



FACULTAD DE
ODONTOLOGÍA

ESPECIALIZACIÓN EN ODONTOLOGÍA PARA NIÑOS Y ADOLESCENTES

FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

UNIVERSIDAD NACIONAL DE CUYO

TRABAJO FINAL PARA OPTAR AL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN ODONTOLOGÍA PARA NIÑOS Y
ADOLESCENTES

ALERGIAS E INTOLERANCIAS ALIMENTARIAS EN NIÑOS Y ADOLESCENTES Y SUS MANIFESTACIONES ORALES

Alumna: Cristina Gabriela Suárez

Directora: Mgter Claudia N. Fernández

OCTUBRE DE 2020

ÍNDICE GENERAL

Índice General.....	I
Abreviaturas y siglas.....	II
Resumen	1
Abstract	2
Introducción.....	3
Capítulo 1: ALERGIAS E INTOLERANCIAS ALIMENTARIAS	6
1.1. ETIOLOGÍA, EPIDEMIOLOGÍA Y TIPOS DE ALERGIAS E INTOLERANCIAS ALIMENTARIAS.....	6
1.2. DIAGNÓSTICO DE ALERGIAS ALIMENTARIAS.....	11
1.2.1. Mecanismo IgE-mediado.....	12
1.2.2. Mecanismo no IgE-mediado.....	12
1.2.3. Pruebas de provocación controlada.....	13
1.3. TRATAMIENTO DE ALERGIAS ALIMENTARIAS.....	13
1.3.1. Tratamiento de emergencia.....	14
1.3.2. Medicamentos y vacunas.....	15
1.4. INTOLERANCIA A LAS PROTEÍNAS DE LA LECHE DE VACA.....	16
1.5. ALERGIAS A FRUTAS Y VERDURAS: SÍNDROME DE ALERGIA ORAL O DE ALERGIA AL POLEN Y FRUTAS.....	18
1.6. ALERGIA AL MANÍ.....	21
1.7. ALERGIA E INTOLERANCIA AL GLUTEN DE TRIGO. ENFERMEDAD CELÍACA.....	24
1.8. ALERGIA A LAS PROTEÍNAS DEL HUEVO.....	28
1.9. ALERGIAS A ADITIVOS ALIMENTARIOS.....	31
Capítulo 2: MANIFESTACIONES ORALES DE LAS ALERGIAS ALIMENTARIAS.....	34
2.1. SÍNDROME DE ALERGIA ORAL.....	35
2.2. ESTOMATITIS AFTOSA RECURRENTE.....	37
2.3. LENGUA GEOGRÁFICA.....	39
2.4. ERITEMA MULTIFORME.....	39
2.5. LEUCOPLASIA	39
2.6. GRANULOMATOSIS OROFACIAL.....	40
2.7. CARIES DENTAL.....	40
2.8. DEFECTOS DEL DESARROLLO DEL ESMALTE.....	41
Conclusión.....	44
Bibliografía.....	47

Abreviaturas y Siglas

EFSA, Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria en Europa .

ELISA: técnica de inmunoensayo- Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay.

FAO: Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la alimentación.

FDA : Food and Drugs Administration. Estados Unidos de Norte América.

IgA: inmunoglobulina A.

IgE: inmunoglobulina E.

PR: Proteínas Patogénicas Relacionadas.

SAO: Síndrome de Alergia Oral.

T: linfocito T o tregs.

Th2: subpoblación de linfocito T.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

RESUMEN

La alergia alimentaria es la respuesta inmune, clínica anormal luego de la ingestión, contacto o inhalación de un alimento, sus derivados o aditivos. La intolerancia alimentaria se refiere a reacciones no inmunes, causadas por características fisiológicas únicas del individuo, incluyen mecanismos metabólicos, tóxicos, farmacológicos e indefinidos. Dentro de las alergias o intolerancias alimentarias mediada por IgE se destacan la alergia al huevo, la alergia al maní y la alergia a las proteínas de la leche como las más prevalentes. Asimismo, se describen una serie de alergias alimentarias asociadas al polen que se manifiestan al ingerir cierto tipo de verduras y frutos frescos. Conforman el Síndrome Alérgico Oral (SAO)

Las alergias alimentarias guardan relación con otras manifestaciones sistémicas inmunológicas como la dermatitis atópica y asma, en especial las relacionadas a semillas, frutos secos y proteínas de leche. Las manifestaciones de las alergias alimentarias más frecuentes son las orales, como la estomatitis aftosa recurrente, úlceras, eritema multiforme, caries dental, defectos del desarrollo del esmalte, y granulomatosis orofacial y las referidas a prurito, edema y ardor de los SAO en mucosa orofaríngea.

ABSTRACT

Food allergy is the abnormal clinical, immune response after ingestion, contact or inhalation of a food, its derivatives or additives. Food intolerance refers to non-immune reactions, caused by unique physiological characteristics of the individual, including metabolic, toxic, pharmacological and undefined mechanisms. Among the allergies or food intolerances mediated by IgE, the most prevalent are egg allergy, peanut allergy and allergy to milk proteins. Likewise, a series of food allergies associated with pollen that are manifested when eating certain types of fresh vegetables and fruits are described. Make up the Allergic Oral Syndrome (OAS)

Food allergies are related to other systemic immunological manifestations such as atopic dermatitis and asthma, especially those related to seeds, nuts and milk proteins. The most frequent manifestations of food allergies are oral ones, such as recurrent aphthous stomatitis, ulcers, erythema multiforme, dental caries, enamel development defects, and orofacial granulomatosis and those referred to pruritus, edema and burning of the OAS in the oropharyngeal mucosa.

INTRODUCCIÓN

La investigación bibliográfica realizada describe los conceptos generales referidos de las alergias e intolerancias alimentarias, destacando la importancia del diagnóstico temprano de las manifestaciones orales, como factor orientativo de la patología sistémica. Se tiene como objetivo por ello, el proporcionar conocimiento y herramientas sobre éste tema para el odontopediatra, permitiendo una intervención temprana y adecuada de los aspectos generales y bucales de las alergias alimentarias en el niño y adolescente.

Este tema fue seleccionado considerando que las alergias alimentarias se encuentran en aumento en niños y adolescentes. En la actualidad es la principal causa de atención de urgencia en el ámbito hospitalario. Las afecciones más frecuentes descritas han sido las orales en un 62,2% de los casos. (Tonatiuh, et al; 2019).

Se diferencian dos conceptos diferentes: la alergia alimentaria causada por reacciones inmunológicas y la intolerancia alimentaria mediada por reacciones no inmunes, provocadas por características fisiológicas únicas del individuo (Sampson (2014).

Dentro de las alergias/intolerancias alimentarias se encuentran los alérgenos más comunes entre niños y adolescentes: la alergia o intolerancia al huevo, a las proteínas de la leche de vaca, a frutos secos (maní, nueces de árbol, almendras, pistacho, etc.), gluten de trigo, aditivos alimentarios, tipos de mariscos (Savage, et al.,2016).

La alergia alimentaria más común mediada por IgE es la alergia al huevo desarrollada en el primer año de vida, con una tasa del 50% de resolución a los 6 años. La mayoría de los niños alérgicos pueden tolerar el huevo horneado, la duración y el grado de calentamiento pueden reducir la alergenicidad. Lo que sugiere

un retraso en la resolución de dicha alergia. Los niños que padecen de alergia al huevo y presentan dermatitis atópica grave presentan mayor riesgo a la alergia al maní. A su vez esta se asocia a la alergia a la soja (Savage, et al., 2016).

Al igual que la alergia al huevo la alergia a la leche se presenta en el primer año de vida y la mayoría logran desarrollar la tolerancia durante la infancia y adolescencia temprana. En un estudio realizado en Europa el 43% superaron su alergia a los 10 años. La leche horneada aceleró la resolución de la alergia (Savage, et al., 2016).

Entre las alergias a frutos secos, la más común es la alergia al maní afectando entre un 1 a un 3% de la población occidental (Fisher et al., 2019). Es mediada por IgE, pero también puede ser asociada a alergias cruzadas al polen.

Las alergias a frutas y verduras pueden comenzar a cualquier edad. En la infancia son comunes y suelen ser de corta duración. Se las conoce como “síndrome de alergia oral” (SAO). Los alérgenos (proteínas homólogas de reacción cruzada) de las verduras, frutas y frutos secos crudos involucrados se parecen a los alérgenos de polen (Muruk y Cingi, 2018) (Hassan, et al., 2015). Es un tipo de alergia cuya expresión clínica está limitada a la mucosa orofaríngea, (Ta et al., 2015) y que se asocia fuertemente a la presencia de rinitis alérgicas estacionales (Hussein et al., 2019).

Las alergias e intolerancias al gluten del trigo se pueden presentar tempranamente en la vida, como una enfermedad autoinmune con formas típicas, atípicas y asintomáticas. Sus síntomas son intestinales y extra intestinales, contemplándose entre ellas algunas manifestaciones bucales que el odontopediatra debe conocer (Leffler et al., 2015).

En las alergias alimentarias son frecuentes las manifestaciones orales, Zoumpoulakis, et al. (2019) incluye los defectos del esmalte dental, estomatitis aftosa recurrente, dermatitis herpetiforme, queilitis, glositis atrófica, liquen plano oral, lengua geográfica. Tonatiuh, et al. (2019) agrega el prurito en faringe, lengua y paladar, las

respiratorias como disnea y estornudos, en piel la urticaria. Se suman a las afecciones bucales las causados por el SAO.

Para facilitar la lógica de los contenidos, este trabajo se distribuyó en dos capítulos. El primer capítulo abarca las alergias e intolerancias alimentarias, el diagnóstico a través de mecanismo de IgE-mediado (Inmunoglobulina E- mediado), mecanismo no IgE-mediado, pruebas de provocación controlada, tratamiento, tratamiento de emergencia, medicamentos y vacunas; y la descripción de los diferentes tipos de alergias e intolerancias alimentarias. En el segundo capítulo se describen las diferentes manifestaciones orales de las alergias e intolerancias alimentarias.

CAPÍTULO 1

ALERGIAS E INTOLERANCIAS ALIMENTARIAS

Las reacciones alérgicas ocasionadas por un sistema inmunitario hipersensible, donde sustancias inocuas llamadas alérgenos, desencadenan una respuesta inmunitaria, con activación excesiva de los mastocitos y basófilos por parte de la inmunoglobulina E (IgE) (Martin, et al., 2010).

Una alergia alimentaria se define como un efecto adverso para la salud derivado de una respuesta inmune específica que ocurre reproducible en la exposición a una determinada comida (Boyce, et al., 2011).

Canani, et al. (2018) define a la alergia alimentaria como el resultado de una reacción inmunomediada anormal contra los antígenos alimentarios, por ejemplo, la proteína de la leche de vaca, como consecuencia de un consumo temprano siendo ésta la más común.

1.1 ETIOLOGÍA, EPIDEMIOLOGÍA Y TIPOS DE ALERGIAS E INTOLERANCIAS ALIMENTARIAS

Las funciones que posee la Microbiota intestinal incluyen: funciones nutricionales como la digestión y biodisponibilidad de nutrientes, producción de nutrientes esenciales (vitamina B12, K, ácido fólico) entre otras; fisiológicas; metabólicas como regulación de la homeostasis energética, producción de metabolitos, contribuye al desarrollo y mantenimiento de la función motora y sensorial del intestino, etc.; inmunitarias tales como guiar el desarrollo del sistema

inmunitario del lactante, contribuye al desarrollo de una tolerancia oral adecuada, protege contra el desarrollo de enfermedades inflamatorias atópicas y autoinmunitarias; psicológicas (Gerritsen, et al; 2011).

Las alteraciones o desequilibrios en las comunidades microbianas del intestino se conocen como disbiosis. Los problemas de salud derivados por estas alteraciones en niños en crecimiento pueden incluir infecciones, cólicos y molestias digestivas generales; también puede aumentar el riesgo de padecer una serie de enfermedades y problemas de salud, como alergias, enfermedades autoinmunitarias, intolerancias alimentarias, trastornos digestivos, síndrome del intestino irritable, autismo, obesidad, diabetes, trastornos psicológicos, como la ansiedad y la depresión (Gerritsen, et al; 2011).

Los lactantes y los niños de corta edad que padecen alergias, albergan un perfil de microbiota intestinal diferente al de aquellos que no las padecen presentando diferentes niveles de la especie *Bifidobacterium* (Haarman; 2005). La prevalencia de las alergias entre los lactantes sin antecedentes familiares de estas patologías es aproximadamente del 10%, aumentando este porcentaje a un 20 o 30% en aquellos lactantes con un familiar de primer grado que padeciera alergias alimentarias (Fiocchi, et al., 2015).

Una nutrición óptima para el crecimiento y el desarrollo sano del niño es proporcionada por la leche materna, contiene gran variedad de compuestos protectores y nutritivos. La lactancia materna se encuentra asociada a una menor incidencia de enfermedades infecciosas y alergias, contribuye al desarrollo de un intestino sano, una Microbiota permanente, desarrollo del sistema inmunitario, también está asociada al óptimo desarrollo cerebral y visual (Belderbos, et al; 2012).

La composición de ésta varía en función de la alimentación materna, lo cual destaca la importancia de una buena nutrición materna. Y muestra cambios dinámicos durante el periodo de lactancia de acuerdo con las necesidades nutricionales del niño en las distintas etapas. Los componentes más abundantes en la leche materna son hidratos de carbono, principalmente lactosa y ácido grasos,

oligosacáridos de la leche materna, microorganismos, nucleótidos, inmunoglobulinas, células inmunitarias, citosinas, lisozimas, lactoferrina y otros factores que modulan la respuesta inmunitaria (Martin, et al; 2010).

Los oligosacáridos de la leche materna constituyen un ejemplo de prebióticos naturales, ingredientes alimentarios no digeribles que fomentan la proliferación de microorganismos beneficiosos en el intestino del niño. Son un grupo de más de 1000 hidratos de carbono de estructuras distintas que fomentan la proliferación de bacterias específicas como las del género *Bifidobacterium*. Estas pueden utilizar los oligosacáridos como una fuente de energía y la fermentación de estos en el colon por parte de las bacterias comensales producen subproductos útiles para el huésped. Este efecto prebiótico está considerado como un beneficio muy importante para el lactante, ayuda a conformar una Microbiota intestinal sana para estimular el desarrollo de los sistemas inmunitario y metabólico. También impiden la adhesión de patógenos a la superficie de la mucosa. El nivel de protección frente a los patógenos asociados a los oligosacáridos de la leche materna está influenciado por una compleja interacción entre factores como el genotipo materno, el genotipo del niño y la exposición del niño a un grupo de patógenos (Scholtens, et al; 2012).

Los recién nacidos, con sus sistemas inmunitarios innatos y adaptativos inmaduros, pueden ser incapaces de iniciar respuestas inmunitarias adecuadas en cada momento. El sistema inmunitario de la mucosa madura de manera progresiva junto con el desarrollo de la Microbiota intestinal, parece modular las respuestas inmunitarias e inflamatorias sistémicas, proporcionando una mayor protección contra los antígenos del entorno (Fiocchi, et al., 2015).

Los alérgenos alimentarios atraviesan la mucosa intestinal y enfrentan el tejido linfóide asociado al intestino, donde son procesados por células presentadoras de antígenos que estimulan células T reguladoras (linfocitos T, también llamadas Tregs) y macrófagos que producen tolerancia inmunológica. Los antígenos en pacientes alérgicos provocan un desequilibrio a favor de la subpoblación Th2 y originan IgE-específica contra ellos. La IgE se fija a mastocitos de órganos diana y en un

segundo contacto produce liberación de mediadores químicos responsables de las manifestaciones clínicas (Chehade; 2005).

La reacción adversa a los alimentos es la respuesta clínica anormal luego de la ingestión, contacto o inhalación de un alimento, sus derivados o aditivos. La alergia alimentaria es una respuesta inmune específica inducida por la exposición a las proteínas de un alimento (Boyce; 2010).

La alergia alimentaria se diferencia de la intolerancia alimentaria, ya que ésta última se refiere a reacciones no inmunes, causadas por características fisiológicas únicas del individuo, incluyen mecanismos metabólicos, tóxicos, farmacológicos e indefinidos (Sampson; 2004).

Las reacciones adversas a los alimentos se clasifican en (Björkstén; 2005):

- alergias (IgE-mediada hipersensibilidad tipo I
- no IgE-mediada hipersensibilidad tipo IV
- mixta hipersensibilidad tipo I y IV).
- la intolerancia (tóxicas, farmacológicas, metabólicas, idiosincráticas)

Son factores de riesgo la historia familiar de atopía y la presencia de asma o dermatitis atópica. Los factores ambientales (dieta, tipo de parto, humo de tabaco y microorganismos) intervienen en el desarrollo intrauterino y en las primeras etapas de la vida, provocando cambios epigenéticos que influyen en el equilibrio y la expresión de los genes durante el desarrollo temprano, aumentando o disminuyendo el riesgo alérgico. En mujeres alérgicas han modificado interacciones inmunes con el feto durante el embarazo. (Prescott S, et al; 2011).

La prevalencia de alergia alimentaria sufrió un crecimiento exponencial en los últimos años en países occidentales y la posicionan como un problema de salud pública. El 20% de la población padece una reacción adversa alimentaria, mientras que la alergia alimentaria afecta a un porcentaje menor. A nivel mundial, la prevalencia de alergia alimentaria en niño es 4-8% y en adultos 1-4% (Medina, et al., 2015). Muchos de los datos actuales disponibles sobre la epidemiología y el curso

natural de la alergia alimentaria son imprecisos ya que los estudios generalmente son de poblaciones seleccionadas de clínicas o población de referencia que presentan la enfermedad, por lo que no pueden ser representativa a la población en general (Savage, et al. (2016).

El 90% de las alergias alimentarias son causadas en lactantes por: leche de vaca, huevo, cereales. En niños los alimentos relacionados con este tipo de alergias son: leche de vaca, huevo, maní, almendras, avellanas, soja, trigo, pescado, mariscos (Medina, et al., 2015).

Las alergias alimentarias a las proteínas de la leche de vaca, proteínas del huevo, soja y trigo tienden a ser transitorias, pero son persistentes al pescado, maní, nueces, mariscos (Kagan; 2003).

Medina Hernández, et al. (2015) han evaluado el desarrollo de la alergia alimentaria en la infancia y su prevalencia, concluyendo que:

- El 25% de los padres sospecha de alergia alimentaria en sus hijos, de los cuales solo el 6-8% se confirma.
- Se desarrollan durante los dos primeros años de vida.
- Su prevalencia es del 6-8%, disminuyendo progresivamente y permaneciendo estable alrededor de los 3 años.
- Varias sensibilizaciones alimentarias se pierden a lo largo de la vida.
- Niños con alergias alimentarias especialmente IgE-mediada, tienen alto riesgo de desarrollar otras alergias alimentarias y/o alérgenos inhalantes.
- La región geográfica y los hábitos dietéticos tienen un rol importante en las diferentes frecuencias observadas.

Las mutaciones de pérdida de función en el gen de filagrina se han asociado con la alergia al maní, huevos, leche, trigo y el pescado. La probabilidad de sensibilización a la IgE específica de alimentos en niños de un año de vida, no están asociadas con un mayor riesgo de alergia clínica entre niños ya sensibilizados. Los factores ambientales están asociados a la alergia alimentaria, los niños con hermanos mayores, mascotas en el hogar pueden disminuir el riesgo a alergia alimentaria y la

estimulación microbiana en la infancia puede tener un efecto favorable en el desarrollo de alergias, así también el aumento de la diversidad alimentaria en la infancia (Savage, et al. (2016).

La alergia alimentaria de clase 2 se conoce como síndrome de alergia alimentaria al polen, causada por la exposición respiratoria al polen y relacionada con la alergenicidad cruzada entre el polen y alimentos como frutas y verduras. No esta sensibilizada por el tracto gastrointestinal. Puede presentar síntomas sistémicos como urticaria, náuseas, vómitos y anafilaxia. (Kim, et al, 2018).

1.2 DIAGNÓSTICO DE ALERGIAS ALIMENTARIAS

En el diagnóstico de alergias alimentarias se requiere una historia clínica minuciosa y una correcta interpretación de test diagnósticos. Una historia clínica detallada orienta hacia la fisiopatogénia responsable. Debe incluir la identificación del alimento causal de la alergia alimentaria, la relación temporal entre la ingesta y el inicio de los síntomas y la recurrencia en ingestas posteriores. Se debe evaluar el estado nutricional, el crecimiento y las comorbilidades, dermatitis atópica, rinitis, asma (Sicherer; 2014).

Una dieta de exclusión con propósito diagnóstico consiste en la evitación del alimento con alto índice de sospecha, el tiempo necesario para lograr un alivio significativo de los síntomas 2-4 semanas para síntomas IgE-mediados y 6 en no IgE-mediados. Si se observa una mejora debe continuar hasta la confirmación diagnóstica, que dependerá del mecanismo inmune involucrado. Si no hay mejoría, la alergia a ese alimento sospechado es poco probable y deberá reintroducirse en forma planificada (Muraro, et al., 2014).

En aquellos niños con alergias a las proteínas de la leche de vaca, las fórmulas extensamente hidrolizadas pueden no ser eficaces para lograr la remisión, por lo que es necesario leche a base de aminoácidos. Es importante el asesoramiento por un

nutricionista con competencia específica en alergias alimentarias (Fiocchi, et al., 2010).

1.2.1 Mecanismo IgE-mediado

La determinación en suero y piel de anticuerpos IgE-específicos frente a proteínas alimentarias evalúa la sensibilización IgE-mediada, confirmando el mecanismo inmunológico. La IgE-específica sérica como las pruebas cutáneas de lectura inmediata tienen alta sensibilidad, 70-100%, y baja especificidad, 40-70 %, comparadas con la prueba de provocación controlada. La prueba cutánea de lectura inmediata es el método de elección para demostrar la sensibilización IgE-mediada, por su fácil realización, seguridad, resultados inmediatos, bajo costo, reproducibilidad y alto valor predictivo. Puede realizarse a cualquier edad y permite evaluar múltiples alérgenos al mismo tiempo (Soares, et al., 2014).

La prueba cutánea de lectura inmediata posee alta sensibilidad (95%), y puede descartar alergia alimentaria. La interpretación del resultado dependerá de la correlación clínica y la experiencia del operador (Sporik, et al., 2000).

La técnica UniCAP o InmunoCAP-Phadia, el resultado debe ser interpretado teniendo en cuenta su correlación clínica. Posee mejor valor predictivo. La IgE-específica sérica tiene menor sensibilidad que la prueba cutánea de lectura inmediata (Celik, et al., 2005).

Para un diagnóstico más preciso se encuentran nuevas técnicas como el diagnóstico por componentes, mapeo de epítomos, test de activación de basófilos y estudios metabólicos, entre otros (Bartnikas, et al., 2013).

1.2.2 Mecanismo no IgE-mediado

En el mecanismo no IgE-mediado se recurre al test de parche atópico, método epicutáneo que estudia reacciones de hipersensibilidad retardada. Está indicado en Alergia alimentaria con IgE-específica y pruebas cutáneas de lectura inmediata

negativas; dermatitis atópica grave y/o persistente sin identificación del gatillante; sensibilizaciones múltiples; manifestaciones gastrointestinales. Mejora su valor predictivo cuando se combina con IgE-específica y prueba cutánea de lectura inmediata. Los resultados deben ser evaluado por especialistas con experiencia en el método (Niggemann; 2000).

1.2.3 Pruebas de provocación controlada

Las pruebas de provocación controlada con alimento son, requeridas para confirmar el diagnóstico de alergias alimentaria y adquisición de tolerancia. Deberán realizarla médicos capacitados y un ambiente controlado. Contraindicadas en anafilaxia. Las pruebas abiertas, no Ciego, no controlado, y el simple ciego placebo controlado son las más utilizadas (Niggemann; 2000).

Otras son el gold standard en alergias alimentaria (pruebas doble ciego placebo controlado), esta dificulta la aplicación en la práctica diaria. Las pruebas de provocación controlada negativa demuestran ausencia de reacción con el alimento y provee seguridad para otorgar el alta (Stukus; 2016).

1.3 TRATAMIENTO DE LAS ALERGIAS ALIMENTARIAS

El tratamiento de alergias alimentarias está basado en dos pilares: primero la evitación del alérgeno responsable para prevenir reacciones, progresión y consolidación de la sensibilización; segundo la educación del paciente, la familia y los cuidadores para evitar ingestas accidentales, lograr una dieta adecuada, reconocer y tratar la anafilaxia (Boyce, et al., 2011).

En la dieta de evitación adecuada, el paciente, junto con padres o tutores deben reconocer los alérgenos o los alimentos en los cuales pueden estar presentes, los distintos nombres utilizados en etiquetas de alimentos. (Wan, et al., 2013) También deben evitarse alimentos con potencial reactividad cruzada: leche (vaca, cabra,

oveja) tipos de mariscos, frutos secos (almendras, castañas de cajú y pistacho, nuez, etc.), especies de pescados, otros (Sampson; 2014).

El médico debe aconsejar adecuadamente a la familia con el fin de minimizar temores o exageraciones, en especial la lectura de etiquetas. El asesoramiento asimismo se direcciona hacia la preparación de los alimentos y situaciones en las que el niño comerá fuera del hogar, a la contaminación cruzada, y a la presencia de ingredientes de forma accidental (Sampson; 2014).

Nuevos tratamientos se están desarrollando, enfocados hacia el uso de inmunoterapia oral, inmunoterapia sublingual e inmunoterapia epicutánea, encontrándose los mismos en etapa experimental (Cook et al., 2019).

La inmunoterapia oral ha sido la más estudiada. Ha demostrado efectividad para leche, huevo y maní. Genera protección para reacciones graves. Se asocia a efectos adversos frecuentes y requiere la ingesta continua de la proteína alergénica para prevenir su reaparición (Nowack, et al., 2011) (Cook et al., 2019).

La inmunoterapia sublingual utiliza el potencial tolerogénico de células presentadoras de antígenos en la mucosa oral, su efectividad y dosis están limitadas por la concentración y el volumen líquido que puede ser mantenido bajo la lengua, tiene menos efectos adversos y menos efectividad que la inmunoterapia oral. (Leonard, et al., 2012) (Akdis, et al., 2006) (Cook et al., 2019).

La inmunoterapia epicutánea posee liberación del alérgeno a través de un parche. Los estudios se encuentran en fase I y II (Mondoulet, et al., 2015) (Cook et al., 2019).

1.3.1 Tratamiento de emergencia

Los padres y cuidadores deberán tener un plan escrito de tratamiento ante la alergia alimentaria IgE-mediada que posee riesgo potencial de anafilaxia. El acceso al servicio de emergencia y adrenalina autoinyectable, con las indicaciones:

reacciones con trazas, riesgo de exposiciones repetidas, asma casi fatal, anafilaxia, reacciones previas poco claras, vivienda alejada de los centros de atención (Béliveau, et al., 2008).

1.3.2 Medicamentos y vacunas

Los fármacos y vacunas poseen excipientes derivados de alimentos, agregadas, los cuales pueden producir reacciones anafilácticas las más frecuentes son proteínas del huevo y proteínas de la leche de vaca, gelatina y soja (Pascal, et al., 2012).

En la vacuna triple viral en escasa cantidad se encuentran las proteínas del huevo y puede aplicarse de forma habitual ante alergias a dicha proteína. También están presentes estas proteínas en mayor concentración en vacunas de gripe y fiebre amarilla. Se ha determinado la seguridad de la vacuna inactivada para influir en alergias a la proteína del huevo. En el caso de la fiebre amarilla deberá ser testeada antes de aplicarla (Pascal, et al., 2012).

Los alérgicos a la gelatina deben evitar productos que la contengan, vacunas de administración parenteral como: las vacunas contra sarampión, paperas y rubéola, varicela son las que contienen mayor cantidad. Las formas orales, las cápsulas son toleradas generalmente (Sakaguchi, et al., 2001).

En la vacuna triple bacteriana acelular y Sabín están presentes las proteínas de la leche de vaca, la cual pueden generar reacciones, aunque la mayoría las tolera (Kattan, et al., 2011).

Existen reportes de asma exacerbado con lecitina de soja y contaminantes de lactosa en inhaladores de polvo seco (Parisi, et al., 2013).

1.4 INTOLERANCIA A LAS PROTEÍNAS DE LA LECHE DE VACA

La alergia a la proteína de leche de vaca constituye la más frecuente en el primer año de vida. Suele ser la primera proteína a la cual se enfrentan los niños con la lactancia. Sin un adecuado diagnóstico y tratamiento puede radicar problemas en el crecimiento y desarrollo psicomotor. El diagnóstico es difícil, no existen pruebas sensibles ni específicas especialmente en el primer año de vida, por lo que las dietas de eliminación y las pruebas de provocación son esenciales para el diagnóstico. La clínica es variable, requiere un alto índice de sospecha (Keil; 2007).

La suspensión de productos de leche de vaca y huevos puede poner en riesgo terminando en deficiencias nutricionales y psicosocial (Leonard, et al. 2015).

Moimaz, et al. (2018) coinciden en que la alergia a la proteína de la leche de vaca es la más común en los niños, con un aumento en su prevalencia, siendo la principal causa de atención de urgencia hospitalaria. Y define a la alergia a la proteína de la leche de vaca como una reacción inmunológica adversa a una o más proteínas de la leche de vaca, involucra una reacción de IgE, linfocitos T o ambos. A diferencia de la intolerancia a la lactosa el autor destaca que existe una capacidad reducida del intestino delgado para digerir lactosa y no se encuentra mediada por el sistema inmunológico.

Los niños con alergia a la proteína de la leche de vaca en el primer año de vida presentan mayor riesgo de desarrollar otras manifestaciones atópicas. Por ende, prevenir y controlar la enfermedad es relevante por sus consecuencias en la vida posterior (Canani, et al. 2018).

Calamelli, et al. (2019) enfatizan que las principales fuentes de proteínas, calorías y calcio para niños pequeños se encuentran en la leche de vaca y los productos lácteos. En ellos existen varios tipos de proteínas o alérgenos, lo cual el 50 % de las alergias a la proteína de la leche de vaca son sensibles a las caseínas, beta-lactoglobulina y alfa-lactoalbúmina, que sobreviven en el tracto gastrointestinal y pueden provocar sensibilización alérgica y reacciones sistémicas al ser ingeridas. La

prevalencia de la alergia a proteínas de la leche de vaca es entre el 1,8 % y el 7,5% en el primer año de vida.

En países desarrollados se ha evidenciado un aumento de la incidencia de las alergias alimentarias. La alergia a la proteína de leche de vaca no hay signos patognomónicos de la misma, existe un sobrediagnóstico alcanzando una prevalencia hasta del 15%. En lactantes alimentados exclusivamente con leche materna, la incidencia es baja (0,5%) y las manifestaciones clínicas no son tan severas (Marina, et al., 2009).

Las manifestaciones clínicas de esta alergia alimentaria, se producen principalmente a nivel del tracto digestivo (50-60%), la piel (50-60%), y el tracto respiratorio (20-30%). Su intensidad puede ser leve, moderada o grave. En lactantes con antecedentes familiares, perinatales, o con padres atópicos y/o hermanos atópicos, la prevalencia puede rondar entre un 40-60%. Se incrementa cinco veces al tener una madre atópica, tres veces al tener una madre mayor de 30 años de edad, tres veces al nacer por cesárea, diez veces al nacer por cesaría en madre atópica, tres veces al recibir fórmula a base de Proteínas de leche de vaca tempranamente y dos veces al haber recibido lactancia por corto tiempo (Correa, et al., 2010). Coincide con este autor, Yimyaem, et al. (2003) quien destaca los síntomas de la alergia a proteínas de la leche de vaca más frecuentes son: vómito, regurgitación y diarrea sanguinolenta. También observó que los pacientes mejoraron con la suspensión de leche de vaca a la madre o fórmulas extensamente hidrolizadas, logrando que el paciente tolere la introducción de leche de vaca entre los 12 a 18 meses de edad.

Moimaz, et al. (2018) menciona además los síntomas como dolor de estómago, hinchazón, flatulencia, ruidos de estómago y vómitos, heces voluminosas, espumosas y acuosas.

Las alergias alimentarias podrían estar asociadas a un desequilibrio en la composición y función de los microbios intestinales. La microbiota intestinal es fundamental en la maduración y educación continua del sistema inmunológico del huésped. Demuestra que la microbiota intestinal en bebés con alergia a la leche de

vaca mediada por IgE presenta una diversidad significativamente mayor. Las bacterias Bifidobacteraceae se encuentran disminuidas. Observó que las bacterias productoras de butirato se enriquecieron con el tratamiento dietético con fórmula de caseína ampliamente hidrolizada con el probiótico *Lactobacillus Rhamnosus* (Canini, et al. 2018).

La clave en el proceso de diagnóstico es la elaboración de una buena historia clínica. Son de relevancia los antecedentes familiares de atopia, madre fumadora, hiperbilirrubinemia neonatal, aumento de la tripsina fecal, género masculino. Se debe realizar un examen clínico exhaustivo (Tariq, et al., 1998).

Las pruebas cutáneas como leche fresca o extracto de leche entera, parche o IgE-específicas indican sensibilización y no son necesarias las pruebas de reacción alérgica (Costa, et al; 2011).

1.5 ALERGIAS A FRUTAS Y VERDURAS: SÍNDROME DE ALERGIA ORAL O DE ALERGIA AL POLEN Y FRUTAS

Las alergias a frutas y verduras pueden comenzar a cualquier edad. En la infancia son comunes y suelen ser de corta duración. Pueden estar asociadas a una reactividad cruzada con alérgenos inhalantes, como el polen (Savage, et al., 2016). Se conoce como síndrome de alergia al polen y frutas, pero es más usado el término “síndrome de alergia oral” (SAO) y se desarrolla en individuos con alergia al polen, ya que los alérgenos (proteínas homólogas de reacción cruzada) de las verduras, frutas y frutos secos crudos involucrados se parecen a los alérgenos de polen (Muruk y Cingi, 2018) (Hassan, et al., 2015). Es un tipo de alergia cuya expresión clínica está limitada a la mucosa orofaríngea, de allí su nombre (Ta et al., 2015) y que se asocia fuertemente a la presencia de rinitis alérgicas estacionales (Hussein et al., 2019).

Algunas frutas comunes (manzana, melocotón, melón, kiwi, cereza, uva, fresa, plátano, chirimoya, mango y granada), las verduras (apio, espárragos, aguacate, pimiento, zanahoria, hinojo, lechuga, patata, calabaza, nabo y calabacín), con

alérgenos identificados, causan alergia a los individuos susceptibles (Hassan, et al., 2015).

Muchos de las frutas y verduras que producen SAO, poseen proteínas que no toleran la acción de las enzimas y secreciones gástricas y son desnaturalizadas por la cocción. De esta manera muchos individuos pueden tolerarlas en forma cocida. Pero algunos frutos secos especialmente, no sufren estos procesos por la estabilidad de sus proteínas (Kohn, 2017).

Es importante destacar que otros alimentos que no son plantas, como el huevo, o las proteínas de la leche, no pueden desencadenar este cuadro (Price et al., 2015). Los mencionados autores destacan diferencias del SAO con otras alergias alimentarias: en las alergias alimentarias, se desarrolla una reacción después de la sensibilización directa a las proteínas de los alimentos en lugar de reactividad cruzada entre proteínas alimentarias y alérgenos inhalantes que ocurre en el SAO. Además, las alergias alimentarias pueden ser causadas por o alimentos no vegetales y tienden a ocurrir en respuesta a sustancias que son relativamente estables y capaces de sobrevivir al procesamiento gastrointestinal y / o cocina, mientras que en el SAO los alérgenos no resisten el paso al tracto gastrointestinal ni la cocción en general. Por último, las alergias alimentarias resultan más comúnmente en reacciones alérgicas sistémicas, incluida la anafilaxia. En el SAO se desencadenan reacciones locales en la mucosa orofaríngea y perioral, y solo un 5% puede desarrollar síntomas sistémicos o anafilaxia (Price et al., 2015).

Muruk y Cingi (2018) describen diferentes tipos de alimentos que desencadenan el SAO, junto con el tipo de polen que se identifica con ellos:

- Hipersensibilidad al polen de abedul. En relación a la ingesta de durazno, damasco, manzana, zanahoria, almendra, ciruela, avellana, pera, apio, hinojo, perejil, anís, cilantro, soja, comino del prado o maní.
- Hipersensibilidad al polen de ambrosía. En relación a la ingesta de plátano o bananas, melón, pepino o kiwi.

- Hipersensibilidad al polen de gramíneas. Relacionados con la ingestión de naranja, tomate, melón o maní. Se agrega a este grupo los síntomas como irritación de manos luego de pelar la papa cruda.

El mecanismo etiopatogénico corresponde a las alergias mediadas por IgE, produciéndose anticuerpos contra el polen y cruzadamente contra proteínas similares de otros alimentos. Se produce primero una sensibilización con la reacción al polen inhalado y luego la reacción al alimento ingerido vía oral (Kelava, et al., 2014) (Price, et al., 2015). Los complejos de alérgenos IgE se unen a la superficie de los mastocitos y basófilos de la mucosa orofaríngea, desencadenando la liberación de histamina, provocando los síntomas del SAO (Kelava, et al., 2014). A cada grupo de pólenes diferentes descritos más arriba, corresponden antígenos IgE específicos a determinados grupos de proteínas patogénicas relacionadas (PR), habiéndose identificado 14 grupos. Como ejemplos se pueden mencionar (Breiteneder y Ebner, 2000):

Alérgenos homólogos a PR:

- quitinasas (familia PR-3) de aguacate, plátano y castaño
- proteínas antifúngicas como las proteínas similares a la taumatina (PR-5) de cereza y manzana
- proteínas homólogas al alérgeno principal del polen de abedul Bet v 1 (PR-10) de verduras y fruta
- proteínas de transferencia de lípidos (PR-14) de frutas y cereales.

Alérgenos diferentes de los homólogos de PR:

- inhibidores de alfa-amilasas y tripsina de semillas de cereales
- profilinas de frutas y verduras
- proteínas de almacenamiento de semillas de nueces y semillas de mostaza
- proteasas de frutas.

El diagnóstico parte de una historia clínica detallada. Deben relevarse asociaciones con rinitis estacionales y otras alergias al polen, así como también si los alimentos inducen respuestas diferentes al estar crudos o cocidos. Se utilizan test cutáneos de

extractos de frutas frescas, aunque pueden dar falsos positivos por las reacciones cruzadas con proteínas del polen. La eliminación de la dieta del producto alimenticio es útil en aquellos individuos con cuadros de duración prolongada, considerándose 21 días un plazo suficiente para evaluar si se produjo mejoría de los síntomas. Si los síntomas se manifiestan nuevamente con otro consumo de alimento, se aconseja el test de IgE de desafío de alimento doble ciego con control placebo (Muluk y Cingi, 2018).

El tratamiento se aborda desde el uso de antihistamínicos para el control de los síntomas, pero en casos de alto riesgo de anafilaxia (como los relacionados con nueces) puede ser recomendable la prescripción de las autoinyectables de epinefrina y las restricciones dietarías más estrictas. En el resto de los SAOs se recomienda el consejo nutricional para evitar la ingesta de estos alimentos crudos (Kelava, et al., 2014) (Kohn, 2017) (Price, et al., 2015).

Las reacciones adversas en este síndrome pueden manifestarse causando desde síntomas orales tipo ardor o escozor de labio, lengua y mucosa bucal, hasta anafilaxia (Mulunky y Cingi, 2018) (Price, et al., 2015), y serán detalladas en el capítulo 2 de éste trabajo.

1.6 ALERGIA AL MANÍ

La alergia al maní se ha convertido en un problema de salud pública durante las últimas dos décadas. Es la causa más común de alergias alimentarias que afecta significativamente la calidad de vida de niños y sus familias (Hippisley, et al., 2007). Afecta entre un 1 a un 3% de la población occidental (Fisher et al., 2019).

La alergia al maní ha aumentado en el Reino Unido (Pumphrey, et al., 2007), Australia y EE.UU. (Sicherer, et al., 2010). Se caracteriza por reacciones graves y es la causa más común de anafilaxia (Bock, et al., 2007). La alergia al maní fue identificada como el segundo alimento alergénico más común (24%), después del huevo (25%) en niños sudafricanos con dermatitis atópica (Eigenmann, et al., 2017).

Las restricciones dietéticas en niños con alergias alimentarias pueden comprometer la nutrición y el crecimiento (Flammarion, et al., 2011) en especial en niños vegetarianos o veganos donde las nueces y semillas son la fuente de proteínas (Bola, et al., 2011). Asimismo, niños alérgicos al maní pueden reaccionar a las legumbres, como, por ejemplo: soja, lentejas, altramuces y garbanzos (Martínez, et al., 2008).

La sensibilización de alérgenos puede ser primaria (proteína Ara h1, 2 o 3) o secundaria. La secundaria se produce como resultado de la reactividad cruzada de proteínas de una fuente de alérgenos diferente, pero con estructura moleculares similares, como ocurre en el Síndrome de Alergia Oral (Muruk y Cingi, 2018) (Lieberman, et al., 2013). Los principales alérgenos del maní son las proteínas de almacenamiento Ara h1, Ara h2 y Ara h3. La IgE contra Ara h 2 es el predictor más importante de la alergia clínica al maní (Dang, et al., 2012) (Lieberman, et al., 2013). La IgE de Ara h 8 ocurre como resultado de la reactividad cruzada como el alérgeno del polen de abedul o similar, debido al bajo contenido de Ara h 8 en el maní y no siempre se detecta y se asocian a síntomas leves tras la ingesta de maní. (Johnson, et al., 2020).

El diagnóstico se basa en una historia sugerente, la evidencia de sensibilización como prueba de punción cutánea y o análisis de sangre de IgE específica, y provocación alimentaria. La prueba de IgE pueden ser positiva a más de una nuez, por la reactividad cruzada (alérgenos comunes a varios frutos secos) o cosensibilidad (sin reactividad cruzada). La sensibilidad al polen coexiste con este cuadro, aumentando la incertidumbre del diagnóstico debido a la posible reactividad cruzada entre el polen y las nueces. La sensibilidad al polen es una causa común de reactividad cruzada en la alergia de los frutos secos. El maní puede tener una reacción cruzada serológica y clínica. (Eigenmann, et al., 2016).

Los aceites de maní altamente refinados, también llamados neutralizados, blanqueados y desodorizados, son tolerados por personas con alergia al maní. Pero los aceites especiales, sin refinar, aromáticos o prensados en frío conservan las

proteínas en cantidades suficientes para desencadenar reacciones alérgicas (Crevel, et al., 2000).

El programa Learning Early about Peanut llevado a cabo en 2015 (Du Toit et al., 2015) demostró que, en los niños con un alto riesgo de desarrollar la alergia al maní, el consumo temprano de este fruto seco en altas dosis reducía el riesgo de alergia a los 5 años de edad en un 81%. Estas observaciones sugieren que el momento de la introducción de un alimento es importante, pero es solo un factor entre otros (Eigenmann, et al., 2016). Los resultados de este estudio cambiaron los enfoques de las guías alimentarias en varios países. En los Estados Unidos de Norte América las guías se adaptaron a los niveles de riesgo de los niños, recomendando en los de alto riesgo, como los que presentan eccemas moderados o severos, o alergia al huevo, el testeo previo de los alérgenos al maní (Fisher, et al., 2019).

Los pacientes con asma y alergias alimentarias al maní y avellana presentan episodios asmáticos más graves y más frecuentes, con un mayor riesgo de exacerbaciones, mayor uso de corticosteroides y hospitalizaciones, que los asmáticos sin alergias alimentarias. El asma es un factor de riesgo de reacciones anafilácticas mortales al maní y avellana (Johnson, et al., 2020).

El Síndrome de Alergia Oral (SAO) es de importancia clínica primordial caracterizado por síntomas predominantemente localizados en la orofaringe. Es imprescindible distinguir entre los pacientes con dicho síndrome y los que tienen reacciones de tipo inmediato que pueden llevar a la anafilaxia. (Eigenmann, et al., 2016).

En la alergia al maní los síntomas más prevalentes son los cutáneos con una frecuencia del 40%, seguidos de SAO (32%) y anafilaxia (16%). (Lozoya, et al., 2020).

La dieta de evitación y la administración de medicamentos de emergencia conforman los pilares del tratamiento. En muchos países los alimentos preenvasados poseen con frecuencia una etiqueta de alérgenos de precaución que se refiere a una posible contaminación de las nueces o maní (Hippisley, et al., 2007). Sin embargo, el

50% de los padres de niños alérgicos al maní y nueces ignoran estas etiquetas según informaron Noimark, et al. (2009) coincidiendo en éste punto con Zurzola, et al., (2013).

Sin embargo, en los pacientes con eccemas no inmediatos relacionados a alergias alimentarias, entre ellas la de maní, no se hallaron beneficios en las dietas de exclusión, comprobándose además que estas dietas aumentaban los riesgos de anafilaxis (Shaker et al., 2019).

Como se mencionó anteriormente, el futuro de la terapéutica de las alergias alimentarias como la del maní se enfoca en la actualidad hacia el uso de inmunoterapia oral, inmunoterapia sublingual e inmunoterapia epicutánea (Cook et al., 2019).

1.7 ALERGIA E INTOLERANCIA AL GLUTEN DE TRIGO. ENFERMEDAD CELÍACA

Según la Sociedad Europea para el Estudio de la Enfermedad Celíaca, la enfermedad celíaca es una condición autoinmune, crónica y multiorgánica que afecta al intestino delgado en personas genéticamente predispuestas en reacción a la ingesta de gluten (Al-Toma et al., 2019).

El trigo tiene el genoma más complejo de todos los cereales. A lo largo del tiempo la planta ha evolucionado, desde la forma silvestre a la variedad panadera, con capacidad de adaptación a climatologías diversas. Los cultivos basados en el abonado nitrogenado intensivo mejoran el rendimiento de las cosechas y producen granos cada vez más ricos en gluten (Wieser; 2007). El gluten es un conjunto de proteínas que poseen algunos cereales como el trigo, la cebada y el centeno. El gluten del trigo está compuesto por gliadinas y gluteninas. Las gliadinas son prolaminas que tienen propiedades inmunotóxicas, sobre todo la alfa gliadina, un péptido de 33 aminoácidos que resiste la acción de las proteasas del intestino humano (Wieser; 2007). En la cebada las proteínas que causan la enfermedad se

denominan hordeínas, y en el centeno, secalinas. Actualmente se han identificado 28 componentes alergénicos en el grano de trigo (Calamelli, et al., 2019).

La enfermedad celíaca puede aparecer a cualquier edad y permanece a lo largo de toda la vida, con mayor frecuencia en mujeres (Rodrigo; 2010). Se puede asociar a otros síndromes autoinmunes, en su mayoría extraintestinales (Parzanese, et al., 2017). La intolerancia o sensibilidad al gluten tiende a verse como un conjunto de patologías autoinmunes que se extienden a diferentes sistemas, aunque la patología intestinal es la más representativa, la neurológica es común e importante (Rodrigo; 2010) (Al- Toma eta al., 2019).

La prevalencia de la enfermedad celíaca oscila entre el 4,5 % en sujetos de alto riesgo, al 0,75 % en sujetos de bajo riesgo. Los sujetos de alto riesgo incluyen a los familiares de enfermedad celíaca, niños o adultos. Presentan trastornos asociados a la enfermedad celíaca, como Diabetes Mellitus tipo 1, Síndrome de Down, anemia, infertilidad, osteoporosis (Parzanese, et al., 2017).

Calamelli, et al. (2019) destacan que la alergia primaria al trigo surge en la infancia y se resuelve entre los 3- 5 años de edad, afectando hasta el 8 % de los niños durante los primeros tres años de vida y el 2 % en adolescentes y adultos. En los trabajadores de panadería afecta del 1 – 10 %, y es llamado asma de los panaderos.

En Argentina se ha informado una prevalencia del 1,26 % para enfermedad celíaca con predominio en el sexo femenino. El 90% de los niños celíacos fueron mayores de 6 años. Las formas clínicas silentes predominaron un 33% de casos sintomáticos (Moraa, et al.,2017).

Los tipos de enfermedad celiaca según consenso Oslo son (Cigic, et al., 2016)

- Enfermedad celíaca asintomática: diagnosticada con serología y biopsia en pacientes sin síntomas; equivalente al concepto de Enfermedad celíaca silente.

- Enfermedad celiaca clásica: con síntomas de malabsorción-diarrea, esteatorrea, descenso ponderal, hipoalbuminemia.
- Enfermedad celíaca no clásica: sintomática, pero sin síntomas de malabsorción.
- Enfermedad subclínica: con manifestaciones bajo el umbral de detección por síntomas o signos clínicos, que pueden corresponder por ejemplo a alteraciones de laboratorio.
- Enfermedad celíaca sintomática: con síntomas clínicamente evidentes gastrointestinales o extraintestinales.
- Enfermedad celíaca potencial: pacientes con serología positiva, pero con biopsia de intestino delgado normal. El consenso sugiere eliminar el uso de los términos Enfermedad celíaca típica, atípica, manifiesta, enfermedad celíaca latente y silente.

La sensibilidad al gluten produce expresiones clínicas muy diferentes. En la forma clásica de enfermedad celíaca se observa diarrea, dolor, distensión abdominal, ocasiona malabsorción intestinal y retraso del crecimiento. La afectación neurológica, con o sin enteropatía, también intervienen en el ataque inmunológico al tejido nervioso central, periférico y los cambios neurodegenerativos acompañantes. Los síntomas más comunes son la ataxia cerebelosa y la neuropatía periférica. La prevalencia sumada las formas infantiles y del adulto alcanza al 1% de la población, con aumento de casos en los últimos años (Hopper, et al., 2007) (Ludvigsson, 2013).

Zoumpoulakis, et al. (2019) mencionan a la enfermedad celíaca como una enfermedad autoinmune con formas típicas, atípicas y asintomáticas. En la forma atípica causa anemia, corta estatura, neuropatía etc., mientras que la forma asintomática no presenta síntomas, y se caracteriza por la presencia de anticuerpos de enfermedad celíaca específicos positivos y antígenos de leucocitos humanos.

Rivera, et al. (2013) describen a la enfermedad celíaca como una condición que no se limita al intestino, ya que se asocia con múltiples signos y síntomas no gastrointestinales, como dermatitis herpetiforme, anemia, artritis, dolores de cabeza, defectos dentales del esmalte y otras manifestaciones orales, y una asociación fuerte

con las condiciones autoinmunes como la diabetes tipo I, deficiencia de inmunoglobulina A (IgA), Síndrome de Down, Síndrome de Turner, Síndrome de Williams entre otros.

Debido al amplio espectro de manifestaciones y la implicación de diversos sistemas la enfermedad celíaca puede considerarse un síndrome. Muestra características que incluyen la recuperación completa del daño de la mucosa, así como la reversibilidad de su progresión y dinámica crónica, cuando se realiza una exclusión total del gluten de la dieta. Cuando la enfermedad celíaca no es diagnosticada podría tener graves consecuencias tanto en niños como en adultos. Se ha incluido una nueva entidad, sin respuesta inmune, es la sensibilidad al gluten no celiaca. Su patogénesis sigue siendo desconocida, incluyendo un conjunto variable de factores (Parzanese, et al., 2017).

Para la detección de enfermedad celíaca se utiliza el marcador serológico, por su fácil realización, bajo costo mediante técnica comercial de ELISA, y elevadas sensibilidad y especificidad cuando existe atrofia vellositaria intestinal (Tursi, et al., 2003). Pero es definitiva para el diagnóstico la biopsia duodenal (Al- Toma, et al., 2019).

Se debe realizar una historia clínica precisa, investigando la tolerancia de otros cereales, y otras alergias respiratorias inducidas por el polen (Calamelli, et al., 2019).

El tratamiento consiste en una dieta libre de gluten y un seguimiento cercano por personal entrenado, idealmente multidisciplinario (Rashid, et al; 2005) (Al- Toma, et al., 2019).

Las manifestaciones extraintestinales comunes de la enfermedad celíaca son: (Cigic, et al., 2016).

- Constitucional: anorexia, fatiga.
- Hematológico: anemia por deficiencia de hierro
- Dermatológico: dermatitis herpetiforme
- Oral: defectos de los dientes, úlceras aftoides

- Musculoesquelético: artritis, artralgia, osteopenia/ osteoporosis, fracturas
- Hígado: enzimas hepáticas anormales
- Endocrinología: baja estatura., pubertad retrasada, deficiencia de vitamina D, Infertilidad inexplicable, Aborto espontáneo
- Neurología: ataxia cerebelosa, encabezados, entumecimiento / neuropatía, incauciones, trastornos psiquiátricos.

La patogenia de los síntomas extraintestinales arriba enumerados, en ocasiones pueden explicarse por malabsorción secundaria a la enteropatía que caracterizó la enfermedad (por ejemplo, anemia), mientras que otros síntomas (incluidos los que afectan la piel, el cerebro y el sistema Musculoesquelético) pueden ser relacionados con reacciones inmunes típicas de procesos autoinmunes en la enfermedad celíaca (Leffler, et al., 2015).

Krzywicka, et al. (2014) también relaciona la enfermedad celíaca y su impacto en el estado de la salud oral, identificando dos grupos etarios (lactantes-pre escolar y escolar-adolescente) y observa las manifestaciones digestivas y las extras digestivas:

En el Lactante-Preescolar:

- **Manifestación digestiva:** diarrea crónica, inapetencia, vómitos, dolor abdominal recurrente, distensión abdominal.
- **Manifestación extra digestiva:** compromiso de estado general malnutrición, hipotrofia muscular, retraso pondo-estatural, irritabilidad, hipofeemia/ anemia ferropriva, apatía/ introversión / tristeza.

En el Escolar- Adolescente:

- **Manifestación digestiva:** frecuentemente asintomático, constipación / diarrea crónica, dolor abdominal, hábito intestinal irregular, distensión abdominal.
- **Manifestación extra digestiva:** talla baja, retraso puberal / retraso de la menarquia, irregularidades menstruales / amenorrea, aftas orales, hipoplasia del esmalte, debilidad / hipotrofia muscular, artralgias / artritis / osteopenia, anemia ferropriva.

La variedad de manifestaciones extra intestinales en cavidad oral, permiten al odontopediatra relacionar éstas con posibles manifestaciones de enfermedad celíaca y contribuir a un diagnóstico temprano de la misma (Crighton, 2013).

1.8 ALERGIA A LAS PROTEÍNAS DEL HUEVO

La alergia a la proteína del huevo de gallina puede causar diversos síntomas que cursan con un pequeño enrojecimiento o escozor, o con shock anafiláctico en su versión más grave. Los síntomas pueden aparecer entre los primeros minutos y las dos horas tras la ingesta de los alérgenos, o bien de forma tardía. La prevalencia se sitúa entre 0,5-2,7 en niños mayores de 12 meses, siendo poco habitual la aparición a partir de los 2 años. La evolución y tolerancia de la misma va desde el 20% a los 24 meses hasta el 60-75% a los 9 años, representa el 44% de las consultas de alergias alimentaria en menores de 5 años (Alonso; 2012).

Se debe evitar ingerir todas las formas de presentación posibles, como crudo, yema, clara, cocinado, y también evitar los huevos de otras aves. La albúmina sérica está presente en plumas, carne y huevo de aves. Explica la aparición del síndrome ave-huevo, en el que el paciente presenta síntomas de alergia al inhalar partículas de plumas o comer huevo y carne de aves. Algunos preparados vitamínicos, medicamentos o inhaladores contienen lisozima de huevo, las vacunas como la triple vírica, la antigripal, la fiebre amarilla y algunas presentaciones de la hepatitis A, cultivadas en embriones de pollo pueden arrastrar proteínas de huevo (Alonso; 2012).

Calamelli, et al. (2019) mencionan que las alergias alimentarias a los huevos de gallina están mediadas por IgE y es fenotípicamente heterogéneo y potencialmente mortal. Las proteínas o alérgenos de mayor frecuencia en las reacciones alérgicas son:

- Gal d 1(ovomucoide): se caracteriza por presentar actividad inhibidora de la serina proteasa blanca, resistente al calor y desnaturalización química, altamente alergénico inmunodominante. Se encuentra en menor cantidad en la clara del huevo de gallina.

- Gal d 2 (ovoalbúmina): se caracteriza por ser inhibidor de serina proteasa, termolábil, es abundante en clara de huevo, reacción clínica al huevo crudo o ligeramente calentado y ciertas vacunas.
- Gal d 3 (conalbúmina): se caracteriza por la baja resistencia al calentamiento y desnaturalización química.
- Gal d 5: este alérgeno se encuentra en yema de gallina y carne de pollo.

Para el diagnóstico y tratamiento inicial de las alergias se realiza la prueba de IgE de clara de huevo donde se encuentran los alérgenos principales. Se utiliza el extracto de clara de huevo combina ovomucoide y ovalbumina, representando la prueba de mayor precisión. (Calamelli, et al., 2019).

Calamelli, et al. (2019) destacan que el diagnóstico molecular es preciso para caracterizar diferentes situaciones clínicas:

- 1- una prueba de IgE sérica negativa o baja para el ovomucoide, clínicamente tolerantes y una prueba de IgE sérica positiva para las claras de huevo de gallina.
- 2- una prueba de IgE sérica de la ovoalbúmina elevado, en pacientes que toleran huevos cocidos o alimentos procesados que contienen huevos cocidos.
- 3- IgE sérica ovomucoide y ovoalbúmina elevada, en pacientes con alergias al huevo crudo y horneado.

Estos autores destacan que calentar mucho el huevo disminuye su alergenicidad. El 64 % y el 84 % de los niños con alergia al huevo mediada por IgE toleran los productos a base de huevo horneado. Se acelera el desarrollo de la tolerancia al huevo cuando se inicia una dieta de huevos horneados en comparación con la evitación estricta (Calamelli, et al., 2019).

1.9 ALERGIAS A ADITIVOS ALIMENTARIOS

Los aditivos son sustancias que se utilizan en la industria alimentaria para muchos fines, conservar, mejorar sabores o apariencia, actualmente son más de 3000 sustancias. Se clasifican en diferentes grupos según su función y propiedad:

- conservantes
- edulcorantes
- aditivos de color
- sabores y especias
- potenciadores del sabor
- sustitutos de grasas
- nutrientes,
- emulsionantes
- estabilizadores del sabor
- espesantes
- aglutinantes
- texturizantes
- agentes de control de pH y acidulantes
- agentes leudantes
- agentes antiaglomerantes
- humectantes
- nutrientes para levaduras
- fortalecedores y acondicionadores de masa
- agentes reafirmantes
- preparaciones enzimáticas
- gases

Todos deben pasar una evaluación de seguridad previa a la comercialización de acuerdo con una regulación específica de aditivos alimentarios de agencias gubernamentales específicas, como la FDA (Food and Drugs Administration), Estados Unidos, EFSA, Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria en Europa (Jen; 2017).

El Comité Científico Internacional de Expertos administrado conjuntamente por la Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la alimentación (FAO) y la Organización Mundial de la Salud (OMS) define a los aditivos alimentarios como “sustancias añadidas a los alimentos para mantener o mejorar su seguridad, frescura, sabor, textura o apariencia”. Sustancias que se agregan a los alimentos cuya característica son: sustancias sintéticas y naturales, no pueden consumirse solos como alimento, el propósito de la adición es mejorar la calidad, el color, la fragancia, el sabor de los alimentos, satisfacer las demandas de conservación, frescura y procesamiento (Jen; 2017).

Los niños y niñas con sospecha de reacciones adversas a un aditivo alimentario pueden necesitar evitar medicamentos y cosméticos que los contengan (Wilson, et al., 2005).

Las reacciones a los aditivos alimentarios naturales contienen moléculas de peso molecular suficiente para inducir una respuesta mediada por IgE. Los sintéticos actúan como haptenos, por su bajo peso molecular y pueden inducir una respuesta mediada por IgE solo si están unidos covalentemente a una molécula portadora grande (Wilson, et al., 2005).

Las manifestaciones clínicas en niños son poco conocidas y varían de un paciente a otro. Puede ser manifestaciones leves como rubor o rinorrea; o hasta mortales como anafilaxia. Asimismo, puede causar el empeoramiento de enfermedades preexistentes como la dermatitis atópica. El carmín es la causa de los brotes intermitentes de eccema atópico. Con el achiote (colorante amarillo intenso o naranja, agregado a alimentos y cosméticos) se ha informado reacciones como urticaria, angioedema en niños (Ramsey, et al., 2016).

La tartrazina se asoció con irritabilidad, inquietud y alteración del sueño en niños. (Rowe; 1994).

Con respecto a los edulcorantes se encontró una correlación entre el consumo de aspartamo y la menarquia temprana (Mueller, et al., 2015).

El diagnóstico se basa en una historia clínica detallada, consignando todos los síntomas y antecedentes de (Añibarro, et al., 2007):

- reacciones adversas a varios alimentos no relacionados
- reacciones adversas a un alimento preparado comercialmente, pero no cuando se prepara en casa
- agravamiento de una enfermedad preexistente sin explicación.
- descartar un alérgeno alimentario oculto, cuya causa más común es la contaminación no intencional, durante su procedimiento

Se puede utilizar la prueba de punción cutánea y las pruebas de laboratorio que detectan IgE específica se lo puede usar solo para algunos colorantes naturales, achiote, azafrán, carmín, manitol y goma vegetal. Para descubrir reacciones de hipersensibilidad de tipo retardado a los alimentos y aeroalérgenos en el eccema atópico se puede utilizar la prueba del parche de atopia (Catli; 2015).

CAPÍTULO 2

MANIFESTACIONES ORALES DE LAS ALERGIAS ALIMENTARIAS

Las alergias alimentarias son un problema típico en la niñez, pero que muchas veces se diagnostican en la adultez. Las afecciones más frecuentes encontradas se refieren a las orales el 62% como por ejemplo prurito en faringe, lengua y paladar; 26,7% respiratoria como disnea y estornudos; 26,7% en piel como urticaria (Tonatiuh, et al; 2019).

Las manifestaciones bucales pueden ser frecuentes en algunos casos. Un ejemplo de ello es la enfermedad celíaca que presenta manifestaciones orales que incluyen defectos en el esmalte dental, causantes de caries dentales, estomatitis aftosa recurrente, dermatitis herpetiforme, queilitis, glositis atrófica, liquen plano oral, lengua geográfica. Estas manifestaciones pueden ser utilizadas como un signo para posibles formas atípicas y asintomáticas de enfermedad celíaca (Zoumpoulakis, et al., 2019).

Los SAO manifiestan múltiples síntomas orales y peribucales, siendo el odontólogo y odontopediatra quien recibe y debe abordar en primera instancia estas patologías (Ivković-Jureković, 2015).

Crighton (2013) manifiesta la importancia que el odontopediatra posea conocimiento de problemas nutricionales subyacentes causados por la mala absorción o hemorragia digestiva comprometiendo la salud de la mucosa oral, puede estar en condiciones de reconocer las características de patologías que afectan el sistema gastrointestinal y realizar la derivación temprana. Las condiciones

gastrointestinales pueden tener efectos significativos sobre el crecimiento y desarrollo general del niño.

Moimaz, et al. (2018) agrega que, en los niños con síndrome de X frágil, trastornos del crecimiento, reflujo gastroesofágico e intolerancia a la lactosa, son propenso a las enfermedades bucales.

Se describirán a continuación las afecciones orales en alergias e intolerancias alimenticias más frecuentes en niños y adolescentes.

2.1. SÍNDROME DE ALERGIA ORAL

Como se mencionó en el capítulo 1, el SAO comprende un conjunto de reacciones alérgicas con expresión en labios y mucosa orofaríngeas de diferente magnitud (Price, et al., 2015).

Las reacciones adversas en este síndrome pueden manifestarse causando desde síntomas orales tipo ardor o escozor de labio, lengua y mucosa bucal, hasta anafilaxia (Muluk y Cingi, 2018) (Price, et al., 2015).

Existen pocos estudios de prevalencia de SAO en niños. Ivković-Jureković en 2015 informó porcentajes del 27%, coincidiendo con Brown y colaboradores (2014) que es más frecuente en adolescentes que en niños. Por otro lado, Bedolla Barajas y colaboradores en 2017, en un estudio llevado a cabo en Madrid reportaron una prevalencia del 8,9%, siendo la fruta causante más frecuente el ananá. Estos investigadores hallaron relación entre SAO y presencia de rinitis, asma y alergia al polen.

La baja frecuencia de aparición en niños puede ser debida a que se trata de una afección difícil de diagnosticar en edades tempranas, en parte por relevar inadecuadamente los datos en las historias clínicas (Ivković-Jureković, 2015).

Los cuadros clínicos se manifiestan entre 2 y 15 minutos después de ingerir las frutas y verduras frescas en cuestión y duran entre unos minutos a media hora, describiéndose síntomas como (Ivković-Jureković, 2015) (Kashyap y Kashyap, 2015):

- entumecimiento de los labios o la boca
- ardor, escozor o edema de los labios y oídos
- escozor de garganta, paladar o encía
- eritema de la perioral,
- opresión de la garganta
- urticaria generalizada

En ciertas circunstancias, las reacciones pueden manifestarse en los ojos, la nariz y la piel. El paciente puede desarrollar hinchazón de los labios, la lengua y la úvula, ocasiones una sensación de asfixia y raramente anafilaxia, dificultad para respirar, exantema o hipotensión (Kashyap y Kashyap, 2015). En otros casos se han reportado náuseas e irritación gástrica, vómitos, diarrea, presión en el pecho o pérdida de conciencia (Muluk y Cingi, 2018)

Pastorello y colaboradores en el año 2000 clasificaron las reacciones en SAO clasificándolos en 4 grados de gravedad:

- 1- sólo síntomas de la mucosa oral
- 2- mucosa oral y síntomas gastrointestinales
- 3- mucosa oral y síntomas sistémicos, tales como urticaria, angioedema, rinoconjuntivitis y asma
- 4- mucosa oral y síntomas potencialmente mortales, como edema laríngeo y shock.

Sin embargo, en la mayoría de los casos, el SAO se presenta con síntomas leves (Kashyap y Kashyap, 2015).

Respecto a las reacciones anafilácticas, Kim y colaboradores en 2019, realizaron un estudio epidemiológico extenso en Corea del Sur, encontrando que el mayor riesgo de reacciones anafilácticas en este síndrome relacionado a la alergia al

polen se presentó en relación al consumo de maní y de manzana. Agregan los autores que la presencia de dermatitis atópica, sensibilización a la avellana y ambrosía fueron factores de riesgo que aumentaron la probabilidad de reacción anafiláctica (Kim et al., 2019).

Para Muluk y Cingi (2018) los factores de riesgo para que se desarrollen respuestas anafilácticas en pacientes con SAO son:

- Haber presentado respuesta sistémica al alimento.
- Haber presentado respuesta alérgica al alimento cocido.
- Ser positivo a los test cutáneos de extracto de alimento.
- Falta de sensibilidad al polen asociado.
- Alergia al Durazno.

Como se detalló en el capítulo 1, en el abordaje terapéutico los antihistamínicos suelen ser de elección (Kohn, 2017) (Price et al., 2015). Pero puede recomendarse mientras se espera el efecto del fármaco, el lavaje de la zona con agua tibia, para disminuir la cantidad de alérgeno de contacto (Kashyap y Kashyap, 2015).

Los síntomas de OEA de OAS a veces pueden ser muy preocupantes y confusos para los pacientes con alergia al polen, lo que los lleva consultar con el odontólogo. El conocimiento de esta afección puede facilitar el diagnóstico, y su odontólogo general u odontopediatra puede recomendar al paciente una primera línea de tratamiento, evitando la exposición a alérgenos y la derivación oportuna al médico alergista (Ivković-Jureković, 2015)

Los odontólogos generales y los odontopediatra deben prestar especial atención a síntomas asociados con asma, atopía, u otros problemas alérgicos (Kashyap y Kashyap, 2015), cuando estos se asocian a síntomas orales (Bedolla Barajas, 2017).

2.2. ESTOMATITIS AFTOSA RECURRENTE

Una de las enfermedades de la mucosa oral de mayor frecuencia es la estomatitis aftosa recurrente o úlceras aftosas recurrentes. La etiología y la patogenia no son claras. Existen múltiples factores como la herencia, los trastornos del microbioma oral, las anomalías inmunológicas, las alteraciones de la microcirculación, las deficiencias de oligoelementos, la discrasia endocrina y la disfunción gastrointestinal, dieta (alimentos picantes, fritos), la reducción de la saliva, falta de cepillado dental y estrés (Qian Du, et al., 2018).

Saavedra, et al (2005) destaca los siguientes términos: Afta, pérdida de sustancia de la mucosa, aguda, dolorosa, inicialmente necrótica y recidivante; Lesión aftoide, simulan aftas de etiología conocida; Aftosis proceso patológico de mayor o menor gravedad que cursa con aftas.

Se detectaron niveles elevados de anticuerpos circulantes contra la proteína de la leche de vaca en pacientes con úlceras aftosas recurrentes, observándose su resolución dentro de las dos semanas posteriores a la suspensión de proteínas de la leche de vaca (Chainani-Wu, et al., 2017).

Los productos que contienen cinamaldehído, ácido cinámico o aceite esencial de canela, utilizados como aromatizantes en alimentos, chicles y productos de higiene bucal, provoca estomatitis de contacto con signos y síntomas inespecíficos, lesiones orales heterogéneas, con sensación de ardor, urticaria, parches eritematosos, ulceraciones, parches blancos adherentes y descamados, desprendimiento, lesiones vesiculares (Vivas, et al., 2015)

La estomatitis aftosa recurrente es una de las manifestaciones extra-intestinales de la enfermedad celíaca. Puede adoptar la forma severa, pero mejoran con una dieta libre de gluten (Leffler, et al., 2015).

2.3. LENGUA GEOGRÁFICA.

La lengua geográfica es una afección inflamatoria benigna que generalmente afecta la superficie dorsal y los bordes laterales de la lengua. Se ha informado mayor prevalencia de esta patología en pacientes con enfermedad celíaca (Cigic, et al., 2016).

2.4. ERITEMA MULTIFORME

El eritema multiforme es una lesión muco-cutánea polimorfa. Sus lesiones suelen ser bilaterales y simétricas, benigno y auto limitado, de causas diversas (Goicoechea, et al., 2020). Banihani, et al (2015) la define como una enfermedad vesiculobullosa aguda de la piel y las membranas mucosas, con síntomas leves a graves. Es una reacción de hipersensibilidad a agentes como el virus del herpes, medicamentos. Y asimismo en relación a alimentos, como la canela. Se manifiesta como ulceraciones superficiales extensas crónicas e hinchazón de los labios. Cuyo tratamiento se basa en esteroides tópicos, sistémicos y eliminación del agente causante de la dieta (Cohen, et al., 2000).

2.5. LEUCOPLASIA

La leucoplasia oral, inusualmente puede aparecer ante la alergia alimentaria al componente de canela (Mihail, et al., 1992). Es una lesión multifocal y progresiva de etiología desconocida, de recurrencia frecuente y resistentes a los tratamientos. La leucoplasia verrugosa proliferativa se caracteriza por una alta tasa de transformaciones de carcinoma oral de células escamosas y carcinoma de verrugas (Capella, et al., 2017).

El tratamiento de la leucoplasia presenta diferentes modalidades la más utilizadas son: cirugía, ablación con láser y la terapia fotodinámica, otros los retinoides, la radiación y la quimioterapia (Capella, et al., 2017).

E han informado casos de leucoplasia en pacientes con enfermedad celíaca (Zoumpoulakis, et al., 2019).

2.6. GRANULOMATOSIS OROFACIAL

La Granulomatosis Orofacial clínicamente se presenta con tumefacción de los tejidos blandos de la región oral y maxilofacial, e histológicamente se observa inflamación granulomatosa no caseificante, en ausencia de enfermedad de Crohn sistémica o sarcoidosis. Su etiología es desconocida, existen varias teorías como infección, predisposición genética y alergia. Cursa con inflamación de uno o ambos labios causando hipertrofia labial, eritema o erosiones inespecíficas, también afecta la encía, la mucosa oral o la lengua; comienza con inflamación suave, pero con el tiempo presenta fibrosis. La clínica es variada lo que dificulta su diagnóstico ya que puede ser la manifestación oral de afección sistémica como la enfermedad de Crohn, la sarcoidosis, Granulomatosis de Wegener, sustancias alimentarias y aditivos alimentarios. Estos irritantes antigénicos estimulan una hipersensibilidad de tipo retardada (Rana; 2012).

La Granulomatosis Orofacial inducida por alergia alimentaria, puede ser relacionada con hipersensibilidad de tipo retardado a la avena. Es poco frecuente, se asocia a lesiones orales como edema mucoso, ulceraciones y marcas mucosas (Saalman, et al., 2009).

2.7. CARIES DENTAL

En pacientes niños con intolerancia a la lactosa o a las proteínas de la leche de vaca, normalmente es remplazada la leche por fórmulas a base de soja, u otras, endulzadas o no con sacarosa. La relación de caries dentales y otras enfermedades bucales, capacidad de producir esmalte, desmineralización de dientes deciduos e intolerancia a la lactosa o proteínas de la leche de vaca se dispone de escasa

información. La mayoría de los estudios tratan aspectos médicos y nutricionales (Cagetti, et al., 2016).

Moimaz, et al. (2018) realizaron una investigación de caries dental en niños de 5 a 8 años con alergia a las proteínas de la leche de vaca e intolerancia a la lactosa y la asociación entre el estado de salud bucal con el consumo de alimentos donde observaron que los niños que consumieron jugo de fruta de leche de soja, sustancias ácidas con potencial desmineralización del esmalte y erosiones dentales presentaron mayor tasa de prevalencia de caries y necesidad de tratamiento en comparación con los que no presentaban tales afecciones.

Así mismo el aumento de prevalencia de caries en niños con enfermedad celíaca se asocia a los defectos estructurales del esmalte que esta enfermedad provoca (Zoumpoulakis, et al., 2019).

2.8. DEFECTOS DEL DESARROLLO DEL ESMALTE

Los niños con enfermedad celíaca presentan manifestaciones orales únicas que apuntan a esta patología autoinmune infradiagnosticada, se puede observar defectos del esmalte en los dientes permanentes y temporarios o deciduos. Se desconoce la etiología, sin embargo, resultados de estudios realizados sugieren que los anticuerpos presentan un papel patológico contra la gliadina en la dentición con defectos del esmalte en dientes temporarios y permanentes (Sóñora, et al., 2016).

Pacientes con enfermedad celíaca presentan una mayor prevalencia de casos sistémicos de defectos de esmalte dental que en pacientes sanos. Siendo más afectados los primeros molares permanentes, incisivos y molares temporarios. Afectando incisal, oclusal y tercio medio de la superficie vestibular de los elementos. Aquellos pacientes con enfermedad celíaca atípica y asintomática o silenciosa se presentan defectos de esmalte de gravedad leve, comparada con aquellos con enfermedad celíaca clásica (Zoumpoulakis, et al., 2019).

Se clasifican los defectos del esmalte relacionado con la celiaquía en (Zoumpoulakis, et al., 2019):

- Defectos de esmalte dental: en el color del esmalte, opacidades amarillas o marrones simples o múltiples, márgenes definidos o difusos, falta de esmalte total o parcial.
- Defectos estructurales leves: superficie de esmalte áspera con presencia de surcos horizontales u hoyos, opacidades y decoloración ligeras.
- Defectos estructurales evidentes: superficie de esmalte rugoso, ranuras horizontales, opacidades de diferentes colores o decoloración.
- Defectos estructurales graves: cúspides con bordes afilados, borde incisal delgado y áspero, con márgenes bien definidos.

Macho, et al. (2020) agrega defectos estructurales del esmalte como la hipoplasia (alteraciones funcionales), hipomineralización (alteraciones cualitativas).

Muñoz, et al. (2012) menciona que los pacientes con enfermedad celíaca a menudo presentan defectos del esmalte en los dientes permanentes como una manifestación atípica, a veces indicando una enfermedad atípica no diagnosticada.

La patogénesis de la enfermedad celíaca se observa secuencias de proteínas del gluten (gliadinas) y de proteínas esmaltadas ricas en prolina (amelogenina y ameloblastina) sugirieron la presencia de motivos antigénicos comunes. Se estudió mediante ELISA y Western Blotting, la reactividad de suero de pacientes con enfermedad celíaca frente a gliadina y péptidos derivados de esmalte, se confirmaron la presencia de anticuerpos reactivos cruzados. Los anticuerpos contra gliadina generados en la enfermedad celíaca pueden reaccionar in vitro con una proteína principal del esmalte. La participación del suero antigliadina en la patogénesis de los defectos del esmalte en pacientes con enfermedad celíaca no tratada puede ser la hipótesis sobre la base de estos nuevos resultados. (Muñoz, et al.,2012).

En otro estudio llevado a cabo por Queiroz et al. (2017), se evaluó el fenotipo de defectos de esmalte dental en individuos con enfermedad celíaca, según el tiempo que se introdujeron a una dieta sin gluten, a través de pruebas exactas de

Fisher y t-test para comparar las diferencias entre las medidas. En conclusión, el estudio sugirió una asociación entre un tipo específico de defecto del esmalte dental y el tiempo que los individuos con enfermedad celíaca fueron introducidos a una dieta sin gluten (de Queiroz, et al., 2017).

CONCLUSIONES

La alergia alimentaria se define como una reacción adversa a un alimento o un aditivo alimentario y puede estar mediada por dos mecanismos diferentes: inmunológico y no inmunológico, siendo éstas últimas denominadas intolerancias alimenticias (Boyce, et al., 2011) (Sampson; 2004). Han registrado un aumento detectable en los últimos años (Cook et al., 2019).

El papel de la microbiota intestinal ha sido bien definido en la patogénesis de estas alergias. Ayudando a el establecimiento de una adecuada microflora intestinal en el bebé se revaloriza la lactancia materna como fuente de prebióticos y proteínas inmunológicamente menos sensibles (Medina, et al., 2015) (Scholtens, et al., 2012).

Las alergias a huevo, proteínas de la leche, frutos secos como maní, al gluten, y al espectro de patologías asociadas a reacciones cruzadas entre frutas y verduras frescas y polen, pueden presentar cuadros leves a anafilaxias con riesgo de vida (Kashyap y Kashyap, 2015). Por ello los pacientes niños y adolescentes con dermatitis atópica y asma, deben ser considerados de mayor riesgo para el desarrollo de las alergias alimentarias (Cook et al., 2019) (Johnson, et al., 2020). En la clínica de odontopediátrica es indispensable que estos datos sean relevados (Bedolla Barajas, 2017).

Las afecciones más frecuentes encontradas son las orales en un 62% como por ejemplo prurito en faringe, lengua y paladar; 26,7% respiratoria como disnea y estornudos; 26,7% en piel como urticaria (Tonatiuh, et al; 2019).

Las manifestaciones orales que el odontopediatra debe relacionar con estas patologías son variadas:

- El SAO presenta variada sintomatología, casi siempre benigna, en mucosa orofaríngea, labios y zona peribucal (Muluk y Cingi, 2018) (Kashyap y Kashyap, 2015).

- La estomatitis aftosa recurrente, se relaciona con productos que contienen cinamaldehído, ácido cinámico o aceite esencial de canela, utilizados como aromatizantes en alimentos, chicles y productos de higiene bucal, así como también con niveles elevados de anticuerpos circulantes contra la proteína de la leche de vaca (Vivas, et al., 2015) (Chainani-Wu, et al., 2017) y la enfermedad celíaca (Leffler et al., 2015). Asimismo, se ha asociado la alergia a la canela con Eritema Multiforme y Leucoplasia (Mihail, et al., 1992) (Cohen, et al., 2000).
- La lengua geográfica es frecuente en pacientes con enfermedad celíaca (Cigic, et al., 2016).
- Se han informado casos de Granulomatosis en relación a la ingesta de avena (Saalman, et al., 2009).
- Aumentos de prevalencia de caries dental se han vinculado a alergias a proteínas de la leche (Moimaz, et al., 2018), en concordancia al tipo de sustitutos de la leche ricos en azúcares refinados que los pacientes ingerían como leche de soja.
- Los defectos del desarrollo del esmalte están presentes en la enfermedad celíaca ya que la gliadina y la amelogenina comparten respuestas antigénicas similares (Sóñora, et al. 2016). Además el grupo dentario afectado puede ayudar a predecir el comienzo de la enfermedad en el niño (de Queiroz, et al., 2017).

La exploración clínica oral debe considerarse una herramienta diagnóstica, especialmente en las formas atípicas o silenciosas de la enfermedad celíaca, ya que puede contribuir a proporcionar un diagnóstico precoz (Cigic, et al., 2016).

Las lesiones orales relacionadas con alergias e intolerancias alimentarias pueden convertirse en el primer síntoma que el odontopediatra detecte. Debe estar entrenado para relacionar estas manifestaciones orales con signos tempranos de las patologías sistémicas descritas (Ivković-Jureković, 2015) (Kashyap y Kashyap, 2015).

El odontopediatra debe poseer conocimiento de las manifestaciones orales y problemas médicos generales que puede afectar la salud general del niño. Es el primer profesional de detectar una serie de signos gastrointestinales para realizar un correcto diagnóstico y derivación temprana al especialista en pediatría, logrando la atención interdisciplinaria (Crighton, 2013).

BIBLIOGRAFÍA

- 1) Alonso E. Alergia al huevo. En: Zubeldia JM, Baeza ML, Jauregui I, Senent C, Editores. Libro de Alergias Alimentarias de la Fundación BBVA. España. 2012; 231-7.
- 2) Al-Toma A, Volta U, Auricchio R, Castillejo G, Sanders DS, Cellier C, Mulder CJ, Lundin KEA. European Society for the Study of Coeliac Disease (ESsCD) guideline for coeliac disease and other gluten-related disorders. United European Gastroenterol J. 2019 Jun;7(5):583-613.
- 3) Añibarro B, Seoane FJ, Múgica MV. Participación de alérgenos ocultos en reacciones alérgicas alimentarias. J Investig Allergol Clin Immunol. 2007; 17 (3): 168-72.
- 4) Banihani A, Nazzal H, Webb L, Toumba KJ, Fabbroni G. Una presentación inusual de eritema multiforme en un paciente pediátrico. Eur Arch Paediatr Dent. Junio de 2015; 16 (3): 297-302. doi: 10.1007 / s40368-015-0181-0. Epub 2015 8 de abril. PMID: 25851963
- 5) Barrons RW. Estrategias de tratamiento para las úlceras aftosas orales recurrentes. 1 de enero de 2001; 58(1):41-50; cuestionario 51-3. PMID: 11194135.
- 6) Bartnikas LM, Sheehan WJ, Larabee KS, et al. Ovomucoïd is not superior to egg white testing in predicting tolerance to baked egg. J Allergy Clin Immunol Pract 2013;1(4):354-60.
- 7) Bedolla-Barajas M, Kestler-Gramajo A, Alcalá-Padilla G, Morales-Romero J. Prevalence of oral allergy syndrome in children with allergic diseases. Allergol Immunopathol (Madr). 2017 Mar-Apr;45(2):127-133. doi: 10.1016/j.aller.2016.04.017. Epub 2016 Aug 24. PMID: 27567321.

- 8) Belderbos ME, Houben ML, van Bleed GM, et al. Breastfeeding modulates neonatal innate immune responses: a prospective birth cohort study. *Pediatr Allergy Immunol*.2012;23:65-74.
- 9) Béliveau S, Gaudreault P, Goulet L, et al. Type I hypersensitivity in an asthmatic child allergic to peanuts: was soy lecithin to blame? *J Cutan Med Surg* 2008;12(1):27-30.
- 10) Björkstén B. Genetic and environmental risk factors for the development of food allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005;5(3):249-53.
- 11) Bock SA, Muñoz- Furlong A, Sampson HA. Más muertes causadas por reacciones anafiláticas a los alimentos, 2001-2006. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119:1016-8.
- 12) Bola H, Luyt D, Bravin K, Kirk K. tuerca simple o la supresión total de tuerca en los niños alérgicos tuerca: resultado de los retos de tuerca para guiar a las dietas de exclusión. *Pediatr Allergy Immunol* 2011; 22:808-12.
- 13) Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW et al. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: report of the NIAID-sponsored expert panel. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126 (Suppl6): S1-58.
- 14) Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW, Jones SM, Sampson HA, Wood RA, Plaut M, Cooper SF, Fenton MJ. Guidelines for the Diagnosis and Management of Food Allergy in the United States: summary of the NIAID-sponsored expert panel report. *J Am Diet Assoc*. 2011 Jan;111(1):17-27.
- 15) Breiteneder H, Ebner C. Molecular and biochemical classification of plant-derived food allergens. *J Allergy Clin Immunol*. 2000 Jul;106(1 Pt 1):27-36. doi: 10.1067/mai.2000.106929. PMID: 10887301.
- 16) Breiteneder H, Ebner C. Molecular and biochemical classification of plant-derived food allergens. *J Allergy Clin Immunol*. 2000 Jul;106(1 Pt 1):27-36. doi: 10.1067/mai.2000.106929. PMID: 10887301.
- 17) Brown CE, Katelaris CH. The prevalence of the oral allergy syndrome and pollen-food syndrome in an atopic paediatric population in south-west Sydney. *J Paediatr Child Health*. 2014; 50:795–800.

- 18)Cagetti MG, Congiu G, Cocco F, Meloni G, Sale S, Campus G. ¿Hay indicadores de riesgo distintivos asociados con las diferentes etapas de la caries en los niños? Estudios transversales. Salud Pública de BMC. Diciembre de 2016; 16 (1): 1213. <https://doi.org/10.1186/s12889-016-3865-4> [Enlaces]
- 19)Calamelli E, Liotti L, Beghetti I, Piccinno V, Serra L, Bottau P. Component-resolved Diagnosis in Food Allergies. Medicina (Kaunas). 2019 Aug. 18;55(8):498. Doi: 10.3390/medicina55080498. PMID: 31426616 Free PMC article. Review.
- 20)Canani R. Berni, De Filippis F, Nocerino R, Paparo L, Di Scala C, Cosenza L, Della Gatta G, Calignano A, De Caro C, Laiola M, Gilbert JA, Ercolini D. Gut Microbiota composition and butyrate production in children affected by mon-IgE-mediated cow's milk allergy. Sci Rep. 2018 Aug 21;8(1):12500. Doi: 10.1038/s41598-018-30428-3. PMID: 30131575 Free PMC article.
- 21)Capella Diogo Lenzi, Goncalves J M, Abrantes A A A, Grando L J, Daniel F I. Leucoplasia verrugosa proliferativa: diagnóstico, manejo y avances actuales. Braz J Otorhinolaryngol. Peer Review bajo la responsabilidad de la Asociación Brasileña de Otorrinolaringología y Cirugía Cervical-Facial. Revista Brasileña de otorrinolaringología Volumen 83, número 5, septiembre- octubre de 2017, pág. 585 – 593.
- 22)Catli G, Bostanci I, Ozmen S, Dibek Misirlioglu E, Duman H, Ertan U. ¿Son útiles las pruebas de parche con aditivos alimentarios en niños con eccema atópico? Pediatr Dermatol. 2015 septiembre-octubre; 32 (5): 684-9.
- 23)Celik-Bilgili S, Mehl A, Verstege A, et al. The predictive value of specific immunoglobulin E levels in serum for the outcome of oral food challenges. Clin Exp Allergy 2005;35(3):268-73.
- 24)Chainani-Wu N, Nayudu A. Resolution of recurrent aphthous ulcers after discontinuation of cow's milk protein intake. J Am Dent Assoc. 2017 Aug; 148(8): 614-617. Doi: 10.1016/j.adaj.2017 .02.028. Epub 2017 Apr 12. PMID: 28410620.

- 25) Chehade M, Mayer L. Oral tolerance and its relation to food hypersensitivities. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115(1):3-12.
- 26) Chen Meng, MD, Welch Michael, MD, Laubach Susana, MD. Prevención de alergia al maní. 1 de marzo 2018; 31(1):2-8. Doi: 10-1089/ped.2017.0826. PMID: PMC5867507. PMID: 29588872.
- 27) Cigic L, Galic T, Kero D, Simunic M, Mikic I, Kalibovic Govorko D, Lukenda D. The prevalence of celiac disease in patients with geographic tongue *J Oral Pathol Med* 2016. doi: 10.1111/jop.12450
- 28) Cohen DM, Bhattacharyya. Reacción de sensibilidad similar al eritema multiforme oral inducido por la canela. *Asociación J Am Dent*. Julio de 2000;131 (7):929-34. Doi: 10.14219/jada archeve.2000.0311. PMID:10916331.
- 29) Cook QS, Kim EH. Update on peanut allergy: Prevention and immunotherapy. *Allergy Asthma Proc*. 2019 Jan 1;40(1):14-20. doi: 10.2500/aap.2019.40.4190. PMID: 30582491.
- 30) Correa FF, Vieira MC, Yamamoto DR, Speridiao Pda G, de Moraes MB: Open challenge for the diagnosis of cow's milk protein allergy. *J Pediatr (Rio J)* 2010; 86 (2):163-6.
- 31) Costa AJ, Sarinho ES, Motta ME, et al: Allergy to cow's milk proteins: what contribution does hypersensitivity in skin tests have to this diagnosis? *Pediatr Allergy Immunol* 2011;22(1 Pt 2): e133-8.
- 32) Crevel RW, Kerkhoff MA, Koning MM. alergenicidad de los aceites vegetales refinados. *Food Chem Toxicol* 2000; 38:385-93.
- 33) Crighton A. Paediatric gastrointestinal conditions and their oral implications. *International Journal of Paediatric Dentistry* 2013; 23:338–345
- 34) Dang TD, Tang M, Choo S et al. aumento de la precision del diagnóstico de alergia al maní mediate el uso de Ara h2. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129:1056-63.
- 35) De Queiroz AM, Arid J, de Carvalho FK, da Silva RAB, Kuchler EC, Sawamura R, da Siva LAB, Nelson-Filho P. Assessing the proposed

- association between DED and gluten-free diet introduction in celiac children. *Spec Care Dentist*. 2017 Jul;37 (4): 194-198. Doi: 10.1111/scd.12227.
- 36) Du Toit G, Roberts G, Sayre PH, Bahnson HT, Radulovic S, Santos AF, et al. Randomized trial of peanut consumption in infants at risk for peanut allergy. *N Engl J Med*. 2015; 372:803–813.
- 37) E. A. Pastorello, F. P. D'Ambrosio, V. Pravettoni et al., "Evidence
- 38) Eigenmann PA, Lack G, Mazon A, Nieto A, Haddad D, Brough HA, Caubet JC. Managing Nut Allergy: A Remaining Clinical Challenge. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017 Mar-Apr;5(2):296-300. doi: 10.1016/j.jaip.2016.08.014. Epub 2016 Oct 25. PMID: 27793601
- 39) Ewan PW, Clark AT. Eficacia de un plan de tratamiento basado en la evaluación de la gravedad en estudio longitudinales y de casos controlados de 747 niños con alergia a las nueces. Propuesta de buenas prácticas. *Clin Exp allergy* 2005; 35:751-6.
- 40) Fiocchi A, Brozek J, Schünemann H, et al. World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guidelines. *Pediatr Allergy Immunol* 2010;21 (Suppl21):1-125.
- 41) Fiocchi A, Pawankar R, Cuello-García C, et al. World Allergy Organization – McMaster University Guidelines for Allergic Disease Prevention (GLAD-P): Probiotics. *World Allergy Organ J*. 2015; 8:4.
- 42) Fisher HR, Keet CA, Lack G, du Toit G. Preventing Peanut Allergy: Where Are We Now? *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019 Feb;7(2):367-373. doi: 10.1016/j.jaip.2018.11.005. PMID: 30717867
- 43) Flammarion S, Santos C, Guimber D et al. Dieta y estado nutricional de niños con alergias alimentarias. *Pediatr Allergy Immunol* 2011; 22:161-5.
- 44) for a lipid transfer protein as the major allergen of apricot," *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, vol. 105, no. 2, pp.371–377, 2000.
- 45) Gerritsen J, Smidt H, Rijkers GT, de Vos WM. Intestinal microbiota in human health and disease: the impact of probiotics. *Genes Nutr*. 2011; 6:206-240.
- 46) Goicoechea Miriam; García, Lucía Sierra; Santos, Alejandra Fernández Rivera. Lesiones muco-cutáneas sugestivas de eritema multiforme por

desencadenante atípico. *Rev Clin Med Fam* vol. 13 no.2 Albacete jun. 2020
Epub 27 Julio 2020.

- 47) Haarman M, Knol J. Quantitative real-time PCR assays to identify and quantify fecal bifidobacterium species in infants receiving a prebiotic infant formula. *Appl Environ Microbiol.* 2005; 71:2318-2324.
- 48) Hassan A. K. G., Venkatesh Y.P. An overview of fruit allergy and the causative allergens. Department of Biochemistry and Nutritión, CSIR-Central Food Technological Research Institute (CSIR-CFTRI), Mysore 570020, Karnataka, india. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* Vol 47, N&, 180-187, 2015.
- 49) Hassan AK, Venkatesh YP. An overview of fruit allergy and the causative allergens. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2015 Nov;47(6):180-7. Erratum in: *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2016 Jan;48(1):31. PMID: 26549334.
- 50) Hippisley-Cox J, Jumbu G, Fenty J, Holanda R, Porter A, Montones M. Epidemiología de la atención primaria de los trastornos alérgicos: análisis utilizando la base de datos. QRESEARCH 2001-2006. Londres. Centro de información y Departamento de Salud, 2007.
- 51) Hopper AD, Hadjivassiliou M, Butt S, Sanders Ds. Adult coeliac disease. *BMJ* 2007; 335:558-62.
- 52) Husby S, Koletzko S, Korponay-Szab o IR, et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012;54: 136-60.
- 53) Hussein H, Mensah RK, Brown RS. Diagnosis and Management of Oral Allergy Syndrome, the Itchy Tongue Allergic Reaction. *Compend Contin Educ Dent.* 2019 Sep;40(8):502-505; quiz 506. PMID: 31478696.
- 54) Ivković-Jureković I. Oral allergy syndrome in children. *Int Dent J.* 2015 Jun;65(3):164-8. doi: 10.1111/idj.12164. Epub 2015 Mar 26. PMID: 25819922.
- 55) Jen JJS, Junshi C. Seguridad alimentaria en China: ciencia, tecnología, gestión y regulación. John Wiley & Sons. 2017.

- 56) Johnson J, Malinowski A, Lidholm J, Petersson CJ, Nordvall L, Janson C, Alving K, Borres MP. Sensitization to storage proteins in peanut and hazelnut is associated with higher levels of inflammatory markers in asthma. *Clin Mol Allergy*. 2020 Jun 23; 18:11. doi: 10.1186/s12948-020-00126-5. eCollection 2020. PMID: 32581655 Free PMC article.
- 57) Kagan SR. Food Allergy: An overview. *Environ Health Perspect* 2003;111(2):223-5.
- 58) Kashyap RR and Kashyap RS. Oral Allergy Syndrome: An Update for Stomatologists *Journal of Allergy* Volume 2015, Article ID 543928, 6 pages <http://dx.doi.org/10.1155/2015/543928>
- 59) Kashyap RR and Kashyap RS. Oral Allergy Syndrome: An Update for Stomatologists *Journal of Allergy* Volume 2015, Article ID 543928, 6 pages <http://dx.doi.org/10.1155/2015/543928>
- 60) Kattan JD, Konstantinou GN, Cox AL, et al. Anaphylaxis to diphtheria, tetanus, and pertussis vaccines among children with cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128(1):215-8.
- 61) Kdis CA, Barlan IB, Bahceciler N, et al. Immunological mechanisms of sublingual immunotherapy. *Allergy* 2006;61 (suppl 81):11-4.
- 62) Keil T: Epidemiology of food allergy: what's new? A critical appraisal of recent population-based studies. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2007;7 (3): 259-63.
- 63) Kelava N, Lugović-Mihić L, Duvancić T, Romić R, Situm M. Oral allergy syndrome--the need of a multidisciplinary approach. *Acta Clin Croat*. 2014 Jun;53(2):210-9. PMID: 25163237.
- 64) Kim M, Ahn Y, Yoo Y, Kim DK, Yang HJ, Park HS, Lee HJ, Kim MA, Jeong YY, Kim BS, Bae WY, Jang AS, Park Y, Koh YI, Lee J, Lim DH, Kim JH, Lee SM, Kim YM, Jun YJ, Kim HY, Kim Y, Choi JH; Work Group for Rhinitis, the Korean Academy of Asthma, Allergy and Clinical Immunology. Clinical Manifestations and Risk Factors of Anaphylaxis in Pollen-Food Allergy Syndrome. *Yonsei Med J*. 2019 Oct;60(10):960-968. doi: 10.3349/ymj.2019.60.10.960. PMID: 31538431; PMCID: PMC6753338.

- 65) Kim Mi-Ae, Dong-Kyu Kim, † Hyeon-Jong Yang, Young Yoo, Youngmin Ahn, Hae-Sim Park, Hyun Jong Lee, Yi Yeong Jeong, Bong-Seong Kim, Woo Yong Bae, An-Soo Jang, Yang Park, Young-Il Koh, Jaechun Lee, Dae Hyun Lim, Jeong Hee Kim, Sang Min Lee, Yong Min Kim, Young Joon Jun, Hyo Yeol Kim, Yunsun Kim, Jeong-Hee Choi. Syndrome de alergia al polen-alimentos en pacientes con polinosis coreana: una encuesta nacional. 10 de julio de 2018. Doi: 10.4168/aair.2018.10.6.648. PMID: 30306747. PMID: 30306747.
- 66) Kohn JB. What Is Oral Allergy Syndrome? *J Acad Nutr Diet.* 2017 Jun;117(6):988. doi: 10.1016/j.jand.2017.03.021. PMID: 28550892.
- 67) Krzywicka B, Herman K, Kowalczyk-Zajac M, Pytrus T. Celiac Disease and Its Impact on the Oral Health Status – Review of the Literature. *Adv Clin Exp Med* 2014, 23, 5, 675 – 681.
- 68) Leffler DA, Green PH, Fasano A. Extraintestinal manifestations of coeliac disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2015 Oct;12(10):561-71.
- 69) Leonard SA, Nowak-Wegrzyn AH. Baked Milk and Egg Diets for Milk and Egg Allergy Management. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2016 Feb;36(1):147-59. Doi: 10.1016/j.iac.2015.08.013. PMID: 26617232 Review.
- 70) Leonard SA, Sampson HA, Sicherer SH, et al. dietary baked egg accelerates the resolution of egg allergy in children. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130(2):473-80.
- 71) Lieberman JA, Glaumann S, Batelsson S, Borres MP, Sampson HA. La utilidad de los componentes del maní en el diagnóstico de alergia al maní mediada por Ig E entre distintas poblaciones. *J Allergy Clin Immunol: en la práctica* 2013; 1:75-82.
- 72) Lozoya-Ibáñez C, Morgado-Nunes S, Rodrigues A, Fernandes P, Lourenço O, Mafalda Fonseca A, Taborda-Barata L. Prevalence and clinical features of adverse food reactions in Portuguese adolescents. *World Allergy Organ J.* 2020 Aug 11;13(8):100453. doi: 10.1016/j.waojou.2020.100453. eCollection 2020 Aug. PMID: 32817783 Free PMC article.

- 73) Ludvigsson JF, Leffter DA, Bai JC et al. (2013). The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. *Gut* 62:43-52.
- 74) Macho VMP, de Barros Menéres Manso MCA, E Silva DMV, de Andrade DJC. The difference in symmetry of the enamel defects in celiac disease versus non-celiac pediatric population. *J Dent Sci*. 2020 Sep; 15(3):345-350. Doi: 10.1016/j.jds.2020.02.006. Epub 2020 Mar 28. PMID: 32952893 Free PMC article.
- 75) Marina O, Fernández A, Follett FR, et al: [Cow's milk protein allergy: proposed guidelines for the management of children with cow's milk protein allergy]. *Arch Argent Pediatr* 2009; 107 (5):459-67.
- 76) Martin R, Nauta AJ, Amor KB, Knippels LMJ, Knol J, Garssen J. Early life: gut microbiota and immune development in infancy. *Beneficial Microbes*. 2010; 1:367-382.
- 77) Martínez SI, Ibañez MD, Fernández-Caldas E, Cames J. Estudios de reactividad cruzada in vitro e in vivo de alergia a leguminosas en una población mediterránea. *Int arch Allergy Immunol* 2008; 147: 222-30.
- 78) Medina Hernández A, Huerta-Hernández RE, Góngora-Meléndez MA, et al. Perfil clínico-epidemiológico de pacientes con sospecha de alergia alimentaria en México. 2015
- 79) Mihail RC. *J Otolaryngol*. Leucoplasia oral causada por alergia a la canela. Octubre de 1992; 21 (5):366-7. PMID: 1469757.
- 80) Moimaz SAS, Amaral MA, Garbin CAS, Saliba TA, Saliba O. Caries in children with lactose intolerance and cow's milk protein allergy. *Braz Oral Res*. 2018; 32: e91. doi: 10.1590/1807-3107bor-2018.vol32.0091. Epub 2018 Sep 17. PMID: 30231171
- 81) Moimaz Suzely Adas Saliba, Amaral Marcelo Augusto, Garbin Cléa Adas Saliba, Saliba Tânia Adas, Saliba Orlando. Caries en niños con intolerancia a la lactosa y alergia a las proteínas de la leche de vaca. Investigación oral brasileña. Versión impresa ISSN 1806-8324. *Braz. res oral* vol. 32 São Paulo 2018 Epub 17 de septiembre de 2018.

- 82) Mondoulet L, Dioszeghy V, Thébault C, et al. epicutaneous immunotherapy for food allergy as a novel pathway for oral tolerance induction. *Immunotherapy* 2015;7(12):1293-305.
- 83) Mueller NT, Jacobs DR Jr, Maclehose RF, Demerath EW, Kelly SP, Dreyfus JG, Pereira MA. El consume de refrescos con cafeína y endulzados artificialmente se asocian con el riesgo de menarquia precoz. *Soy J Clin Nutr.* 2015 Sep; 102 (3): 648-54.
- 84) Muluk NB, Cingi C. Oral allergy syndrome. *Am J Rhinol Allergy.* 2018 Jan 1;32(1):27-30. doi: 10.2500/ajra.2018.32.4489. PMID: 29336286.
- 85) Muñoz F, Del Rio N, Sónora C, Tiscornia I, Marco A, Hernandez A: enamel defects associated with coeliac disease: putative role of antibody against gliadin in pathogenesis. *Eur J Oral Sci* 2012, 120,104-112.
- 86) Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K, et al. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines; diagnosis and management of food allergy. *Allergy* 2014;69(8):1008-25.
- 87) Niggemann B, Reibel S, Wahn U. The atopy patch test (APT)- a useful tool for the diagnosis of food allergy in children with atopic dermatitis. *Allergy* 2000;55(3):281-5.
- 88) Noimark L, Gardner J, Waner JO. Actitudes de los padres al comprar productos para niños con alergia a las nueces: una perspectiva del Reino Unido. *Pediatr Allergy Immunol.* 2009; 20:500-4.
- 89) Nowack- Wegrzyn A, Sampson HA. Future therapies for food allergies. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127(3):558-73.
- 90) Parisi CA, Smaldini PL, Gervasoni ME, et al. Hypersensitivity reactions to the Sabin vaccine in children with cow's milk allergy. *Clin Exp Allergy* 2013;43(2):249-54.
- 91) Parzanese Ilaria, Dorina Qehajaj, Federica Patricicola, Merica Aralica, Maurizio Chiriva-internti, sanja stifter, Luca Elli, Fabio Grizzi. Celiac disease: From pathophysiology to treatment. *World J Gastrointest Pathophysiol* 2017 may 15;8(2):27-38.

- 92)Pascal M, Muñoz-Cano R, Reina Z, et al. Lipid transfer protein syndrome: clinical pattern, cofactor effect and profile of molecular sensitization to plant-foods and pollens. *Clin Exp Allergy* 2012;42(10):1529-39.
- 93)Prescott S, Allen KJ. Food allergy: Riding the second wave of the allergy epidemic. *Pediatr Allergy Immunol* 2011;22(2):155-60. Doi: 10.1111/j.1399-3038.2011.01145.x PMID: 21332796.
- 94)Price A, Ramachandran S, Smith GP, Stevenson ML, Pomeranz MK, Cohen DE. Oral allergy syndrome (pollen-food allergy syndrome). *Dermatitis*. 2015 Mar-Apr;26(2):78-88. doi: 10.1097/DER.0000000000000087. PMID: 25757079.
- 95)Pumphrey RS, Gowland MH. Otras reacciones alérgicas mortales a los alimentos en el Reino Unido, 1999-2006. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119:1018-9.
- 96)Raanan, Shamir, Ruurd van Elburg, Jan Knol, Christophe Dupont. La salud intestinal en los primeros años de vida: la importancia de la Microbiota intestinal y de la nutrición para el desarrollo y la salud futura. Editorial John Wiley & Sons Australia. Australia. 2016.
- 97)Ramsey NB, Tuano KT, Davis CM, Dillard K, Hanson C. Hipersensibilidad a semillas de achiote en un paciente pediátrico. *Ann Allergy asthma Immunol*. 2016 sep;117 (3):331-3
- 98)Rana Abha Parag. Granulomatosis orofacial: reporte de un caso con revisión de la literatura. *J Indian Soc. Periodontol*. Julio-septiembre de 2012; 16 (3): 469-474. PMCID: PMC 3498725. PMID: 23162350.
- 99)Rashid M, et al: Celiac Disease: Evaluation of the Diagnosis and Dietary Compliance in Canadian Children. *Pediatrics* 2005;116: e 754-9.
- 100) Rivera E, Assiri A, Guandalini S, Celiac disease. *Oral Diseases*. (2013) 19,635-641 doi: 10.1111/odi. 1209.
- 101) Rodrigo L., Pérez I. enfermedad celíaca del adulto: un problema de salud frecuente importante y de distribución mundial. *Rev Esp Enferm Dig* 2010; 102:461-5.

- 102) Rowe KS, Rowe KJ. Colorante alimentario sintético y comportamiento: un efecto de respuesta a la dosis en un estudio de medidas repetidas, doble ciego, controlado con placebo. *J Pediatr.* 1994 Nov; 125 (5 Pt 1): 691-8.
- 103) Saalman Robert, Mattsson Ulf, Jontell Mats. Granulomatosis orofacial en la infancia: una entidad clínica que puede indicar enfermedad de Crohn y alergia alimentaria. Julio de 2009;98(7): 1162-7. PMID: 19397547.
- 104) Saavedra J A P, Jiménez F N P. Estomatitis aftosa recurrente. Actualización. *Revista Cubana de Estomatología.* Versión impresa ISSN 0034-7507. Versión On-line ISSN 1561-297X *Rev cubana Estomatol* v.42 n. 1 Ciudad de La Habana ene.-abr. 2005.
- 105) Sakaguchi M, Miyazawa H, Inouye S. Specific IgE and Ig G to gelatin in children with systemic cutaneous reactions to Japanese encephalitis vaccines. *Allergy* 2001;56(6):536-9.
- 106) Sampson HA, Aceves S, Bock SA, et al. Food allergy; A practice parameter update. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 134(5):1016-25. e43.
- 107) Sampson HA. Update on Food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113 (5):805-19.
- 108) Savage J, Johns CB. Food allergy: epidemiology and natural history. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2015;35(1):45-59. doi: 10.1016/j.iac.2014.09.004
- 109) Savage Jessica, MD, MHS, Johns Christina B, BA. Alergia a los alimentos: epidemiología e historia natural. 1 de Ferrero de 2016; 35 (1):45-59. Doi:10.1016. PMID: PMC4254585. NIHMSID: NIHMS638489. PMID:25459576.
- 110) Scholtens P, Oozeer R, Martin R, Amor KB, Knol J. the early settlers: intestinal microbiology in early lif. *Ann Rev Food Sci Texhnol.* 2012; 3:425-427.
- 111) Shaker M, Greenhawt M. Peanut allergy: Burden of illness. *Allergy Asthma Proc.* 2019 Sep 1;40(5):290-294. doi: 10.2500/aap.2019.40.4240. PMID: 31514787.

- 112) Sicherer SH, Munoz – Furlong A, Godbold JH, Sampson HA. Prevalencia en los EE.UU. de alergia al maní, las nueces de árbol y el sésamo autoinformada: seguimiento de 11 años. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125: 1322 – 6.
- 113) Sicherer SH, Sampson HA. Food Allergy: Epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133(2):291-307.
- 114) skin test reactivity to pollens in pollen food allergy syndrome versus allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc.* 2015; 36:379–85.
- 115) Soares-Weiser K, Takwoingi Y, Panesar SS, et al. The diagnosis of food allergy: a systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2014;69 (1):76-86.
- 116) Sónora C, Arbildi P, Rodríguez-Camejo C, Beovide V, Marco A, Hernández A. Enamel organ proteins as targets for antibodies in celiac disease: implications for oral health. *Eur J Oral Sci.* 2016 Feb;124(1):11-6. Doi: 10.1111/eos. 12241. Epub 2015 Dec 29. PMID: 26712243.
- 117) Sporik R, Hill DJ, Hosking CS. Specificity of allergen skin testing in predicting positive open food challenge to milk egg and peanut in children. *Clin Exp Allergy* 2000;30(11);1540-6.
- 118) Stukus D, Mikhail I. Pearls and Pitfalls in Diagnosing IgE-Mediated Food. *Curr Allergy Asthma Rep* 2016;16(5):34.
- 119) Ta V, Scott DR, Chin WK, Wineinger NE, Kelso JM, White AA. Differential
- 120) Tariq SM, Matthews SM, Hakin EA, Stevens M, Arshad SH, Hide DW: The prevalence of and risk factors for atopy in early childhood: a whole population birth cohort study. *J Allergy Clin Immunol* 1998;101 (5):587-93.
- 121) Tonatiuh Ramses, Bedolla-Pulido, Martín Bedolla- Barajas, Benjamín Uribe-Cota, Tania Gonzalez-Mendoza, Jaime Morales-Romero, Juan Mariscal-Castro. Alergia a los alimentos en adultos con enfermedades respiratorias alérgicas: prevalencia y manifestaciones clínicas. Doi:1029262 enero – marzo 2019;66(1):1-8.

- 122) Tursi A, Brandimarte G, Giorgetti GM. Prevalence of anti-tissue transglutaminase antibodies in different degrees of intestinal damage in celiac disease. *J Clin Gastroenterol* 2003; 36:219-21.
- 123) Vivas Ana P. M. y Migliari Dante A. reacción de contacto con la mucosa oral inducida por la canela. *Abrir Dent J.* 31 de julio de 2015; 9:257-259. PMID26312097
- 124) Wan J, Sampson HA. Oral and sublingual immunotherapy for food allergy. *Asian Pac J Allergy Immuno* 2013, 31(3):198-209.
- 125) Wieser H. Chemistry of gluten proteins. *Food Microbiol* 2007; 24:115-9.
- 126) Wilson BG, Bahana SL. Reacciones adversas a los aditivos alimentarios. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2005; 95:499-507.
- 127) Yimyaem P, Chongsrisawat V, Vivarvakin B, Wisedopas N: Gastrointestinal manifestations of cow's milk protein allergy during the first year of life. *J Med Assoc Thai* 2003;86 (2):116-23.
- 128) Zoumpoulakis M, Fotoulaki M, Topitsoglou V, Lazidou P, Zouloumis L, Kotsanos N. Prevalence of dental enamel defects, Aphthous-Like Ulcers and Other Oral Manifestations in Celiac Children and Adolescents: A Comparative Study. *J Clin Pediatr Dent.* 2019;43(4):274-280. Doi: 10.17796/1053-4625-43.4.9. PMID: 31283894.
- 129) Zurzolo GA, Koplin JJ, Marthai ML, Tang MK, Allen KJ. Percepciones del etiquetado de precaución entre los padres de niños con alergia alimentaria y anafilaxia. *Med J Aust.* 2013; 198:621-3.