

Alergias alimentarias

J. Santos Vicente

Unidad de Investigación de Enfermedades Digestivas. Servicio de Aparato Digestivo. Hospital General Vall d'Hebron. Barcelona.

INTRODUCCIÓN

La alergia e intolerancia alimentaria representan un importante problema sanitario al que se dedican importantes cantidades de dinero, tiempo y esfuerzo de los profesionales de la salud. En muchos casos, aunque los mecanismos fisiopatológicos subyacentes a las reacciones alérgica y de intolerancia alimentaria son completamente diferentes, las manifestaciones clínicas pueden ser indistinguibles. Si a esto le añadimos la carencia de pruebas diagnósticas definitivas, el diagnóstico de la alergia alimentaria en muchos casos se convierte en un reto diagnóstico difícil de superar. El denominador común de los procesos de alergia alimentaria es la existencia de una predisposición genética, una barrera gastrointestinal alterada y una mala regulación de las respuestas inmunológicas frente a los epítopes alimentarios implicados. Gracias al empleo de tecnologías y métodos cada vez más sofisticados de experimentación animal y clínica, en los últimos años nuestro entendimiento de las bases moleculares y genéticas de las reacciones alérgicas se ha multiplicado y el progreso en el conocimiento de la biología de los mastocitos y de la regulación de la síntesis de IgE ha sido sustancial. Pese a ello, se desconocen los mecanismos últimos causantes de las manifestaciones clínicas de los pacientes.

Debido al incremento casi epidémico en la prevalencia y morbilidad mundial de la alergia alimentaria y otras enfermedades alérgicas, el compromiso de identificar y desarrollar estrategias efectivas para prevenir y tratar estas enfermedades es cada vez más necesario. En el presente artículo se revisa la patogenia de las reacciones de hipersensibilidad inmediata a alimentos y sus repercusiones clínicas y se delinear las perspectivas futuras en el tratamiento y prevención de las enfermedades alérgicas gastrointestinales.

Correspondencia: Dr. J. Santos.
Intestinal Disease Research Programme. Health Sciences Centre,
Room 3N5C. McMaster University. 1200 Main Street West.
Hamilton, Ontario. L8N 3Z5 Canada.

(*Gastroenterol Hepatol* 1998; 21: 361-369)

DEFINICIONES Y PREVALENCIA

La alergia alimentaria es percibida por la población general como un problema frecuente de salud y a veces grave¹. El sentimiento de frecuencia queda claramente reflejado en los resultados de tres estudios epidemiológicos recientes que demuestran que entre el 20 y el 45% de la población adulta refiere haber experimentado en algún momento alguna reacción adversa a alimentos, que en muchos casos consideran de naturaleza «alérgica»²⁻⁴. Que la alergia alimentaria es un problema grave de salud está avalado por el hecho de que las reacciones anafilácticas a alimentos pueden tener consecuencias fatales y han experimentado en la última década un crecimiento progresivo^{5,6}.

La prevalencia real de la alergia alimentaria se desconoce, aunque se ha estimado que alrededor del 2-8% de la población infantil y el 1-3% en la población adulta la padecen^{4,7-10}. Dos circunstancias fundamentales explican la divergencia entre las cifras de prevalencia percibida y prevalencia real. En primer lugar, a pesar de los esfuerzos académicos por establecer una terminología normalizada^{7,8}, el desconocimiento de los mecanismos básicos implicados en la patogenia de las reacciones alérgicas ha llevado en numerosas ocasiones en la literatura al empleo inadecuado de términos como intolerancia, hipersensibilidad o anafilaxia para describir diferentes reacciones adversas alimentarias. En segundo lugar, el diagnóstico de la alergia alimentaria se basa en la combinación de datos de laboratorio y clínicos. Estos datos son con frecuencia inespecíficos y su interpretación está cargada de subjetividad, hechos que pueden conducir a asunciones erróneas acerca de la patogenia de una determinada reacción adversa. Más aún, la prueba de provocación a doble ciego controlada con placebo, que es considerada como el estándar de referencia para el diagnóstico de alergia alimentaria¹¹, si es positiva, no asegura la naturaleza inmunológica de una reacción¹². En este sentido, el diagnóstico de la alergia alimentaria permanece como una de las empresas más complicadas de la medicina moderna.

Para obviar la confusión terminológica parece prioritario definir los conceptos que se van a manejar en esta revisión. Así, tomando como referencia las definiciones establecidas por las Academias Europea y Americana de

TABLA I. Mecanismos básicos de las reacciones de intolerancia alimentaria

Deficiencia enzimática del afectado: déficit de lactasa, errores congénitos del metabolismo
Efectos farmacológicos: tiramina en el queso y alcohol, cafeína en bebidas de cola, feniletilamina en el chocolate, aditivos como tartrazina (colorante), benzoatos (antimicrobianos) o butiratos (antioxidantes)
Idiosincrasia
Aversión alimentaria: anorexia y bulimia nerviosa

TABLA II. Características comunes de los alérgenos alimentarios

Glicoproteínas
Hidrosolubles
Termostables
Resistentes a la digestión (ácido y enzimas proteolíticas)
Tamaño entre 10-60 kD
Representan una mínima parte del alimento
Potencia inmunógena variable

Los huevos, leche de vaca, frutos secos, pescado y marisco, cítricos y cereales son causantes de más del 90% de los casos comprobados de alergia alimentaria.

Alergia e Inmunología Clínica^{7,8}, debemos dividir las *reacciones adversas alimentarias* en reacciones tóxicas y no tóxicas. Las *reacciones tóxicas* dependen de la contaminación de los alimentos por productos nocivos y siempre son dosis-dependiente. Las *reacciones no tóxicas* dependen de la susceptibilidad del individuo y a menudo son dosis-independiente. Incluidas en las reacciones no tóxicas podemos distinguir la intolerancia y la alergia alimentaria. Debemos entender por *intolerancia alimentaria* toda reacción adversa producida por la ingestión de un alimento específico y mediada por mecanismos no inmunológicos. Estas reacciones se relacionan con deficiencias enzimáticas y con propiedades farmacológicas de sustancias vasoactivas contenidas en determinados alimentos. En otros casos no son producidas por las propiedades fisiológicas ni farmacológicas del alimento (reacciones idiosincrásicas) o se relacionan con alteraciones psicológicas (aversión alimentaria) (tabla I).

La *alergia alimentaria* se puede definir como toda reacción adversa resultante de la ingestión de un componente aditivo alimentario específico y que esté mediada por mecanismos inmunológicos.

PATOGENIA DE LAS REACCIONES ALÉRGICAS ALIMENTARIAS

La superficie intestinal está continuamente en contacto con una enorme cantidad y variedad de macromoléculas derivadas de virus, bacterias y de las 100 toneladas de alimentos que ingerimos a lo largo de nuestra vida¹³. Por sus características fisicoquímicas (tabla II), la mayoría de estas macromoléculas se pueden convertir en antígenos alimentarios si alcanzan intactas el sistema inmunológico. Sin embargo, sólo una mínima proporción de estas proteínas alimentarias, apenas un 2% de la dosis ingerida, atraviesa en estado nativo la barrera epitelial y finalmente se convierte en antígenos circulantes^{14,15}. Esto es debido a la existencia de una barrera protectora que contribuye a re-

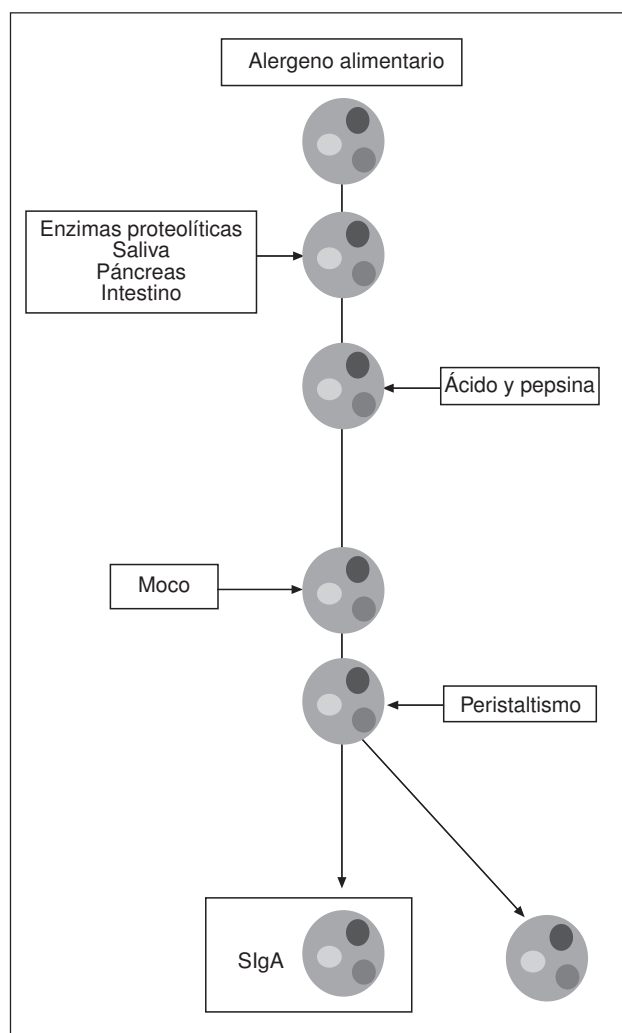


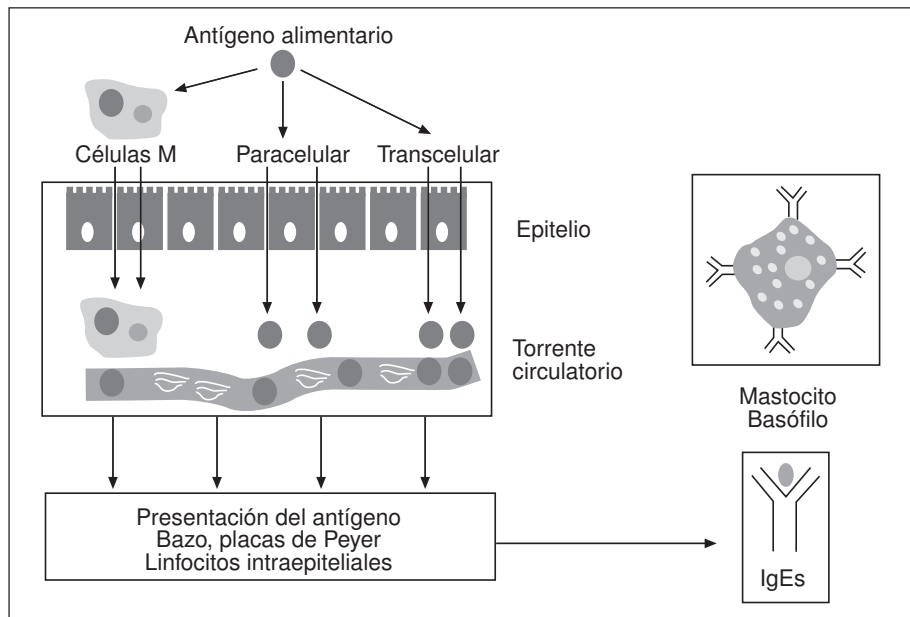
Fig. 1. Mecanismos que integran la barrera gastrointestinal para limitar la absorción de antígenos alimentarios. SIgA: inmunoglobulina A de tipo secretor.

ducir la carga de antígenos procesables. Esta barrera está formada por factores inespecíficos y por otros específicos, es decir, sometidos a control inmunológico (fig. 1)^{16,23}. Así, además de las enzimas digestivas, que son extraordinariamente eficaces en el proceso de degradación de las proteínas alimentarias a di y tripéptidos sin capacidad inmunógena, el intestino del adulto recibe cada día más IgA secretora (40 mg/kg) que la producción corporal total de IgG (30 mg/kg)^{16,17}.

Además, para proteger la superficie intestinal del continuo bombardeo antigénico, el sistema inmune entérico y, en concreto, la lámina propia del intestino dispone del 80% de las células productoras de inmunoglobulinas, de tantos linfocitos como el bazo y de un complemento único de mastocitos^{24,25}.

La integridad de estos factores es necesaria para evitar el paso excesivo de antígenos al torrente circulatorio. En pacientes con predisposición genética, en situaciones patológicas (p. ej., inflamación de la mucosa gastrointestinal), en pacientes con déficit de IgA y cuando los mecanismos

Fig. 2. Representación esquemática del proceso de sensibilización de los mastocitos intestinales. Una vez rebasada la barrera protectora del tracto gastrointestinal, el antígeno alimentario accede al sistema inmunológico intestinal y sistémico, produciéndose la generación de inmunoglobulinas específicas contra el antígeno implicado. Estas inmunoglobulinas, unidas a los receptores de superficie del mastocito, actúan como mecanismos de alerta inmunológica. Si se produce un segundo contacto con el mismo epítipo, se puede desencadenar una reacción inmunológica en menos de 30 min. Ig: inmunoglobulina.



defensivos son inmaduros, la barrera protectora puede ser sobrepasada. De esta manera, el exceso antigénico puede alcanzar el sistema inmune, tras rebasar el epitelio a través de las uniones intercelulares estrechas (*ruta paracelular*), atravesando las células epiteliales mediante endocitosis (*ruta transcelular*) o siendo transportados por las *células M* situadas sobre las placas de Peyer¹⁸⁻²³. Estudios muy recientes sugieren que el transporte transepitelial de antígenos alimentarios en animales sensibilizados es un proceso muy complejo que al menos se compone de 2 fases bien diferenciadas^{26,27}. Una primera fase, detectable 2 min después de la exposición antigénica, en la que se produce la endocitosis del antígeno en la célula epitelial intestinal y su posterior transporte a la lámina propia subyacente y que es independiente de los mastocitos intestinales y, una segunda fase, dependiente de la activación de los mastocitos, en la que el paso transepitelial y paracelular de antígenos se multiplica y que es aparente 30 min después de la exposición antigénica²⁷.

Una vez rebasado el epitelio, se produce la presentación del antígeno, la secreción de inmunoglobulinas específicas y la sensibilización de los mastocitos y basófilos frente a esas proteínas por la unión de la IgE específica con el receptor de alta afinidad (FcεRI) situado en la superficie de estas células²⁸. Un segundo contacto con el mismo alérgeno puede desencadenar una reacción inmunológica local o sistémica, dirigida a la eliminación del factor agresor (fig. 2). Pero el papel de la IgE específica parece mucho más complejo, ya que a través de la activación del receptor de baja afinidad (FcεRII/CD23) puede inducir reacciones de citotoxicidad, facilitar la captura del antígeno, aumentar la eficacia de la presentación del mismo y modificar el patrón de secreción de citocinas²⁹.

Sin embargo, a pesar del paso de antígenos alimentarios al torrente circulatorio, sólo una mínima cantidad de los mismos es capaz de desencadenar reacciones de hipersensibi-

lidad. Esto es debido a la existencia de un estado inmunológico de hiporrespuesta frente a la mayoría de sustancias extrañas conocido como tolerancia³⁰. El desarrollo de tolerancia inmunológica es un fenómeno complejo y multifactorial que depende de una predisposición genética moldeada por la intervención de numerosos factores ambientales, no bien conocidos. Aunque estudios realizados en ratones sugieren que la tolerancia es un fenómeno connatal en el que están involucradas las células presentadoras de antígeno del sistema reticuloendotelial y los linfocitos T supresores (CD8+)³¹, la causa última de este proceso de selección se desconoce.

Los mastocitos, residentes habituales del tracto gastrointestinal normal, desarrollan un papel clave en las reacciones alérgicas³². Tanto en humanos como en roedores, la población mastocitaria es heterogénea en sus propiedades tiorquímicas, en el contenido de mediadores y en la sensibilidad a agentes farmacológicos³³⁻³⁵. Así, de acuerdo al contenido citoplasmático de proteasas neutras, se pueden distinguir dos subpoblaciones mastocitarias^{36,37}. Una, localizada en la mucosa del tracto respiratorio y gastrointestinal, contiene sólo triptasa mientras que la otra, presente en la submucosa de la piel e intestino delgado, contiene triptasa, quimasa, catepsina G y carboxipeptidasa^{32,36-38}.

La mayoría de las alergias alimentarias son reacciones de hipersensibilidad inmediata, mediadas por el entrecruzamiento de la IgE específica en las células sensibilizadas con epítopes comunes del alérgeno alimentario^{9,10,19}. Este entrecruzamiento activa el mastocito y basófilo, desencadenando una cascada bioquímica que conduce a la liberación de su contenido granular (fig. 3).

Numerosos estudios experimentales en diferentes especies animales han establecido claramente que los mediadores mastocitarios son capaces de inducir cambios marcados en la ultraestructura y en la función epitelial y motora del

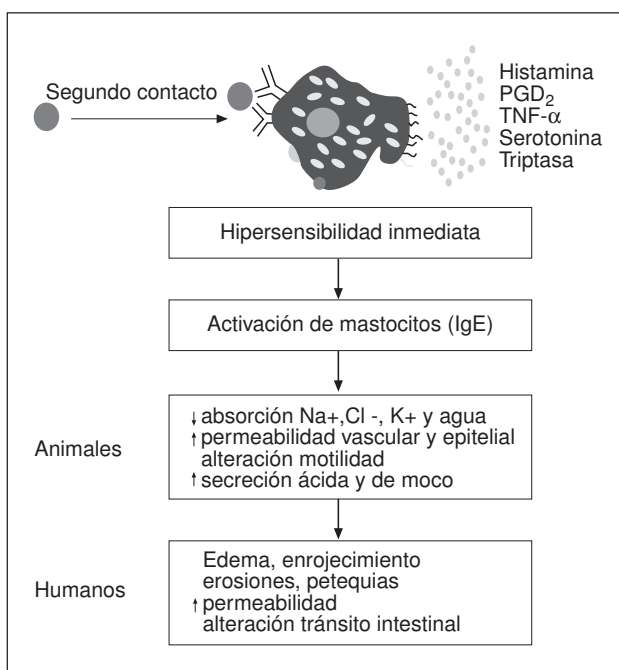


Fig. 3. No todos los mediadores reseñados se encuentran en todos los tipos de mastocitos. TNF: factor de necrosis tumoral.

tracto gastrointestinal^{19,39,40}. En particular, en modelos animales de hipersensibilidad inmediata, la exposición antigénica induce una reducción de la absorción intestinal de agua y electrolitos⁴¹⁻⁴³, un incremento de la permeabilidad epitelial y vascular intestinal^{19,44-46} y una alteración generalizada del patrón motor gastrointestinal^{19,47,48}. Estos efectos son mediados en parte por la acción directa de los mediadores mastocitarios sobre las células musculares y epiteliales y en parte por activación indirecta del sistema nervioso entérico o de otras células inmunes intermedias^{19,39,49}.

Estudios correlativos en humanos indican que la exposición a antígenos alimentarios en sujetos sensibilizados produce cambios macroscópicos y funcionales de la mucosa gastroduodenal y colónica incluyendo edema, enrojecimiento, erosiones, hemorragias, engrosamiento de pliegues, aumento de la motilidad y de la permeabilidad a macromoléculas^{19,50,51}. Estudios bioquímicos y morfológicos en pacientes alérgicos han demostrado que la exposición directa de la mucosa gastrointestinal a alérgenos alimentarios produce una reducción en el número de mastocitos y de histamina asociados a los cambios macroscópicos⁵²⁻⁵⁸. Estudios realizados en nuestro laboratorio demuestran que la perfusión intestinal con antígenos alimentarios, en pacientes alérgicos, produce un aumento marcado y sostenido de la secreción de agua en el yeyuno, asociado a un incremento paralelo de la liberación de mediadores mastocitarios en la luz intestinal⁵⁹. En su conjunto, estos estudios apoyan la idea de que los mastocitos, a través de la liberación de sus mediadores, desempeñan un papel clave en los cambios morfofuncionales asociados a las reacciones de hipersensibilidad inmediata frente a los

TABLA III. Manifestaciones clínicas de la alergia alimentaria

Digestivas (28-84%): dolor abdominal, hinchazón, diarrea, náuseas, vómitos
Respiratorias (17-95%): congestión y prurito nasal, rinorrea, estornudos, tos, disfonía, sibilancias, edema de glotis
Oculares (20-60%): prurito y eritema ocular, epífora
Cutaneomucosas (10-90%): urticaria aguda, angioedema
Cardiovasculares (< 10%): hipotensión, braditaquicardia

alimentos en el tracto gastrointestinal y tal vez podrían explicar algunas de las manifestaciones clínicas de los pacientes con alergia alimentaria.

Sin embargo, algunos síndromes relacionados con la ingesta de alimentos no se pueden explicar por reacciones inmediatas por IgE. Así, las reacciones alérgicas se caracterizan por una respuesta bifásica. Después de la fase inicial, mediada por mastocitos y basófilos, a veces se desarrolla una fase tardía, entre 6-12 h después, caracterizada por infiltración por linfocitos T, granulocitos y células mononucleares y que también es mediada por IgE^{60,61}. En contraste con la fase tardía en la piel o vías respiratorias, estudios recientes sugieren que en el estómago del ratón la infiltración celular es detectable 2 h después de la activación mastocitaria⁶². Además, evidencias recientes sugieren la participación de otros mecanismos inmunológicos en las reacciones alérgicas a alimentos. En concreto, se ha descrito la existencia de anticuerpos con propiedades anafilácticas diferentes de las mediadas por IgE. En su mayoría estos anticuerpos pertenecen al tipo IgG y en particular a la subclase IgG4. Estos anticuerpos se encuentran especialmente en pacientes con alergia alimentaria a la leche, donde las manifestaciones gastrointestinales o respiratorias pueden ser bifásicas, unas de inicio inmediato y otras tardío⁶³. También se ha descrito la formación de complejos IgE/IgG y otros mecanismos inmunológicos en respuesta a la provocación antigénica con alimentos^{53,64}, pero en la actualidad su papel fisiopatológico todavía no está bien definido.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA ALERGIA ALIMENTARIA

La lista de alimentos que se han relacionado con reacciones adversas alimentarias es interminable. Sin embargo, la existencia de una base inmunológica en esas reacciones sólo se ha comprobado para un grupo reducido de alimentos: el huevo, la leche, los frutos secos, los pescados y el marisco, los cítricos y los cereales⁶⁵.

Las manifestaciones clínicas de la alergia alimentaria son inespecíficas y a menudo de aparición inmediata (tabla III). Estas manifestaciones pueden afectar a la mayoría de órganos y sistemas de la economía^{19,66,67} y pueden presentarse de manera aguda o de manera sindrómica, dando lugar a cuadros clínicos crónicos o subagudos (tabla IV).

Los cuadros agudos generalmente son autolimitados. Así, el síndrome de la alergia oral, asociado a la ingesta de frutas frescas, vegetales y frutos secos se caracteriza por la

TABLA IV. Cuadros clínicos relacionados con la alergia alimentaria

Cuadros agudos
Síndrome de alergia oral, síndrome látex-fruta
Urticaria aguda-angioedema
Anafilaxia
Cuadros subagudos-crónicos
Digestivos
Síndromes de malabsorción: específicos (leche de vaca, soja), enfermedad celiaca, gastroenteritis eosinofílica
Enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad del intestino irritable, enterocolitis y colitis del lactante, cólico del lactante, pancreatitis aguda
Cutáneos
Dermatitis atópica, dermatitis herpetiforme
Pulmonares
Síndrome de Heiner (hemosiderosis pulmonar del lactante)
Otros*
Migraña, epilepsia, artritis, síndrome nefrótico, vasculitis alérgica, otitis media serosa, cistitis, síndrome de fatiga crónica, enuresis, síndrome hipericinético

*Estos cuadros han sido relacionados con la alergia alimentaria pero las evidencias científicas en este sentido son escasas.

aparición de manifestaciones limitadas a la boca y orofaringe en forma de prurito e irritación oral, edema de lengua, labios, paladar y garganta^{68,69}. Este síndrome afecta a niños con rinitis polínica, síntomas respiratorios severos y concentraciones elevadas de IgE total y específica frente al abedul y la ambrosía⁶⁹. Otro cuadro agudo de reciente descripción, el síndrome látex-fruta, tiene manifestaciones clínicas similares⁷⁰. En ambos casos existe una reactividad cruzada entre los alimentos implicados y alérgenos polínicos o del látex, respectivamente. Sin embargo, a pesar de la naturaleza autolimitada de estos procesos agudos, conviene recordar que, en pacientes sensibilizados, la ingesta inadvertida de antígenos alimentarios o la realización de ejercicio físico tras la ingesta de ciertos alimentos como el apio, el trigo o el camarón puede desencadenar reacciones anafilácticas, potencialmente fatales^{71,72}.

La absorción continuada y excesiva de antígenos alimentarios puede provocar cambios inflamatorios crónicos de la mucosa gastrointestinal y en algunos casos la aparición de síndromes de malabsorción. En la población infantil se han descrito síndromes de malabsorción en asociación con las proteínas de la leche de vaca, de la soja, del trigo, del arroz, del huevo y del pescado¹⁰. En estos casos, al igual que en la enfermedad celiaca, la etiopatogenia es compleja, aunque datos recientes sugieren un papel preponderante de los mecanismos celulares sobre los humorales⁷³. La gastroenteritis eosinofílica con afectación predominante de la mucosa cursa como un síndrome de malabsorción. En esta entidad, la mitad de los pacientes tienen antecedentes atópicos y de alergia alimentaria^{74,75}. Se ha sugerido que en la etiopatogenia de esta enfermedad desempeña un papel clave la activación IgE-dependiente de los eosinófilos por la exposición crónica a antígenos alimentarios⁷⁵. Los eosinófilos pueden dañar el tracto gastrointestinal directamente mediante la liberación de mediadores tóxicos⁷⁶ o indirectamente, potenciando la síntesis de leucotrienos⁷⁷ o activando los mastocitos intes-

tinales⁷⁸, lo que, unido a un aumento basal de la permeabilidad intestinal, puede explicar alguno de los cambios clinicopatológicos asociados a esta entidad⁷⁴.

La patogenia de la enfermedad del intestino irritable y de la enfermedad inflamatoria intestinal es muy compleja y desconocida. Algunos datos apuntan la posibilidad de que las manifestaciones clínicas de algunos de estos pacientes pudieran relacionarse con la existencia de fenómenos de alergia alimentaria. Así, en los últimos años se ha descrito la existencia de hiperplasia e hipersensibilidad mastocitaria en la mucosa intestinal de estos enfermos⁷⁹⁻⁸¹, un incremento marcado de toxinas del eosinófilo en heces⁸², una mayor prevalencia de atopía^{83,84} y una respuesta clínica positiva a las dietas de exclusión alimentaria⁸⁵⁻⁸⁷ y a los fármacos estabilizadores del mastocito^{85,88,89}. Todos estos hallazgos apoyan la participación de reacciones de alergia alimentaria en la patogenia de un subgrupo de pacientes de ambas entidades, aunque se desconocen los mecanismos últimos implicados.

En el lactante algunos cuadros específicos de enterocolitis y colitis parecen desencadenarse con la ingesta de leche de vaca o proteínas de la soja. Aunque los factores implicados son múltiples, algunos estudios sugieren la participación de la activación mastocitaria IgE dependiente en su patogenia en un 10-15% de los casos^{10,18,90}.

En raras ocasiones se ha descrito la aparición de pancreatitis en relación con reacciones de hipersensibilidad alimentaria^{91,92}.

Algunos cuadros clínicos extradigestivos parecen claramente relacionados con la ingesta de alimentos. Así, la hemosiderosis pulmonar del lactante (síndrome de Heiner) se caracteriza por la aparición de infiltrados pulmonares, hemosiderosis y anemia por pérdidas digestivas ocultas de sangre y se relaciona con la ingesta de leche, huevos y cerdo⁹³. Aunque se desconoce su patogenia el cuadro mejora con la retirada de los alimentos implicados. La dermatitis atópica es una forma de eccema que predomina en la infancia y que se caracteriza por su distribución, prurito externo, curso crónico recurrente y asociación con asma y rinitis alérgica. Las manifestaciones cutáneas de la dermatitis atópica se pueden reproducir tras la ingestión de alimentos específicos en un 20-50% de los pacientes y la eliminación de esos alimentos de la dieta se relaciona con una mejoría marcada de las manifestaciones cutáneas⁹⁴⁻⁹⁶, lo que sugiere la participación de fenómenos de alergia alimentaria en la patogenia de esta entidad.

La dermatitis herpetiforme es una enteropatía sensible al gluten pero con clínica fundamentalmente cutánea y depósitos de IgA en la unión dermoepidérmica. La eliminación del gluten de la dieta conduce a la mejoría de los síntomas cutáneos y de las lesiones intestinales⁹⁷, lo que indica la participación de reacciones de alergia alimentaria, probablemente tipos II y IV, en la patogenia de la enfermedad. Finalmente, la alergia alimentaria se ha relacionado con otros cuadros clínicos como artritis, síndrome nefrótico, migraña, epilepsia y úlcera péptica. Sin embargo, en la actualidad no se puede establecer una relación causal con alimentos específicos en la mayoría de los casos.

DIAGNÓSTICO

A pesar de los innegables avances realizados en la investigación de los procesos alérgicos en los últimos años, todavía no disponemos de una prueba diagnóstica ideal. Así, en la práctica clínica diaria, el diagnóstico se basa en la combinación de datos clínicos y analíticos. La realización de una rigurosa y completa historia constituye uno de los pilares del diagnóstico diferencial. Aunque a menudo no hay una gran concordancia entre los datos recogidos en la anamnesis y las pruebas de confirmación, se debe tener en cuenta que los pacientes que refieren síntomas gastrointestinales asociados a manifestaciones dermatológicas y respiratorias tienen grandes posibilidades de padecer una alergia alimentaria⁹⁸.

La realización de pruebas cutáneas con extractos alérgicos o con el alimento en su estado natural está ampliamente extendida. Sin embargo, los estudios realizados indican una correlación variable con la provocación antigénica a doble ciego, entre el 30 y el 90%, siendo el valor predictivo positivo escaso y variable con la edad del paciente y el alimento empleado y el valor predictivo negativo superior al 95%^{10,67,98}.

A pesar de que muchos pacientes con alergia alimentaria y base atópica tienen concentraciones basales elevadas de IgE total y específica en suero y a menudo eosinofilia en sangre periférica, su determinación aislada carece de valor y debe interpretarse en el contexto clínico⁹⁹⁻¹⁰¹.

En determinados casos puede ser útil la realización de un diario dietético y, ocasionalmente, es aconsejable la realización de estudios dirigidos a comprobar la respuesta sintomática en períodos de 2 semanas o más de exclusión dietética. Sin embargo, la interpretación de este tipo de estudios a menudo es confusa y puede conducir a la eliminación innecesaria y prolongada de alimentos esenciales, sólo justificable ante una reacción anafiláctica y cuando se desestima la realización de pruebas diagnósticas más concluyentes.

La prueba de confirmación diagnóstica de referencia es la provocación oral a doble ciego controlada con placebo^{8,10,11}. La reproducción del cuadro clínico por la administración ciega del alimento prueba confirma la existencia de una reacción alérgica pero no es útil para establecer el mecanismo patogénico de la misma^{11,102}. Además, su realización es engorrosa y prolongada y la interpretación de los resultados complicada, ya que en muchos casos depende de datos subjetivos¹¹.

La mayor parte de las reacciones alérgicas se desarrolla inicialmente en el lugar de contacto del antígeno con el sistema inmunológico. Por esto, en los últimos años se han diseñado múltiples pruebas destinadas a investigar las reacciones bioquímicas en diferentes fluidos corporales. Muchas de estas pruebas se basan en la determinación de las concentraciones de diferentes mediadores de los mastocitos, eosinófilos y basófilos, en estos fluidos corporales. Cabe citar aquí, entre otras, la determinación de histamina y sus metabolitos en orina y plasma, la prostaglandina D₂ en plasma y secreciones, el factor de necrosis tumoral- α (TNF- α) en plasma y heces, la proteína catiónica (ECP) y peroxidasa (EPX) del eosinófilo, la

TABLA V. Estrategias empleadas en la prevención primaria de la alergia alimentaria

Dietas hipoalérgicas durante el embarazo
Dietas hipoalérgicas durante la lactancia
Dietas hipoalérgicas durante el período perinatal en la madre y el niño
Promoción de la lactancia materna
Dietas basadas en proteínas de la soja
Fórmulas infantiles con proteínas hidrolizadas
Retrasar la introducción de la ingesta de sólidos

mieloperoxidasa (MPO), la elastasa, la lactoferrina y las proteínas de 40 kD del neutrófilo, el factor de crecimiento nervioso (NGF) en plasma, el receptor soluble de IL-2, la lisozima, la β -tromboglobulina, el factor IV plaquetario, la interleucina 5, y las moléculas de adhesión (ELAM-I, VCAM-I)¹⁰⁰. Estas pruebas se emplean en el área de investigación y su utilidad en la rutina diaria está por establecer. Mención aparte merece la determinación de la tripsina, como marcador específico de activación mastocitaria en humanos¹⁰³. Su determinación en el suero, en el líquido conjuntival, cutáneo, pulmonar, nasal e intestinal puede ser de utilidad para el diagnóstico diferencial de las reacciones alérgicas en humanos^{59,104-109}.

TRATAMIENTO

El mejor tratamiento es evitar la ingesta de los alimentos implicados y por ello es prioritario poder establecer un diagnóstico correcto de alergia alimentaria.

El tratamiento detallado de las reacciones agudas, especialmente las anafilácticas, está lejos del alcance de esta revisión. Se basa en el empleo de antihistamínicos, corticoides y especialmente adrenalina para abortar la cascada inmunológica y combatir los efectos sistémicos de dicha reacción.

Aunque algunos estudios farmacológicos empleando estabilizadores del mastocito, como el ketotifeno o el cromoglicato, o inhibidores de la síntesis de prostaglandinas, sugieren una potencial utilidad de estos fármacos en la profilaxis a largo plazo en la prevención de aparición de manifestaciones secundarias a alergia alimentaria, no existen evidencias definitivas que apoyen su utilización sistemática^{110,111}. La utilización de bacterias probióticas, como *Lactobacillus* GG, en conjunción con fórmulas proteicas extensamente hidrolizadas, parece tener efectos beneficiosos aditivos en la modulación de las reacciones de hipersensibilidad alimentaria en pacientes con eccema atópico¹¹².

En los últimos años, se han empleado diferentes estrategias para optimizar la prevención primaria y secundaria de la alergia alimentaria (tabla V)¹¹³. Entre éstas sólo el empleo de dietas hipoalérgicas combinadas en la madre y el bebé durante el período perinatal¹¹⁴ y el uso de proteínas hidrolizadas¹¹⁵ parecen tener algún efecto beneficioso en la prevención de alergias alimentarias en niños de alto riesgo durante el primer año de vida.

El futuro del tratamiento y prevención de las alergias alimentarias parece estar dirigido al desarrollo de terapias monoclonales contra la IgE y su receptor, a la modulación

farmacológica de la actividad de los linfocitos T, mastocitos y eosinófilos, al desarrollo de antagonistas de diferentes citocinas como IL-2, IL-4, IL-5, a la vacunación y quizá a la intervención genética.

BIBLIOGRAFÍA

- Sloan AE, Powers ME. A perspective on popular perceptions of adverse reactions to foods. *J Allergy Clin Immunol* 1986; 78: 127-133.
- Young E, Stoneham MD, Petrukevitch A, Barton J, Rona R. A population study of food intolerance. *Lancet*; 343: 1.127-1.130.
- Burr ML. Food intolerance: a community survey. *Br J Nutr* 1983; 49: 217-219.
- Bischoff SC, Herrmann A, Manns MP. Prevalence of adverse reactions to food in patients with gastrointestinal disease. *Allergy* 1996; 51: 811-818.
- Kemp SF, Lockey RF, Wolf BL, Lieberman P. Anaphylaxis. A review of 266 cases. *Arch Intern Med* 1995; 155: 1.749-1.754.
- Moneret-Vautrin DA, Kanny G. L'anaphylaxie alimentaire. Nouvelle enquête multicentrique française. *Bull Acad Natl Med (Francia)* 1995; 179: 161-184.
- Anderson JA, Sogn DD. Am Acad allergy & Immunol/NIAID. Adverse reactions to foods. Washington, D.C.: NIH Publication N.º 84-2442, 984; 1-6.
- Bruijnzeel-Koomen C, Ortolani C, Aas K et al. Adverse reactions to food. Position paper. *Allergy* 1995; 50: 623-635.
- Metcalfe DD. Diseases of food hypersensitivity. *N Engl J Med* 1989; 321: 255-257.
- Sampson HA. Food allergies. En: Sleisenger MH, Fordtran JS, editores. *Gastrointestinal disease. Pathophysiology, diagnosis, management*. Filadelfia: W.B. Saunders Company, 1993; 1.233-1.240.
- Bock SA, Sampson HA, Atkins FM et al. Double-blind, placebo controlled food challenge (DBPCFC) as an office procedure: a manual. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 82: 986-997.
- Sampson HA. Immunologically mediated food allergy: the importance of food challenge procedures. *Am Allergy* 1988; 60: 262-269.
- Johanson SGO, Danneus A, Lilja G. The relevance of antifood antibodies for the diagnosis of food allergy. *Ann Allergy* 1984; 53: 665-670.
- Husby S. Dietary antigens. Uptake and humoral immunity in man. *APMIS* 1988; Supl. 1: 1-40.
- Webb KE. Amino acid and peptide absorption from the gastrointestinal tract. *Fed Proc* 1986; 45: 2.268-2.271.
- Conley ME, Delacroix DL. Intravascular and mucosal immunoglobulin A: two separate but related systems of immune defense? *Ann Intern Med* 1987; 106: 892-899.
- Taylor SL, Lemanske RF, Bush RK, Busse WW. Food allergens: structure and immunologic properties. *Ann Allergy* 1987; 59: 93-99.
- Sanderson IR, Walker WA. Uptake and transport of macromolecules by the intestine: possible role in clinical disorders (an update). *Gastroenterology* 1993; 104: 622-639.
- Crowe SE, Perdue MH. Gastrointestinal food hypersensitivity: basic mechanisms of pathophysiology. *Gastroenterology* 1992; 103: 1.075-1.095.
- Businco L, Benincori N, Cantani A. Epidemiology, incidence and clinical aspects of food allergy. *Ann Allergy* 1984; 53: 615-621.
- Sanderson IR, Walker WA. Uptake and transport of macromolecules by the intestine. En: Weck AL, Sampson HA, editores. *Intestinal immunology and food allergy*. Nueva York: Nestlé Nutrition Workshop series, Nestec, Vevey/Raven Press, 1995; 34: 19-36.
- Neutra MR, Pringault E, Kraehenbuhl JP. Antigen sampling across epithelial barriers and induction of mucosal immune responses. *Annu Rev Immunol* 1996; 14: 275-300.
- Powell DW. Barrier function of epithelia. *Am J Physiol* 1981; 241: 275-288.
- Shanahan F. The intestinal immune system. En: Physiology of the gastrointestinal tract. En: Johnson RL, editor. Nueva York: Raven Press Ltd., 1994; 643-684.
- Brandtzaeg P, Halstensen TS, Kett K et al. Immunobiology and immunopathology of human gut mucosa: humoral immunity and intraepithelial lymphocytes. *Gastroenterology* 1989; 97: 1.562-1.584.
- Mayer L. Regulation of mucosal immune responses: distinct antigens and antigen presenting cells. *J Clin Immunol* 1997; 17: 349-353.
- Berin MC, Kiliaan AJ, Yang PC, Groot JA, Tamianiau JAJM, Perdue MH. Rapid transepithelial antigen transport in rat jejunum: impact of sensitization and the hypersensitivity reaction. *Gastroenterology* 1997; 113: 856-864.
- Metzger H, Alcaraz G, Hohman R, Kinet JP, Pribluda V, Quarto R. The receptor with high affinity for immunoglobulin E. *Annu Rev Immunol* 1986; 4: 419-470.
- Oshiba A, Hamelmann E, Haczku A, Takeda K, Conrad DH, Kikutani H et al. Modulation of antigen-induced B and T cell responses by antigen-specific antibodies. *J Immunol* 1997; 159: 4.056-4.063.
- Strobel S. Development of oral tolerance. En: Weck AL, Sampson HA, editores. *Intestinal immunology and food allergy*. Nueva York: Nestlé Nutrition Workshop series, Nestec, Vevey/Raven Press, 1995; 34: 155-168.
- Mowat AM. The regulation of immune responses to dietary protein antigens. *Immunol Today* 1987; 8: 93-98.
- Blalock JE. The immune system as a sensory organ. *J Immunol* 1984; 132: 1.067-1.070.
- Irani AA, Schwartz LB. Human mast cell heterogeneity. *Allergy Proc* 1994; 6: 303-308.
- Strobel S, Miller HRP, Ferguson A. Human intestinal mucosal mast cells: evaluation of fixation and staining techniques. *J Clin Pathol* 1981; 34: 851-858.
- Enerbäck L. mast cells in rat gastrointestinal mucosa. 2. Dye-binding and metachromatic properties. *Acta Path Microbiol Scand* 1966; 66: 303-312.
- Irani AA, Schecther NM, Craig SS, DeBlois G, Schwartz LB. Two types of human mast cells that have distinct neutral protease compositions. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986; 83: 4.464-4.468.
- Welle M. Development, significance, and heterogeneity of mast cells with particular regard to the mast cell-specific proteases chymase and tryptase. *J Leukocyte Biol* 1997; 61: 233-245.
- Galli SJ. New insights into «the riddle of mast cells»: microenvironmental regulation of mast cell development and phenotypic heterogeneity. *Lab Invest* 1990; 62: 5-33.
- Cooke HJ. Neuroimmune signaling in regulation of intestinal ion transport. *Am J Physiol* 1994; 167: 178.
- Patrick MK, Dunn IJ, Buret A et al. Mast cell protease release and mucosa ultrastructure during intestinal anaphylaxis in the rat. *Gastroenterology* 1988; 94: 1-9.
- Perdue MH, Chung M, Gall G. Effect of intestinal anaphylaxis on gut function in the rat. *Gastroenterology* 1984; 86: 391-397.
- Crowe SE, Sestini P, Perdue MH. Allergic reactions of rat jejunal mucosa. Ion transport responses to luminal antigen and inflammatory mediators. *Gastroenterology* 1990; 89: 74-82.
- Perdue MH, Masson S, Wershil BK, Galli SJ. Role of mast cells in ion transport abnormalities associated with intestinal anaphylaxis. Correction of the diminished secretory response in genetically mast cell-deficient W/W^v mice by bone marrow transplantation. *J Clin Invest* 1991; 87: 687-693.
- Santos J, Saperas E, Mourelle M, Antolín M, Malagelada J-R. Regulation of intestinal mast cells and luminal protein release by cerebral thyrotropin-releasing hormone in rats. *Gastroenterology* 1996; 111: 1.465-1.473.
- Scudamore CL, Thornton EM, McMillan L, Newlands GFJ, Miller HRP. Release of the mucosal mast cell granule chymase, rat mast cell protease-II, during anaphylaxis is associated with the rapid development of paracellular permeability to macromolecules in rat jejunum. *J Exp Med* 1995; 182: 1.871-1.881.
- Kanwar S, Wallace JL, Befus D, Kubes P. Nitric oxide synthesis inhibition increases epithelial permeability via mast cells. *Am J Physiol* 1994; 266: 222-229.
- Scott RB, Diamant SC, Gall DG. The motility effect of intestinal anaphylaxis in the rat. *Am J Physiol* 1988; 255: 505-511.
- Catto-Smith AG, Tan D, Gall DG, Scott RB. Rat gastric motor responses to food-protein induced anaphylaxis. *Gastroenterology* 1994; 106: 1.505-1.513.

49. Bienenstock J. Nerve-mast cell interactions in the gastrointestinal tract. Implications for gastrointestinal allergy. En: de Weck AL, Sampson HA, editores. *Intestinal immunology and food allergy*. Nueva York: Raven Press, 1995; 37-45.
50. Pollard HM, Stuart GJ. Experimental reproduction of gastric allergy in human beings with controlled observations on the mucosa. *J Allergy* 1942; 13: 467-473.
51. Dupont C. Evaluation of intestinal permeability in food hypersensitivity disorders. En: Weck AL, Sampson HA, editores. *Intestinal immunology and food allergy*. Nueva York: Nestlé Nutrition Workshop series, Nestlé, Vevey/Raven Press, 1995; 34: 73-91.
52. Reimann HJ, Ring J, Ultsch B, Wendt P. Intra-gastric provocation under endoscopic control (IPEC) in food allergy: mast cell and histamine changes in gastric mucosa. *Clin allergy* 1985; 15: 195-202.
53. Selbekk BH, As K, Myren J. In vitro sensitization and mast cell degranulation in human jejunal mucosa. *Scand J Gastroenterol* 1978; 13: 87-92.
54. Reimann HJ, Lewin J. Gastric mucosal reactions in patients with food allergy. *Am J Gastroenterol* 1988; 83: 1.212-1.219.
55. Baenkler HW, Lux G. Antigen-induced histamine-release from duodenal biopsy in gastrointestinal food allergy. *Ann Allergy* 1989; 62: 449-452.
56. Selbekk BH. A comparison between in vitro jejunal mast cell degranulation and intra-gastric challenge in patients with suspected food intolerance. *Scand J Gastroenterol* 1985; 20: 299-303.
57. Nolte H, Schiötz PO, Kruse A, Skov PS. Comparison of intestinal mast cell and basophil histamine release in children with food allergic reactions. *Allergy* 1996; 44: 554-565.
58. Bischoff SC, Mayer J, Meier PN, Zeckkapp G, Manns MP. Clinical significance of the colonoscopic allergen provocation test. *Int Arch Allergy Immunol* 1997; 113: 348-351.
59. Santos J, Saperas E, Antolín M, Mourelle M, Nogueiras C, Malagelada JR. Mast cell tryptase release as a marker of intestinal anaphylaxis in humans. *Gastroenterology* 1996; 110: 1.008.
60. Bradley BL, Azzawi M, Jacobson M et al. Eosinophils, T-lymphocytes, mast cells, neutrophils, and macrophages in bronchial biopsy specimens from atopic subjects with asthma: comparison with biopsy specimens from atopic subjects without asthma and normal control subjects and relationship to bronchial hyperresponsiveness. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 88: 661-674.
61. Saperas E. The role of mast cells in gastrointestinal inflammation. *Gastroenterology* 1996; 110: 1.656-1.658.
62. Wershil BK, Furuta GT, Wang ZS, Galli SJ. Mast cell-dependent neutrophil and mononuclear cell recruitment in immunoglobulin E-induced gastric reactions in mice. *Gastroenterology* 1996; 110: 1.482-1.490.
63. Halpern GM, Scott JR. Non-IgE mediated mechanisms in food allergy. *Ann Allergy* 1987; 58: 14-27.
64. Carini C, Brostoff J, Wraith DG. IgE complexes in food allergy. *Ann Allergy* 1987; 59: 110-117.
65. James JM, Burks AW. Foods. *Immunol and Allergy Clin N Am* 1995; 15: 477-488.
66. Atkins FM, Steinberg SS, Metcalfe DD. Evaluation of immediate adverse reactions to foods in adult patients. I. Correlation of demographic, laboratory, and prick skin tests data with response to controlled oral food challenge. *J Allergy Clin Immunol* 1985; 348-355.
67. Sampson HA, Alberg R. Comparison of results of skin test, RAST, and double-blind, placebo-controlled food challenges in children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1984; 74: 26-33.
68. Bernhisel-Broadbent J. Allergenic cross-reactivity of foods and characterization of food allergens and extracts. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1995; 75: 295-303.
69. Amlot PL, Kemeny DM, Zachary C. Oral allergy syndrome (OAS): symptoms of IgE-mediated hypersensitivity to foods. *Clin Allergy* 1987; 17: 33-38.
70. Blanco C, Carillo T, Castillo R, Quirarte R, Cuevas M. Latex allergy: clinical features and cross-reactivity with fruits. *Ann Allergy* 1994; 73: 309-314.
71. Sampson HA, Mendelson L, Rosen JP. Fatal and near fatal anaphylactic reactions to food in children and adolescents. *N Engl J Med* 1992; 327: 380-384.
72. Novey HS. Exercise-induced asthma and anaphylaxis. *West J Med* 1993; 158: 613-618.
73. Ferguson A. Models of immunologically driven small intestinal damage. En: Marsh MN, editor. *Immunopathology of the small intestine*. Nueva York: John Wiley & Co., 1986; 225-252.
74. Talley NJ, Shorter RG, Philips SF, Zinsmeister AR. Eosinophilic gastroenteritis: a clinicopathological study of patients with disease of the mucosa, muscle layer, and subserosal tissues. *Gut* 1990; 31: 54-58.
75. Caldwell JH, Mekhjian HS, Hurtubise PE, Beman FM. Eosinophilic gastroenteritis with obstruction: immunologic studies of seven patients. *Gastroenterology* 1978; 74: 825-829.
76. Talley NJ, Kephart GM, McGovern TW, Carpenter HA, Gleich GJ. Deposition of eosinophil granule major protein in eosinophilic gastroenteritis and celiac disease. *Gastroenterology* 1992; 103: 137-145.
77. Shaw RJ, Walsh GM, Cromwell O, Moqbel R, Spry CJF, Kay AB. Activated human eosinophils generate SRS-A leukotrienes following IgG-dependent stimulation. *Nature* 1985; 316: 150-152.
78. Flier JS, Underhill LH. The immunobiology of eosinophils. *N Engl J Med* 1991; 324: 1.110-1.118.
79. Fox CC, Lazenby AJ, Moore WC, Yardley JH, Bayless TM, Lichtenstein LM. Enhancement of human intestinal mast cell mediator release in active ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1990; 99: 119-124.
80. Weston AP, Biddle WL, Bhatia PS, Miner PB. Terminal ileal mucosal mast cells in irritable bowel syndrome. *Dig Dis Sci* 1993; 38: 1.590-1.595.
81. Fox CC, Lichtenstein LM, Roche JK. Intestinal mast cell responses in idiopathic inflammatory bowel disease. Histamine release from human intestinal mast cells in response to gut epithelial proteins. *Dig Dis Sci* 1993; 38: 1.105-1.112.
82. Bischoff SC, Grabowsky J, Manns MP. Quantification of inflammatory mediators in stool samples of patients with inflammatory bowel disorders and controls. *Dig Dis Sci* 1997; 42: 394-403.
83. Stefanini GF, Bazzocchi G, Prati E, Lanfranchi GA, Gasbarrini G. Efficacy of oral disodium cromoglycate in patients with irritable bowel syndrome and positive skin prick test to foods. *Lancet* 1986; 1: 207-208.
84. Pugh SM, Rhodes J, Mayberry JF, Roberts DL, Heatley RV, Newcombe RG. Atopic disease in ulcerative colitis and Crohn's disease. *Clin Allergy* 1979; 9: 221-223.
85. Jones VA, Shorthouse M, McLaughlan P, Workman E, Hunter JO. Food intolerance: A major factor in the pathogenesis of irritable bowel syndrome. *Lancet* 1982; 2: 1.115-1.117.
86. Nanda R, James R, Smith H, Dudley CRK, Jewell DP. Food intolerance and the irritable bowel syndrome. *Gut* 1989; 30: 1.099-1.104.
87. Jones VA, Workman E, Freeman AH, Dickinson RJ, Wilson AJ, Hunter JO. Crohn's disease: Maintenance of remission by diet. *Lancet* 1985; 2: 177-180.
88. Stefanini GF, Saggiaro A, Alvisi V et al. Oral cromolyn sodium in comparison with elimination diet in the irritable bowel syndrome, diarrhetic type. *Scand J Gastroenterol* 1995; 30: 535-541.
89. Grace RH, Gent AE, Hellier MD. Comparative trial of sodium cromoglycate enemas with prednisolone enemas in the treatment of ulcerative colitis. *Gut* 1987; 28: 88-92.
90. Sampson HA. Infantile colic and food allergy: Fact of fiction? *J Pediatr* 1989; 115: 583-584.
91. Lorenzo AD, Fornieles JR, López TH, Arregui EC. Acute pancreatitis associated with milk allergy. *Int J Pancreatol* 1992; 12: 319-321.
92. Iwata F, Odajima Y. Acute pancreatitis associated with food allergy. *Eur J Pediatr* 1997; 156: 506.
93. Heiner DC, Sears JW. Chronic respiratory disease associated with multiple circulating precipitins to cow's milk. *Am J Dis Child* 1960; 100: 500-502.
94. Sampson HA, Durham NC. Role of immediate food hypersensitivity in the pathogenesis of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1983; 71: 473-480.
95. Isolauri E, Turjanmaa K. Combined skin prick and patch testing enhances identification of food allergy in infant with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 97: 9-15.
96. Sampson HA. Food sensitivity and the pathogenesis of atopic dermatitis. *J R Soc Med* 1997; 90 (Supl 30): 2-8.
97. Hall RP. The pathogenesis of dermatitis herpetiformis: recent advances. *J Am Acad Dermatol* 1987; 16: 1.129-1.144.

98. Atkins FM, Steinberg SS, Metcalfe DD. Evaluation of immediate adverse reactions to food in adult patients. I. Correlation of demographic, laboratory, and prick skin test data with response to controlled oral food challenge. *J Allergy Clin Immunol* 1985; 75: 348-355.
99. Watson WTA. Food allergy in children. *Diagnostic strategies. Clin Rev Allergy Immunol* 1995; 13: 347-359.
100. Salkie ML. Role of clinical laboratory in allergy testing. *Clin Biochem* 1994; 27: 343-355.
101. Plebani M, Borchesan F, Faggian D. Clinical efficiency of in vitro and in vivo tests for allergic diseases. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1995; 74: 23-28.
102. Sampson HA, Buckley RH, Metcalfe DD. Food allergy. *JAMA* 1987; 258: 2.886-2.890.
103. Schwartz LB, Metcalfe DD, Miller JS, Earl H, Sullivan T. Tryptase levels as an indicator of mast cell activation in systemic anaphylaxis and mastocytosis. *N Engl J Med* 1987; 316: 1.622-1.626.
104. Van der Linden PWG, Hack CE, Poortman J, Vivie-Kipp YC, Struyvenberg A, Van der Zwan JK. Insect-sting challenge in 138 patients. Relation between clinical severity of anaphylaxis and mast cell activation. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 90: 110-118.
105. Laroche D, Vergnaud MC, Sillard B, Soufarapis H, Bricard H. Biochemical markers of anaphylactoid reactions to drugs. Comparison of plasma histamine and tryptase. *Anesthesiology* 1991; 75: 945-949.
106. Schwartz LB, Atkins PC, Bradford TR, Fleekop P, Shalit M, Zweiman Z. Release of tryptase together with histamine during the immediate cutaneous response to allergen. *J Allergy Clin Immunol* 1987; 80: 850-858.
107. Wenzel SE, Fowler III AA, Schartz LB. Activation of pulmonary mast cells by bronchoalveolar allergen challenge. In vivo release of histamine and tryptase in atopic subjects with and without asthma. *Am Rev Respir Dis* 1988; 137: 1.002-1.008.
108. Castells MC, Schwartz LB. Tryptase levels in nasal lavage fluid as an indicator of the immediate allergic response. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 82: 348-355.
109. Butrus SI, Ochsner KO, Abelson MB, Schwartz LB. The level of tryptase in human tears. An indicator of activation of conjunctival mast cells. *Ophthalmology* 1990; 97: 1.679-1.683.
110. Sogn DD. Medications and their use in the treatment of adverse reactions to food. *J Allergy Clin Immunol* 1986; 78: 238-243.
111. Boner AL, Richelli C, Antolini I, Vibelli C, Andri L. The efficacy of ketotifen in a controlled double-blind food challenge study in patients with food allergy. *Ann Allergy* 1986; 57: 61-64.
112. Majamaa H, Isolauri E. Probiotics: a novel approach in the management of food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99: 179-185.
113. Zeiger RS. Prevention of food allergy and atopic diseases. *J R Soc Med* 1997; 90 (Supl 30): 21-33.
114. Zeiger RS, Heller S, Mellon MH, Halsey JH, Hamburger RN, Sampson HA. Genetic and environmental factors affecting the development of atopy through age 4 in children of atopic parents: a prospective randomized study of food allergen avoidance. *pediatr Allergy Immunol* 1992; 3: 110-127.
115. Businco L, Dreborg S, Einarsson R et al. Hydrolysed cow's milk formulae: allergenicity and use in treatment and prevention. An ESPACI position paper. *Pediatr Allergy Immunol* 1993; 4: 101-111.