

Caracterización clínica de pacientes chilenos con alergia alimentaria mediada por IgE

Clinical characterization of Chilean patients with IgE-mediated food allergy

Teo Feuerhake^a, Raquel Aguilera-Insunza^b, Pamela S. Morales^c, Eduardo Talesnik^d,
Katherina Linn^e, Natalie Thöne^f, Arturo Borzutzky^g

^aResidente de Anatomía Patológica, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. orcid.org/0000-0002-7065-2309.

^bDepartamento de Inmunología Clínica y Reumatología, Pontificia Universidad Católica de Chile. ORCID: 0000-0002-4734-0817

^cDepartamento de Enfermedades Infecciosas e Inmunología Pediátrica, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. orcid.org/0000-0001-9778-3766

^dDepartamento de Enfermedades Infecciosas e Inmunología Pediátrica, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. orcid.org/0000-0002-4048-8640

^eDivisión de Pediatría, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. orcid.org/0000-0002-8431-1636

^fDepartamento de Otorrinolaringología, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. orcid.org/0000-0002-8101-7992

^gDepartamento de Enfermedades Infecciosas e Inmunología Pediátrica e Instituto Milenio en Inmunología e Inmunoterapia, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. orcid.org/0000-0002-7904-262X

Recibido el 30 de noviembre de 2017; aceptado el 5 de abril de 2018

Resumen

Introducción: La alergia alimentaria (AA) es una entidad de elevada y creciente prevalencia, pudiendo ser mediada por IgE o inmunidad celular. Puede presentar amplia sintomatología y ser gatillada por múltiples antígenos alimentarios, lo que varía en diversas zonas geográficas. **Objetivo:** Describir las características clínicas de pacientes chilenos con AA IgE-mediada. **Pacientes y Método:** Revisión retrospectiva de pacientes con AA IgE-mediada atendidos en un centro terciario de salud de Santiago, Chile entre los años 2006 y 2016. Se evaluaron características demográficas, manifestaciones clínicas y alimentos gatillantes. **Resultados:** Se incluyeron 282 pacientes con diagnóstico de AA IgE-mediada. El 89% debutó con AA antes de los 18 años de edad y de estos, la mayoría antes del año (mediana: 1 año; rango: 1 mes - 55 años). Las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron urticaria, angioedema, disnea y vómitos. Un 40% tenía historia compatible con anafilaxia. Los alimentos más frecuentes fueron huevo, leche de vaca, maní, mariscos, nuez, tomate, trigo, palta, pescados y legumbres. Alergia a huevo, leche de vaca y maní fueron más frecuentes en edad pediátrica, mientras que en adultos fueron los mariscos. **Conclusiones:** Los alimentos causantes de AA IgE-mediada en Chile fueron similares a los descritos en otros países, aunque destaca la elevada frecuencia de alergia a tomate y palta, poco habituales en series internacionales. La incidencia de anafilaxia fue alta, lo que instala la necesidad de contar con autoinyectores de adrenalina a nivel nacional.

Palabras clave:

Alergia alimentaria;
hipersensibilidad
inmediata;
Chile;
anafilaxia;
alergia a huevo;
IgE

Abstract

Background: Food allergy (FA) is an entity of high and growing prevalence, which can be mediated by IgE or cellular immunity. It can have a wide range of symptoms and be triggered by multiple food antigens, which vary in different geographical areas. **Objectives:** To describe clinical characteristics of Chilean patients with IgE-mediated FA. **Patients and Method:** Retrospective review of patients with IgE-mediated FA treated at a tertiary healthcare center in Santiago, Chile, between 2006 and 2016. Demographic characteristics, clinical manifestations, and trigger foods were evaluated. **Results:** A total of 282 patients diagnosed with IgE-mediated FA were included. 89% had FA onset before 18 years of age and most of these before one year of age (median of age: one year; range: one month-55 years). The most common clinical manifestations were hives, angioedema, dyspnea, and vomiting. 40% had symptoms compatible with anaphylaxis. The foods most frequently involved were egg, cow's milk, peanut, shellfish, walnut, tomato, wheat, avocado, fish, and legumes. Egg, cow's milk, and peanut allergies were the most frequent at pediatric age, while seafood allergy was the most frequent among adults. **Conclusion:** Foods causing IgE-mediated FA in Chile were similar to those described in other countries, although the frequency of tomato and avocado allergy, which are unusual in international series, stands out. Anaphylaxis incidence was high, emphasizing the need for epinephrine autoinjectors in Chile.

Keywords:

Food allergy;
immediate hypersensitivity;
anaphylaxis;
Chile;
egg allergy;
IgE

Introducción

La AA es una respuesta inmunológica específica, anormal y reproducible que ocurre en un individuo tras la ingesta de un alimento en particular¹. La respuesta inmune a antígenos alimentarios puede ser mediada por anticuerpos específicos de tipo IgE (alergia IgE-mediada o inmediata) o por linfocitos T (alergia no IgE-mediada o celular)².

Las manifestaciones clínicas de AA comprenden un amplio rango de síntomas, los que dependen del mecanismo inmunológico subyacente (IgE-mediado o no IgE-mediado)³. Síntomas de inicio agudo (minutos hasta 2 h posterior a la ingesta del alimento) son típicamente mediados por IgE, y se pueden manifestar a nivel cutáneo (urticaria, angioedema, eritema), gastrointestinal (prurito cavidad oral, cólicos, vómitos, diarrea), respiratorio (rinitis, dificultad respiratoria) y/o cardiovascular (hipotensión, shock cardiogénico); siendo la manifestación más severa el shock anafiláctico o anafilaxia⁴. Por otro lado, síntomas de presentación subaguda o crónica (horas a días posterior a la ingesta del alimento), reflejan respuestas celulares no IgE-mediadas, que se manifiestan principalmente a nivel gastrointestinal (vómitos, diarrea, dolor abdominal, rectorragia) y cutáneo (exacerbación de dermatitis atópica)⁵.

El riesgo de presentar reacciones graves y potencialmente fatales, que afortunadamente son poco frecuentes, y los marcados efectos en la calidad de vida de los pacientes afectados por AA IgE-mediada y sus familias, plantean esta enfermedad como un problema de salud pública a nivel global^{6,7}. En las últimas décadas se ha reportado un incremento en la prevalencia de AA a nivel mundial, sin embargo, la epidemiología de esta

enfermedad aún no se conoce con exactitud, debido, en parte, a la variabilidad en los criterios diagnósticos y definiciones de AA utilizadas por los investigadores⁸. A pesar de estas limitaciones, se estima que la AA afecta entre el 1 y 10% de la población mundial, con prevalencia de 6 a 8% en menores de 3 años y entre un 2 a 4% en la población adulta^{6,9}.

En cuanto a los alimentos causantes de AA IgE-mediada, se describe que leche de vaca (LV), huevo, maní, nueces, soya, trigo, mariscos y pescados son los más frecuentes a nivel mundial, aunque existe variabilidad según el grupo de edad y la zona geográfica estudiada^{10,11}.

Datos recientes obtenidos por nuestro grupo mostraron que el 5,5% de los escolares de la ciudad de Santiago de Chile presentan historia compatible con AA IgE-mediada¹². En base a estos mismos datos, los principales alimentos reportados como causantes incluyeron nuez, maní, huevo, palta, plátano, mariscos, LV, frutos cítricos, trigo y pescados¹². Sin embargo, aún existe escasa información acerca de las características clínicas y demográficas de pacientes con AA IgE-mediada de grupos de distintas edades en nuestro país.

El objetivo del presente estudio es describir las características clínicas, demográficas y los alimentos más frecuentemente involucrados en pacientes chilenos con AA IgE-mediada atendidos en un centro terciario de salud de Santiago de Chile.

Pacientes y Método

Se realizó una revisión retrospectiva de las fichas clínicas de pacientes con diagnóstico de AA IgE-mediada atendidos en las clínicas de inmunología y alergia de la Red de Salud UC Christus entre los años 2006

Tabla 1. Características demográficas de los pacientes

	n (% del total)
Total	282
Hombres	166 (58.8)
Grupos etarios	
0 a 5 años	204 (72.3)
6 a 11 años	30 (10.6)
12 a 17 años	16 (5.6)
≥ 18 años	32 (11.3)

y 2016. El diagnóstico de AA IgE-mediada se realizó mediante historia clínica compatible y demostración de IgE específica al alimento, mediante prick test con extractos de alimentos (Leti®, España) y/o IgE específica sérica (Immulate®, Siemens, Alemania o ImmunoCap®, Phadia, Suecia).

Los datos demográficos, características clínicas y resultados de exámenes fueron recopilados en una base de datos.

Anafilaxia fue definida como una reacción alérgica sistémica severa de inicio agudo asociada al menos a uno de los siguientes criterios clínicos, publicados previamente¹³: 1) inicio agudo de la enfermedad con compromiso cutáneo y/o mucosas y compromiso respiratorio o hipotensión, sin clara relación a un alérgeno alimentario; 2) dos o más de las siguientes manifestaciones que ocurren rápidamente después de la ingesta de un alérgeno alimentario conocido como causante de alergia, a) compromiso de piel y/o mucosas, b) compromiso respiratorio, c) hipotensión o síntomas asociados o d) síntomas gastrointestinales persistentes; y 3) hipotensión luego de la exposición a un alérgeno alimentario conocido para el paciente.

El estudio fue aprobado por el Comité Ético Cien-

tífico de la Facultad de Medicina de la Pontificia Universidad Católica de Chile.

Análisis estadístico

Para las variables cualitativas se calculó la frecuencia (porcentaje), mientras que para las variables cuantitativas se estimó el promedio y la desviación estándar. Para las variables cuantitativas con alta dispersión y distribución atípica, se calculó la mediana, rango o rango intercuartil. Se utilizó test de Kruskal Wallis para muestras independientes para comparar diferencias en edad de inicio de AA de sujetos alérgicos a diferentes alimentos.

Resultados

Se incluyó un total de 282 pacientes con diagnóstico de AA IgE-mediada (Tabla 1). El 89% debutó con AA antes de los 18 años de edad y de estos, la mayoría antes del año (mediana de edad: 1 año; rango: 1 mes-55 años). Los sujetos en edad pediátrica tenían una mediana de edad de 1 año (rango intercuartil 0,5-4 años) siendo un 62% de sexo masculino. En tanto, los pacientes adultos (≥ 18 años) tenían una mediana de edad de 29 años (rango intercuartil 25-37 años) y el 69% eran mujeres.

Del total de pacientes, el 68% (n = 192) presentaba alguna comorbilidad atópica asociada, un 45% rinitis alérgica (RA), un 35% dermatitis atópica (DA) y un 27% asma bronquial. De estos, 64 sujetos (33%) tenían 2 comorbilidades atópicas y 21 (11%) tenían RA, DA y asma. Asma y RA fue la combinación más frecuente de comorbilidad atópica (15%). Por otro lado, al analizar la frecuencia de enfermedades atópicas en los distintos grupos etarios, RA fue la más frecuente en pacientes mayores de 6 años, mientras que en los menores de esta edad fue la DA (Figura 1).

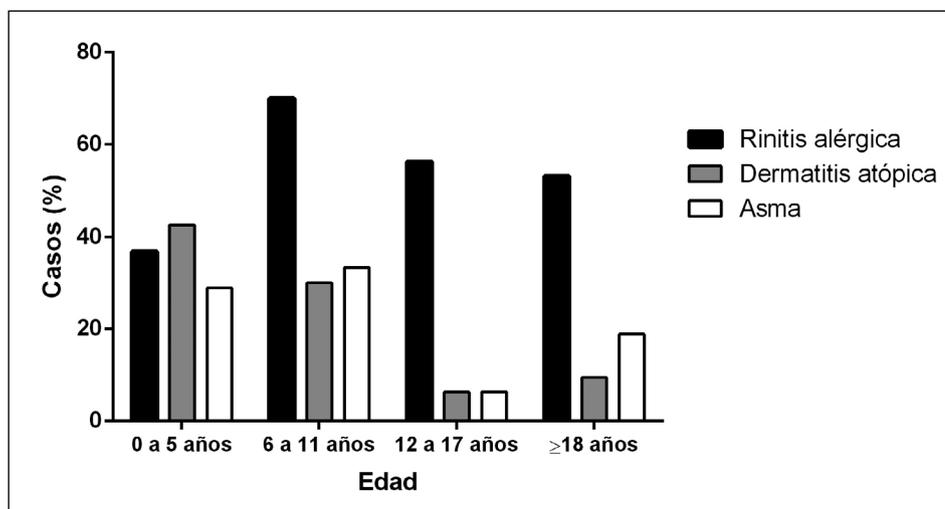


Figura 1. Frecuencia de comorbilidades atópicas según grupo etario.

El 62% de los pacientes tenía al menos un familiar de primer grado con enfermedades alérgicas y el 19% al menos un familiar de primer grado con historia familiar de AA. Las manifestaciones clínicas de AA IgE-mediada más frecuentemente reportadas en la serie fueron urticaria (90%), angioedema (57%), disnea (30%) y vómitos (21%). Un 40% tuvo historia compatible con anafilaxia.

En el total de la muestra, los alimentos que más causaron AA fueron huevo (33%), LV (25%), maní (17%) y mariscos (5%) (Figura 2), los cuales se relacionaron con niveles altos de IgE específica y/o prick test al alimento. De esta forma, los pacientes con alergia a huevo, LV, maní y mariscos tuvieron en promedio: una pápula de 7 mm e IgE específica de 80,2 kUA/L a huevo; pápula de 8,4 mm e IgE específica de 67,5 kUA/L a LV; pápula de 6,5 mm e IgE específica de 74,7 kUA/L a maní; y pápula de 6,8 mm e IgE específica de 100 kUA/L a mariscos, respectivamente. Debido a la gran variedad de manifestaciones clínicas y a que no todos los pacientes contaban con IgE específica y prick test, no se pudo estimar si había una correlación estadística entre las manifestaciones clínicas y los niveles de IgE específica y/o test cutáneo al alimento involucrado.

Al evaluar los alimentos involucrados en relación a la edad de los pacientes, se pudo observar que tanto huevo, como LV y maní fueron los principales causantes de AA IgE-mediada en los menores de 12 años, con una franca disminución en frecuencia a mayor edad, llegando casi desaparecer como alimentos causales en los mayores de 12 años (Figura 3). Situación contraria es la observada con la alergia a mariscos, donde se pudo ver una prevalencia ascendente a medida que los pacientes tenían mayor edad, pasando de ser casi inexistente en menores de 6 años a ser la principal causa de AA en mayores de 18 años (Figura 3). Por lo tanto, la edad de debut de AA fue significativamente

diferente entre sujetos alérgicos a leche, huevo, maní y mariscos ($p < 0,001$). En el 29% de los pacientes se detectó AA IgE-mediada a dos o más alimentos.

Discusión

El presente estudio describe una serie grande de casos con AA IgE-mediada en Chile y establece los alimentos causales más frecuentes a distintas edades. Al igual que en otros estudios de AA, la mayoría de los pacientes presentaba otra enfermedad atópica asociada, siendo más frecuente la DA en menores de 6 años y la RA en mayores de 6 años (Figura 1)^{14,15}.

Los alimentos causantes de AA IgE-mediada identificados en este estudio fueron similares a los descritos en otros países, sin embargo destaca la presencia de tomate y palta, alimentos que son poco habituales en se-

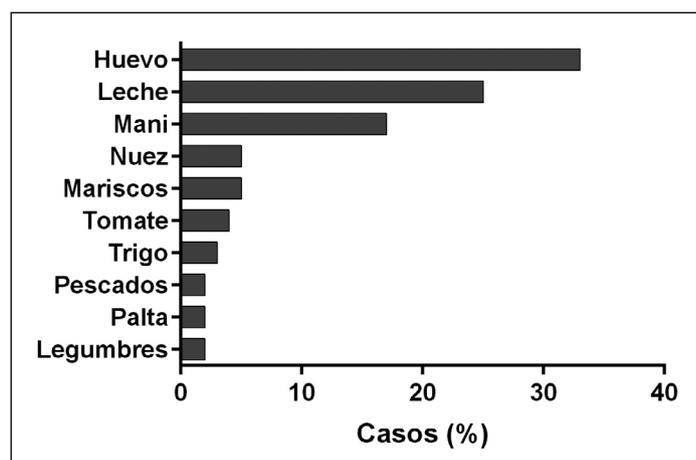


Figura 2. Frecuencia de alimentos causantes de alergia alimentaria. Legumbres: lentejas, porotos, poroto verde y arveja; Mariscos: camarón, chorito, jaiba y loco; pescados: merluza, salmón, bacalao, arenque y jurel.

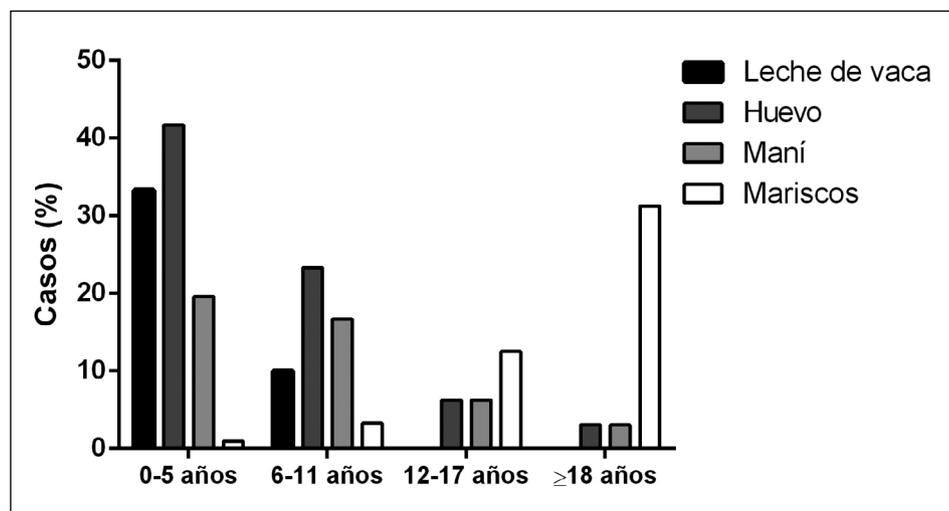


Figura 3. Frecuencia de alimentos causales de alergia alimentaria según grupo etario. Mariscos: camarón, chorito, jaiba y loco.

ries internacionales^{10,16,17}. Estas últimas suelen ocurrir por reacción cruzada con pólenes estacionales, en sujetos con síndrome alérgico polen-fruta, sin embargo, se requieren estudios adicionales que profundicen en la causa de estas alergias en nuestra población.

Las AA IgE-mediadas han sido identificadas previamente como la principal causa de anafilaxia durante la infancia^{18,19}. En este estudio, el 40% de los pacientes presentó historia compatible con anafilaxia, lo que está en línea con datos obtenidos previamente¹². Esto muestra que la incidencia de anafilaxia en nuestra población es frecuente y es manifestación importante de AA IgE-mediada. Estos datos destacan la necesidad de educación, tanto a pacientes y sus familiares como al personal de salud, acerca de cómo identificar y tratar de forma certera esta grave manifestación clínica²⁰. La adrenalina es el tratamiento de primera línea en la anafilaxia y debe ser administrada en forma precoz, ya que se ha demostrado que la tardanza en su utilización se relaciona con mayor riesgo de un desenlace fatal^{20,21}. Lo anterior, sumado a la alta incidencia de anafilaxia por alimentos en nuestra población, hace necesario poder contar con autoinyectores de adrenalina en Chile, fármaco que actualmente es de difícil acceso en nuestro país y no está disponible en el sistema público²².

Una de las principales limitaciones de este estudio corresponde a que la información clínica fue extraída de fichas clínicas en forma retrospectiva, y muchas veces los pacientes o sus familiares pueden entregar información confusa en relación a los síntomas y su temporalidad. Otra limitación es que para este estudio el diagnóstico de AA se basó en una historia clínica sugerente y la confirmación IgE específica positiva al o los alimentos (mediante prick test o IgE específica sérica), siendo que el *gold-standard* para el diagnóstico corresponde a la prueba de provocación oral con alimentos^{6,23}. Ambas limitaciones serían solucionadas con la implementación de pruebas de provocación oral, sin embargo los costos implicados y la contraindicación de realizarlos en un significativo número de pacientes con riesgo de anafilaxia grave habrían hecho imposible alcanzar un número total de pacientes significativo dado el contexto de nuestra población y los recursos con los que se cuenta. Otra limitación surge

del hecho de que, en nuestra experiencia, los adultos afectados por AA en Chile tienden a consultar menos por esta condición, por lo que la muestra de adultos de esta serie probablemente está subrepresentada. Entre las fortalezas del estudio se encuentra el alto número de pacientes incluidos en el estudio y la inclusión de niños y adultos.

En conclusión, el presente estudio caracteriza la AA IgE-mediada en una serie grande de pacientes en Chile. Las manifestaciones más frecuentes correspondieron a urticaria y angioedema, con una alta incidencia de anafilaxia. Los alimentos más frecuentemente involucrados fueron similares a los descritos en otros países, con excepción de tomate y palta que son poco habituales en series internacionales. La alta incidencia de anafilaxia destaca la necesidad de educación y de contar con autoinyectores de adrenalina en Chile.

Responsabilidades Éticas

Protección de personas y animales: Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos: Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado: Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Financiamiento

El presente estudio fue financiado por el Fondo Nacional de Desarrollo Científico y Tecnológico proyectos número 1160858 y 11161102.

Referencias

1. Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW, et al. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: summary of the NIAID-sponsored expert panel report. *Nutr Res*. 2011;31:61-75.
2. Chinthrajah RS, Hernandez JD, Boyd SD, Galli SJ, Nadeau KC. Molecular and cellular mechanisms of food allergy and food tolerance. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137:984-97.
3. Perry TT, Pesek RD. Clinical manifestations of food allergy. *Pediatr Ann*. 2013;42:96-101.
4. Sharma HP, Bansil S, Uygungil B. Signs and Symptoms of Food Allergy and Food-Induced Anaphylaxis. *Pediatric clinics of North America*. 2015;62:1377-92.
5. Preece K, Blincoe A, Grangaard E, et al. Paediatric non-IgE mediated food allergy: guide for practitioners. *N Z Med J*. 2016;129:78-88.
6. Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy: Epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133:291-307;quiz 308.
7. Sharma HP, Herbert LJ. Food allergy: psychosocial impact and public policy implications. *Chem Immunol Allergy*. 2015;101:221-6.

8. Sicherer SH. Epidemiology of food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127:594-602.
9. Chafen JJS, Newberry SJ, Riedl MA, et al. Diagnosing and Managing Common Food Allergies: A Systematic Review. *JAMA*. 2018;303:1848-56.
10. Nwaru BI, Hickstein L, Panesar SS, Roberts G, Muraro A, Sheikh A. Prevalence of common food allergies in Europe: a systematic review and meta-analysis. *Allergy*. 2014;69:992-1007.
11. Soller L, Ben-Shoshan M, Harrington DW, et al. Overall prevalence of self-reported food allergy in Canada. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130:986-8.
12. Hoyos-Bachiloglou R, Ivanovic-Zivic D, Álvarez J, et al. Prevalence of parent-reported immediate hypersensitivity food allergy in Chilean school-aged children. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2014; 42: 527-32.
13. Simons FE. Anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*. 2010; 125: S161-81.
14. Ibanez MD, Garde JM. Allergy in patients under fourteen years of age in *Alergologica* 2005. *J Investig Allergol Clin Immunol*, 2009; 19 Suppl 2: 61-8.
15. Fernandez Rivas M. Food allergy in *Alergologica*-2005. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2009; 19 Suppl 2: 37-44.
16. Burney PG, Potts J, Kummeling I, et al. The prevalence and distribution of food sensitization in European adults. *Allergy*. 2014;69:365-71.
17. Rona RJ, Keil T, Summers C, et al. The prevalence of food allergy: a meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol*. 2007; 120:638-46.
18. Koplin JJ, Mills EN, Allen KJ. Epidemiology of food allergy and food-induced anaphylaxis: is there really a Western world epidemic? *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2015;15:409-16.
19. Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K, et al. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines: diagnosis and management of food allergy. *Allergy*. 2014;69:1008-25.
20. Simons FE, Arduoso LR, Bilo MB, et al. World Allergy Organization anaphylaxis guidelines: summary. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127:587-93.e581-22.
21. Turner PJ, Jerschow E, Umasunthar T, Lin R, Campbell DE, Boyle RJ. Fatal Anaphylaxis: Mortality Rate and Risk Factors. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017;5:1169-78.
22. Fromer L. Prevention of Anaphylaxis: The Role of the Epinephrine Auto-Injector. *Am J Med* 2016;129:1244-50.
23. Osborne NJ, Koplin JJ, Martin PE, et al. Prevalence of challenge-proven IgE-mediated food allergy using population-based sampling and predetermined challenge criteria in infants. *J Allergy Clin Immunol*. 2011; 127: 668-76.e661-2.