

y circunstancias de nuestro paciente.

5. Evaluar la efectividad y eficiencia de la ejecución de los pasos 1-4 y la búsqueda de maneras de mejorarlas la próxima vez.

Cada uno de estos pasos es explicado en detalle en el libro, cuya lectura recomendamos.

## REFERENCIAS

1. Pi Suñer A. Nuestra Medicina. Cuaderno Amarillo No. 4. XII Conferencia Sanitaria Panamericana. Caracas: Editorial Grafolit; 1947.
2. Straus SE, Glasziou P, Richardson WS, Haynes RB. Evidence-Based Medicine, How to practice and teach it. 4ª edición. Londres: Churchill Livingstone Elsevier; 2011.

---

## REVISIONES

Gac Méd Caracas 2013;121(2):93-101

# Alimentos, moléculas prohibidas

Dra. Doris Perdomo de Ponce

Individuo de Número

e-mail: dorisdeponce@gmail.com

Desde la antigüedad existen indicios documentados de diversas reacciones inducidas por proteínas de alimentos que, en algunos seres humanos generaban reacciones en diferentes órganos y sistemas, al igual que la intensidad de sus respuestas en tiempo y severidad.

Entre las primeras publicaciones relacionadas a prohibiciones de la ingesta de alimentos, aparece el emperador chino Shen Nung en el año 2735 aC, y Huang Di desde 2698 aC hasta 2598 aC, refiriéndose a la advertencia dirigida a mujeres embarazadas las cuales no debían ingerir camarones, pollo y carne por estar relacionados con la aparición de lesiones dérmicas que pudiesen ser eczema o dermatitis atópica (1).

En los textos de Hipócrates (460 – 377 aC) se mencionan dos de nuestros términos asma y eczema, además de obtener la siguiente oración: *“El queso no hace daño a todos los hombres iguales, y algunos*

*pueden comer hasta saciarse de ello sin el menor daño... Otros salen mal”*. Escribe este autor en su publicación, que se debe al componente del cuerpo, el cual es hostil al queso y la cura obvia y efectiva era *“no comer queso”* (2). Veintitrés siglos después el concepto de Hipócrates de un *“humor hostil”*, se identifica por la caracterización inmunológica del anticuerpo IgE (3).

A través de los relatos históricos, encontramos publicaciones relevantes en relación con las principales proteínas que han servido de alimento al ser humano, con descripciones hasta del rango de *“veneno”* (4), *“heterocrania”* (cefalea migrañosa) (5), *“alimentos de los asmáticos”* haciendo énfasis en el pescado con producción de viscosidad, que se detiene en los pulmones (6), la *“febrilis urticaria”* por molusco y langosta (7), apareciendo luego a través de los médicos europeos el concepto de *“anafilaxia alimentaria”*, implicando al huevo, leche de vaca y trigo como causales de la misma en diferentes grupos

etarios (8). En las clínicas de alergia en Estados Unidos de América durante el año 1912, se inician las evaluaciones de los pacientes con supuestas reacciones a alimentos a través de pruebas cutáneas, con el fin de identificar los posibles causales, estableciéndose la viabilidad de las pruebas de escarificación en la piel (*scratch*), de gran importancia para orientar el tratamiento de estos pacientes (9).

Este breve resumen, nos permite relacionar a los alimentos como desencadenantes de enfermedades alérgicas durante siglos, siendo progresivamente verificadas tales observaciones gracias a los avances en metodologías de las cuales disponemos en la investigación científica actual. Es así, como se han relacionado los reportes de médicos investigadores pertenecientes a diferentes épocas en la antigüedad, con los síntomas inducidos por alimentos ingeridos y las nuevas técnicas inmunológicas, permitiendo su validación e identificando el o los alérgenos presentes en un determinado alimento, tales como: los estudios anatómicos con electrones, microscopia de barrido, estabilidad molecular, análisis antigénico, inmunogenicidad, secuencia de epítopes, composición bioquímica, caracterizaciones inmuoquímicas, reactividad cruzada, nuevas clasificaciones taxonómicas y filogenéticas para las diferentes plantas comestibles a través de estudios genéticos de secuenciación del ARN y ADN (10), la capacidad de traspasar la barrera de defensa innata o adquirida, e inducir una respuesta de rechazo en el organismo sensibilizado.

De igual interés, se han publicado las ventajas de utilizar los avances de la biotecnología aplicada a la bioinformática con el fin de identificar los alérgenos potenciales o las moléculas prohibidas (11). La aplicación, de una clasificación de algoritmos supervisados por investigadores en el área a través de una evaluación estadística, reportó las localizaciones precisas de diferentes alérgenos (12), siendo de gran importancia su identificación en los alimentos, como clave para realizar un tratamiento específico en pacientes con hipersensibilidad alimentaria.

Los alimentos genéticamente modificados (GM) han sido motivo de evaluaciones por la Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (FAO) y la OMS. Con el fin de evaluar la alergenicidad de un grupo de 80 aminoácidos, se determinó que un 35 % expresaba secuencias similares a 6 aminoácidos contiguos capaces de producir una reactividad cruzada, producto de los alimentos GM. (13). Es por ello, que los expertos investigadores

concluyeron en relación con los alimentos derivados de la biotecnología, la imperiosa obligación de ser analizados en relación con su potencial alergénico a través de su homología con fuentes alimentarias, ambientales y pruebas de IgE específica en suero, relacionadas con la fuente del gen modificado. En la actualidad, no se han reportado efectos relacionados con alergia a alimentos GM que se distribuyan en el mercado.

Este artículo considera revisar los criterios más relevantes para el diagnóstico de alergia alimentaria en nuestro medio, en relación con nuevos conocimientos científicos y temas generales relacionados con: prevalencia, alérgeno, reactividad cruzada, inmunopatología e inmunoclínica con el apoyo que disponemos para el diagnóstico y tratamiento adecuado para esta población de riesgo.

## PREVALENCIA

Existen desafíos para determinar la prevalencia de la alergia a alimentos. Las metodologías aplicadas en numerosos trabajos no son confiables, por el diseño de la investigación y las variables que influyen para su interpretación, por lo que se recomienda mantener precaución al referirse a los mismos. La prevalencia varía según la edad, ubicación geográfica y posiblemente la raza o etnia. Estudios epidemiológicos han generado teorías muy novedosas en materia de riesgo, incluyendo los factores modificables, tales como los componentes de la dieta materna e infantil, la obesidad, y el momento de la incorporación de nuevos alimentos. Proyectos recientes y en curso, han sido diseñados con nuevas estrategias y conocimientos sobre estos factores, prevalencia e historia natural de la enfermedad, los cuales pueden informar de forma más eficiente a los clínicos, como mejorar los parámetros de prevención, diagnóstico y tratamiento de esta patología.

En un meta-análisis sobre prevalencia mundial de alergia a alimentos se ha reportado un estimado de 6 % en los niños y 3 % a 4 % en adultos, lo que representa un impacto significativo sobre la calidad de vida y costo de esta enfermedad (14). La inclusión de las reacciones leves inducidas por las frutas y verduras podría resultar en un cálculo de la prevalencia superior al 10 % en algunas regiones del planeta.

Un estudio reciente en EE.UU entre los años 2009 y 2010, en 384 800 niños indicaba que un 8 % presentaba alergia a alimentos, lo que corresponde a un estimado de 5.9 millones de niños, de los

cuales un 38,7 % reportaron haber presentado una historia severa de reacción a alimentos, y un 30,4 % expresaron tener síntomas relacionados a múltiples alimentos (15). En el período 1997 a 2007, autores de otra publicación utilizaron diferentes bases de datos validadas a nivel nacional y encuestas de salud, llegando a la conclusión de que existía un incremento en su prevalencia hasta un 18 % (16). En Venezuela, carecemos de estudios específicos relacionados con la prevalencia sobre reacciones de hipersensibilidad a alimentos, excepto por estudios aislados que han investigado patologías del tracto respiratorio y de piel, donde se ha incorporado la investigación hacia diversas proteínas capaces de producir estas reacciones, por tal razón la información es limitada. En niños menores de 2 años, residenciados en Caracas, la proteína de la clara de huevo prevalece como sensibilizante (17). Un estudio más reciente de 521 casos de diversas patologías alérgicas, a través de un análisis descriptivo de variables dependientes y posibles factores predictivos, se observó que un 35,9 % de los casos que presentaban dermatitis atópica, menores de siete años de edad, los alimentos eran de significancia, siendo las proteínas de la leche de vaca y el huevo, las de mayor prevalencia (18).

Se ha determinado que la percepción del público en relación con alergia inducida por alimentos es de un 25 % aproximado de la población, cuando la alergia confirmada (prueba de provocación oral) en adultos, varía entre 2 % y 3,55 %. En los lactantes y escolares es de 6 % a 8 %. La mayor prevalencia es en la dermatitis atópica.

Las alergias alimentarias pueden dar lugar a reacciones mortales y disminuir la calidad de vida del paciente y su familia. Se han identificado unos 170 alimentos potencialmente alergénicos, siendo una minoría de estos los que causan la mayoría de las reacciones, observándose variaciones según las regiones geográficas. Con esta inquietud, en el contexto de la comunidad mundial, se ha formado un grupo internacional e interdisciplinario para colaborar en la divulgación de documentos producto del consenso en diferentes patologías alérgicas, incluyendo las alérgicas alimentarias, con el fin de obtener una mejor descripción de su historia natural, prevalencia, diagnóstico y tratamiento (19). Este último concepto, en relación al tratamiento coinciden en que el éxito es identificar y evitar estrictamente el alimento desencadenante. Los medicamentos se indican con el fin de controlar los síntomas de la enfermedad, hasta lograr su estabilidad. En

la actualidad, no existe una cura para la alergia alimentaria, se controla con las medidas estrictas de prevención y nuevas vías terapéuticas en fases experimentales muy prometedoras en un futuro cercano.

## ALÉRGICO

Uno de los mayores retos de la alergia molecular es el predecir el potencial alergénico de una proteína en especial de un alimento común para una población. Las reacciones inmunológicas en la alergia alimentaria, están dirigidas solo a sus proteínas. Las proteínas inductoras de alergia son típicamente glicoproteínas pequeñas, con las siguientes características: inducen una respuesta inmune, elevado peso molecular (10-70 KD), resistentes al calor y estables a los ácidos.

Los alimentos que inducen la mayoría de las reacciones alérgicas se relacionan a las de mayor peso molecular, tales como: la leche, el huevo, la soya, el trigo, el maní, mariscos, pescados y nueces. Es importante resaltar que un solo alimento está compuesto de diversas proteínas y que estas pueden tener múltiples áreas capaces de estimular al sistema inmune por linfocitos T y B denominadas epítopes, los cuales se dividen en conformacionales y lineales, estos últimos no dependen del plegado de la proteína (20).

Se distinguen dos aspectos: la *inmunogenicidad* (capacidad de estimular la producción de anticuerpos IgE específicos) y la *reactividad cruzada* (normalmente preexistente) reactividad de la IgE con la proteína diana por similitudes y ciertas diferencias estructurales entre los verdaderos alérgenos y no alérgenos, lo que sumado a los síntomas clínicos, es de mayor interés, permitiendo concluir que los mismos no tienen características estructurales distintas, pero si poseen la capacidad de alcanzar y estimular las células inmunes y mastocitos (21). Dentro de esta restricción, cualquier antígeno puede ser alergénico, sobre todo si es capaz de evitar la activación de mecanismos inmunológicos supresores de la respuesta alérgica a través de los Th2 (CD8) y las Th1 (22).

La solubilidad, estabilidad, tamaño y compacto de la molécula alimentaria, son aspectos importantes en la estructura de una proteína y su relación con la capacidad alergénica. Algunos alimentos (con más frecuencia a partir de frutas y verduras) causan reacciones alérgicas sobre todo cuando se ingieren crudos. Sin embargo, la mayoría de los alérgenos presentes en los alimentos pueden causar reacciones aun después de sufrir el proceso de cocción o ser

sometidos a la digestión en el tracto gastrointestinal, aunado a las alteraciones que afectan el mecanismo de captación y procesamiento molecular por las células presentadoras de antígenos hacia la submucosa intestinal. Este conjunto de factores refleja la capacidad de traspasar la barrera de las mucosas y la susceptibilidad hacia la proteólisis, por las respectivas enzimas presentes durante el proceso digestivo a pesar de la glicosilación la cual afecta a muchos de estos mecanismos, sin llegar a ser un factor crítico para determinar la alergenicidad en general (23).

### REACTIVIDAD CRUZADA

La importancia de la reactividad cruzada, se debe a la consecuencia o efectos en la salud de pacientes de riesgo, al aumentar la sensibilización alérgica hacia múltiples alimentos que comparten proteínas homólogas. Este mecanismo, se puede iniciar cuando un anticuerpo reacciona no solo con el alérgeno original, sino también con otros alérgenos alimentarios diferentes e inclusive con aeroalérgenos, por compartir una estructura o secuencia molecular similar al primero, lo que conlleva a desarrollar una reacción adversa parecida a la inducida por el alérgeno alimentario original. La reactividad cruzada es común, por ejemplo, entre los mariscos y relacionados, las nueces de árboles y otras diferentes. En las plantas, por ejemplo se encuentran las llamadas profilinas y los lípidos que transfieren proteínas. En los animales, la tropomiosina y caseínas, de mayor relevancia (24) (Cuadro 1).

Cuadro 1

#### Proteínas con epítopes homólogos

- Tropomiosinas: crustáceos relacionados, ácaros, cucarachas.
- Parvoalbúminas: pescados.
- IgB bovina: carne de res, cordero, venado, leche de vaca.
- Lípidos que transfieren proteínas: frutas (melocotón, manzanas) vegetales, maní y relacionados.
- Profilinas: frutas, vegetales.
- Quitinasas clase 1: frutas, trigo, látex

### INMUNOPATOLOGÍA

El tracto gastrointestinal, también llamado tracto digestivo, o canal alimentario ejerce una función principal como lo es, el procesar los alimentos ingeridos para extraer energía y nutrientes, además de expulsar los residuos. Sus funciones se resumen

en cuatro: ingestión, digestión, absorción y excreción, al igual de formar una parte importante del sistema inmune. El pH bajo del estómago (entre 1-4) y la secreción mucosa (conteniendo IgA), neutralizan a los microorganismos que ingresan al estómago.

La inmunopatología de la reacción alérgica hacia proteínas alimentarias, se basa en la respuesta inmunológica desencadenada por los epítopes, es decir, pequeñas secuencias de aminoácidos capaces de unirse a los anticuerpos y a las células. Algunos alérgenos alimentarios específicos comparten características físico-químicas que les permiten resistir los mecanismos de la digestión, mejorando así su grado de alergenicidad.

El sistema inmune está formado por un conjunto de elementos a nivel de la mucosa intestinal: polimorfo nucleares, neutrófilos, macrófagos, células asesinas naturales, (NK) células dendríticas (CD) con la capacidad de presentar los alérgenos al resto del sistema inmune, células epiteliales y receptoras (siglas en inglés toll like (TLR) todos ellos conformando la llamada inmunidad innata, y la lámina propia, linfocitos intraepiteliales, placas de Peyer, IgA secretora, IgG, IgE y linfoquinas conformando la inmunidad adaptativa.

En el esquema del intestino se muestra en la Figura 1, las células M capaces de captar antígenos en el lumen intestinal y transportarlos para que se inicie la respuesta inmune. A este nivel cumplen un papel muy importante los TLR, puesto que establecen un enlace entre la inmunidad innata y la inmunidad adaptativa. Una vez establecida esa respuesta se realiza una presentación muy abundante hacia linfocitos B y T en

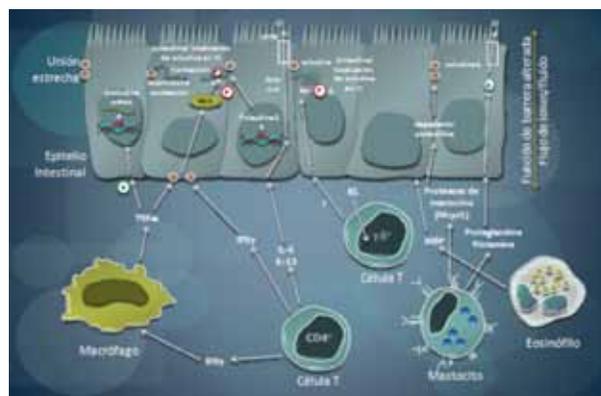


Figura 1. Células M captan y transportan antígenos en el lumen intestinal para iniciar la respuesta inmune.

esa zona, iniciando una respuesta inmune adaptativa. Además se activan mecanismos de tipo regulador, que hacen que la respuesta inmune ejerza su función dentro de ciertos límites que no sean dañinos para el propio organismo (24).

Las alergias alimentarias pueden ser mediadas por el anticuerpo IgE. Una re-exposición, induce hacia una reacción de hipersensibilidad, alérgeno-IgE específica y mastocitos, ampliamente descrita, la cual se atribuye a la producción de células Th2 por el sesgo que se produce al ser presentado el antígeno a través de las CD, quienes a su vez generan la producción de IL -4, IL -5 e IL -3 produciendo síntomas inmediatos (25).

A pesar de haberse demostrado la existencia de diferentes formas de alergia a los alimentos, con diversas presentaciones clínicas, es probable que compartan una fisiopatología común, a través de la sensibilización por alérgenos alimentarios y un desvío del sistema inmune por los linfocitos Th2 (26). Figura 2.

Recientemente, se ha reportado una mayor comprensión de la tolerancia oral a través de los mecanismos por los cuales las proteínas ingeridas son capaces de interactuar con poblaciones únicas de células presentadoras de antígeno, lo que conduce a la supresión de las respuestas celular y humoral. Las células presentadoras de antígeno y las T reguladoras desempeñan un papel central en el desarrollo del mecanismo de tolerancia inmunológica (27). Los avances en esta área se deben principalmente a los modelos en animales de experimentación. En

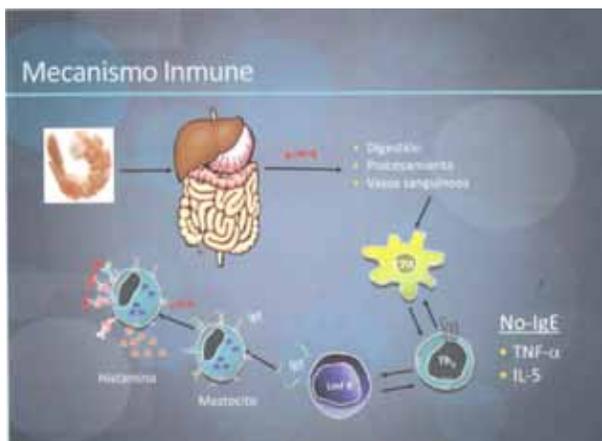


Figura 2. Sensibilización por alérgenos alimentarios y desvío del sistema inmune por los linfocitos Th2.

consecuencia, se deduce que las alergias alimentarias son producto del resultado de cualquier pérdida de tolerancia oral o por la incapacidad de inducir este mecanismo.

El síndrome oral, es otra modalidad que representa la reactividad cruzada entre alérgenos de granos de polen de árboles y arbustos relacionados con ciertas frutas y vegetales. Se caracteriza por una reacción a corto plazo, la cual es mediada por el anticuerpo IgE hacia la proteína de un polen específico con la capacidad de unirse a estructuras similares presentes en diferentes plantas relacionadas que conforman frutas y vegetales. Los signos y síntomas clínicos se expresan a nivel de los labios, boca, lengua y garganta, posterior al contacto o ingesta de alimentos usualmente frescos, como frutas, nueces y vegetales, muy común en personas adultas y se observa una mayor frecuencia durante la época de polinización (28).

Otra variedad de reacciones alérgicas, se produce en ausencia de IgE específica detectable y se clasifica como no mediada por este anticuerpo pero si por células, con síntomas tardíos o una combinación de ambos, tales como: la enteropatía inducida por proteína (29), enfermedad celíaca (30), las mixtas mediadas y no mediadas por el anticuerpo IgE como la esofagitis eosinofílica (31) y la mediada por células linfoides como la dermatitis por contacto (32).

## INMUNOCLÍNICA

La evaluación inmunoclínica estándar comprende la historia clínica detallada, la cual incluye el interrogatorio y el examen físico, determinando la relación causa efecto entre alimentos comunes u ocasionales de la dieta, reacciones de grupo de personas, cantidad y calidad del posible alimento causal cuando el paciente lo identifica. La mayoría de las veces, la historia es dudosa y los exámenes complementarios son indispensables con el fin de obtener una orientación diagnóstica más precisa, aunque se pueden observar falsos positivos en las técnicas de IgE específica en piel y laboratorio, en especial ante la presencia de reactividad cruzada. Es importante resaltar, que la determinación de la presencia de IgE específica hacia la proteína de un alimento en particular (sensibilización), al realizar las pruebas inmunodiagnósticas, no indica necesariamente una alergia clínica. Nuevos métodos de diagnóstico actual, se centran en la respuesta inmune hacia las proteínas de determinados alimentos o epítopes de proteínas específicas.

Es indispensable en estos casos continuar con la prueba de provocación oral confirmatoria, tomando muy en cuenta las medidas y riesgos a seguir.

La prueba de provocación oral a alimentos inducida por el anticuerpo IgE, es el procedimiento más adecuado en la actualidad, realizado por especialistas inmunólogos con el fin de confirmar el diagnóstico preciso y rápido. Es importante seleccionar el tiempo y tipo de prueba. En relación al primero, este debe ser cuidadosamente elegido en base a la historia individual del paciente, a los resultados de las pruebas cutáneas y a los valores séricos de IgE específicos. El tipo de prueba, debe seleccionarse de acuerdo a los antecedentes de reacciones previas, edad del paciente y la probabilidad de que aparezcan síntomas subjetivos. La metodología de provocación oral a doble ciego controlada con placebo ha sido ampliamente publicada con los detalles del procedimiento (33). En nuestro medio, por las condiciones económicas de la población, la no cobertura por los seguros y el bajo número de camas disponibles en los hospitales, ha inducido a evaluar a estos pacientes con pruebas que son un verdadero desafío para el especialista, como la prueba de provocación a simple ciego. La interpretación de los resultados de ambas pruebas va a depender de la observación por el médico inmunólogo durante el tiempo estipulado, si esta es negativa va a permitir la incorporación del alimento a la dieta, mientras que si por el contrario el resultado es positivo, confirma al agente causal el cual deberá evitarse con sus relacionados, si fuese necesario.

El diagnóstico se basa en la evaluación previamente mencionada y la clasificación diagnóstica según los parámetros establecidos.

## RESULTADOS

Los resultados de las pruebas de unión IgE con extractos de alimentos se ven obstaculizadas por la reacción cruzada entre proteínas y la baja calidad de los agentes de ensayo, o ambos. La especificidad se puede aumentar mediante la definición de los valores de corte adecuados, mientras que la sensibilidad puede ser mejorada mediante el uso de pruebas de alta calidad. La unión de la IgE con alérgenos purificados permite una cuantificación fiable de los mismos, obteniéndose títulos de IgE, con niveles más elevados en pacientes con alergia a alimentos, al compararlos con individuos no alérgicos a proteínas alimentarias. Sin embargo, la superposición de reactividad de las pruebas individuales entre los sujetos alérgicos y no

alérgicos complica la interpretación (34).

Las nuevas tecnologías prometen un diagnóstico superior. La tecnología de los micro arreglos (*microarrays*, *microchips*) de proteínas, permite la medición simultánea de múltiples actividades IgE con respecto a la especificidad, la abundancia, la reactividad, o la interacción, representando una de las herramientas que permite a los investigadores actuales, hacer frente a la solución de problemas biológicos al obtener una información masiva. Se puede decir, que los micro arreglos están divididos en pequeñas casillas que actúan cada uno como un tubo de ensayo en el que se produce una reacción (35).

Un ejemplo importante para su aplicación, es en la alergia a la leche de vaca, que es una de las más generalizadas, especialmente en niños pequeños. Aunque este tipo de alergia ha sido muy investigada, despertó un gran interés por estudiar los patrones de reconocimientos de alérgenos de la leche en los pacientes sensibilizados, requisito para el desarrollo de herramientas eficientes que se están aplicando en el diagnóstico y pronóstico. Se confirmó que las caseínas bovinas son los alérgenos principales en la leche y que el alfa (S1)-caseína, es más alergénica que el alfa (S2), beta y kappa-caseína, reconocidas con una frecuencia muy similar, por los sueros de los pacientes. Es de interés resaltar, que este ensayo permite además diferenciar a las personas que presentan síntomas leves o ausencia de reacciones clínicas, de aquellos con síntomas sistémicos graves o gastrointestinales, así como a las personas que desarrollaron alergia a la leche de vaca de los que no la presentaron (36).

## TRATAMIENTOS

La alergia a los alimentos sigue siendo un problema de salud desconocido en nuestro país, con una prevalencia en aumento en países desarrollados. La reacción más severa es el shock anafiláctico, del cual desconocemos cifras de atención en las emergencias de nuestras instituciones de salud.

El tratamiento más efectivo es la prevención estricta del o los alimentos causales, a través de un proceso de educación que incluya: el reconocimiento de los síntomas, el enunciado de los riesgos por ingestas accidentales, la lectura de ingredientes en las etiquetas de los alimentos, evitar el contacto con utensilios de cocina contaminados por los alimentos causales en el hogar, restaurantes, cantinas en los colegios, cafeterías, etc., el uso de medicamentos de emergencia como la adrenalina (37), los antihistamínicos de alivio

parcial, los antiinflamatorios de beneficio en ciertas patologías, que en conjunto deben ser explicados en forma clara y sencilla al paciente, su familia y el entorno escolar o laboral.

En relación al tratamiento preventivo, la literatura contiene numerosas publicaciones que comienzan desde la etapa de gestación, en niños de alto riesgo, con recomendaciones a la madre de evitar los alérgenos durante el embarazo y en la etapa de lactancia, reportándose evidencias que favorecen estas indicaciones (17,38). Los niños que necesiten fórmulas lácteas, se les indica fórmulas altamente hidrolizadas o aminoácidos, al igual que dilatar la incorporación de alimentos sólidos durante los primeros 6 meses de vida, e ir incorporando gradualmente las proteínas de alto peso molecular.

Los nuevos enfoques terapéuticos en fases experimentales y algunos ya aplicados, están cambiando el paradigma de la dieta estricta de prevención para los pacientes con alergia a alimentos. Los alimentos que con mayor frecuencia provocan graves reacciones anafilácticas mediadas por IgE en los niños, tales como la leche de vaca, el huevo, el maní, y en adultos los mariscos, están siendo enfocados hacia la desensibilización oral, sublingual, y epicutánea con alérgenos alimentarios nativos y mutados de proteínas recombinantes, que han disminuido la actividad de unión de la IgE, logrando coadministrarlos dentro de *Escherichia coli* muerta por calor, con el fin de generar una máxima respuesta inmune. La cocción a altas temperaturas de los alimentos está orientando hacia un enfoque alternativo de inmunoterapia oral (39).

Otro modelo terapéutico inespecífico incluye los anticuerpos monoclonales anti-IgE (siglas en inglés mAb anti-IgE), lo que puede aumentar el umbral en relación con la dosis de alimentos alérgenos en pacientes con hipersensibilidad (40). La aplicación de mAb anti-IgE es considerada un tratamiento prometedor, lo que puede reducir las reacciones alérgicas asociadas con la administración de alimentos causales. Un estudio piloto reciente (41), combina anti-IgE mAb con inmunoterapia oral, sugiriendo que el mAb anti-IgE pudiese mejorar la seguridad, rapidez y eficacia de esta modalidad terapéutica, prometiendo la posibilidad de aplicar un tratamiento exitoso que llena de esperanza cercana a los pacientes que padecen esta variedad de respuesta inmune.

### CONCLUSIONES

Es evidente el avance relacionado al desarrollado de nuevos e innovadores métodos de prevención,

diagnóstico y tratamiento de las reacciones alérgicas a alimentos en sus fases agudas o crónicas, e inclusive la que puede ser fatal como la anafilaxia. Para nuestro medio y a nivel internacional el diagnóstico actual se fundamenta en realizar una historia clínica detallada, la indicación e interpretación adecuada de pruebas inmunológicas sencillas, que complementan el diagnóstico, salvo en casos específicos que ameriten por el especialista la confirmación a través de la prueba de provocación oral en sus diferentes modalidades. Este conjunto de conocimientos aunado al estudio de la inmunopatología, debe culminar en un tratamiento específico orientado hacia la prevención del agente causal de los síntomas. El avance que se vislumbra en un futuro cercano, debe llevar a la meta planteada de “curar” esta respuesta de hipersensibilidad, hacia las moléculas alimentarias que nos sirven de nutrientes en el transcurrir de la vida del ser humano.

### REFERENCIAS

1. Cohen S. Food allergens: Landmarks along historic trail. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;121(6):1521-1524.
2. Birmingham A. Aphorisms. En: Adams F, editor. *The genuine works of Hippocrates.* London 1849. *Classical of Medicine Library;* 1985.p.958-1129.
3. Ishizaka K, Ishizaka T, Campbell D. The biological activity of soluble antigen-antibody complexes: II Physical properties of soluble complexes having skin-irritating activity. *J Exp Med.* 1959;109(2):127-143.
4. Democritus cited by: Mettler CA, Mettler FA. *History of medicine.* Filadelfia: Blackiston; 1947.p.13.
5. Adams F. Aretaeus the Cappadocian. The extant works. Sydenham Society, translator-editor. En: Adams F, editor. *On the causes and symptoms of chronic diseases, Book 1.* Londres: Sydenham Society; 1856.p.294-295.
6. Floyer JA. *Treatise on asthma.* Londres: R Wilkin; 1698:95.
7. William R. *On cutaneous.* Filadelfia: Kimber & Conrad. 1809:301.
8. Laroche G, Richet C Jr, Saint Gerons F. *Alimentary anaphylaxis.* Rowe MF, Rowe AH, translator. Berkeley: University of California Press. 1930.
9. Schloss OM. A case of allergy to common foods. *Am J Dis Child.* 1912;3:341.
10. 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):1-58.
11. Brusic V, Petrovsky N, Gendel SM, Millor M, Giconzac O, Stelman S.J. Computational tools for the study of allergens. *Allergy*. 2003;58:1083-1092.
  12. Soeria-Atmadja D, Zorzet A, Gustafsson MG, Hammerling U. Statistical evaluation of local alignment features predicting allergenicity using supervised classification algorithms. *Int Arch Allergy Immunol*. 2004;133:101-112.
  13. Evaluation of allergenicity of genetically modified foods. Report of a Joint FAO/WHO expert consultation on allergenicity of foods derived from biotechnology. Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO) Rome, Italy. Food and Agriculture Organization of the United Nations. 2001:1-27.
  14. Rona R, Keil T, Summers C, Gislason D, Zuidmeer L, Sodergren E, et al. The prevalence of food allergy: A meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120(3):638-646.
  15. Gupta R, Springston E, Warrier M, Smith B, Kumar R, Pongracic J, et al. The prevalence, severity, and distribution of childhood food allergy in the United States. *Pediatrics*. 2011;128(1):9-17.
  16. Branum A, Lukacs S. Food allergy among children in the United States. *Pediatrics*. 2009;124(6):1549-1555.
  17. Ponce PD, Benarroch L, González R, Barroso R, Carneiro F, Meijomil P. Educación familiar, un modelo de prevención alérgica. *Invest Clin*. 1996;37(4):221-245.
  18. Ponce PD. Historia clínica como factor de discriminación de sensibilización alérgica. En: Heimerdinger A, Briceño-Iragorry L, editores. Colección Razetti Volumen VIII, Caracas: Editorial Ateproca; 2009.p.331-480.
  19. Burks A, Tang M, Sicherer S, Muraro A, Elgenmann P, Ebisawa M, et al. ICON: food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129(4):906-920.
  20. Ivanciuc O, Schein C, García T, Oezguen N, Negi S, Braun W. Structural analysis of linear and conformational epitopes of allergens. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2009;54(3 Suppl):11-19.
  21. Steckelbroeck S, Ballmer-Weber B, Vieths S. Potential, pitfalls, and prospect of food allergy diagnostics with recombinant allergens or synthetic sequential. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;121:1323-1330.
  22. Aalberse R. Structural biology of allergens. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;106(2):228-238.
  23. Astwood J, Leach J, Fuchs R. Stability of food allergens to digestion in vitro. *Nat Biotechnol*. 1996;14:1269-1273.
  24. Sicherer S. Clinical implications of cross-reactive food allergens. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;108(6):881-890.
  25. Groschwitz KR, Hogan SP. Intestinal barrier function: Molecular regulation and disease pathogenesis. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124:3-20.
  26. Yang PC, Wing Z, Berin CM, Sodeholm JD, Feng BS, Wu L, et al. TIM-4 expressed by mucosal dendritic cells plays a critical role in food antigen-specific Th2 differentiation and intestinal allergy. *Gastroenterology*. 2007;133:1522-1553.
  27. Dupont C. Food allergy: Recent advances in pathophysiology and diagnosis. *Ann Nutr Metab*. 2011;59(Suppl 1):8-18.
  28. Strobel S, Mowat AM. Oral tolerance and allergic responses to food proteins. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2006;6:207-213.
  29. Fogg M, Brown-Whitehom T, Paelowski N, Spergel J. Atopy patch test for the diagnosis of food protein-induced enterocolitis syndrome. *Pediatr Allergy Immunol*. 2007;17:351-355.
  30. Dietrich W, Laag E, Schopper H, Volta U, Ferguson A, Gillett H, et al. Autoantibodies to tissue transglutaminase as predictors of celiac disease. *Gastroenterology*. 1998;115:1317-1321.
  31. Spergel J, Brown-Whitehom T, Beausolle J, Shuker M, Liacouras C. Predictive values for skin prick test and atopy patch test for eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;119:509-511.
  32. Judd L. A descriptive study of occupational skin disease. *N Z Med J*. 1994;107:147-149.
  33. Nowak-Wegrzyn Assa'ad AH, Bahna SL, Bock SA, Sicherer SH. Work Group report: Oral food challenge testing. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;123(6 Suppl):365-383.
  34. Bernhisel-Broadbent J, Sampson HA. Cross-allergenicity in the legume botanical family in children with food hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol*. 1989;83:435-440.
  35. Ramachandran N, Hainsworth E, Bhullar B, Eisenstein S, Rosen B, Lau A, et al. Self-assembling protein microarrays. *Science*. 2004;305:86-90.
  36. Hochwallner H, Schulmeister U, Swoboda I, Balic N, Geller B, Nystrand M, et al. Microarray and allergenic activity assessment of milk allergens. *Clin Exp Allergy*. 2010;40(12):1809-1818.
  37. Simons F E. First-aid treatment of anaphylaxis to food: Focus on epinephrine. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113:837-844.
  38. Host A, Halken S, Muraro A, Dreborg S, Niggemann

- B, Aalberse R, et al. Dietary prevention of allergic diseases in infants and small children. *Pediatr Allergy Immunol.* 2008;19:1-4.
39. Nowak-Wegrzyn A, Sampson HA. Future therapies for food allergies. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127(3):558-573.
40. Nadeau HC, Kohli A, Iyengar S, DeKruyff RH, Umetsu DT. Oral immunotherapy and anti-IgE antibody-adjunctive treatment for food allergy. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2012;32(1):111-133.
41. Sampson HA, Leung DYM, Burks W, Lack G, Bahna SL, Jones SM, et al. A phase II, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled, oral food challenge trial of XOLAIR (omalizumab) in peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2011; (in press); doi: 10.1016/j.jaci. 2011.01.051.

---

Gac Méd Caracas 2013;121(2):101-116

## Reflexiones sobre el feto como paciente. Aspectos bioéticos y médicos

Dr. Saúl Kizer

Miembro Correspondiente

e-mail: saulkizer@hotmail.com

### INTRODUCCIÓN

Exceptuando la amniocentesis, iniciada por Prochownick en 1877 como tratamiento del polihidramnios (1), es al comienzo de la segunda mitad del siglo XX cuando el feto empieza a perder su aislamiento e inviolabilidad, de su entorno natural que es su madre, y las cuales mantuvo hasta entonces. Las razones de dichos cambios fueron los avances científicos, tecnológicos y de la medicina en general, los cuales permitieron abordar al feto de forma más cercana y directa. Progresivamente, y hasta el presente, su exploración y aplicación de acciones que lo benefician son cada vez más numerosas, evolucionan y se desarrollan más rápido y son de mejor calidad con menor riesgo materno fetal; actualmente están vigentes una gran cantidad de procedimientos

y pueden ser utilizados.

Motivado a que el feto no posee independencia, su vida y desarrollo se fundamentan en el apoyo y sostén que le da su madre. De allí la importancia de cómo deben ser atendidos y tratados tanto él como su madre; para obtener en ambos, con ausencia de riesgos o el mínimo de ellos, resultados satisfactorios que permitan a la madre una recuperación total postparto y para el feto, nacer en buenas condiciones y evolucionar sanamente.

La disponibilidad médica actual en cuanto a prevención, diagnóstico, terapéutica, pronóstico e investigación fetal, pueden ser aplicados directamente sobre el feto, como en la cirugía fetal; o a través de su madre en forma indirecta por vía sanguínea. Los procedimientos realizados pueden resultar desfavorables o riesgosos, tanto para él como para su