

Moderador: A. M.

Cisteró Bahima

Institut Universitari
Deceus. Barcelona

E. Alonso Lebrero*,
L. Fernández Moya**,
M. L. Somoza Álvarez***

* Hospital Infantil Gregorio
Marañón. Madrid.

** Hospital Infanta Cristina.
Badajoz. Rotante Hospital
Niño Jesús. Madrid.

*** Hospital 12 de Octubre.
Madrid. Rotante Hospital
Gregorio Marañón. Madrid.

SESIÓN DE ACTUALIZACIÓN

ALERGIA A ALIMENTOS EN NIÑOS

Alergia a leche y huevo en niños

Los alimentos son la causa más frecuente de patología alérgica en la primera infancia y considerando los dos primeros años prácticamente el único desencadenante. Los alimentos más frecuentemente implicados son lógicamente los de mayor consumo y, en nuestro medio y en menores de 5 años, la máxima frecuencia corresponde a la leche de vaca y el huevo de gallina seguidos de los pescados y las frutas^{1,2}. Dentro de la infancia pero considerando edades superiores, entre 5 y 10 años, este orden se invierte lo que nos orienta ya de entrada sobre la evolución natural de la alergia a alimentos en la edad infantil.

Debido a la introducción cronológicamente pautada de los alimentos en la dieta del niño, la alergia a la leche de vaca aparece durante el primer año de vida, generalmente el primer semestre y la alergia a huevo a lo largo del segundo año.

ALERGIA A LECHE DE VACA

Alimentación del lactante, lactancia materna, lactancia artificial, factores de riesgo de sensibilización a leche de vaca y prevalencia de ésta

La leche constituye el único alimento de los mamíferos recién nacidos. La composición de la secreción láctea se adapta en cada caso a las necesidades de crecimiento de cada especie y presenta variaciones en función del tiempo.

El desarrollo físico del niño es relativamente lento comparándolo con las crías de otras especies de mamíferos ya que en el hombre la compleja maduración del sistema nervioso prima sobre el aumento de masa corporal. En la especie humana la leche inicial, el calostro, es una secreción de poco valor energético pero rico en sustancias inmunológicamente activas. En semanas posteriores varía disminuyendo la cantidad de inmunoglobulinas y aumentando la proporción de lactosa y lípidos. La leche humana madura, en comparación con otros mamíferos, tiene un contenido proteico bajo (0,9-1,1g/dl *versus* 3,5 g/dl) y dentro de esta cifra las proteínas con función plástica representan una cantidad menor de 0,9g/dl teniendo el resto de las proteínas (IG A, transferrina, lisozima) funciones distintas de las nutricionales³.

La leche de mujer es el alimento específico y por lo tanto el más adecuado para el niño durante los primeros meses de vida postnatal incluyendo hasta el primer semestre.

En muchas ocasiones, por motivaciones fundamentalmente sociológicas como modas, creencias erróneas, marketing, cambios de costumbres sociales, etc. y en algunos pocos casos por razones médicas, la lactancia materna no puede establecerse o mantenerse y se sustituye total o parcialmente la leche de mujer por leche de otros mamíferos. En nuestro medio el animal más frecuentemente utilizado es la vaca en razón de la producción masiva y por factores industriales y económicos.

La leche de vaca, que es el alimento específico más adecuado para la cría de terneros, contiene tres veces más proteínas que la de mujer y además éstas son cualitativamente diferentes. En la mujer la leche contiene un 60% de proteínas séricas y un 40% de caseína, destacando la ausencia de betalactoglobulina, que predomina en la leche de vaca y que es una de las proteínas que en los alérgicos a leche está implicada con más frecuencia.

La leche de vaca contiene al menos 25 proteínas entre proteínas del suero y caseínas. En la leche entera, las caseínas constituyen el 80% del total identificándose tres caseínas (Bos d8), la alfa caseína^(1 y 2) con P.m. 23,6 KD, que suman un 42%, la beta caseína con un P.m. 23,9KD y que representa el 25% y la kappa con un P.m. 19KD y con un 9%. Las proteínas del suero constituyen el 20% del total y comprenden la betalactoglobulina BLG (Bos d5) con un P.m. 18,3 KD y un 9% del total, la alfalactoalbúmina ALA (Bos d4) con un P.m. 14,2 KD y una presencia del 4%, la albúmina sérica BSA (Bos d6) con P.m. 67KD y con sólo el 1%, las inmunoglobulinas bovinas BGG (Bos d7) con el 2%, y pequeñas cantidades de lactoferrina, transferrina, lipasa y enterasa hasta una suma del 4% de proteínas totales.

Cuando se instaura la lactancia artificial, el niño recibe un producto, cuya denominación médicamente correcta es la de *fórmula adaptada*, que tiene una distribución porcentual de proteínas diferente a la descrita. Para conseguir un aminograma semejante a la leche materna, el producto original se diluye con suero láctico aumentando la proporción relativa de las proteínas séricas a 40/60 suero/caseína en lugar de la 20/80 original por lo que la BLG está sobre-representada en las fórmulas infantiles comparándola con la leche de vaca.

Por todo lo expuesto, es fácil comprender que la sustitución en una edad en que se están estableciendo los mecanismos de tolerancia inmunológica, de unas proteínas homólogas por un producto proteico extraño para nuestra especie, tiene como consecuencia una elevada frecuencia de reacciones adversas suscitadas por las proteínas de leche de vaca y entre las que se encuentran las reacciones mediadas por IgE⁴.

Por otra parte en los últimos años varios autores han señalado la importancia de las linfoquinas de la leche materna y del calostro⁵, entre otros del TNF α (factor de necrosis tumoral alfa)⁶ y del TGF beta (*transforming growth factor* β)⁷ con respecto al desarrollo de alergia a leche. Se encontró disminución de estos factores en la secreción láctea de las madres de los niños que presentaron alergia a PLV comparando con la de niños sin problemas.

Entre los factores de riesgo se ha barajado la administración de biberones en los primeros días tras el nacimiento durante la instauración de la lactancia, con estudios a favor y en contra⁸. Para algunos autores el factor más sensibilizante sería la administración de tomas aisladas de fórmula adaptada en niños con lactancia materna⁹. Se ha descrito también sensibilización con expresión clínica en niños alimentados exclusivamente con lactancia materna por proteínas bovinas vehiculizadas a través de la secreción láctea materna¹⁰.

La alergia a proteínas de leche de vaca con sensibilización comprobada por mecanismo IgE se estima que afecta a un 2-5% de la población infantil. Las cifras oscilan según metodología diagnóstica, edades estudiadas, etc. En un estudio reciente, prospectivo, realizado en nuestro país, analizando sólo el primer año de vida, a partir de sospecha de reacción adversa a leche atendida en atención primaria y posteriormente remitidos a estudio alérgico, se sospechó alergia a PLV en el 3,3% de los niños participantes (1663) y se confirmó únicamente en el 0,36% del total¹¹. En otros estudios realizados en otros países, y también con criterios estrictos de sensibilización IgE, se manejan cifras de 1,2% pero incluyendo como población estudiada los tres primeros años de vida¹².

Clínica de alergia a proteínas de leche de vaca

El inicio de los síntomas suele coincidir con la introducción en la alimentación de la lactancia artificial con fórmula adaptada tras un período de lactancia materna y aparece por tanto en los primeros 6 meses de vida. Puede aparecer clínica incluso con la primera toma o tolerar los primeros biberones, aunque el intervalo entre comienzo de alimentación artificial y clínica no suele ser superior a una semana. La sintomatología típica ocurre en un tiempo menor de 30-60 minutos tras la ingestión de fórmula láctea y se expresa con la clínica característica de las reacciones mediadas por IgE.

Los síntomas cutáneos (urticaria aguda, angiodema, erupción peribucal) son la presentación más frecuente seguidos o asociados a los cuadros digestivos (vómitos, diarrea). Además de por ingestión la leche puede producir

síntomas por contacto cutáneo directo o indirecto (besos, roce, vómito). El rechazo sistemático del biberón junto con llanto o irritabilidad no son raros como síntoma de alergia a PLV, si bien se siguen o se asocian posteriormente con otros síntomas. Algunos autores han descrito frecuencias altas de alergia a PLV en pacientes menores de 12 meses con reflujo gastroesofágico¹³.

La dermatitis atópica puede ser provocada o exacerbada por alergia a PLV y puede presentarse incluso en niños con alimentación materna exclusiva en relación con proteínas de leche de vaca vehiculizadas a través de la leche materna. En ocasiones la alergia a leche y la dermatitis se asocian sin relación causal clara.

Los cuadros respiratorios, de vías altas o bajas, son infrecuentes como presentaciones aisladas y pueden ser graves. La afectación multisistémica incluso anafiláctica no es excepcional como forma de debut y se ha relacionado con cuadros de muerte súbita¹⁴.

Diagnóstico

El diagnóstico de alergia a proteínas de leche de vaca se basa en la historia clínica y se confirma o descarta mediante la realización del estudio alérgico que incluye pruebas cutáneas, pruebas *in vitro* y con frecuencia provocación controlada¹⁵.

En la infancia el diagnóstico de alergia a PLV debe ser siempre periódicamente revisado ya que la sensibilización suele ser transitoria.

Las pruebas cutáneas se realizarán en *prick* con leche entera y sus fracciones proteicas BLG, ALA, BGG, BSA, caseína según técnica estandarizada. La sensibilidad de la prueba cutánea es muy variable (50-100%)^{16,17} en función de la edad y la situación evolutiva del paciente, del cuadro clínico y posiblemente del extracto empleado.

La sensibilidad y especificidad de las pruebas debe establecerse para cada grupo de población y no es extrapolable a otras poblaciones. En nuestro medio algunos grupos¹⁸, en niños menores de 1 año y con antígenos comerciales encuentran una sensibilidad del 99% y una especificidad del 38% con un valor predictivo negativo VPN del 97% y valor predictivo positivo VPP de 56%. Sin embargo otros grupos¹⁹, también en lactantes pero con sintomatología predominante de dermatitis atópica y empleando como antígeno fórmula adaptada a concentración habitual para el consumo, encuentran una sensibilidad del 69% con una especificidad del 91% y VPN de 85% con VPP de 79%.

En general un *prick* negativo es un buen método para descartar sensibilización a leche y el *prick* positivo tiene menos capacidad discriminativa. Se ha intentado relacionar el tamaño de la pápula con la situación de tolerancia y algunos autores establecen puntos de corte en 8 mm de diámetro de pápula para niños mayores de 2 años y de 6 mm para menores de 24 meses por encima del cual la provocación sería positiva²⁰.

En pacientes con dermatitis atópica algunos autores encuentran útiles y de gran rendimiento diagnóstico las pruebas epicutáneas realizadas con leche en polvo²¹, según técnica convencional. Sin embargo para otros grupos resultan muy inespecíficas, irritantes y poco discriminativas.

La IgE específica puede realizarse para leche completa o sus fracciones. Un CAP para leche completa negativo se corresponde prácticamente siempre con negatividad para las fracciones proteicas. Si el CAP a leche es positivo la realización de CAP a proteínas permite una valoración cuantitativa de interés pronóstico ya que en el seguimiento del proceso los valores descendentes de los niveles de BLG y caseína se han relacionado con tolerancia²². Los valores de IgE específica no guardan relación con la gravedad de la sintomatología, y los valores iniciales bajos no permiten discriminar en quienes y cuándo se producirá la tolerancia^{23,24}.

Se manejan distintos puntos de corte de los valores de IgE que orientarían tolerancia. En nuestro medio y dentro del primer año de vida, un trabajo reciente establece que un valor de CAP para leche de 2,5 Ku/l tiene un valor predictivo positivo del 90% y un valor predictivo negativo del 69%²⁵. Para otros autores, en un grupo con edades superiores y en pacientes con dermatitis atópica y alta prevalencia de la enfermedad, un valor de 23 Ku/l tiene un valor predictivo positivo de 90%²⁶.

En cualquier caso, y desde el punto de vista práctico, una prueba cutánea o IgE específica positiva para leche con un episodio reciente (con un intervalo de 3-4 meses en primer año e intervalos superiores posteriormente), resulta diagnóstico de alergia y permite obviar la provocación. Por tanto para decidir el momento de la provocación y la pauta de ésta se valorarán un conjunto de datos clínicos e inmunológicos, como la edad del paciente, el tiempo transcurrido desde el último episodio, la gravedad de éste, la presencia o no de clínica con mínimos contactos o transgresiones y los resultados de las pruebas cutáneas e IgE específica.

Otros métodos empleados para valorar tolerancia sin llegar a la provocación oral son el test de contacto y la pro-

vocación labial. En el momento actual varios grupos están trabajando en la estandarización metodológica de estas técnicas y de su valoración^{27,28}.

Tratamiento

Actualmente el único tratamiento recomendado es la dieta estricta de evitación de PLV.

En los primeros 6 meses de vida, resulta imprescindible la sustitución de la leche por fórmulas que proporcionen los mismos principios nutritivos. En edades posteriores, aun con la introducción de alimentación diversificada, resulta necesario un aporte equivalente al lácteo y en niños pequeños la forma más cómoda de administrarlo es como fórmulas especiales. Utilizando criterios puramente nutritivos se acepta que a partir de los dos años de edad la suplementación de la dieta del niño con estas fórmulas sólo estaría indicada si existen problemas de aportes calóricos o minerales como puede suceder en algunos niños polisensibilizados a alimentos y con dietas muy restrictivas.

Fórmulas de sustitución

Lactantes: Si el paciente sigue lactancia materna se aconsejará continuar con ésta realizando la madre dieta exenta de leche de vaca o al menos sin sobrecarga de este alimento. Si va a continuar con lactancia artificial se recurrirá a fórmulas especiales^{29,30}. La leche de otros mamíferos es habitualmente mal tolerada³¹.

En las fórmulas de sustitución de PLV las proteínas de leche se han modificado por hidrólisis química y/o enzimática o bien se fabrican directamente a partir de proteínas de soja o de aminoácidos de síntesis.

Fórmulas con hidrolizado de PLV: Comprenden hidrolizados exclusivos de proteínas séricas, hidrolizados de caseína, o de ambas en la proporción 40/60 como las fórmulas convencionales y un hidrolizado de colágeno de cerdo y soja.

Existen en el mercado productos con *Hidrólisis parcial o de bajo grado (pFH)*, también llamadas *Hipoantigénicas* o *HA*. El peso molecular de sus proteínas debe ser inferior a 10.000-20.000D y el resto de los nutrientes es semejante a las fórmulas convencionales (grasa y lactosa). No están indicadas en el tratamiento de los lactantes con alergia comprobada a PLV ya que mantienen actividad antigénica residual y su valor preventivo no mejora el de la lactancia materna exclusiva.

Fórmulas con alto grado de hidrólisis, hidrolizados extensos (eFH) o Hipoalergénicas. Sus proteínas deben

estar constituidas por péptidos de peso molecular inferior a 5.000D. Hasta hace unos años todos los preparados con alto grado de hidrólisis presentaban también cambios en cuanto a hidratos de carbono (sin lactosa). En la actualidad existen algunos preparados que contienen lactosa y lípidos sin modificar. Las fórmulas con alto grado de hidrólisis que no contienen lactosa se denominan también *Fórmulas Semielementales*. El mayor grado de hidrólisis implica mal sabor por la presencia de aminoácidos azufrados. Este sabor puede evitarse parcialmente empleando distinto sistema enzimático o extracción por solventes y filtración con carbón activado.

Aunque los hidrolizados extensos son habitualmente bien tolerados, como derivados lácteos que son pueden guardar una actividad alergénica residual que provoque clínica en pacientes muy sensibilizados^{32,33}. Por otra parte, pacientes con aparente buena tolerancia clínica pueden presentar pruebas cutáneas e IgE sérica específica positiva frente a eFH. Algunos autores proponen en estos pacientes o ante cuadros de tolerancia dudosa (falta de desarrollo, dermatitis, cuadros digestivos) su sustitución por fórmulas elementales³⁴.

Fórmulas elementales. Sus proteínas son aminoácidos de síntesis y los hidratos de carbono son polímeros de glucosa o dextrinomaltoza. No contienen moléculas potencialmente alergénicas pero su sabor no es bueno y su coste alto.

Todos los hidrolizados y las fórmulas elementales son causa de cambios en el aspecto (color verdoso y consistencia semilíquida) de las deposiciones. Los productos que contienen glucosa pueden originar diarrea osmótica.

Fórmulas de soja. Estas fórmulas están constituidas por aislados de proteína de soja con tratamientos físicos para aumentar su digestibilidad y reducir la actividad de los inhibidores de la tripsina y actualmente llevan incorporada L-metionina, 1-carnitina y taurina con lo que se solventan sus mayores inconvenientes nutricionales. No contienen lactosa. Aunque la soja es una leguminosa y se ha descrito como potencialmente sensibilizante, en la práctica son muy bien toleradas por los alérgicos a PLV³⁵. Por otra parte su sabor es bueno, su coste inferior al de los hidrolizados y no guarda ninguna relación antigénica con proteínas lácteas, constituyendo una buena opción como fórmula de sustitución.

Seguimiento y evolución de la alergia a proteínas de leche de vaca en el niño

Como el debut clínico suele ocurrir en el primer semestre de vida la primera revisión se realiza alrededor

del año, aproximadamente 6 meses tras el cuadro inicial. A partir de ese momento se revisará al paciente anualmente hasta los 4 años repitiéndose el estudio alérgico (pruebas cutáneas e IgE específica para leche y sus proteínas) y valorando todos estos datos y si no existen indicios clínicos que la hagan innecesaria o contraindicada, se realizará provocación controlada.

En la primera infancia la alergia a PLV tiende a evolucionar a la remisión a corto o medio plazo^{36,37}. Al año de vida se ha establecido la tolerancia en el 50-60% de los niños, a los dos años en el 70-75% y a los 4 años en el 85%. En estudios prospectivos realizados en nuestro país con provocaciones pautadas, salvo contraindicación clínica, se ha comprobado la instauración de tolerancia en el 72% de los casos a los dos años de edad mientras que en estudios retrospectivos en ese mismo centro se comprobaba solamente en el 50%³⁸.

A partir de los 3-4 años, la evolución a tolerancia es más difícil y las reevaluaciones se pueden espaciar cada 2 años. Se estima que a partir de los 10 años la alergia a proteínas de leche de vaca persiste en un 10% de los casos iniciales. Este colectivo de no tolerantes constituye un grupo de riesgo de reacciones anafilácticas por ingestión de leche como alérgeno oculto. La evolución de estos casos en la edad adulta es desconocida. Son indicadores de mal pronóstico evolutivo la persistencia de alergia clínica a leche a partir de los 4 años de edad y el mantenimiento de valores de IgE sérica elevados para caseína^{24,38,39}.

La asociación de alergia a PLV con otras alergias alimentarias es alta. En el primer año de vida no es rara la asociación de alergia a PLV con sensibilización con o sin clínica a proteínas de huevo de gallina. Para evitar reacciones inesperadas puede realizarse estudio alérgico a este alimento antes de su introducción y si resulta positivo se debe comprobar la tolerancia clínica mediante provocación controlada a la edad prevista de su introducción en la dieta.

La frecuencia de la sensibilización a otros alimentos, pescado, legumbres, frutas, frutos secos, varía según los hábitos gastronómicos de la población. Aunque se ha referido reacción cruzada con carne de vaca y de otros mamíferos la sintomatología clínica es poco frecuente (3%) y aun menor si el alimento se ingiere muy cocinado (2%) ya que la proteína responsable, la albúmina, es termolábil⁴⁰. En grupos de pacientes con seguimiento a largo plazo, aunque ya sean tolerantes a leche, está descrita sensibilización a inhalantes con clínica de rinoconjuntivitis o asma hasta en un 50% de los casos⁴¹.

ALERGIA A HUEVO DE GALLINA

Introducción

Los huevos de aves y sobre todo el huevo de gallina (*Gallus domesticus*) que es el que se consume preferentemente en alimentación humana, son una fuente excelente de proteínas (12,5 g/100 g) de alto valor plástico y de bajo coste económico y al mismo tiempo una de las causas más comunes entre las alergias a alimentos.

La introducción habitual de este alimento en la dieta humana alrededor de los 12 meses de vida hace que el debut de la clínica y su frecuencia sea máxima a esta edad. La prevalencia estimada de alergia a huevo oscila según las fuentes entre 0,5% y 2,7%⁴² de la población general de los primeros años de vida, aunque la sensibilización a huevo expresada únicamente como pruebas cutáneas y de laboratorio puede alcanzar hasta al 5% de esta población⁴³.

Entre los motivos de consulta por alergia alimentaria el huevo es causa del 44% de las consultas en menores de 5 años y de sólo el 10% en mayores de 5 años¹.

En adultos se describe una prevalencia de 0,8% de IgE específica frente a huevo con expresión clínica únicamente en la mitad de los casos⁴⁴.

Alérgenos responsables

Los dos componentes del huevo, clara y yema, pueden provocar sensibilización alérgica, si bien, la clara por su mayor contenido proteico tiene mayor importancia causal.

En la clara de huevo han podido determinarse por inmunoelectroforesis cruzada al menos 24 proteínas diferentes⁴⁵⁻⁴⁷. El ovomucoide (OVM) Gal d 1 con PM 28 kD que representa el 11% del total, la ovoalbúmina (OVA) Gal d 2 con Pm 44kD que constituye el 54% del peso, la ovotransferrina o conalbumina Gal d 3 con 77kD y un 12% del peso, la lisozima Gal d 4 con 14 kD el 3,5%, la ovomucina Gal d 5 el 1,5% más un 18% de otras proteínas peor conocidas entre las que se encuentran la avidina, ovoinhibidor, flavoproteínas y catalasa.

La OVA y el OVM son parcialmente termoestables, manteniendo su inmunogenicidad tras 20 minutos de hervor, y constituyen los alérgenos más relevantes del huevo. Para algunos autores la sensibilización a OVM, más resistente al calor que la OVA, va ligado a persistencia de

la clínica y puede utilizarse para predecir la tolerancia a huevo cocido^{48,49}. La conalbumina y la lisozima son menos estables al calor y resultan antígenos más débiles.

En la yema se encuentran tres principales fracciones proteicas capaces de unir IgE, que se identifican como gránulos, livetinas y lipoproteínas de baja densidad⁴⁵. Entre las lipoproteínas tienen importancia la apovitelina I y la apovitelina VI. Las apovitelinas serían los antígenos mayores y las livetinas juegan un papel importante en los síndromes de alergia a plumas asociado con yema de huevo que son poco frecuentes en la infancia⁵⁰.

Se ha comprobado sensibilización cruzada con huevos de otras aves empleados también en consumo humano⁴⁵. La sensibilización a carne de pollo asociada a alergia a huevo es infrecuente⁵¹.

Clínica

La clínica alérgica provocada por la ingestión de huevo es fundamentalmente cutánea, entre un 77 al 98% según distintas series, seguida de la digestiva, entre 36 y 60%, y respiratoria de vías altas y bajas entre el 7 y 40%^{52,53}. Como ocurre con todos los alimentos los síntomas referidos no siempre se corresponden con los registrados por un observador cuidadoso en las provocaciones controladas. La clínica puede presentarse con la primera exposición y en algunas series presentaron reacción adversa el 61% de los niños con pruebas cutáneas positivas para huevo que no habían introducido huevo en su dieta y en los que se realizó provocación controlada⁵⁴.

La sintomatología suele ocurrir con la toma de huevo completo, no siendo rara la tolerancia previa a yema que suele introducirse en nuestro medio antes y por separado de la clara y casi siempre cocida. El tiempo de latencia entre ingestión y síntomas es el habitual en alergia alimentaria, inferior a 60 minutos. Como un caso especial debe considerarse la dermatitis atópica, entidad en que muchos autores reconocen implicación de los alérgenos del huevo y en la que los tiempos de latencia están mal definidos y la sensibilidad de la historia clínica es baja, pero presentan con frecuencia pruebas para IgE específica positivas^{55,56}.

Diagnóstico

Aunque en principio el diagnóstico de alergia a huevo debe basarse siempre, como para todos los alimentos, en una historia clínica sugestiva y en un estudio alérgico positivo, seguido o no de provocación diagnóstica según las cir-

cunstancias, en el caso de procesos crónicos como es el caso de la dermatitis atópica, puede ser necesaria una dieta de exclusión, siempre apoyada en estudio alérgico previo y seguida de provocación controlada. Este período de exclusión debe ser limitado a unas pocas semanas, no más de cuatro, y estricto. No es raro que tras la provocación los síntomas sean inequívocos, de tipo urticaria, vómitos o respiratorios, pero en ocasiones puede ser necesario basarse en puntuaciones clínicas para valorar cambios.

Los test cutáneos a emplear pueden ser extractos comerciales de huevo completo, de clara y yema por separado o de los alérgenos más relevantes OVM, OVA u otros alérgenos sospechosos. La especificidad es muy variable siendo el factor edad y el tipo de clínica elementos a considerar. Algunos autores²⁶ con un punto de corte de 3 mm o mayor encuentran una sensibilidad del 98% con especificidades bajas del 53%. Cuando se quiere emplear la prueba cutánea como parámetro predictivo de tolerancia resulta más útil buscar un punto de corte con una especificidad alta. En algunos trabajos éste se ha situado en 7 mm de diámetro de pápula, valor por encima del cual la provocación sería positiva (especificidad 100%)²⁰. En cualquier caso los resultados respecto a especificidad y valor predictivo positivo no son trasladables entre distintas edades o distintos grupos de población. Por el contrario el valor predictivo negativo es muy alto en todos los grupos.

La determinación de IgE específica presenta para su interpretación los mismos problemas que lo referido para las pruebas cutáneas. Un test negativo tiene un valor predictivo negativo alto pero el valor predictivo positivo varía según la prevalencia de la enfermedad y la patología. En nuestro país algunos grupos están trabajando en la búsqueda de un punto de corte para la IgE específica que permita orientar acerca de la aparición de tolerancia y permita realizar pruebas de provocación controlada o de tolerancia minimizando riesgos. Estas cifras de IgE estarían situadas en los primeros años de vida en $<3,5$ LUu/l³⁸. Otros autores²⁶, en poblaciones de mayor edad y con clínica de dermatitis atópica, establecen puntos de corte de 6 kU como cifra en y por encima de la cual la posibilidad de provocación positiva es superior al 95% y de 0,6 kU o menor por debajo de la cual existe un 90% de posibilidades de que el paciente tolere. Asimismo el punto óptimo de decisión seleccionado por una curva ROC (*receiver operating characteristic*) estaría en 3,4 kU/l.

Algunos autores utilizan con resultados variables el test de contacto en mejilla o el contacto labial (*labial food challenge* LFC) como paso previo para valorar la provocación oral. En el momento actual se considera una prueba

sensible pero su especificidad no está bien establecida²⁸ aunque en la práctica clínica diaria un test de contacto con clínica positiva inequívoca puede ser equivalente, en cuanto a demostración de falta de tolerancia, a una provocación oral sin los riesgos de ésta.

Provocación diagnóstica y/o valoración de tolerancia

Se realizará según la metodología descrita en trabajos previos¹⁵ (Documento de posición sobre metodología diagnóstica del Comité de Reacciones Adversas a Alimentos de la SEAIC).

Indicaciones para el diagnóstico

Está indicado valorar la prueba de provocación/tolerancia en todos los pacientes con sospecha de alergia a huevo (historia clínica, pruebas cutáneas positivas, IgE positiva), con un tiempo transcurrido desde el último episodio no menor de 6 meses durante el 2º año de vida y no menor de 1 año en edades superiores. Se tendrán en cuenta los puntos de corte de pruebas cutáneas e IgE mencionado anteriormente.

Indicaciones para la evaluación de tolerancia

En la infancia, con un diagnóstico bien establecido de alergia a huevo, la historia natural de evolución a la tolerancia permite que la mitad de los niños con alergia previa toleren huevo a los 24-30 meses del episodio inicial^{38,57}. Existen pocos datos acerca de la evolución de los pacientes mayores de 4 años. Por estos motivos los pacientes <4 años se reevaluarán cada 12 meses y a partir de los 4 años se pueden espaciar los estudios cada 2-3 años. A partir de los 10 años si el paciente continua con clínica sus posibilidades de evolucionar a tolerancia disminuyen, la clínica suele ser marcada y se recomiendan estudios más espaciados, al menos cada 3-5 años. Pasada la adolescencia la aparición de tolerancia al huevo es excepcional y no se conoce la evolución del cuadro a lo largo de la vida adulta.

Técnica de la provocación

La provocación debe realizarse por separado y en días distintos con yema y con clara, comenzando siempre con la yema que suele ser mejor tolerada. La separación de yema y clara debe ser cuidadosa. En la práctica clínica diaria si la yema no es bien tolerada no se continúa con la provocación con clara, salvo excepciones apoyadas en la historia clínica y el estudio alérgico. Algunos autores recomiendan para minimizar riesgos la utilización de clara cocida y sólo

si ésta es negativa se realizaría provocación con alimento crudo. Otra opción es emplear huevo hervido durante 2 minutos.

Para tener garantía de una buena tolerancia la cantidad ingerida por el paciente debe corresponder a un huevo completo. Sólo se puede afirmar que el paciente tolera huevo sin problemas si se comprueba buena tolerancia al huevo crudo que por otra parte es una presentación gastronómica frecuente en nuestra dieta (salsas, helados, batidos, merengue).

Tratamiento

El tratamiento indicado en la sensibilización sintomática a huevo es la evitación de este producto y de todos los alimentos que lo contienen. La dieta sin huevo no provoca en sí misma ningún problema nutricional pero obliga, ya que el huevo o algunas de sus proteínas pueden encontrarse como alimento oculto en otros alimentos, a realizar una dieta excluyente de muchos productos que se consumen habitualmente y a los que es preciso buscar alternativas. Pueden también encontrarse trazas de huevo en medicamentos y en cosméticos.

Alergia a huevo en la primera infancia como marcador de patología atópica en edades posteriores

La sensibilización a proteínas de huevo, con o sin clínica, se ha considerado un marcador de sensibilización futura a inhalantes lo que no ocurre con la alergia a proteínas de leche ni otros alimentos⁵⁸. La asociación de IgE para huevo >2kU a los 12 meses y antecedentes familiares de atopia tiene una especificidad alta, 99%, con un valor predictivo alto, 78%, para sensibilización a inhalantes a los 36 meses si bien su sensibilidad es muy baja. En cualquier caso, dada la baja sensibilidad y especificidad de la mayoría de las pruebas de detección de riesgo de sensibilización a inhalantes, la alergia a huevo parece un parámetro útil a considerar en intervenciones preventivas.

ESTUDIO: ALERGI A LECHE. ALERGI A HUEVO

Objetivo

La finalidad de este trabajo es describir en pacientes pediátricos diagnosticados de alergia a leche y a huevo las

características clínicas e inmunoalérgicas iniciales y evolutivas.

Material y métodos

Se han revisado retrospectivamente las historias de 80 niños estudiados en el Hospital Niño Jesús (Madrid) diagnosticados de alergia a proteínas de leche de vaca con seguimiento hasta tolerancia o en edades posteriores (18 años) si presentaban otra patología alérgica. Una vez establecido el diagnóstico inicial por historia clínica y estudio inmunoalérgico se revisaron anualmente y se realizó prueba de provocación con frecuencia anual salvo contraindicación clínica.

Asimismo se han revisado dos grupos de niños diagnosticados de alergia a huevo. En uno de ellos (grupo A) constituido por 106 pacientes procedentes del Hospital Niño Jesús, se emplearon los mismos criterios que se han expuesto previamente respecto a leche. En el otro grupo (grupo B) se revisaron también retrospectivamente 87 niños con diagnóstico de alergia a huevo estudiados en el Hospital Infantil Gregorio Marañón (Madrid) y en los que el criterio de provocación en el seguimiento fue clínico e inmunoalérgico ($CAP < 3,5$). Los pacientes se siguieron hasta tolerancia o hasta 16 años si presentaban otra patología alérgica. La selección se realizó en todos los casos a partir de los archivos del año 1996 para asegurar un seguimiento mínimo de 5 años en todos los grupos.

Los datos fueron procesados mediante paquete estadístico SPSS.80. Se han empleado, cálculo de frecuencias, Chi-cuadrado de Pearson, Test exacto de Fisher, Anova, y curva de supervivencia de Kaplan-Meier.

Resultados

Alergia a leche de vaca

Datos clínicos: La distribución por sexos fue 45/55% varón/mujer. Un 58,8% tenían antecedentes familiares alérgicos. La clínica con leche se inició en los 6 primeros meses de vida en el 97,5% pero a los 4 meses había debutado ya el 70%. A los 6 meses habían sido ya estudiados en consulta de alergia el 58,8%.

La sintomatología más frecuentemente presentada por los pacientes fue la cutánea con un 68% del total (12,5 local y 56,3% general). Un 12,5% sufrieron síntomas digestivos, un 1,3% cuadro respiratorio aislado y el resto, 17,6%, afectación de 2 o más órganos (14 p) (figura 1).

La evolución a la tolerancia se confirmó en el 86,3% del total de la muestra estudiada. La tolerancia se estableció precozmente a los 12 meses o antes en el 31,5%, a los 18 meses en el 57,9%, a los 24 meses en el 69,3%, a los 36 meses ya toleraban el 80,8% y a partir de los 4 años en que se alcanzó el 86,3% ningún paciente de entre los estudiados evolucionó hacia tolerancia (11 niños no tolerantes). La media de edad de tolerancia se situó en los 18 meses y la mediana en los 14 meses (figura 2).

La clínica última presentada por estos pacientes, bien en provocación o referida por ingestión inadvertida reciente, fue cutánea local en un caso y con afectación de dos o más órganos en 10 pacientes. Una clínica leve inicial, cutáneo local, se correspondió con buen pronóstico y de los 14 pacientes con clínica inicial de anafilaxia solamente persistió clínica grave en dos casos (figura 3).

A lo largo de la evolución refirieron haber sufrido síntomas por ingestión de leche como alimento oculto 28 niños (35%) y en 7 de ellos (8,8% del total y 63,6% de los no tolerantes) los síntomas se consideraron graves.

Presentaron síntomas con huevo a lo largo de la evolución 38 pacientes (47,5%) y con otros alimentos 19 niños (23,8%). En conjunto un 52,5% sufrió en algún momento clínica con algún alimento. En la última visita persistía o había surgido clínica con otros alimentos independientemente del huevo en 12 niños (15%). Los síntomas con huevo aparecieron en todos los casos coincidiendo con la introducción de este alimento y solamente persistían en el momento de la última revisión en 10 pacientes (12,5% del total). En casi todos los pacientes (72 p) se habían realizado previamente a su introducción, ya en la consulta inicial, pruebas cutáneas para huevo y comparándolas con la pro-

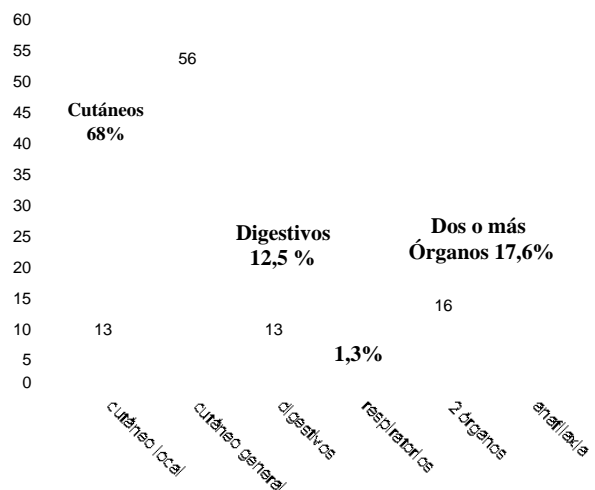


Fig. 1. Síntomas iniciales con leche.

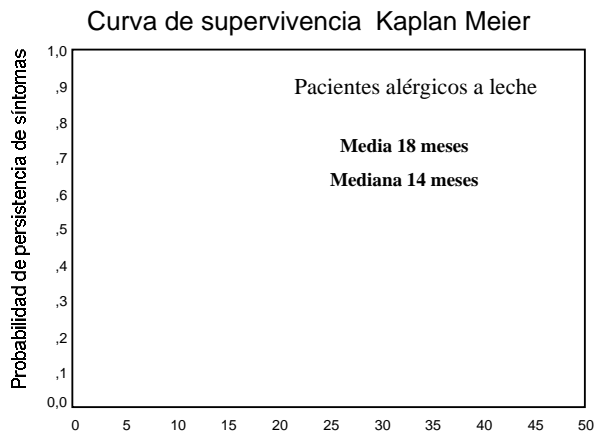


Fig. 2. Edad de tolerancia a leche en meses.

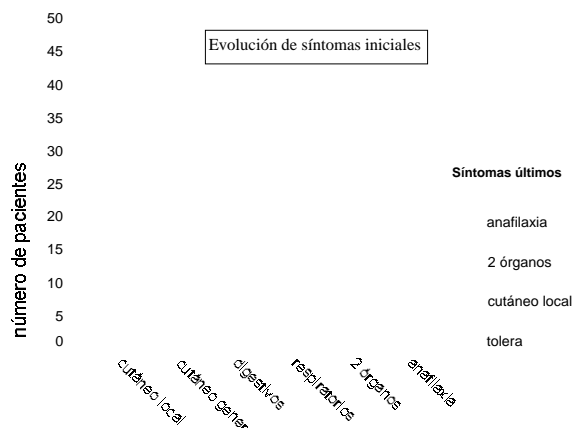


Fig. 3. Síntomas iniciales con leche.

vocación controlada, que se realizó en todos los pacientes, se comprobaron un 17,1% de falsos negativos y un 13,5% de falsos positivos. Todos los falsos negativos correspondieron a pruebas cutáneas realizadas en niños menores de 6 meses (figura 4).

Se asoció dermatitis atópica en el 41,7% de los pacientes en algún momento de la evolución si bien con tendencia a remisión (actual sólo 12,5%). Presentaron algún episodio de asma el 23,8% de los casos estudiados, comprobándose sensibilización a inhalantes asociada con asma o con rinitis en 28,8%. La sensibilización a inhalantes fue más frecuente en pacientes con síntomas con huevo alcanzando el 39,4% ($p=0,03$) Comparando los pacientes tolerantes y no tolerantes, en los pacientes con alergia persistente la presencia de asma (72,7%) y de sensibilización a inhalantes (81,8%) en no tolerantes fue estadísticamente significativa ($p<0,001$) pero no así la de dermatitis atópica (Tabla I). La media de las edades de seguimiento de los no tolerantes fue de 108 meses, considerablemente superior a

Pruebas cutáneas a huevo en pacientes que consultan por alergia a leche

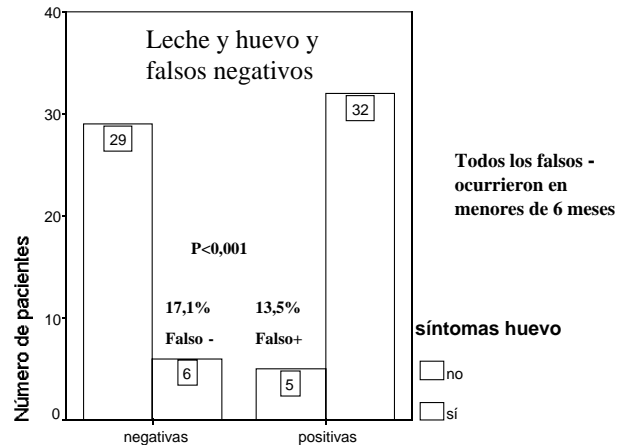


Fig. 4. Síntomas iniciales con huevo.

la de 34 meses de seguimiento que se realizó en tolerantes (Anova $p<0,001$).

Estudio inmunoalérgico: En el momento de la primera consulta, con clínica inequívoca de alergia a leche, más de la mitad de los pacientes presentaban una pápula para leche y sus proteínas < 3 mm. Esto ocurrió para caseína en el 78,4% de los niños y para BLG en el 49,4%. Un tamaño de pápula claramente positivo entre 3 y 6 mm se encontró en el 33,7% para leche, el 49,3% para BLG, el 39,7% para ALA el 30,7% para BSA y un 21,6% para caseína. Las pápulas mayores de 6 mm sólo se registraron en 3 pacientes.

De la misma manera la IgE específica fue inicialmente negativa, $CAP < 0,35$, en el 26,4% de los casos para leche, en el 56,7% para BLG, en el 51,5% BGG, 41,2% BSA, 52,3% BLG y en el 46,7% para caseína. La mayor sensibilidad correspondió a la IgE para leche.

En todos los pacientes existía al menos una prueba *in vivo* o *in vitro* considerada positiva según el criterio de

Tabla I. Asociación con otras enfermedades atópicas

	Asma	Sensibilización inhalantes	Dermatitis atópica
Alergia leche A	23,8%	28,8%	41,7%
Alergia huevo A	50,9%	53,8%	64,1%
	51,7	52,95%	63,2%
Niños con persistencia síntomas leche	72,7%	81,8%	50%
	* $p<0,001$	* $p<0,001$	No sig
Niños con persistencia síntomas huevo A	83,3%	90%	73,3%
	* $p<0,001$	* $p<0,001$	No sig
Niños con persistencia síntomas huevo B	62,9%	66,4%	62,9%
	No sig	No sig	No sig

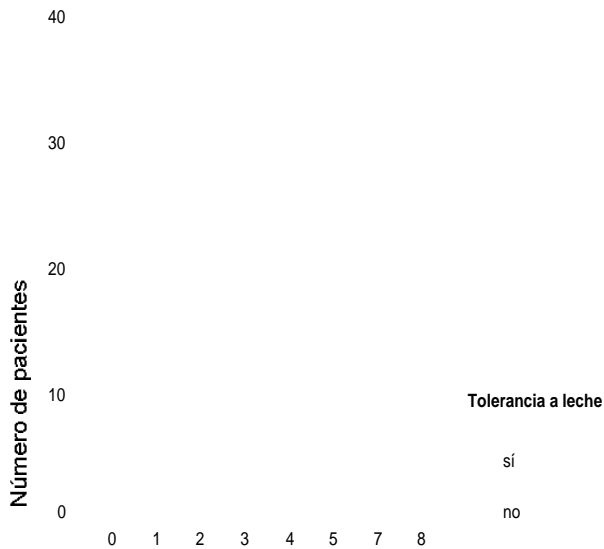


Fig. 5. Síntomas cutáneos finales por caseína.

pápula de igual o mayor de 3 mm o IgE específica mayor de 0,35. Para leche y para caseína la comparación mediante ANOVA de las edades de primeras pruebas resultó significativa estadísticamente con $p < 0,001$ asociándose las pruebas < 3 mm con edades igual o menores de 6 meses. Esta asociación no se comprobó con respecto a BLG en prueba cutánea ni para la IgE sérica específica para caseína.

A lo largo del evolutivo se habían realizado en todos los casos prick test previos a la provocación y solamente en algunos casos (27 niños) determinación de IgE sérica específica. Todos los pacientes con *prick* < 3 mm para leche, BLG y caseína toleraron leche salvo un paciente con pápula de 2 mm para leche y diámetros superiores para fracciones lácteas. Con diámetros mayores de 6 para leche y para caseína no se comprobó tolerancia en ningún niño (figura 5). Sólo un paciente de entre los 3 con pápula mayor de 6 para BLG toleró leche. Respecto a la IgE sérica específica no se comprobó tolerancia en ningún paciente con cifras de 3,5 kU o superiores para caseína y BLG. Para leche sólo un niño con CAP de 41,2 kU toleró por encima de clase 2. En este paciente los CAP para BLG y caseína fueron $< 0,35$ kU y para BSA y ALA tenían valores de 35 kU y 46,4 kU respectivamente y la provocación realizada a los 12 meses fue negativa. El paciente continúa en control a los 6 años de vida por alergia persistente a huevo.

Alergia a huevo

Pacientes estudiados en el Hospital Niño Jesús. Grupo A

Datos clínicos: De los 106 pacientes la distribución

por sexo fue 49,1% niñas/50,9% varones. Tenían antecedentes familiares atópicos el 55,3%. La clínica con huevo se inició a los 12 meses o antes en el 64,7%. A los 24 meses habían debutado ya prácticamente todos los pacientes, 95,6%. El estudio alérgico se había realizado ya antes de los 2 años en el 74% de los casos.

La sintomatología motivo de consulta fue cutánea en el 39,6% (23,6% general y 16% local) digestiva en el 7,5% y de afectación de 2 o más órganos con componente de anafilaxia en el 16%. Un considerable número de pacientes, 39 niños (36,8%), fueron incluidos en el estudio sin haber sufrido clínica previa con huevo por presentar estudio alérgico positivo realizado en el curso de estudio a alergia a leche de vaca (figura 6).

La evolución a la tolerancia se confirmó mediante prueba de provocación controlada en el 71,7% de los niños. A los 24 meses toleraban ya el 19,7% del total, a los 36 meses el 32,7%, a los 5 años de vida el 52,7% y posteriormente la evolución a tolerancia se produjo más lentamente hasta alcanzar a los 9 años el 63,6%. La última edad en la que se comprobó tolerancia fue a los 15 años. En la curva de supervivencia la media de edad de tolerancia se situó en 55 meses y la mediana en 38 meses (figura 7).

Todas las provocaciones que se realizaron antes de los 15 meses, con excepción de un paciente, correspondían con pacientes sin ninguna clínica previa, incluidos sólo por pruebas cutáneas positivas y se descartó alergia a huevo en todos ellos. Sin embargo no todos los pacientes con este motivo de consulta evolucionaron tan favorablemente ya que en el 25% de los pacientes la tolerancia fue tardía > 5 años y en 8/39, el 20,5%, no se produjo la tolerancia a huevo en ningún momento. En el subgrupo de motivo de estudio por pruebas cutáneas positivas la media de edad de

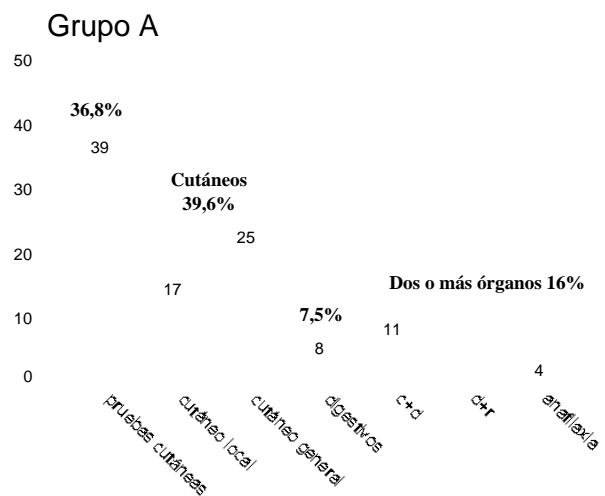


Fig. 6. Síntomas iniciales con huevo.

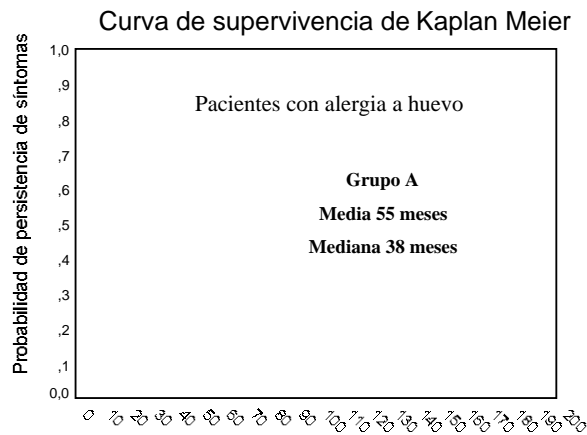


Fig. 7. Edad de tolerancia a clara en meses.

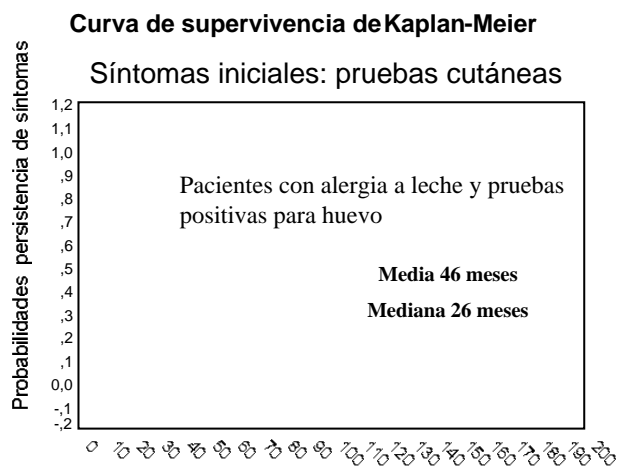


Fig. 8. Edad de tolerancia a clara en meses.

tolerancia se situó en 46 meses y la mediana en 26 meses (figura 8).

La clínica última referida en episodio reciente por transgresión o comprobada mediante prueba de provocación fue cutánea en 10 niños, digestiva en 4, respiratoria en 1 caso y de afectación de 2 o más órganos en 16 casos (15% del total de pacientes estudiados). La clínica inicial no permitió predecir la evolución posterior (figura 9).

Refirieron síntomas con alimentos ocultos en algún momento un 37,8% de los pacientes con síntomas leves y moderados.

Habían presentado clínica con leche un 28,3% y se asoció con alergia a otros alimentos no lácteos hasta en un 41,5%. Considerándolo globalmente más de la mitad de los pacientes, el 57,5%, presentó alergia a uno o varios alimentos. En el momento de la última revisión persistía alergia a otros alimentos en el 35,8% del total pero todos los pacientes excepto uno toleraban la leche.

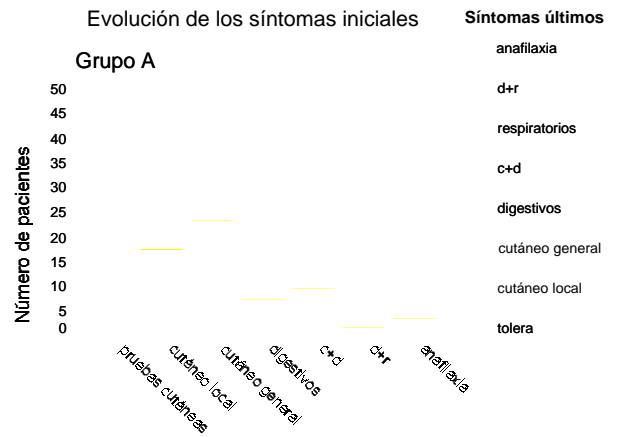


Fig. 9. Síntomas iniciales.

Respecto a otras enfermedades atópicas presentaban dermatitis atópica el 64,1%, con evolución a remisión en el momento de la última visita en el 34% de los pacientes. Un 50,9% de los pacientes sufría asma, y se comprobó sensibilización a inhalantes con clínica de asma o de rinitis en el 53,8% de los niños. La falta de tolerancia a huevo se asoció significativamente con asma, 83,3%, y alergia a inhalantes, 90% ($p < 0,001$) pero no con dermatitis atópica (Tabla I). La media de las edades de seguimiento de los no tolerantes alcanzó hasta los 90 meses, considerablemente superior a la de 64 meses de seguimiento que se realizó en tolerantes (Anova $p = 0,01$).

Estudio inmunoalérgico: Las pruebas cutáneas iniciales para clara fueron < 3 mm en 7 pacientes (el 7,1%) y > 3 mm en el 92,9 restante. En 12 pacientes la IgE específica para clara fue $< 0,35$. En cuatro de los pacientes con pruebas cutáneas y CAP negativos la clínica compatible con alergia ocurrió en primera infancia y la edad de primera consulta fue mayor de 5 años. La provocación resultó negativa significando una evolución previa a la tolerancia. En un paciente con prick de 2 mm que se consideró dudoso y dermatitis atópica, se comprobó tolerancia a los 15 meses de edad. Los otros dos pacientes con prick negativos presentaban IgE de clase 1 y se comprobó tolerancia antes de los dos años.

En el seguimiento, en cada visita se realizó previamente a la provocación *prick test* en todos los pacientes y se había determinado IgE específica sólo en algunos de ellos (42 niños). Con prueba cutánea negativa, < 3 mm, sólo 2 pacientes sobre 22 presentaron síntomas (9,1%). Con prueba superior a 8 mm de entre 4 pacientes sólo uno toleró (*prick* a huevo 8 mm y a clara 11 mm). Este paciente presentaba también CAP de 2 kU para clara, había padecido anteriormente dermatitis atópica y la tolerancia se comprobó a los 6 años de edad.

Con IgE < 0,35 para clara y yema un único paciente presentó clínica cutánea y digestiva (*prick* < 3 mm). Excepto este caso, por debajo de 1,15 kU todos los pacientes toleraron. Por encima de clase 2, > 3,5 kU, sólo toleraron 2 pacientes. El valor superior con el que se demostró tolerancia fue 5,13 kU en un paciente que consultó por alergia a leche y presentó *prick* positivo para clara de huevo con pápula inicial de 5 mm y posteriormente de 7 mm en el momento de la provocación negativa a los 12 meses.

Pacientes estudiados por alergia a huevo en Hospital Gregorio Marañón. Grupo B

Este grupo de 87 niños no se diferenció del anterior en cuanto a características clínicas ni inmunoalérgicas iniciales salvo en cuanto al menor porcentaje de niños que seguía estudio por haber presentado pruebas cutáneas positivas sin clínica previa (figura 10).

En cuanto a la evolución a tolerancia se comprobó ésta en el 67,8% de los pacientes. A los 24 meses toleraban el 12,7%, a los 36 el 28,5%, a los 5 años el 47,9 y a los 9 años se había alcanzado el 62,7%. En 15 pacientes no se realizó provocación. La última edad en la que se realizó provocación fue a los 12 años en dos pacientes y sólo uno de ellos toleró huevo. En la curva de supervivencia de Kaplan-Meier la media de edad se situó en 51 meses y mediana en 48 meses (figura 11).

La clínica última referida en episodio reciente por transgresión o comprobada mediante prueba de provocación fue cutánea en 19 niños, digestiva en 2, y de afectación de 2 o más órganos en 2 casos. La clínica inicial no permitió predecir la evolución posterior (figura 12).

Respecto a asociación con otras enfermedades atópicas sufrían asma el 51,7%, alergia a inhalantes el 52,9% y

Curva de supervivencia Kaplan Meier

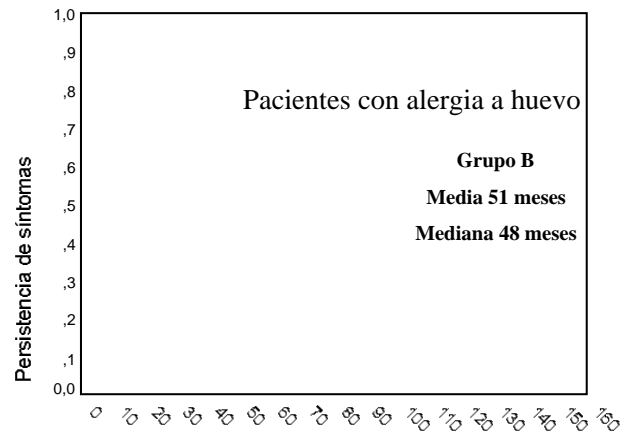


Fig. 11. Edad de tolerancia de clara en meses.

Evolución de los síntomas iniciales

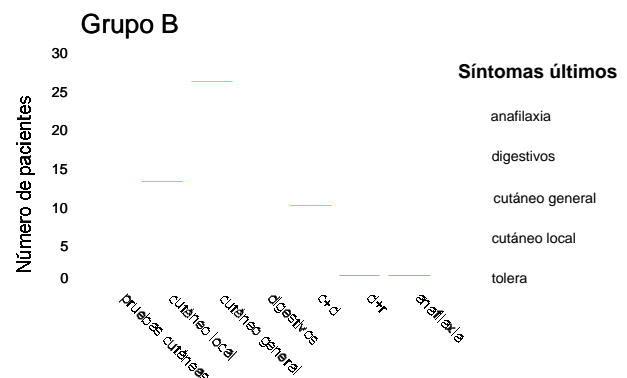


Fig. 12. Síntomas iniciales.

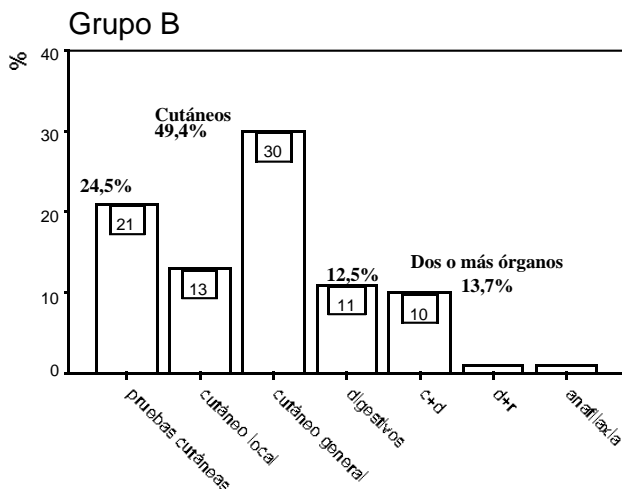


Fig. 10. Síntomas iniciales con huevo.

dermatitis atópica el 63,2%. Existían antecedentes familiares atópicos en el 74,4%. Aunque la frecuencia de asma y de sensibilización a inhalantes fue mayor entre los no tolerantes no se encontró que la relación fuera estadísticamente significativa (tabla I). La media de las edades de seguimiento de los no tolerantes alcanzó hasta los 87 meses, muy semejante a la de los tolerantes que correspondió a 72 meses (ANOVA no significativo $p < 0,7$).

Con prueba cutánea inferior a 3 mm sólo 1 paciente sobre 24 presentó síntomas. Con respecto a los valores de CAP, que se determinó en todos los pacientes previamente a la provocación, sólo 1 paciente con CAP < 0,35 no toleró. La última cifra con la que se comprobó tolerancia fue 3 kU en un paciente de 5 años. No pudo establecerse ningún punto de corte por debajo del cual se garantizara la tolerancia ya que incluso con cifras inferiores a 0,70 kU en 3 pacientes sobre 14 la provocación se consideró positiva.

DISCUSIÓN

La alergia a leche y la alergia a huevo aparecen en la primera infancia coincidiendo con la introducción de estos alimentos y su evolución a la tolerancia es favorable. El intervalo de tiempo en que esta remisión tiene lugar así como otras características clínicas y evolutivas, como asociación con otras enfermedades atópicas, presenta rasgos diferenciales entre estas dos entidades.

Los pacientes alérgicos a leche, debido en parte a su habitual buen pronóstico a corto plazo (a los 24 meses habían remitido el 70%) y a la facilidad con que se evita el problema mediante sustitución de fórmula adaptada por fórmulas especiales, no son en ocasiones remitidos al alergólogo. Sin embargo tanto de éste como de otros estudios se desprende que no son infrecuentes las asociaciones con otras alergias alimentarias, fundamentalmente con huevo (47,5%) y la aparición posterior de asma (23,85%) y sensibilización a inhalantes (28,8%). Por otra parte la necesidad de manejar criterios seguros para decidir el momento de la reintroducción del alimento, la presencia frecuente (35%) de síntomas con alimentos ocultos y la persistencia de clínica en un porcentaje nada despreciable (15%) a partir de los 3 años hacen necesario su control en una consulta de alergia. El diagnóstico exacto del proceso, diferenciándolo de otro tipo de reacciones adversas a leche no mediadas por IgE, permitirán el tratamiento y seguimiento adecuado.

En la figura 13 se esquematiza la asociación entre los colectivos de alergia a leche y a huevo en la muestra procedente del Hospital Niño Jesús en el mismo período de selección. Dentro de la muestra de alergia a huevo procedente del H. Gregorio Marañón, la frecuencia de alergia a leche fue superponible (28,3%-26,4%).

La evolución de la alergia a huevo hacia tolerancia es más lenta que la de la leche (50% a los 5 años de vida) y su valor como marcador de atopia está más reconocido⁵⁸. La asociación con dermatitis atópica en los dos grupos de pacientes alérgicos a huevo, A y B, fue semejante y muy alta (63%-64%) al igual que la de asma (50,9%-52,9%) y la de sensibilización a inhalantes (53,8%-52,9%).

En el caso de pacientes con síntomas persistentes esta tendencia se hace más notoria, sobre todo en lo que respecta a leche. Los pacientes con alergia persistente a leche, que en esta muestra se consideran como los pacientes no tolerantes con más de 4 años, sufrían asma en el 72,7% de los casos y sensibilización a inhalantes en el 81,8%. Esta circunstancia puede ser atribuida a que constituyen un

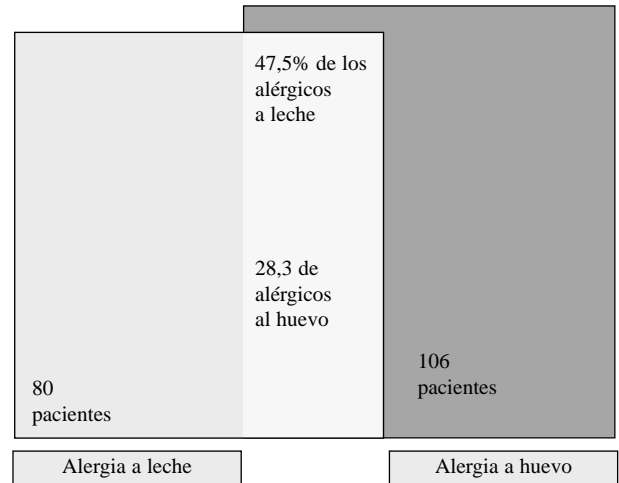


Fig. 13. Asociación de alergia a leche y huevo.

colectivo de pacientes altamente atópicos y en el que la sensibilización a caseína sería el factor diferencial^{18,39,41}, sin olvidar que la media de edad de este grupo es alta, 9 años frente a una media de 2 años y 4 meses en tolerantes y esta diferencia permite que en un paciente condicionado genéticamente se manifieste la secuencia completa de alergia a alimentos, dermatitis atópica y asma por inhalantes típica de la marcha atópica.

Con respecto a la alergia a huevo la diferencia entre alergia persistente o no, en relación a la presencia de otras enfermedades atópicas resulta más notoria en el grupo A que en el B. La explicación a este hecho, puesto que se trata de grupos superponibles en cuanto a características clínicas, vendría dada también en función de que en el grupo A la diferencia de las medias de las edades entre los dos colectivos es de dos años y medio y que en el grupo B es solamente de un año y a que dentro de los pacientes que no se consideró adecuado provocar por presentar valores de CAP > 3,5 es probable que alguno tolerara y por lo tanto la diferencia tolerantes no tolerantes está más desdibujada.

Otro aspecto controvertido es el de la sensibilidad de las pruebas cutáneas en niños pequeños. Para caseína, de todos los prick negativos en evaluación inicial el 89,3% correspondía a menores de 6 meses ($p < 0,005$) y muchos de ellos se positivizaron en revisiones posteriores e incluso persistían positivos en evaluación final. Esta misma situación de falsos negativos se presentó respecto a evaluación de sensibilización a huevo en niños muy pequeños con alergia a leche. Quizá en niños muy pequeños se debería posponer la realización de estas pruebas cutáneas “preventivas” a huevo y a otros alimentos para un momento más próximo al de la introducción del alimento. En cualquier

caso la evaluación de la sensibilización a huevo en pacientes alérgicos a leche es algo que no debe obviarse dada la frecuente asociación de estas dos patologías. Es asimismo de destacar que algunos de los pacientes que fueron diagnosticados de alergia a huevo por pruebas cutáneas mantuvieron esta sensibilización a largo plazo e incluso algunos no lo han llegado a tolerar.

En todo caso en niños < de 6 meses además de la pápula debiera valorarse el eritema así como la IgE sérica específica que en estas edades resulta más sensible que las pruebas cutáneas y siempre primar el valor de la historia clínica sobre cualquier otro parámetro. En casos muy dudosos será necesario realizar una prueba de provocación diagnóstica.

En el seguimiento de los pacientes, la realización de provocaciones anuales en los primeros años y más espaciadas posteriormente, sin prefiar un límite previo de punto de corte de prueba cutánea o CAP y con el único criterio de no existencia de contraindicaciones clínicas (grupo A), permitió demostrar tolerancia a huevo en mayor porcentaje de pacientes y en edades más tempranas que con criterios más restrictivos (grupo B) pero suscitó también mayor número de provocaciones positivas y sintomatología más marcada, si bien ésta se controló sin problemas en la consulta en todos los pacientes.

Por todo ello, analizando las ventajas y los inconvenientes de las dos actitudes, en cada caso individual y en cada unidad de alergia debe valorarse cuál es la mejor actitud a tomar, apoyándose en una historia clínica cuidada, en las pruebas diagnósticas analizadas previamente, en otras pruebas diagnósticas *in vivo* e *in vitro* alternativas, y ofreciendo al paciente y a sus familiares correctamente informados la opción de participar en la decisión.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Alergológica. Factores epidemiológicos, clínicos y socioeconómicos de las enfermedades alérgicas en España. Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica y Alergia e Inmunología Abelló S A. 1995. Madrid.
2. Crespo JF, Pascual C, Burks AW, Helm RM, Esteban MM. Frequency of food allergy in a pediatric population from Spain. *Pediatr. Allergy Immunol* 1995; 6: 3943.
3. Bueno-Lozano O, Lázaro A. Lactancia materna en Nutrición en pediatría. Bueno M, Sarriá A, Pérez-González J.M: 1999. Ediciones Ergón. Madrid, cap 13, 125-135.
4. Martín Esteban M, Boné Calvo J, Martorell Aragonés A, Nevot Falcó S, Plaza Martín AM. Adverse reactions to cow's milk proteins. *Allergol et Immunopathol* 1998; 26: 171-194.
5. Jones CA, Warner J O. Breast milk as an alternative source of cytokines for offspring. Editorial. *Clinical and Experimental Allergy* 2000; 30: 599-601.
6. Saerinen KM, Vaarala O, Klemetti P, Savilahti E. Transforming growth factor-beta 1 in mothers' colostrums and immune responses to cow's milk proteins in infants with cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 1093-1097.
7. Jarvinen KM, Laine S, Suomalainen H. Defective tumour necrosis factors alpha production in mother's milk is related to cow's milk allergy in suckling infants. *Clinical and Experimental Allergy* 2000; 30: 637-643.
8. de Jong MH, Scharp-van der Linden VTM, Aalbersen RC, Oosting J, Tijssen JP, de Groot CJ. Randomised controlled trial of brief neonatal exposure to cow's milk on the development of atopy. *Arch Dis Child* 1998; 79: 126-130.
9. Saerinen KM, Savilahti E. Infant feeding patterns affect the subsequent immunological features in cow's milk allergy. *Clinical and Experimental Allergy* 2000; 80: 400-406.
10. Host A, Husby S, Osteballe O. A prospective study of cow's milk allergy in exclusively breast-fed infants. *Acta Paediatr Scand* 1988; 77: 662-670.
11. Sanz Ortega J, Martorell A, Michavilla A, Nieto A y Grupo de Trabajo para Alergia Alimentaria. Estudio de la incidencia de alergia mediada por IgE frente a la proteína de leche de vaca en el primer año de vida. *Anales Españoles de Pediatría* 2001; 53: 536-539.
12. Host A, Halken SA. A prospective study of cow milk allergy in danish infants during the first year of life. *Allergy* 1990; 45: 587-596.
13. Lacono G, Carroccio A, Cavateio F, Montalto G, Kazmierska I, et al. Gastroesophageal reflux and cow's milk allergy in infants: A prospective study. *J. Allergy Clin Immunol* 97; 822-827.
14. Coombs RRA, Holgate ST. Allergy and cot death: with special focus on allergic sensitivity to cows' milk and anaphylaxis. *Clinical and Experimental Allergy* 1990; 20: 359-366.
15. Comité de Reacciones Adversas a alimentos, Ibáñez MD, Alonso E, Blanco C, Cisteró AM, Cuesta J, Fernández-Rivas M, et al. Metodología diagnóstica en la alergia a alimentos. *Allergol Inmunol Clin* 1999; 14: 50-62.
16. Sampson HA. Comparative study of commercial food antigen extracts for the diagnosis of food hypersensitivity. *J Allergy Clin. Immunol* 1988; 82: 718-726.
17. Ibáñez MD, Martínez M, Muñoz MC, Rosales MJ, Alonso E, La-so MT. Valoración de las pruebas diagnósticas en alergia a alimentos. *Allergol et Immunopathol* 1996; 24: 6-17.
18. García Ara MC, Boyuno MT, Martín Esteban M, Martín F, Díaz Pena JM, Reche M, et al. Alergia a proteínas de leche de vaca en el lactante. *Allergol et Immunopathol* 1999; 27: 2: 112-113.
19. Vanto T, Juntunen-Backman K, Kalimo K, Klemola T, Koivikko Akoskinen P, et al. The patch test, skin prick test, and serum milk-specific IgE as diagnostic tools in cow's milk allergy in infants. *Allergy* 1999; 54: 837-842.
20. Sporick R, Hill D J, Hosking C S. Specificity of allergens skin testing in predicting positive open food challenges to milk, egg, and peanut in children. *Clinical and Experimental Allergy* 2000; 30: 1540-1546.
21. 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; 91: 9-15.
22. Shicherer SH, Sampson HA. Cow's milk protein-specific IgE concentrations in two age groups of milk-allergic children and in children achieving clinical tolerance. *Clinical and Experimental Allergy* 1999; 29: 507-512.

23. James JM, Sampson HA. Immunologic changes associated with the development of tolerance in children with cow milk allergy. *Journal of Pediatrics* 1992; 121: 3: 371-377.
24. Sicherer SH, Sampson. Cow's milk protein-specific IgE concentrations in two age groups of milk-allergic children and in children achieving clinical tolerance. *Clinical and Experimental Allergy* 1999; 29: 507-512.
25. García-Ara C, Boyano-Martínez T, Díaz-Pena J M, Martín-Muñoz F, Reche Frotos M, Martín-Esteban M. Specific IgE levels in the diagnosis of immediate hypersensitivity to cow's milk protein in the infant. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 185-190.
26. Sampson H, 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: 4: 444-451.
27. Rance R, Dutau G. Labial food challenge in children with food allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 1997; 8: 41-44.
28. Dutau G. Allergies alimentaires et alternatives diagnostiques: test de provocation labial, test de provocation oral. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2000; 40: 728-741.
29. Host A, Koletzko B, Dreborg S, Muraro A, Wahn U, Aggett P et al. Dietary products used in infants for treatment and prevention of food allergy. Joint statement of ESPACI and ESPGHAN. *Arch Dis Child* 1991; 81: 80-84.
30. Comité de Nutrición de la Asociación Española de Pediatría. Ballabriga A, Moya M, Martín Esteban M, Dalmau J, Doménech E, Bueno M et al. *An Esp Pediatr* 2001; 54: 372-379.
31. Spuergerin P, Walter M, Schiltz E, Deichmann K, Forster J, Mueller H. Allergenicity of alfa-caseins from cow, sheep, and goat. *Allergy* 1997; 52: 293-298.
32. Oldaeus G, Bradley CK, Bjorksten B, Kjellman M. Allergenicity screening of "hipoalergenic" milk-based formulas *J Allergy Clin Immunol* 1992; 90: 133-135.
33. Antigenicity and allergenicity of cow milk hydrolysates intended for infants feeding. Oldaeus G, Einarsin R Bjorksten B, Kjellman M. Antigenicity and allergenicity of cow milk hydrolysates intended for infants feeding. *Pediatr Allergy Immunol* 1991; 4: 156-164.
34. Boissieu D, Matarazzo P, Dupont C. Allergy to extensively hydrolysed cow milk proteins in infants: Identification and treatment with an aminoacid-based formula. *J Pediatr* 1997; 131: 744-747.
35. Zeiger R, Sampson H, Bock S A, Burks AW, Harden K, Noone S. Soy allergy in infants and children with IgE-associated cow's milk allergy. *J Pediatr* 1999; 134: 614-622.
36. Bishop JM, Hill DJ, Hosking CS. Natural history of cow milk allergy: clinical outcome. *The Journal of Pediatrics* 1990; 116: 862-867.
37. Host A, Halken S, Jacobsen HP, Estmann A, Mortensen S, Mygil S. The natural course of cow's milk protein allergy/intolerance. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99: S490: 1988.
38. García-Ara MC, Boyano T, Martín Esteban M, Martín Muñoz, Díaz Pena JM, Ojeda Casas JM. Actitud terapéutica y pronóstico en la alergia a alimentos. *Allergol et Immunopathol* 1996; 24: 31-35.
39. Chatchatec P, Jarvinem KJ, Bardina L, Beyer K, Sampson H. Identification of IgE and IgG-binding epitopes on alpha-casein: Differences in patients with persistent and transient cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 379-383.
40. Werfel S, Cocke SK, Sampson HA. Clinical reactivity to beef in children allergic to cow's milk. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99: 293-300.
41. Alvarado MI, Alonso E, G^a Álvarez M, Ibáñez MD Laso MT. Persistencia de sensibilización a proteínas de leche de vaca: estudio clínico. *Allergol et Immunopathol* 2000; 28: 189.
42. Ford R.P.K, Taylor B. Natural history of egg allergy. *Archives of Disease in Childhood* 1982; 57: 649-652.
43. Kemeny VM, Price JF, Richarson V, Richards D, Lessof MH. The IgE and IgG subclass antibody response to food in babies during the first year of life and their relationship to feeding regimen and development of food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 87: 920-929.
44. Bjornsson E, Janson C, Plaschke P, Norrman E, Sjöberg O. Prevalence of sensitization to food allergens in adult Swedes. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1996; 77: 327-332.
45. Anet J, Back JF, Barnett D, Burley RW, Howden MEH. Allergens in the white and yolk of hen's eggs. *Int Archs Allergy Appl Immunol*, 1985; 77: 364-371.
46. Langeland T. A clinical and immunological study of allergy to hen's egg white. *Allergy* 1982; 37: 521-30.
47. Hoffman D. Immunochemical identification of the allergens in egg white. *J Allergy Clin Immunol* 1983; 171: 481-86.
48. Urisu A, Ando H, Morita Y, Wada E, Yasaki T Yamada K et al. Allergenic activity of heated and ovomucoid-depleted egg white. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 100: 171-176.
49. Bernhisel-Broadbent J, Dintzis H, Dintzis R, Sampson H. Allergenicity and antigenicity of chicken egg ovomucoid (Gal III) compared with ovalbumin (Gal d I) in children with egg allergy and in mice. *J Allergy Clin Immunol* 1994; 93: 1047-1059.
50. Añibarro B, García-Ara MC, Ojeda JA. Bird-egg syndrome in childhood. *J Allergy Clin Immunol* 1993; 92: 628-630.
51. Kelso J, Cockrell G, Helm R, Burks W. Common allergens in avian meats. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 1: 202-204.
52. Fernández J, Pascual C, Caballero MT, Romualdo L, Martín M. Espectro clínico de las reacciones alérgicas a alimentos en la infancia. *Anales Españoles de Pediatría* 1995; 45: 328-331.
53. James J, Bernhisel-Broadbent J, Sampson H. Respiratory reactions provoked by double-blind food challenges in children. *Am J Crit Care Med* 1994; 149: 59-64.
54. Caffarelli C, Cavagni G, Giordano S, Stapane I, Rossi C. Relationship between oral challenges with previously uningested egg and egg-specific IgE antibodies and skin prick tests in infants with food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 95: 1215-1220.
55. Sampson H. The role of food allergy and mediator release in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 81: 635-645.
56. Lever R, MacDonald C, Waugh P, Aitchison T. Randomised controlled trial of advice on an egg exclusion diet in young children with atopic eczema and sensibility to eggs. *Pediatr Allergy Immunol* 1998; 9: 13-19.
57. Ford K, Taylor B. Natural history of egg hypersensitivity. *Archives of Disease of Childhood* 1982; 57: 649-642.
58. Nickel R, Kulig M, Forster J, Bergmann R, Bauer CP, Lau S, et al. Clinical aspects of allergic disease. Sensitization to hen's egg at the age of twelve months is predictive for allergic sensitization to common indoor and outdoor allergens at the age of three years. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99: 613-618.

M. Martínez San Ireneo,
M. D. Ibáñez Sandín,
J. J. Sánchez Hernández*

Servicio de Alergia, Hospital
Niño Jesús de Madrid.

*Departamento de Medicina
Preventiva y Salud Pública,
Universidad Autónoma de
Madrid.

Alergia a legumbres: Aspectos clínicos, diagnósticos y pronósticos

INTRODUCCIÓN

Las leguminosas son plantas dicotiledóneas, cuya característica distintiva es su fruto en forma de legumbre (semillas encerradas en vainas). Forman el orden botánico Fabales que comprende tres familias: *Mimosaceae*, *Papilionaceae* y *Cesalpiniaceae*. Las principales especies responsables de reacciones alérgicas (lenteja, garbanzo, guisante, cacahuete, soja, judías) pertenecen a la Familia *Papilionaceae*¹.

Su consumo se remonta a la Prehistoria. Se han encontrado restos de lentejas, garbanzos y guisantes, junto con granos de cereales, en excavaciones arqueológicas del Neolítico y la Edad de Bronce^{2,3}.

El contenido en proteínas de las semillas secas varía entre un 20-35%. Las proteínas de las legumbres se clasifican en globulinas (80%) y albúminas. Las primeras son las principales proteínas de almacenamiento y comprenden las vicilinas y las leguminas⁴. La mayoría de los alérgenos de las legumbres son globulinas⁵⁻⁷ (Tabla I).

Las legumbres son una fuente importante de proteínas, de origen vegetal, de alto valor biológico. Forman parte de la dieta mediterránea, y su consumo es frecuente en esta región y algunos países asiáticos. En estas zonas es donde se consume una mayor variedad de especies (lenteja, garbanzo, guisante, judías, etc.) y se encuentran entre las primeras causas de alergia a alimentos, principalmente en la infancia^{8,9}. En España suponen la quinta causa más frecuente de alergia a alimentos en la población pediátrica, siendo la lenteja la legumbre que produce más reacciones alérgicas, seguido del garbanzo¹⁰.

Sus proteínas poseen propiedades emulgentes¹¹, y debido a ello algunas especies se utilizan como aditivos alimentarios dentro del grupo estabilizantes, emulgentes o espesantes. Entre ellas están la soja y, en forma de gomas vegetales, la acacia (goma arábiga), el tragacanto, el algarrobo y la goma guar^{12,13}. La soja y el cacahuete pueden encontrarse, también, en múltiples alimentos manufacturados, a veces como alérgeno oculto^{14,15}.

Las legumbres son responsables de enfermedades ocupacionales (rinitis, asma, neumonitis por hipersensibilidad)¹⁶⁻²⁴, y la soja fue la causante de las epidemias de las crisis de asma que tuvieron lugar en varios puertos españoles en la década de los 80 del siglo pasado^{25,26}.

Las características de la alergia a las legumbres más consumidas en los países mediterráneos, tales como la lenteja, el garbanzo, el guisante y las judías secas, han sido poco estudiadas. En la siguiente exposición se presentan los resultados de un trabajo realizado en la consulta de Alergia del Hospital Niño Jesús de Madrid sobre niños con alergia a legumbres, confirmada por provocaciones orales controladas, cuya evolución clínica fue seguida de 1-4 años. Los resultados son discutidos con los obtenidos por otros autores.

Tabla I. Alérgenos de las legumbres que han sido identificados y caracterizados⁵⁻⁷

Legumbre	Alérgeno	Peso molecular (kDa)
<i>Arachis hypogea</i> (cacahuete)	Ara h 1; vicilina	64,5
	Ara h 2; conglutina	17,5
	Ara h 3; glicina	14
	Ara h 4; glicina	35,9
	Ara h 5; profilina	15
	Ara h 6; conglutina	14,5
	Ara h 7; conglutina	15,8
<i>Glycine max</i> (soja)	Gly m 1 1.0101; HPS*	7,5
	Gly m 1.0102; HPS*	7
	Gly m 2	8
	Gly m 3; profilina	14
	Gly m Bd 30K; thiol proteasa	30
	Subunidades de glicina	58-62
	Subunidad a de la b-conglicina	42-76
<i>Lens culinaris</i> (lenteja)	Len c 1; vicilina	12-16
	Len c 2; proteína biotinilada	66

*HPS: proteínas hidrofóbicas de la soja

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS. ESPECIES IMPLICADAS

De los 55 niños incluidos, 44 eran varones (80%) y 11 mujeres (20%) con una mediana de edad de 5 años (rango 1,5-15,6 años). El 38,2% (21 niños) tenía 3 o menos años y el 61,8% (34 niños) más de 3 años. El 69% eran asmáticos y el 56,4% tenía dermatitis atópica. El 82% (45 niños) estaba sensibilizado a pólenes.

El total de los niños incluidos fue dividido en dos grupos según su edad (menor o igual a 3 años y mayores de 3 años) con el objetivo de analizar las posibles diferencias en la supervivencia de la alergia a las legumbres implicadas, en estos dos grupos de pacientes. En estudios previos, se ha descrito que los niños de menor edad tienen más probabilidad de tolerar los alimentos a los que son alérgicos²⁷.

La edad de inicio de los primeros síntomas con las distintas legumbres varía de unos estudios a otros según la especie que se considere. En nuestra serie de niños, los síntomas se iniciaron antes con la lenteja y el garbanzo (mediana de edad de inicio de 15 y 18 meses, respectivamente) que con el guisante y el cacahuete (mediana de 36 meses, en los 2 casos). Sin embargo, otros autores españoles, sobre una población de 22 niños alérgicos a lenteja, hallaron que la mediana de la edad de inicio de los síntomas, con esta legumbre, era de 2,7 años (32,4 meses)²⁸. En el caso del cacahuete, se ha descrito que la edad de aparición de los primeros síntomas es inferior a los 12 meses^{29,30}. Las primeras manifestaciones de alergia con un alimento suelen producir-

se poco tiempo después de su introducción y, a veces, con la primera exposición conocida³⁰⁻³⁴. En nuestro estudio, más del 60% de los niños presentaron una reacción alérgica la primera vez que fueron expuestos a la legumbre implicada. Se ha sugerido que la sensibilización se podría producir por el paso de alérgenos alimentarios a la leche materna o a través de la placenta^{34,35}.

El 78,4% (42 niños) refería síntomas con 2 o más legumbres (mediana 3; rango 1-5). Las legumbres que estaban implicadas en más reacciones de alergia fueron la lenteja (72,7%) y el garbanzo (72,7%). Las mejor toleradas fueron la judía verde (91%) y la judía blanca (60%). La asociación clínica más frecuente fue lenteja y garbanzo (63,6%).

Las manifestaciones cutáneas (urticaria y/o angioedema) fueron las más referidas por los pacientes (60%). En el 20% de los casos se presentaron síntomas de asma, en el 11% de rinoconjuntivitis, en el 24,6% síntomas digestivos y en el 8,4% de anafilaxia sistémica.

DIAGNÓSTICO

A todos los niños se les realizaron pruebas cutáneas con una batería de extractos de legumbres (lenteja, garbanzo, guisante, judía blanca, judía verde, soja, cacahuete, haba y almorta) a 10 mg/ml (Laboratorios LETI, S.A., Madrid) y extractos propios extraídos a 4°C (extractos crudos) y sometidos a ebullición durante 15, 30 y 60 minutos (extractos hervidos) de las legumbres lenteja, garbanzo, guisante y judía blanca. También se determinaron los niveles de IgE específica a las diferentes legumbres mediante el sistema CAP (Pharmacia, Uppsala, Suecia).

La mayoría de los pacientes tenían pruebas cutáneas positivas a lentejas (83,6%) y solo el 22,2% estaba sensibilizado a judía verde. Con los extractos hervidos se obtuvieron más resultados positivos que con los crudos, en los pacientes que no toleraban las legumbres probadas. Los tamaños de las pápulas obtenidas con los extractos hervidos también fueron mayores en estos pacientes, en relación con sus homólogos crudos. Mediante CAP-System los porcentajes de positividad a las diferentes legumbres fueron muy altos, sugiriendo una elevada reactividad cruzada entre las leguminosas, como ya se ha demostrado en otros estudios³⁶⁻³⁸.

El diagnóstico de alergia a legumbres se confirmó mediante la realización de provocaciones orales controladas, si no estaban contraindicadas por una historia reciente de anafilaxia. En concordancia con lo descrito hasta ahora¹⁰,

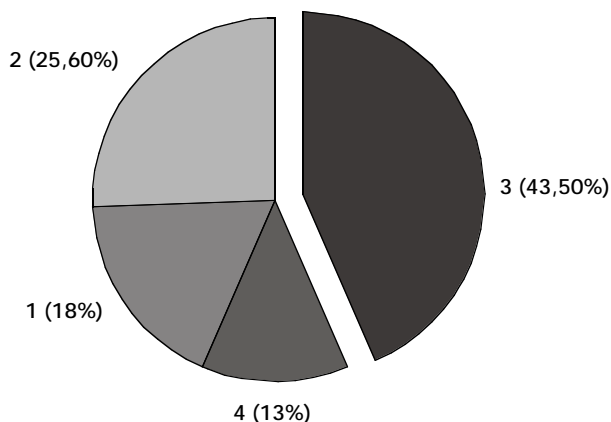


Fig. 1. Frecuencia de la alergia a una o varias legumbres, según los resultados de las provocaciones orales.

en nuestra población las legumbres responsables de más reacciones alérgicas fueron, en primer lugar la lenteja (78,2%) y en segundo lugar el garbanzo (58,2%). No se obtuvo ninguna provocación positiva con judía verde y sólo 6 con judía blanca (11%). El 49% eran alérgicos a guisante. En contra de la opinión de otros autores³⁶, encontramos que la alergia clínica a más de una legumbre es común. De los 39 pacientes que fueron provocados con 2 o más legumbres, el 82% tuvieron resultados positivos con más de una: el 25,6% con 2, el 43,5% con 3 y el 13% con 4 legumbres (Fig. 1). La asociación más frecuente fue la lenteja y guisante (el 73,3% de los niños que fueron provocados con ambas legumbres tuvieron resultados positivos con las dos), seguida de lenteja y garbanzo (69%) y lenteja, garbanzo y guisante (64%). Otros autores españoles y de países mediterráneos, aunque sobre casos aislados, también han hallado una asociación clínica entre varias legumbres³⁹⁻⁴¹. Estas diferencias entre los diversos estudios podrían deberse a las distintas dietas seguidas en estos países.

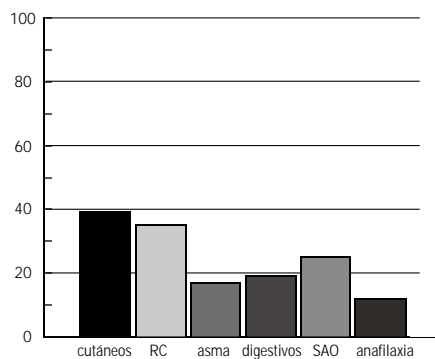


Fig. 2. Síntomas presentados durante las provocaciones orales con legumbres. RC: rinitis y/o conjuntivitis; SAO: síndrome de alergia oral.

Los síntomas cutáneos suelen ser los más frecuentes en la alergia a alimentos, pero en niños atópicos la aparición de síntomas nasales es común. Se pueden presentar entre el 30-80% de las provocaciones orales positivas, en la mayoría de los casos asociados con síntomas cutáneos o digestivos⁴². Los síntomas de asma aparecen entre el 2-24%⁴³. Oeling y cols.⁴⁴ hallaron que el 18,5% de 400 pacientes con alergia a alimentos, presentaba síntomas respiratorios después de la ingestión de los mismos (15,5% asma y 3% rinitis); el 92% tenía historia de asma.

En nuestro estudio, durante las provocaciones orales, los síntomas más frecuentes fueron los respiratorios (53,2%: rinitis y/o conjuntivitis en el 35,5% y asma en el 17,7%), seguidos de los cutáneos (39%) (Fig. 2). Bernhisel-Broadbent y Sampson³⁶ realizaron provocaciones doble ciego, controladas con placebo con 5 legumbres (cacahuete, soja, guisante, judía blanca y judía verde) a 67 niños alérgicos a legumbres (la mayoría a cacahuete y soja) y los síntomas observados fueron: 72% cutáneos, 66% digestivos y 47% respiratorios. Ibáñez y cols.⁴⁵ en un estudio sobre 24 niños alérgicos a lenteja, confirmado mediante provocaciones orales, describieron que los síntomas presentados durante las mismas fueron: 71% cutáneos, 46% respiratorios y 21% digestivos. Otros autores españoles, estudiaron a 22 niños alérgicos a lenteja y obtuvieron los siguientes resultados en las provocaciones orales: 40% síndrome de alergia oral, 30% síntomas cutáneos aislados y 20% reacciones graves (asma o edema laríngeo)²⁸.

Durante el período de seguimiento se realizaron 50 provocaciones orales, a 31 niños, de las que 34 (68%) fueron positivas. En el resto de los pacientes las provocaciones orales fueron desestimadas o rechazadas por los pacientes y/o sus padres.

Se ha descrito que el rendimiento diagnóstico de las pruebas cutáneas y del RAST es similar^{46, 47}. En el presente estudio, las pruebas cutáneas fueron más fiables para predecir la alergia clínica a las legumbres. Los mejores resultados se obtuvieron con los extractos hervidos. Estos datos están en concordancia con resultados previos obtenidos por nuestro grupo⁴⁸. Aunque la sensibilidad del CAP fue muy alta, la especificidad fue muy baja, y en el caso de la lenteja todos los niños que toleraban esta legumbre tenían niveles positivos de IgE específica.

HISTORIA NATURAL

La evolución natural de la alergia a legumbres diferente de la soja y el cacahuete se desconoce. La alergia a la

soja parece ser transitoria⁴⁹, mientras que la del cacahuete persistiría más tiempo, incluso durante toda la vida⁵⁰, aunque recientemente se han publicado estudios que describen la tolerancia a cacahuete en niños⁵¹.

En nuestro estudio, el período de seguimiento osciló entre 1 y 3,8 años (mediana 3 años). Los niños menores de 3 años desarrollaron más fácilmente tolerancia a una o varias legumbres que los mayores de 3 años (45% vs. 12%, $p = 0,0006$). El 23% de los niños inicialmente alérgicos a lenteja la toleraron después de un tiempo de exclusión de esta legumbre de la dieta, el 12,5% de los alérgicos a garbanzo, el 11% de los alérgicos a guisante y el 5,5% de los alérgicos a cacahuete. El 40% de los niños menores de 3 años alérgicos a lenteja llegaron a tolerarla, y sólo el 8,7% de los que tenían más de 3 años ($p = 0,007$).

Estos datos están en concordancia con lo hallado por Bock²⁷. En un estudio sobre historia natural de alergia a alimentos, describió que un 44% de los niños menores de 3 años habían tolerado algún alimento, mientras que en el grupo de los mayores de 3 años sólo el 19% había alcanzado esta tolerancia. Este autor sugirió que cuanto más tiempo persista una alergia a alimentos menos probabilidad existirá de alcanzarse la tolerancia a los mismos²⁷.

Varios estudios han sugerido que la edad de inicio de los síntomas con un alimento, la severidad de los mismos y los niveles de IgE específica no influirían en el desarrollo de la tolerancia^{27, 29, 52, 53}. La incidencia de otras enfermedades alérgicas (rinitis, asma, dermatitis atópica) es más frecuente en los pacientes en los que persiste la alergia a alimentos^{29, 54}. En nuestro estudio, aunque la edad de inicio de los síntomas fue mayor en los niños que mantenían su alergia a legumbres (grupo de no tolerantes), la diferencia no fue significativa. Los síntomas digestivos y respiratorios fueron más frecuentes en los pacientes en los que persistió la alergia. El síndrome de alergia oral lo presentaban en un mayor porcentaje los niños que desarrollaron tolerancia a una o varias legumbres (grupo de tolerantes). Las enfermedades respiratorias (rinitis y asma) fueron más frecuentes en los no tolerantes. En una valoración inicial, los niños tolerantes tuvieron niveles de IgE específica menores que los no tolerantes. Resultados similares han sido descritos por otros autores^{29, 54, 55}.

CONCLUSIONES

La alergia a legumbres se inicia en el segundo año de vida, antes con la lenteja y el garbanzo y, en muchos casos, los síntomas aparecen son la primera exposición conocida.

La lenteja es la legumbre que produce más reacciones alérgicas, seguida del garbanzo. La alergia clínica a más de una legumbre es común. La asociación más frecuente es lenteja y guisante, seguida de lenteja y garbanzo. Las manifestaciones clínicas más frecuentes son las respiratorias y las cutáneas. Para el diagnóstico de la alergia clínica a legumbres, las pruebas cutáneas realizadas con extractos hervidos son más rentables que con extractos crudos.

Los niños menores de 3 años, en el momento del diagnóstico, tienen más probabilidad de tolerar las legumbres a las que son alérgicos que los mayores de esta edad, siendo la lenteja la que más probabilidad tiene de tolerarse. Un menor nivel de IgE específica al diagnóstico se asocia con una frecuencia mayor de desarrollo de tolerancia. Los síntomas digestivos y respiratorios son más frecuentes en los pacientes que no tolerarán las legumbres.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Izco J, Barreno E, Bruges M, Costa M, Deresa J, Fernández F. En: Botánica. Mc Graw-Hill-Interamericana de España SAU. Madrid 1997.
2. Ladizinsky G, Alder A. The origin of chickpea *Cicer arietinum* L. *Euphytica* 1976; 25: 211-217.
3. Blaázquez JM, del Castillo A. Prehistoria y Edad Antigua. En: Manual de Historia de España. Espasa Calpe, S. A. 1991.
4. Kloz J, Turková V. Legumin, vicilin and proteins similar to them in the seeds of some species of the *Viciaceae* family (a comparative serological study). *Bio Plant* 1963; 5:29-40.
5. Breitereder H, Ebner C. Molecular and biochemical classification of plant-derived food allergens. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106: 27-36.
6. Sánchez-Monge R, Pascual CY, Díaz-Perales A, Fernandez-Crespo J, Martín-Esteban M, Salcedo G. Isolation and characterization of relevant allergens from boiled lentils. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106: 955-961.
7. Beardslee TA, Zeece MG, Sarath G, Markwell JP. Soybean glycinin G1 acidic chain shares IgE epitopes with peanut allergens Ara h 3. *Int Allergy Immunol* 2000; 123: 299-307.
8. Alergia a alimentos. En: Alergológica. Factores epidermológicos, clínicos y socioeconómicos de las enfermedades alérgicas en España. Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica y Alergia e Inmunología Abelló. S.A. Madrid 1995.
9. Niphadkar PV, Patil SP, Bapat MM. Legumes the most important food allergens in India. *Allergy* 1992; 47: 318 (abstract).
10. Crespo JF, Pascual C, Burks AW, Helm RM, Esteban MM. Frequency of food allergy in a pediatric population from Spain. *Pediatr Allergy Immunol* 1995; 6: 39-43.
11. Akintayo ET, Esuoso KO, Oshodhi AA. Emulsifying properties of some legume proteins. *Int J Food Sci Tech* 1998; 33: 239-246.
12. Los aditivos en los alimentos. AMV, Mundi-Prensa, eds. Madrid, 1992.
13. Leguminosas. En: Alergia ¿Qué alérgenos?. Alimentos de origen vegetal. Pharmacia & Upjohn Diagnostic. Uppsala 1993.
14. Vidal C, Pérez-Carral C, Chomón B. Unsuspected sources of soybean exposure. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997; 79: 350-352.

15. Steinman HA. Hidden allergens in foods. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 98: 241-250.
16. De las Heras M, Martín E, Zubeldía JM, Palomino P, Sastre J, Lahoz C, Álvarez E. Asma ocupacional por goma arábiga. *Rev Esp Alergol Immunol Clin* 1989; 4: 15 (abstract).
17. Kanerva L, Tupasela O, Jolanki R, Vaheeri E, Estlander T, Keskiner H. Occupational allergic rhinitis from guar gum. *Clin Allergy* 1998; 18: 245-252.
18. Malo JL, Cartier A, L'Archeveque J, Ghezzi H, Soucy F, Somers J, Dolovich J. Prevalence of occupational asthma and immunologic sensitization to guar gum among employees at a carpet-manufacturing plant. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 86: 562-569.
19. Bush RK, Cohen M. Immediate and late onset asthma from occupational exposure to soybean dust. *Clin Allergy* 1977; 7: 369-373.
20. Quirce S, Polo F, Figueredo E, González R, Sastre J. Occupational asthma caused by soybean flour in bakers-differences with soybean-induced epidemic asthma. *Clin Exp Allergy* 2000; 30: 839-846.
21. Zubeldía JM, Gil P, Miralles P, de Barrio M, Aranzábal A, Herrero T, Rubio M, Bouzas E, Baeza ML. Hypersensitivity pneumonitis caused by soybean antigens. *J Allergy Clinical Immunol* 1995; 95: 622-626.
22. Martínez M, Martínez E, Morcillo R, Esteve P, Panizo C, Rodríguez M, Cuevas M, Laso MT. Occupational rhinoconjunctivitis to Glycyrrhizin. *Allergy* 1995; 50 (Suppl 26): 173 (abstract).
23. Franco-Vicario R, Gamboa P, Escalante V, Pueyo V, Sanz ML, Solano D, Miguel F. Hypersensitivity pneumonitis induced by exposure to the legume algarroba. *Allergy* 1997; 52: 478-479.
24. Leznoff A, Haight JS, Hoffstein V. Reversible obstructive sleep apnea caused by occupational exposure to guar gum dust. *Am Rev Respir Dis* 1986; 133: 935-936.
25. Aceves M, Grimalt JO, Sunyer J, Anto JM, Reed CE. Identification of soybean dust as an epidemic asthma agent in urban areas by molecular marker and RAST analysis of aerosols. *J Allergy Clinical Immunol* 1991; 88: 124-134.
26. Navarro C, Márquez M, Hernando L, Galván, F, Zapatero L, Caravaca F. Epidemic asthma in Cartagena, Spain, and its association with soybean sensitivity. *Epidemiology* 1993; 4(1): 76-79.
27. Bock SA. The natural history of food sensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 1982; 69: 173-177.
28. Pascual CY, Fernández-Crespo J, Sánchez-Pastor S, Padiál A, Díaz-Pena JM, Martín-Muñoz F, Martín-Esteban M. Allergy to lentils in Mediterranean pediatric patients. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 154-158.
29. Hourihane J O'B, Roberts SA, Warner JO. Resolution of peanut allergy: case-control study. *BMJ* 1998; 336: 1271-1275.
30. Moneret-Vautrin DA, Rance F, Kanny G, Olsewski A, Gueant JL, Dutau G, Guerin L. Food allergy to peanuts in France-evaluation of 142 observations. *Clin Exp Allergy* 1998; 28: 1113-1119.
31. Fries JH. Peanut: allergic and other untoward reactions. *Ann Allergy* 1982; 48: 220-226.
32. Caffarelli C, Cavagni G, Giordano S, Stapane I, Rossi C. Relationship between oral challenges with previously uningested egg and egg-specific IgE antibodies and skin prick tests in infants with food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 95: 1215-1220.
33. García-Ara C, Boyano-Martínez T, Díaz-Pena JM, Martín-Muñoz F, Reche-Frutos M, Martín-Esteban M. Specific IgE levels in the diagnosis of immediate hypersensitivity to cow's milk protein in the infant. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 185-190.
34. Van Asperen PP, Kemp AS, Mellis CM. Immediate Food hypersensitivity reactions on the first known exposure to the food. *Arch Dis Child* 1983; 58: 253-256.
35. Frank L, Marian A, Visser M, Weinberg E, Potter PC. Exposure to peanut in uterine and in infancy and the development of sensitization to peanut allergens in young children. *Pediatr Allergy Immunol* 1999; 10: 21-26.
36. Bernhisel-Broadbent J, Sampson HA. Cross-allergenicity in the legume botanical family in children with food hypersensitivity. *J Allergy Clinical Immunol* 1989; 83: 435-440.
37. Ibáñez MD, Martínez M, Fernández-Caldas E, Sánchez JJ, Marañón F, Alonso E, Muñoz MC, Laso MT. Allergy to legumes. Clinical and immunological studies. *Cuadernos de Inmunología Alergológica Pediátrica* 1997; 12 (2): 57-58.
38. Barnett D, Bonham B, Howden ME. Allergenic cross-reactions among legume food. An in vitro study. *J Allergy Clinical Immunol* 1987; 79: 433-438.
39. Kalogeromitros D, Armenaka M, Galatas Y, Capellou O, Katsarou A. Anaphylaxis induced by lentils. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1996; 77: 480-482.
40. Martín JA, Compaired JA, de la Hoz B, Quirce S, Alonso MD, Igea JM, Losada E. Bronchial asthma induced by chick pea and lentil. *Allergy* 1992; 47: 185-187.
41. García Ortiz JC, López Asunsolo A, Cosmes P, Durán AM. Bronchial asthma induced by hypersensitivity to legumes. *Allergol Immunopathol* 1995; 23: 38-40.
42. Sampson HA. Adverse reactions to foods. In: *Allergy Principles and Practice*. Fifth Editions 1998. (Eds). Mosby Year-Book, Inc. St Louis, Missouri.
43. Rumsaeng V, Metcalfe DD. Asthma and food allergy. *Nutr Rev* 1998; 56 (1): S153-S160.
44. Oehling A, García B, Santos F, Córdoba H, Diéguez I, Fernández M, Sanz ML. Food allergy as a cause of rhinitis and/or asthma. *J Invest Allergol Clin Immunol* 1992; 2: 78-83.
45. Ibáñez MD, Martínez M, Marañón F, Fernández-Caldas E, Alonso E, Laso MT. Specific IgE determinations to crude and boiled lentil (*Lens culinaris*) extracts in lentil sensitive children and controls. *Allergy* 1999; 54: 1209-1214.
46. 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.
47. 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.
48. Martínez M, Ibáñez MD, Fernández-Caldas E, Marañón F, Muñoz MC, Laso MT. The diagnostic value of crude or boiled extracts to identify tolerant versus nontolerant lentil sensitive children. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001; 86: 686-690.
49. Sampson HA, Scanlon SM. Natural history of food hypersensitivity in children with atopic dermatitis. *J Pediatr* 1989; 115: 23-27.
50. Burks AW, Sampson H. Food allergies in children. *Curr Probl Pediatr* 1993; 23: 230-252.
51. Akolnick HS, Conover-Walker MK, Koerner CB, Sampson HA, Burks W, Wood RA. The natural history of peanut allergy. *L Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 367-374.
52. García-Ara MV, Boyano T, Martín-Esteban M, Martín-Muñoz E, Díaz-Pena JM, Ojeda JA. Actitud terapéutica y pronóstico en la alergia a alimentos. *Allergol Immunopathol* 1996; 24: 31-35.
53. Bock SA. Natural history of severe reactions to food in young children. *J Pediatr* 1985; 107: 676-680.
54. Kulig M, Bergmann R, Klettke U, Wahn V, Tacke U, Wahn U. Natural course of sensitization on food and inhalant allergens during the first 6 years of life. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 1173-1179.
55. Zeiger RS. Atopy in infancy and early childhood: Natural history and role of skin testing. *J Allergy Clin Immunol* 1985; 75: 633-639.