

Metodología diagnóstica en la alergia a alimentos

Comité de Reacciones Adversas a Alimentos^a

Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica

Para aproximarnos a este tema, nos parece muy acertada la clasificación de reacciones adversas a alimentos que propone el Subcomité de Reacciones Adversas a Alimentos de la Academia Europea de Alergología e Inmunología Clínica¹ basada en los mecanismos más que en las manifestaciones clínicas (Fig. 1). En este artículo se pretende aportar la opinión del Comité de Reacciones Adversas a Alimentos de la Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica (SEAIC) sobre algunos puntos básicos del diagnóstico de las reacciones alérgicas a alimentos. Se definen como reacciones alérgicas a alimentos las reacciones adversas producidas por un mecanismo inmunológico. En este documento sólo se aborda el diagnóstico de las reacciones alérgicas mediadas por IgE.

Se estima que, en Europa, la prevalencia de alergia a alimentos en adultos se sitúa entre el 1,4² y el 2,4%³, en niños entre el 0,3 y el 7,5% y entre los individuos atópicos, alrededor del 10%⁴. En el estudio multicéntrico de ámbito nacional de la Sociedad Española de Alergia (Alergológica 92)⁵, se recoge que el 3,6% de los pacientes que acuden a las consultas de alergia presentan sensibilización a algún alimento. Esto supone que la alergia a alimentos en España, por orden de frecuencia, ocupa

el quinto lugar de los trastornos estudiados por el alergólogo. Sin embargo, a pesar de que es muy importante realizar un diagnóstico correcto, no existen procedimientos diagnósticos estandarizados y hay una gran polémica en la metodología diagnóstica de este tipo de alergia.

El diagnóstico de la alergia a alimentos tiene tres etapas. En la primera se trata de identificar y relacionar la clínica del paciente con el/los alimento/s; en esta primera etapa, la historia clínica y la exploración nos orientarán sobre el resto de las pruebas a realizar. En la segunda etapa se trata de identificar si existe IgE específica y, consecuentemente, una sensibilización al/a los alimento/s. Pero para el diagnóstico definitivo de la alergia a alimentos se ha de comprobar si el alimento sospechoso y, más concretamente, la sensibilización a dicho alimento es la responsable de la clínica del paciente; en esta etapa, la prueba de provocación con el alimento constituye la prueba definitiva.

HISTORIA CLÍNICA

El diagnóstico de la alergia a alimentos no puede realizarse sin una historia clínica previa, por lo que cualquier exploración complementaria (prueba cutánea, IgE específica o cualquier otra) carece de valor considerada aisladamente. Sin embargo, no existe una sintomatología patognomónica de alergia a alimentos. El paciente puede presentar un amplio abanico de síntomas que abarcan desde el eritema perioral a la anafilaxia⁶.

^aCoordinadora: M.Dolores Ibáñez Sandín; secretaria: Elena Alonso Lebrero; miembros: Carlos Blanco Guerra; Anna María Cisteró Bahíma; Javier Cuesta Herranz; Montserrat Fernández-Rivas; José Fernando Florido López; Blanca Esther García Figueroa; Elena Laffond Yges; M^a Flora Martín Muñoz; Antonio Nieto García; M^a Ángeles Rico Díaz; Julia Rodríguez Rodríguez.

El elemento diagnóstico más valorable de la anamnesis es la relación próxima en el tiempo (minutos a 1 hora) entre la ingestión del alimento y el inicio de la sintomatología. Ésta puede ocurrir con el primer contacto aparente, ir precedida de tolerancia previa o de síntomas mínimos. La repetición de la sintomatología, aunque la clínica no sea necesariamente idéntica, con el mismo alimento o con alimentos relacionados apoya la relación causa-efecto.

La aparición de sintomatología tardía, de varias horas a días, la tolerancia posterior del alimento o la aparición de reacciones adversas que no encajan claramente con las aceptadas como mediadas por IgE (jaqueca, problemas digestivos inespecíficos, alteraciones de conducta) van en contra del diagnóstico actual de alergia a alimentos.

Manifestaciones clínicas

Síntomas cutáneos

Urticaria aguda (UA) y angioedema (AE). Ambos cuadros constituyen la sintomatología más común en relación a la alergia a alimentos⁵. Sin embargo, si se considera globalmente la urticaria y, sobre todo, la urticaria crónica, los alimentos juegan un papel muy limitado. La UA puede ser provocada no sólo por la ingestión, sino por el contacto directo o indirecto con el alimento.

Síndrome de alergia oral (SAO). La aparición de prurito orofaríngeo, con o sin lesiones peribucuales, constituye una sintomatología frecuentemente referida con algunos alimentos como frutas frescas. Puede aparecer como síntoma leve aislado o seguirse de un cuadro de mayor gravedad.

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 DA⁷.

Síntomas digestivos

La sintomatología digestiva en forma de vómitos y/o diarrea puede manifestarse en forma aislada, aunque es más frecuente encontrarla asociada con otros síntomas. Existen otro tipo de problemas digestivos relacionados con alimentos como la enfermedad celíaca, la enterocolitis por leche de vaca o la gastroenteritis eosinofílica, en los que se aceptan mecanismos inmunológicos distintos del mediado por IgE.

Síntomas respiratorios

La rinitis aguda con hidrorrea, acompañada o no de conjuntivitis, se observa con frecuencia en provocaciones controladas, si bien los pacientes raramente la refieren de forma espontánea, ya que suele presentarse acompañada de sintomatología más importante.

Del mismo modo, la dificultad respiratoria por edema de glotis, broncospasmo, o ambos, es infrecuente como presentación aislada y suele asociarse con afección grave multisistémica.

Los alimentos también pueden producir síntomas respiratorios por inhalación de proteínas volátiles (vapores de cocción, olor, pulverización).

Anafilaxia

La afección multisistémica, con la implicación de al menos dos órganos y un cuadro de gravedad variable, no es rara en la alergia a alimentos. Se estima que los alimentos son la causa de al menos un tercio de los cuadros de shock anafiláctico, aunque es posible que estas cifras estén infravaloradas, ya que el cuadro puede ser desencadenado por alimentos ocultos^{8,9}. Deben considerarse otros desencadenantes asociados con el alimento, como el ejercicio físico y factores ambientales, como la temperatura o el estrés.

Datos fundamentales de la anamnesis

Referentes al cuadro clínico

Síntomas. Descripción de la sintomatología, que debe ser compatible con la clínica alérgica habitual.

Tiempo de aparición de los síntomas. La relación inmediata o en menos de 1 hora tras la ingestión es sugestiva de alergia a alimentos.

Gravedad. Debe evaluarse según la afección del estado general, duración de los síntomas y necesidades de tratamiento.

Frecuencia. Tanto la frecuencia como la distribución en el tiempo de los episodios ofrecen información sobre la gravedad del cuadro y pueden dirigir la investigación hacia determinados alimentos (ej. frutas de temporada o comidas típicas de determinadas fiestas).

Tiempo transcurrido desde el último episodio. Ya que en la infancia la evolución a la tolerancia es casi la regla, según el tiempo transcurrido desde la última reacción adversa se valorará la necesidad de asegurar o descartar el diagnóstico mediante provocación controlada.

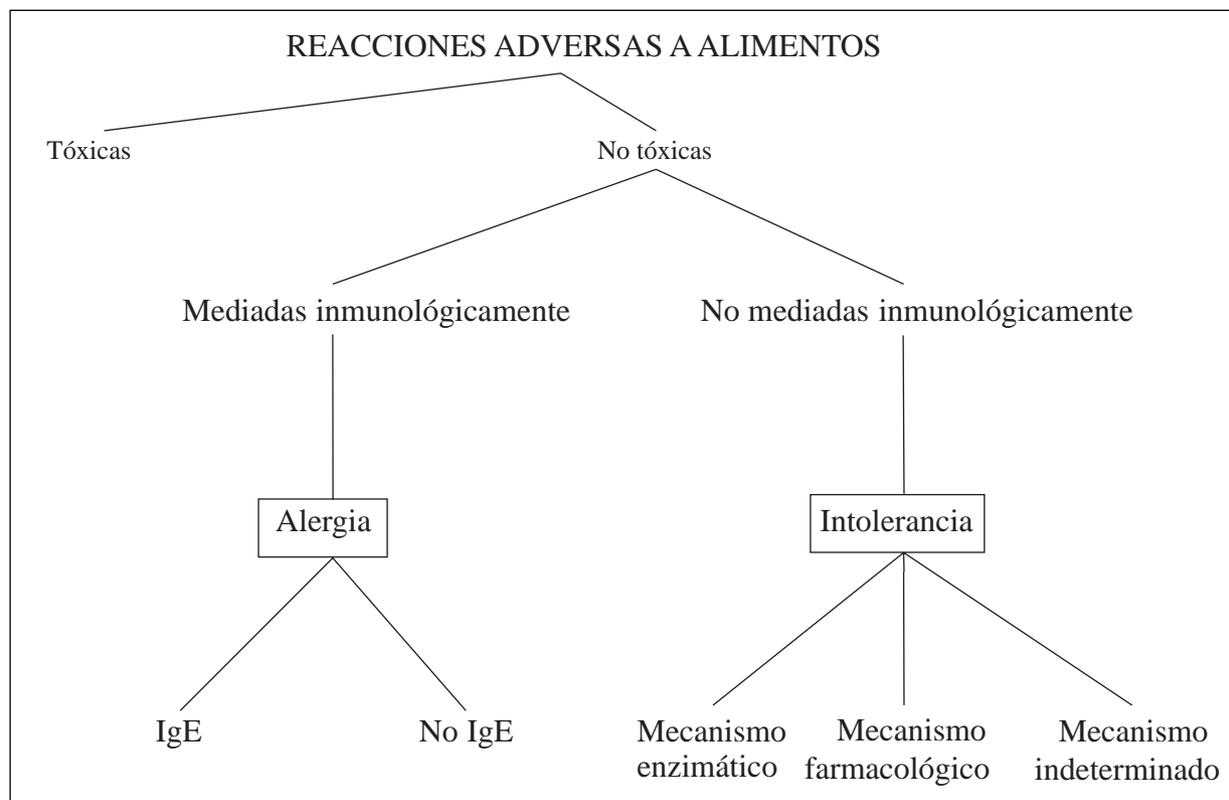


Fig. 1. Clasificación de reacciones adversas a alimentos basada en los mecanismos que las producen (Subcomité de Reacciones Adversas a Alimentos de la Academia Europea de Alergología e Inmunología Clínica).

Referentes al alimento

Identificación del alimento. El paciente suele señalar claramente el alimento sospechoso, pero en casos dudosos puede ser útil la elaboración de un diario dietético. En la primera infancia la introducción cronológicamente pautada de los alimentos facilita la identificación.

Presentación del alimento. Interesa conocer si el alimento se ingirió crudo o elaborado, si se trataba de un alimento completo o sólo de parte de él (fruta pelada, sólo clara o yema de huevo) y si la reacción varía según la presentación. Debe recogerse también si la manipulación o inhalación del alimento provoca clínica.

Cantidad ingerida. Si bien en individuos muy sensibilizados bastan pequeñas cantidades para provocar síntomas, es frecuente que éstos no se manifiesten hasta superar una determinada cantidad umbral.

Tolerancia previa y/o posterior. Hay que valorar contactos previos sensibilizantes, conocidos o inadvertidos. La tolerancia actual descarta el diagnóstico de alergia en el momento presente, pero la historia clínica puede permitir diagnósticos retrospectivos de sensibilizaciones ya superadas.

Reacciones cruzadas. Ante una reacción adversa a un alimento, la existencia de clínica anterior frente a alimentos relacionados taxonómicamente con éste o con reacción cruzada conocida, refuerza la hipótesis de sensibilización alérgica. Esta relación también existe con alérgenos no alimentarios (pólenes, látex o insectos, entre otros).

Alimentos ocultos y contaminantes. Puede tratarse de otros alimentos (alimentos enmascarados, especias), sustancias como aditivos, tóxicos o parásitos, alérgenos no alimentarios (ácaros, hongos), o alimentos modificados genéticamente (transgénicos).

Referentes al paciente

Edad actual y de comienzo de la sintomatología.

Circunstancias acompañantes. Interesa conocer el estado de salud del paciente, la existencia o no de algún tratamiento farmacológico previo, si el cuadro fue precedido por ejercicio físico, así como circunstancias ambientales y emocionales que concurrieron en el momento del episodio.

Antecedentes familiares y personales de otras enfermedades atópicas.

Factores de riesgo. Exposición precoz a alergenitos alimentarios, sobrecarga de alimentos potencialmente antigénicos.

EXPLORACIÓN FÍSICA

Se buscarán estigmas atópicos, como dartos volante, surco nasal, dermatitis atópica, y se valorarán otros datos como dermatografismo y lengua geográfica. La valoración del estado nutricional es importante en la infancia, por la posible utilización de dietas deficitarias. Siempre que la edad del paciente lo permita se debe completar la exploración con un estudio de la función respiratoria.

EXTRACTOS ALERGÉNICOS DERIVADOS DE ALIMENTOS

Un extracto alergénico es un producto biológico obtenido mediante la extracción de los componentes alergénicamente activos presentes en una determinada materia prima, en este caso los alimentos¹⁰. Dan idea de la complejidad de este material los hechos de que un extracto: *a)* contenga numerosos componentes alergénicamente activos; *b)* que no todos los pacientes muestren el mismo tipo de respuesta a cada uno de sus alergenitos, o *c)* que contenga, incluso, componentes sin relevancia alergénica.

Las técnicas diagnósticas más frecuentemente utilizadas en el diagnóstico de la alergia alimentaria (pruebas cutáneas, RAST, CAP) se basan en la utilización de extractos alergénicos. Para obtener unos resultados óptimos es fundamental disponer de extractos de calidad. Aunque algunos alergenitos alimentarios han sido bien caracterizados, los

extractos derivados de alimentos no están estandarizados y aparecen etiquetados en unidades peso/volumen. Tanto las unidades de nitrógeno proteico (PNU) como peso/volumen no guardan relación alguna con su actividad biológica y así se da la paradoja de que dos extractos etiquetados con las mismas unidades peso/volumen puedan presentar una variabilidad en su sensibilidad diagnóstica entre el 0 y el 100%¹¹⁻¹⁵.

Este Comité quiere dejar constancia de la necesidad de una validación de los extractos alergénicos comerciales y el objetivo ideal sería llegar a la preparación de extractos estandarizados. Para ello, además de la caracterización por métodos inmunoquímicos, hay que conocer su actividad biológica. Cuando el extracto antigénico contenga alergenitos mayoritarios bien caracterizados sería deseable cuantificar su contenido en unidades de masa, si bien somos conscientes de las dificultades que ello conlleva, ya que es un proceso laborioso, caro y que por el momento sólo se puede llevar a cabo en un número reducido de alimentos.

Existen extractos alergénicos de ciertos alimentos (por ejemplo: leche, huevo o bacalao) cuyo rendimiento diagnóstico es mejor. Por el contrario, los alimentos de origen vegetal como las frutas tienen un rendimiento diagnóstico bajo y mientras no se disponga de buenos extractos alergénicos, nuestra recomendación es utilizar el alimento natural en técnica de *prick-prick* debido a los mejores resultados obtenidos con este material. En este caso y por razones obvias, también supone una meta futura poder disponer de buenos extractos de alimentos que permitan desterrar el uso del *prick-prick*, que tan necesario es en la actualidad.

PRUEBAS CUTÁNEAS**La prueba cutánea en *prick***

El método de elección para demostrar en un paciente una sensibilización mediada por IgE a un determinado alimento es la prueba cutánea en *prick*¹.

Realización práctica. Para su realización se siguen las normas aceptadas internacionalmente¹⁶. La lectura se efectúa a los 10-15 minutos y se considera como positiva una prueba que muestre

un diámetro de pápula al menos 3 mm superior al control negativo, o un área superior en 7 mm² al control negativo¹⁶.

Recomendaciones. Debido a su seguridad, fácil realización y a su eficacia diagnóstica, la prueba cutánea en *prick* se recomienda como la mejor prueba cutánea para el diagnóstico de la alergia a alimentos¹. Sin embargo, la actividad alergénica de los extractos disponibles comercialmente varía de un laboratorio a otro, e incluso de un lote a otro de un mismo laboratorio, debido fundamentalmente a la falta de una adecuada estandarización y a la especial labilidad de algunos antígenos alimentarios. Por ello, la sensibilidad y especificidad de la prueba cutánea en *prick* en relación con la provocación oral a doble ciego controlada con placebo (PODCP) dependen de la calidad del extracto alergénico utilizado¹⁵.

Para extractos bien caracterizados de leche, huevo, bacalao, cacahuete, trigo y soja, el valor predictivo positivo de las pruebas cutáneas en *prick* es inferior al 50%, mientras que el valor predictivo negativo es superior al 95%¹⁷⁻¹⁹. Esto quiere decir que una prueba cutánea en *prick* negativa realizada con extractos de buena calidad, debe considerarse un método excelente para descartar una reacción mediada por IgE a alimentos. Sin embargo, una prueba cutánea en *prick* positiva refleja la presencia de anticuerpos IgE específicos contra el alimento, pero no implica que el paciente vaya a desarrollar síntomas cuando lo ingiera. Por lo tanto, una prueba cutánea positiva es sólo sugestiva de alergia a alimentos y su interpretación debe supeditarse a la historia clínica; el diagnóstico debe complementarse con otras pruebas, como la provocación oral. Como excepción a esta regla, una prueba cutánea en *prick* positiva con un extracto de un alimento que ingerido aisladamente ha dado lugar a una reacción anafiláctica grave, puede considerarse diagnóstica por sí sola¹⁸⁻¹⁹.

Un caso particular lo constituyen los síndromes de reactividad cruzada entre aeroalergenos y alimentos, que pueden dar lugar a resultados positivos para un gran número de alimentos en pacientes que tienen síntomas con tan sólo unos pocos. Como ejemplos, pacientes con polinosis por abedul pueden presentar pruebas cutáneas positivas a manzana, zanahoria, patata y avellana²⁰⁻²¹; los polínicos por gramíneas a tomate,

melón, sandía, cereales y frutas rosáceas²¹⁻²², y los pacientes alérgicos a látex a aguacate, castaña, plátano, kiwi y papaya²³. En estos y otros casos de reactividad cruzada, la positividad de las pruebas cutáneas debe interpretarse en función de la historia clínica y de las pruebas de provocación.

La prueba cutánea con alimentos frescos: el *prick-prick*

En lugar de los extractos alergénicos se pueden utilizar alimentos frescos para realizar la prueba cutánea en *prick*. Para ello, en primer lugar se punciona con la lanceta el alimento y a continuación la piel del paciente²⁰. Este método de *prick-prick* es sencillo, reproducible y aumenta la sensibilidad diagnóstica de las pruebas cutáneas, sobre todo para alimentos que contienen alérgenos lábiles, como son las frutas y verduras^{14, 20}. Se recomienda especialmente su utilización cuando se observen discrepancias entre la historia clínica y la prueba cutánea en *prick* con un extracto comercial, o cuando no se disponga de extracto de un determinado alimento²⁴.

La prueba cutánea intradérmica

La prueba cutánea intradérmica con extractos alergénicos de alimentos no ofrece ninguna ventaja clínica sobre la prueba cutánea en *prick*. Además, muestra una baja especificidad diagnóstica (frecuentes falsos positivos) y tiene el riesgo potencial de producir reacciones alérgicas sistémicas en pacientes muy sensibilizados^{16, 18, 19}. Por todo ello, no se recomienda su utilización para el diagnóstico de la alergia a alimentos^{1, 18}.

La prueba cutánea por escarificación

Debido a su baja especificidad, las pruebas por escarificación ya no se recomiendan para evaluar la hipersensibilidad a alimentos¹⁶.

Otras pruebas cutáneas

Las pruebas epicutáneas en parche con alimentos no tienen utilidad para el diagnóstico de reacciones mediadas por IgE. Sin embargo, la combinación de pruebas cutáneas en *prick* y epicutáneas en parche con leche en niños con dermatitis atópica, puede mejorar la eficacia diagnóstica de las pruebas cutáneas en relación con la provocación oral²⁵.

ESTUDIO *IN VITRO* EN EL DIAGNÓSTICO DE ALERGIA A ALIMENTOS

DetECCIÓN DE IgE ESPECÍFICA FRENTE A ALERGENOS ALIMENTARIOS

Determinación de IgE específica sérica

Existen diversas técnicas (radioisotópicas, inmunoenzimáticas, colorimétricas, fluorimétricas y quimioluminiscentes) en las que el alérgeno puede encontrarse en fase líquida o sólida. Entre ellas existe, en general, buena correlación y poseen similar eficacia^{26, 27}, aunque pueden existir variaciones de un método respecto a otro para algunos alimentos concretos, en especial los de origen vegetal²⁷.

La determinación sérica de IgE específica frente a alimentos posee, en general, una sensibilidad similar o algo inferior al *prick*, pero no es más efectiva que las pruebas cutáneas²⁸⁻³¹. Al igual que en las pruebas cutáneas existe variabilidad en función de la naturaleza del alimento y de la procedencia del extracto. Así, cuando se contrastan los resultados de IgE sérica específica frente a alimentos con la PODCP, para algunos alimentos como leche y huevo, la sensibilidad y el valor predictivo negativo son altos, pero no se obtienen valores elevados de especificidad y valor predictivo positivo^{26, 29, 32}. En el caso del bacalao, la especificidad y concordancia con la provocación son superiores al 90%^{30, 33}. Sin embargo, con frutas frescas y vegetales la sensibilidad y especificidad de estas pruebas son bajas¹⁴. En resumen, el rango de sensibilidad, especificidad y valores predictivos varía ampliamente dependiendo de los diferentes alimentos³⁴.

La determinación de IgE sérica específica frente a alimentos puede ser, para algunos autores, altamente predictiva de alergia sintomática para alimentos como huevo, leche, cacahuete y pescado, pero no lo es para otros como trigo o soja^{35, 36}. Sin embargo, hay que tener en cuenta que el punto de corte en la determinación de IgE específica para detectar alergia sintomática (confirmada por PODCP) es diferente para cada alimento³⁶.

La determinación de IgE sérica específica frente a alimentos debe considerarse una alternativa a las pruebas cutáneas cuando no es posible la realización de dichas pruebas (enfermedad cutánea grave, dermatografismo intenso, reducción de la reactividad cutánea por efecto de fármacos, etc.),

o en caso de riesgo de reacción anafiláctica con la prueba cutánea^{14, 34}. Algunas de las ventajas de esta prueba sobre la cutánea es que se pueden realizar múltiples determinaciones con una única muestra de suero y si se utiliza un mismo método de determinación de IgE específica los resultados son cuantitativamente comparables entre diferentes laboratorios y a lo largo del tiempo. Sin embargo, es una técnica cara, los resultados no están disponibles en el momento de ver al paciente y requiere más tiempo para su realización, por lo que las pruebas cutáneas siguen siendo el sistema de elección para la investigación de IgE específica a alimentos.

Liberación de histamina de los basófilos

El test de liberación de histamina de los basófilos por estímulo antigénico *in vitro* es un método indirecto para detectar la presencia de IgE específica. Tiene una buena correlación con el RAST independientemente de la tolerancia clínica al alimento³³ y es superponible al *prick* y RAST en eficacia. Como en estos procedimientos la sensibilidad y especificidad varían según los alimentos y procedencia de los extractos utilizados^{13, 26, 30}. Los inconvenientes fundamentales de esta técnica son su laboriosidad, la necesidad de disponer de células viables y que pueden producirse falsos positivos porque la liberación espontánea de histamina de basófilos está aumentada en pacientes con alergia alimentaria^{37, 38}.

Otras determinaciones

La determinación de IgE total puede dar información sobre la predisposición atópica del paciente, pero no aporta otros datos de utilidad en el diagnóstico de alergia a alimentos.

Debido a su inespecificidad, no se recomienda el uso clínico general de la determinación de *anticuerpos anti-alimentos* pertenecientes a las clases IgA, IgM, IgG, subclases de IgG e inmunocomplejos de antígeno alimentario ni la transformación linfoblástica por estímulo con antígenos alimentarios^{31, 39}. Únicamente puede ser de utilidad clínica la determinación de IgA antigliadina en el despistaje de la enfermedad celíaca y dermatitis herpetiforme

La determinación de *histamina plasmática* y *metilhistamina urinaria* en el curso de la provocación oral posee alta sensibilidad pero baja especi-

ficidad, ya que en el 38% de las provocaciones negativas se produce un incremento significativo de histamina^{40, 41}.

El aumento de las *concentraciones séricas de triptasa* tras la provocación oral con respuesta inmediata es un marcador muy específico (100%), pero poco sensible (25%)^{40, 42}.

La utilidad de la determinación de la *proteína catiónica del eosinófilo* (ECP) en la alergia alimentaria está escasamente documentada, salvo en los casos de dermatitis atópica⁴³. La determinación de la evolución de los niveles de ECP en suero tras provocación no está demostrado que pueda ser de mayor utilidad que la determinación de eosinófilos en sangre periférica tras la provocación controlada con alimentos⁴⁴.

La determinación de *sulfidoleucotrienos de basófilos* estimulados por alergenitos alimentarios no está suficientemente documentada y presenta inconvenientes similares a los de la liberación de histamina.

La realidad es que la mayoría de las pruebas *in vitro* diferentes a la determinación de IgE específica que se han propuesto para el estudio y diagnóstico de alergia a alimentos, o son muy inespecíficas, o demasiado complicadas para utilizarlas en la clínica diaria⁴⁵. En la mayoría de los casos su utilidad clínica no está bien documentada por lo que, por el momento, únicamente se utilizan en investigación y alguna de ellas, como monitorización de las pruebas de provocación controlada con alimentos.

PRUEBAS DE PROVOCACIÓN CONTROLADA CON ALIMENTOS

El diagnóstico de presunción de la alergia alimentaria basado exclusivamente en la historia clínica, pruebas cutáneas y/o IgE específica no suele aceptarse salvo en los casos de anafilaxia u otras reacciones alérgicas que pongan en peligro la vida del paciente. Los test cutáneos o la IgE específica en suero son indicadores sensibles de la existencia de anticuerpos IgE específicos, pero son pobres predictores de reactividad clínica. Sólo en el 30-40% de los pacientes con test cutáneos positivos o IgE específica se obtiene una provocación positiva con el alimento y además, muchos pacientes, sobre todo niños, pueden hacerse tolerantes a un deter-

minado alimento manteniendo pruebas cutáneas positivas e IgE específica en suero^{32, 46-47}. La provocación es el único test que confirma el diagnóstico de reacción alérgica a alimentos.

Indicaciones

La provocación con alimentos está indicada:

a) Antes de instaurar una dieta de exclusión prolongada.

b) Para valorar la aparición de tolerancia a lo largo de la evolución. Hay que tener en cuenta que, al menos en niños, es frecuente la evolución a la tolerancia en el tiempo y por ello, el diagnóstico debe reconsiderarse periódicamente. Si el paciente ha tolerado la ingesta accidental del alimento, se debe confirmar la tolerancia mediante provocación con cantidades adecuadas a su edad. Si no ha sido así, una disminución de la sensibilización (anticuerpos IgE específicos) puede indicar el desarrollo de tolerancia^{1, 18, 47}.

No está indicada en:

a) Todas aquellas patologías que contraindiquen el tratamiento con adrenalina.

b) Aquellos pacientes que requieren tratamiento con bloqueantes-betaadrenérgicos.

c) El embarazo.

d) En caso de reacciones anafilácticas con alimentos claramente responsables.

En ocasiones la causalidad de un alimento en una reacción puede quedar determinada sin necesidad de provocación^{6, 31, 47-49}. Los casos de reacciones recientes, consecutivas y de creciente intensidad, y con mínimas cantidades de un alimento al que el paciente está sensibilizado, son un claro ejemplo de esta situación.

Dieta de eliminación

La evitación del alimento sospechoso de causar la reacción es el primer paso a seguir en la confirmación diagnóstica. La desaparición de la sintomatología con la dieta de eliminación indica una acertada sospecha clínica que, posteriormente, deberá ser confirmada mediante una prueba de provocación controlada^{1, 18, 32, 46-47}.

En el caso de dermatitis atópica o urticaria crónica y también en la anafilaxia por ejercicio probablemente dependiente de alimentos, la dieta de eliminación se hará, durante un período de dos semanas, con aquellos alimentos que produzcan test cutáneos o IgE sérica positiva.

Condiciones o requerimientos en las provocaciones con alimentos

a) Deberán realizarse con el paciente sin síntomas. La persistencia de los síntomas, después de retirar de la dieta el alimento sospechoso, puede indicar una inadecuada sospecha diagnóstica, que obliga a replantear el estudio. En pacientes con dermatitis atópica, si no se puede obtener una mejoría completa, puede ser útil recoger diariamente la intensidad de los síntomas hasta obtener una mejoría sin o con tratamiento; en este último caso se procurará que éste sea el menor posible y se procederá a la provocación en fase basal (mínima sintomatología en cada paciente)^{1,18, 47}. En pacientes asmáticos debe realizarse, en fase estable, con cifras de volumen espiratorio máximo en el primer segundo (FEV₁) de al menos el 80% de su valor teórico, con control espirométrico o de pico flujo que, en el caso de reacciones tardías, se prolongará 8 horas^{18,47}.

b) Se llevarán a cabo por personal médico entrenado y con las medidas de tratamiento de urgencias disponibles en forma inmediata para su utilización^{1,6, 31, 32, 46-49}. Estas medidas se observarán siempre, incluso en ausencia de IgE específica frente al alimento causante de reacción en la historia clínica. Algunos pacientes pueden presentar reacciones anafilácticas cuando se les realiza una provocación después de un período de exclusión, incluso los que previamente sólo presentaban dermatitis atópica⁴⁷.

c) Se debe suspender la medicación preventiva o sintomática^{1, 18, 47}: agonistas betaadrenérgicos, teofilinas y cromoglicato al menos 12 horas antes; los antihistamínicos desde 96 horas hasta 45 días antes, según el preparado; los antidepressivos tricíclicos al menos 96 horas antes, y aunque no existe un consenso de la necesidad de suspender los corticosteroides, se recomienda suspenderlos siempre que sea posible.

d) En el caso de pacientes que presenten reacciones alérgicas con más de un alimento implicado en el diagnóstico, se comenzará la provocación con el alimento sospechoso de causar las reacciones más leves y, en caso de no existir diferencias a este respecto, con el que se sospeche, por el resto del estudio, una menor sensibilización.

e) La provocación se realizará siempre en ayuno de, al menos, 4 horas⁴⁸.

f) La cantidad de alimento con la que debe iniciarse la provocación depende de la cantidad con la que el paciente ha presentado la última reacción y de la intensidad de dicha reacción. Es aconsejable comenzar la provocación con cantidades muy pequeñas y aumentarlas lenta y cuidadosamente en intervalos superiores al período de latencia con que apareció la reacción. Se completará la provocación con cantidades adecuadas a la edad del paciente.

g) La provocación con distintos alimentos se hará siempre en días diferentes.

h) Una provocación positiva debe tratarse precozmente, sin esperar a que desarrolle el cuadro clínico completo.

Tipos de provocación con alimentos

Provocación oral

Es la forma más común de provocación con alimentos. Puede realizarse de forma abierta, a simple ciego frente a placebo o a doble ciego frente a placebo.

Provocación oral abierta (POA). Aunque la mayoría de los autores apoyan como única evidencia diagnóstica concluyente la provocación oral a doble ciego controlada con placebo, la práctica clínica diaria confirma, en un alto porcentaje, la utilidad diagnóstica de la provocación abierta. Además, esta última cuenta con otras ventajas, como ser mejor aceptada por el paciente, requerir un menor costo sanitario y social y, en caso de resultar negativa, no precisa confirmación. Es de elección en niños pequeños con cuadros clínicos objetivos y en general, en pacientes con efecto de sugestión mínimo. Es la más indicada cuando la reproducción de la forma de exposición es indispensable, como ocurre en el síndrome oral²¹.

La provocación abierta se debe realizar con el alimento preparado en la misma forma que lo estaba cuando produjo la reacción (cocido, plancha, ...) y siempre sin condimentar.

Una provocación abierta negativa excluye una alergia al alimento implicado^{1, 6, 18, 47}. Una provocación abierta claramente positiva puede confirmar el diagnóstico. Si se sigue una correcta metodología, es probable que la provocación abierta sea suficiente para el diagnóstico. No obstante, algunos autores^{1, 6, 18, 49} opinan que una provocación abierta positiva debe ser confirmada con una provocación a doble ciego controlada con placebo.

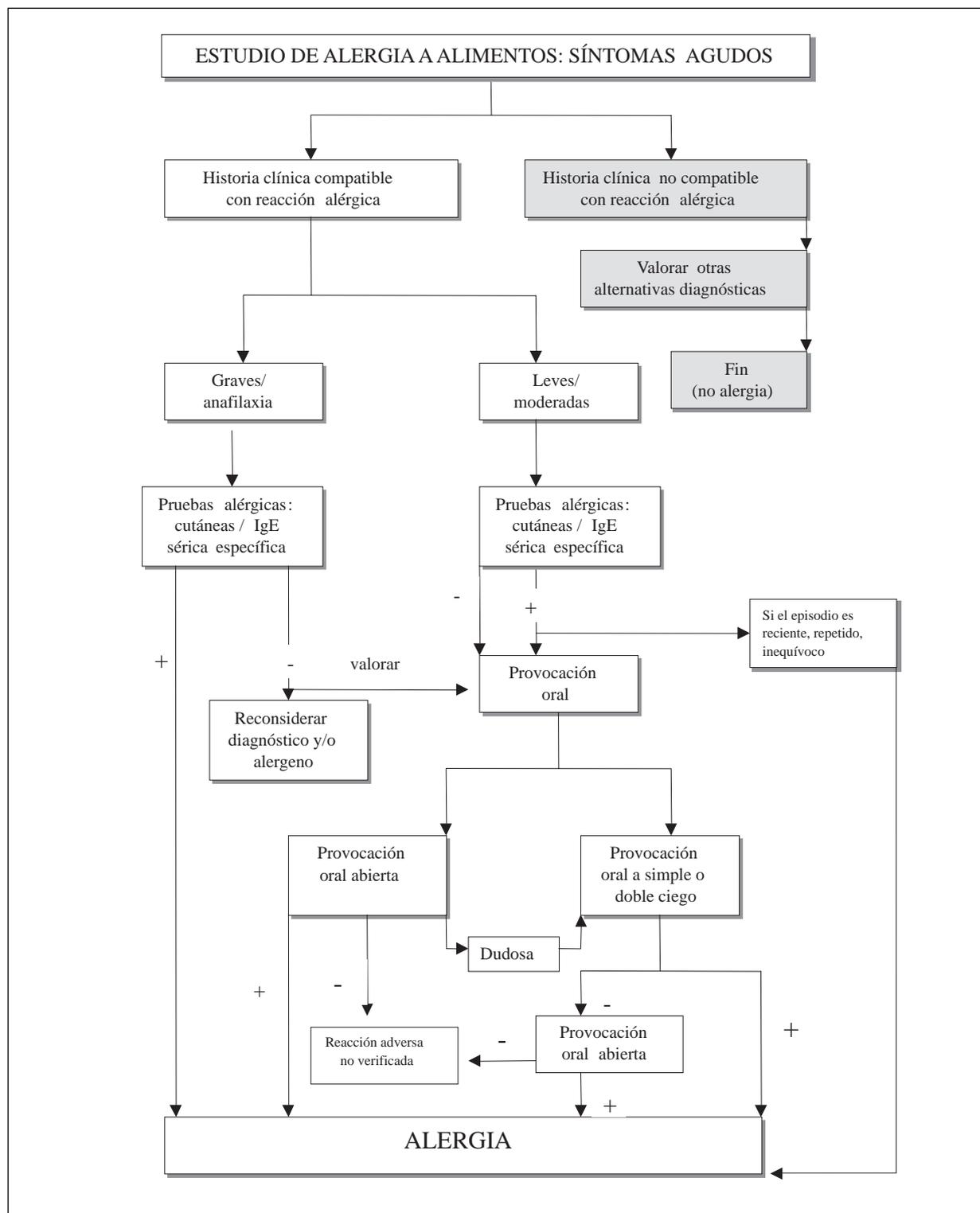


Fig. 2. Reacciones agudas desencadenadas por alimentos: algoritmo de estudio.

Cuando la positividad de una reacción sea cuestionable, la única evidencia diagnóstica de alergia a un alimento es una provocación a doble ciego controlada con placebo. En pacientes con dermatitis atópica y también en pacientes con urticaria crónica y sobre todo, en pacientes adultos en los que los factores subjetivos pueden influir claramente en la aparición de sintomatología, la provocación a doble ciego es con frecuencia imprescindible, pero si ésta es negativa, debe confirmarse con una provocación abierta^{1, 6, 18, 47, 49}.

La provocación abierta no se considera una metodología aceptable en trabajos de investigación.

Provocación oral a simple ciego controlada con placebo (POSCP). Este tipo de provocación se realiza con el alimento enmascarado para modificar su consistencia, olor y sabor. El paciente puede recibir indistintamente el alimento problema o placebo, respetando el tiempo de latencia. Resulta muy útil en la práctica diaria, sobre todo en niños o en adultos cuando aparecen reacciones repetidas de síntomas vagos o subjetivos. El procedimiento es más sencillo y requiere menos infraestructura que la PODCP. Si el resultado de esta prueba es dudoso, los pacientes deben someterse a un estudio a doble ciego⁴⁷.

Provocación oral a doble ciego controlada con placebo (PODCP). La PODCP tiene un alto coste sanitario y social, ya que requiere la colaboración de un gran número de personal sanitario, consume mucho tiempo y su negatividad debe ser confirmada mediante una provocación abierta. Además, ofrece dificultades a la hora de enmascarar muchos alimentos y de conseguir los alimentos liofilizados.

A pesar de estos inconvenientes, se acepta que la PODCP es el test determinante en el diagnóstico de las reacciones adversas a alimentos^{1, 6, 18, 31, 32, 46-49}. Es la provocación indicada y la única aceptada en investigación. Es definitiva en reacciones subjetivas y en pacientes con condicionamientos psicológicos y también en casos de provocación abierta dudosa.

Enmascaramiento del alimento. Se precisa enmascarar el sabor, el olor, el color y la textura del alimento. Generalmente se utilizan alimentos liofilizados (deshidratados). El enmascaramiento se puede efectuar con cápsulas, lo que tiene el inconveniente del excesivo número que se necesitan ingerir en algunos casos. El alimento encapsu-

lado no es útil como método diagnóstico en el síndrome oral de alergia a alimentos ya que el alimento no llega a estar en contacto con la mucosa oral. En estos casos se pueden enmascarar características de los alimentos en vehículos líquidos (zumos, batidos) sin necesidad de encapsular, con lo que el método es perfectamente válido.

Se puede optar por emplear alimentos sin deshidratar, lo que aumenta bastante las cantidades a ingerir y las dificultades de enmascaramiento.

Como placebo se puede utilizar lactosa, almidón, talco, o azúcar cuando se usa el alimento encapsulado o, en otros casos, el vehículo en el que se ha enmascarado el alimento.

Consideraciones especiales

Mención aparte merecen los casos de asma desencadenados por exposición a alérgenos volátiles de determinados alimentos que, a veces, pueden acompañarse de otros síntomas de hipersensibilidad inmediata. El diagnóstico se realiza reproduciendo dicha exposición mediante provocación inhalativa con el extracto del alimento, con control de la función respiratoria⁵⁰.

En los casos de anafilaxia inducida por ejercicio dependiente de alimentos, la negatividad del test de provocación oral obligatoriamente debe completarse con una nueva provocación que incluya la realización de ejercicio físico, similar al que desencadenó la reacción, en las cuatro horas siguientes a la ingestión del alimento. Además, siempre en días distintos, se realizará un test de ejercicio en ayuno de al menos 4 horas. Sin embargo, la experiencia clínica apunta a que este tipo de cuadros son difícilmente reproducibles en el medio hospitalario, por lo que el diagnóstico de estos casos puede resultar difícil.

En los algoritmos de las Figuras 2 y 3 se muestra una aproximación al procedimiento diagnóstico a seguir ante la sospecha de una reacción adversa a alimentos. Se ha hecho distinción entre el abordaje diagnóstico de las reacciones agudas desencadenadas por alimentos y el de las reacciones más persistentes o crónicas, como dermatitis atópica o urticaria crónica.

En resumen, el diagnóstico de la alergia a alimentos se basa en la historia clínica, se apoya en la detección de IgE específica y se confirma con la provocación oral controlada. Otras pruebas

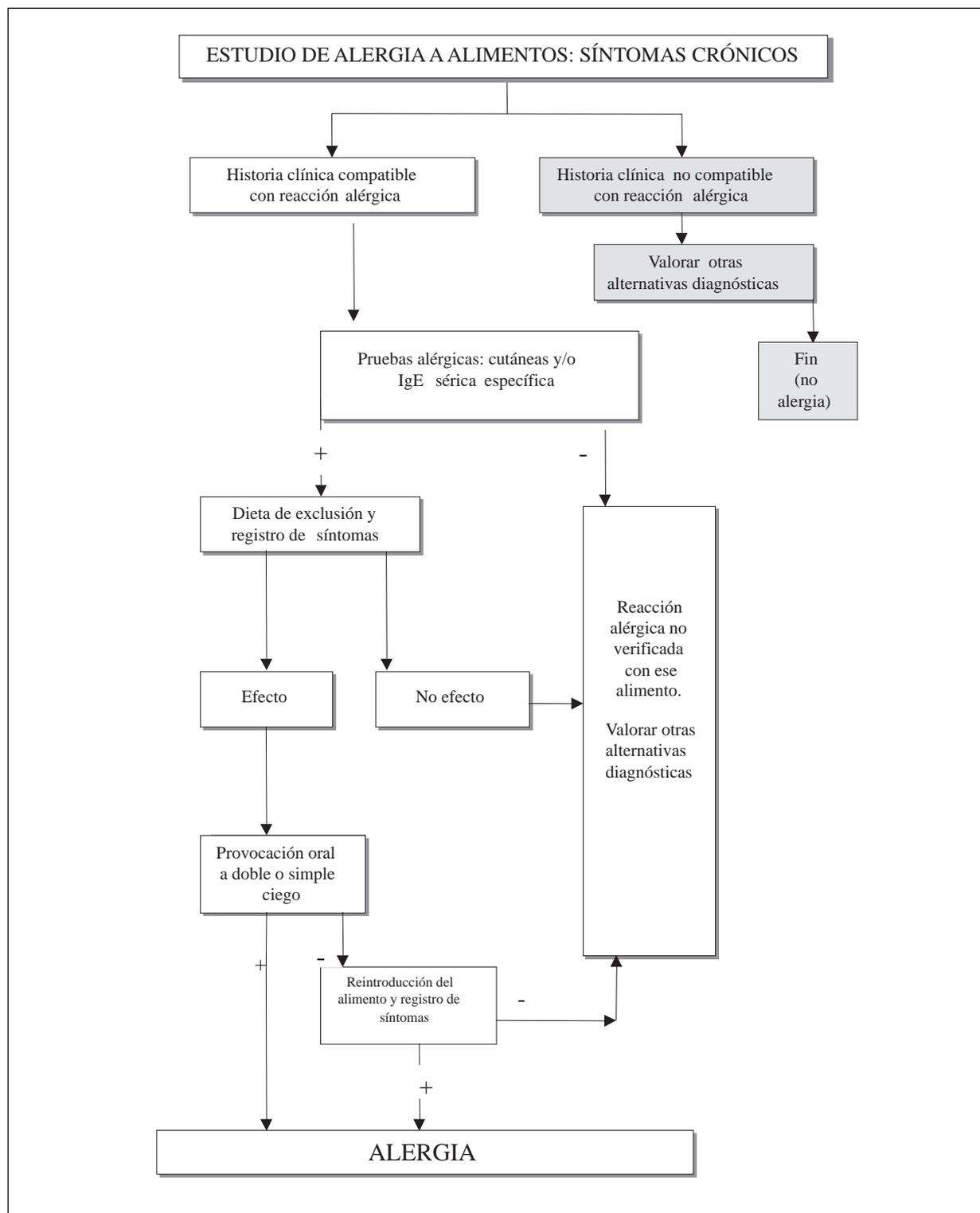


Fig. 3. Reacciones persistentes o crónicas desencadenadas por alimentos: algoritmo de estudio.

diagnósticas son utilizadas preferentemente en investigación y en la monitorización de la prueba de provocación.

Para un futuro tenemos varios retos que hay que superar como el de conseguir extractos de alimentos caracterizados y estandarizados para pruebas de determinación de IgE específica. Por otra parte, sería muy útil disponer de una técnica diagnóstica que pudiera discriminar entre los individuos sensibilizados a alimentos con expresividad clínica y los tolerantes, y que sustituyera a la prueba de provocación controlada.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bruijnzeel-Koomen C, Ortolani C, Aas K, Bindslev-Jensen C, Björkstén B, Moneret-Vautrin D, et al. Adverse reactions to food. Position paper. *Allergy* 1995; 50: 623-635.
2. Young E, Stoneham MD, Petrukevitch A, Barton J, Rona R. A population study of food intolerance. *Lancet* 1994; 343: 1127-1130.
3. Niestijl Jansen JJ, Kardinaal AFM, Huijbers G, Vlieg-Boerstra BJ, Martens BPM, Ockhuizen T. Prevalence of food allergy and intolerance in the adult Dutch population. *J Allergy Clin Immunol* 1994; 93: 446-456.
4. Kardinaal AFM. Epidemiology of food allergy and food intolerance. En: Somogyi JC, Müller HR, Ockhuizen TH, ed. *Food allergy and food intolerance. Nutritional aspects and developments*. Basilea: Karger 1991; 105-115.
5. Alergia a alimentos. En *Alergológica. Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica y Alergia e Inmunología Abelló*, 1995; 165-183
6. Sampson H. Adverse reactions to foods. En: Middleton E J et al, ed. *Allergy: Principles and practice (vol II)* (4.^a ed). San Luis: Mosby-Year Book, Inc 1993; 1661-1874.
7. Sampson HA. Hipersensibilidad a alimentos y dermatitis atópica. *Allergy Proc* 1992; 4: 49-53.
8. Sampson HA, Meldelson L, Rosen JP. Fatal and near-fatal anaphylactic reactions to food in children and adolescents. *N Engl J Med* 1992; 327: 380-384.
9. Yocum MW, Khan DA. Assessement of patients who have experienced anaphylaxis: a 3-year survey. *Mayo Clin Proc* 1994; 69: 16-23.
10. Alvarez E, Boquete M, Cadahia A, et al. Caracterización de la inmunoterapia. En: Fundación de la SEAIC, ed. *Normativa sobre inmunoterapia en enfermedades alérgicas*. Madrid. SANED 1990; 19-25.
11. Hefle SL, Helm RM, Burks AW, Bush RK. Comparison of commercial peanut skin test extracts. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 95 : 837-842.
12. Herian AM, Bush RK, Taylor SL. Protein and allergen content of commercial skin test extracts for soybeans. *Clin Exp Allergy* 1992; 22: 461-468.
13. Norgaard A, Skov PS, Bindslev-Jensen C. Egg and milk allergy in adults. Comparison between fresh foods and commercial allergen extracts in skin prick test and histamine release from basophils. *Clin Exp Allergy* 1992; 22:940-947.
14. Ortolani C, Ispano M, Pastorello EA, Ansaloni R, Magri GC. Comparison of results of skin prick tests (with fresh foods and commercial food extracts) and RAST in 100 patients with oral allergy syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 1989;83:683-690.
15. Sampson HA. Comparative study of commercial food antigen extracts for the diagnosis of food hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 82: 718-726.
16. Malling HJ. Methods of skin testing. En: Dreborg S, Frew A, eds. *Allergen standardization and skin tests*. Position paper. *Allergy* 1993; 48 (supl 1): 55-56.
17. Pastorello EA. Skin tests for diagnosis of IgE-mediated allergy. En: Dreborg S, Frew A, ed. *Allergen standardization and skin tests*. Position paper. *Allergy* 1993; 48 (suppl. 14) : 57-62.
18. Bock SA. In vivo diagnosis skin testing and oral challenge procedures". En Metcalfe DD, Sampson HA, Simon RA, ed. *Food Allergy: Adverse Reactions to foods and food additives 2.^a ed*. Cambridge, Massachusetts: Blackwell Science Inc 1997; 151-166.
19. Sampson HA. Food allergy. En: Kay AE, ed. *Allergy and allergic diseases*. Oxford: Elackwell Science, 1997; 1517-1549.
20. Dreborg S, Foucard T. Allergy to apple, carrot and potato in children with birch-pollen allergy. *Allergy* 1983; 38: 167-173.
21. Ortolani C, Ispano M, Pastorello E, Bigi A, Ansaloni R. The oral allergy syndrome. *Ann Allergy* 1988; 61: 47-52.
22. Van Ree R, Fernández Rivas M, Cuevas M, van Wijngaarden M, Aalberse RC. Pollen-related allergy to peach and apple: an important role for profilin. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 95: 726-734.
23. Blanco C, Carrillo T, Castillo R, Quiralte J, Cuevas M. Latex allergy: clinical features and cross-reactivity with fruits. *Ann Allergy* 1994; 73: 309-314.

24. Rosen JP, Selcow JE, Mendelson LM, Grodofsky MP, Fartor JM, Sampson HA. Skin testing with natural foods in patients suspected of having food allergies: is it a necessity? *J Allergy Clin Immunol* 1994; 93: 1068-1070.
25. Isolauri E, Turjanmaa K. Combined skin prick and patch testing enhances identification of food allergy in infants with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 97: 9-15.
26. Norgaard A, Bindslev-Jensen C. Egg and milk allergy in adults. Diagnosis and characterization. *Allergy* 1992; 47:503-509.
27. Moneret-Vautrin DA, Guerant JL, Abdel-Ghani A, Maria Y, Nicolas JP. Comparative evaluation between two immunoenzymatic techniques (FAST and Phadezym) and the Phadebas RAST in food allergy. *Allergy* 1990; 45:104-108.
28. Bock SA, Sampson HA, Atkins FM, Zeiger RS, Lehrer S, Sachs M, et al. Double-blind, placebo-controlled food challenge (DBPCFC) as an office procedure: A manual. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 82: 986-997.
29. Caffarelli C, Cavagni G, Giordano S, Stapane Y, Rossi C. Relationship between oral challenge with previously ungested egg and egg-specific IgE antibodies and skin prick tests in infants with food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 95:1215-1220.
30. Hasen TK, Bindslev-Jensen C. Codfish allergy in adults. Identification and diagnosis. *Allergy* 1992; 47: 610-617.
31. Lessof MH. The diagnosis of food intolerance. *Clin Exp Allergy* 1995; 25 (suppl 1): 14-15.
32. Sampson HA, Albergo R. Comparison of results of skin tests, RAST, and double-blind, placebo-controlled food challenges in children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1984; 74: 26-33.
33. Hansen TK, Bindslev-Jensen C, Stahl Skov P, Poulsen LK. Codfish allergy in adults. Specific tests for IgE and histamine release vs double-blind, placebo-controlled challenges. *Clin Exp Allergy* 1996; 26:1276-1285.
34. Bindslev-Jensen C, Stahl Skov P, Madnesen F, Poulsen LK. Food allergy and food intolerance-what is the difference?. *Ann Allergy* 1994; 72: 317-320.
35. Fernández Crespo J, Pascual C, Ferrer A, Burks A, Díaz Pena JM, Martín Esteban M. Egg white-specific IgE level as tolerance marker in the follow up of egg allergy. *Allergy Proc* 1994; 15: 73-76
36. Sampson HA, Ho DG. Relationship between food-specific IgE concentrations and the risk of positive food challenges in children and adolescents. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 100: 444-451.
37. Sampson HA, Broadbent K, Bernhisel-Broadbent J. Spontaneous release of histamine from basophils and histamine-releasing factor in patients with atopic dermatitis and food hypersensitivity. *N Engl J Med* 1989; 321: 228-232.
38. Du Buske LM. Introduction: basophil histamine release and the diagnosis of food allergy. *Allergy Proc* 1993; 14: 243-249.
39. MacDonald TT. Evidence for cell-mediated hypersensitivity as an important pathogenetic mechanism in food intolerance. *Clin Exp Allergy* 1995; 25 (suppl 1): 10-13.
40. Beyer K, Niggeman B, Schulze S, Wahn U. Serum tryptase and urinary 1-methylhistamine as parameters for monitoring oral food challenges in children. *Int Arch Allergy Immunol* 1994; 104: 348-351.
41. Sampson HA, Jolie PL. Increased plasma histamine concentration after food challenge in children with atopic dermatitis. *N Engl J Med* 1984; 311: 372-376.
42. Wahn U, Niggemann B, Kleinau Y, Beyer K. Monitoring of inflammation during challenge test in children. *Allergy* 1993; 48: 107-109.
43. Majamaa H, Miettinen A, Laine S, Isolauri E. Intestinal inflammation in children with atopic eczema: faecal eosinophil cationic protein and tumour necrosis factor- α as non-invasive indicators of food allergy. *Clin Exp Allergy* 1996; 26: 181-187.
44. Niggemann B, Beyer K, Wahn U. The role of eosinophils and eosinophil cationic protein in monitoring oral challenge test in children with food-sensitive atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1994; 94: 963-971.
45. Ibáñez MD, Martínez M, Muñoz MC, Rosales MJ, Alonso E, Laso MT. Valoración de las pruebas diagnósticas en alergia a alimentos. *Allergol Immunopatol* 1996; 24: 6-17.
46. Bock SA, Atkins FM. Patterns of food hypersensitivity during sixteen years off double-blind, placebo-controlled food challenges. *J Pediatr* 1990; 117: 561-567.
47. Bousquet J, Mercalfe DD, Warner JO. Food Allergy Position Paper of the Codex Alimentarius. *ACI International* 1997; 9:10-21.
48. Bahna SL MD. Blind food challenge testing with wide-open eyes. *Ann Allergy* 1994; 72:235-238.
49. Sampson HA. Immunologically mediated food allergy: the importance of food challenge procedures. *Allergy* 1988; 60:262-269.
50. Quirce S, Díez Gómez ML, Hinojosa M, Cuevas M, Ureña V, Fernández-Rivas M, et al. Housewives with raw potato induced bronchial asthma. *Allergy* 1989; 44: 532-536.