

# GUÍA DE ACTUALIZACIÓN DE METODOLOGÍA DIAGNÓSTICA DE ALERGIAS ALIMENTARIAS

## Update Guide to Diagnostic Methodology for Food Allergies

Natalia Petriz<sup>1</sup>, Florencia Baillieu<sup>2</sup>, Cecilia Cavallo<sup>3</sup>, Karina López<sup>4</sup>, María Eugenia Gervasoni<sup>4</sup>, Paula Sarraquigne<sup>5</sup>, Mauricio Colella<sup>6</sup>, María Sol Reyes<sup>7</sup>, Jorge Martínez<sup>8</sup>, Paola Schmidt<sup>9</sup>, Mónica Matta Ruffolo<sup>10</sup>, Andrea Irene Mariño<sup>11</sup>, Mercedes Lucero<sup>12</sup>, Valeria Magalí Lisanti<sup>13</sup>, Victoria Coomans<sup>14</sup>, Silvana Monsell<sup>15</sup>, Melisa Sabeh<sup>16</sup>, Claudio Parisi<sup>1</sup>; Comité de Alergia Alimentaria y Anafilaxia. AAAEIC

Archivos de Alergia e Inmunología Clínica 2024;55(3):107-114 <https://DOI.org/10.53108/AAIC/202403/0107-0114>

### CONTENIDO

1. Introducción
2. Historia clínica
3. Alergias IgE Mediadas
  - 3.1 IgE específica y Pruebas Cutáneas: Test cutáneo de lectura rápida (Prick Test)
  - 3.2 Diagnóstico Molecular por componentes.
  - 3.3 Test de Activación de Basófilos (BAT)
4. Alergias No IgE Mediadas
  - 4.1. Test de Parche
  - 4.2. Laboratorio
5. Alergias Mixtas
6. Prueba de Provocación Controlada
  - 6.1 ¿Cuándo indicamos una prueba de Provocación Controlada?
  - 6.2 ¿Qué tenemos que tener en cuenta antes de indicarla?
7. Conclusión
8. Bibliografía

### I. INTRODUCCIÓN

#### ¿Cómo se hace el diagnóstico de alergia alimentaria?

El diagnóstico de alergia alimentaria (AA) es “individual” y “específico” para cada paciente, con lo cual restringirse a un protocolo para su manejo pretende encasillar o generalizar los diferentes matices que presenta esta entidad. De todas maneras, debemos orientar la búsqueda del agente responsable de los síntomas, basándonos en evidencia científica que remarca que el diagnóstico se apoya principalmente en la historia clínica. La anamnesis debe ser dirigida en el contexto clínico y epidemiológico de la AA, abordando otros posibles diagnósticos diferenciales. El siguiente paso para arribar a un diagnóstico correcto, se obtiene seleccionando e interpretando adecuadamente los estudios complementarios, como el Test cutáneo de lectura rápida *Skin Prick Test* (SPT), mediciones de IgE específica (IgEs) para los alimentos desencadenantes de la reacción ante la sospecha de alergia alimentaria mediada por IgE y dietas de exclusión con posterior provocación en los casos de alergias no IgE mediadas.

Buscando la mayor especificidad y certeza diagnóstica, el *gold standard* es la confirmación con la prueba de provocación oral controlada o “desafío” (PPC), no siempre necesaria en casos de alergia IgE mediada que puedan poner en riesgo al paciente.<sup>1</sup>

### 2. HISTORIA CLÍNICA

El enfoque diagnóstico de la AA comienza con la anamnesis y exploración física.<sup>2</sup> Requiere comprender mecanismos inmunes involucrados, deducidos de una historia clínica (HC) minuciosa.<sup>3-5</sup>

La utilidad de la anamnesis depende en gran medida de la recopilación de los síntomas del paciente y la capacidad del evaluador de distinguir entre trastornos provocados por la hipersensibilidad alimentaria ya sea inmediata o retardada y otras causas.

Es importante también recabar datos sobre comorbilidades atópicas, antecedentes personales y familiares, ya que

Hospital Italiano de Buenos Aires  
 Centro de Alergia, Mar del Plata, Buenos Aires  
 Hospital San Martín, Paraná. Entre Ríos  
 Hospital de Niños V.J. Vilela, Rosario, Santa Fe  
 Sanatorio de Niños - Consultorios del Parque, Rosario, Santa Fe  
 Hospital Escuela Eva Perón, Granadero Baigorria, Santa Fe  
 Sanatorio San Carlos Bariloche, Río Negro  
 Hospital Juan A. Fernández, Buenos Aires  
 Hospital Privado de Rosario, Instituto Gamma, Rosario, Santa Fe  
 Hospital Santojanni, CABA  
 Hospital Municipal Dr. Leonidas Lucero de Bahía Blanca  
 Centro de Alergia, CEMAFE, Santa Fe  
 IAI instituto de Alergia e Inmunología Mendoza  
 Hospital Británico, Buenos Aires  
 Hospital General de Niños Dr. Pedro de Elizalde, ex “Casa Cuna”  
 Sanatorio 9 de Julio, Tucumán  
 Correspondencia: [secretaria@aaaiec.org.ar](mailto:secretaria@aaaiec.org.ar)  
 Los autores declaran no poseer conflictos de intereses.  
 Recibido: 05/07/2024 | Aceptado: 02/08/2024

**TABLA I.** Mecanismos, manifestaciones y características clínicas de la alergia alimentaria.

Mecanismos inmunopatológicos	Manifestaciones clínicas	Características clínicas
IgE- Mediados	Síndrome de alergia polen-alimento	Prurito y edema en la cavidad oral
	Urticaria/angioedema	Provocados por ingestión o contacto directo
	Rinoconjuntivitis/asma	Se presentan raramente como síntomas aislados. Podrían ser provocados por inhalación o aerosolización de proteínas alimentarias.
	Hipersensibilidad gastrointestinal inmediata	Náuseas, vómitos, dolor abdominal y diarrea, provocados por la ingesta de alimentos.
	Anafilaxia.	Reacción multisistémica rápida y progresiva.
Mixto (IgE y células)	Anafilaxia inducida por ejercicio dependiente de alimentos.	Cuando la ingesta del alimento es seguida rápidamente por ejercicio generando una reacción multisistémica.
	Dermatitis atópica	Se asocia con alimentos en el 30-40% de los niños que presentan eczema moderado o grave.
No IgE-mediado	Gastroenteropatía eosinofílica	Los síntomas varían dependiendo del sitio del sistema gastrointestinal involucrado y del grado de inflamación eosinofílica.
	Proctitis/proctocolitis.	Deposiciones mucosanguinolentas.
No IgE-mediado	Síndrome de enterocolitis Inducida por proteínas alimentarias.(SEIPA)	Exposición crónica: vómitos, diarrea, alteración del crecimiento, letargo, acidosis, deshidratación. Reexposición luego de restricción: vómitos, diarrea, hipotensión (2 horas después de la ingesta).
	Síndrome de Heiner	Infiltrados pulmonares, síntomas de vías aéreas superiores, anemia ferropénica, alteración del crecimiento.
	Dermatitis de contacto	Ecemas por componentes irritantes de los alimentos

son factores de riesgo para desarrollar AA la historia familiar de atopía y la presencia de asma o dermatitis atópica (DA).<sup>6</sup>

Una HC detallada orienta hacia el mecanismo fisiopatológico responsable.<sup>4,7</sup>

La anamnesis debe:

Identificar el alimento causal, la relación temporal entre la ingesta y el inicio de los síntomas y la recurrencia en ingestas posteriores.<sup>3-5,8</sup>

Indagar acerca del tipo de procesamiento al que el alimento fue sometido, ya que tendría importancia en ciertos casos.

Determinar la presencia de cofactores: uso de ciertos medicamentos como AINE<sup>9</sup>, condiciones ambientales extremas, frío, calor, presencia de polen ambiental en pacientes sensibilizados al polen<sup>10</sup>, ingesta de bebidas alcohólicas, ejercicio, infecciones y estado del ciclo menstrual.

La sintomatología que podemos encontrar en reacciones alérgicas inducidas por alimentos es variada y puede implicar a diferentes órganos:

Piel: eritema, prurito, urticaria, erupción morbiliforme, angioedema.

Oculares: prurito, eritema conjuntival, lagrimeo, edema periorbital.

Aparato respiratorio superior: congestión nasal, prurito, rinorrea, estornudos, edema laríngeo, ronquera, tos seca.

Aparato respiratorio inferior: tos, opresión torácica, disnea, sibilancias, retracción intercostal, uso de musculatura accesoria.

Aparato gastrointestinal: angioedema labial, lingual o palatino, prurito oral, náuseas, dolor abdominal, cólicos, reflujo, vómitos, diarrea.

Aparato cardiovascular: taquicardia (ocasionalmente bradicardia en anafilaxia), hipotensión, pérdida de conciencia.

Otros: pérdida de conocimiento, convulsiones.

En el examen físico se deberán buscar signos de rinitis, asma, dermatitis atópica; y se debe evaluar el estado nutricional (crecimiento pondero-estatural).

Debemos considerar diagnósticos diferenciales (**Tabla 2**)<sup>11</sup>.

El valor de la HC es indiscutible; sin embargo, puede sobreestimar la presencia de AA, por lo que se requieren más pruebas para confirmar el diagnóstico. Una HC detallada centrada en la reacción alérgica permitirá estimar la probabilidad pretest de que el paciente tenga una AA, lo que facilita la toma de decisiones clínicas y terapéuticas<sup>11</sup>.

### 3. ALERGIA IGE MEDIADA

#### 3.1 IgE ESPECÍFICA Y PRUEBAS CUTÁNEAS DE ALERGIA SKIN PRICK TEST

A partir del mecanismo inmunológico sospechado luego de realizar una minuciosa HC, surge la decisión de los estudios complementarios adecuados para confirmar el diagnóstico. Ante la sospecha de reacción mediada por IgE, se requiere evidencia de sensibilización, es decir presencia de IgE específica para el alérgeno alimentario involucrado, ya sea mediante *Skin Prick Test* (SPT) o medición de valores de IgE específica sérica (IgEs), IgE específica para componentes de los alérgenos (diagnóstico molecular) y menos accesible para la práctica clínica el BAT (Test de Activación de Basófilos, por sus siglas en inglés)<sup>11</sup>

**TABLA 2.** Diagnósticos diferenciales.

Mecanismo	Entidad clínica	
Metabólico	Intolerancia a la lactosa Galactosemia	
	Intolerancia a FODMAP (oligosacáridos, disacáridos, monosacáridos y polioles fermentables)	
Farmacológico	Alimentos ricos en histamina (queso estacionado, embutidos, conservas, chucrut, etc) Alimentos liberadores de histamina (frutilla, papaya, vino, kiwi, ananá) Tiramina (queso estacionado, pescado en vinagre) Cafeína Teobromina (chocolate) Phenylethylamina (chocolate) $\alpha$ -solanina (papas) TRPV1 y TRPA1 agonistas (especias, capsaicina, ajo, cebolla, jengibre, wasabi, pimienta) Glutamato monosódico Alcohol Serotonina (tomate, banana) Triptamina (tomate, ciruela)	
	Tóxicas	Infecciones gastritis/enteritis Intoxicación con histamina (síndrome escombroides por pescados, quesos)
		Otras

Los resultados positivos (SPT  $\geq 3$  mm o IgEs  $\geq 0,35$  kU/l) tienen poca especificidad para la interpretación clínica de las AA, aproximadamente la mitad de las personas sensibilizadas son capaces de tolerar el alimento sin reacción.<sup>14</sup> Una de las razones puede explicarse por la reactividad cruzada del alérgeno y/o por adquisición de tolerancia durante la infancia<sup>15</sup>.

Niveles elevados de IgEs para un alimento, tienen mayor probabilidad de asociarse a reactividad clínica, muchos estudios han definido umbrales con un Valor Predictivo Positivo (VPP) del 95 % (Tabla 3). Aunque estos puntos de corte pueden ser muy útiles para diagnosticar AA, tienen muchas limitaciones. Estas pruebas por sí solas no son definitivas, y no es raro que los pacientes toleran un alimento incluso con resultados de SPT y la IgEs marcadamente elevadas<sup>16</sup>. Aún así, los puntos de corte del valor predictivo positivo (VPP) 95%, asociados a una clínica compatible, pueden confirmar el diagnóstico de alergia alimentaria. Los puntos de corte del Valor Predictivo Negativo (VPN) del 50 % significan 50% o menos de posi-

**TABLA 3.** Test diagnósticos para IgE mediadas..

Test	Justificación/Resultados
SPT con extracto	El tamaño de la roncha refleja la cantidad de mediadores de mastocitos después de la estimulación con alérgeno
SPT con alimento fresco (prick to prick)	El tamaño de la roncha refleja la cantidad de mediadores de mastocitos después de la estimulación con alérgeno El uso de alimentos frescos puede aumentar la sensibilidad de las pruebas, ya que los alimentos frescos contienen alérgenos que pueden destruirse o excluirse durante la preparación de extractos de alérgenos (p. ej. alérgenos termolábiles o alérgenos lipófilos).
IgEs para alérgenos	La concentración de IgE en el suero refleja la cantidad de anticuerpos IgE circulantes dirigidos al alérgeno analizado
IgEs para componentes de alérgenos. Estudio molecular por microarrays	La IgE frente a componentes alérgenos específicos que han demostrado ser clínicamente relevantes puede ser más específica que IgE a extractos alérgenos completos. El estudio por microarrays puede detectar la reactividad alérgica de un paciente ante 85 a 268 componentes moleculares presentes en alimentos y numerosos pólenes. El diagnóstico basado en componentes permite determinar con mayor precisión qué cantidad de casos se pueden tratar con inmunoterapia y cuál ha de ser la composición de la inmunoterapia.
Test de activación de Basófilos (BAT)	La proporción de basófilos activados por alérgenos in vitro refleja la cantidad de mediadores liberados por los basófilos circulantes después de la estimulación con alérgenos. Es funcional, la prueba utiliza los basófilos del propio paciente y detecta el efecto de la unión alérgeno-IgE

bilidad de que el paciente reaccione ante un desafío oral.<sup>17</sup> Por otra parte, es importante señalar que el nivel de positividad no predice el umbral de reacción o la gravedad<sup>16</sup>.

Los valores de corte de diagnóstico han variado ampliamente en diferentes estudios, presumiblemente debido a diferencias en las poblaciones de pacientes, la prevalencia de la enfermedad y regiones geográficas<sup>11</sup>. Los umbrales de SPT e IgEs también pueden depender de la edad y hay información limitada en niños menores de 2 años. Los valores de corte predictivos son menores en niños pequeños y niveles más bajos de IgEs para un alérgeno alimentario puede tener mayor probabilidad de alergia clínica, aumentando con la edad, siendo válidos independientemente de los valores de IgE total<sup>17</sup>(Tabla 4).

En los pacientes con resultados de rango intermedio, que se encuentran entre el valor de VPN y VPP donde un diagnóstico definitivo es difícil, a menudo se necesita una Prueba de Provocación oral Controlada (PPC) para confirmar el diagnóstico<sup>16</sup>.

**TABLA 4.** Valores de corte de pruebas para AA IgE mediadas.

Food	Specific IgE (kU/L) for 95% PPV	Specific IgE (kU/L) for 50% NPV	Skin Prick Test for 95% PPV
Cow's milk*	15 kU/L (32 also reported) Infants ≤ 2 years: 5 kU/L	2 kU/L	≥ 8 mm Infants ≤ 2 years: ≥ 6 mm
Egg*	7 kU/L Infants ≤ 2 years: 2 kU/L	2 kU/L	≥ 7 mm Infants ≤ 2 years: 4-5 mm
Peanut	15-34 kU/L	2 kU/L if history of reaction   5 kU/L if no history of reaction	≥ 8 mm Infants ≤ 2 years: ≥ 4 mm
Fish	20 kU/L	-	-
Tree nuts	20 kU/L	-	≥ 8 mm for walnut ≥ 12 mm for cashew
Sesame	50 kU/L (86% PPV)	-	≥ 8 mm

NPV: Negative predictive value; PPV: Positive predictive value.

\*These numbers were derived from uncooked milk and direct egg and do not apply to baked milk or baked egg. |

El SPT puede realizarse con alimentos frescos para aumentar la sensibilidad; esto es especialmente importante para los alérgenos alimentarios que pueden no estar bien representados en los extractos de alérgenos, como los alérgenos lábiles de los alimentos frescos, frutas y verduras y alérgenos lipófilos de la pasta de sésamo (tahini) o ciertos frutos secos. La utilidad de las pruebas SPT y de IgE específicas puede verse obstaculizada por la calidad de extractos de alérgenos disponibles. La estandarización de extractos alérgenos es un aspecto importante para pruebas de alergia confiables<sup>11</sup>.

La frecuencia de la reevaluación depende de las alergias alimentarias específicas y su historia natural, por ejemplo, en la alergia a la leche de vaca o al huevo, que tienden a resolver más tempranamente en la vida, se recomienda una reevaluación más frecuente en la primera infancia. La evaluación periódica de adultos con alergia alimentaria es menos necesaria ya que es probable que la posibilidad de resolución espontánea sea baja. Una disminución del nivel de IgE sérica específica a la cuarta parte del punto de decisión diagnóstica o más del 50 % en el último año indican que el paciente puede estar superando la alergia alimentaria a menos que haya experimentado alguna reacción alérgica reciente; estos valores en conjunto con la clínica y otros estudios, resultan útiles a la hora de determinar el momento más adecuado para realizar un desafío oral y evaluar tolerancia<sup>17,18</sup>.

### 3.2 DIAGNÓSTICO POR COMPONENTES. ESTUDIO MOLECULAR MICROARRAYS.

El progreso en el área de biología molecular y el desarrollo de tecnologías genéticas han conseguido identificar y caracterizar alérgenos individuales a un nivel molecular, lo que permitió el desarrollo de Test de diagnóstico molecular (diagnóstico por componentes), que mide niveles de IgE específica contra proteínas alérgicas individuales<sup>19</sup>. Estos tests mejoran la precisión diagnóstica de alergia alimentaria mediada por IgE, principalmente en casos de alergia a maní y avellana<sup>11</sup>, y ayudan a estratificar el ries-

go clínico asociado con un patrón de sensibilización específico, aunque la especificidad y sensibilidad no son lo suficientemente confiables como para reemplazar al PPC<sup>20</sup>. El diagnóstico molecular de la alergia mediante microarrays es un complemento diagnóstico de las pruebas cutáneas y otras técnicas in vitro como las técnicas serológicas. Con la técnica diagnóstica de microarrays se consigue diferenciar la sensibilización frente a distintas proteínas, recombinantes o naturales purificadas, que pueden estar presentes en alimentos vegetales y pólenes, en ácaros y mariscos o en aves y huevos. En pacientes sensibilizados al polen, donde la IgEs a alérgenos con reacción cruzada como a los vegetales o los frutos secos pueden dar lugar a un resultado falso positivo, la IgE específica al extracto alérgico puede corresponder a una sensibilización sin relevancia clínica<sup>11</sup>.

El estudio por microarrays, con equipos disponibles ALEX o IMMUNOCAP puede detectar la reactividad alérgica de un paciente ante 85 a 229 componentes moleculares presentes en alimentos, proteínas vegetales (profilinas), proteínas transportadoras de lípidos (LTPs) y numerosos pólenes, fundamentalmente. El diagnóstico basado en componentes permite determinar con mayor precisión qué cantidad de casos se pueden tratar con inmunoterapia y cuál ha de ser la composición de la inmunoterapia<sup>11</sup>.

### 3.3 TEST DE ACTIVACIÓN DE BASÓFILOS (BAT)

Los test celulares parecen ofrecer mayor sensibilidad y especificidad que los test convencionales para diagnóstico de AA mediada por IgE. El BAT mide la expresión de marcadores de activación en la superficie del basófilo estimulado con alérgenos por citometría de flujo<sup>21</sup>. Ha sido propuesto para minimizar el riesgo de reacciones severas en los test de provocación, siendo propuesto como test alternativo al PPC<sup>22</sup>. Ante resultados dudosos en los test convencionales que miden sensibilización, el BAT efectivamente discrimina niños con alergia clínica de niños sensibilizados pero tolerantes, en casos de alergia a maní y leche de vaca<sup>23</sup>. En estos casos el BAT podría usarse como

segundo paso para disminuir la necesidad de desafío oral. La utilidad clínica del BAT es promisorio para el diagnóstico y manejo AA mediada por IgE, pero en la actualidad su utilidad clínica se ve limitada por su alta demanda técnica (requiere células vivas y equipo de citometría de flujo) y por la necesidad de estandarización de la analítica<sup>24</sup>.

## 4. ALERGINO NO MEDIADA POR IgE

Si de una HC detallada surge la sospecha de alergia alimentaria no mediada por IgE, la dieta de eliminación y posterior reintroducción del alimento permanece como *gold standard* para confirmar el diagnóstico.<sup>25</sup> En estos casos los síntomas son típicamente tardíos, desde horas a semanas luego de la ingesta del alimento responsable y principalmente involucran el tracto gastrointestinal<sup>26,27</sup>.

### 4.1 TEST DE PARCHES

El diagnóstico de AA no IgE mediada, generalmente se basa en las características clínicas bien definidas de los diferentes cuadros y en la mejoría sintomática luego de la dieta de exclusión, seguida por la confirmación con la prueba de provocación positiva. Dicho proceso diagnóstico, no está respaldado por las clásicas pruebas, como en las IgE mediadas, SPT e IgEs que suelen ser negativas. Por esta razón, se ha propuesto el test del parche atópico (PPA) como herramienta para el diagnóstico de estos pacientes.<sup>28</sup> El resultado positivo del PPA se correlaciona con la infiltración de células Th2 específicas del alérgeno, que secretan interleucina 4 y 13 a las 24 horas después de la colocación del parche, y las 48 horas posteriores, se produce un cambio hacia un patrón Th1 con la secreción de interferón gamma, evidenciando la reacción retardada tipo IV, en lugar de una reacción inmediata tipo I como ocurre en el SPT se asocia a sintomatología como: regurgitación, vómitos, diarrea crónica o estreñimiento. Sin embargo, su precisión diagnóstica sigue siendo controvertida y no se utiliza de forma rutinaria, debido a la falta de un proceso estandarizado y la amplia variabilidad en la sensibilidad y especificidad de los resultados en estudios previos<sup>29</sup>. Por este motivo, se ha realizado una revisión sistemática publicada recientemente, con el objetivo de evaluar la precisión diagnóstica de la PPA en comparación con el *gold standard* del diagnóstico, PPC, en niños afectados por AA gastrointestinales no mediadas por IgE, incluyendo alergia a la proteína de leche de vaca (APLV). En esta revisión fueron incluidos tanto los cuadros clínicos clásicos no mediados por IgE como los trastornos de la motilidad inducidos por alimentos. Esta revisión sistemática sugiere que la PPA puede ser una herramienta útil para diagnosticar AA no IgE mediadas, especialmente en niños con trastornos de la motilidad gastrointestinal inducida por alimentos y sobre todo en APLV<sup>30</sup>.

A pesar de estos resultados favorables para la PPA, es importante enfatizar que los falsos positivos pueden determinar tratamientos con dietas inadecuadas con probable impacto en la nutrición y calidad de vida de los pacientes y sus familias. Su empleo, deberá ser utilizado con extrema precaución, por manos expertas y siempre confirmando con PPC.

### 4.2 LABORATORIO EN AA NO IGE MEDIADA

En todos los casos que se asocian con otras enfermedades alérgicas como dermatitis atópica, asma, en casos de presencia de síntomas inmediatos tras ingerir el alimento o en casos graves se sugiere evaluar niveles de IgE específica<sup>31</sup>, principalmente antes de reintroducir el alimento<sup>26,32</sup>.

En el síndrome de enterocolitis inducido por proteínas de alimentos (SEIPA) hasta un 30% de pacientes pueden presentar niveles elevados de IgEs al alimento responsable, por lo que en estos casos puede considerarse el dosaje de IgEs.<sup>31</sup>

La AA no mediada por IgE incluye un espectro de desórdenes que predominantemente afectan el tracto gastrointestinal y como consecuencia pueden ocurrir hallazgos anormales de laboratorio<sup>26</sup>. En el SEIPA es prominente la leucocitosis con neutrofilia, y puede haber anemia moderada, hipoalbuminemia aguda y en casos severos metahe-moglobinemia y acidosis metabólica<sup>31</sup>. En niños con proctocolitis, los hallazgos anormales de laboratorio son infrecuentes o leves, y pueden incluir anemia, eosinofilia en sangre periférica e hipoalbuminemia<sup>22,31</sup>.

Ante sospecha de enfermedad pulmonar crónica inducida APLV (síndrome de Heiner, hem siderosis pulmonar), deben evaluarse anticuerpos precipitantes contra la proteína de leche de vaca en suero<sup>33</sup>.

## 5. AA MECANISMOS MIXTOS

En pacientes con dermatitis/eccemas, donde el mecanismo inmune subyacente es mixto, la sensibilización a alérgenos alimentarios es frecuente cuando la DA es de moderada a severa<sup>34</sup>. En caso de reacciones de comienzo inmediato, los test que detectan IgEs a alimentos seleccionados identificados por una historia clínica cuidadosa pueden ser usados para reconocer el o los alimentos responsables. En las reacciones tardías estos test son innecesarios<sup>35</sup>. En pacientes con DA debemos sospechar AA, teniendo en cuenta que el alimento es un factor más que influye en la inflamación resultado de una barrera cutánea disfuncional que predispone a la sensibilización con alérgenos. Reacciones inmediatas no eczematosas, mediadas por IgE comienzan dentro de las 2 hs de la ingesta y duran entre 30 y 150 minutos. Los pacientes presentan síntomas cutáneos como *flushing*, urticaria/angioedema, síntomas respiratorios, digestivos, cardiovasculares, neurológicos o

anafilaxia. Reacciones tardías o no IgE mediadas ocurren después de las 6 a 48 hs de la exposición al alérgeno alimentario produce una exacerbación de la dermatitis atópica, siendo una reacción eczematosa retardada. También podemos observar reacciones mixtas: comienzan con reacciones inmediatas a la ingesta y son seguidas por exacerbación de la DA<sup>36</sup>.

Los trastornos gastrointestinales eosinofílicos se asocian frecuentemente con atopía y presencia de enfermedades atópicas como DA, rinitis y/o asma. En estos casos pueden hallarse valores elevados de IgEs a alérgenos alimentarios aunque no significa que esos sean los alérgenos gatillantes<sup>37</sup>. En estos cuadros eosinofílicos pueden encontrarse valores alterados en el laboratorio como eosinofilia periférica, eritrosedimentación y proteína-C reactiva elevadas, y según la porción del tracto gastrointestinal afectado, puede haber malabsorción con anemia por deficiencia de hierro y/o enteropatía perdedora de proteínas que se manifiesta como hipoalbuminemia<sup>38</sup>.

## 6. PRUEBAS DE PROVOCACIÓN

La PPC o “desafío” es una prueba estándar y precisa, utilizada para el diagnóstico de certeza de alergias alimentarias.<sup>4</sup> Este procedimiento consiste en la incorporación del alimento fresco iniciando vía oral incrementando la dosis progresivamente cada 30 minutos hasta alcanzar la dosis tolerada o planificada. Se deja al paciente en observación durante 2 horas posteriores y se evalúan posibles reacciones cutáneas, respiratorias o digestivas antes de darle el alta. Si las mismas aparecieran en este lapso de tiempo, la prueba se confirma como una respuesta inmediata positiva. En caso de ser negativo se da finalizada la prueba con la indicación de continuar con la incorporación del alimento sin cambiar ningún otro componente de la dieta, y aguardar la respuesta tardía hasta completar las 48 hs del enfrentamiento. Si luego de este tiempo no se observan síntomas en el paciente, se considerará a la prueba de provocación negativa y se descarta el diagnóstico, o por el contrario si aparecen síntomas sugestivos de alergia se confirma con total certeza.

Esta prueba debe ser realizada por profesionales entrenados, en un ambiente controlado, preferentemente en un medio hospitalario, por la posibilidad de complicaciones que requieran de la intervención de un equipo médico entrenado y una complejidad para revertir una reacción sistémica. Estas podrían ser de variable severidad, desde un brote urticariano hasta una anafilaxia con compromiso de la vía aérea (0,8-1% de los casos).

Existen diferentes protocolos para realizar la confrontación con el alérgeno previamente excluido. El desafío con Alimentos Doble Ciego Controlado con Placebo (DBPCFC) es la prueba más precisa (el *gold standard*)

para diagnosticar la AA. Sin embargo, debido a los costos y al tiempo de este procedimiento, en la práctica clínica los desafíos de alimentos simples ciegos y abiertos son los más frecuentes utilizados.<sup>6</sup>

### 6.1 ¿CUÁNDO INDICAMOS UNA PRUEBA DE PROVOCACIÓN CONTROLADA?

La PPC se indica para confirmar o excluir en última instancia el diagnóstico de alergia alimentaria cuando las IgE específicas y pruebas cutáneas son dudosas, negativas o no concluyentes, cuando está la probabilidad de tolerar el alimento de acuerdo a la historia del paciente y en protocolos de investigación. Es el método recomendado para estudiar síntomas subjetivos (incluyendo dolor abdominal, prurito oral, migraña o molestias articulares) o cuando se La PPA podría resultar útil principalmente en reacciones retardadas y/o mixtas, con síntomas gastrointestinales no IgE mediados, dermatitis atópica, esofagitis eosinofílicas, y en pacientes que presentan cuadros no tan definidos, relacionados con trastornos en la motilidad gastrointestinal (dolor abdominal, llanto persistente, investigan reacciones tardías o síntomas crónicos (dermatitis atópica, reacciones digestivas aisladas o urticaria crónica).

Los desafíos abiertos suelen ser el primer enfoque en la práctica clínica, particularmente cuando se sospechan reacciones agudas mediadas por IgE con signos objetivos y cuando la probabilidad de un resultado negativo es alta. Los criterios de exclusión para la PPC pueden incluir una historia reciente de anafilaxia al alimento específico que se va a probar, resultados de la prueba por encima del 95% de los puntos de corte del VPP, infecciones agudas, angina de pecho inestable, enfermedad atópica crónica e inestable, embarazo y uso de medicamentos que pueden enmascarar, mejorar o perjudicar el tratamiento de una reacción. Estos medicamentos incluyen antihistamínicos, neurolépticos, AINE, inhibidores de la ECA, corticoides orales (más de 5 mg por día) y betabloqueantes. Agonistas b2-inhalados y los corticoides tópicos podrían continuar si se mantienen en un nivel fijo, ya que la interrupción de estos medicamentos puede poner en peligro la interpretación del resultado del desafío.

También son apropiados en niños pequeños con reacciones de tipo inmediato que tienen menos probabilidades de tener reacciones psicológicas y en pacientes con síndrome de alergia oral relacionado con el polen, ya que es difícil cegar frutas y verduras y mantener su alergenidad<sup>6</sup>.

Cualquier protocolo implica algún nivel de riesgo para el paciente y es importante considerar la gravedad potencial de una reacción antes de emprender el desafío y evaluar a cada paciente en particular. A muchas familias a las que se les ofrece, pueden rechazarla por temor al procedimiento o falta de apreciación de los beneficios. Con lo cual hay que realizar el asesoramiento adecuado, otorgar toda la in-

formación necesaria para la confianza y la predisposición del paciente y su familia. Sumado a que el procedimiento requiere tiempo, elevado costo y conlleva un riesgo potencial para el niño<sup>5</sup>.

## 6.2 ¿QUÉ TENEMOS QUE TENER EN CUENTA ANTES DE INDICARLA?

Existen numerosas pruebas que pretenden ser de utilidad en el diagnóstico de alergia mediada por IgE; por ejemplo el dosaje de IgG o de sus subclases específicas para el alimento, estudios genéticos de saliva; sin embargo, les falta evidencia y validación rigurosa para respaldar su uso. No existe ninguna justificación y existen cuestiones éticas en torno a la realización de tales estudios. Dado que el uso de pruebas no validadas a menudo se realiza sin evaluación clínica previa y sin diferenciación entre alergia o intolerancia alimentaria mediada por IgE, mixta y no mediada por IgE, el uso de tales pruebas conlleva riesgos significativos, a saber, restricciones dietéticas innecesarias que puede estar asociado con compromiso dietético, aumento de costos y reducción de la calidad de vida y por el contrario, la

liberación dietética puede estar asociado con una posible exposición a los alérgenos culpables.<sup>11</sup>

## 7. CONCLUSIONES

La HC es clave para el diagnóstico de AA. El SPT y las IgE específicas para el alimento sospechoso evidencian sensibilización. La combinación de la HC y las pruebas positivas confirmará el diagnóstico. Ante resultados dudosos, se requerirá una PPC para su confirmación.

La PPC es el estándar de oro para el diagnóstico de AA y es obligatoria ante la sospecha de AA no mediada por IgE, luego de una dieta de evitación que haya resuelto los síntomas.

Es extremadamente importante realizar un diagnóstico correcto de alergia alimentaria para evitar, por un lado, el subdiagnóstico con riesgo de vida por la exposición al alérgeno causal, y por otro lado, el sobrediagnóstico, que conduce a dietas restrictivas innecesarias. Estas dietas no solo empeoran la calidad de vida, sino que también conllevan un riesgo nutricional, especialmente en pacientes pediátricos.

## 8. BIBLIOGRAFÍA

- Scott H Sicherer, Hugh A Sampson, Food allergy: A review and update on epidemiology, pathogenesis, diagnosis, prevention, and management *J Allergy Clin Immunol* 2018 Jan;141(1):41-58. doi: 10.1016/j.jaci.2017.11.003
- Sampson HA, Aceves S, Bock SA, et al. Food Allergy: a practice parameter update-2014. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 134:1016-25.
- Sicherer S H, Sampson H A. Food Allergy: Epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133(2):291-307.
- Sampson HA, Aceves S, Bock SA, et al. Food allergy: A practice parameter update. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 134(5):1016-25. e43.
- Sicherer SH. Epidemiology of food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127(3):594-602.
- Björkstén B. Genetic and environmental risk factors for the development of food allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005;5(3):249-53.
- Sampson HA. Food allergy. Part 2: diagnosis and management. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103(6):981-9.
- Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K, et al. EAA-CI food allergy and anaphylaxis guidelines: diagnosis and management of food allergy. *Allergy* 2014;69(8):1008-25.
- Fujii H, Kambe N, Fijisawa A, Morita E, Miyachi Y. Food-dependent exercise-induced anaphylaxis induced by low dose aspirin therapy. *Allergol Int* 2008; 57:97-98.
- Jo Ej, Yang MS, et al. Food-dependent exercise-induced anaphylaxis occurred only in warm but not in cold environment. *Asia Pac Allergy* 2012; 2 (2):164-64.
- Santos A. F. et al. EAACI guidelines on the diagnosis of IgE-mediated food allergy. *Allergy*. 2023;00:1-20.
- Boyce et al. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: report of the NIAID sponsored expert panel. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126(6 Suppl):S1-58
- American College of Allergy, Asthma and Immunology. Food Allergy: a practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006;96(3 suppl2):S1-68
- Peters, R, Krawiec, M, Koplin, J, Santos, A. Update on food allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 2021 May;32(4):647-657. doi: 10.1111/pai.13443.
- Sato S, Yanagida N, Ebisawa M. How to diagnose food allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2018;18: 214-221
- Foong R-X, Dantzer JA, Wood RA, Santos AF. Improving Diagnostic Accuracy in Food Allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9: 71-80.
- Gomes-Belo J, Hannachi F, Swan K, Santos AF. Advances in Food Allergy Diagnosis. *Curr Pediatr Rev*. 2018;14(3):139-149.
- Song TW. Diagnostic Decision Points of Specific IgE Titers in Patients With Food Allergy: Are They Appropriate in All Clinical Settings? *Allergy Asthma Immunol Res*. 2015 Jul;7(4):309-11.
- Treudler, R.; Simon, J.C. Overview of component resolved diagnostics. *Curr Allergy Asthma Rep* 2013; 13:110-117
- Calamelli E, et al Component-Resolved Diagnosis in Food Allergies. *Medicina* 2019; 55:498
- Santos AF, Shreffler WG. Road map for the clinical application of the basophil activation test in food allergy. *Clin Exp Allergy* 2017;47(9):1115-1124
- Fiocchi A et al. World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guidelines update - 1 - Plan and definitions. *World Allergy Organization Journal* 2022; 15:1-12
- Rubio A, et al. Benefit of the basophil activation test in deciding when to reintroduce cow's milk in allergic children. *Allergy* 2011;66(1):92-100
- Keswani T, Patil SU. BAT in Food Allergy: Is it ready for real-time?. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2021; 21(5):442-447
- Soares-Weiser K, et al. The diagnosis of food allergy: a systematic

- review and meta-analysis. *Allergy*.2014;69:76-86
26. Beatriz Espín Jaimea, Alergia a las proteínas de leche de vaca no mediada por IgE: documento de consenso de la Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (SEGHNP), la Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria (AEPAP), la Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria y Atención Primaria (SEPEAP) y la Sociedad Española de Inmunología Clínica, Alergología y Asma Pediátrica (SEICAP). *An Pediatr (Barc)* 2019;90(3):193
  27. Connors L et al. Non-IgE-mediated food hypersensitivity. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2018; 14(Suppl 2):83-91
  28. Walter A, Secgräber M, Wollenberg A. Food-related contact dermatitis, contact urticaria, and atopy patch test with food. *Nature Clin Rev Allergy Immunol*, 2019; 56(1):19–31.
  29. S. SirinKose et al. Atopy patch test in children with cow's milk and hen's egg allergy: Do clinical symptoms matter? *Allergol Immunopathol (Madr)*.2020;48(4):323-331.
  30. B.Cuomo, C Anania, ED'Auria et al. The role of the atopy patch test in the diagnostic work-up of non-IgE gastrointestinal food allergy in children: a systematic review, *European Journal of Pediatrics* 2023; 182:3419–343.
  31. Caubet JC, et al. Clinical features and resolution of food protein-induced enterocolitis syndrome: 10-year experience. *J Allergy Clin Immunol* 2014;134:382-9
  32. Luyt, H. Ball, et al BSACI guideline for the diagnosis and management of cow's milk allergy. *Clinical & Experimental Allergy* 2014; 44:642-672
  33. Arasi, S., et al. Heiner Syndrome and Milk Hypersensitivity: An Updated Overview on the Current Evidence. *Nutrients* 2021; 13:1710
  34. Martin PE, Eckert JK, Koplin JJ, et al. Which infants with eczema are at risk of food allergy? Results from a population-based cohort. *Clin Exp Allergy* 2015; 45(1): 255-64.
  35. Breuer K, Heratizadeh A, Wulf A, et al. Late eczematous reactions to food in children with atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy* 2004; 34:817–24
  36. A Wollenberg et al Euroguiderm Guideline on Atopic Eczema Octubre 2022
  37. Nirmala P. Gonsalves, Seema S. Aceves. Diagnosis and Treatment of Eosinophilic Esophagitis. *J Allergy Clin Immunol* 2020; 145(1): 1–7
  38. Samiullah, Hadi Bhurgri, Umair Sohail. Eosinophilic Disorders of the Gastrointestinal Tract 2016. *Prim Care Clin Office Pract*; 43:495–504.