomienda leer los ingredientes de los alimentos, sobre todo en los alimentos procesados. Una vez obtenida la mejoría se debe plantear el momento de hacer una prueba de reintroducción del alimento en la dieta (prueba de reto). Esta prueba de reto no se recomienda antes de seis meses de la exclusión original. El reto inicial se realiza gradualmente con dosis bajas del alérgeno, de 20 mg a 2 g del alimento seco o media cucharadita del alérgeno fresco. A continuación se aumenta la cantidad que se ofrece en forma paulatina hasta que se alcanza 8 a 10 g del alimento seco o una porción estándar del alérgeno fresco. En caso de producirse una reacción adversa durante la exposición, el proceso se detiene por lo menos seis meses más. Existe gran variabilidad en los patrones de tolerancia entre los pacientes, hay reportes que describen reacciones después de 20 g de peso seco del alérgeno.<sup>41</sup> Para la leche y el huevo es aconsejable esperar 18 meses o más, dos años para la soya, y tres para el trigo, cacahuete, nueces, pescado y la mayoría de los alimentos.

La alimentación hipoalergénica debe cumplir las normas habituales de la alimentación en todo niño alérgico y adaptarse a las condiciones funcionales gastrointestinales (dieta laxante, astringente, etcétera).

La alergia a las proteínas de la leche de vaca es la más frecuente en la lactancia. En estos pacientes se recomienda cambiar el origen de las proteínas a soya, pollo, res, o bien, utilizar fórmulas con pro-

teínas de leche de vaca hidrolizadas, efectivas hasta en 97 % de los casos.<sup>42</sup> Sin embargo, ninguna fórmula hidrolizada está libre de ocasionar reacciones alérgicas, incluso se han reportado reacciones alérgicas severas que llevan al paciente a nutrición elemental por vía enteral o parenteral.<sup>28,43</sup>

En los pacientes con enteritis o colitis por alergia, existe daño de la mucosa intestinal con disfunción en la digestión, en la absorción y en la permeabilidad del intestino. El consenso general es no introducir otros alérgenos potenciales que puedan inducir nueva hipersensibilidad, incluyendo la soya, o nutrimentos cuya tolerancia esté comprometida como la lactosa.<sup>44</sup> Se ha demostrado que no existe reactividad cruzada entre las proteínas de la leche de vaca y de soya, sin embargo, puede existir alergia a ambas proteínas en un mismo paciente. La asociación entre éstas se reporta en rangos amplios (10 a 40 %) en los diferentes estudios, dependiendo de los criterios empleados.<sup>45,46</sup>

### *Tratamiento médico*

Varios medicamentos han sido utilizados en el intento de proteger a los pacientes con hipersensibilidad a los alimentos. Los corticoides son necesarios en casos excepcionales de pacientes con manifestaciones gastrointestinales severas y refractarias a dietas de exclusión. Esta terapia incluye esteroides sistémicos en algunos casos de enteritis alérgica, colitis y gastroenteropatía eosinofílica. En un estudio reciente se evaluó y comprobó la eficacia de la fluticasona tópica para esofagitis eosinofílica en niños.<sup>47,48</sup> Los niños participantes la recibieron dos veces al día, deglutida, sin inhalar y sin espaciador: aquellos entre dos a cuatro años, 44  $\mu\text{g}$ /dosificación; los de cinco a 10 años, 110  $\mu\text{g}$ /dosificación; los de 11 años o más, 220  $\mu\text{g}$ /dosificación. El tratamiento se prolongó por ocho semanas y al finalizar todos los niños tuvieron resolución de la sintomatología; al evaluar la mucosa proximal y distal de esófago se encontró reducción en el número de eosinófilos, así como en los linfocitos CD3<sup>+</sup> y CD8<sup>+</sup>.

Diferentes fármacos han sido estudiados para prevenir o curar la alergia alimentaria. La terapia farmacológica con antihistamínicos H<sub>1</sub> y H<sub>2</sub> y los estabilizadores de membrana de los masto-

citocinas generalmente desempeñan un papel menor en el tratamiento de las manifestaciones gastrointestinales de la alergia alimentaria. El cromoglicato de sodio oral ha sido ampliamente estudiado en gastroenteritis eosinofílica, sin embargo, sus resultados aún no son concluyentes.<sup>21,22</sup> El ketotifeno se ha utilizado en pacientes con múltiples alergias y gastropatía eosinofílica y se ha propuesto para desensibilización oral, sin embargo, todavía no ha sido aceptado ampliamente.<sup>49,50</sup> El montelukast, fármaco inhibidor de los leucotrienos, también se ha intentado en gastroenteritis eosinofílica con resultados poco satisfactorios, por lo que se requieren más estudios para probar su eficacia.<sup>23</sup>

Existen diversos medicamentos en experimentación:

### **Medicamentos utilizados en humanos**

Los anticuerpos anti-IgE en infusión intravenosa reconocen y se unen a la IgE sérica pero no a IgG o IgM. Inhiben la unión de la IgE a la Fc (varepsilon) RT. Además, no permiten la unión de la IgE a los mastocitos y basófilos, y por lo tanto se evita la degranulación. Estos anticuerpos anti-IgE son inespecíficos. Estudios en fases I y II muestran que los anticuerpos son seguros, bien tolerados y reducen los niveles de IgE sérica.<sup>51</sup> Recientemente Leung y colaboradores llevaron a cabo un estudio doble ciego aleatorizado, en 84 pacientes con historia de hipersensibilidad tipo I al cacahuete. Los pacientes recibieron 150, 300 y 450 mg de anti-IgE o placebo. La infusión fue seguida de su aplicación subcutánea cada cuatro semanas, por cuatro dosis. Se observó disminución de la sintomatología, pero sin remisión completa. Hasta el momento no se conoce si este efecto permanece a largo plazo, pero abre una expectativa terapéutica para los pacientes con alergias múltiples en quienes es difícil implementar la dieta de restricción estricta.<sup>52</sup>

Majamaa y colaboradores realizaron un estudio en un grupo de pacientes con alergia a las proteínas de la leche tratados con *Lactobacillus GG* en una fórmula de hidrólisis extensa. El estudio mostró que la sintomatología, principalmente dermatitis atópica, mejoraba después de cuatro semanas del tratamiento. Sin embargo, el efecto de la hidrólisis no fue discriminado.<sup>53</sup>

### **Medicamentos utilizados en modelos animales**

*Vacunación con plásmidos DNA:* Li y colaboradores investigaron el efecto de la aplicación de DNA en ratones. El resultado fue que los ratones reaccionaban en forma severa ante la exposición del antígeno. Estos estudios no pueden reproducirse a otras especies ni a los seres humanos.<sup>54</sup>

*Agentes inmunomoduladores:* diferentes grupos han utilizado este modelo como hipótesis de tratamientos de la alergia a los alimentos. En un estudio reciente, Frossard y colaboradores<sup>55</sup> emplearon un polisacárido y  $\beta$ -lactoalbúmina, con los que alimentaron a ratones para prevenir la alergia a las proteínas de la leche. Al buscar los posibles mecanismos, observaron que los nódulos linfáticos mesentéricos y esplénicos se volvieron anérgicos en los animales que no estaban sensibilizados, lo cual no ocurrió en los que tenían sensibilización previa. Estos hallazgos sugieren la posibilidad de que estos agentes pudieran ser utilizados como profilácticos.

Dentro del área de la medicina complementaria hay estudios prometedores de algunos grupos que utilizan té de hierbas chinas (FAH-1) en ratones.<sup>56</sup> Los animales fueron sensibilizados por siete semanas, tiempo durante el cual los ratones no presentaron anafilaxia. Los niveles de IgE específica también se redujeron al igual que la producción de las citosinas TH2. Falta determinar cuál es la sustancia activa en estas plantas.

*Citosina y modificadores de las citosinas:* la modulación del sistema inmune con incremento en las citosinas TH1 se cree efectiva en el tratamiento de la alergia intestinal. Lee y colaboradores administraron lisosoma encapsulado con IL-12; demostraron que este tratamiento previene y revierte la hipersensibilidad en los ratones. El tratamiento con IL-12 oral redujo los niveles séricos de IgE específica del cacahuete.<sup>57</sup>

Otros estudios en modelos animales son los antagonistas de las moléculas de adhesión, quimosinas y los receptores de éstas.<sup>56</sup>

### **Prevención**

Se recomiendan algunas medidas preventivas en los lactantes con predisposición para el desarrollo de enfermedades alérgicas:

- Alimentación al seno materno en forma exclusiva durante los primeros seis meses de vida.
- De no ser posible la lactancia materna, optar por fórmulas de soya o hidrolizadas.
- Ablactación de inicio tardío con el siguiente esquema: entre los 6 a 12 meses, verduras, arroz, carne y frutas; entre los 12 a 18 meses, leche entera, trigo, maíz, cítricos y soya; a los 24 meses, huevo; a los 36 meses, cacahuete y pescado.

## Referencias

1. Nagler-Anderson C. Man the barrier! Strategic defenses in the intestinal mucosa. *Nat Rev Immunol* 2001;1:59-67.
2. Mayer L. Review article: local and systemic regulation of mucosal immunity. *Aliment Pharmacol Ther* 1997;II (Suppl 3):81-88.
3. American Academy of Allergy and Immunology/NIAID. Adverse reactions to food. NIH Publica 84-2442; 1984. p. 1-6.
4. Bock SA. Prospective appraisal of adverse reaction to foods in children during the first 3 years of life. *Pediatrics* 1987;79:683-688.
5. Jacobsson I, Lindberg T. A prospective study of cow's milk protein intolerance in Swedish infants. *Acta Paediatr Scand* 1979;69:853-859.
6. Host A, Halken SA. Prospective study of cow milk allergy in Danish infants during the first 3 years or life. *Allergy* 1990;45:587-596.
7. Schrandt JP, van den Bogart JPH, Forget PP, Schrandt-Stumpel CTRM, Ksijtjen RH, Kester ADM. Cow's milk protein intolerance in infants under one year of age: a prospective epidemiological study. *Eur J Paediatr* 1993;152:640-644.
8. Young E, Stoneham MD, Petrukevitch A, Barton J, Rona R. A population study of food intolerance. *Lancet* 1994;343:1127-1130.
9. Burks AW, James JM, Hiegel S, Wilson G, Jones SM, Zaerlein N. Atopic dermatitis and food hypersensitivity reactions. *J Paediatr* 1998;132:132-136.
10. Gell PG, Godfrey HP. Proceedings: studies on cell separations in delayed hypersensitivity. *Monogr Allergy* 1974;8:89-99.
11. Cafney EA, Sladen GE, Isaacs PET. Thrombocytopenia caused by cow's milk. *Lancet* 1987;2:316.
12. Paganelli R, Leuinsky RJ, Brostoff J. Immune complexes containing food proteins in normal and atopic subjects after oral challenge and effect on sodium cromoglycate an antigen absorption. *Lancet* 1979;1:1270-1272.
13. Husby S. Dietary antigens: up take and human immunity in man. *APMIS* 1988;96(Suppl 1):1-40.
14. Ortolani C, Spano M, Pastorello E, Bigi A, Ansaloni R. The oral allergy syndrome. *Ann Allergy* 1988; 61:47-52.
15. Metcalfe D, Sampson H, Simon R. Food allergy: adverse reactions to foods and food additives. Third edition. US: Blackwell; 2003. p. 171.
16. Sampson HA. Food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1989;84:1062-1067.
17. Katz A, Goldman H, Grand R. Gastric mucosal biopsy in eosinophilia allergic gastroenteritis. *Gastroenterology* 1997;73:705-709.
18. Talley NJ, Shorter RG, Phillips SF, Zinsmeister AR. Eosinophilic gastroenteritis: a clinicopathological study of patients with disease of the mucosa, muscle layer, and subserosal tissues. *Gut* 1990;31:54-58.
19. Justinich C, Katz A, Gurbindo C, Lepage G, Chad Z, Bouthillier L, Seidman E. Elemental diet improves steroid-dependent eosinophilic gastroenteritis and growth failure. *J Paediatr Gastroenterol Nutr* 1996;23:81-85.
20. Faubion WAJ, Perrault J, Burgart LJ, Zein NN, Clawson M, Freese DK. Treatment of eosinophilic esophagitis with inhaled corticosteroids. *J Paediatr Gastroenterol Nutr* 1998;27:90-93.
21. Pérez-Millán A, Martín-Lorente JL, Yuguero L, Saez-Royuela F. Subserosal eosinophilic gastroenteritis treated efficaciously with sodium cromoglycate. *Dig Dis Sci* 1997;42:342-344.
22. Oreste SR, Shalaby TM, Di Lorenzo C, Putnam PE, Sigurdsson L, Kocoshis SA. The spectrum of pediatric eosinophilic esophagitis beyond infancy: a clinical series of 30 children. *Am J Gastroenterol* 2000;95:1422-1430.
23. Neustrom MR, Friesen C. Treatment of eosinophilic gastroenteritis with Montelukast. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:506.
24. Iacono G, Carroccio A, Cavataio F. Gastro-esophageal reflux and cow's milk allergy in infants: A prospective study. *J Allergy Clin Immunol* 1996;97:822-827.
25. Cavataio F, Carroccio A, Iacono G. Milk induced reflux in infants less than one year of life. *JPGN* 2000; 30:S36-S44.
26. Cavataio F, Iacono G, Montalto G, Soresi M, Tuminello M, Carroccio A. Clinical and pH-metric characteristics of gastro-esophageal reflux secondary to cows' milk protein allergy. *Arch Dis Child* 1996;75:51-56.
27. Milocco C, Torre G, Ventura A. Gastroesophageal reflux and cows' milk protein allergy. *Arch Dis Child* 1997;77:183-184.
28. Powell GK. Food protein induced enterocolitis of infancy, differential diagnosis and management. *Compr Ther* 1986;12:28-37.
29. De Boijjieu D, Matarazzo P, Dupont C. Allergy to extensive hydrolyzed cow milk proteins in infants: identification and treatment with an amino acid-based formula. *J Paediatr* 1997;131:744-747.
30. Odze RD, Bines J, Leichtner AM, Goldman H, Antonioli DA. Allergic proctocolitis in infants: a prospective clinicopathologic biopsy study. *Hum Pathol* 1993;24:668-674.
31. Jorma K, Karttunen TJ, Niinimäki A. Lymphonodular hyperplasia as a sign of food allergy in children. *JPGN* 1999;29:57-62.

32. Goldman AS, Anderson DW, Sellers WA, Saperstein A, Kniker WT, Halpern SR. Milk allergy. Oral challenge with milk and isolated milk proteins in allergic children. *Pediatrics* 1963;32:425-443.
33. Sampson HA, Anderson JA. Summary and recommendations: classification of gastrointestinal manifestations due to immunologic reactions to foods in infants and young children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002;30:S87-S94.
34. Boissieu D, Dupont Ch. Allergy to extensive hydrolyzed cow's milk proteins in infants: Safety and duration of amino acid-based formula. *J Pediatr* 2002;141:271-273.
35. Huerta RE, Huerta J, Lozano, Velazco C. Diagnóstico de la alergia a las proteínas de la leche de vaca en 40 niños mexicanos. *Alergia Pediatría* 1989;1(1):35-45.
36. Lamy M, Nezelof C, Jos J, Frezal J, Rey J. Biopsy of intestinal mucosa in children. First results of study of malabsorption syndromes. *Press Med* 1963;71:1267-1270.
37. Maluenda C, Philips AD, Briddon A, Walker-Smith JA. Quantitative analysis of small intestinal mucosa in cow's milk sensitive enteropathy. *J. Pediatr Gastroenterol Nutr* 1984;3:349-356.
38. Challacombe DN, Wheeler EE, Campbell PE. Morphometric studies and eosinophil cell counts in the duodenal mucosa of children with chronic non-specific diarrhea and cow's milk allergy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1986;5:887-891.
39. Hill DJ, Ball G, Hosking CS. Gamma-interferon production in cow milk allergy. *Allergy* 1993;48:75-80.
40. Veres G, Westerholm-Ormio M, Kokkonen J, Arato A, Savilahti E. Cytokines and adhesion molecules in duodenal mucosa of children with delayed-type food allergy. *JPGN* 2003;(37):27-34.
41. Bock SA. A critical evaluation of clinical trials in adverse reactions to foods in children. *J Allergy Clin Immunol* 1986;78:165.
42. Giampietro PG, Kjellman NI, Oldaeus G, Wouters-Wesseling W, Businco L. Hypoallergenicity of an extensively hydrolyzed whey formula. *Pediatric Allergy Immunol* 2001;12:83-86.
43. Cantani A, Micera M. Immunogenicity of hydrolyzate formulas in children. *J Investing Allergol Clinic Immunol* 2001;11:21-26.
44. Baehler P, Seidman EG. Gastrointestinal manifestations of food-protein-induced hypersensitivity: eosinophilic gastroenteritis. En: Rudolph AM, editor. *Rudolph's Pediatrics*. US: McGraw-Hill Professional; 2002. p. 1444-1447.
45. Bock SA, Atkings FM. Patterns of food hypersensitivity during sixteen years of double-blind, placebo-controlled food challenges. *J Pediatr* 1990; 117:561-567.
46. Hill DJ, Ford RP, Shelton MJ, Hosking CS. A study of 100 infants and young children with cow's milk allergy. *Clin Rev Allergy* 1984;2:125-42.
47. Teitelbaum JE, Fox VL, Twarog FJ, Nurko S, Antonioli D, et al. Eosinophilic esophagitis in children: immunopathological analysis and response to fluticasone propionate. *Gastroenterology* 2002;122:1216-1225.
48. William A, Perrault J, Burgat L, Zein N, et al Treatment of eosinophilic esophagitis with inhaled corticoids. *JPGN* 1998;27:90-93.
49. Mancel E, Drouet M, Sabbah A. Membrane stabilizer (chromones and ketotifen). *Allerg Immunol* 1999; 31:103-105.
50. Patriarca G, Schiavino D, Nucera E, Schinco G, Milani A, Gasbarrini GB. Food allergy in children: results of a standardized protocol for oral desensitization. *Hepatogastroenterology* 1998;45:52-58.
51. Denman AM. Autoantibodies to IgE and regulation of type 1 allergic reactions. *Clin Experim Allergy* 1996;26(11):1232-1235.
52. Leung DY, Sampson HA, Yunginger JW, Burks JR A, Schneider LC, Wontel CH, et al. Effect of anti-IgE therapy in patients with peanut allergy. *N Engl J Med* 2003;348:986-993.
53. Majamaa H, Isolauri E. Probiotics: a novel approach in the management of food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:179-185.
54. Li X, Huang CK, Schofield BH, Burks AW, Bannon GA, Kim HA, et al. Strain-dependent induction of allergic sensitization caused by peanut allergen DNA immunization in mice. *J Immunol* 1999;162:3045-3052.
55. Frossard CP, Houser C, Eigmann PA. Oral carriage-induced antigen-dependent oral tolerance: prevention of anaphylaxis and induction of lymphocyte anergy in a murine model of food allergy. *Pediatr Res* 2001;49:417-422.
56. Eigenmann PA. Future therapeutic options in food allergy. *Allergy* 2003;58(12):1217-1223.
57. Lee SY, Huang CK, Zhang TF, Schofield BH, Burks AW, Bannon GA, et al. Oral administration of IL-12 suppresses anaphylactic reactions in a murine model of peanuts hypersensitivity. *Clin Immunol* 2001; 101:220. **im**

**José Armando Madrazo de la Garza, et al.**  
**Alergia intestinal en pediatría**