

# Nuevas fronteras en el tratamiento de las enfermedades alérgicas respiratorias



**Manuel Alcántara Villar (coordinador)**



# Capítulo 9

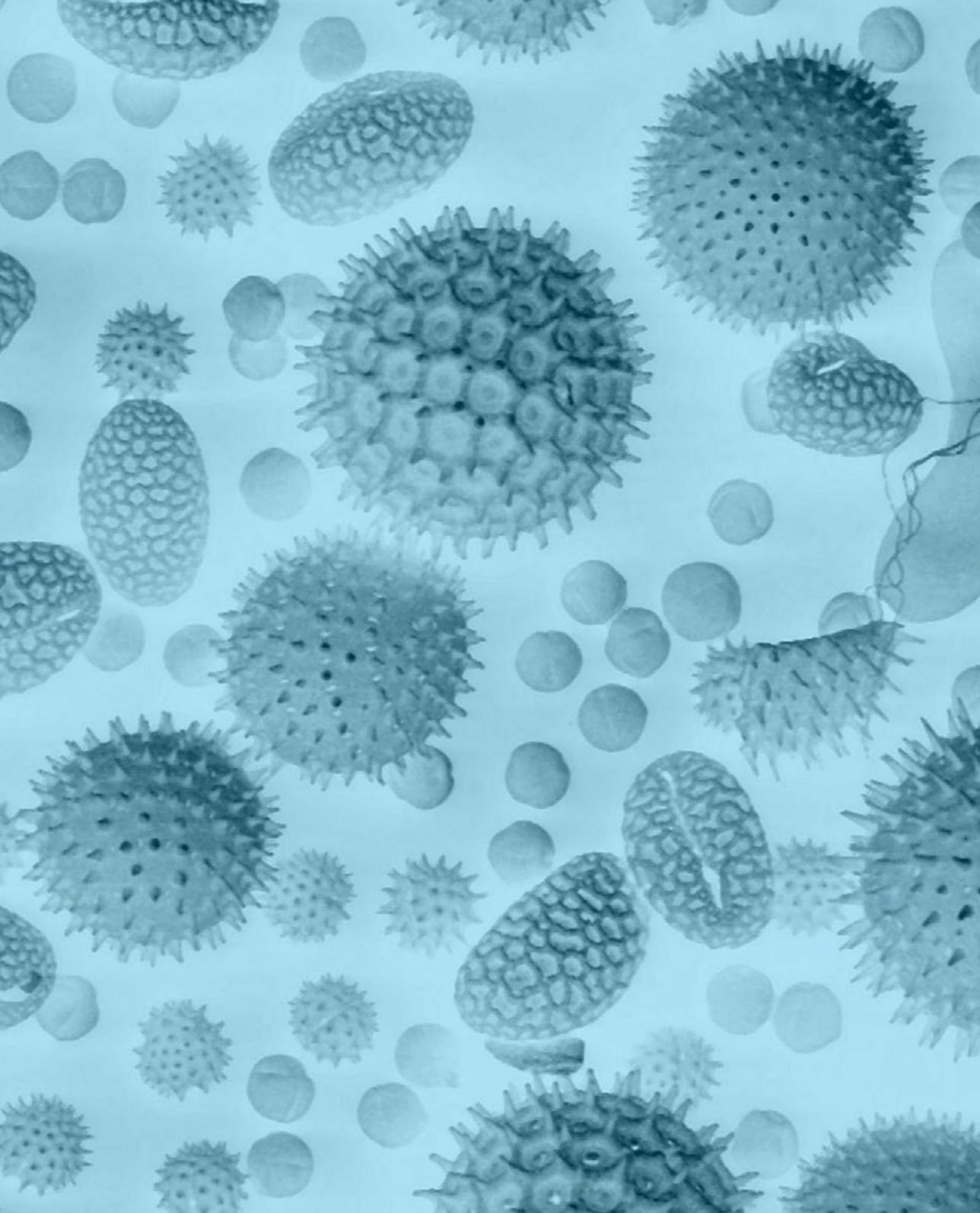
## Importancia de la alergia a alimentos en pacientes con rinitis y asma

**J. Fernando Florido López** <sup>(1)</sup>

**Julián López Caballero** <sup>(2)</sup>

<sup>(1)</sup> Unidad Alergología. Complejo Hospitalario Universitario de Granada.

<sup>(2)</sup> Unidad Alergología. Hospital Vithas Salud. Granada



## 1. Introducción

La relación entre asma y rinitis y alergia a alimentos es motivo de discusión desde hace años, pero la demostración, con los datos disponibles, de un mecanismo patogénico común no está aún clarificada. En adultos, esta relación no va más allá de casos clínicos comunicados, los cuales afirman que la hipersensibilidad alimentaria puede desencadenar o empeorar los síntomas de la enfermedad respiratoria. Se ha demostrado que tener asma podría ser un factor de riesgo para una reacción fatal a alimentos y que la alergia a alimentos podría ser un riesgo para la falta de control del asma<sup>(1-3)</sup>. Hace ya tiempo, que Oehling et al. demostraron que un tercio de los niños con alergia a los alimentos también tienen asma<sup>(4)</sup> y también se sabe que aproximadamente un 4-8% de los niños con asma tienen alergias a los alimentos<sup>(5)</sup>. Aunque la prevalencia de alergia a alimentos en adultos con asma todavía se desconoce, se ha demostrado que los pacientes adultos con alergia a uno o más alimentos tuvieron un aumento de hospitalizaciones por asma<sup>(1)</sup>, y en un estudio de Woods et al., se demostró que los adultos con probable alergia a cacahuete y gamba son más frecuentes los episodios de asma<sup>(6)</sup>.

Por otro lado, se ha demostrado que la inhalación de aerosoles de partículas de alimentos puede conducir al desarrollo y mantenimiento del asma en adultos<sup>(7)</sup>, lo cual también llega a ser causa de enfermedad profesional en trabajadores de panaderías, pescaderías y cocinas de establecimientos hosteleros.

Otro tema de interés es, si existe una relación probable entre el asma y los síntomas gastrointestinales en adultos, lo cual fue apoyado previamente en un estudio realizado por Powel et al. quienes confirmaron que los asmáticos generalmente experimentaron más síntomas gastrointestinales que la población no asmática<sup>(8)</sup>. En un estudio reciente, realizado en los Países Bajos, se encontró una asociación entre los síntomas gastrointestinales y asma/EPOC<sup>(9)</sup>.

Además, en pacientes con colon irritable y enfermedad inflamatoria del colon existe una mayor frecuencia de hiperactividad bronquial, situación que es apoyada adicionalmente en un estudio sobre pacientes que sufrían de asma en comparación a los sujetos atópicos asintomáticos<sup>(10)</sup>.

El hecho de que la alergia a alimentos no haya sido separada, conceptualmente, del conjunto de Reacciones Adversas a Alimentos en algunas clasificaciones, hace que la prevalencia exacta sea difícil de establecer y más aún el asma, como manifestación aislada o conjunta de la alergia a alimentos. Reacciones Adversas a Alimentos (RRAA) serían todas aquellas reacciones clínicas anormales por la ingestión, contacto o inhalación de un alimento o aditivo alimentario. En cambio, la alergia a alimentos sería un subgrupo de estas RRAA, en las que “se ha demostrado un mecanismo inmunológico”; abarcando tanto las RRAA mediadas por la inmunoglobulina E (IgE), no mediadas por la IgE (mediadas por células) o ambas (mecanismo mixto). No obstante, esta definición puede ser problemática, toda vez que otras reacciones no alérgicas, como las de intolerancia a alimentos que incluyen mecanismos metabólicos, tóxicos, farmacológicos o no definidos son frecuentemente confundidas como alergia a alimentos. Definiciones que han sido tema de debate de grupos de interés y, desarrollo de guías para el manejo de la alergia a alimentos como el Instituto Nacional de Alergia y Enfermedades Infecciosas (NIAD) <sup>(11)</sup> o más recientemente la Academia Europea de Alergología e Inmunología Clínica (EAACI) <sup>(12)</sup>. (Figura 1)

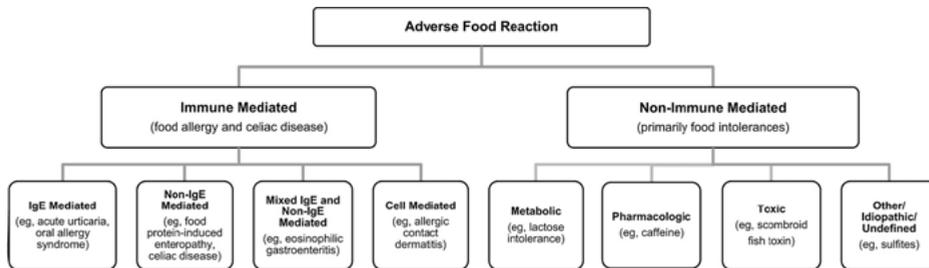


Figura 1

La alergia a alimentos y el asma pueden coexistir como manifestación clínica en el contexto de una reacción grave (anafilaxia). El broncoespasmo está presente en paciente que sufre anafilaxia hasta en el 30% de los casos

pudiendo alcanzar gran intensidad en pacientes con asma de base, más aun si este no está bien controlado

Estudios llevados a cabo en Estados Unidos (13-15) evaluaron la relación ente alergia a alimentos y asma con varias conclusiones:

- Los pacientes asmáticos que tienen alergia a alimentos son más propensos a recibir atención en urgencias y hospitalizaciones debidas al asma.
- Los niños asmáticos sensibilizados a leche, trigo, cacahuete, o el huevo (demostrado por la presencia de sIgE), tienen una mayor tasa de hospitalización que niños con asma que no están sensibilizados y también requieren un mayor uso de esteroides. La percepción subjetiva de ser alérgico a alimentos, es significativamente más probable en pacientes con asma ingresados en la unidad de cuidados intensivos en comparación con los pacientes con asma con atención sólo ambulatoria o que están ingresados en el hospital, pero no en la UCI.
- Los pacientes con asma con la percepción subjetiva de alergia a alimentos tienen significativamente mayor gravedad del asma y son más propensos a ser hospitalizados por asma.
- Por otra parte, en niños con anafilaxia fatal o casi fatal debida a alimentos, demuestran que todos o casi todos los pacientes que murieron también tenían asma.

## 2. Asociaciones entre alergia a alimentos rinitis y asma

Aparte de los síntomas respiratorios, nasales y/o bronquiales, que se producen como manifestación clínica puntual tras la ingesta de un alimento al que el paciente esté sensibilizado, los pacientes con alergia a alimentos tienen riesgo mayor de desarrollar asma y de intensidad grave.

### 2.1. La marcha alérgica

La teoría de la Marcha Atópica, desarrollada en años recientes, señalaba que los niños con antecedentes familiares de atopia y sensibilización a proteínas de

alimentos en la primera infancia están en alto riesgo de desarrollar enfermedad alérgica respiratoria posterior <sup>(16)</sup>. Incluso en niños alérgicos a huevo seguidos hasta los cuatro años de edad se encuentra aumento del riesgo de alergia respiratoria (rinitis o asma) con odds ratio [OR] 5,0;(IC del 95%: 1,1 a 22,3), con un valor predictivo positivo del 55 por ciento <sup>(17)</sup>.

En un seguimiento a 10 años sobre la prevención y la incidencia del asma por alergia a ácaros (PIAMA) con una cohorte que incluyó 565 niños de madres alérgicas, la sensibilización a huevo al año de edad fue un mejor predictor de desarrollar asma en los últimos años que la sensibilización a la leche de vaca <sup>(18)</sup>.

## 2.2. Marcadores de gravedad del asma

La alergia a alimentos puede ser un marcador de gravedad del asma así como de intensidad e incluso mortalidad en las reacciones anafilácticas. En el estudio ISSAC sobre asma y alergia se encontró que estudiantes asmáticos y alérgicos a alimentos, de 13 a 14 años de edad, tenían un significativo mayor número de marcadores de asma grave que aquellos sin alergia a alimentos <sup>(19)</sup>.

## 2.3. Rinitis y alergia a alimentos

La presencia de rinitis podría agravar la respuesta a alérgenos alimentarios en la mucosa intestinal. En pacientes con rinosinusitis crónica, la secreción a nivel de la mucosa nasal, con frecuencia esta colonizada por *Staphylococcus aureus* productores de enterotoxina estafilocócica B (SEB). Esta toxina es capaz de actuar como un superantígeno, estimulando a las células T y modificando la homeostasis gastrointestinal aumentando absorción de alérgenos alimentarios. <sup>(20)</sup>.

## 3. Patogénesis

Son varias las vías que establecen una relación entre alergia respiratoria (rinitis y asma) y alergia a alimentos (Tabla 1)

MEDIADA INMUNOLOGICAMENTE

Por Ingestión:

- Síntomas respiratorios aislados
- Síntomas respiratorios en el contexto de anafilaxia

Por inhalación:

- Asma y Rinitis ocupacional
- Asma y Rinitis No ocupacional

NO MEDIADA INMUNOLOGICAMENTE

Por Ingestión de Aditivos alimentarios

- Asma inducido por sulfitos
- Rinitis por aditivos alimentarios

Por ingestión de especies y alimentos muy calientes

- Rinitis gustativa

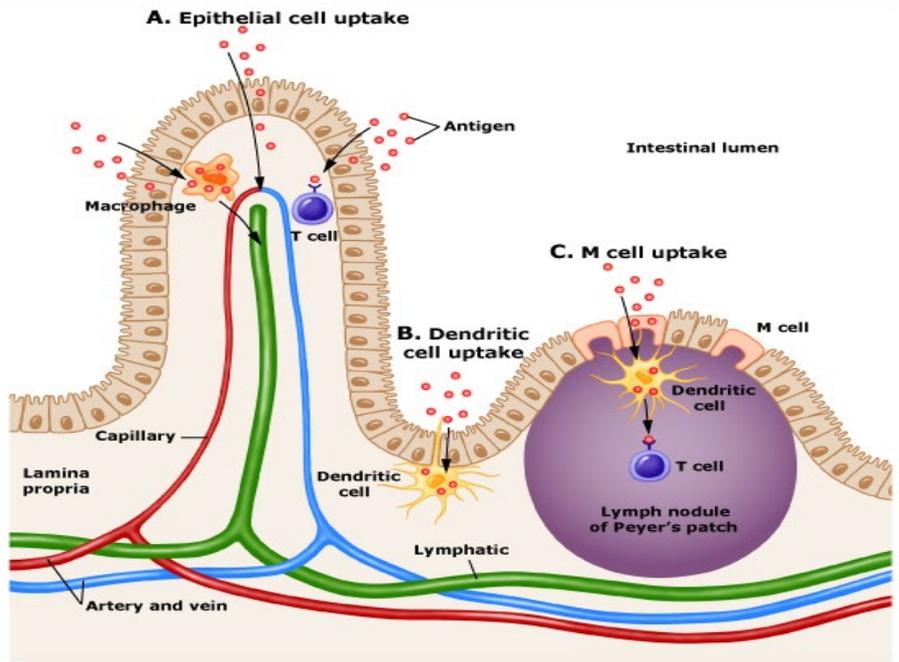
**Tabla 1. Relación etiopatogenica entre alergia respiratoria y alergia a alimentos**

Un número de diferentes alérgenos alimentarios pueden inducir síntomas respiratorios a través de la ingestión, vía natural de exposición a alimentos y/o por inhalación. Estos alimentos incluyen cacahuete, nueces, pescado, mariscos, huevos de gallina, leche de vaca, verduras, harinas de cereales y las semillas. En los niños además, la sensibilización puede ocurrir a través de la piel sobre todo en pacientes con Dermatitis atópica y grado marcado de inflamación crónica. Los factores que favorecen la adquisición de alergia a los alimentos con manifestaciones respiratorias en la edad adulta incluyen la sensibilización al polen y la exposición profesional por inhalación.

### 3.1. Por ingestión

Los antígenos alimentarios, pueden atravesar la pared intestinal por endocitosis, contactando con prolongaciones de las células dendríticas hasta la luz intestinal o principalmente gracias a la acción de las Células M del epitelio (Figura 2).

#### Antigen uptake in the gut



Antigens may be taken up from the gut lumen by three different cell types. A) Soluble antigen can cross the epithelium via transcellular (endocytosis) or paracellular routes. B) Dendritic cells can extend dendrites into the lumen and sample antigen. C) M cells in Peyer's patches take up particulate antigens.

*Modified with permission from: Chehade M, Mayer L. Oral tolerance and its relation to food hypersensitivities. J Allergy Clin Immunol 2005; 115:3. Illustration used with permission of Elsevier Inc. All rights reserved. Copyright © 2005 Elsevier Inc.*

Figura 2

Por cualquiera de estas vías el antígeno inducirá una respuesta inmunológica:

- Alergia alimentaria mediada por IgE con participación de linfocitos Th2 y su perfil de secreción de citocinas (IL-4, IL-5, IL-13).
- Alergia alimentos No IgE mediada (IFN-gamma, IL-12, IL-18, TNF- $\alpha$ )
- Inducción de tolerancia con implicación entre otras de células Treg.

El tracto gastrointestinal forma parte de un sistema inmunológico de mucosas (MALT: Mucosa-associated lymphoid tissue) del que forman parte también los tejidos bronquial, nasofaríngeo, mamario, lagrimal, genitourinario, es decir, todas las vías por donde puede entrar un Ag. En el MALT hay zonas inductoras de facilitación de entrada y procesamiento del Ag y zonas efectoras donde residen los linfocitos B y T.

La entrada normal de macromoléculas está regulada, entre otros, por las células M que cubren las placas de Peyer y muestran el Ag al tejido linfático subyacente, esta absorción de macromoléculas permite en los recién nacidos el paso de proteínas maternas como las inmunoglobulinas y factores de crecimiento beneficiosos. Pero si en un adulto la barrera se deteriora, el paso de estas proteínas puede tener consecuencias clínicas. Se ha visto un aumento de permeabilidad del MALT en asmáticos, por ello se considera que en la alergia alimentaria unida a asma hay un fallo general del MALT.

### 3.2. Por inhalación

Varias investigaciones han puesto de manifiesto casos de enfermedad alérgica respiratoria provocada por la inhalación de alérgenos alimentarios presentes en el aire. Estas exposiciones se pueden producir tanto en ámbitos ocupacionales como no ocupacionales. La exposición prolongada a altos niveles de alérgenos alimentarios, como ocurre en lugares de trabajo, aumenta el riesgo de sensibilización. Las exposiciones ocupacionales a los alérgenos alimentarios en el aire también pueden resultar en asma crónica.

Se han descritos casos en que personas muy sensibilizadas a marisco y pescado, pueden reaccionar cuando se exponen al alérgeno en forma de aerosol en una marisquería (cocedero de mariscos) o incluso en mercados de pescado al aire libre. A nivel doméstico pueden aparecer síntomas respiratorios en niños sensibilizados cuando los alérgenos de alimentos como el pescado, mariscos, huevos, garbanzos, trigo sarraceno o se cocinan en un área confinada. También en adultos se describió el “asma ocupacional del ama de casa” con la preparación y cocción de diferentes verduras como judías verdes y acelgas.

Es conocida también la importancia de las harinas de cereales o polvo de soja como agentes causales de la enfermedad profesional conocida como “asma del panadero”.

Estos datos ponen de relieve la importancia de considerar los alimentos como aeroalergenos en pacientes asmáticos con alergia a los mismos y que las medidas de evitación en la dieta por sí sola, pueden no ser suficientes para estos individuos y otras medidas ambientales podrían ser necesarias para limitar la exposición a los alimentos en forma de aerosol.

Un alto porcentaje de los pacientes con asma perciben que los aditivos alimentarios empeoran sus síntomas respiratorios. Sin embargo, la provocación doble ciego controlada con placebo, no suelen confirmar estos factores desencadenantes. Diferentes aditivos alimentarios, entre los que se incluyen sulfitos y benzoato de sodio, han sido implicados en este tipo de reacciones respiratorias adversas

#### **4. Diagnóstico de alergia a alimentos y asma relacionado**

El procedimiento diagnóstico se inicia realizando una cuidadosa anamnesis que pueda relacionar las manifestaciones clínicas, en este caso respiratorias, con la ingesta del alimento sospechoso de causar los síntomas. Establecer la respuesta inmunológica y demostración de la sensibilización alérgica y por último, la confirmación diagnóstica mediante pruebas de reexposición y/o provocación. Para el diagnóstico del asma bronquial por alergia a alimentos o exacerbado por los mismos debería ser de gran interés poner de manifiesto, mediante la espirometría, una obstrucción al flujo aéreo (descenso del FEV1) realizando la prueba

antes y tras la ingesta o inhalación del alimento sospechoso de causar la reacción (prueba de provocación y/o broncoprovocación).

Es poco probable la etiología alérgica por alimentos, si los síntomas respiratorios persisten después de instaurar dietas de eliminación o medidas que eviten la inhalación de partículas alérgicas. Los síntomas respiratorios que reaparecen después de restablecer una dieta regular o la reexposición ambiental, deben ser evaluados con una prueba de provocación

#### **4.1. Historia clínica**

Considerando la posible implicación de varios órganos y sistemas (piel, tracto gastrointestinal, aparato respiratorio, y sistema cardiovascular) y múltiples mecanismos inmunológicos, podemos encontrar un amplio espectro de sintomatología bajo el paraguas de la alergia a alimentos.

La piel es el órgano de choque más afectado con la aparición de urticaria aguda y remisión en una o dos horas. En ocasiones puede acompañarse de angioedema que puede llegar a ser grave en determinadas localizaciones como la glotis. El síndrome de alergia oral se caracterizaría por la aparición de síntomas leves limitados al área peribucal y orofaríngea.

Los síntomas digestivos (vómitos, diarrea, dolor cólico) suelen ser acompañantes de los síntomas cutáneos y generalmente de aparición algo más tardía. Igual sucede con los síntomas respiratorios, rinitis y/o asma bronquial que aparecen en reacciones adversas de mayor gravedad formando parte de un cuadro de anafilaxia.

#### **4.2. Procedimientos diagnósticos**

Cualquier procedimiento deberá estar basado y dirigido por una historia y evaluación clínica cuidadosa. La determinación “in vivo” mediante prueba cutánea o “in vitro” (slgE) para alérgenos alimentarios son las primeras pruebas a realizar. Sin embargo, es bien conocido que ni la historia ni la medición de la sensibilización por sí mismas, pueden diagnosticar con precisión la alergia alimentaria y el asma

causados por alimentos. Por ello, la dieta de eliminación con fines de diagnóstico y la prueba de provocación aún se requieren, para definir la alergia alimentaria y el asma por alergia a alimentos.

#### 4.2.1. Pruebas Cutáneas

El prick test es la técnica de elección, pone de manifiesto la presencia de IgE específica frente al alimento en mastocitos cutáneos. Se pueden realizar a cualquier edad, y evitarse en zonas de dermatitis atópica activa y si el paciente recibe antihistamínicos.

El uso de extractos de alérgenos de alimentos de buena calidad, con demostrada eficacia clínica y presencia de alérgenos relevantes es muy recomendable, lo cual sucede en la mayoría de extractos de leche, huevo, frutos secos, pescados y mariscos. Con otros alimentos, debido a una posible representación insuficiente de algunos alérgenos o inestabilidad de las proteínas alergénicas, pueden ocurrir reacciones falsas negativas. Para solucionar este inconveniente deberemos realizar preferentemente la técnica de “prick by prick”, como sucede con la mayoría de las frutas y verduras.

Un test cutáneo positivo informa solo de sensibilización al alimento. El prick test tiene un Valor Predictivo Negativo (VPN) muy alto y en la mayoría de los casos excluye el diagnóstico, pero un Valor Predictivo Positivo (VPP) bajo, que obliga a otras técnicas para confirmar el diagnóstico.

#### 4.2.2. Determinación de IgE específica en suero (sIgE)

Su positividad al igual que el prick-test solo indica sensibilización pero no necesariamente reactividad clínica. En pruebas de diagnóstico molecular o basado en componentes (CRD), se pueden medir sIgE frente a moléculas alergénicas individuales de los alimentos con el potencial de mejorar la sensibilidad y especificidad para el alimento seleccionado.

### 4.2.3. Provocación Oral Controlada (POC)

Sigue siendo necesaria para confirmar el diagnóstico de alergia o demostrar la tolerancia oral a un determinado alimento. Existen diferentes pautas propuestas por las Academias Americana y Europea de Alergia en un reciente consenso PRACTALL <sup>(21)</sup>, que describen los procedimientos de las pruebas de provocación en detalle. Estas recomendaciones se refieren a las múltiples variables que intervienen en el diseño de la prueba: selección de pacientes, los criterios de seguridad, el tipo y la cantidad del alérgeno alimentario a administrar, intervalo entre las dosis, valoración de resultados, etc.

La POC se puede realizar de forma abierta o ciega, simple o doble ciego. La provocación doble ciego controlado con placebo, (PODCCP) se considera el “Gold estándar” para el diagnóstico de la alergia alimentaria.

Con el fin de evitar reacciones graves, los pacientes reciben el alimento desde dosis pequeñas con aumentos generalmente semilogarítmicos y a intervalos establecidos.

La POC finaliza si aparecen reacciones clínicas objetivas o se consume la última dosis sin síntomas clínicos. Las reacciones suelen aparecer dentro de las dos horas después de la última ingesta del alimento.

En un intento de estandarizar la metodología de estas pruebas, se han diseñado Scores de síntomas, que son de esperar tras la administración del alimento problema y que en cuanto a sintomatología respiratoria de vías altas y bajas queda reflejada en la Tabla 2 modificada de Bock <sup>(22)</sup> y Nowak-Wegrzyn <sup>(23)</sup>.

El seguimiento de la espirometría basal y tras la administración de cada una de las dosis del alimento es imprescindible en el estudio asma bronquial cuyo origen sea la alergia a alimentos.

### 4.2.4. Asma por inhalación de alimentos

Ante la sospecha de este mecanismo de producción del asma, bien de origen ocupacional o no y una vez realizadas las exploraciones anteriores, podríamos

establecer la etiología del asma con pruebas directas o indirectas de exposición y/o provocación bronquial.

### 4.3. Monitorización del flujo espiratorio máximo

Puede ser de interés, sobre todo en el diagnóstico de asma ocupacional, mediante la determinación cuatro veces al día del PEF en periodos de dos semanas, cuando el paciente está trabajando y otras dos en periodo de baja laboral o vacaciones. El tratamiento del paciente no debe variarse durante el periodo de seguimiento lo cual puede alterar la interpretación de los resultados. El análisis visual de los gráficos obtenidos parece ser el mejor método para valorar los resultados<sup>(24)</sup>. El hallazgo más claro es la presencia de variabilidad diurna superior al 20% durante los días de exposición y no durante los días de baja laboral o vacaciones. Figura 3.

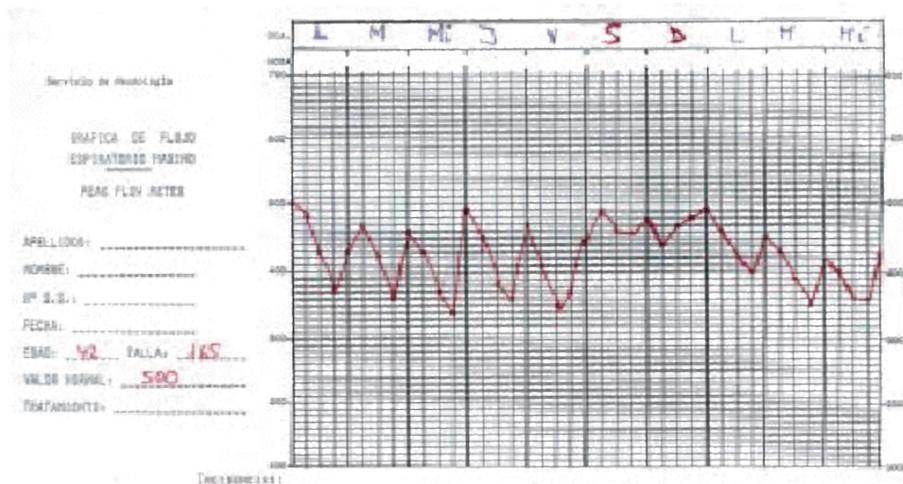


Figura 3. Registro de Peak-Flow. Diferencia en la variabilidad diaria entre días laborables y fines de semana.

#### 4.4. Provocación bronquial específica

Consiste en la inhalación de un aerosol o polvo obtenidos a partir del alimento, en dosis bajas y progresivamente crecientes. La prueba debe realizarse de forma controlada en el laboratorio de función respiratoria o en el lugar de exposición (normalmente lugar de trabajo), exponiendo al paciente durante periodos de tiempo crecientes. Es necesaria la monitorización seriada y a cortos intervalos del FEV1. El objetivo de la provocación bronquial específica con el alimento es confirmar la existencia de broncoconstricción por lo que su uso prácticamente queda relegado al diagnóstico del asma de origen ocupacional.

| SCORE      | Síntomas Nasales (Estornudos/prurito)  | Síntomas Bronquiales   | Afectación Laringea           |
|------------|--|--|-------------------------------|
| 0          | Ausente  | Ausente  | Ausente                       |
| 1 Leve     | Algún estornudo, hidrorrea leve  | Sibilancias espiratorias   | Carraspera, odinofagia, tos   |
| 2 Moderado | >10 estornudos, conjuntivitis. hidrorrea   | Sibilancias ins y espiratorias                                       | Disfonia , tos seca frecuente |
| 3 Grave    | Prurito naso/ocular, edema periorbitario hinchazón, salvas de estornudos hidrorrea persistente | Uso de musculatura accesoria, sibilancias audibles sin fonendoscopio | Estridor                      |

**LEYENDA:**

Síntomas en color **Verde**: Continuar dosis previstas de Prueba Provocación

Síntomas en color **Naranja**: Precaución, considerar repetir antes que continuar escalado de dosis; si > 3 áreas en naranja Prueba positiva

Síntomas en color **Rojo**: Si objetivos, Prueba positiva.

**Tabla 2. Síntomas respiratorios a evaluar en Provocación con alimentos**

## 5. Bibliografía

- 1) BERNS SH, et al. (2007), «Food allergy as a risk factor for asthma morbidity in adults», *J Asthma* 44, pp. 377–81.
- 2) ROBERTS G, et al. (2003) «Food allergy as a risk factor for life-threatening asthma in childhood: a case-controlled study», *J Allergy Clin Immunol* 112, pp.168–74.
- 3) BOCK SA, et al. (2001) «Fatalities due to anaphylactic reactions to foods», *J Allergy Clin Immunol* 107, pp. 191–3.
- 4) OEHLING A, et al. (1980). «Food allergy and child asthma», *Allergol Immunopathol (Madr)*, 8 pp. 7–14.
- 5) ROBERTS G, et al. (2003). «Food allergy and asthma—what is the link?», *Paediatr Respir Rev* 4, pp. 205–12.
- 6) WOODS RK, et al. (2002). «Prevalence of food allergies in young adults and their relationship to asthma, nasal allergies, and eczema», *Ann Allergy Asthma Immunol* 88, pp. 183–9.
- 7) BOULET L.P., et al. (2014). «F. Occupational asthma to fish», *Occup Environ Med* 71, pp. 804.
- 8) POWELL N, et al. (2007). «Increased prevalence of gastrointestinal symptoms in patients with allergic disease», *Postgrad Med J* 83, pp.182–6.
- 9) TIELEMANS MM, et al. (2013) «Gastrointestinal symptoms are still prevalent and negatively impact health-related quality of life: a large cross-sectional population based study in The Netherlands», *PLoS One* 8(7):e69876.
- 10) WHITE AM, et al. (1991). «Airway responsiveness to inhaled methacholine in patients with irritable bowel syndrome», *Gastroenterology* 100, pp. 68–74.
- 11) BOYCE JA., et al. (2010). «Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: report of the NIAID-sponsored expert panel», *J Allergy Clin Immunol*, 126 Suppl 6, pp. S1.
- 12) MURARO A., et al. (2014). «On behalf of the EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines. Diagnosis and management of food allergy», *Allergy* 69, pp. 1008.

- 13) VOGEL NM, et al. (2008). «Food allergy is associated with potentially fatal childhood asthma», *J Asthma* 45, pp. 862-6.
- 14) WANG J, et al. (2005). «Food allergen sensitization in inner-city children with asthma», *J Allergy Clin Immunol* 115, pp. 1076-80.
- 15) SAMPSON HA, et al. (1992). «Fatal and near-fatal anaphylactic reactions to food in children and adolescents», *N Engl J Med* 327(6), pp. 380-4.
- 16) PERONI DG, et al. (2002). «Food allergy: what can be done to prevent progression to asthma? », *Ann Allergy Asthma Immunol*, 89:44.
- 17) TARIQ SM, et al. (2000). «Egg allergy in infancy predicts respiratory allergic disease years of age», *Pediatr Allergy Immunol*, 11 pp.162
- 18) BEKKERS MB, et al. (2013). «Hen's egg, not cow's milk, sensitization in infancy is associated with asthma: 10-year follow-up of the PIAMA birth cohort», *J Allergy ClinImmunol*132, pp. 1427.
- 19) GRAIF Y, et al. (2012). «Association of food allergy with asthma severity and atopic diseases in Jewish and Arab adolescents», *Acta Paediatr* 101, pp.1083.
- 20) YANG PC, et al. (2006). «A murine model of ulcerative colitis: induced with sinusitis-derived superantigen and food allergen», *BMC Gastroentero* 13, pp. 5-6 [Erratum in *BMC Gastroenterol*, 6 pp. 23.
- 21) SAMPSON HA, et al. (2012). «Standardizing double-blind, placebo-controlled oral food challenges: American Academy of Allergy, Asthma & Immunology-European Academy of Allergy and Clinical Immunology PRACTALL consensus report», *J Allergy ClinImmunol*130, pp. 1260-74
- 22) BOCK SA, et al. (1988). «Double blind placebo-controlled food challenge (DBPCFC) as an office procedure: a manual», *J Allergy ClinImmunol*82, pp. 986-97.
- 23) NOWAK-WEGRZYN A, et al. (2009). «Work Group report: oral food challenge testing», *J Allergy Clin Immunol* 123, pp. 365-83.
- 24) BERNSTEIN DI (2011). «Genetics of occupational asthma», *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 11, pp. 86-9