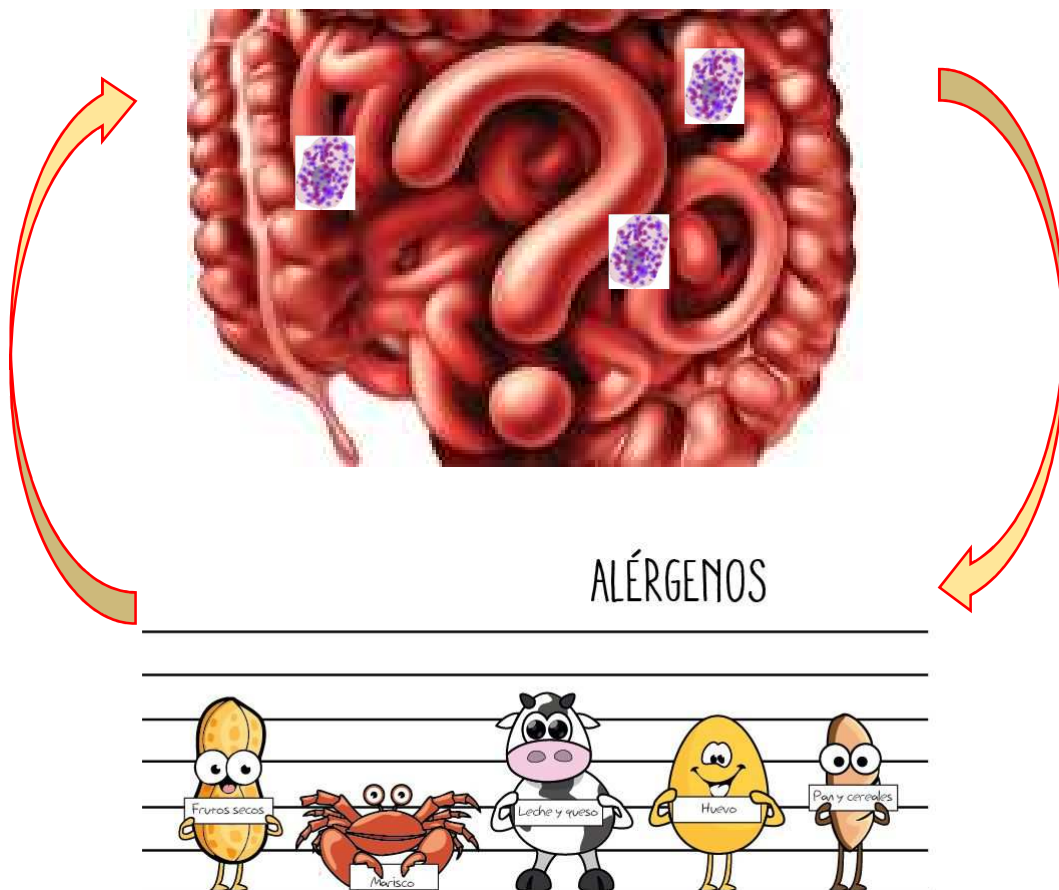


ALERGIAS ALIMENTARIAS Y SÍNDROME DE INTESTINO IRRITABLE



Trabajo de Fin de Grado, Julio 2020

Pilar Montes Gómez



Facultad de Farmacia

Trabajo de Fin de Grado

Grado en Farmacia

Título del trabajo: Alergias Alimentarias y Síndrome de Intestino Irritable.

Tipo de trabajo Fin de Grado: Revisión bibliográfica.

Autor: Pilar Montes Gómez

Presentación: Sevilla, 7 de Julio 2020

Departamento de Fisiología

Tutora: María Luisa Calonge Castrillo

RESUMEN

El síndrome de intestino irritable (SII) es una patología multifactorial crónica, con una fisiopatología heterogénea que, a día de hoy, continúa en estudio. El 60% de los pacientes de SII manifiestan reacciones adversas tras la ingesta de determinados alimentos, englobados en el subgrupo de "SII asociado a los alimentos". Las alergias alimentarias son un tipo de reacción adversa a alimentos que se caracteriza por la activación del sistema inmune y la síntesis de anticuerpos frente a los alérgenos que contengan los alimentos. Ambas patologías tienen una importante repercusión en la calidad de vida de los pacientes, por lo que son necesarios métodos de diagnóstico y tratamientos eficaces. A partir de la relación confirmada entre el asma y la enfermedad por reflujo gastroesofágico, ha surgido la hipótesis de la relación entre enfermedades de carácter autoinmune, como las alergias alimentarias, y determinados desórdenes gastrointestinales, como el síndrome de intestino irritable. Es complicado conocer la prevalencia de las alergias alimentarias en pacientes de SII, ya que la mayoría son reacciones no mediadas por inmunoglobulina E o mixtas, que continúan sin tener un método diagnóstico fiable. Se han planteado numerosas hipótesis que relacionan las alergias alimentarias y el síndrome de intestino irritable, centradas principalmente en el aumento de permeabilidad de la mucosa intestinal en el SII, que la hace más susceptible a alérgenos y facilita la activación inmune intestinal. Por este motivo se han probado técnicas diagnósticas como la prueba de provocación mediante colonoscopia o la endomicroscopía láser confocal, de reciente aplicación como método identificativo de los alimentos alergénicos para cada paciente con SII. Esta última prueba ha obtenido buenos resultados para confirmar la relación de alergias alimentarias y el SII, pero es necesario continuar investigando hasta obtener métodos diagnósticos menos invasivos y tratamientos más efectivos.

Palabras clave: síndrome de intestino irritable, alergias alimentarias, alergia alimentaria no mediada por inmunoglobulina E, fisiopatología.

ÍNDICE

1.	INTRODUCCIÓN	7
1.1	EPIDEMIOLOGÍA	7
1.2	SINTOMATOLOGÍA	8
1.3	CLASIFICACIONES DEL SII.....	8
1.4	DIAGNÓSTICO.....	10
1.5	TRATAMIENTO Y CONTROL	11
1.6	FISIOPATOLOGÍA	12
2.	OBJETIVOS	17
3.	METODOLOGÍA.....	17
4.	RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	18
4.1	ALERGIAS ALIMENTARIAS.....	18
4.1.1	EPIDEMIOLOGÍA	19
4.1.2	CLASIFICACIÓN	19
4.1.3	SINTOMATOLOGÍA	21
4.1.4	FISIOPATOLOGÍA DE LAS ALERGIAS ALIMENTARIAS	22
4.1.5	DIAGNÓSTICO.....	25
4.1.6	TRATAMIENTO.....	25
4.2	¿HAY RELACIÓN ENTRE EL SÍNDROME DE INTESTINO IRRITABLE Y LAS ALERGIAS ALIMENTARIAS?	27
4.2.1	ALIMENTOS INDUCTORES DE REACCIONES ADVERSAS EN EL SII.....	27
4.2.2	ALERGIAS ALIMENTARIAS EN EL SII	28
5.	CONCLUSIONES	34
6.	BIBLIOGRAFÍA.....	35

GLOSARIO DE ABREVIATURAS UTILIZADAS:

- ✚ SII: Síndrome de Intestino Irritable.
- ✚ SII-E: Síndrome de intestino irritable con predominio de estreñimiento.
- ✚ SII-D: Síndrome de intestino irritable con predominio de diarrea.
- ✚ SII-M: Síndrome de intestino irritable mixto.
- ✚ SII-D/H: Síndrome de intestino irritable con predominio de distensión/ hinchazón abdominal.
- ✚ AA: Alergia alimentaria.
- ✚ Ig E: Inmunoglobulina E.
- ✚ Ig G: Inmunoglobulina G.
- ✚ CPA: Células presentadoras de antígenos.
- ✚ Th2: Linfocitos T colaboradores tipo 2.
- ✚ SPT: Skin Prick Test o prueba cutánea intraepidérmica.
- ✚ FODMAPs: Oligosacáridos, disacáridos, monosacáridos y polioles fermentables.
- ✚ NCGS: *Non-celiac gluten sensitivity* o Sensibilidad al gluten no celíaca.
- ✚ COLAP: Prueba de provocación mediante colonoscopia.
- ✚ CLE: *Confocal endomicroscopy laser* o endomicroscopía láser confocal.

ÍNDICE DE FIGURAS Y TABLAS:

Figura 1 Escala de Bristol para la evaluación de las heces. Tabla visual con ilustraciones (Varea y Martín, 2015).	8
Figura 2 Criterios de Roma IV para el diagnóstico del SII (Elaboración propia).....	10
Figura 3 Posibles mecanismos fisiopatológicos implicados en el SII (Modificada de Spiller y Major, 2016).	12
Figura 4 Principales mecanismos fisiopatológicos que provocan el SII (Elaboración propia). ...	14
Figura 5 Activación inmune en la mucosa intestinal durante el desarrollo del SII (Ibarra et al. 2016).	15
Figura 6 Reacciones adversas a alimentos (Rafaela Rosas, 2006).	18

Figura 7 Alimentos considerados más alergénicos (Delgado Villanueva, 2020).....	19
Figura 8 Clasificación de la sintomatología más frecuente en la alergia alimentaria por sistemas (Elaboración propia).....	21
Figura 9 Manifestaciones clínicas según grupo alimentario alérgeno (Ruiz-Sánchez et al., 2018).	21
Figura 10 Mecanismos para desarrollar tolerancia oral a los alimentos. Th ₀ : linfocitos T precursores. Tr ₁ : linfocitos T reguladores tipo 1. Th ₃ : linfocitos T colaboradores tipo 3. IL-10 y TGF-β: mediadores anti-inflamatorios. Th ₁ y Th ₂ : linfocitos T proinflamatorios (Huerta Hernández et al., 2013).....	22
Figura 11 Fases de la respuesta inmune mediada por Ig E a los alérgenos. CPA: células presentadoras de antígenos. TCR: receptor de linfocitos T. Th ₂ : linfocitos T colaboradores tipo 2. IL-(3, 4, 5, 13): interleuquina (3, 4, 5, 10). MHC-II: complejo mayor de histocompatibilidad 2. Ig E: inmunoglobulina E. PGD ₂ : prostaglandina D ₂ . LTs: leucotrienos (Macías Iglesias, 2018).....	23
Figura 12 Antígenos alimentarios resaltados en el etiquetado de productos de alimentación (Modificado de AECOSAN).	26
Tabla 1 Líneas de investigación de la relación entre el SII y las alergias alimentarias (AA). SPT: "Skin prick test". (Modificada de Mansueto et al., 2015).	31
Figura 13 Endomicroscopía láser confocal (Fritscher-Ravens et al., 2019).	32
Figura 14 Comparación de imágenes CLE+ y CLE-. A) Linfocitos intraepiteliales aumentados en CLE+. B) CLE- sin fugas intraepiteliales de fluoresceína. C) Etapa inicial de la reacción CLE+. D) Etapa final de la reacción CLE+ (Fritscher-Ravens et al., 2019).	32

1. INTRODUCCIÓN

Los trastornos funcionales digestivos son alteraciones muy frecuentes en la población y causan un deterioro significativo en la calidad de vida de los pacientes (Balboa et al., 2017). Este término engloba patologías tan diversas como la dispepsia funcional, el reflujo gastroesofágico, el estreñimiento crónico y el **síndrome de intestino irritable (SII) o colon irritable**.

El SII, conocido también como colon Irritable, es una patología multifactorial crónica que se presenta con episodios recurrentes de dolor abdominal y alteraciones del hábito deposicional (Costa y Castiñeira, 2018) en la que se alternan periodos sintomáticos y otros asintomáticos (Balboa et al., 2017). No se asocia a ninguna enfermedad orgánica subyacente (Viejo-Almanzor, 2019). Los factores emocionales, la dieta, algunos fármacos y alteraciones hormonales pueden precipitar o agravar los síntomas (Moleski, 2017).

La sintomatología de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) es muy similar, con dolor abdominal y trastornos del hábito, pero sí presenta lesiones macroscópicas intestinales (Viejo-Almanzor, 2019). Actualmente se considera que la EII y el SII comparten mecanismos fisiopatológicos comunes, como alteraciones en la microbiota o en el eje cerebro-intestino, y se está estudiando la relación o solapamiento entre ambas (Viejo-Almanzor, 2019).

1.1 EPIDEMIOLOGÍA

Respecto a su epidemiología, aproximadamente afecta al 5,2-22% de la población a nivel mundial (Loo et al., 2020). Este amplio rango se cree que es debido a la prevalencia variable según la población estudiada y los criterios diagnósticos utilizados (Balboa et al., 2017). Es una de las causas más frecuentes de asistencia sanitaria por molestias digestivas, siendo más predominante en mujeres (El-Salhy y Gundersen, 2015), con edades comprendidas desde la adolescencia hasta los 50 años (Moleski, 2017). Entre el 33-42% de los pacientes de SII tienen familiares de primer grado con la misma patología (Costa y Castiñeira, 2018).

Las molestias ocasionadas reducen la calidad de vida de los pacientes, dificultando su actividad diaria (Balboa et al., 2017). Por ello, es importante establecer un diagnóstico y tratamiento efectivos, que hasta la fecha no existen ya que la fisiopatología de esta enfermedad todavía no se conoce (Balboa et al., 2017).

1.2 SINTOMATOLOGÍA

La principal manifestación clínica es el dolor, de localización e intensidad variables, asociado o no a la defecación (Costa y Castiñeira, 2018). Suele aparecer distensión abdominal, principalmente en mujeres, que se acentúa tras las comidas (Costa y Castiñeira, 2018). Puede aparecer moco en las heces pero no constituye un signo de alarma (Moleski, 2017). Además, se pueden producir otros síntomas digestivos, como pirosis, náuseas, reflujo gastroesofágico o dispepsia funcional (Mearin, 2016) y es habitual la asociación con síntomas extraintestinales, como fibromialgia, síndrome de fatiga crónica, cistitis, cefalea tensional, insomnio, etc. (Mearin, 2016; Balboa et al., 2017). Las dos posibles alteraciones de la frecuencia deposicional son el estreñimiento y la diarrea; el estreñimiento se explica como un tránsito colónico lento (Moleski, 2017), con deposiciones irregulares y poco frecuentes, heces duras y sensación de evacuación incompleta (Balboa et al., 2017). Por otro lado, la diarrea, explicada como el resultado de un tránsito colónico rápido (Moleski, 2017), suele ser diurna, con heces líquidas o semilíquidas; ocasionalmente, despierta a los pacientes durante las noches por la sensación de urgencia defecatoria (Balboa et al., 2017).

1.3 CLASIFICACIONES DEL SII

Para el diagnóstico del SII, desde 2016, se siguen los criterios de Roma IV, en los que se aconseja clasificar los subtipos del SII según la consistencia de las heces, siguiendo la escala de Bristol, contabilizando únicamente los días en los que se produzcan heces anormales (Balboa et al., 2017) (Figura 1).

Los diferentes subtipos de SII son:

- **Síndrome de intestino irritable con predominio de estreñimiento (SII-E):** Más del 25% de las heces son del tipo 1 o 2.
- **Síndrome de intestino irritable con predominio de diarrea (SII-D):** Más del 25% de las heces son del tipo 6 o 7.



Figura 1 Escala de Bristol para la evaluación de las heces. Tabla visual con ilustraciones (Varea y Martín, 2015).

- **Síndrome de intestino irritable mixto (SII-M):** Más del 25% de las heces son del tipo 1, 2, 6 o 7.
- **SII indeterminado.** Menos del 25% de las heces son del tipo 1, 2, 6 o 7 (Balboa et al., 2017).

Es poco frecuente la transición de diarrea a estreñimiento o viceversa, siendo más común que partan o finalicen en el SII-mixto (Mearin, 2016).

También se pueden clasificar según otros síntomas predominantes; así podríamos diferenciar **SII-dolor** cuando éste es el síntoma dominante; o **SII-distensión/ hinchazón (SII-D/H)** cuando predomina la hinchazón (Mearin, 2016). El tratamiento de SII-dolor o SII-D/H se enfoca en aliviar el dolor o la distensión abdominal, utilizando fármacos diferentes respecto al tratamiento de los otros tipos de SII (Mearin, 2016).

Otra posible clasificación de SII se basa en su posible causa, pudiendo diferenciar entre:

- **SII-postinfeccioso (SII-PI):** la implicación de las infecciones gastrointestinales en la patogénesis del SII es bien conocido (Thabane et al., 2007), como activadoras de la función inmune de la mucosa intestinal (Mansueto et al., 2015). El 14% de los pacientes han comunicado que sus síntomas empezaron tras una infección gastrointestinal, generalmente, una gastroenteritis aguda (Moleski, 2017). La probabilidad de desarrollar SII se multiplica por seis después de una infección gastrointestinal aguda y se mantiene elevada durante 3 años (Thabane et al., 2007).
- **SII-postraumático:** los eventos traumáticos en menores de 18 años, como enfermedades graves, el fallecimiento de un familiar cercano o abusos, aumentan la probabilidad de desarrollar a largo plazo problemas sociales y de salud, estando especialmente relacionado con el desarrollo de SII (Chang, 2011). Además, aumenta la incidencia del SII en los pacientes que hayan sufrido abuso psicológico o sexual, o violencia doméstica (Perona et al., 2005).
- **SII-atópico:** en pacientes con enfermedades atópicas (rinitis alérgica, eczema, asma, alergias alimentarias) previas, tras la exposición a alérgenos inhalados o ingeridos, se puede facilitar el desarrollo de SII (Tobin et al., 2008).
- **SII-postdiverticulitis (SII-PDV):** la diverticulitis trae asociados trastornos intestinales como alteraciones de la motilidad y la microbiota o hipersensibilidad visceral, que también participan en el SII; es posible que un ataque de diverticulitis agudo pueda desencadenar un SII-PDV (Cohen et al., 2013). Sin embargo, los divertículos colónicos no inflamados no son sintomáticos y no deben considerarse como causa del dolor abdominal presente en el SII (Moleski, 2017).
- **SII asociado a factores emocionales:** cerca del 50% de los pacientes de SII padecen depresión, ansiedad o hipocondría (Costa y Castiñeira, 2018). Incluso hay pacientes que manifiestan una conducta de enfermedad aberrante o aprendida, expresando los conflictos emocionales como

dolor abdominal u otro síntoma digestivo (Balboa et al., 2017). Situaciones de estrés continuo derivan en una hiperrespuesta del sistema motor emocional, generando dolor abdominal (Balboa et al., 2017). Además el estrés se considera un inductor para la liberación de serotonina (5-HT) de las células enterocromafines que contribuye a la inflamación intestinal (Jin et al., 2016).

- **SII asociado a los alimentos:** aproximadamente el 60% de los pacientes refieren padecer un empeoramiento de su sintomatología después de ingerir determinados alimentos; se sospecha de la presencia de una reacción adversa a los mismos (Mansueto et al., 2015), aunque no se ha confirmado en el 100% de los casos.

1.4 DIAGNÓSTICO

La falta de especificidad en los síntomas y de una alteración orgánica subyacente en el SII dificultan enormemente el diagnóstico del mismo (Lacy et al., 2016). A lo largo del tiempo se han ido desarrollando diversos criterios clínicos para unificar el diagnóstico del SII entre los profesionales médicos (Lacy et al., 2016). En la actualidad, se utilizan para el diagnóstico del SII los Criterios de Roma IV, publicados en mayo de 2016 (Lacy et al., 2016) (Figura 2).

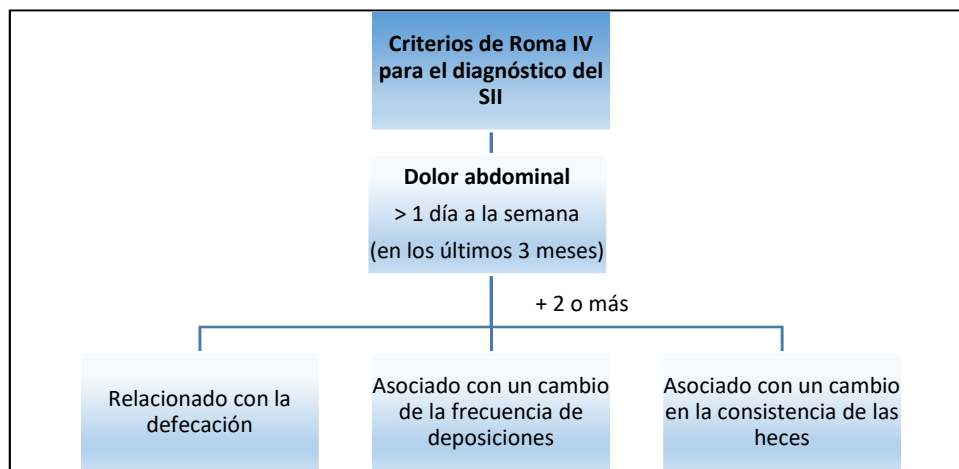


Figura 2 Criterios de Roma IV para el diagnóstico del SII (Elaboración propia).

De acuerdo con ellos, el SII se diagnostica por la presencia de dolor abdominal recidivante, que debe estar presente al menos 1 día a la semana y con dos o más de las siguientes características:

- se asocia a la defecación.
- está relacionado con un cambio en la frecuencia de las deposiciones.
- se asocia con un cambio en la consistencia de las heces (Schmulson y Drossman, 2017) (Figura 2).

Además, los criterios deben cumplirse durante los últimos 3 meses y los síntomas haber comenzado un mínimo de 6 meses antes del diagnóstico (Schmulson y Drossman, 2017), como se indica en la Figura 2.

Es importante diferenciar el SII de otras patologías; por ejemplo, es muy difícil diferenciar el SII-E del estreñimiento funcional; o el SII-D de la diarrea funcional (Balboa et al., 2017). Asimismo, hay distintas enfermedades que pueden confundirse con el síndrome de intestino irritable: la intolerancia a la lactosa, la celiaquía, la giardiasis, la colitis microscópica, la gastritis eosinofílica o la enfermedad inflamatoria intestinal, entre otras. (Moleski, 2017).

Generalmente, como pruebas complementarias son suficientes una analítica general que incluya hemograma, serología para enfermedad celíaca, coproanálisis (búsqueda de parásitos en SII-D) y parámetros bioquímicos (proteína C reactiva, velocidad de sedimentación globular, etc.) (Balboa et al., 2017). Sin embargo, el diagnóstico debe ser más completo cuando se observan los siguientes signos de alarma: edad avanzada (mayores de 50 años), fiebre, pérdida de peso inexplicable, proctorragia o náuseas. En estos casos se podría realizar una colonoscopia o la determinación de sangre oculta en heces. Si el paciente presentara SII-D, con diarrea crónica, de elevada cantidad o que despierte al paciente, también se evalúa el recuento leucocitario. Recientemente se han empezado a investigar los anticuerpos circulantes a la toxina de distensión citoletal B (anti-CdtB), producidos en gastroenteritis aguda, como biomarcadores de SII postinfeccioso (ver revisión Moleski, 2017).

1.5 TRATAMIENTO Y CONTROL

El tratamiento del síndrome de intestino irritable sigue siendo una “asignatura pendiente”, es sintomático, es decir, depende de los síntomas que predominen (Picco y Rajan, 2020): para el SII-E están indicados los laxantes (polietilenglicol) o secretagogos (Linaclotida), mientras que para el SII-D se prescriben suplementos de fibra o antidiarreicos (Loperamida) (Picco y Rajan, 2020). Se ha sugerido el uso de Colestiramina para absorber el exceso de sales biliares, disminuyendo así su efecto estimulante de la motilidad intestinal (Balboa et al., 2017). Para la distensión y dolor abdominal se utilizan espasmolíticos y algunos antidepresivos, específicamente inhibidores de la recaptación de serotonina (Fluoxetina) en SII-E y antidepresivos tricíclicos (Amitriptilina) en SII-D (Balboa et al., 2017).

Además, se recomiendan una serie de medidas no farmacológicas que faciliten el control de los síntomas, como son la realización de ejercicio físico (20-60 minutos, 3-5 días a la semana),

incrementar el contenido de fibra de la dieta, establecer horarios para las comidas, reducir la ingesta de bebidas gaseosas o cafeína, hidratarse correctamente, etc. (Picco y Rajan, 2020).

1.6 FISIOPATOLOGÍA

A pesar de su etiología desconocida y heterogénea, es importante establecer el origen y el mecanismo fisiopatológico que desencadena el SII, para facilitar su diagnóstico y tratamiento. Algunos de los mecanismos fisiopatológicos que participan en el desarrollo del SII se muestran en la Figura 3.

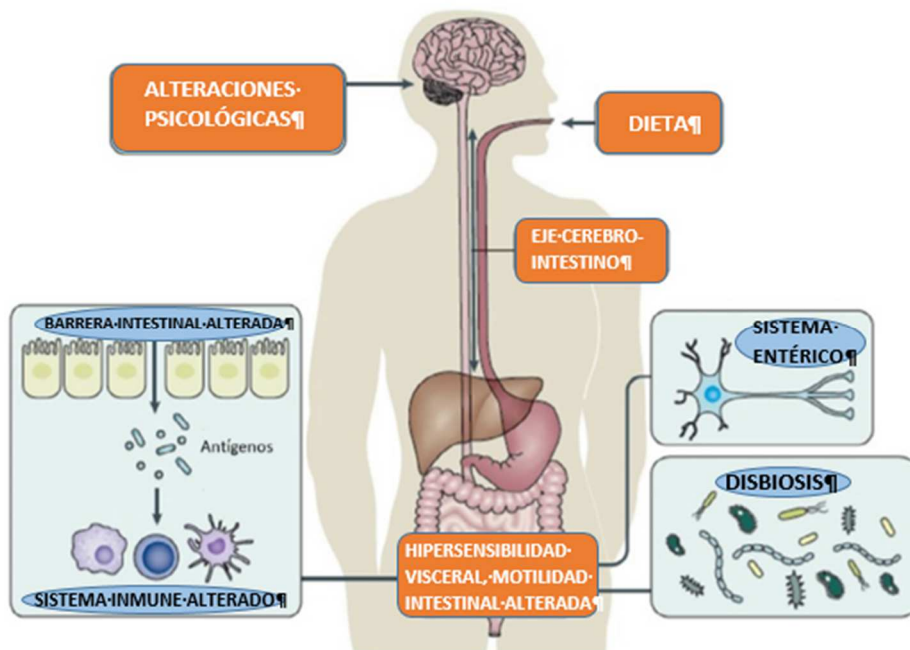


Figura 3 Posibles mecanismos fisiopatológicos implicados en el SII (Modificada de Spiller y Major, 2016).

Como ya hemos descrito previamente, una de las características del SII es el dolor abdominal, el cual puede explicarse ya que, en general, los pacientes con trastornos funcionales digestivos muestran una mayor sensibilidad a los estímulos viscerales, conocida como **hipersensibilidad visceral**. Estos pacientes perciben como dolorosos estímulos fisiológicos, como por ejemplo, la ingesta y la distensión abdominal por la presencia de gas. La **disfunción motora intestinal** es otra característica del SII y es la causa de los cambios en la frecuencia deposicional: estreñimiento o diarrea (Ver revisión Balboa et al., 2017).

Algunos de los mecanismos fisiopatológicos que mediarían la hipersensibilidad o las alteraciones motoras pueden ser fenómenos de **sensibilización** centrales o periféricos o la **microinflamación**

crónica, que provoca alteraciones en la barrera intestinal y activación inmunológica anómala de la mucosa intestinal o **disbiosis** de la microbiota (Figura 3).

Los **fenómenos de sensibilización** pueden ser tanto periféricos como centrales. En relación con la sensibilización central, se ha descrito que los pacientes con SII tienen más activadas las áreas cerebrales asociadas al estado de alarma, facilitando la llegada de señales nociceptivas al sistema nervioso central. Condiciones de estrés crónico o episodios traumáticos durante el desarrollo pueden generar una hiperrespuesta del Sistema Motor Emocional (SME), el cual engloba estructuras que se activan a partir de dichos estímulos estresantes, como el sistema nervioso autónomo o las vías espinales nociceptivas. Como consecuencia se produce hiperalgesia visceral, es decir, aumento de la sensibilidad a estímulos dolorosos, y se ha sugerido también una alteración en el procesamiento de las señales nerviosas entéricas y en la señal eferente hacia el tracto digestivo, originando la disfunción motora intestinal (ver revisión Balboa et al., 2017).

Respecto a la sensibilización periférica, a consecuencia de un proceso inflamatorio, pueden perdurar en el tiempo alteraciones estructurales y funcionales del eje cerebro-intestino, debido a modificaciones en la expresión de receptores, canales iónicos y/o neurotransmisores en las neuronas entéricas y extrínsecas del tracto gastrointestinal, alterándose procesos como la nocicepción y la motilidad intestinal (ver revisión Balboa et al., 2017).

Si bien la inflamación de la mucosa intestinal es una de las causas conocidas de alteración de la sensibilidad y de las respuestas motoras en el tracto gastrointestinal, no se han podido detectar procesos inflamatorios en pacientes de SII; sin embargo, en algunos casos sí se ha demostrado la presencia de una microinflamación crónica, producida por el estrés persistente por procesos inflamatorios previos, como la colitis infecciosa o de origen autoinmune. Además, se ha descrito que la mucosa intestinal de pacientes con SII contiene un número aumentado de linfocitos T activados y de mastocitos (ver revisión Balboa et al., 2017).

También se asocia a defectos de la barrera intestinal, que conllevan un incremento de la permeabilidad intestinal y, como consecuencia, una mayor exposición a agentes externos, entre los que se encuentran microorganismos, sustancias tóxicas, péptidos o sustancias contenidas en los alimentos (Balboa et al., 2017). Asimismo, en el SII postinfeccioso producido por bacterias, virus o parásitos, se produce un aumento de la permeabilidad intestinal (Balboa et al., 2017). En ambos casos, se puede producir una activación del sistema inmune en la mucosa intestinal (Sansón-Riofrío et al., 2017), que, a su vez, puede generar un circuito de retroalimentación

positiva, aumentando la inflamación intestinal, la hipersensibilidad y las alteraciones de la motilidad. Se consideran factores de riesgo situaciones de estrés o alteraciones psicológicas tras una infección gastrointestinal: la infección puede provocar los primeros síntomas, pero el estado emocional colabora para que estos síntomas se mantengan en el tiempo (Thabane et al., 2007). Esta respuesta inmuno-inflamatoria anómala y persistente se ha asociado a diferentes trastornos gastrointestinales, como la enfermedad inflamatoria intestinal, la colitis inflamatoria y el SII (Barbara, 2006; Bertiaux-Vandaële et al., 2011; Sansón-Riofrío et al., 2017).

A modo de resumen, en la Figura 4 se exponen los principales mecanismos fisiopatológicos propuestos en el desarrollo del síndrome de intestino irritable (Ver revisión Balboa et al., 2017).

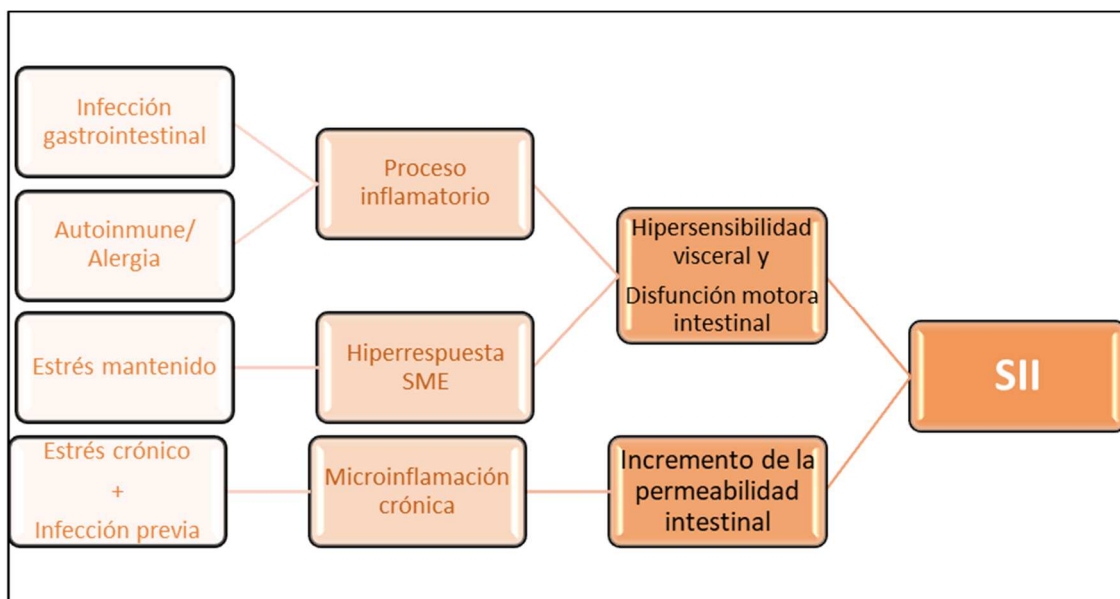


Figura 4 Principales mecanismos fisiopatológicos que provocan el SII (Elaboración propia).

También se han implicado en el desarrollo del SII a los **mastocitos intestinales**, los cuales modulan la permeabilidad intestinal, el peristaltismo, la nocicepción y la respuesta inmune, innata y adaptativa, que se encuentran alterados en los pacientes de SII (Lee y Lee, 2016). Estos se localizan principalmente en la lámina propia y en la submucosa, muy próximos a la inervación entérica (Lee y Lee, 2016) (Figura 5).

Los mastocitos se activan al interactuar con citocinas, neurotransmisores, toxinas anafilácticas, neuropéptidos, como la sustancia P, serotonina o con antígenos presentados por la inmunoglobulina E; moléculas producidas por el aumento de la permeabilidad intestinal y la activación de las células del sistema inmune, o incluso por estímulos físicos como el calor.

En pacientes de SII, es importante el aumento de los mastocitos funcionalmente activos, los cuales aumentan la liberación de mediadores proinflamatorios como histamina, serotonina, proteasas, prostaglandinas, factores activadores de plaquetas y citocinas (ver revisión Balboa et al., 2017).

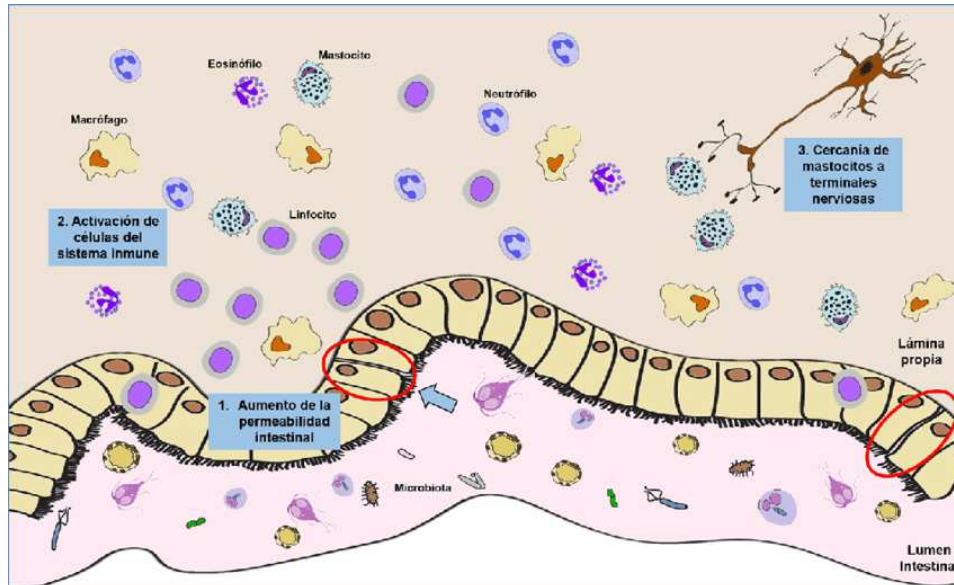


Figura 5 Activación inmune en la mucosa intestinal durante el desarrollo del SII (Ibarra et al. 2016).

Otros mecanismos fisiopatológicos que se cree que están implicados en el desarrollo del SII son:

- * La **serotonina o 5-hidroxitriptamina (5-HT)**, es un neuropéptido ampliamente conocido por su participación en el SII. Es secretada por las células enterocromafines ante determinados estímulos como el estrés. La 5-HT secretada se une a su receptor intestinal e induce la activación de las células dendríticas, que actúan como células presentadoras de antígenos para los linfocitos T, generando cierta inflamación de la mucosa. A mayor liberación de serotonina, mayor será la inflamación intestinal, característica típica del SII (Ver revisión Jin et al., 2016).
- * En el 30% de los pacientes de SII-D se ha descrito una concentración intracolónica aumentada de **sales biliares**, por un defecto genético en la proteína transportadora de ácidos biliares implicada en la absorción de los mismos en el íleon, lo que desencadena hipersensibilidad visceral y diarrea (Balboa et al., 2017).
- * Existen numerosos estudios que coinciden en la menor diversidad microbiológica de la **microbiota** de los pacientes con SII, predominando principalmente los enterotipos proinflamatorios (Balboa et al., 2017). La **disbiosis** o desequilibrio de la microbiota intestinal puede desembocar en malabsorción de nutrientes (Balboa et al., 2017). En

pacientes con SII se ha descrito una malabsorción de carbohidratos complejos y un aumento de la producción de ácidos grasos de cadena corta, hechos que derivan en un incremento de la producción de gas, provocando distensión abdominal, disminución de la consistencia de las heces por arrastre de agua y aumento del tránsito intestinal, síntomas típicos del SII-D (Balboa et al., 2017).

- * Desde hace algún tiempo, se ha sugerido la influencia de determinados **alimentos** en la patogenia del SII, agravándose sus síntomas tras la ingesta de los mismos, dato que fue confirmado por el 60% de los pacientes (Mansueto et al., 2015); sin embargo, hasta el momento, no se ha obtenido evidencia real de dicha relación (Fritscher-Ravens et al., 2019).

El SII es una de las causas más frecuentes de asistencia sanitaria ya que afecta a la calidad de vida de los pacientes, que actualmente depende fundamentalmente del manejo de la sintomatología (El-Sahly y Gundersen, 2015). Dentro de las reacciones adversas a alimentos en los pacientes de SII, es más frecuente la coexistencia con las intolerancias alimentarias con el SII, pero también se ha descrito que puede estar relacionado con algunos tipos de alergias alimentarias (Costa y Castiñeira, 2018). Además, según los datos de la Sociedad Española de Inmunología, Alergología y Asma Pediátrica (SEICAP), el porcentaje de niños alérgicos aumenta un 2% anualmente en España, y se estima que, en países desarrollados, hasta un 35% de los niños pueden desarrollar alergias, llegando al 50% en las próximas décadas, según la doctora Mercedes Escarrer, presidenta de SEICAP (SEICAP, 2018).

2. OBJETIVOS

El objetivo principal de este Trabajo de Fin de Grado es realizar una revisión bibliográfica actualizada sobre la relación entre el síndrome de intestino irritable y las alergias alimentarias, para ello, y tras analizar los mecanismos fisiopatológicos que intervienen en el desarrollo del SII (ver Introducción) estudiaremos:

1. Los mecanismos fisiopatológicos que intervienen en el desarrollo de las alergias alimentarias.
2. La posible relación entre las alergias alimentarias y la fisiopatología del SII.

3. METODOLOGÍA

Para la elaboración de esta revisión bibliográfica se han consultado páginas web certificadas con el Estándar HONcode (“Mayo Clinic” y “Mejor con Salud”). También se han empleado artículos científicos y revisiones bibliográficas.

La búsqueda de estos documentos se ha realizado a través de la Biblioteca Nacional de Medicina de Estados Unidos, NCBI, en la base de datos online “PubMed”, la “Fundación DIALNET”, de la Universidad de La Rioja y el catálogo “Fama+” de la Universidad de Sevilla.

Las palabras claves utilizadas en la búsqueda fueron: “irritable bowel syndrome”, “food allergy”, “non-mediated Immunoglobulin E food allergy”, “physiopathology”.

Se eligieron aquellos artículos cuyos resúmenes se adecuaban a los objetivos de la revisión y que hayan sido publicados en los últimos 10 años, exceptuando aquellos más antiguos necesarios para entender el origen de diversas investigaciones del ámbito.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Una reacción adversa a los alimentos es una manifestación clínica anormal tras la ingestión, inhalación o contacto con un alimento o aditivo alimentario (Manual práctico de alergia alimentaria, 2013). En 2001, la Academia Europea de Alergia e Inmunología y, posteriormente la Organización Mundial de Alergias, establecieron que las reacciones adversas a alimentos también se pueden denominar reacciones de hipersensibilidad a los alimentos (Manual práctico de alergia alimentaria, 2013; Macías Iglesias, 2018).

Las reacciones adversas a los alimentos se dividen en reacciones tóxicas y reacciones no tóxicas, y estas a su vez, se diferencian en reacciones inmunomediadas y no inmunomediadas (Turnbull et al., 2015) (Figura 6).

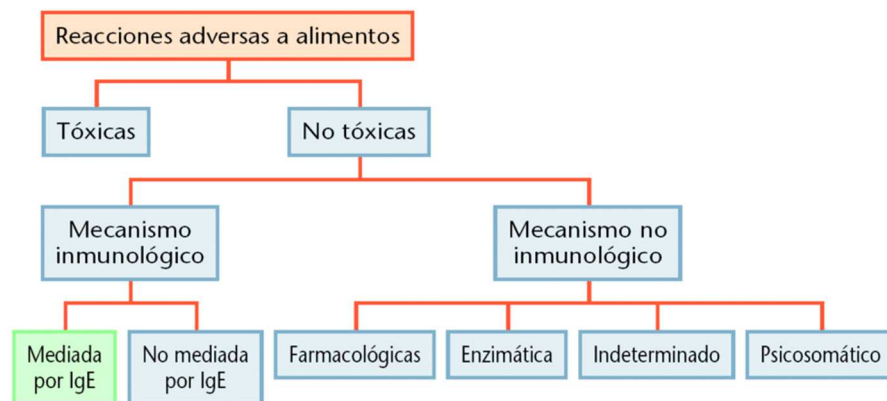


Figura 6 Reacciones adversas a alimentos (Rafaela Rosas, 2006).

4.1 ALERGIAS ALIMENTARIAS

La alergia alimentaria (AA) es un tipo de reacción de hipersensibilidad a alimentos (Manual práctico de alergia alimentaria, 2013), que se caracteriza por la activación del sistema inmune y la consiguiente síntesis de anticuerpos frente a, generalmente, ciertas proteínas o glucoproteínas, consideradas antígenos alimentarios, que han sido ingeridas en el alimento (Cardoso-Silva et al., 2019). Para que puedan desencadenar manifestaciones clínicas que permitan demostrar la relación con la sintomatología mediante una prueba de provocación (Plaza-Martin, 2016), es necesario que sean alérgenos abundantes en el alimento y estables al calor, a los ácidos y a las proteasas (Manual práctico de alergia alimentaria, 2013). Además, la reacción inmunomediada debe ser reproducible al exponerse frente al mismo alérgeno alimentario y se detiene al evitar ese alimento (Turnbull et al., 2015).

4.1.1 EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia de las alergias alimentarias es heterogénea, dependiendo de las diferencias entre poblaciones, el intervalo de edad estudiado, los criterios diagnósticos utilizados y la metodología y diseño del estudio (Manual práctico de alergia alimentaria, 2013). Actualmente, se desarrollan en un 2-4% de la población a nivel mundial (Ruiz Sánchez, 2018). Es un problema sanitario con una importante repercusión en la calidad de vida de los paciente y, al igual que muchas enfermedades alérgicas, su prevalencia va en aumento por motivos desconocidos (Macías Iglesias, 2018).

Se manifiestan más frecuentemente en niños, con una prevalencia del 6-8% durante el primer año de edad (Plaza-Martin, 2016 y Helyeh et al., 2018), si bien disminuye con el crecimiento hasta estabilizarse en el 2-4% en la edad adulta (Plaza-Martin, 2016). En niños hay una mayor prevalencia en el sexo masculino, predominando en el sexo femenino en adultos (Macías Iglesias, 2018). Un tercio de los niños con alergias alimentarias presentan reacciones adversas a más de un alimento (Plaza-Martin, 2016). No se conocen los determinantes genéticos aunque sí se asume que haya cierta predisposición, especialmente cuando hay historial familiar de atopía, que es la tendencia de producir anticuerpos específicos de inmunoglobulina E (Ig E) en respuesta a dosis bajas de alérgenos (Savage y Johns, 2015).

El huevo es el alimento que se encuentra más frecuentemente implicado en el desarrollo de reacciones alérgicas a los alimentos (Plaza-Martin, 2016). Sin embargo, hay variables como la edad y los hábitos alimenticios de cada región que influyen en el desarrollo de las alergias (Plaza-Martin, 2016). En la Figura 7 se muestran los alimentos que desencadenan reacciones alérgicas más frecuentemente. Según la edad, en lactantes e infantes se suelen desencadenar reacciones alérgicas por alimentos como leche de vaca, soja, huevos, cacahuetes y trigo; en adultos, son más comunes las alergias por pescado, marisco y alimentos vegetales (Delves, 2018). Según el área geográfica, un ejemplo claro son las alergias al pescado en Japón (Macías Iglesias, 2018).



Figura 7 Alimentos considerados más alérgicos (Delgado Villanueva, 2020).

4.1.2 CLASIFICACIÓN

La principal clasificación de las alergias alimentarias se establece según los mecanismos de respuesta inmune implicados (Manual práctico de alergia alimentaria, 2013; Macías Iglesias,

2018). Hay 3 tipos: i) mediadas por inmunoglobulina E, ii) no mediadas por Ig E y iii) mixtas (Helyeh et al., 2018).

A su vez, según el tiempo en el que se produzcan manifestaciones clínicas, diferenciamos en reacciones inmediatas, en las que los síntomas aparecen entre minutos y horas tras la ingesta; y reacciones retardadas, que ocurren entre horas y algunos días. Las reacciones inmediatas suelen estar causadas por alergias mediadas por inmunoglobulina E, mientras que las reacciones retardadas generalmente se relacionan con otros mecanismos inmunitarios. Estas últimas se manifiestan con síntomas digestivos que no se resuelven inmediatamente tras la eliminación del alimento (ver revisión Plaza-Martin, 2016).

Las características de cada tipo de alergia son las siguientes:

- Alergias alimentarias mediadas por Ig E: el inicio es brusco e inmediato, con una duración máxima de 12 horas (Helyeh et al., 2018; Delves, 2018). Suponen el 85% de las AA y suelen manifestarse con síntomas cutáneos como urticaria, prurito, rinitis o conjuntivitis (Helyeh et al., 2018; Delves, 2018). La Ig E fue descubierta en 1967 y es reconocida como uno de los protagonistas de cualquier tipo de alergia (Vennera y Picado, 2012). Se puede demostrar la presencia de Ig E específica para ese alérgeno, mediante “skin prick test” o prueba cutánea (SPT) o mediante la detección de Ig E sérica (Manual práctico de alergia alimentaria, 2013).
- Alergias alimentarias no mediadas por Ig E: el inicio es gradual y retardado y puede prolongarse durante algunos días o hacerse crónica (Helyeh et al., 2018; Delves, 2018). Es muy común en los lactantes y menos frecuente en adultos (Helyeh et al., 2018; Delves, 2018). La sintomatología predominante es gastrointestinal y algunos cuadros clínicos asociados son: la enterocolitis por proteínas alimentarias, la enteropatía inducida por proteínas de la dieta y la proctocolitis alérgica (Helyeh et al., 2018; Delves, 2018). El diagnóstico se realiza fundamentalmente en función de la historia clínica y dietas de eliminación (Turnbull et al., 2015).
- Alergias mixtas: el inicio es retardado, con tendencia a cronificar y con sintomatología típica de alergia alimentaria tanto mediada como no mediada por Ig E (Helyeh et al., 2018; Delves, 2018). Los cuadros clínicos asociados con este tipo de alergia son la dermatitis atópica, la esofagitis eosinofílica y la gastroenteritis eosinofílica (Helyeh et al., 2018; Delves, 2018). Un ejemplo frecuente es la alergia a la proteína de la leche de vaca (Helyeh et al., 2018; Delves, 2018).

4.1.3 SINTOMATOLOGÍA

La sintomatología de la alergia alimentaria depende del grado de activación inmunológica que origine el alérgeno y no es dosis dependiente, es decir, el contacto mínimo con el alérgeno puede desencadenar cuadros graves (Ruiz Sánchez et al., 2018). También puede variar según el alérgeno, la edad del paciente y el tipo de alergia que se inicie (Delves, 2018). En la Figura 8 se muestra la sintomatología más frecuente según los sistemas afectados. Otros síntomas podrían ser lagrimeo, taquicardia, hipotensión, anafilaxia,... (Delves, 2018).

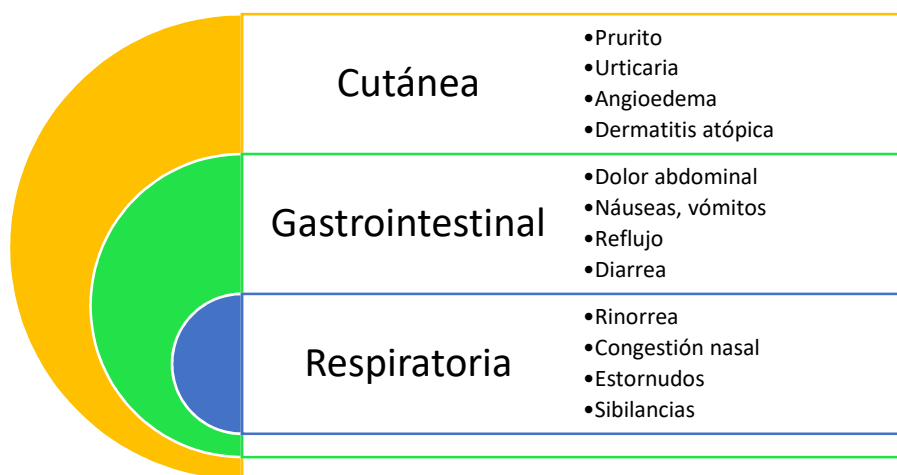


Figura 8 Clasificación de la sintomatología más frecuente en la alergia alimentaria por sistemas (Elaboración propia).

Hay que destacar que la alergia alimentaria es la causa más común de anafilaxia en los servicios de urgencias, ya que puede desembocar en obstrucción de la vía aérea, parada cardiorrespiratoria y, en el peor de los casos, muerte (Umasunthar et al., 2013). Aparece de forma aguda, afectando a varios órganos (Plaza-Martin, 2016). En algunos pacientes, este síntoma se manifiesta si, tras haber ingerido el alimento (por ej.: trigo y/o marisco), realizan ejercicio intenso, denominándose “anafilaxia postejercicio” (Delves, 2018).

Se ha observado una relación entre la sintomatología predominante y la edad del paciente, por ejemplo, en lactantes alérgicos es muy frecuente la dermatitis atópica, acompañada en ocasiones de síntomas gastrointestinales, mientras que en adultos es más frecuente la urticaria, el angioedema o la anafilaxia (Delves, 2018).

Además, también se han estudiado las manifestaciones clínicas más frecuentes en función del grupo alimentario alérgeno. En concreto, para fruta, frutos secos, leche de vaca, huevos y pescado (Figura 9). Se observa un claro

	Cutánea (%)	Respiratoria (%)	Digestiva (%)
Fruta	95	32	14
Frutos secos	100	28	22
Leche	77	26	42
Huevo	77	25	36
Pescado	95	35	15

Figura 9 Manifestaciones clínicas según grupo alimentario alérgeno (Ruiz-Sánchez et al., 2018).

predominio de reacciones cutáneas frente a respiratorias o digestivas, especialmente para fruta, pescado y, sobretodo, frutos secos. Respecto a las manifestaciones respiratorias, en orden descendente de implicación de los grupos de alimentos, son el pescado, la fruta, los frutos secos, la leche de vaca y los huevos. Por último, la leche de vaca es el alimento más relacionado con las manifestaciones digestivas, seguido de los huevos (Ver revisión Ruiz-Sánchez et al., 2018).

4.1.4 FISIOPATOLOGÍA DE LAS ALERGIAS ALIMENTARIAS

Al igual que en el resto de alergias, el sistema inmune de los pacientes reacciona de manera patológica frente a los alérgenos alimentarios, desencadenando una reacción alérgica (Macías Iglesias, 2018). El sistema inmune de la mucosa intestinal se enfrenta a una gran cantidad de antígenos y debe desarrollar **tolerancia** oral a alimentos y organismos comensales. Si hay un desbalance de esta función protectora puede derivar en enfermedades inflamatorias intestinales, enfermedad celíaca y alergias alimentarias (Valle Rodríguez et al., 2017).

La **tolerancia** es un tipo de respuesta inmune necesaria para reconocer los componentes propios del organismo y las sustancias externas inocuas. El fenómeno de tolerancia está mediado principalmente por inmunoglobulinas tipo G (Ig G) y células dendríticas; estas últimas favorecen la diferenciación de linfocitos T a linfocitos T reguladores tipo 1 y T colaboradores tipo 3 (Tr1 y Th3), que liberan citocinas anti-inflamatorias (IL-10 y TGF- β), y además inhiben la diferenciación de los linfocitos T proinflamatorios (Th1 y Th2) (Figura 10).

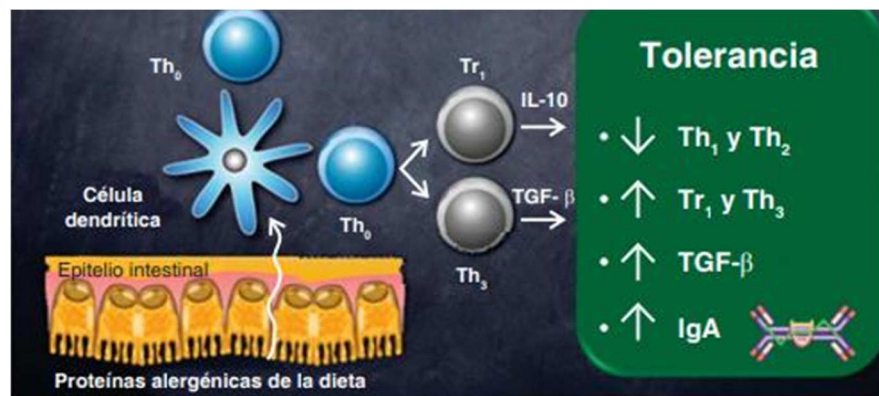


Figura 10 Mecanismos para desarrollar tolerancia oral a los alimentos. Th₀: linfocitos T precusores. Tr₁: linfocitos T reguladores tipo 1. Th₃: linfocitos T colaboradores tipo 3. IL-10 y TGF- β : mediadores anti-inflamatorios. Th₁ y Th₂: linfocitos T proinflamatorios (Huerta Hernández et al., 2013).

En el 85% de los casos se adquiere la tolerancia y se pierde la sensibilidad adquirida en la fase de sensibilización (Ver revisión Helyeh et al., 2018), que se explica a continuación. Por ello es de vital importancia la interacción de posibles alérgenos con el sistema inmune gastrointestinal,

especialmente durante los primeros años de vida, ya que determinará la respuesta en el futuro ante nuevos contactos (Turnbull et al., 2015).

En individuos alérgicos, la **sensibilización** a los alérgenos da lugar a respuestas inflamatorias inapropiadas a los alimentos comunes (Yu et al., 2016). Los mecanismos fisiopatológicos que participan en el desarrollo de una alergia alimentaria se representan en la Figura 11.

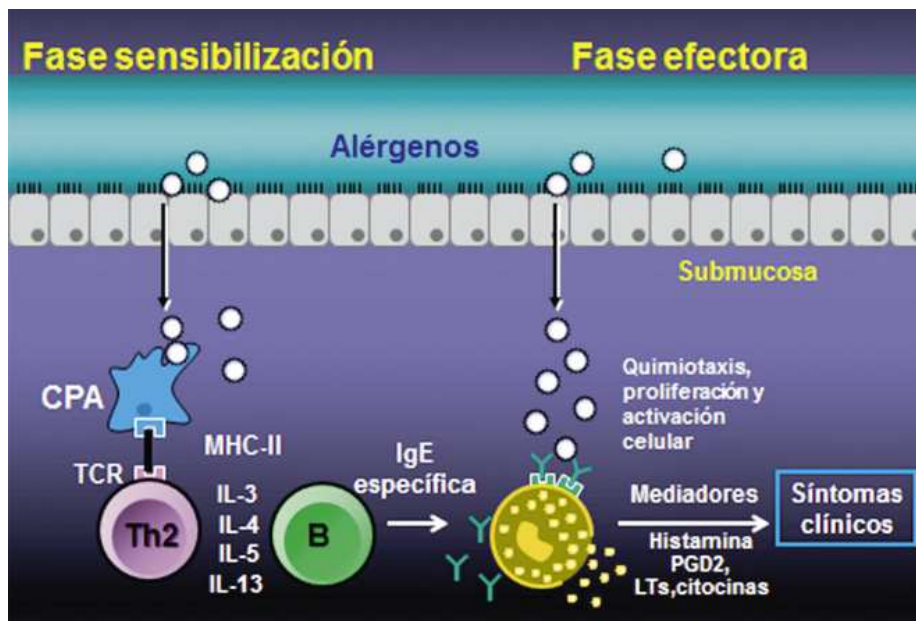


Figura 11 Fases de la respuesta inmune mediada por Ig E a los alérgenos. CPA: células presentadoras de antígenos. TCR: receptor de linfocitos T. Th₂: linfocitos T colaboradores tipo 2. IL-(3, 4, 5, 13): interleuquina (3, 4, 5, 10). MHC-II: complejo mayor de histocompatibilidad 2. Ig E: inmunoglobulina E. PGD2: prostaglandina D2. LTs: leucotrienos (Macías Iglesias, 2018).

En un primer contacto, denominado **fase de sensibilización**, es necesario que el alérgeno atraviese la barrera intestinal, y sea presentado por las células presentadoras de antígenos (CPA) a los linfocitos T de la lámina propia, que se diferencian en linfocitos T colaboradores tipo 2 (Th₂) y liberan citocinas proinflamatorias (IL-3, IL-4, IL-5, IL-13). Estas citocinas estimulan la diferenciación de los linfocitos B en células plasmáticas, y éstas secretan Ig E específica para ese alérgeno (ver revisión Macías Iglesias, 2018). También estimulan el aumento y activación de mastocitos y basófilos (Valle Rodríguez et al., 2017). La fase de sensibilización constituye una fase de preparación del sistema inmune ante nuevos contactos, por lo que es asintomática (Macías Iglesias, 2018).

En una segunda exposición frente al mismo alérgeno, denominada **fase efectora**, la Ig E ya presente se une a los receptores de alta afinidad de mastocitos y basófilos, provocando su activación y desgranulación, liberando mediadores inflamatorios como la histamina, los

leucotrienos y otras citocinas proinflamatorias. Esta respuesta inmunológica es la causante de la respuesta tisular responsable de la sintomatología cutánea, respiratoria y gastrointestinal que se ha mencionado anteriormente (Ver revisión Macías Iglesias, 2018). La repetición de sucesivas fases efectoras puede desembocar en la **fase crónica**, que conlleva la liberación de factores quimiotácticos, con una persistente infiltración eosinofílica, que ocasiona fibrosis y disfunción orgánica persistente (Macías Iglesias, 2018).

La **histamina**, liberada por mastocitos y basófilos, es uno de los principales mediadores de la inflamación alérgica. En altas dosis provoca prurito, aumento de la permeabilidad de los vasos sanguíneos y edema, enrojecimiento, dificultad para respirar, etc. (Vennera y Picado, 2012). Por este motivo, los antihistamínicos son fármacos muy eficaces para paliar la sintomatología alérgica (Vennera y Picado, 2012).

La respuesta producida en las **alergias alimentarias no mediadas por Ig E**, también llamada **hipersensibilidad retardada**, puede deberse a la inmunidad celular mediada por los linfocitos T, a inmunocomplejos o a otras inmunoglobulinas distintas de la Ig E, como la Ig G o la Ig A (Valle Rodríguez et al., 2017). Esta última participa en la enfermedad celíaca y por ello, diversos autores consideran la celiaquía como un tipo de alergia alimentaria no mediada por Ig E. No se conocen por completo los mecanismos que participan en el desarrollo de este tipo de alergias (Turnbull et al., 2015), pero es posible que los alérgenos alimentarios estimulen directamente a los linfocitos T, que se diferencian en Th2, y estos liberen citocinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) (Nowak-Wegrzyn et al., 2015) y la IL-13 que producen daño intestinal, con infiltración eosinofílica (Ver revisión Turnbull et al., 2015). Se ha descrito que el TNF α es un débil inductor de la apoptosis (Ver revisión Turnbull et al., 2015).

Además del alérgeno original, se puede producir "**reactividad cruzada**" con otros alérgenos y desencadenarse una reacción alérgica (Macías Iglesias, 2018), frecuente con alimentos de la misma familia como frutos secos o marisco (Plaza-Martín, 2016). También puede darse con aeroalérgenos, es decir, alérgenos respiratorios, por ejemplo, una reacción alérgica a la manzana en pacientes sensibilizados al polen de abedul (Manual práctico de alergia alimentaria, 2013); otro ejemplo podría ser el caso de un paciente con alergia al cacahuete que utilice una pomada que contenga aceite de cacahuete (Delves, 2018). Por este motivo es muy importante conocer los excipientes posiblemente alergénicos de las diferentes formas farmacéuticas, al igual que las trazas de alimentos alergénicos localizadas en las etiquetas.

4.1.5 DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la hipersensibilidad a alimentos tiene 3 objetivos: demostrar que la reacción ha sido causada por un alimento, confirmar la sensibilización al mismo e identificar el mecanismo inmunológico implicado (Manual práctico de alergia alimentaria, 2013). Es fundamental una buena historia clínica que contenga si ha existido más de un contacto con el alimento seguido de la misma clínica (Plaza-Martín, 2016). En función del mecanismo que desencadene la reacción, si es dependiente de Ig E, no mediada por Ig E o de mecanismo mixto, se utilizan unas técnicas diagnósticas u otras.

Si se sospecha de una alergia mediada por Ig E las principales pruebas diagnósticas a realizar son: la prueba cutánea intraepidérmica o “skin prick test” (SPT) y la determinación de Ig E específica en suero sanguíneo (Helyeh et al., 2018). Las pruebas cutáneas son más sensibles y rápidas (Delves, 2018). Sin embargo, la prueba de provocación oral controlada es la técnica de referencia para el diagnóstico de las alergias alimentarias mediadas por Ig E (Helyeh et al., 2018), ya que es la única que permite confirmar el diagnóstico (Manual de alergia alimentaria, 2013).

Si se sospecha de una alergia no mediada por Ig E el diagnóstico es más complejo, debido a que es complicado establecer la relación entre la ingesta del alimento y la reacción, por el margen de tiempo existente; y no hay ningún método analítico validado para su diagnóstico, por lo que se recurre a la historia clínica y una dieta de exclusión o eliminación. Esta última es la prueba de referencia para el diagnóstico de este tipo de alergias, ya que, si se sigue durante 4 semanas, se puede diagnosticar al 98% de los pacientes alérgicos (Helyeh et al., 2018). Como prueba cutánea se pueden utilizar la técnica del parche epicutáneo que sí es eficaz para demostrar la sensibilidad al alérgeno en reacciones retardadas (Manual práctico de alergia alimentaria, 2013).

4.1.6 TRATAMIENTO

Debido a su alta prevalencia y coste sanitario, las estrategias para prevenir las reacciones alérgicas y disponer de tratamientos efectivos poseen un importante valor en clínica (Yu et al., 2016).

La dieta de eliminación es el tratamiento más efectivo para la alergia alimentaria y consiste en evitar de forma estricta el o los alimentos alérgicos para el paciente, eliminándolos de la dieta (Delves, 2018). Esto requiere un programa educativo tanto del paciente como de sus familiares, para que sepan identificar los síntomas de alergia y el tratamiento necesario.

Además, es necesario evitar otros alimentos que pudieran desencadenar reactividad cruzada con el alérgeno original (ver Manual práctico de alergia alimentaria, 2013). Para facilitar la identificación de los alérgenos en los alimentos, actualmente, existen normativas a nivel nacional y europeo, por las que se rige la obligatoriedad de resaltar los ingredientes considerados alérgicos en el etiquetado (Ruiz Sánchez et al., 2018) (Figura 12).



Figura 12 Antígenos alimentarios resaltados en el etiquetado de productos de alimentación (Modificado de AECOSAN).

Es recomendable que el paciente lleve algún brazalete u otra identificación en la que se muestre su alergia al alimento en cuestión. El tratamiento con antihistamínicos es eficaz si la sintomatología es leve, ya que alivia síntomas gastrointestinales, respiratorios o cutáneos como la urticaria. Pero este tipo de pacientes siempre deben llevar una jeringa de adrenalina autoinyectable por si la tuvieran que utilizar tras una exposición involuntaria, como tratamiento de rescate. Es muy importante que tanto el paciente como sus familiares sepan cómo utilizarla (ver Manual práctico de alergia alimentaria, 2013).

Hay pacientes alérgicos a varios alérgenos que con las dietas de eliminación pueden padecer déficits nutricionales (Manual práctico de alergia alimentaria, 2013). Actualmente, se está estudiando la inmunoterapia o desensibilización oral y la inmunoterapia sublingual (Delves, 2018), con la finalidad de alcanzar la tolerancia oral, aunque no se conoce si esta tolerancia inducida es permanente (Valle Rodríguez, 2017). La desensibilización oral consiste en la ingesta de dosis crecientes del alérgeno de forma ininterrumpida durante el periodo estipulado (Manual práctico de alergia alimentaria, 2013). En el caso de la inmunoterapia sublingual, el alérgeno se administra en forma líquida bajo la lengua, se mantiene durante dos minutos y se traga; los estudios comparativos de estos dos métodos concluyen que la desensibilización oral es más eficaz pero tiene más riesgo de efectos adversos (Valle Rodríguez, 2017).

4.2 ¿HAY RELACIÓN ENTRE EL SÍNDROME DE INTESTINO IRRITABLE Y LAS ALERGIAS ALIMENTARIAS?

A partir de la relación confirmada entre el asma y la enfermedad por reflujo gastroesofágico, ha surgido la hipótesis del nexo entre otras enfermedades de carácter autoinmune, como la alergia, la artritis reumatoide o la dermatitis atópica, y determinados desórdenes gastrointestinales, como la dispepsia o el síndrome de intestino irritable (Talley, 2019).

4.2.1 ALIMENTOS INDUCTORES DE REACCIONES ADVERSAS EN EL SII

El 60% de los pacientes de SII sospechan de la influencia de determinados alimentos en su sintomatología (Mansueto et al., 2015). Generalmente, estos alimentos suelen ser ricos en carbohidratos o grasas, café, alcohol o aditivos picantes. El agravamiento de los síntomas que manifiestan, con calambres abdominales y urgencia defecatoria, puede ser resultado de un reflejo gastrocólico exagerado provocado por estos alimentos (ver revisión Turnbull et al., 2015). Este porcentaje de pacientes que sufren reacciones adversas a los alimentos se engloban en el subtipo de SII asociado a los alimentos (Fritscher-Ravens et al., 2019). Por este motivo, se comenzó a estudiar la influencia de la dieta en la fisiopatología de la enfermedad (El-Sahly y Gundersen, 2015).

Ya que las reacciones adversas que padecían los pacientes estaban relacionadas con el consumo de determinados alimentos, se comenzaron a probar las dietas de eliminación como tratamiento en el SII; éstas consisten en la eliminación de determinados alimentos de la dieta durante cuatro semanas, para comprobar si hay mejoría en la sintomatología del paciente, y, pasado este tiempo, se reintroducen en la dieta para observar si se agrava la sintomatología (Jiménez-Contreras, 2018). Este método diagnóstico ha permitido identificar las reacciones adversas a alimentos en el 6-58% de los casos, especialmente aquellas provocadas por trigo, leche y huevos; este rango de porcentaje tan amplio se debe principalmente a la falta de un protocolo consensuado para el diagnóstico de alergias alimentarias en pacientes de SII (Mansueto et al., 2015).

En ocasiones los pacientes de SII tras percibir las reacciones adversas a determinados alimentos, tienden a eliminarlos de la dieta, pero sin vigilancia médica, lo que podría acarrear problemas de salud en el futuro. Así, si el paciente cree que sus síntomas se agravan tras el consumo de lactosa y reduce el consumo de leche y lácteos, va a disminuir el aporte de riboflavina, calcio y

fósforo. De forma similar si reduce el consumo de frutas y verduras, disminuirá el aporte de retinol, β -carotenos, magnesio y otras vitaminas (Ver revisión El-Sahly y Gundersen, 2015).

En el 70% de los pacientes de SII, especialmente de SII-D o SII-M, una dieta baja o libre en FODMAPs (oligosacáridos, disacáridos, monosacáridos y polioles fermentables) produce una mejoría de los síntomas (Jiménez-Contreras, 2018), ya que limita la ingesta de los carbohidratos de cadena corta mal absorbidos, que aumentan la producción de gas y generan distensión abdominal, dolorosa en estos pacientes (Turnbull et al., 2015). Estas moléculas se encuentran en un gran número de alimentos, por ejemplo, legumbres, verduras, frutas, trigo, cebada y edulcorantes artificiales (Turnbull et al., 2015). Sin embargo, no se puede mantener a largo plazo ya que no aporta una dieta equilibrada (Fritscher-Ravens et al., 2019).

Recientemente, *Fritscher-Ravens et al.*, (2019) han demostrado que cuando los antígenos alimentarios se localizan en el duodeno de los pacientes de SII, se incrementa bruscamente la permeabilidad y hay infiltración de eosinófilos en la mucosa intestinal. Este trabajo refuerza la importancia de determinados alimentos como inductores de la activación inmune intestinal en el subgrupo de SII atópico. Uno de esos alimentos puede ser el trigo, ya que las proteínas del trigo pueden desencadenar procesos patológicos en la mucosa intestinal (ver revisión Talley, 2019). Entre los desórdenes relacionados con el trigo se encuentran la intolerancia al trigo, la alergia al trigo, la enfermedad celíaca y la sensibilidad al gluten no celíaca (NCGS). Esta última descubierta hace 30 años supone un dilema en clínica por la posible coexistencia y confusión con el SII, ya que estos pacientes suelen presentar manifestaciones similares, además de sintomatología extraintestinal, que remiten al seguir una dieta sin gluten (ver revisión Mansueto et al., 2015). Se caracteriza por la infiltración de eosinófilos en la mucosa duodenal (Talley, 2019). No hay ningún biomarcador útil para el diagnóstico y éste se confirma si hay mejoría en la sintomatología tras una dieta de exclusión, con el agravamiento de los mismos tras la inclusión del gluten (Makharia et al., 2015); también se puede confirmar con una prueba de provocación de doble ciego con gluten, considerada como la prueba de oro (Cabanillas, 2019). Esta prueba consiste en la administración de cápsulas que, en este caso, contiene gluten, para que los pacientes las ingieran, sin que ni ellos ni el alergólogo que controla el estudio conozcan qué pacientes toman cápsulas con gluten y qué otros toman cápsulas de placebo.

4.2.2 ALERGIAS ALIMENTARIAS EN EL SII

A pesar de los fuertes indicios, sólo el 1-3% de los pacientes de SII están diagnosticados de alergias alimentarias mediadas por Ig E, siendo más común la coexistencia de SII e intolerancias

alimentarias (Costa y Castiñeira, 2018). Esta deficiencia en el diagnóstico de alergias alimentarias en el SII supone cierta frustración tanto para los pacientes como para los profesionales médicos (Mansueto et al., 2015). Además, las alergias alimentarias mediadas por Ig E, fáciles de diagnosticar, son escasas en pacientes de SII, y el diagnóstico de las alergias alimentarias no mediadas por Ig E es más complicado, ya que no se conoce un método fiable, dificultando el conocimiento de la relación entre las mismas y el SII (Fritscher-Ravens et al., 2019).

Recientemente, se ha planteado la hipótesis de la importancia fundamental de la **activación inmune de la mucosa intestinal** en el desarrollo, en general, de estos trastornos funcionales digestivos. Se ha observado que: i) en los trastornos autoinmunes hay un exceso de linfocitos Th1 y Th17; ii) en las enfermedades atópicas hay un exceso de linfocitos Th2 y iii) en algunos casos de SII hay una respuesta excesiva mediada por linfocitos Th1 y Th2. (Koloski et al., 2019). Además, se considera una característica del SII el aumento del número de mastocitos en el sistema digestivo, aunque las limitaciones en el método de estudio y otros factores han impedido confirmarlo (Talley, 2019).

Se ha descrito que en un grupo de pacientes de **SII**, la **alergia alimentaria mediada por Ig G** puede ser la causante de los síntomas. Estos estudios se han centrado en la Ig G4, sintetizada tras la estimulación de los linfocitos Th2 y que induce la secreción de histamina, igual que los anticuerpos Ig E. En este aspecto no hay consenso generalizado, ya que los estudios de *Barnes et al.* (1988) y *Shanahan et al.* (2005), entre otros, proponen que la Ig G se libera como respuesta fisiológica a los antígenos alimentarios. Sin embargo, otros estudios sostienen que los niveles séricos de Ig G, en concreto, de la Ig G4, están elevados en los pacientes de SII. Estos últimos se basan en la permeabilidad intestinal aumentada de los pacientes de SII, por lo que el incremento de Ig G4 sería una reacción específica frente a los alérgenos alimentarios. El estudio pionero en este aspecto fue realizado por *Finn et al.* (1987), donde demostraron un aumento de los niveles de Ig G sérica frente a proteínas alimentarias en 58 pacientes de SII, en relación con los 46 individuos control, exponiendo, como conclusión, que los anticuerpos Ig G tenían algún papel en el SII. Posteriormente, *Zar et al.* (2005) realizaron un ensayo prospectivo con 25 pacientes de SII que tenían elevados los anticuerpos Ig G4 para trigo, leche, huevo, cerdo y cordero, siguiendo una dieta de exclusión de esos alérgenos durante 6 meses. Los pacientes mejoraron respecto a la intensidad y frecuencia del dolor, la hinchazón y los hábitos intestinales (ver revisión Mansueto et al., 2015). También se han probado dietas de eliminación de aquellos alimentos hacia los que los pacientes tenían pruebas positivas de inmunoglobulina G; a pesar de que este

anticuerpo está presente en ausencia del alimento, los pacientes comentaron cierta mejoría sintomática (Turnbull et al., 2015).

Como hemos indicado en el párrafo anterior, otra hipótesis planteada para explicar la conexión entre el SII y las alergias alimentarias se basa en la **permeabilidad intestinal aumentada** en los pacientes de SII (Balboa et al., 2017). Debido a la permeabilidad incrementada de la mucosa intestinal de los pacientes de SII, se produce una respuesta inmune exagerada ante estímulos como los alérgenos alimentarios, agravándose los síntomas ya existentes. En 2010, *Lillestøl et al.* realizaron el primer ensayo basándose en esta teoría, buscando evaluar la asociación entre enfermedades atópicas y otras manifestaciones gastrointestinales. Participaron 71 pacientes adultos con problemas gastrointestinales que ellos atribuían a determinados alimentos, generando la sospecha de una hipersensibilidad alimentaria. Tras ciertas pruebas iniciales (evaluación de la permeabilidad intestinal, determinación de Ig E sérica e Ig E total, “skin prick test” (SPT), medida de eosinófilos y mastocitos mediante biopsia, etc.) el 93% de los pacientes fueron diagnosticados de SII y el 61% tenían enfermedades atópicas, principalmente estaban sensibilizados a alérgenos alimentarios y aeroalérgenos (ver revisión Mansueto et al., 2015). Respecto al grupo control, los pacientes de SII tenían mayor permeabilidad intestinal, densidad aumentada de mastocitos en la mucosa intestinal y un incremento en los niveles de Ig E sérica (Levchenko, 2018). Como conclusión de este estudio determinaron que, en algunos pacientes, la coexistencia de atopía e hipersensibilidad a alimentos podía ser importante en la fisiopatología tanto del SII como de las alergias alimentarias (Levchenko, 2018).

Como se ha comentado en el apartado de fisiopatología del SII, una de las características es la **microinflamación crónica**, que podría estar causada por la expresión de un trastorno sistémico alérgico inducido por los alimentos, por hipersensibilidad o alergia alimentaria (Mansueto et al., 2015). Esta hipótesis fue apoyada por varias investigaciones que se resumen en la siguiente tabla (Mansueto et al., 2015) (Tabla 1).

REFERENCIAS	PACIENTES	CONCLUSIONES
<i>Petitpierre et al., 1985</i>	12 pacientes de SII alérgicos 12 pacientes de SII no alérgicos	En 14/ 24 pacientes, uno o más alimentos provocó síntomas similares al SII. 9/14 (SII alérgicos) tenían Ig E sérica elevada y SPT positivo
<i>South et al., 1985</i>	29 pacientes adultos de SII con hipersensibilidad alimentaria autodiagnosticada	60% de los pacientes tuvieron 3 o más SPT positivos a aeroalérgenos
<i>McKee et al., 1987</i>	40 pacientes adultos de SII siguieron dieta de eliminación	15% encontró mejoría; 12,5% no encontró la relación con los alimentos Pacientes de SII-E sin mejoría

<i>Simonato et al., 2001</i>	20 pacientes adultos de SII con hipersensibilidad al trigo (50% SPT positivo)	Los métodos diagnósticos para este tipo de hipersensibilidad son inadecuados. Expusieron 2 hipótesis: - Bajos niveles de Ig E sérica - Preparados alergénicos inadecuados
<i>Jun et al., 2006</i>	105 participantes adultos divididos en pacientes de SII tratados (n=44), pacientes de SII no tratados (n=31) y grupo control (n=30)	Los pacientes notificaron reacción adversa con lácteos, picantes, café y alcohol, pero los SPT eran positivos para pescado, arroz, apio, batata y cebolla. SII tratado: 38,6% SPT (+) SII no tratado: 16,1% SPT (+) Control: 3,3% SPT (+)
<i>Tobin et al., 2008</i>	125 pacientes adultos en servicios de alergología, digestivo y medicina general	Los pacientes que manifestaban síntomas atópicos (rinitis alérgica) tenían 3,2 veces más probabilidades de completar los criterios de Roma para el diagnóstico del SII. Definen el subtipo SII atópico
<i>Böhn et al., 2013</i>	197 pacientes adultos de SII	84% síntomas relacionados con 1 alimento como mínimo. >70% síntomas tras FODMAP 52% síntomas tras fritos y grasos
<i>Olén et al., 2014</i>	2610 niños	El dolor abdominal a los 12 años estaba relacionado con el asma a los 2 años y la AA a los 8 años.
<i>Carlson et al., 2014</i>	25 parejas padre-hijo	Los hijos (SII) mostraban selectividad en la ingesta con AA percibida

Tabla 1 Líneas de investigación de la relación entre el SII y las alergias alimentarias (AA). SPT: "Skin prick test". (Modificada de Mansueto et al., 2015).

Otra de las hipótesis sugiere la presencia de alergias alimentarias mediadas por Ig E y SII, que no podían diagnosticar por estar localizadas y limitadas a la mucosa intestinal de los pacientes de SII. *Bischoff et al.* (1997) comenzó un estudio con 70 pacientes adultos con síntomas similares al SII y 5 voluntarios sanos; a todos ellos se les realizaron pruebas diagnósticas para alergias mediadas por Ig E (Ig E sérica, Ig E total, SPT, etc.). Se evaluó un tipo de prueba de provocación mediante colonoscopia (COLAP) como método diagnóstico del supuesto grupo de alergias localizadas. El procedimiento consistía en la realización de una colonoscopia y, simultáneamente, se inyectaban los alérgenos sospechosos en la mucosa del ciego. Tras 20 minutos, se evaluaban los posibles cambios de la mucosa (p.ej. inflamación, enrojecimiento, etc.), utilizando una escala del 0 al 4, y considerando un valor igual o superior a 2 como positivo. Como resultado obtuvieron que el 74% de los pacientes de SII tuvieron un resultado COLAP positivo y, una vez finalizado el estudio, comenzaron una dieta de exclusión de los alérgenos a los que habían tenido un resultado positivo durante 3 meses, mostrando mejoría de los síntomas en el 89% de ellos (ver revisión Mansueto et al., 2015).

Recientemente, se ha comenzado a utilizar la endomicroscopía láser confocal (CLE), una herramienta diagnóstica interesante que permite visualizar la mucosa y evaluar la permeabilidad intestinal (Cardoso-Silva et al., 2019). *Fritscher-Ravens et al.* (2019) han empleado esta técnica para identificar de forma personalizada los alimentos alergénicos para cada paciente. Antes del procedimiento, se evalúa la permeabilidad previa de la mucosa intestinal y se le administra por infusión una solución de fluoresceína intravenosa, que va a ser el elemento clave para poder visualizar los cambios de permeabilidad; también permite ver los linfocitos intraepiteliales (ver revisión *Fritscher-Ravens et al.*, 2019) (Figura 13).

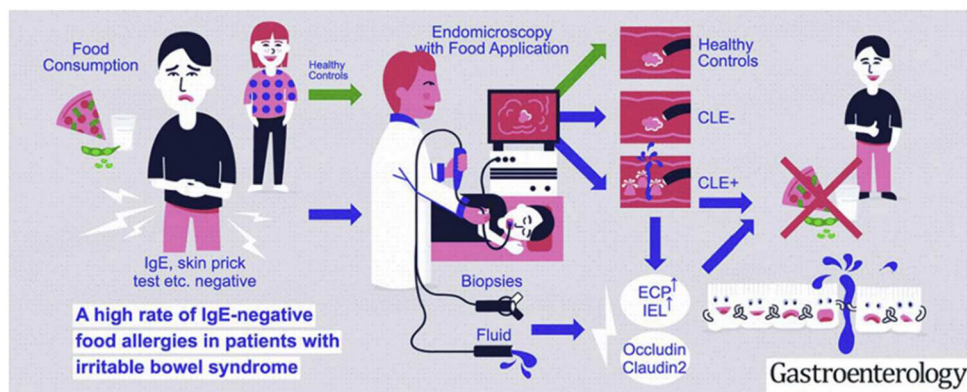


Figura 13. Endomicroscopía láser confocal (*Fritscher-Ravens et al.*, 2019).

Posteriormente, se administra una suspensión de los alimentos sospechosos, directamente sobre la mucosa, con ayuda del endoscopio, de forma similar a la técnica COLAP, y se visualizan los cambios pertinentes. Se pueden obtener dos resultados: CLE⁺ y CLE⁻. Para que se considere un resultado positivo, se deben observar fugas intraepiteliales de fluoresceína, que representan un aumento de la permeabilidad intestinal (ver revisión *Fritscher-Ravens et al.*, 2019). La Figura 14 nos aproxima a las imágenes captadas en esta técnica CLE.

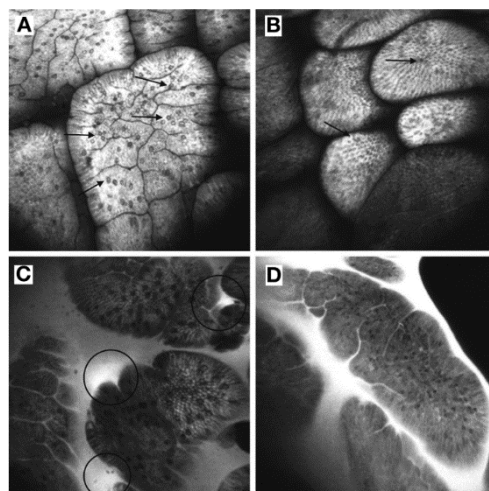


Figura 14. Comparación de imágenes CLE⁺ y CLE⁻. A) Linfocitos intraepiteliales aumentados en CLE⁺. B) CLE⁻ sin fugas intraepiteliales de fluoresceína. C) Etapa inicial de la reacción CLE⁺. D) Etapa final de la reacción CLE⁺ (*Fritscher-Ravens et al.*, 2019).

El estudio lo iniciaron 170 pacientes de SII, pero sólo lo terminaron 108 pacientes. El 70% de los pacientes que completaron el estudio mostraron una reacción positiva, con aumento de la densidad de linfocitos intraepiteliales y mayor proteína catiónica eosinofílica (Choung y Murray, 2019). Un resultado positivo, por tanto, demuestra que hay un subgrupo de pacientes de SII en los que, respuestas anormales de la mucosa intestinal a determinados alimentos, les generan disfunción de la barrera intestinal, con posible agravamiento de sus síntomas (Choung y Murray, 2019).

5. CONCLUSIONES

1. El tipo de alergia alimentaria más frecuente es la mediada por Ig E, que, sin embargo, no suele producir síntomas gastrointestinales. La alergia alimentaria no mediada por IgE y la alergia mixta, menos frecuentes y más difíciles de diagnosticar, son las que producen principalmente síntomas gastrointestinales.
2. Un 85% de la población desarrolla tolerancia a los alimentos. Sin embargo, en el resto de la población se produce una reacción de sensibilización a los alérgenos, que posteriormente da lugar al desarrollo de alergias.
3. Un alto porcentaje de pacientes con SII sufren reacciones adversas a los alimentos. No obstante, solo 1-3% son alergias alimentarias mediadas por Ig E. Se ha demostrado que en pacientes de SII, la alergia alimentaria mediada por Ig G, en concreto la Ig G4 podría ser la causante de los síntomas.
4. Los pacientes con SII-D o SII-M presentan una mejoría si se les administra una dieta baja o libre en FODMAPs (oligosacáridos, disacáridos, monosacáridos y polioles fermentables).
5. En los pacientes de SII se produce un aumento de la permeabilidad intestinal, una respuesta inmune exagerada, un aumento de mastocitos y una microinflamación crónica que pueden también desencadenarse ante determinados alérgenos alimentarios. La coexistencia de atopía e hipersensibilidad a los alimentos puede ser importante en la fisiopatología del SII y de las alergias alimentarias.
6. Las técnicas más recientes que permiten determinar el desarrollo de alergia aplicando los alérgenos directamente en el colon sugiere un alto porcentaje de coexistencia entre la alergia alimentaria mediada por Ig E, aumento de la permeabilidad intestinal y el SII.

6. BIBLIOGRAFÍA

Atkinson W, Sheldon T. A, Shaath N, Whorwell P.J. Food elimination based on Ig G antibodies in irritable bowel syndrome: a randomised controlled trial. *Gut*. 2004; 53: 1459-1464.

Balboa A, Ciriza C, Delgado-Aros S et al. Documento de actualización de la guía de práctica clínica sobre el síndrome de intestino irritable. Asociación Española de Gastroenterología. Ed. IMC, 2017.

Barbara G. Mucosal barrier defects in irritable bowel syndrome. Who left the door open? *Am J Gastroenterol*. 2006; 101: 1295-1298.

Bertiaux-Vandaële N, Youmba SB, Belmonte L, Lecleire S, Antonietti M, Gourcerol G, et al. The expression and the cellular distribution of the tight junction proteins are altered in irritable bowel syndrome patients with differences according to the disease subtype. *Am J Gastroenterol*. 2011; 106:2165-2173.

Cabanillas B. Gluten-related disorders: Celiac disease, wheat allergy and non-celiac gluten sensitivity. *Clinical reviews in food science and nutrition*. 2019: 1-16.

Cardoso-Silva D, Delbue D, Itzlinger A, Moerkens R, Withoff S, Branchi F et al. Intestinal Barrier Function in Gluten-Related Disorders. *Nutrients*. 2019; 11: 1-19.

Chang L. The Role of Stress on Physiologic Responses and Clinical Symptoms in Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology*. 2011; 140:761-765.

Choung R. S., Murray J. A. The Role for Food Allergies in the Pathogenesis of Irritable Bowel Syndrome: Understanding Mechanisms of Intestinal Mucosal Responses against Food Antigens. *Gastroenterology*. 2019; 1-2.

Cohen E, Fuller G, Bolus R, Modi R, Vu M, Shahedi K et al. Increased Risk for Irritable Bowel Syndrome After Acute Diverticulitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013; 11(12): 1614-1619.

Crowe SE. Food Allergy Vs Food Intolerance in Patients With Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology & Hepatology*. 2019; 15(1): 38-40.

Delgado Villanueva E. Cuáles son los alimentos alergénicos más comunes. 2020. [En línea] Disponible en: <https://mejorconsalud.com/alimentos-alergenicos-mas-comunes/>

Elsevier España S.L.U. ©. Fistera [en línea]. [Consultado en Febrero 2020]. Disponible en: <https://www.fistera.com/ayuda-en-consulta/dietas/sindrome-intestino-irritable-colon-irritable/>

El-Sahly M, Gundersen D. Diet in irritable bowel syndrome. *Nutrition Journal*. 2015; 14(1): 36-47.

Fritsher-Ravens A, Pflaum T, Mössinger M, Ruchay Z, Röcken C, Milla P, et al. Many Patients With Irritable Bowel Syndrome Have Atypical Food Allergies Not Associated With Immunoglobulin E. *Gastroenterology*. 2019; 157(1): 109-118.

Gutiérrez D, Fernández S, Foncubierta A, Anguita JL, Muñoz C, Requena G et al. Manual práctico de alergia alimentaria. 1ª edición. Laboratorios LETI, S.L. Unipersonal; 2013.

Helyeh S, David L, Gary S. Advances in the Management of Food Allergy in Children. *Current Pediatric Reviews*. 2018; 14(3): 150-155.

Huerta Hernández RE, Huerta López JG, Ortega Martell JA. Actualidades en alergia a alimentos. *Medigraphic*. 2013; 22(2): 43-60.

Ibarra C, Herrera V, Pérez de Arce E, Gil LC, Madrid AM, Valenzuela L, et al. Parasitosis y síndrome de intestino irritable. *Rev Chilena Infectol*. 2016; 33(3): 268-274.

Jiménez-Contreras S. Intolerancias alimentarias y diarrea funcional. *RAPD ONLINE*. 2018; 41(3): 127-132.

Jin DC, Cao HL, Xu MQ, Wang SN, Wang YM, Yan F et al. Regulation of the serotonin transporter in the pathogenesis of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol*. 2016; 22(36): 8137-48.

Koloski N, Jones N, Walker M. M., Versey M, Zala A, Keely S, et al. Population based study: atopy and autoimmune diseases are associated with functional dyspepsia and irritable bowel syndrome, independent of psychological distress. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019; 49: 546-555.

Lacy BE, Mearin F, Chang L, Chey WD, Lembo AJ, Simren M, et al. Bowel disorders. *Gastroenterology*. 2016; 150(6): 1393-1407.

Lee KN, Lee OY. The Role of Mast Cells in Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterol Res Pract*. 2016; 2016: 1-11.

Levchenko A. R. Allergic Diseases in Patients with Irritable Bowel Syndrome. ACTMA TA AЛEPГIЯ. 2018; 4: 19-24.

Loo. E, Wang D, Siah K. Association between Irritable Bowel Syndrome and Allergic Diseases: To Make a Case for Aeroallergen. Int Arch Allergy Immunol. 2020; 181(): 31-21.

Macías Iglesias E. M. Alergia a los alimentos. Pediatr Integral. 2018; XXII (2): 87-93.

Makharia A, Catassi C, Makharia G. K. The Overlap between Irritable Bowel Syndrome and Non-Celiac Gluten Sensitivity: A Clinical Dilemma. Nutrients. 2015; 7: 10417-10426.

Mansueto P, D'Alcamo A, Seidita A, Carrocio A. Food allergy in irritable bowel syndrome: The case of non-celiac wheat sensitivity. World J Gastroenterol. 2015; 21(23): 7089-7109.

MANUAL MSD. Alergia a los alimentos. 2018 [en línea]. [Consultado en Marzo 2020] Disponible en: <https://www.msmanuals.com/es-ec/hogar/trastornos-inmuno%C3%B3gicos/reacciones-al%C3%A9rgicas-y-otros-trastornos-de-hipersensibilidad/alergias-alimentarias?query=Alergia%20a%20los%20alimentos>

MANUAL MSD. Síndrome del intestino irritable (IBS). 2017 [en línea]. [Consultado en Marzo 2020] Disponible en: <https://www.msmanuals.com/es-es/professional/trastornos-gastrointestinales/s%C3%ADndrome-del-intestino-irritable-ibs/s%C3%ADndrome-del-intestino-irritable-ibs?query=S%C3%ADndrome%20del%20intestino%20irritable>

Masson. Diccionario médico. 3ª edición. Barcelona: SALVAT Medicina; 1993.

Mearin F. Subtipos del síndrome del intestino irritable (SII): no hay nada que se parezca menos a un SII que otros SII. REV ESP ENFERM DIG (MADRID). 2016; 108(2): 57-58.

Nowak-Wegrzyn A, Katz Y, Soheil Mehr S, Koletzko S. Non-IgE-mediated gastrointestinal food allergy. J Allergy Clin Immunol. 2015; 135(5): 1114-1124.

Perona M, Benasayag R, Perelló A, Santos J, Zárata N, Zárata P et al. Prevalence of Functional Gastrointestinal Disorders in Women Who Report Domestic Violence to the Police. Clinical Gastroenterology and Hepatology. 2005; 3: 436-441.

Plaza-Martin AM. Alergia alimentaria en la edad pediátrica, conceptos actuales. An Pediatr (Barc). 2016. 85(1): 50.e1-50.e5.

Rafaela Rosas M. Alergia e intolerancia alimentaria. OFFARM. 2006; 25(7): 52-59.

Ruiz Sánchez J. G., Palma Milla S, Pelegrina Cortés B, López Plaza B, Bermejo López L. M., Gómez-Candela C. Una visión global de las reacciones adversas a alimentos: alergia e intolerancia alimentaria. Nutr Hosp. 2018; 35(4): 102-108.

Sansón-Riofrío LS, González-Huitrón A, Turrent-Carriles A, Schmulson MJ. Síndrome de intestino irritable y autoinmunidad. Neuro Gastro Latam Reviews. 2017; 1: 128-143.

Savage J, Johns C. B. Food Allergy: Epidemiology and Natural History. Immunol Allergy Clin North AM. 2015; 35(1): 45-59.

Schmulson MJ, Drossman DA. What is New in Rome IV. J Neurogastroenterol Motil. 2017; 23(2): 151-163.

Sociedad Española de Inmunología, Alergología y Asma Pediátrica. El número de niños con alergias aumenta un 2% cada año [Noticia]. 2018 [en línea. [Consultado en Junio 2020]. Disponible en: <http://www.seicap.es/es/el-n%C3%BAmero-de-ni%C3%B1os-con-alergias-aumenta-un-2-cada-a%C3%B1o> 53481

Spiller R, Major G. IBS and IBD – separate entities or on a spectrum? Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2016; 13: 613-621.

Talley N. J. Allergies and Irritable Bowel Syndrome. Gastroenterology & Hepatology. 2019; 15(11): 619-621.

Thabane M, Kottachchi DT, Marshall JK. Systematic review and meta-analysis: the incidence and prognosis of post-infectious irritable bowel syndrome. Aliment Pharmacol Ther. 2007; 26: 535-544.

Tobin MC, Moparty B, Farhadi A, MeMeo MT, Bansal PJ, Keshavarzian A. Atopic irritable bowel syndrome: a novel subgroup of irritable bowel syndrome with Allergic manifestations. Ann Allergy Asthma Immunol. 2008; 100: 49-53.

Turnbull JL, Adams HN, Gorard DA. Review article: the diagnosis and management of food allergy and food intolerances. Aliment Pharmacol Ther. 2015; 41: 3-25.

Umasunthar T, Hodes M, Turner P. J., Gore C, Habibi P, Warner J. O., et al. Incidence of fatal food anaphylaxis in people with food allergy: a systematic review and meta-analysis. *Clinical & Experimental Allergy*. 2013; 43: 1333-1341.

Valle Rodríguez I, Huerta López J. G., Huerta Hernández R. E. Alergia a alimentos: artículo de revisión. *Alerg Asma Inmunol Pediatr*. 2017; 26(1): 5-15.

Varea Calderón V, Martín de Carpi J. Estreñimiento funcional en el niño. Guía para médicos. Brinda HealthCare®; 2017.

Vennera, M. C., Picado C. Patologías mediadas por la inmunoglobulina E: de la inmunoglobulina E al omalizumab. *Inmunología*. 2012; 31(4): 119-126.

Viejo-Almanzor A. ¿Existe conexión entre el síndrome de intestino irritable y la enfermedad inflamatoria intestinal? *RAPD*. 2019; 42(1): 22-31.

Yu W, Hussey Freeland D. M., Nadeau K. C. Food allergy: immune mechanisms, diagnosis and immunotherapy. *Nat Rev Immunol*. 2016; 16(12): 751-765.