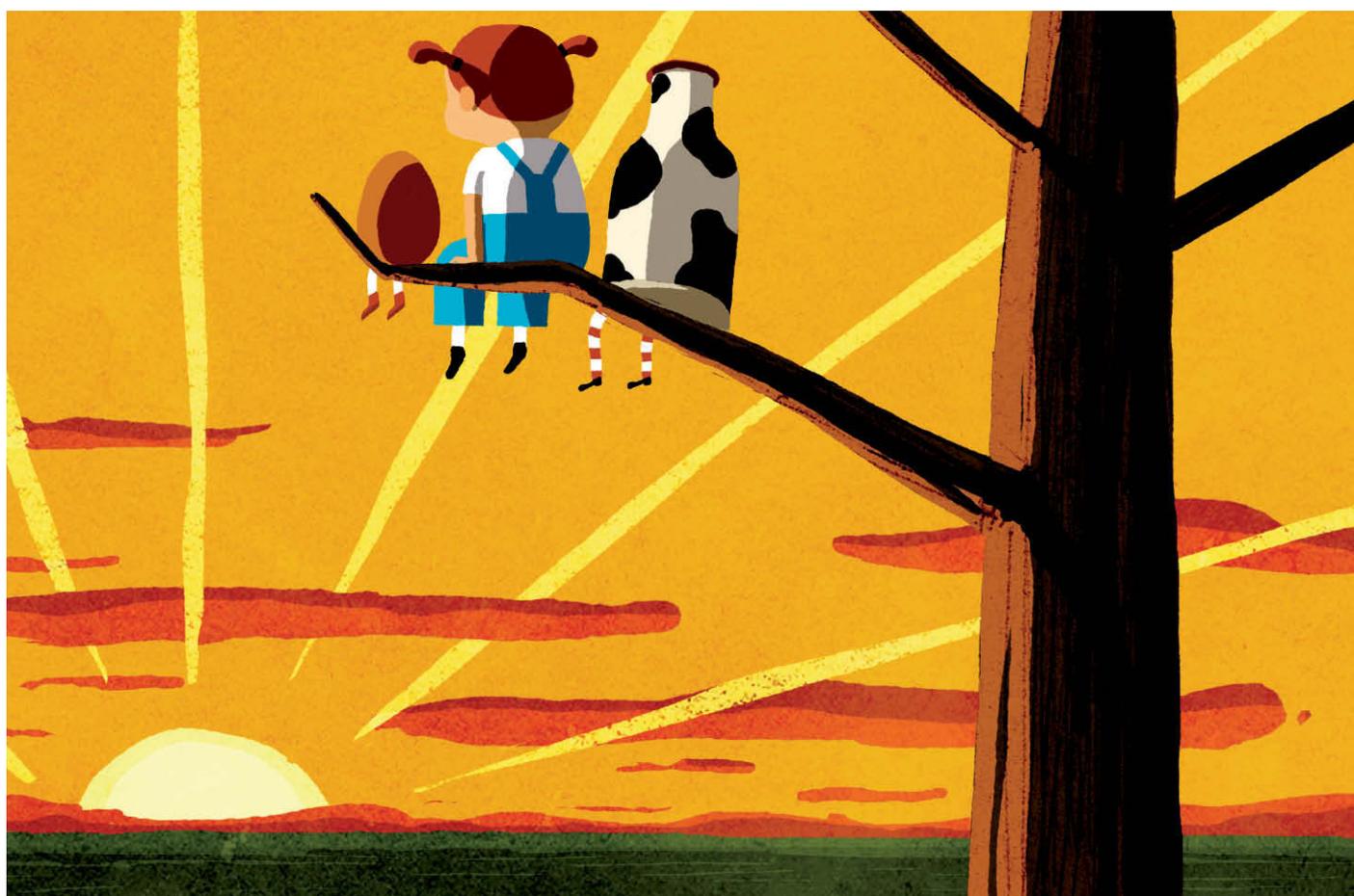


Alergia a alimentos: nuevos modelos terapéuticos

ELENA ALONSO-LEBRERO, LYDIA ZAPATERO-REMÓN Y VICTORIA FUENTES-APARICIO

Sección de Alergia. Hospital Materno-Infantil Gregorio Marañón. Madrid. España.

alonso.hgugm@salud.madrid.org; lzapatero.hgugm@salud.madrid.org; vfuentesaparicio@hotmail.com



Roger Ballbreca

Puntos clave

- La historia natural de la alergia a alimentos en niños apunta hacia la aparición espontánea de tolerancia a medio-largo plazo. Si la tolerancia no se alcanza en el tiempo habitual, se considera alergia persistente y, en el caso de alimentos que tienen buen pronóstico evolutivo, se acompaña de clínica grave que puede suscitarse incluso por cantidades mínimas del alimento.
- El tratamiento en la alergia alimentaria se basa en: dieta del alimento causante de ella, educación del paciente y su familia y tratamiento de los síntomas ante su ingestión accidental.
- La evitación efectiva es difícil de conseguir con éxito en la vida real y las consecuencias de la ingestión accidental incluyen reacciones graves e incluso mortales.
- La inducción oral de tolerancia específica consiste en la administración del alérgeno alimentario, comenzando por cantidades mínimas y, progresivamente, crecientes, hasta alcanzar la ración normal o una dosis que permita evitar los síntomas por ingestión inadvertida.
- Este procedimiento debe realizarse por personal entrenado y con los medios que permitan controlar las reacciones graves que surgen durante el proceso.
- Desde hace unos años, se han comunicado series de inducción de tolerancia oral en alergia a la leche. Para huevo de gallina, la experiencia es más pequeña y para otros alimentos sólo se han comunicado series muy cortas o estudios experimentales.

La Academia Europea de Alergia define la alergia a alimentos¹ como una reacción adversa, no tóxica, de mecanismo patogénico inmunológico demostrado. En esta revisión, se aborda el tratamiento de la alergia a alimentos en individuos que presentan anticuerpos inmunoglobulina (Ig) E específicos confirmados por pruebas in vivo o in vitro, para alimentos que se relacionan de forma significativa con síntomas clínicos y/o con las pruebas de provocación o de exposición.

La alergia a alimentos afecta a un número importante de niños y adultos (un 2-10% de la población)², que presentan toda la gama de síntomas que caracterizan la clínica alérgica³. Se conoce mal la prevalencia real de alergia alimentaria, con diferencias del 0,364 al 1,9%⁵ para alergia a leche de vaca en el primer año de vida entre estudios publicados en España. Hay evidencias de que la prevalencia de alergia a alimentos y de sus manifestaciones más graves está aumentando en los últimos 10 años^{6,7}. Los alimentos dependen de los hábitos alimentarios de la comunidad estudiada. En niños, en nuestro medio, son por orden de frecuencia: huevo, leche de vaca, pescado, leguminosas y frutas-frutos secos⁸. En los últimos años, diversos grupos están trabajando en la inducción artificial de tolerancia a alimentos por vía oral (Specific Oral Tolerance Induction [SOTI]).

Historia natural y pronóstico en alergia alimentaria

La historia natural de la enfermedad en la infancia es favorable. La evolución apunta hacia la aparición espontánea de tolerancia a medio-largo plazo, con desaparición de la clínica⁹ para los alimentos más prevalentes en la primera infancia. En la evolución natural de la alergia alimentaria, al período de sensibilización clínica le sigue otro de sensibilización asintomática, hasta alcanzar la tolerancia total que suele acompañarse de la desaparición de los anticuerpos IgE específicos.

Esta buena evolución no ocurre en todos los pacientes, ni es igual en el tiempo para todos los alimentos¹⁰. A los 4-5 años alcanzan la tolerancia hasta el 83% de alérgicos a la leche de vaca^{11,12} y el 57% de los alérgicos al huevo¹³, pero la alergia a pescado, leguminosas y frutos secos tiende a persistir durante muchos años¹⁴.

Si la tolerancia no se alcanza en el tiempo habitual, se considera alergia persistente y se acompaña de clínica grave, que puede suscitarse incluso por cantidades mínimas del alimento.

Tratamiento: alternativas terapéuticas

Una vez diagnosticado el paciente, el tratamiento recomendado en la alergia alimentaria se basa en:

1. La eliminación estricta en la dieta del alimento causante de la alergia y de otros alimentos con reacción cruzada.
2. Educación del paciente y su familia, acerca de la dieta de eliminación y de los posibles fuentes ocultas para evitar su ingestión accidental.
3. Reconocimiento de reacciones alérgicas a alimentos y de su gravedad.
4. Tratamiento de los síntomas ante su ingestión accidental.

En el caso de la leche de vaca, se emplean fórmulas de sustitución seguras¹⁵ que financia el Sistema Nacional de Salud hasta los 2 años de edad, pero actualmente no hay otros preparados hipoalérgicos alternativos para el resto de alimentos.

El tratamiento de evitación es aparentemente fácil, económico y cómodo de llevar a cabo, pero en la vida real resulta difícil de conseguir con éxito¹⁶⁻¹⁸, con ingestión accidental o inadvertida frecuente que puede provocar reacciones muy graves e incluso mortales^{19,20}.

La tarea de prevenir la ingestión o el contacto con los alimentos obliga a restricciones que se extienden al entorno social del paciente y de su familia. Cuando el o los alérgenos alimentarios son productos habituales en las costumbres gastronómicas de una población y, por lo tanto, presentes en múltiples derivados (como ocurre en nuestro medio con la leche de vaca y el huevo), o se trata de alergias para varios grupos de alimentos, se produce un impacto psicoemocional y económico directo e indirecto, así como en la calidad de vida de pacientes y familiares comparables a los experimentados en otras enfermedades crónicas consideradas invalidantes^{21,22}, que sólo recientemente está comenzando a valorarse de forma sistemática²³⁻²⁵.

Por tanto, resulta imprescindible establecer diagnósticos correctos, exactos y actualizados para evitar restricciones dietéticas innecesarias que afecten la calidad de vida y la nutrición del niño. Si se confirma la existencia de alergia persistente con mala evolución espontánea y se trata de alimentos difíciles de evitar, resulta evidente la necesidad de realizar intervenciones terapéuticas que modifiquen el curso de la enfermedad.

Desde hace unos años, en la bibliografía se han comunicado series de inducción de tolerancia oral en alergia a la leche²⁶⁻³⁴ que incluyen a pacientes con alta sensibilización³⁵. Para el huevo de gallina, la experiencia es más pequeña y en algunos trabajos se excluyen de entrada a los pacientes anafilácticos³⁶. Pocos autores abordan otros alimentos y, entre ellos, se encuentran pescado, frutas y frutos secos³⁷, si bien son series muy cortas o estudios experimentales.

Inducción de tolerancia para alimentos o Specific Oral Tolerance Induction

Este tratamiento consiste en la administración oral del alérgeno alimentario que causa los síntomas, comenzando por cantidades mínimas y, de forma progresiva, crecientes, hasta alcanzar la ración normal para la edad o la máxima dosis umbral tolerada. Se trata de establecer una tolerancia inmunológica, reeducando el complejo mecanismo celular y serológico, para corregir una reacción inadecuada a través de un proceso de aumento progresivo de la cantidad umbral tolerada. Este procedimiento no está exento de riesgos y su uso está limitado a profesionales expertos en el reconocimiento y el tratamiento de reacciones alérgicas graves.

Inicialmente, se empleó la vía subcutánea³⁸, como es habitual en la inmunoterapia con alérgenos inhalantes y venenos de himenópteros, pero la mala tolerancia ha postergado su utilización. En la actualidad se utiliza la vía oral, si bien algunos autores inician el tratamiento con la vía sublingual^{31,38}.

Tabla 1. Inducción de tolerancia a proteínas de leche de vaca

	Patriarca et al ³² , 2003	Meglio et al ³³ , 2004	Barbi et al ⁴⁰ , 2008	Nuestra experiencia, 2008
Pacientes que han iniciado el tratamiento	24	21	30	70
Edad	13 < 16 años 11 > 16 años	5-10 años Media 6-11 meses	5-17 años	4-15 años Media 5,5 años
Dosis inicio	1 gota de 10 gotas/100 ml agua	1 gota/25 ml agua 0,00006 g de proteínas	1 gota en 10 ml agua (5 gotas)	1 µl de dilución 1/10 dividido en 4 tomas
Lugar de administración	¿Consulta?	Consulta y domicilio (9 visitas)	Hospitalización 10 días y domicilio	Consulta
Duración	Entre 13 y 52 semanas	(183-234 días) 201 días = 28,7 semanas	Pauta <i>rush</i> 10 días. Domicilio 1 año. Aumento 1 ml cada 2 días	6-32 semanas. Mediana 13 semanas
Reacciones	51,1% cifra global (no sólo leche)	61,9%	Leves: 100% Moderadas-graves: 60%	77,1%
Premedicación	Cromoglicato sódico oral	Cetiricina	Oxatamida	Sólo en alta sensibilización
Cantidad alcanzada	120 ml de leche	200 ml de leche	150 ml + derivados (queso, yogur)	200 ml de leche
Retirados	5 pacientes	3 pacientes	3 pacientes (10%)	8 pacientes
Tolerancia parcial		3 pacientes	16 (54%)	1 paciente
Tolerancia total	19 pacientes	15 pacientes	11 (36%)	62 pacientes (88,5%)
Seguimiento 12 meses	Buena a 18 meses	Buena a 4-5 años		Buena 42 pacientes

Eficacia de inducción oral específica con alimentos

La experiencia más amplia es en relación con alergia a leche de vaca. Se ha demostrado la eficacia de este tratamiento con porcentajes que oscilan entre el 71 y el 88% respecto a alcanzar tolerancia total (tabla 1). Estas cifras se amplían si se considera tolerancia parcial a cantidades que permitan una dieta no restrictiva respecto a alimentos que contienen leche sin presentar clínica. Incluso para pacientes con alta sensibilización, los resultados son muy alentadores, alcanzándose cifras del 36% del total de pacientes sin restricción ninguna, y del 54% más alcanzando cantidades limitadas que permiten una dieta amplia sin reacciones adversas. Con huevo, los porcentajes de éxito son menores^{34,37} (tabla 2).

La mayoría de los autores emplean pautas lentas con incrementos en consulta o incluso muy lentamente en domicilio, con la combinación con alguna visita control para cambios de dilución o incrementos más significativos. En pacientes anafilácticos, la tendencia es realizar las primeras cantidades, que resultan las más problemáticas en consulta o incluso en régimen de ingreso^{28,29,33,35}.

En la práctica, todos los autores, a partir de un esquema prefijado, ajustan los incrementos como "un traje a medida", según la evolución del paciente, de la misma manera que en la inmunoterapia con alérgenos inhalantes. En todo caso, se dispone de un protocolo de cantidades y secuencias de incremento diferente según cada grupo con formato adaptado a las circunstancias del centro, de los pacientes y de los medios

disponibles que permita estandarizar y homogeneizar tiempos y cantidades, pero ajustable en cada caso (fig. 1).

Utilización de medicación previa

Resulta indispensable estabilizar a los pacientes asmáticos con la medicación que requieran, según su gravedad. Para disminuir los síntomas al inicio del tratamiento de desensibilización, algunos autores utilizan de forma sistemática tratamiento con antihistamínicos. Los autores italianos utilizan también cromoglicato oral. La premedicación mejora la aceptación del paciente al disminuir las molestias, pero hace perder información de interés de cara al tratamiento posterior de las cantidades, aunque puede permitir avances más rápidos. En cualquier caso, los pacientes con comorbilidad con rinitis o dermatitis atópica deben mantener el tratamiento que necesiten para un control adecuado que evite interferencias en la valoración de síntomas.

La aparición de síntomas de gravedad variable durante el procedimiento es habitual, así como la necesidad de repetir dosis (tablas 3 y 4). Estas reacciones adversas son más frecuentes con la introducción de cantidades pequeñas, durante el desarrollo inicial del protocolo. En nuestra experiencia, a partir de 60 ml, la aceptación clínica mejora y permite incrementos mayores. La necesidad de repetir alguna dosis, junto con la aparición de enfermedades intercurrentes y la modificación del ritmo de aumentos, con cantidades intermedias menores de lo pautado por síntomas, prolonga el tiempo prefijado.

Tabla 2. Inducción de tolerancia a huevo de gallina

	Patriarca et al ³² , 2003	Buchanan et al ³⁶ , 2007	Nuestra experiencia 2008
Pacientes que han iniciado el tratamiento	15 (en total), 9 niños	7	5
Edad	3-16 años (3-55 años en total)	14 meses-7 años	6-8
Dosis inicio	10 gotas en 100 ml agua	10 mg/ml clara liofilizado (0,1 mg)	Dilución 30 mg liofilizado en 30 ml (1 mg)
Lugar de administración	¿Consulta?	Consulta/domicilio	Consulta
Duración	139 días	24 meses	12 semanas
Reacciones	51,1% cifra global (no sólo huevo)	7 fase cluster, 1 fase de incremento	2
Premedicación	Cromoglicato sódico oral	?	Antihistamínicos en primeras dosis
Cantidad alcanzada	50 ml	300 mg. Provocación con 10 g a los 24 meses	10 g liofilizado (1 huevo)
Retirados	1 niño (2 pacientes en global)	?	1
Tolerancia parcial		?	
Tolerancia total	8 niños (11 en total)	4 en provocación a 2 años	3
Seguimiento a 12 meses	Buena a 18 meses (no específica alimento)	?	1 caso

En todas las series revisadas, algunos pacientes se retiran del tratamiento por deseo de sus familiares, tras presentar cuadros graves repetidos. No debe descartarse la posibilidad de reiniciar el protocolo con otro tipo de pauta.

¿Se trata de una inducción de tolerancia o una desensibilización? ¿Es transitoria o permanente?

La diferencia de matiz estriba en que, en un sentido estricto, en la desensibilización a alimentos, al igual que ocurre con la desensibilización a medicamentos, la tolerancia podría perderse al interrumpir la ingestión y no se reflejarían cambios inmunológicos ni clínicos permanentes. En el caso de la inducción de tolerancia específica a alimentos, los cambios inmunológicos ocurren a medio-largo plazo (12, 18 meses) con descenso de la IgE específica medida por pruebas cutáneas e IgE sérica, que se mantienen durante años.

En la bibliografía se cita algún caso de pérdida de tolerancia tras suspensión del alimento ya tolerado a través de SOTI durante unos meses. Este fenómeno puede ocurrir tanto en tolerancia natural, como inducida³⁹, y se han comunicado casos de pérdida de la tolerancia para leche y huevo, en pacientes en que, consumiendo estos productos sin clínica aparente, se indicó dieta prolongada por dermatitis⁴⁰. En nuestra serie, uno de nuestros pacientes interrumpió totalmente durante un ingreso el protocolo durante 15 días en que ya toleraba 125 ml, y al reanudarlo en consulta presentó síntomas de eritema perioral con la cantidad de 15 ml. Posteriormente se retomó la pauta de inducción de tolerancia y desde hace 24 meses sigue dieta libre con total aceptación.

No se conocen datos sobre cuánto tiempo y con qué frecuencia es preciso continuar tomando el alimento para mantener la tolerancia. En el caso de la leche y el huevo resulta fácil, ya que forma parte de la dieta habitual en nuestras costumbres

y, por tanto, el riesgo de perder la tolerancia es pequeño. En nuestra serie, en 3 pacientes se suspendió durante unos meses, estando ya en fase de mantenimiento desde 12 meses antes: en un caso de forma unilateral por decisión familiar y en los otros 2, por indicación médica con información y consentimiento previo, comprobándose mediante provocación controlada que mantenían tolerancia. Con estos datos, nuestra recomendación es que durante la etapa de inducción, y probablemente durante los primeros 12 meses, la ingestión debe ser diaria y de una ración normal (200 ml para leche y 3 unidades/semana para huevo) para asegurar la tolerancia y, posteriormente, incorporar el alimento a la dieta, sin forzar y sin controlar de forma diaria las cantidades, como en cualquier otro niño.

Incidenias en seguimiento a largo plazo

Algunos pacientes han referido síntomas aislados durante el seguimiento y, una vez alcanzada la tolerancia, relacionados con la ingestión del alimento. Estos incidentes ocurren intercalados por períodos de tolerancia completa. En algunos casos, los síntomas ocurrieron tras tomar queso de oveja y de cabra⁴¹ y otros pacientes han presentado síntomas aislados de intensidad moderada-grave coincidiendo con proceso infeccioso, ejercicio y antiinflamatorios. Actualmente recomendamos disminuir la cantidad, coincidiendo con cuadros infecciosos. En algún caso no ha podido identificarse factor sospechoso. Todos ellos han continuado tolerando el alimento posteriormente.

Los cuadros en relación con leche de cabra y de oveja experimentados por nuestros pacientes, y que en un caso fueron de anafilaxia, han motivado que en el primer año se aconseje la evitación de estos lácteos y derivados y que tras nuevo estudio alergológico se introduzcan de forma controlada en la consulta. En un estudio realizado en estos niños mediante

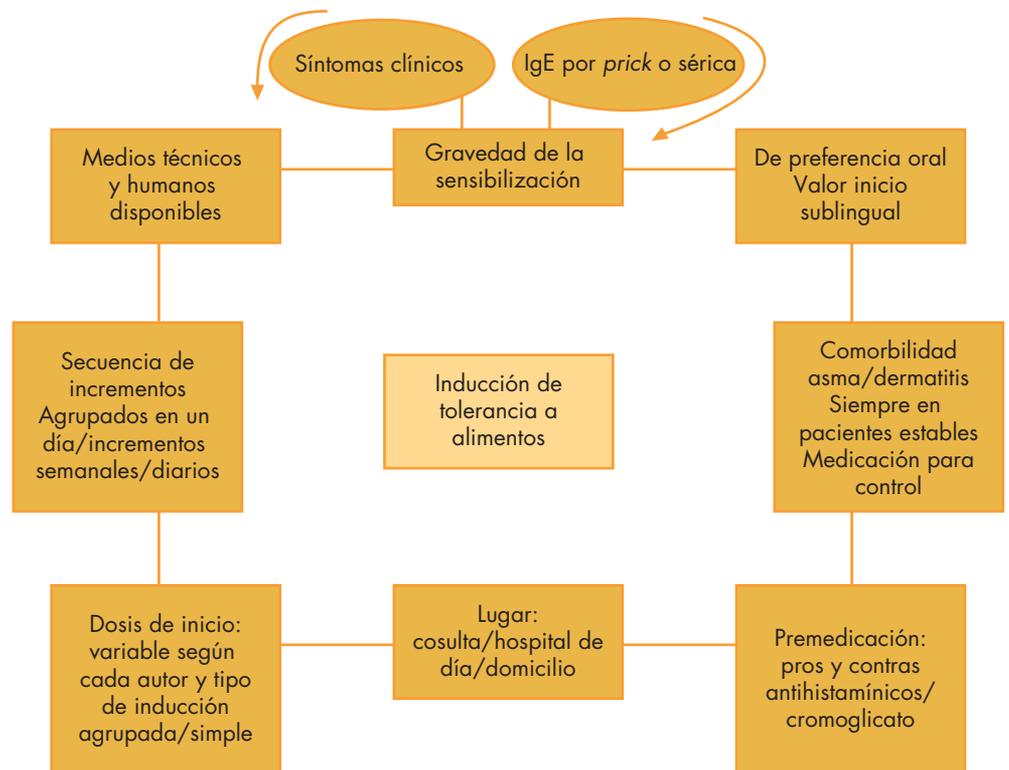


Figura 1. Variables que condicionan la metodología en inducción de tolerancia a alimentos. Como regla general, se diseña una pauta y se adapta a las circunstancias del paciente. Ig: inmunoglobulina.

immunoblot-inhibición, se demostraron diferentes patrones entre las caseínas de las distintas especies⁴¹. Es decir, se había producido una sensibilización cruzada previa, ya que los niños nunca habían probado ese alimento, pero la desensibilización resultó específica sólo para leche de vaca.

Cambios inmunológicos

El grado de sensibilización alérgica, expresado mediante la medida de la IgE específica a través de pruebas cutáneas y métodos in vitro, ha resultado ser un indicador pronóstico pobre, tanto para la aparición de síntomas intercurrentes durante el desarrollo del programa, como en cuanto a la duración de éste. Tanto los valores de las pruebas en prick, como los de IgE sérica para leche y fracciones tienden a bajar muy lentamente, permanecen semejantes o superiores al alcanzar la cantidad de tolerancia y posteriormente disminuyen durante los siguientes 6-18 meses. Las variaciones individuales resultan muy amplias, con solapamiento de los valores. Las pruebas en prick con diluciones de leche desde el 1/1 al 1/1.000 resultan más sensibles al cambio. En cualquier caso, todos estos cambios se observan sólo a posteriori, por lo que nos hacen pensar que la IgE específica y total desempeña un papel secundario respecto a la tolerancia, siendo sólo un epifenómeno de otro tipo de cambios inmunológicos cuyo conocimiento y modulación constituyen el objetivo de investigaciones futuras.

¿Cuándo hay que iniciar una inducción de tolerancia? ¿Es factible y útil para cualquier alimento?

En estos momentos, la mayoría de los trabajos publicados para leche y huevo sólo abordan alergias persistentes. Es decir, se

emplea como procedimiento excepcional cuando la evolución espontánea no ha llegado y se trata de un alimento del que es difícil prescindir o evitar. Otros autores abordan otros alimentos, incluso algunos “prescindibles”, como frutas o determinados frutos secos u hortalizas^{32,37}. La necesidad de mantener una ingesta frecuente de una manera habitual limita el interés que puede tener la inducción de tolerancia en estos casos, más allá de lo que supone como modelo experimental. Una excepción serían los frutos secos, principalmente el cacahuete, en pacientes de sensibilización anafiláctica y que no pueden evitar su contacto o que han presentado de forma repetida cuadros muy graves.

Si bien la inducción artificial de tolerancia se hace imprescindible en alergias persistentes, la edad no es un obstáculo para iniciar el tratamiento. Hipotéticamente sería factible incluso desde el momento del diagnóstico, y algunos grupos españoles están siguiendo esta línea de actuación (Bonet et al, comunicación personal no publicada). Por otra parte, y con un enfoque diferente, actualmente está en marcha un protocolo multicéntrico promovido por la SEICAP (Sociedad Española de Inmunología Clínica y Alergia Pediátrica) aplicado a niños alérgicos a leche de edades comprendidas entre 2 y 3 años, con un grupo control, que pretende demostrar la hipótesis de que es posible adelantar la edad de tolerancia. Los resultados preliminares son muy prometedores. Estas experiencias abren nuevas perspectivas en el tratamiento de la alergia a alimentos y en el conocimiento de los mecanismos que regulan la tolerancia.

En definitiva podemos concluir:

- La alergia a alimentos en niños es una enfermedad frecuente y en aumento.
- La alergia persistente a alimentos, sobre todo a aquellos de consumo habitual, es un problema importante desde el punto de vista clínico y social.

Tabla 3. Datos clínicos iniciales de nuestra experiencia en 70 pacientes. Mayo 2008. Hospital Materno-Infantil Gregorio Marañón Madrid

Edad	Sexo	Síntomas de ingestión o contacto accidental		Síntomas recientes	Alergia a otros alimentos	Asma	Dermatitis atópica	Síntomas iniciales a SOTI
4-15 años, 5,5 m	32,9% en M 67,1% en V	62,9% al menos 1 episodio	2 o más 37,2,7% del total	20%	58,6%	50%	57,1%	Graves 20% Leves 43,9,3% Moderados 36%

SOTI: Specific Oral Tolerance Induction; m: mujeres; v: varones.

Tabla 4. Datos clínicos durante la inducción a la tolerancia, de nuestra experiencia en 70 pacientes. Mayo 2008. Hospital Materno-Infantil Gregorio Marañón Madrid

Síntomas con alguna dosis	Repetición de la dosis	Duración en semanas	Evolución a tolerancia	Incidencias	Retirados
77,1% del total	Graves 26,4% Leves 54,7% Moderados 18,9%	70,9% de los pacientes	Mediana 13 semanas	88,6 de los incluidos 1 tolerancia parcial	7 pacientes 8 pacientes En otros 2 se suspendió de forma transitoria

— Conseguir alcanzar la inducción de tolerancia es un reto y una necesidad.

— Es posible inducir la tolerancia artificial en pacientes con alergia persistente, incluso en pacientes anafilácticos.

— En el momento actual, los procedimientos empleados hacen necesaria su realización en unidades con personal entrenado y medios suficientes que permitan controlar las reacciones graves que surgen durante el proceso.

— Es necesario aumentar nuestros conocimientos sobre marcadores de riesgo de mala o difícil evolución y sobre los cambios inmunológicos que se producen durante y después de la inducción de tolerancia a alimentos.

Agradecimiento

Los autores queremos agradecer a M.I. Martínez Molero, jefe de la Sección del Hospital Materno-Infantil Gregorio Marañón, su estímulo, asesoramiento y colaboración en la puesta en marcha y el desarrollo de este nuevo abordaje terapéutico.

Bibliografía



- Importante ●● Muy importante
- Ensayo clínico controlado
- Epidemiología
- Metaanálisis

1. Johansson SG, Hourihane JO, Bousquet J, Brujnzeel-Koomen C, Dreborg S, Haahtela T, et al. A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy*. 2001;56:813-24.
2. Alergológica 2005. Factores epidemiológicos, clínicos y socioeconómicos de las enfermedades alérgicas en España en 2005. Edit SEAIC Shering-Plough. Madrid: Ed. Luzán; 2008. Cap. 12. p. 372-7.
3. ● Alonso-Lebrero E, Fernández Moya L, Laffond Iges E, Ojeda Fernández P. Manifestaciones clínicas de la alergia a alimentos mediada por IgE. En: Peláez A,

- Dávila JJ, editores. Tratado de alergología. Majadahonda: Ed. Ergón; 2007. Cap 46. p. 831-55.
4. Sanz J, Martorell A, Michavila A, Nieto A, y Grupo de Trabajo para Alergia Alimentaria. Estudio de la incidencia mediada por IgE frente a la proteína de leche de vaca en el primer año de vida. *An Pediatr*. 2001;53:536-9.
5. García Ara MC, Boyano MT, Díaz Pena JM, Martín-Muñoz F, Pascual C, García Sánchez G, et al. Incidencia de alergia a leche de vaca y su repercusión en el consumo de hidrolizados. *An Pediatr*. 2003;58:100-5.
6. Gupta R, Sheikh A, Strachan DP, Anderson HR. Time trends in allergic disorders in the UK. *Thorax*. 2007;62:91-6.
7. Grundy J, Matthews S, Bateman B, Dean T, Arshad SH. Rising prevalence of allergy to peanut in children: Data from 2 sequential cohorts. *J Allergy Clin Immunol*. 2002;110:784-9.
8. Crespo JF, Pascual C, Burks AW, Helm RM, Martín Esteban M. Frequency of food allergy in a pediatric population from Spain. *Pediatr Allergy Immunol*. 1995;6:39-43.
9. Wood R. The Natural History of Food Allergy. *Pediatrics*. 2003;111:1631-7.
10. Martín-Muñoz MF, Díaz Pena JM, García Ara C, Boyano Martínez T, Pascual Marcos C, Blanca Gómez M, et al. Factores predictivos de tolerancia en niños non alergia a alimentos. *Alergol Inmunol Clin*. 2001;16:126-33.
11. Martorell A. Historia natural de la alergia a las proteínas de leche de vaca en la infancia. *Alergol Immunopathol*. 2005;33(Supl 1):8-17.
12. Alonso E, Fernández L, Somoza MI. Alergia a alimentos en niños. *Alergol Inmunol Clin*. 2001;16(Extra 2):96-115.
13. Boyano-Martínez T, García-Ara C, Díaz-Pena JM, Martín-Esteban M. Prediction of tolerance on the basis of quantification of egg white-specific IgE antibodies in children with egg allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2002;110:304-9.
14. ● Alonso Lebrero E. Pronóstico de la alergia a alimentos en la infancia. *Alergol e Inmunol Clin*. 2004;19(Extra 2):87-91.
15. Pedrón Giner C, Alonso Lebrero E. Reacciones adversas a proteínas de leche de vaca. *Inf Ter Sist Nac Salud*. 2002;26:141-51.
16. ●● Steinman HA. "Hidden" allergens in food. *J Allergy Clin Immunol*. 1996;98:241-50.
17. Nowak-Węgrzyn A, Conover-Walker MK, Wood RA. Food-Allergic Reactions in Schools and Preschools. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2001;155:790-5.
18. W Yu J, Kagan R, Verreault N, Nicolas N, Joseph L, St Pierre Y, et al. Accidental Ingestions in Children With Peanut Allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;118:466-72.
19. Sampson HA. Fatal and near fatal food anaphylaxis reactions in children. *N Engl J Med*. 1992;327:380-4.
20. ●● Bock SA, Muñoz-Furlong A, Sampson HA. Fatalities due to anaphylactic reactions to foods. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;107:191-3.
21. ● Sicherer SH, Noone SA, Muñoz-Furlong A. The impact of childhood food allergy on quality of life. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2001;87:461-4.
22. Primeau MN, Kagan R, Joseph L, Lim H, Dufresne C, Duffy C, et al. The psychological burden of peanut allergy as perceived by adults with peanut allergy and the parents of peanut-allergic children. *Clin Exp Allergy*. 2000;30:1135-43.
23. De Blok BMJ, Vlieg-Boerstra BJ, Oude Elberink JNG, Duiverman EJ, DunnGalvin A, Hourihane JOB, et al. Dubois A framework for measuring the social impact of food allergy across Europe: a EuroPrevall state of the art paper. *Allergy*. 2007;62:733-7.
24. Mills ENC, Mackie AR, Burney P, Beyer K, Frewer L, Madsen C, et al. The prevalence, cost and basis of food allergy across Europe. *Allergy*. 2007;62:717-22.
25. Bollinger ME, Dahlquist LM, Mudd K, Sonntag C, Dillinger L, McKenna K. The impact of food allergy on the daily activities of children and their families. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2006;96:415-21.
26. Patriarca G, Romano A, Venuti A, Schavino D, Di Renzo V, Nucera E, et al. Oral specific hyposensitization in the management of patients allergic to food. *Alergol Immunopathol*. 1984;12:275-81.

27. Patriarca G, Schiavino D, Nucera E, Schinco G, Milani A, Gasbarrini GB. Food Allergy in children: Results of a standardized protocol for oral desensitization. *Hepato-gastroenterology*. 1998;45:52-8.
28. Bauer A, Ekanayake S, Wingger-Alberti, Eisner P. Oral rush desensitization to milk. *Allergy*. 1999;54:894-5.
29. Martorell Aragones A, Toledo RF, Cerdá Mir JC, Martorell Calatayud A. Oral rush desensitization to cow milk. Following of desensitized patients during three years. *Allergol Immunopathol*. 2007;35:174-6.
30. Alonso E, Zapatero L, Fuentes V, Barranco R, Davila G, Martinez M. Specific oral tolerance induction in 39 children with IgE mediated persistent cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;121:246.
31. Boissieu D, Dupont D. Sublingual immunotherapy for cow's milk protein allergy: a preliminar report. *Allergy*. 2006;1:1238-9.
32. ●● Patriarca G, Nucera E, Roncallo C, Pollastrini E, Bartolozzi F, De Paquale T, et al. Oral desensitizing treatment in food allergy: clinical and immunological results. *Aliment. Pharmacol Ther*. 2003;17:458-65.
33. ●● Meglio P, Bartone E, Plantamura M, Arabito E, Giampietro PG. A protocol for oral desensitization in children with IgE mediated cow's milk allergy. *Allergy*. 2004;59:980-7.
34. Staden U, Rolinck-Werninghaus C, Brewé F, Wahn U, Niggemann B, Beyer K. Specific oral tolerance induction in food allergy in children: efficacy and clinical patterns of reaction. *Allergy*. 2007;62:1261-9.
35. ●● Longo G, Barbi E, Berti I, Meneghetti R, Pittalis A, Ronfani L, et al. Specific oral tolerance induction in children with very severe cow's milk-induced reactions. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;121:343-7.
36. Buchanan AD, Green TD, Jones SM, Scurlock AM, Christie L, Althage KA, et al. Egg oral immunotherapy in nonanaphylactic children with egg allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;119:199-205.
37. Enrique E, Pineda F, Malek T, Bartra J, Basagaña M, Tella R, et al. Sublingual immunotherapy for hazelnut food allergy: A randomized, double-blind, placebo-controlled study with a standardized hazelnut extract. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;116:1073-9.
38. Nelson HS, Lahr J, Rule R, Bock A, Leung D. Treatment of anaphylactic sensitivity to peanuts by immunotherapy with injections of aqueous peanut extract. *J Allergy Clin Immunol*. 1997;99(6 Pt 1):744-51.
39. Rolinck-Werninghaus C, Staden U, Mehl A, Hamelmann E, Beyer K, Niggemann B. Specific oral tolerance induction with food in children: transient or persistent effect on food allergy? *Allergy*. 2005;60:1320-2.
40. Barbi E, Gerarduzzi T, Longo G, Ventura A. Fatal allergy as a possible consequence of long-term elimination diet. *Allergy*. 2004;59:668-9.
41. ●● Alonso-Lebrero E, Fuentes V, Zapatero L, Pérez-Bustamante S, Pineda F, Martínez-Molero MI. Goat's milk allergies in children following specific oral tolerance induction to cow's milk. *Allergol Immunopathol*. 2008;36:180-1.

Bibliografía recomendada

Longo G, Barbi E, Berti I, Meneghetti R, Pittalis A, Ronfani L, et al. Specific oral tolerance induction in children with very severe cow's milk-induced reactions. *Allergy Clin Immunol*. 2008;121:343-7.

Una de las últimas publicaciones ha sido la de Longo et al. En 30 niños con clínica grave por alergia a proteína de leche de vaca y alta sensibilización (CAP > 85 kU/l para leche de vaca) consiguen tolerancia total en 11; 16 alcanzan tolerancia parcial (5-150 µl), y 3 suspenden el protocolo por persistencia de síntomas graves.

Meglio P, Bartone E, Plantamura M, Arabito E, Giampietro PG. A protocol for oral desensitization in children with IgE mediated cow's milk allergy. *Allergy*. 2004;59:980-7.

Estos autores publican un protocolo de desensibilización que completan con éxito en 15 de 21 niños (71,4%) con alergia a proteína de leche de vaca. Su procedimiento se inicia con una gota de una dilución 1:25

de leche hasta alcanzar 200 µl en el día 180 (6 meses), 3 pacientes abandonaron el tratamiento por síntomas con mínimas cantidades. Se hace especial hincapié en que la tolerancia parcial reduce de manera muy importante el riesgo de reacciones graves después de ingesta accidental.

Patriarca G, Romano A, Venuti A, Schiavino D, Di Renzo V, Nucera E, et al. Oral specific hyposensitization in the management of patients allergic to food. *Allergol Immunopathol*. 1984;12:275-81.

En 1984, Patriarca et al publican su primer trabajo sobre hiposensibilización oral con alimentos. Se trata de 19 pacientes con alergia a leche, huevo, pescado, y 1 a naranja. La pauta se realiza de forma ambulatoria y 14 de los 15 pacientes que completaron el tratamiento (6 de huevo, 5 de leche, 2 de pescado, 1 de naranja) alcanzan la tolerancia. La duración de los protocolos osciló entre 3 y 12 meses.