

Reacción adversa a alimentos

Francisco Leal Quevedo

Pediatra Alergólogo

2013

- “Para el inmunólogo, el proceso de la alimentación es un milagro.”

James C Breneman.

- Se trata de convertir lo extraño a mí, lo “No-Yo”, en mi cuerpo, en mi “Yo”.
- El proceso de la digestión reduce las proteínas ingeridas a pequeñas moléculas indiferenciadas, pero el 2% de lo ingerido se absorbe siendo aún reconocible.

La dimensión del problema

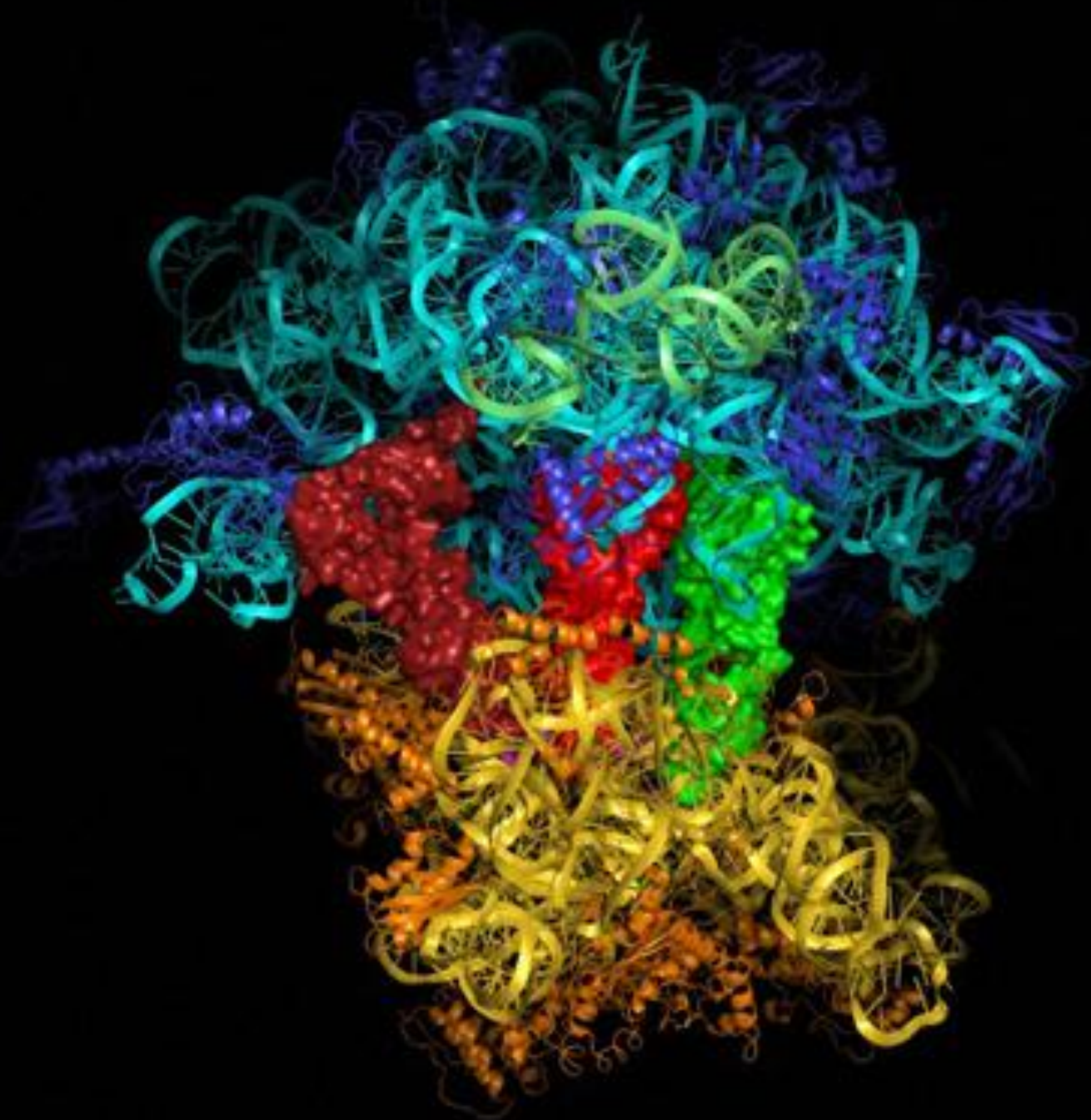
- 1 de cada 4 personas se cree alérgica a algún alimento. Tras DBPC solo es (+) el 2%.
- 5% de los menores de 4 años presentan Alergia a Alimentos, IgE mediada. En adultos el 1-2%.
- 1,5 % están sensibilizados a Leche de vaca
- 1.3% lo están a Huevo
- 0.5% a Maní.

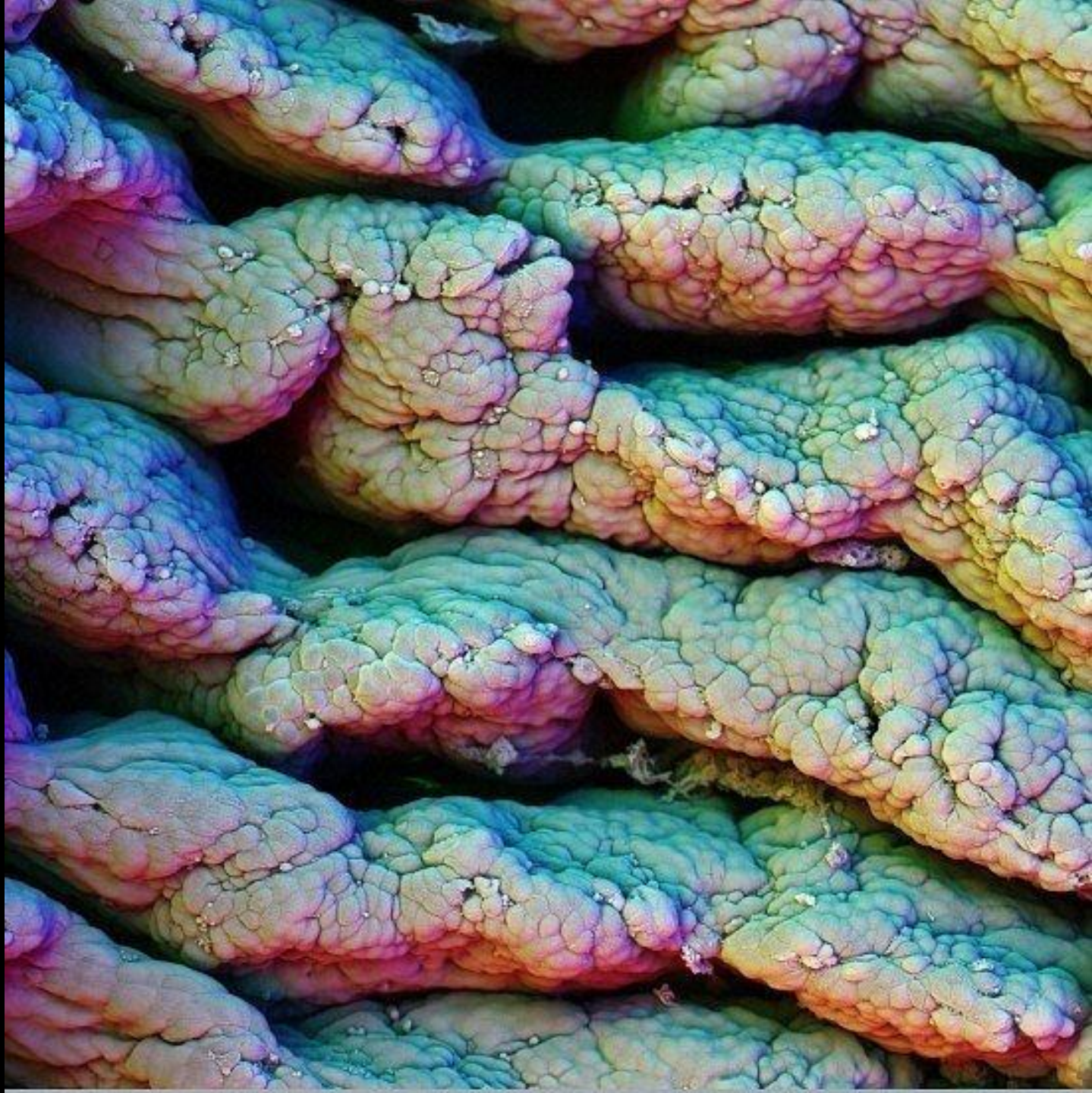
Posición “oficial”

- La Organización Mundial de la Salud (OMS), el Comité de Nutrición de la Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (ESPGHAN) y la Academia Americana de Pediatría (AAP) coinciden en que la “leche de vaca, entera, descremada o semidescremada, evaporada o en cualquiera de sus presentaciones, la leche de cabra o la de cualquier otro animal no se recomiendan para la alimentación de los lactantes”.

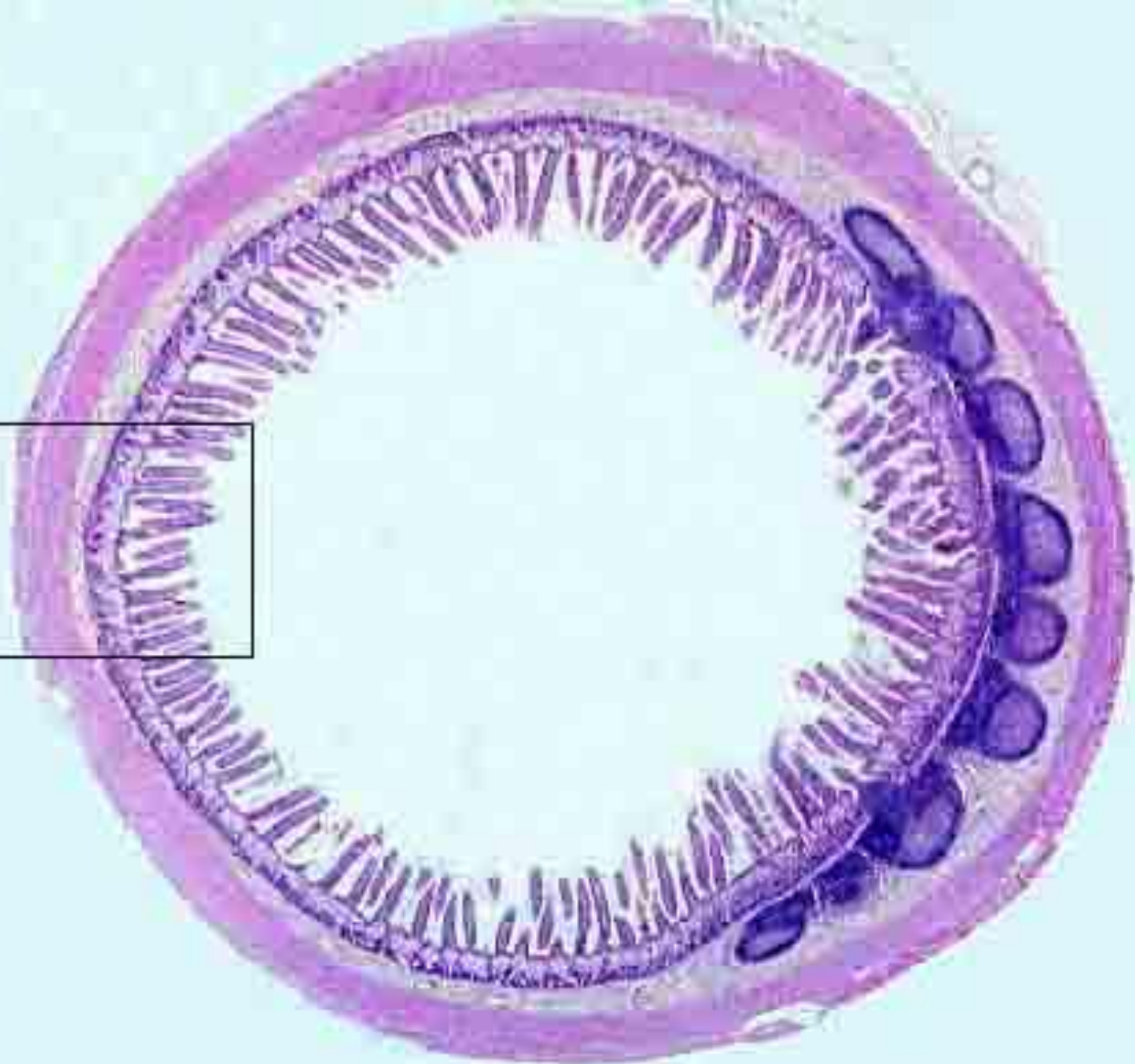
Limitantes de la Leche de Vaca

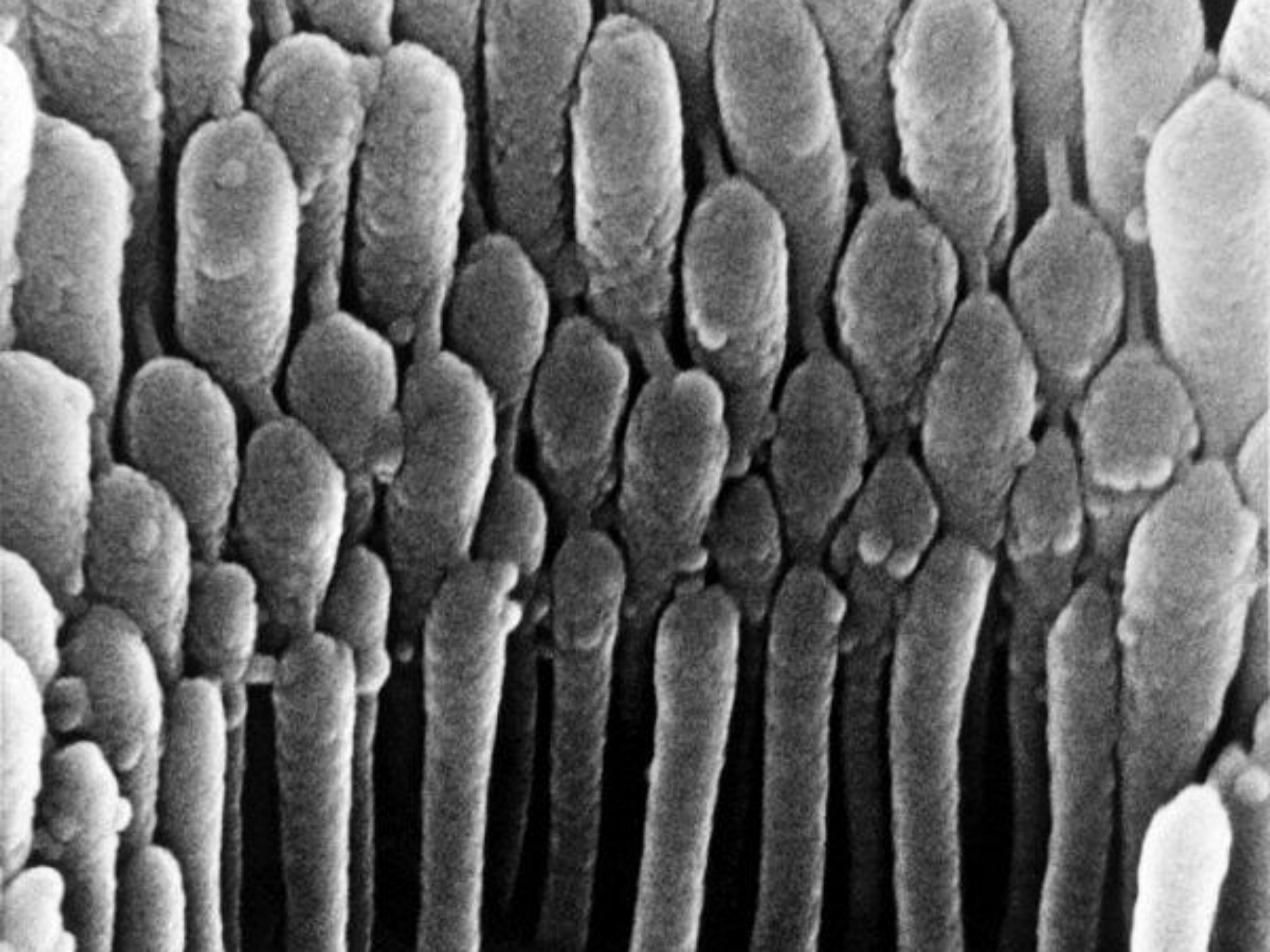
- Un excesivo contenido de proteínas, alto porcentaje de caseína y β -lactoglobulina.
- Bajo contenido de Zn y Fe y escasa proporción de vitaminas C, E y carotenoides.
- Alto tenor de ácidos grasos saturados de cadena larga y menor contenido de ácidos grasos esenciales y LC-PUFA Ω 6 y carencia de Ω 3.
- Frecuente presentación de alergia: 1-3%.
- Carga alta de solutos: P, Ca, Na, Cl.













Alérgenos alimentarios

- Cada alimento puede contener varias fracciones antigénicas. La LV posee 25 proteínas, 5 de ellas con gran capacidad alérgica: caseína, β y α lactalbúmina, seroalbúmina bovina e inmunoglobulinas.
- Es frecuente la reactividad cruzada entre alimentos. Ej: soya y otras legumbres: lentejas, frijoles, garbanzos.
- Cualquier alimento puede producir reacción adversa, pero la mayoría son debidas a 7 alimentos.
- Ocasionalmente, pueden intervenir otros, como frutas cítricas, fresas, chocolate y otras sustancias como aditivos y preservantes: tartrazina, benzoato, glutamato monosódico y antioxidantes.

Epidemiología

- La AA es vista como frecuente por los pacientes y con escepticismo por los médicos.
- Es innegable el enorme retraso de la alergia a alimentos en relación con la alergia a inhalantes, que algunos calculan en 50 años.
- Aunque todo alimento puede ser sensibilizante, los más alergénicos son unos pocos. Siete grupos explican la mayoría de las reacciones adversas: leche de vaca, huevo, soya, pescados, mariscos, ciertas frutas, maní, nueces y almendras.
- Los alimentos implicados varían de una región a otra, dependiendo de los hábitos culturales, alimentarios y disponibilidad.

Clasificación AAAAI- 1984

- La AAAAI elaboró un decálogo de definiciones:
- Reacción adversa a alimentos
- Hipersensibilidad a alimentos
- Intolerancia a alimentos
- Anafilaxia alimentaria
- Reacción alimentaria anafilactoide
- Intoxicación alimentaria
- Intoxicación por contaminación
- Idiosincracia alimentaria
- Reacción alimentaria farmacológica.
- Reacción alimentaria metabólica.

Los tres términos fundamentales

- *Reacción adversa a alimentos*: cualquier respuesta clínica anormal provocada por la ingestión de un alimento o aditivo alimentario, sin discriminar el mecanismo fisiopatológico.
- *Hipersensibilidad a alimentos*: si en ese fenómeno se detecta un mecanismo inmunológico. Gell-Coombs I-II-III-IV.
- *Intolerancia a alimentos*: Si interviene un mecanismo no inmunológico.

Clasificación EAACI- 1995

- EAACI en 1995 publicó una clasificación en dos grandes grupos: *Reacciones tóxicas* y *Reacciones no tóxicas*.
- Las tóxicas dependen del alimento.
- Las no tóxicas dependen del individuo y se dividen en inmunológicas y no inmunológicas.

Epidemiología

- Se reconoce que está cambiando. En EU, en escolares, en 1997 fue de 3.3% vs 3.9% en 2007.
- Ha aumentado en los últimos cincuenta años, principalmente en los países occidentales.
- En Europa, la prevalencia en niños oscila entre 0,3-8%. Y la APLV entre 2,5-5%. En Francia se estima en cerca del 5% en los niños de edad escolar.

Epidemiología

- En el lactante la LV es el principal alérgeno. Luego es el huevo, seguido de LV, frutos secos, pescados, cereales (soya, trigo), leguminosas, mariscos y frutas, siendo estos alimentos responsables de más del 90% de los casos de AA.
- La sensibilización no es estática sino dinámica. Se puede producir tolerancia. Es frecuente que coexistan varias sensibilizaciones.

PATOGENIA

- Es necesaria la interacción de tres factores:
 - *Predisposición genética
 - *Contacto con el alérgeno
 - *Factores ambientales.
- La carga genética es muy importante en los casos de IgE mediada. Su influencia es menor en la no IgE mediada, en donde el factor principal es la permeabilidad intestinal.

ALERGENOS ALIMENTARIOS-1

- Ingerimos cerca de tres toneladas de alimentos sólidos durante la vida.
- Cada alimento contiene cierto número de fragmentos, “epítopes”, con capacidad alérgica.
- Unos son característicos de un alimento en particular. Otros pueden ser compartidos por especies de la misma familia o familias próximas, ej: pescados, leguminosas.
- Otros pueden estar presentes incluso en familias alejadas filogenéticamente.

ALERGENOS ALIMENTARIOS-2

- Son glicoproteínas hidrosolubles, con peso molecular entre 5 y 100 kD, La mayoría de ellos son estables al ácido y al calor.
- El proceso digestivo va soltando los aminoácidos. Se requiere que 4 aminoácidos permanezcan en su localización inicial para que un alérgeno alimentario pueda ser reconocido como extraño y potencialmente peligroso. Esos fragmentos pequeños, pero con personalidad alérgica son los llamados epítopes.

Clínica

- Habitualmente se relacionan estrechamente con el calendario de introducción de la alimentación complementaria y pueden afectar más de un aparato.
- Como objetivo didáctico las agrupamos en tres categorías:
 - Reacciones IgE mediadas
 - Reacciones no IgE mediadas
 - Reacciones mixtas IgE/no IgE.

Reacciones IgE mediadas

- Las manifestaciones clínicas aparecen de forma rápida: 1-2 horas tras la ingesta. Los síntomas suelen ser más graves mientras más pronto aparezcan.
- Es común la afectación de más de un órgano. Pero hay casos de un solo órgano o acompañados de sintomatología cutánea.
- Son muy frecuentes las manifestaciones digestivas.
- Los síntomas respiratorios son menos frecuentes, no suelen hallarse de forma aislada y casi siempre están acompañados de síntomas sistémicos.
- La AA es considerada como la primera causa de anafilaxia en urgencias pediátricas.

Presentación Clínica: IgE mediada

- **Gastrointestinal:**
 - *Hipersensibilidad GI inmediata.
 - *Síndrome alérgico oral.
- **Cutáneo:**
 - *Urticaria aguda. *Angioedema.
 - *Urticaria aguda de contacto. *Urticaria crónica.
- **Respiratorio:**
 - *Rinitis alérgica. *B/espasmo agudo.

Reacciones No IgE mediadas

- Su curso es subagudo o crónico, el período de latencia va de horas a días después de la ingestión.
- Los tests cutáneos y el Rast son negativos.
- Predominan los síntomas digestivos con D. atópica como acompañante. Se inicia en los primeros meses, su curso es autolimitado con tendencia a la remisión espontánea hacia los 2 años. Se ha asociado a estreñimiento, cólicos y reflujo GE.
- Es frecuente que se asocien a sensibilización a soya y a intolerancia a la lactosa.
- El diagnóstico es básicamente clínico. Se confirma por la buena respuesta a la dieta de eliminación.

Presentación clínica: No IgE mediada

- **Gastrointestinal:**
 - * Enterocolitis alérgica.
 - * Proctitis/Proctocolitis alérgica.
 - * Enteropatía alérgica.
 - * Enfermedad celíaca.
- **Cutáneo:**
 - * Dermatitis herpetiforme.
- **Respiratorio:**
 - * Hemosiderosis pulmonar.

Reacciones mixtas

- Incluye mecanismos IgE y no IgE, como en la Dermatitis atópica y los trastornos gastro-intestinales eosinofílicos primarios. (Esofagitis, gastroenteritis y colitis eosinofílicas).
- Implican tres elementos:
 1. Síntomas gastrointestinales (impactación alimentaria, disfagia a sólidos, vómitos, epigastralgia, hiporexia, etc.)
 2. infiltrado eosinofílico en una o más zonas del tracto gastrointestinal.
 3. ausencia de otras causas de eosinofilia tisular.

Presentación clínica: Mixta

- **Gastrontestinal:**
 - * Esofagitis eosinofílica alérgica.
 - * Gastritis eosinofílica alérgica.
 - * Gastroenteritis eosinofílica alérgica.
- **Cutáneo:**
 - * Dermatitis atópica.
- **Respiratorio:**
 - * Asma.

Niveles de Diagnóstico

- **Diagnóstico clínico.** Se basa en la sospecha que resulta de una detallada Historia clínica.
- **Diagnóstico patogénico.** Requiere además la demostración del mecanismo inmune responsable.
- **Diagnóstico de confirmación.** Usualmente requiere prueba de eliminación/provocación.

Diagnóstico

- En la **Historia clínica** aparecerán antecedentes de atopia, síntomas, período de latencia, cantidad de alimento ingerido, reacción ante un nuevo contacto y tiempo transcurrido desde la ingestión hasta la aparición de los síntomas.
- La anamnesis sugerirá la reacción inmunológica subyacente, que se demostrará luego mediante pruebas complementarias, que siempre serán de carácter secundario.
- Aunque todas las pruebas de laboratorio sean negativas, si la clínica es sugestiva, se debe excluir el alimento de sospecha.

Diagnóstico IgE mediadas

- Determinación de IgE específicas (Rast, Inmuno-cap). Son necesarias cuando las pruebas cutáneas no están indicadas (edad, D. atópica extensa, anafilaxia). Su sensibilidad se acerca al 100%. La positividad sólo indica sensibilización no necesariamente alergia sintomática.
- Test de activación de basófilos. Mide la expresión de la proteína CD63 mediante citometría de flujo, utilizando dos anticuerpos monoclonales: CD63PE y anti-IgE FITC.

Realizado por

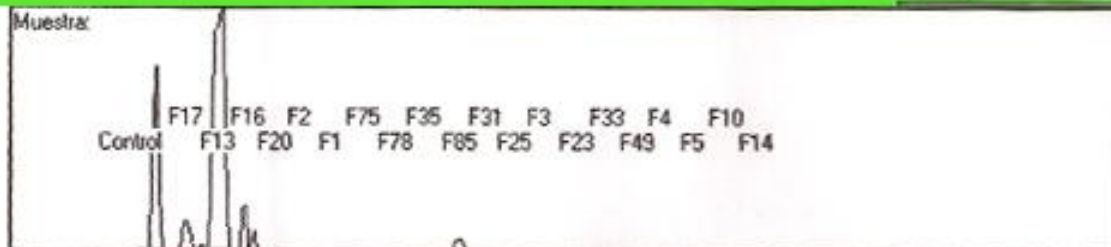
LABORATORIO INMUNOCLINICO
2187627 6107072 6109105
BOGOTA

Creado para

Nombre
ID Paciente
Hecho el

Fecha Nacimiento

Sexo



Alergeno Código	Alergeno Nombre	IU/ml	Clase	Validación
F17	Avellano	2.10	2.5	POCO INCREMENTADO
F13	Cacahuete/Mani	>100	6.0	EXTREMADAMENTE ALTO
F16	Nueces	2.30	2.5	POCO INCREMENTADO
F20	Almendra	0.00	0.0	NO PRESENTE O POCO PRESENTE
F2	Leche	0.00	0.0	NO PRESENTE O POCO PRESENTE
F1	Cíara de huevo	0.00	0.0	NO PRESENTE O POCO PRESENTE
F75	Yema	0.00	0.0	NO PRESENTE O POCO PRESENTE
F78	Caséina	0.00	0.0	NO PRESENTE O POCO PRESENTE
F35	Papas /Papas	0.00	0.0	NO PRESENTE O POCO PRESENTE
F85	Apo	1.02	2.1	POCO INCREMENTADO
F31	Zanahoria	0.00	0.0	NO PRESENTE O POCO PRESENTE
F25	Tomate	0.00	0.0	NO PRESENTE O POCO PRESENTE
F3	Bacalao	0.00	0.0	NO PRESENTE O POCO PRESENTE
F23	Umaron	0.00	0.0	NO PRESENTE O POCO PRESENTE
F33	Naranja	0.00	0.0	NO PRESENTE O POCO PRESENTE
F49	Manzana	0.00	0.0	NO PRESENTE O POCO PRESENTE
F4	Harina de trigo	0.00	0.0	NO PRESENTE O POCO PRESENTE
F5	Harina de centeno	0.00	0.0	NO PRESENTE O POCO PRESENTE
F10	Sésamo	0.00	0.0	NO PRESENTE O POCO PRESENTE
F14	Soya	0.00	0.0	NO PRESENTE O POCO PRESENTE
Control		23.89	4.1	Prueba válida

Diagnóstico No IgE mediadas

- Determinación de anticuerpos específicos en suero: IgG, IgM, IgA.
- Test de liberación de histamina.
- Determinación de inmunocomplejos circulantes.
- Test de producción de linfoquinas.
- Test de transformación blástica.
- Determinación de factor de inhibición de leucocitos.
- Actividad quimiotáctica de neutrófilos.
- Morfometría de biopsia de intestino delgado.
- Provocación in vitro de cultivo de biopsia yeyunal.

Pruebas in vivo

- **Prick test.** Prácticamente está generalizado su uso. Se realiza colocando gotas de extractos estandarizados, sobre la piel y se hace una punción a través de la gota. Tiene una sensibilidad superior al 90%.
- **Prick –prick test.** Consiste en realizar una punción primero en el alimento sospechoso y luego, con la misma lanceta, en la epidermis del paciente.
- **Test de parche.** El parche impregnado con el alérgeno se coloca sobre la piel y se realiza la lectura a las 72 horas. Es útil para detectar reacción tipo IV.

Otras pruebas diagnósticas, no IgE mediada.

- IgA sérica específica.
- IgG sérica específica.
- Inmunidad celular: Transformación blástica, citoquinas, etc
- Biopsia digestiva (imprescindible para el diagnóstico de trastornos G. I. eosinofílicos).

Prueba de provocación oral

- Se basa en los criterios de Goldman, 1962.
- Es el patrón oro. Implica retirar el alimento sospechoso, de manera estricta, durante 3 semanas. Si el paciente ha experimentado mejoría, se procede a la reintroducción del alimento. Se considera positiva si reaparecen los síntomas en estudio. Esta secuencia debe ser reproducible en más de un ensayo.
- Está contraindicada en el caso de que la clínica haya sido grave pues existe el riesgo de reproducirse. .

¿Es siempre necesario el reto oral?

- Aunque el patrón de oro sigue siendo el reto oral, ojalá DCPC, valores altos de IgE específica: > 5 UI/ml se correlacionan con sensibilización presente y sintomática.
Martorell A, García-Ara M C, Plaza A M, et al. Allergol et Immunopathol 2008;36(6):325-330



Alergia y seno materno

- Es bien conocida la maduración intestinal promovida por el calostro y la LM.
- En niños alimentados al seno, a los que se introdujo tempranamente el glúten se indujo tolerancia.
- En algunos hospitales en España, en niños alérgicos a LV, que reciben seno, no se le suspende la LV a la madre, al contrario, la alientan a que tome LV, para inducir tolerancia, similar a lo observado con el gluten.

Profilaxis en población en riesgo

- *Si lactancia materna*
- Lactancia materna exclusiva 4-6 meses
- Introducción de complementaria >5-6 meses
- Introducción de proteínas vacunas > 6 meses
- Introducción de huevo >12 meses (recomendación sólo de AAP)
- Introducción de pescado y frutos secos > 36 meses (Sólo AAP)
- *Si no lactancia materna*
- -En menores de 6 meses: hidrolizados de caseína de alto grado o, posiblemente, un hidrolizado parcial (fórmula HA)

NO suponen prevención

- Dieta durante el embarazo
- Dieta durante la lactancia
- Hidrolizados y fórmulas HA en mayores de 6 meses.
- Retrasar la alimentación complementaria más de seis meses
- Empleo de fórmula de soya como sustituto o suplemento de la leche materna
- Empleo de leche de cabra como sustituto o suplemento de la leche.

Controversias

- Actualmente, sólo la AAP recomienda retrasar la introducción de huevo, pescado y frutos secos en la alimentación del lactante en riesgo, al contrario de lo recomendado por EAACI y ESPGHAN, que no encuentran evidencia que avale dicho retraso.
- Parece que el contacto continuado y/o a altas dosis de antígeno produce tolerancia, o al menos no produce hipersensibilidad mediada por IgE, por ello, este tipo de APLV es menos frecuente en los alimentados con fórmula adaptada desde el inicio.

Tratamiento

- La conducta a seguir en AA se basa en dos pilares:
 - Evitar la sensibilización.
 - Evitar o reducir sus consecuencias.
- La dieta de exclusión del alimento implicado debe ser lo más estricta posible. En el niño alimentado al seno, total o parcialmente, la dieta de exclusión incluye a la madre.
- En ciertas casuísticas se ha utilizado cromoglicato de sodio.

Inmunoterapia sublingual

- En la actualidad, varios grupos de investigación trabajan en inmunoterapia sublingual para Mariscos y Maní. Será una opción a futuro, en unidades con amplia experiencia en el tema, con personal, material y lugar adecuados.

Inmunoterapia oral: alergia al huevo

- 40 niños, de 5-11 años,
 - Tuvo de dosis creciente y luego mantenimiento, se sometieron a los 10 y 22 meses a provocación.
 - Los que pasaron la provocación a los 22 meses, evitaron huevo 4 – 6 semanas.
 - A los 24 meses nuevamente provocación.
 - Los que pasaron: dieta ad libitum. Se evaluaron a los 30 y 36 meses.
 - El 75 % se consideró desensibilizado.
- W. Burks. Oral immunotherapy for treatment of egg allergy in children. N.Engl J. 2012, 367:233-242

Pronóstico

- El pronóstico de la alergia a leche de vaca es bueno ya que en la mayoría de pacientes es transitoria.
- La alergia a mariscos y nueces es diferente, tiende a persistir por mucho tiempo, inclusive puede ser para toda la vida.
- Un 20% de los alérgicos a Maní lo toleran posteriormente. Pero la mitad vuelve a presentar sensibilización al reintroducirlo.

Prevención

- Existe una predisposición genética. Se calcula en 30-50% en niños con un padre alérgico y de 60% si ambos padres lo son. En niños genéticamente predispuestos deben evitarse los alérgenos potenciales durante el primer año.
- En ellos es útil la alimentación al seno exclusiva
- Las leches con menor poder antigénico son útiles en prevención, en población en riesgo.

Recursos terapéuticos

- “Todo paciente con alergia a alimentos IgE mediada debe ser alertado de la posibilidad de desarrollar una severa reacción anafiláctica y debe ser educado en el tratamiento apropiado en caso de una ingesta accidental”. Food Allergy. Metcalfe, Sampson, Simons. Blackwell Science. 1997.181.

Otros recursos terapéuticos

- Ac Monoclonal contra IgE, humanizado (Omalizumab). Nelson y Leung, en alérgicos a maní, emplearon cuatro dosis, aplicación mensual, luego prueba de provocación.
- En un futuro, puede ser un recurso en pacientes polisensibilizados, que presentan reacciones severas o anafilaxia.

Alergia al huevo

- La prevalencia se estima en 1,3% en niños, 0.1% en adultos. Es frecuente que se presente con urticaria y angioedema de rápido comienzo, pero las reacciones severas que involucran tracto respiratorio no son comunes.
- Un prick test de más de 5 mm suele considerarse confirmatorio de sensibilización. Se requiere una prueba de provocación, pero en la práctica se realiza poco. Se recomienda una estricta dieta de eliminación.

Alergia al huevo

- La reintroducción se decide de forma individualizada. Las reacciones severas tienen mayor tendencia a persistir.
- La alergia a huevo en la infancia tiene mayor tendencia a desarrollar Asma más tarde.

Alergia al huevo

- Los alérgicos a huevo deben recibir MMR, exceptuando los casos de anafilaxia.
- La alergia al huevo suele ser a la ovoalbúmina (OVA) y/o al ovomucoide. Este último es resistente al calor.
- El síndrome pájaro-huevo es la sensibilización a plumas y huevo. Pueden presentar síntomas con la carne de pollo, por reacción cruzada con la livetina, presente en la yema.

Alergia al huevo

- La prevalencia hacia los 2,5 años se ha calculado en 1,3% en la población adulta se calcula en 0.1%
- Factores de riesgo: la presencia de eczema.
- A veces coexiste con alergia a la leche de vaca y a maní.
- Edad de resolución: 6-8 años.

Alergia al huevo

- La urticaria es la presentación más común, 80-90%, ocurre en minutos, seguida de síntomas gastrointestinales, 10-44%, en las dos horas siguientes. La mayoría de las reacciones son leves, con urticaria facial únicamente.
- Los síntomas respiratorios incluyen dificultad respiratoria, disfonía, tos, estridor, sibilancias, e indican reacción severa.

Esofagitis eosinofílica 1

- El primer reporte, Dobbins en 1977, en pacientes con síntomas sugestivos de R G E resistente al tratamiento con inhibidores de bomba de protones.
- Hay evidencia de una predisposición genética, a nivel del gen codificador para eotaxina-3.
- También se ha implicado la interleuquina-5 en la etiopatogénesis.

Esofagitis eosinofílica 2

- El síntoma predominante puede ser el rechazo al alimento. Otras manifestaciones clínicas son vómito, regurgitación, falla para crecer , dolor epigástrico, dolor torácico, dolor abdominal, pérdida del apetito.
- La AA se asocia frecuentemente a leche, huevo, cereales,
- El prick test con alimentos frescos es más sensible que el realizado con extractos comerciales.

Esofagitis eosinofílica 3

- Es más frecuente en hombres (75%).
- Se ha reportado altos porcentajes de atopia (50-81%) en varias series Hay reportes de pacientes con alergia concomitante a pólenes que presentan exacerbación de ambas sintomatologías en la época de polinización.
- La presencia de eosinofilia periférica e IgE plasmática elevada son hallazgos variables.

Plantearse el Diagnóstico

- “Uno sólo encuentra lo que busca, pero uno sólo busca lo que sabe.”
J.W. Goethe (1749- 1832)