

[r e v i s i ó n]

Alergia alimentaria. Generalidades

E. Alonso Lebrero

Médico Adjunto de la Sección de Alergia. Hospital Materno-Infantil Gregorio Marañón. Madrid.

Palabras clave

alérgeno alimentario, hipersensibilidad a alimentos, alergia alimentaria mediada por IgE, inducción de tolerancia a alimentos

>> RESUMEN

Se conoce como alergia alimentaria al conjunto de reacciones adversas en las que existe una patogenia inmunitaria comprobada y que son provocadas por la ingestión, el contacto o la inhalación de determinados alimentos.

Estas reacciones se producen solamente en algunos individuos, no se relacionan con ningún efecto fisiológico o fisiopatológico propios del alimento y pueden suscitarse con cantidades variables, incluso mínimas del alimento/alérgeno.

Las alergias alimentarias mediadas por IgE se manifiestan tras exposición al alérgeno alimentario, habitualmente por ingestión, en un individuo que se encuentra previamente asintomático salvo otra comorbilidad y que continúa estándolo una vez que se resuelve el episodio. Estos alimentos son bien tolerados por los no alérgicos e incluso son considerados alimentos saludables y convenientes para una buena alimentación.

La presentación clínica de la alergia alimentaria es variable y no está vinculada con un órgano determinado cursando, en cuanto a sus manifestaciones agudas, en forma de cuadros limitados en el tiempo y con una gravedad que oscila desde un leve prurito oral a un cuadro anafiláctico potencialmente mortal.

Los síntomas se repiten de nuevo con cada nueva exposición al alimento aunque la clínica puede ser diferente, aun para el mismo individuo, en cuanto al órgano afectado, a la gravedad de los síntomas o a la cantidad necesaria para provocarlos (dosis umbral).

La alergia a alimentos afecta a un número importante de niños y adultos, con cifras que oscilan ampliamente entre el 2 y el 10% de la población, y que pueden sufrir toda la gama de síntomas que caracterizan la clínica alérgica. Existen evidencias de que su prevalencia, al igual que para otras enfermedades alérgicas, está aumentando en las últimas décadas. El único tratamiento recomendado indiscutiblemente es la dieta estricta de evitación del alimento o alimentos implicados.

La frecuencia de síntomas compatibles con alergia alimentaria percibida por la población es mucho más alta que la demostrada mediante estudios alérgicos completos que incluyan prueba de provocación lo que aumenta en la práctica las dimensiones del problema y convierte en imprescindible la necesidad de realizar diagnósticos precisos para evitar dietas innecesarias.

La historia natural de la enfermedad en la infancia es favorable. La evolución apunta hacia la aparición espontánea de tolerancia en el medio- largo plazo con desaparición de la clínica para los alimentos más prevalentes en los primeros años de vida. El pronóstico del tiempo de evolución es diferente según cada alimento. La historia natural de la alergia a alimentos en población adulta es mal conocida.

Nutr Clin Med 2010; IV (3): 109-124

Key words

Dietary allergen, hypersensitivity to foods, IgE-mediated food allergy, food tolerance induction

>> ABSTRACT

Food allergy is known as the set of allergic reactions in which there is a demonstrated immune pathogenesis and caused by the ingestion, contact, or inhalation of specific foods.

These reactions only occur in some individuals, there are not related with any physiologic or pathophysiologic effect of the food, and may be elicited with variable amounts, even minimal, of the food/allergen.

IgE-mediated food allergies manifest themselves after exposure to the dietary allergen, usually by ingestion, in an individual previously asymptomatic, except for other comorbidities, and who will remain asymptomatic once the reaction has subsided. These foods are well tolerated by non-allergic people and they are even considered healthy and convenient for a good nutrition.

The clinical presentation of food allergy is variable and is not linked to a specific organ, acutely presenting as time-limited episodes, which severity may vary from mild oral itching to a potentially fatal anaphylactic reaction.

The symptoms newly occur with each exposure to the food, although the clinical presentation may be different regarding the organ affected, the symptoms severity, or the amount needed to provoke them (threshold dose) even within the same individual.

Food allergy affects a considerable number of children and adults, the figures ranging 2%-10% of the population, who may suffer all the constellation of symptoms that characterize the allergic clinical picture. There are evidences showing that its prevalence, similarly to other allergic diseases, is increasing in the last decades. The only indisputably accepted treatment is a stringent food avoidance diet of the implicated foods.

The frequency of symptoms compatible with a food allergy perceived by the population is much higher than that shown by complete allergy work-ups including the food challenge test, which virtually increases the dimension of the problem and makes unavoidable the need for accurate diagnoses in order to avoid unnecessary diets.

The natural history of the disease during childhood is favorable. The progression points towards the occurrence of natural tolerance in the intermediate and long terms, with the disappearance of the clinical symptoms for the most prevalent foods within the first years of life. The prognosis regarding the progression time varies from one food to another. The natural history of food allergy in the adult population is not so well known.

Nutr Clin Med 2010; IV (3): 109-124

Correspondencia

E. Alonso Lebrero. Médico Adjunto de la Sección de Alergia. Hospital Materno-Infantil Gregorio Marañón. Madrid.
E-mail: ealonsole@wanadoo.es / ealonso.hgugm@salud.madrid.org

>> ALERGIA A ALIMENTOS

La alergia a alimentos es una enfermedad que cursa en forma de manifestaciones agudas de gravedad variable, con características clínicas que permiten realizar el diagnóstico diferencial con otras reacciones adversas causadas por alimentos.

Estos episodios tienen un curso autolimitado en el tiempo y son provocadas por la ingestión o el contacto al que el paciente está sensibilizado.

Este cuadro se repite con cada nueva ingestión del alimento y el paciente permanece asintomático si lo evita.

El interés sobre la alergia a alimentos ha ido incrementándose en las últimas décadas, con profusión de noticias, artículos y libros, de carácter técnico o de difusión general. Esta información resulta en ocasiones muy confusa incluyéndose en el mismo grupo cualquier tipo de reacción adversa a alimentos independientemente de su mecanismo patogénico y por lo tanto de su pronóstico y tratamiento. Esta indefinición se extiende a la comunidad científica que ha modificado recientemente la terminología pero coexisten todavía en la literatura términos semejantes para designar procesos diferentes.

>> CLASIFICACIONES DE LAS REACCIONES ADVERSAS A ALIMENTOS

La Academia Europea de Alergología e Inmunología Clínica (EAACI) en su documento de posición¹, y siguiendo esta línea, el Comité de Reacciones Adversas a Alimentos de la Sociedad Española de Alergia (CRAA)² clasifican las reacciones adversas a alimentos según su mecanismo etiopatogénico (fig. 1) en reacciones tóxicas y no tóxicas:

Las reacciones *tóxicas* pueden ocurrir en cualquier individuo que ingiera suficiente cantidad de un determinado alimento que contenga natural o artificialmente (por contaminación o a través de su procesamiento) sustancias capaces de producir patología en todos los individuos expuestos como son agentes infecciosos, toxinas etc. Las reacciones tóxicas, bien conocidas por todos los clínicos, no se abordan en esta revisión pero deben tenerse en cuenta al realizar diagnósticos diferenciales.

Las reacciones *no tóxicas* se subdividen a su vez en no mediadas por mecanismo inmunológico conocidas clásicamente como intolerancia a alimentos y mediadas por mecanismo inmunológico o alergia a alimentos. Las reacciones no mediadas por mecanismo inmunológico se subdividían en enzimáticas, farmacológicas y reacciones mal definidas.

Entre las enzimáticas, la más común es la reacción de intolerancia a leche por déficit de lactasa que afectan a gran parte de la población mundial. Las farmacológicas son reacciones exageradas a sustancias, como pueden ser el caso de

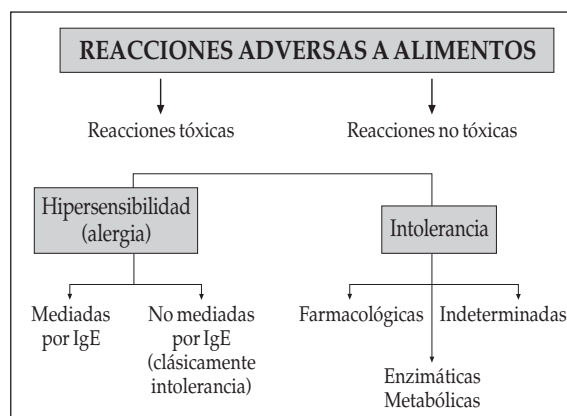


Figura 1. Clasificación de las reacciones adversas causadas por alimentos¹.

aminas vasoactivas, que están normalmente presentes en los alimentos (histamina, tiramina, metilxantinas). Las reacciones mal definidas son reacciones adversas comprobadas en las que no se ha podido identificar el tipo de desencadenante.

En las reacciones inmunológicas o alergia a alimentos se distinguen dos grupos. Los cuadros mediados por IgE son los más comunes y mejor conocidos y corresponden a una respuesta clásica de interacción del alérgeno (alimento) con la IgE específica y la consiguiente liberación de mediadores por mastocitos y basófilos con expresión clínica variable.

En otro grupo se encuentran enfermedades como la enfermedad celiaca, la colitis hemorrágica, las enteropatías inducidas por proteínas, las esofagitis y gastritis eosinofílicas, en las que se reconoce la implicación inmunológica pero con mecanismos todavía no bien determinados. Algunos de estos cuadros se englobaban anteriormente en un "cajón de sastre" como intolerancia y como tal pueden encontrarse todavía en la literatura aunque esta terminología va siendo desplazada.

Aunque esta clasificación ha continuado utilizándose, en el 2001 la EAACI³ y en 2004 la World Allergy Organization WAO⁴ redefinen la nomenclatura de las enfermedades alérgicas (fig. 2).

En el caso de los alimentos denominan *Hipersensibilidad* como a una reacción adversa que causa síntomas reproducibles objetivamente tras exposición a ese alimento, a dosis bien tolerada por sujetos normales. Si se demuestra o existe evi-

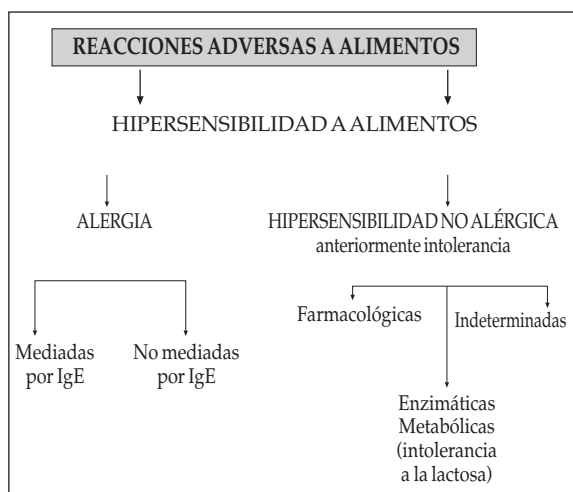


Figura 2. Clasificación de las reacciones adversas causadas por alimentos^{3,4}.

dencia de mecanismo inmunológico de cualquier tipo se denominará *Alergia* y en caso contrario pasa a denominarse *Hipersensibilidad no Alérgica* que se corresponde con algunos de los cuadros referidos anteriormente en la literatura como intolerancia.

Siguiendo estos criterios de manera estricta lo que llamamos *alergia alimentaria* comprendería tanto los cuadros mediados por IgE con clínica atópica como los mediados por otros mecanismos inmunológicos distintos y con clínica predominantemente digestiva que se denominarán *Alergia no mediada por IgE*.

En esta revisión se abordarán únicamente las reacciones adversas a alimentos desencadenadas por alimentos que actúan como alérgenos y en los que pueda evidenciarse un mecanismo mediado por IgE.

>>PREVALENCIA

La prevalencia de la alergia a alimentos es mal conocida por varios motivos:

- La falta de rigor en los criterios de clasificación de reacciones adversas.
- la existencia de estudios epidemiológicos que no deslindan entre intolerancia y alergia.
- los diferentes criterios diagnósticos empleados.

d) la evolución frecuente en la infancia hacia la tolerancia para muchos alimentos que hace variar la prevalencia en función de la edad.

e) la influencia de los distintos hábitos alimenticios según países.

Dentro del primer año de vida y referido sólo a alergia a proteínas de leche de vaca encontramos cifras que oscilan entre el 1,8 y el 7%^{5,6,7}. La prevalencia estimada por la propia población es muy superior a la real, lo que lleva a dietas restrictivas innecesarias^{8,9}.

Por todo ello resulta evidente la necesidad de realizar diagnósticos precisos, con técnicas rigurosas y actualizados periódicamente, con derivación al alergólogo de todos los casos con sospecha de alergia alimentaria.

Existe la impresión de que la prevalencia de alergia a alimentos está aumentando respecto a décadas anteriores y recientes estudios epidemiológicos apuntan a favor de esta tendencia¹⁰.

>>ALIMENTOS COMO ALERGENOS

Los alérgenos alimentarios son proteínas.

Los alimentos pueden contener uno o varios alérgenos además de material no alérgico. La forma habitual en que causan patología es lógicamente por ingestión pero pueden actuar también por contacto o por inhalación del alimento o de sus vapores de cocción.

Los alérgenos alimentarios pueden ser termoestables y los alimentos pueden tolerarse si son cocinados o ser termolábiles y no tolerarse procesados o incluso aumentar con ello su capacidad alérgica. Pueden ser resistentes a la digestión y causar síntomas a cualquier nivel o no serlo y solo causar síntomas en la mucosa oral.

En ocasiones los alérgenos más potentes están situados solo en parte del alimento, ej. en la piel de algunas frutas o en la clara del huevo y puede existir tolerancia a otra parte del producto.

Diferentes alérgenos alimentarios pueden compartir epítomos con o sin consecuencias clínicas constituyendo las denominadas reacciones cru-

zadas¹¹. Esto puede ocurrir entre alimentos con relación taxonómica (las distintas legumbres entre sí o entre diferentes tipos de pescados), entre alimentos sin relación aparente (zanahorias y judías verdes) y frecuentemente entre alimentos y otros alérgenos inhalantes (entre pólenes y frutas, látex y frutas, o entre ácaros y mariscos).

La trascendencia clínica de estas reacciones cruzadas solo puede valorarse a través del estudio alérgico completo. Nunca deben excluirse “a priori” alimentos por posibles reacciones cruzadas si no se comprueba clínicamente.

Los alimentos que provocan con mayor frecuencia sensibilización alérgica son los que se consumen con frecuencia y dentro de estos dependen del contenido proteico y de otras características propias del alimento. Así, las carnes a pesar de ser muy ricas en proteínas provocan muy rara vez síntomas alérgicos y además éstos suelen remitir rápidamente en el tiempo y sin embargo algunas frutas frescas muy frecuentemente consumidas en nuestro país, como el melocotón, son pobres en proteínas totales pero comportan como alérgenos poderosos.

El patrón de aparición de la sensibilización a alimentos sigue las pautas de introducción de alimentos de cada población. En menores de 5 años en nuestro medio¹² la prevalencia es máxima para leche y huevo (44% de las consultas por alergia a alimentos), seguido de pescado (14%), fruta fresca (10%), frutos secos (7%), y legumbres (7%) con un espectro claramente diferenciado respecto a población de mayor edad y adulta donde predomina la alergia a fruta fresca y frutos secos (37-36%) seguido de pescado y mariscos (12%) y con menor frecuencia huevo y legumbres (10-6%).

Nuestras costumbres alimentarias están variando y actualmente son frecuentes alergias a alimentos antes ausentes y desconocidos en nuestra dieta como el kiwi y otras frutas tropicales, frutos secos como el anacardo o de semillas como el sésamo. Se especula también con que la utilización actual de especies seleccionadas, incluso dentro de la gama de nuestros alimentos tradicionales como son el tomate, el melón, la lechuga, con variantes industrialmente más cómodas, más resistentes a parasitación y putrefacción resulten más alergénicas que las variedades clásicas. La trascendencia (riesgos o ventajas potenciales) de la utilización en alimen-

tación humana de alimentos modificados genéticamente, los llamados transgénicos, bien directamente o a través de su uso en pienso para animales de consumo habitual, no está bien establecida.

>>METODOLOGÍA DIAGNÓSTICA

El diagnóstico de alergia a alimentos comprende tres etapas²:

1. Historia clínica que orientará que pruebas deben realizarse y permite establecer un Diagnóstico de Presunción.
2. Identificación de IgE específica para el o los alimentos sospechosos por pruebas cutáneas o pruebas de laboratorio.
3. Prueba de Exposición controlada o de Provocación/ Tolerancia, (excepto en caso de clínica inequívoca reciente) para demostrar si este alimento es el responsable de la clínica del paciente.

1. Historia clínica

El diagnóstico de alergia a alimentos no puede establecerse sin una historia clínica previa. Cualquier exploración complementaria, pruebas cutáneas, IgE específica, etc. carece de valor si se considera aisladamente. Existe una aparente dificultad ya que no existe una sintomatología que sea patognomónica de alergia a alimentos y el paciente puede presentar un amplio abanico de síntomas. Sin embargo a través de los datos de una anamnesis cuidadosa si puede afirmarse o descartarse una etiología alérgica.

Manifestaciones clínicas

Síntomas cutáneos

Urticaria aguda (UA) y Angioedema (AE). Ambos cuadros constituyen la sintomatología más común provocada por alergia a alimentos^{13,14}. La UA puede ser provocada no solo por la ingestión, sino por el contacto directo o indirecto con el alimento que es frecuente en la infancia a través de las manos, útiles de mesa y cocina, besos, juegos etc.

Sin embargo, si consideramos globalmente la urticaria, los alimentos juegan un papel causal muy limitado en su etiología correspondiendo en la infancia la mayoría de las urticarias a procesos infecciosos.

Síndrome oral: La aparición de prurito orofaríngeo, acompañado o no de lesiones peribucales, (SAO, síndrome de alergia oral), es uno de los síntomas más habitualmente referidos para algunos alimentos¹⁵ como frutas frescas (melocotón, tomate) aunque puede ser provocado por cualquier alimento. Puede aparecer como síntoma leve aislado o seguirse de un cuadro de mayor gravedad. Algunos pacientes refieren también prurito faríngeo y prurito intenso de oído.

En niños pequeños que no saben expresar el malestar, el prurito ótico con frotamiento exterior de conducto auricular (dedo en el oído) y el rascado de lengua o la extracción del alimento con la mano son signos típicos de reacción alérgica inicial que se observan con frecuencia como signos precoces precediendo a otras manifestaciones clínicas.

Dermatitis atópica (DA). En los primeros años de vida algunos alimentos, sobre todo leche y huevo, pueden jugar un papel en la aparición o exacerbación de la DA¹⁶. En algunas series hasta el 40% de los pacientes con dermatitis atópica presentan alergia a alimentos¹⁷. Los pacientes con dermatitis atópica con niveles altos de IgE total pueden presentar pruebas cutáneas e IgE sérica específica positiva para múltiples alimentos. La trascendencia clínica de esta sensibilización debe ser comprobada mediante provocación controlada.

Síntomas digestivos

La sintomatología digestiva en forma de vómitos y/o diarrea puede manifestarse en forma aislada, aunque es más frecuente encontrarla asociada a otros síntomas. En niños pequeños puede existir un rechazo marcado a la ingestión de determinados alimentos. Se han asociado alergia a alimentos y reflujo gastroesofágico¹⁸. Ni los vómitos ni la diarrea tienen características clínicas especiales que permitan diferenciarlos de los desencadenados por otras causas salvo la sistemática repetición de los síntomas tras la ingestión del alimento y su ausencia al evitarlo. En los intervalos el paciente se encuentra asintomático.

Síntomas respiratorios

La rinitis aguda con hidrorrea, acompañada o no de conjuntivitis, raramente referido espontáneamente por los pacientes, se observa con frecuencia en provocaciones controladas¹⁹.

La dificultad respiratoria por edema de glotis, asma, o ambos, son excepcionales como presentación aislada y suelen asociarse a afectación grave multisistémica. Los alimentos también pueden producir síntomas respiratorios por inhalación de proteínas volátiles, vapores de cocción de alimentos o pulverización en ámbito doméstico (cocinas o exposición en lugares cerrados). Esta clínica implica sensibilización marcada para ese alimento.

Existen cada vez más frecuentemente casos de rinitis y asma ocupacional²⁰ provocados por alergia a alimentos.

Anafilaxia: La afectación multisistémica, con la implicación de al menos dos órganos y un cuadro de gravedad variable, o según la nueva terminología⁴ “cuadro severo con afectación vital” no es rara en la alergia a alimentos^{21,22}. Se estima que los alimentos son la causa de al menos 1/3 de los cuadros de shock anafiláctico²³, aunque se acepta que estas cifras están infravaloradas, ya que el cuadro puede ser desencadenado por alimentos ocultos o no seguirse de estudio diagnóstico.

Anamnesis

Referente al cuadro clínico

Síntomas: Descripción de la sintomatología que debe ser compatible con la clínica alérgica habitual anteriormente descrita.

Tiempo de aparición: La relación inmediata o en tiempo menor de una hora entre la ingesta del alimento y la sintomatología es sugestiva de alergia.

Gravedad: Se valorará a través de la afectación del estado general, de la duración de los síntomas y de la necesidad de tratamiento.

Frecuencia: En ocasiones el primer episodio no se atribuye a alergia y solamente la repetición de sín-

tomas ayuda a identificar el alimento desencadenante.

Tiempo transcurrido desde el último episodio: En la infancia es habitual la evolución a la tolerancia²⁴ y según el tiempo transcurrido desde el último episodio se valorará la necesidad de confirmar o descartar el diagnóstico mediante prueba de provocación/tolerancia controlada².

Referente al alimento

Identificación: El alimento puede ser directamente señalado por el paciente o sus familiares o ser necesario un interrogatorio dirigido hacia alimentos sospechosos. En algunos casos puede ser útil un diario dietético. En el niño pequeño la introducción pautada cronológicamente de los alimentos facilita su identificación.

Cantidad ingerida: En individuos muy sensibles son suficientes cantidades mínimas del alimento para suscitar síntomas pero lo habitual es que se necesite alcanzar una determinada dosis umbral diferente para cada paciente e incluso puede variar aumentando o disminuyendo con el tiempo.

Tolerancia previa y/ o posterior: La tolerancia posterior al episodio motivo de consulta descarta alergia actual. La tolerancia previa es casi habitual, aunque puede iniciarse la sintomatología con el primer contacto aparente.

Presentación del alimento: Es necesario conocer si el alimento se ingirió crudo o elaborado, completo o sólo parte de él ej.: la fruta pelada puede ser bien tolerada y sin embargo el zumo que contiene extracto de piel puede suscitar clínica. Debe investigarse si el contacto directo o indirecto o la inhalación del alimento suscitan síntomas.

Alimentos ocultos y contaminantes: En algunos casos el alérgeno responsable de los síntomas no es el alimento principal sino otros alimentos añadidos, conocidos o no, o sustancias derivadas de éstos, así alimentos empleados como aditivos por sus propiedades organolépticas como emulgentes (caseinatos), o parásitos como el anisakis, alergenos no alimentarios como ácaros parasitando harinas o embutidos, y potencialmente alimentos modificados genéticamente.

Reacciones cruzadas: La existencia de clínica anterior o posterior frente a otros alimentos relacionados taxonómicamente es frecuente pero no siempre está presente. Si un paciente ha presentado clínica con un determinado alimento, el resto de los alimentos de ese grupo a los que no se haya comprobado tolerancia posterior deberá ser estudiado pero no excluido sistemáticamente.

Las reacciones cruzadas entre alergenos no alimentarios y alimentos con reacción cruzada conocida pueden asimismo valorarse, ej. látex-frutas, pólenes-frutos secos o frescos, o mariscos-artrópodos pero siempre teniendo como base la clínica actual del paciente.

Referente al paciente

Edad actual y edad de comienzo de la sintomatología: En la infancia es frecuente que se establezca la tolerancia al alimento pero a partir de la adolescencia es más rara. La historia natural de la alergia a alimentos en la edad adulta es mal conocida¹³.

Circunstancias acompañantes: Interesa conocer el estado de salud previo, tratamiento farmacológico anterior, la posible asociación del cuadro con ejercicio físico (anafilaxia por alimentos y ejercicio).

Antecedentes familiares y personales de atopía.

Exploración física

Se valorarán rasgos atópicos como dermatitis atópica, dartros volante, hiperqueratosis folicular o surco nasal. Debe siempre explorarse el dermografismo, en tanto puede simular urticaria o hipervalorar las pruebas cutáneas.

En la infancia se debe tener en cuenta el estado nutricional, sobre todo en pacientes con alergia a varios grupos de alimentos, por el riesgo de seguir dietas deficitarias.

2. Identificación de IgE específica para el alimentos sospechoso

Mediante pruebas cutáneas

Prick: Para su realización se siguen las normas aceptadas internacionalmente²⁵ depositando una

gota del extracto alergénico sobre la piel del paciente y puncionando a continuación con una lanceta sin provocar sangrado. La lectura se efectúa a los 15 m. y se considera positiva una prueba con un diámetro de pápula superior al control negativo al menos en 3 mm. La realización de pruebas cutáneas no tiene ninguna limitación por edad y se practican sin problemas desde las primeras semanas de vida hasta la ancianidad.

La prueba cutánea en prick es el método de elección para demostrar una sensibilización mediada por IgE²⁶. El valor predictivo positivo (VPP) de un prick realizado con extractos bien caracterizados es variable según el alimento y su valor predictivo negativo (VPN) muy alto. Es decir, una prueba negativa en prick con el alérgeno adecuado es un buen método para descartar sensibilización alérgica a un determinado alimento y sin embargo una prueba positiva debe interpretarse según la historia clínica y puede necesitar complementarse con una provocación oral². Excepcionalmente, un prick positivo con un alimento que ingerido aisladamente ha dado lugar a una reacción anafiláctica grave reciente puede considerarse diagnóstico.

Prick-prick. Esta técnica es una variante del prick con extractos comerciales y se realiza con el alimento propiamente dicho en lugar de con un extracto elaborado. Se punciona con la lanceta el alimento y continuación la piel del paciente. Resulta útil sobre todo en alimentos que contienen antígenos lábiles¹⁷ como son las frutas frescas y cuando no se dispone de un buen extracto estandarizado.

Pruebas intradérmicas. La prueba cutánea intradérmica no ofrece ventajas sobre la prueba en prick. Es poco específica y tiene el riesgo de producir reacciones sistémicas en pacientes muy sensibilizados.

En conjunto, las pruebas cutáneas resultan muy útiles por la amplia variedad de alérgenos disponibles (total si consideramos prick-prick), bajo precio y disponibilidad inmediata de resultados.

Mediante estudios “in vitro”

IgE total: La determinación de IgE total informa sobre la constitución atópica pero no aporta datos concretos en alergia a alimentos.

IgE sérica específica: existen diversas técnicas para su determinación que poseen buena correlación y similar eficacia. La determinación de IgE sérica específica tiene una sensibilidad similar o inferior al prick. Al igual que con el prick el valor predictivo negativo (VPN) es alto pero no ocurre así con la especificidad y el valor predictivo positivo (VPP)²⁷. En cualquier caso, también aquí los resultados varían dependiendo de cada alimento. El punto de corte, expresado numéricamente en clases, para detectar alergia sintomática es diferente con cada alimento y es preciso establecerlo para cada población (edad, país, alimento, patología) dependiendo de la prevalencia del problema.

La IgE específica como alternativa a pruebas cutáneas está indicada cuando existe afectación cutánea que impida la realización correcta de éstas, cuando el paciente no puede suspender la medicación antihistamínica o existe riesgo de desencadenar una reacción anafiláctica. Entre sus ventajas están las de permitir múltiples estudios con una sola extracción. Por otra parte, resulta más costosa que las pruebas cutáneas, los resultados no son inmediatos y necesita tecnología específica.

3. Exposición controlada. Prueba de provocación/tolerancia

El diagnóstico de alergia alimentaria basado únicamente en la historia clínica y las pruebas cutáneas y/o IgE específica solo se acepta en el caso de reacciones anafilácticas. Aun en estos casos, si el episodio ha ocurrido en la primera infancia, y ha transcurrido algún tiempo, debe realizarse una provocación controlada para confirmar o descartar el diagnóstico.

La prueba de provocación tolerancia no está indicada si ha existido clínica reciente con ese alimento y debe realizarse siempre en paciente estable y asintomático.

La clínica inicial no tiene valor pronóstico respecto a la evolución posterior²⁸. Esto es especialmente importante en el caso de alimentos básicos o muy comunes en nuestra alimentación y por lo tanto difíciles de evitar que deben reevaluarse periódicamente en la infancia.

La provocación (o exposición controlada) es el único test que permite diagnosticar con certeza

una reacción adversa a alimentos. En la actualidad no se dispone de métodos definitivos que permitan obviarla en el seguimiento evolutivo y solamente una clínica reciente la hace superflua e incluso contraindicada. Debe realizarse siempre por personal sanitario entrenado en el reconocimiento precoz de los síntomas y en su tratamiento. El paciente o sus representantes legales deben estar exhaustivamente informados de la naturaleza del procedimiento y manifestar su aceptación de preferencia por escrito (consentimiento informado).

Modalidades de provocación

Provocación oral: Es la habitual en alergia a alimentos. Las cantidades a administrar y su secuencia se valorarán según criterios del estudio alérgico. Para confirmarse tolerancia se debe alcanzar la cantidad de alimento habitual para la edad del paciente.

Provocación oral abierta: En la práctica clínica diaria la utilidad de la provocación abierta es incuestionable. Es de elección cuando el contacto del alimento con la mucosa oral es indispensable (SAO).

Provocación oral simple ciego controlada con placebo: El alimento se enmascara para modificar consis-

tencia, olor y sabor. Resulta útil en la práctica diaria si se temen reacciones subjetivas y requiere menos infraestructura que la provocación oral doble ciego con placebo.

Provocación oral doble ciego controlada con placebo: Es la técnica indicada para realizar trabajos de investigación. Su negatividad debe ser confirmada mediante una provocación abierta. A pesar de sus inconvenientes es la prueba definitiva²⁹ en reacciones subjetivas, en pacientes con condicionamientos psicológicos y en provocaciones abiertas dudosas.

Consideraciones especiales: En los pacientes que presenten síntomas desencadenados por exposición a alérgenos volátiles o por manipulación de los alimentos la provocación se realizará mediante provocación inhalativa o reproduciendo la situación de exposición.

En los casos de historia sugestiva de anafilaxia inducida por ejercicio y dependiente de alimentos la provocación oral debe seguirse de la realización de un ejercicio similar al que provocó la reacción. El Comité de Reacciones Adversas a Alimentos (C.R.A.A.)² de la Sociedad Española de Alergia e Inmunología Clínica ha elaborado dos algoritmos diagnósticos para síntomas agudos y síntomas crónicos que recogen la sistemática anteriormente expuesta (figs. 3 y 4).

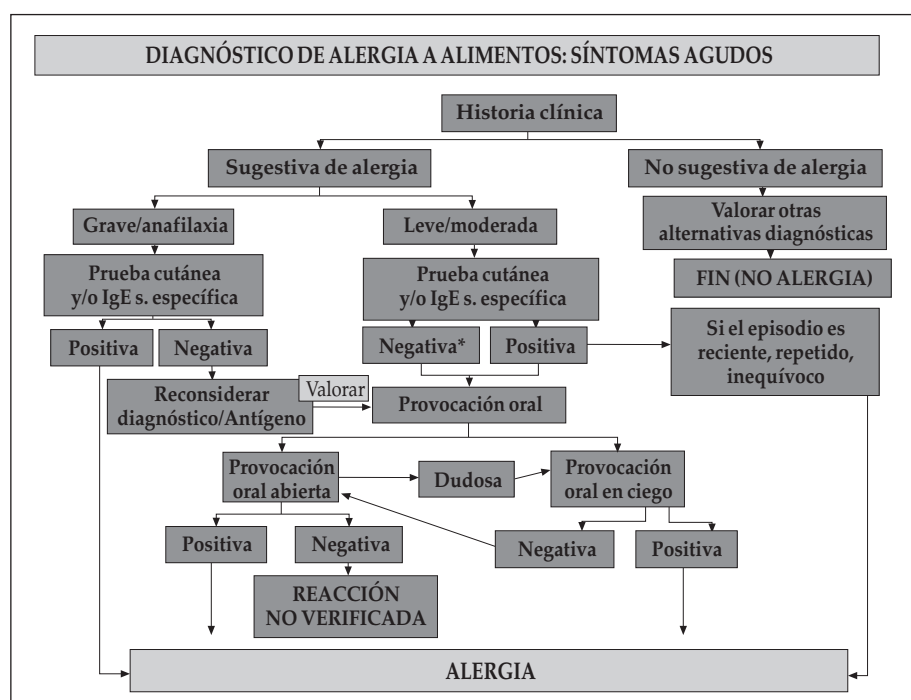


Figura 3. Algoritmo diagnóstico de alergia a alimentos: síntomas agudos según esquema del Comité de Reacciones Adversas a Alimentos de la Sociedad Española de Alergia e Inmunología Clínica².

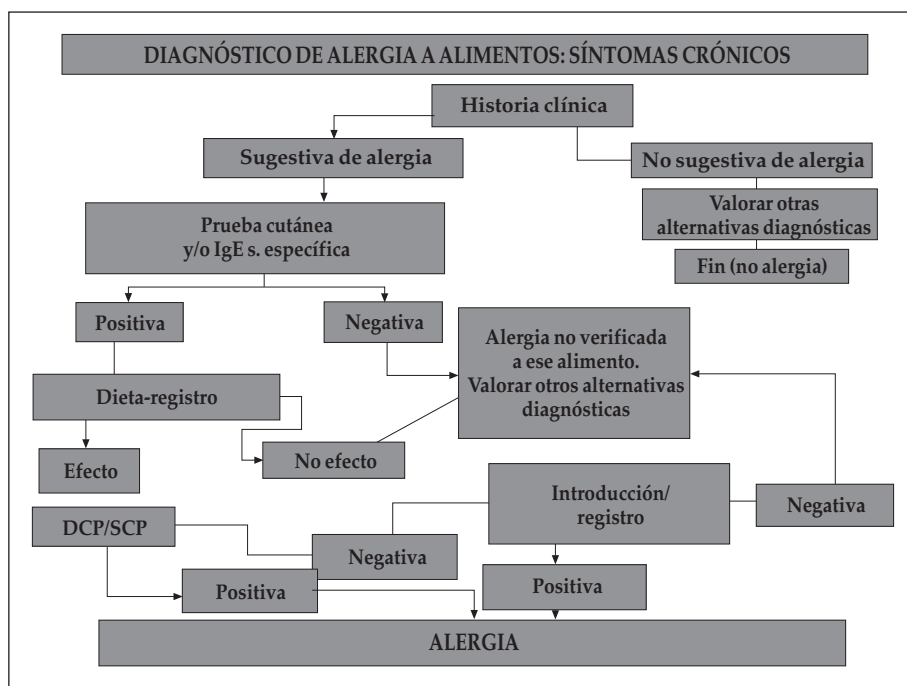


Figura 4. Algoritmo diagnóstico de alergia a alimentos: síntomas crónicos según esquema del Comité de Reacciones Adversas a Alimentos de la Sociedad Española de Alergia e Inmunología Clínica².

>> HISTORIA NATURAL DE ALERGIA A ALIMENTOS. PRONÓSTICO

La prevalencia de alergia a alimentos es mayor en la infancia que en la edad adulta. La mayoría de los niños adquieren tolerancia en poco tiempo. Esto no ocurre de la misma manera para todos los alimentos.

La alergia a proteínas de leche de vaca, que debuta en los primeros meses de vida, suele resolverse en un 60% de los casos en el primer año, a los dos años en el 75% y a los tres -cuatro años hasta en el 85-90%^{30,31}. Hasta un 50% de los niños con alergia a leche presentan también sensibilización a huevo²⁸ con clínica comprobada. La evolución a medio y largo plazo de ambas sensibilizaciones es independiente.

Para la alergia a huevo, que se inicia a partir de su introducción en la dieta alrededor del año de vida, se estima que a los 24-30 meses del episodio inicial se ha establecido tolerancia en el 50% de los pacientes y llegan a tolerar el 75% del total a los 6 años.

Para pescados, legumbres, frutos secos y mariscos el periodo puede ser más prolongado o incluso para algunos alimentos no alcanzarse nunca la tolerancia.

La asociación o sucesión en el tiempo de sensibilización a distintos alimentos es frecuente.

Un comienzo tardío, en edad, de los síntomas tiene peor pronóstico evolutivo para la tolerancia. A partir de la adolescencia es excepcional la evolución a tolerancia y los pacientes que sufren alergia alimentos que tienen habitualmente buena evolución y que siguen siendo alérgicos suelen padecer sensibilización muy marcada con clínica que puede ser provocada por cantidades mínimas de alimentos.

>> TRATAMIENTO

Dieta

En la actualidad el único tratamiento recomendado indiscutiblemente es la dieta estricta de evitación del alimento o alimentos implicados lo que evita las manifestaciones clínicas.

Esta actitud, debe reevaluarse periódicamente, teniendo en cuenta la aparición de síntomas tras ingestiones o contactos accidentales, las pruebas cutáneas y los valores de IgE sérica. La negatividad de las pruebas cutáneas o los descensos evidentes de los valores de IgE apoyan la evolución a tolerancia, pero su no variación no la descarta.

No se ha comprobado que la realización de una dieta estricta mejore la evolución de la alergia y la presencia de clínica provocada por ingestión accidental no empeora el pronóstico sino es solamente prueba de la persistencia de la alergia.

En el caso de alergia a proteínas de leche de vaca se dispone de formulas alternativas para sustituir éstas. Estos productos son hidrolizados extensos de proteínas que han perdido su capacidad alérgica o fórmulas de proteínas de soja y en los raros casos de mala tolerancia a estos productos se están disponibles formulas elementales compuestas a base de aminoácidos de síntesis. Todos ellos proporcionan los aportes nutritivos necesarios para la alimentación del lactante. Existen en el mercado productos con hidrólisis parcial, llamadas también hipoalérgicas o HA que no están indicadas en el tratamiento de los pacientes con alergia comprobada ya que conservan actividad antigénica residual. En niños pequeños no deben utilizarse los batidos comerciales de soja o almendra que tienen escaso valor nutricional. En pacientes de mayor edad la leche no tiene la misma importancia nutricional si bien deben cuidarse los aportes de calcio provenientes de otras fuentes.

Dentro de lo que se considera una dieta estricta debe minimizarse el número de alimentos excluidos ya que la existencia de reactividad cruzada inmunológica no implica necesariamente reactividad clínica. Los pacientes con alergia a legumbres toleran casi siempre las judías, los alérgicos a pescados suelen tolerar los del género escombriforme (atún, emperador) sobre todo en conserva, y solo en ocasiones presentan síntomas con mariscos y viceversa, los alérgicos a proteínas de leche de vaca o huevo solo excepcionalmente (5%) presentan síntomas con carnes de vaca y pollo y generalmente las toleran cuando están muy cocinadas y lo mismo ocurre con muchos pacientes alérgicos a huevo que pueden tolerarlo muy cocinado.

Por todo ello pueden ser necesarias, sobre todo en pacientes polisensibilizados a alimentos utilizados habitualmente en la dieta de nuestro medio, la realización de pruebas de tolerancia que permitan ampliar la dieta el máximo posible.

Farmacológico

Los tratamientos con antihistamínicos o corticoides solo mejoran la sintomatología y no se reco-

miendan como tratamiento preventivo sistemático.

Cuando no se ha podido impedir la ingestión accidental del alimento, el tratamiento debe ser precoz. En síntomas muy leves, eritema perioral o síntomas por contacto puede bastar un lavado de la zona con agua fría pero en general resulta necesario al menos un antihistamínico de acción rápida, dexclorfeniramina o difenhidramina, administrado oralmente y preferentemente en forma líquida, dosificado según peso y edad del paciente. Habitualmente al tratarse de una patología aguda basta con la administración de una o dos dosis aisladas.

Ante síntomas marcados, aunque sean únicamente cutáneos y siempre que exista compromiso respiratorio, afectación del estado general o en pacientes que han presentado previamente cuadros de anafilaxia se debe administrar adrenalina intramuscular a dosis de 0,15 al 1/1.000 en niños menores de 4-5 años o de menos de 25 kg y de 0,3 en edades y peso superiores (comercializado como Altellus 0,15 o 0,3 IM). Los familiares y cuidadores del paciente deben estar familiarizados con el dispositivo y entrenados con el procedimiento de administración mediante simuladores.

La administración de corticoides orales, prednisona o metilprednisolona en comprimidos o en solución, prednisolona, a 1 mg/kg y dosis puede ser útil aunque su acción es lenta. Aproximadamente 1/3 de los pacientes que experimentan una reacción anafiláctica presentan una reacción bifásica³² por lo que el control inicial de los síntomas no excluye la necesidad de un control posterior.

Todos los pacientes con sensibilización anafiláctica y/o sus familiares deben contar con un plan de actuación³³ y un entrenamiento en la administración de adrenalina. Su administración en la primera media hora se ha ligado con supervivencia frente a desenlaces fatales por demora en su aplicación³⁴. Dado que la mayoría de las ingestiones accidentales ocurre fuera del domicilio los pacientes pueden llevar algún tipo de identificación que los identifique como sujetos de riesgo.

El tratamiento inicial en domicilio no excluye nunca la consulta médica lo más pronto posible. Los pacientes con riesgo de reacciones anafilácti-

<p>Alimentos a los que hace mención el Real Decreto 2220/2004</p> <p style="text-align: center;">"ANEXO V Ingredientes a los que hacen referencia los apartados 9 y 10 del artículo 7</p> <ul style="list-style-type: none"> - Cereales que contengan gluten (es decir, trigo, centeno, cebada, avena, espelta, kamut o sus variedades híbridas) y productos derivados. - Crustáceos y productos a base de crustáceos. - Huevos y productos a base de huevo. - Pescado y productos a base de pescado. - Cacahuets y productos a base de cacahuets. - Soja y productos a base de soja. - Leche y sus derivados (incluida la lactosa). - Frutos de cáscara, es decir, almendras (<i>Amygdalus communis</i> L.), avellanas (<i>Corylus avellana</i>), nueces (de nogal) (<i>Juglans regia</i>), anacardos (<i>Anacardium occidentale</i>), pacanas [(<i>Carya illinoensis</i>) (Wangenh) K Koch], castañas de Pará (<i>Bertholletia excelsa</i>), pistachos (<i>Pistacia vera</i>), nueces macadamia y nueces de Australia (<i>Macadamia ternifolia</i>), y productos derivados. - Apio y productos derivados. - Mostaza y productos derivados. - Granos de sésamo y productos a base de granos de sésamo. - Anhídrido sulfuroso y sulfitos en concentraciones superiores a 10 mg/kg o 10 mg/litro expresado como SO₂". <p>A estos alimentos según Directiva 2006/142/CE de la Comisión: Se añaden la harina de altramucos y los moluscos (gasterópodos, bivalvos o cefalópodos).</p>

Figura 5. Alimentos actualmente incluidos en la normativa de etiquetado como declaración obligatoria.

cas a alimentos de utilización ubicua, fundamentalmente leche y huevo, pero también legumbres y frutos secos, deben conocer las principales fuentes de alérgenos ocultos³⁵ y en cualquier caso deben evitar en lo posible alimentos industriales, comidas fuera del domicilio e incluso cuidar de contactos accidentales a través de utensilios de cocina o de objetos de mesa.

Existe una normativa legal reciente que obliga a la rotulación en los alimentos empaquetados de los alimentos que con mayor frecuencia producen alergia³⁶ (fig. 5).

Inmunoterapia/inducción de tolerancia

Se iniciaron experiencias de desensibilización para cacahuete empleando técnicas convencionales de inmunoterapia subcutánea con resultados solo parciales y frecuentes reacciones adversas³⁷ que han motivado su falta actual de uso.

Otros autores han logrado inducción de tolerancia mediante administración por vía oral (Specific Oral Tolerance Induction SOTI)³⁸⁻⁴² y en algún caso por vía sublingual⁴³.

En el momento actual existen en nuestro país varios grupos, casi todos en el ámbito de los

pacientes pediátricos, trabajando en este procedimiento que ofrece prometedoras perspectivas de curación.

>>ASPECTOS NUTRICIONALES

La restricción de determinados alimentos provoca cambios en la alimentación habitual que pueden ser percibidos por las familias y los pacientes como causa de alimentación deficitaria. Si bien no existe ningún alimento imprescindible, salvo la leche en los primeros meses de vida, y todos los aportes nutricionales pueden ser sustituidos por otros, es frecuente el temor expresado en la consulta a que el niño sufra una mala (por deficiente) alimentación aunque existen solo unos pocos trabajos que confirmen este temor⁴⁴.

Si son muy frecuentes, en individuos polisensibilizados, las dietas monótonas y en alguna ocasión alteraciones del comportamiento alimentario, con evitación de todos los alimentos nuevos⁴⁵ (neofobia) que pueden provocar dietas restrictivas innecesarias y requerir atención psicológica. Dentro de la pirámide alimenticia las posibilidades de sustitución de un alimento por otro de funciones equivalentes son múltiples y es necesario descartar la creencia de que existen alimentos indispensables. Todo puede ser sustituido por otro producto o combinación de ellos con cualidades nutritivas semejantes.

En la misma línea, en pacientes que siguen dieta por diagnósticos erróneos, se refieren en una revisión retrospectiva⁴⁶ casos de falta de desarrollo como efecto adverso de enfermedad incorrectamente diagnosticada. En estos pacientes la evaluación alergológica incluyendo prueba de provocación abierta fue negativa. Una vez más la necesidad de realizar diagnósticos ajustados y actualizados por especialistas bien entrenados en el manejo de la alergia alimentaria resulta evidente.

Una buena información nutricional y un apoyo inicial en la confección de menús pueden resolver cualquier carencia. Aquí juegan un papel importante el médico de atención primaria, el alergólogo, las asociaciones de pacientes y los nutricionistas para lograr una alimentación segura, equilibrada y apetitosa⁴⁷.

>> ASPECTOS PSICOSOCIALES Y DE CALIDAD DE VIDA

Hasta la década del 2000 no existían apenas trabajos que abordaran el impacto psicosocial⁴⁸ y de calidad de vida de los niños alérgicos a alimentos. Sin embargo en los últimos años se han publicados y cuestionarios específicos de calidad de vida^{49,50}, todavía con poca implantación y cuya aplicación es más difícil en el terreno de la alergia a alimentos que en otras enfermedades alérgicas al circunscribirse a un campo en que las costumbres y hábitos culinarios y alimenticios son muy diferentes entre países y culturas⁵¹.

Se ha valorado mediante comparación a través de cuestionarios genéricos el impacto de la alergia a algunos alimentos concretos (cacahuete) y el sufrido en otras enfermedades como es el caso de la diabetes insulino dependiente⁵². Los alérgicos a cacahuete refirieron un mayor temor en relación a la aparición de acontecimientos adversos por tomar inadvertidamente el alimento así como una mayor ansiedad en relación a la comida especialmente cuando se producía fuera de su domicilio comparando con el miedo de los diabéticos a sufrir un cuadro de hipoglucemia. Esta ansiedad era significativamente más alta respecto a los diabéticos en relación a vacaciones ($p < 0,001$), y fiestas de cumpleaños ($p < 0,002$). Tanto unos como otros se sentían seguros rodeados por gente que conocía su problema.

Según datos de nuestro país, y sobre población infantil⁵³ la alergia a alimentos ocasiona cambios en la vida familiar, conlleva gastos extra, supone problemas en cuanto a más trabajo familiar y res-

pecto a escolarización, comedores escolares y actividades con salidas del centro y es motivo de preocupación y miedo a una reacción grave por parte de los cuidadores. Esta preocupación se ve refrendada por la alta frecuentación a urgencias en los 12 meses previos.

Una fuente de temor para el paciente y sus familiares⁵⁴, inseguridades y posiblemente de restricciones innecesarias en muchos casos es el desconocimiento de cual es la cantidad mínima "tolerable" o "permisible" de alimento que podría considerarse segura aun para individuos anafilácticos⁵⁵.

No existen datos inmunoalérgicos que permitan establecer "a priori" estos límites y solo quedan dos opciones:

- se aconsejan al paciente dietas totalmente restrictivas, difíciles de llevar a cabo⁵⁶ pero con un margen de seguridad amplio.
- se acepta cierta permisibilidad basada en experiencias previas de buena tolerancia casuales, accidentales, o comprobadas mediante provocación (ej. huevo muy cocido pero no huevo poco cocinado). En ambos casos tanto el cuidador del paciente y el médico solo pueden apoyarse en la clínica más reciente "si no nota nada, puede tomarlo" pero representa para ambos una sobrecarga emocional e incluso legal.

Criterios de derivación

El buen pronóstico a medio plazo, la facilidad del tratamiento de sustitución de algunas alergias más frecuentes como es la de leche de vaca, así

TABLA I. PAPEL DE LOS PROFESIONALES RESPECTO AL NIÑO ALÉRGICO A ALIMENTOS

	Atención primaria	Alergólogo
Diagnóstico de sospecha	++++	
Diagnóstico definitivo		++++
Orientación dietética	++++	++++
Educación en evitación alimentos ocultos	++	++++
Control nutricional	++++	++
Orientación alimentos ocultos en vacunaciones y fármacos con posibles riesgos en alérgicos	++++	++++
Educación en reconocimiento y tratamiento de reacciones leves	++++	++++
Educación en reconocimiento y tratamiento anafilaxia	++	++++
Reevaluación de alergia		++++
Reevaluación de tolerancia/provocación controlada		++++
Prevención	++	++

como la escasa gravedad de algunos casos o la facilidad de evitación de algunos alimentos condicionan en muchas ocasiones el que los pacientes no se remitan al alergólogo o se deriven tardíamente.

Sin embargo, antes de indicar la realización de una dieta prolongada, resulta imprescindible

realizar un diagnóstico preciso que debe ser periódicamente reevaluado mediante provocación controlada sobre todo en niños y adolescentes. Todo ello hace necesario un estudio lo más precoz posible por el alergólogo y un seguimiento compartido con el médico de atención primaria (tabla I) como elementos imprescindibles para un buen control del paciente alérgico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bruijnzeel-Koomen C, Ortolani C, Aas K, Bindslev-Jensen C, Bjorkstén B, Moneret-Vautrin D, Wüthrich B. Adverse reactions to food. Position paper. *Allergy* 1995; 50: 623-35.
2. Comité de Reacciones Adversas a alimentos, Ibañez MD, Alonso E, Blanco C, Cisteró AM, Cuesta J, Fernández-Rivas M, Metodología diagnóstica en la alergia a alimentos. *Alergol Immunol Clin* 1999; 14: 2: 50-62.
3. Johansson SGO, Hourricane JOB, Bousquet J, Bruijnzeel-Koomen C, Dreborg S, Haahtela T et al. Position Paper. A revised nomenclature for allergy. *Allergy* 2001; 56: 813-24.
4. Johansson SGO, Bieber T, Dahl R, Friedmann PS, Lanier BQ, Lockey RF et al. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 832-6.
5. Gerrard JW, Mackenzie JWA, Goluboff N, Garson JC, Maningas CS. Cow milk allergy. Prevalence and manifestations in a unselected series of newborns. *Acta Paediatr. Scand* 1973; (suppl. 234): 1-21.
6. Venter C, Pereira B, Grundy J, Clayton CB, Arshad SH, Dean T. Prevalence of sensitization reported and objectively assessed food hypersensitivity amongst six-year-old children: a population-based study. *Pediatr Allergy Immunol* 2006; 17: 356-63.
7. Osterballe M, Hansen TK, Moritz CG, Host A, Bindslev-Jensen C. The prevalence of food hypersensitivity in a unselected population of children and adults. *Pediatr Allergy Immunol* 2005; 16: 567-73.
8. Eggesbo M, Botten G, Stigum H. Restricted diets in children with reactions to milk and egg perceived by their parents. *Journal of Pediatrics* 2001; 139 (4): 583-7.
9. Woods RK, Stoney RM, Raven J, Walters EH, Abramson M, Thien FC. Reported adverse food reactions overestimate true food allergy in the community. *J Clin Nutr* 2002; 56: 31-6.
10. Venter C, Pereira B, Voigt K, Grundy J, Clayton C, B, Higgins B, Arshad S. H., Dean T. Prevalence and cumulative incidence of food hypersensitivity in the first 3 years of life. 2008; 63 (3): 354-9.
11. Kelso JM. Pollen-food allergy syndrome. Editorial. *Clin Experimental Allergy* 2000; 30: 905-7.
12. Alergológica 2005. Factores epidemiológicos, clínicos y socioeconómicos de las enfermedades alérgicas en España en 2005. Capítulo 12. Edit SEAIC Shering-Plough, Luzan SA ISBN 84-7989-428-8.
13. Fernández Crespo J, Pascual C, Caballero MT, Romualdo L, Martín Esteban M. Espectro clínico de las reacciones alérgicas a alimentos en la infancia. *Anales Españoles de Pediatría* 1995; 42 (5): 328-31.
14. Crespo JF, Rodríguez J. Food allergy in adulthood. *Allergy* 2003; 58: 98-113.
15. Amlot PL, Kermeny DM, Zachary C, Parkes P, Lessof MH. Oral allergy syndrome (OAS): symptoms of IgE-mediated hypersensitivity to food. *Clin Allergy* 1987; 17: 33-42.
16. Martorell A, García C, Febrer I, Rodríguez M, De la Cuadra J. Implicación de la alergia a alimentos en la dermatitis atópica. *Alergol Immunol Clin* 2001; 16: 86-94.
17. Sicherer S, Sampson H. Food hypersensitivity and atopic dermatitis: Pathophysiology, epidemiology, diagnosis, and management. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 3: 115-25.
18. Iacono G, Carroccio A, Cavataio F, Montalto G, Kazmierska J, Lorello D et al. Gastroesophageal reflux and cow's milk allergy in infants: A prospective study. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 97: 822-7.
19. Ibañez MD, Martínez M, Muñoz M, Rosales MJ, Alonso E, Laso MT. Valoración de las pruebas diagnósticas en alergia a alimentos. *Alergol et Immunopathol* 1996; 24: 6-17.

20. Leser C, Hartmann AL, Praml G, Wuthrich B. The "egg-egg" syndrome: occupational respiratory allergy to airborne egg proteins with consecutive ingestive egg allergy in the bakery and confectionery industry. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2001; 11: 89-93.
21. Moneret-Vautrin DA, Kanny G, Morisset M, Rancé F, Fardeau MF, Beaudoin E. Severe food anaphylaxis: 107 cases registered in 2002 by the Allergy Vigilance Network. *Allerg Immunol* 2004; 36: 46-51.
22. MacDougall CF, Cant AJ, Colver AF. How dangerous is food allergy in childhood? The incidence of severe and fatal allergic reactions across the UK and Ireland. *Arch Dis Child* 2002; 86: 236-9.
23. Yocum MW, Khan DA. Assessment of patients who have experienced anaphylaxis: a 3-year survey. *Mayo Clin Proc* 1994; 69: 16-23.
24. Alonso E. Pronóstico de la alergia a alimentos en la infancia. *Allergol Immunol Clin* 2004; 19: 87-91.
25. Malling HJ. Methods of skin testing. En Dreborg S, Frew A. ed. Allergen standardization and skin test. Position paper. *Allergy* 1993; 48: 55-56.
26. Pastorello EA. Skin test for diagnosis of IgE-mediated allergy. En Dreborg S, Frew A. ed. Allergen standardization and skin test. Position paper. *Allergy* 1993; 48: 57-62.
27. Sampson HA, Ho D B. Relationship between food-specific IgE concentrations and the risk of positive food challenges in children and adolescents. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 100: 444-51.
28. Alonso E, Fernández L, Somoza ML. Alergia a leche y huevo en niños. *Allergol Immunol Clin* 2001; 6: 96-110.
29. Bock SA, Atkins FM. Patterns of food hypersensitivity during sixteen years of double-blind placebo-controlled food challenges. *The Journal of Pediatrics* 1990; 117 (4): 561-7.
30. García Ara MC, Boyano T, Martín Esteban M, Martín Muñoz F, Díaz pena JM, Ojeda Casas JA. Actitud terapéutica y pronóstico en la alergia a alimentos. *Allergol et Immunopathol* 1996; 24: 31-5.
31. Juchet A, Chabbert-Broué A, Micheau P, Piot M, Brémont F. Évolution naturelle de l'allergie alimentaire chez l'enfant. *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique* 2003; 43: 186-91.
32. Lee JM, Greenes DS. Biphasic anaphylactic reactions in pediatrics. *Pediatrics* 2000; 106: 762-6.
33. Alonso E, Zapatero L, Martínez MI. Educación del paciente alérgico: prevención de riesgos y tratamiento. Protocolos Diagnósticos y Terapéuticos en Pediatría Anales de Pediatría. 2003 España Asociación Española de Pediatría; tomo 7: 83-94.
34. Sampson HA. Fatal food-induced anaphylaxis. *Allergy* 1998; 53: 125-30.
35. Steinman HA. "Hidden" allergens in foods. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 98: 241-50.
36. Real Decreto 2220/2004, de 26 de noviembre por el que se modifica la norma general de etiquetado, presentación y publicidad de los productos alimenticios, aprobada por el Real Decreto 1334/1999, de 31 de julio. Sábado 27 noviembre 2004. BOE núm. 286 y Real Decreto 36/2008, de 18 de enero, por el que se modifica la norma general de etiquetado, presentación y publicidad de los productos alimenticios, aprobada por el Real Decreto 1334/1999, de 31 de julio, en lo que respecta al etiquetado de determinados productos alimenticios que contienen altramuces y moluscos BOE nº 23 Sábado 26 enero.
37. Nelson HS, Lahr J, Rule R, Bock A, Leung D. Treatment of anaphylactic sensitivity to peanuts by immunotherapy with injections of aqueous peanut extract. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99 (6): 744-51.
38. Patriarca G, Schiavino D, Nucera E, Schinco G, Milani A, Gasbarrini GB. Food Allergy in children: Results of a standardized protocol for oral desensitization. *Hepato-Gastroenterology* 1998; 45: 52-8.
39. Bauer A, Ekanayake S, Wingger-Alberti, Eisner P. Oral rush desensitization to milk Allergy. 1999; 54: 894.
40. Meglio P, Bartone E, Plantamura M, Arabito E, Giampietro PG. A protocol for oral desensitization in children with IgE-mediated cow's milk allergy. *Allergy* 2004; 59: 980-7.
41. Longo G, Barbi E, Berti I, Meneghetti R, Pittalis A, Ronfani L, Ventura A. Specific oral tolerance induction in children with very severe cow's milk-induced reactions. *Allergy Clin Immunol* 2008; 121: 343-7.
42. Zapatero L, Alonso E, Fuentes V, Martínez MI. Oral Desensitization in Children With Cow's Milk Allergy. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2008; 18: 389-96.
43. Enrique E, Pineda F, Malek T, Bartra J, Basagaña M, Tella R et al. Sublingual immunotherapy for hazelnut food allergy: A randomized, double-blind, placebo-controlled study with a standardized hazelnut extract. *J Allergy and Clin Immunol* 116: 1073-9.
44. Noimark L, Cox H. Nutritional problems related to food allergy in childhood. *Pediatr Allergy Immunol* 2008; 19: 188-95.

45. Rigal N, Reiter F, Morice C, De Boissieu D, Dupont C. Food allergy in the child: an exploratory study on the impact of the elimination diet on food neophobia. *Arch Pediatr* 2005; 12: 1714-20.
46. Roesler TA, Barry PC, Bock SA. Factitious food allergy and failure to thrive. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1994; 148: 1150-5.
47. Mofidi Sh Nutricional Management of Pediatric Food Hypersensitivity. *Pediatrics* 2003; 11: 1645-53.
48. Sicherer SH, Noone S, Muñoz-Furlong A. The impact of childhood food allergy on quality of life. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001; 87 (6): 461-4.
49. Cohen BL, Noone S, Muñoz-Furlong A, Sicherer SH. Development of a questionnaire to measure quality of life in families with a child with food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114: 1159-63.
50. Sicherer SH, Noone S, Muñoz-Furlong A. The impact of childhood food allergy on quality of life. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001; 87 (6): 461-4.
51. Cornelisse-Vermaat JR, Voordouw J, Yiakoumaki V, Theodoridis G, Frewer LJ. Food-allergic consumers' labelling preferences: a cross-cultural comparison. *European Journal of Public Health* 2007; 18: 115-20.
52. Avery NJ, King RM, Knight S, Hourihane J. Assessment of quality of life in children with peanut allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 2003; 14: 378-82.
53. Alonso Lebrero E. Impacto social de la alergia a alimentos. *Allergol et Immunopathol* 2005; 33: 17-27.
54. Jones SM, Scurlock AM. The impact of food allergy: the real "fear factor". *Annals Allergy. Asthma Immunology* 2006; 96: 385-6.
55. Taylor SL, Hefle SL, Bindslev-Jensen C et al. Factors affecting the determination of threshold doses for allergenic food. How much is too much? *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109: 24-30.
56. Word R. Food manufacturing and the allergic consumer: accidents waiting to happen. *J Allergy Immunol* 2002; 109: 920-2.