

## Intolerancia alimentaria

### Food Intolerance

Mauricio Colella,<sup>1</sup> Claudio Alberto Salvador-Parisi<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Pediatra, Alergólogo e Inmunólogo; Cátedra de Pediatría, Facultad de Ciencias Médicas UNR. Sección de Alergia e inmunología, Hospital Escuela Eva Perón, Buenos Aires, Argentina.

<sup>2</sup>Pediatra, Alergólogo e Inmunólogo; Jefe de sección de Alergia de Adultos y Alergia Pediátrica, Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina.

**Recibido:** 01-08-2023

**Aceptado:** 29-10-2023

**Publicado:** 31-12-2023

#### Correspondencia

Mauricio Colella  
todoasma@gmail.com

**DOI:** 10.29262/ram.v70i4.1337

#### ORCID

Mauricio Colella

**0000-0001-6474-7750**

Claudio Alberto Salvador Parisi

**0000-0002-6936-5599**

#### Resumen

El término intolerancia alimentaria se ha utilizado de manera inespecífica para definir una amplia gama de trastornos relacionados con la ingesta de alimentos. Recientemente se recomendó el uso de la expresión “reacciones adversas no inmunológicas a alimentos” (RANIAS) como una definición clínica más correcta. Los mecanismos fisiopatológicos pueden ser diversos, a veces desconocidos, y no existen pruebas diagnósticas validadas, por lo que es difícil obtener datos certeros. Las manifestaciones clínicas de las reacciones adversas no inmunológicas a alimentos afectan a más de un órgano o sistema; y los síntomas gastrointestinales (dolor, distensión abdominal, flatulencias y diarrea) son los más frecuentes. Las reacciones adversas no inmunológicas a alimentos se dividen en independientes y dependientes de factores del huésped. Los alimentos pueden contener productos químicos con actividad farmacológica y estar presentes en forma natural, como las aminas vasoactivas (histamina) y los salicilatos, o añadirse para su conservación, mejorar la apariencia o el sabor (glutamato monosódico, tartrazina, sulfitos y benzoatos). En algunos casos, este tipo de reacciones pueden ser similares, desde el punto de vista clínico, a las reacciones de hipersensibilidad. El consumo de alcohol concomitante puede empeorar los síntomas, al inhibir la degradación de la histamina y aumentar la permeabilidad intestinal. En pacientes con diagnóstico de reacciones adversas no inmunológicas por alimentos es importante descartar algunos problemas de índole psicológica: aversiones o trastornos de la conducta alimentaria.

**Palabras clave:** Alergia alimentaria; Intolerancia alimentaria; Reacciones adversas no inmunológicas a alimentos; Histamina; Trastornos de la conducta alimentaria.

#### Abstract

The term food intolerance has been used non-specifically to define a wide range of disorders related to food intake. Recently, the use of the term “non-immunological adverse reactions to foods” (RANIAS) was recommended as a more correct clinical definition. The pathophysiological mechanisms can be diverse, sometimes unknown, and there are no validated diagnostic tests, making it difficult to obtain accurate data. The clinical manifestations of non-immunological adverse reactions to foods affect more than one organ or system; and gastrointestinal symptoms (pain, abdominal distension, flatulence, and diarrhea) are the most common. Non-immunological adverse reactions to foods are divided into independent and dependent on host factors. Foods may contain chemicals with pharmacological activity and be present naturally, such as vasoactive amines (histamine) and salicylates, or added for preservation, to improve appearance or flavor (monosodium glutamate, tartrazine, sulfites, and benzoates). In some cases, these types of reactions may be like to hypersensitivity reactions. Concomitant alcohol consumption may worsen symptoms by inhibiting histamine breakdown and increasing intestinal permeability. In patients diagnosed with non-immunological adverse reactions to foods, it is important to rule out some psychological problems: aversions or eating disorders.

**Key words:** Food allergy; Alimentary intolerance; Non-immunological adverse reactions to foods; Histamine; Eating disorder.

El término intolerancia alimentaria se ha utilizado de manera inespecífica para definir una amplia gama de trastornos relacionados con la ingesta de alimentos. Recientemente se recomendó el uso del término “reacciones adversas no inmunológicas a alimentos” (RANIA) como una definición clínica más correcta.<sup>1</sup> Desde el punto de vista epidemiológico, se estima que la intolerancia alimentaria afecta al 20% de la población,<sup>2</sup> y en general existe una alta frecuencia por auto-reporte,<sup>3</sup> pero no existen datos suficientes que permitan establecer la prevalencia real de este tipo de enfermedades. Los mecanismos fisiopatológicos pueden ser diversos, a veces desconocidos, y no existen pruebas diagnósticas validadas, por lo que es difícil obtener datos certeros.<sup>1</sup>

Las manifestaciones clínicas de las reacciones adversas no inmunológicas a alimentos afectan a más de un órgano o sistema; y los síntomas gastrointestinales (dolor, distensión abdominal, flatulencias y diarrea) son los más frecuentes. A diferencia de lo que sucede con las alergias alimentarias, la cantidad de alimentos desencadenantes ingeridos se relaciona directamente con la gravedad de los síntomas.

Las reacciones adversas no inmunológicas a alimentos se dividen en dos grupos: independientes y dependientes de factores del huésped.<sup>4</sup>

### **Reacciones adversas no inmunológicas a los alimentos independientes del huésped**

Los alimentos pueden contener productos químicos con actividad farmacológica y estar presentes en forma natural, como las aminas vasoactivas (Histamina) y los salicilatos, o añadirse para su conservación, mejorar la apariencia o el sabor (glutamato monosódico, tartrazina, sulfitos y benzoatos).<sup>1</sup>

En algunos casos, este tipo de reacciones pueden ser similares, desde el punto de vista clínico, a las reacciones de hipersensibilidad.<sup>4</sup>

Las manifestaciones clínicas descritas con mayor frecuencia son: urticaria-angioedema,<sup>5</sup> dermatitis atópica, hipotensión, eritema, cefalea, broncoespasmo y síntomas gastrointestinales.<sup>6</sup>

### **Químicos naturales**

*Intolerancia o sensibilidad a la histamina de la dieta:* es probable que se deba a la degradación alterada o lenta de la histamina, debido a la actividad reducida de la enzima diamino oxidasa (DAO). El exceso de histamina resultante puede causar los síntomas cuando se ingieren alimentos con alta concentración de esta amina;<sup>7,8</sup> sin embargo, el mecanismo fisiopatológico aún no ha sido claramente comprobado.<sup>9</sup>

Las manifestaciones clínicas se relacionan con los efectos de la histamina en diferentes órganos o tejidos, con síntomas gastrointestinales no específicos, síntomas neurológicos (mareo y cefalea) y cardiovasculares (taquicardia e hipotensión); raramente se han informado síntomas respiratorios (rinitis, disnea) y dermatológicos (urticaria y angioedema).<sup>9</sup> El consumo de alcohol concomitante puede empeorar los síntomas, al inhibir la degradación de la histamina y aumentar la permeabilidad intestinal.<sup>7</sup>

### **Aditivos**

*Sulfitos:* se encuentran en grandes cantidades en el vino blanco o frutas secas. Suelen utilizarse para prevenir el crecimiento de hongos y mejorar algunas características de los alimentos. Los reportes indican que las reacciones son más frecuentes en individuos susceptibles, sobre todo en pacientes asmáticos, quienes suelen manifestar síntomas respiratorios.<sup>1</sup> Los mecanismos fisiopatológicos propuestos son: inhalación de dióxido de sulfuro generado por la ingesta de sulfitos, deficiencia de sulfito oxidasa, reacciones mediadas por IgE, activación parasimpática y broncoconstricción por estímulo colinérgico, debido a la acumulación de sulfitos por deficiencia enzimática de sulfito oxidasa.<sup>10</sup>

Otros aditivos descritos son la tartrazina, el ácido benzoico y el glutamato monosódico; sin embargo, no existen estudios que confirmen esta relación.<sup>11</sup>

### **Diagnóstico y tratamiento**

El diagnóstico se establece mediante la historia clínica cuidadosa. Habitualmente, los síntomas se generan por múltiples alimentos no relacionados o por algún ali-

mento que puede ser tolerado cuando se prepara en el hogar, pero no cuando es un alimento industrializado.

No existen pruebas validadas para el diagnóstico; el desafío doble ciego con placebo controlado (DDCPC) se considera un criterio diagnóstico de referencia.<sup>3</sup> La dieta libre de aditivos debe implementarse del DD-CPC, durante 4 semanas como periodo máximo, lo que confirma la sospecha si los síntomas desaparecen o aumentan. Se sugiere el desafío inicial con múltiples aditivos, y si resulta positivo debe continuarse con desafíos individuales.<sup>12</sup>

En pacientes con intolerancia a la histamina es importante descartar la alergia mediada por IgE (prick test, ELISA) y mastocitosis (dosis de triptasa sérica).<sup>1,9</sup>

Las dietas con bajo contenido de histamina, con disminución o remisión de los síntomas, confirman el diagnóstico. Las pruebas complementarias (medición de la actividad de la DAO en sangre, biopsias intestinales o determinación de marcadores genéticos) requieren más estudios para evaluar su utilidad.<sup>1,9</sup>

En términos generales, la eliminación del agente tóxico es el tratamiento para evitar la aparición de los síntomas.

Respecto a la intolerancia a la histamina, los antihistamínicos pueden ser un tratamiento adecuado, pero hasta el momento no existen estudios que evalúen este protocolo. La suplementación oral con DAO se ha propuesto.<sup>13</sup> Las dietas suelen ser difíciles de seguir, porque diversos alimentos contienen histamina y su contenido depende de la maduración, tiempo de almacenamiento y procesamiento del alimento.<sup>14</sup>

### **Reacciones adversas no inmunológicas a alimentos dependientes del huésped**

**Intolerancia a la lactosa:** la lactasa es una enzima capaz de digerir lactosa en el intestino delgado. La síntesis de lactasa está programada genéticamente para decrecer después de la lactancia materna, lo que reduce la actividad de la enzima en algunos adultos con digestión incompleta de lactosa.<sup>15</sup> Las formas hereditarias, cuyos síntomas aparecen desde el nacimiento, son raras.<sup>16</sup> La lactosa, una vez en el colon, es digerida por bacterias colónicas que producen gases (hidróge-

no, dióxido de carbono y metano) y, a su vez, generan síntomas gastrointestinales (dolor, distensión abdominal, diarrea, flatulencias). Los síntomas se manifiestan en los primeros 30 minutos a pocas horas después de la ingesta del alimento con contenido de lactosa.<sup>17</sup>

**Oligo, di, monosacáridos fermentables y polioles (FODMAPs):** son un grupo de carbohidratos naturales presentes en diversos alimentos y se han identificado como precipitantes de síntomas en pacientes con colon irritable. Las manifestaciones incluyen: dolor y distensión abdominal, flatulencias y alteración de los hábitos intestinales.<sup>9</sup> Se han propuesto diferentes mecanismos fisiopatológicos, como el efecto osmótico que producen los carbohidratos no absorbidos, que incrementan el pasaje de agua a la luz intestinal y el pasaje rápido del alimento al colon, la fermentación por las bacterias colónicas y aumento en la producción de gas.<sup>18,19</sup>

El gluten precipita reacciones inmunológicas en la enfermedad celíaca y alergia al trigo, incluso se asocia con diferentes síntomas gastrointestinales y otros inespecíficos (mente nublada, fatiga, cefalea, entumecimiento de miembros, etc.), en la enfermedad denominada sensibilidad al gluten no celíaca. Para esta enfermedad no existen biomarcadores específicos y aunque se han insinuado diferentes mecanismos fisiopatológicos, como la alteración de la permeabilidad intestinal y/o alteración del microbiota intestinal,<sup>9</sup> no han arrojado resultados concluyentes.<sup>20</sup>

### **Diagnóstico y tratamiento**

El diagnóstico de intolerancia a la lactosa depende de la disminución y control de los síntomas, luego de eliminar los alimentos que contienen lactosa en un periodo de 5 a 7 días. Las determinaciones genéticas y enzimáticas o las pruebas de exhalado, en conjunto con la determinación de la actividad de lactasa en las biopsias de intestino delgado son las pruebas más específicas.<sup>21</sup> El tratamiento consiste en restricción de lactosa en la dieta, consumo de prebióticos e ingesta regular de lactosa en pacientes que la toleran parcialmente.<sup>22,23</sup> También puede indicarse el reemplazo de la enzima por vía oral.<sup>24</sup>

En cuanto a la sensibilidad al gluten no celíaca, los sujetos responden a una dieta libre de gluten y reaccionan ante una nueva exposición.<sup>25,26</sup>

Los pacientes con colon irritable pueden beneficiarse al evitar el consumo de alimentos sospechosos y como segunda línea, consumir dietas con bajo contenido de FODMAPs,<sup>26</sup> la que ha demostrado eficacia.<sup>27</sup>

En pacientes con diagnóstico de reacciones adversas no inmunológicas por alimentos es importante descartar algunos problemas de índole psicológica: aversiones<sup>28</sup> o trastornos de la conducta alimentaria.<sup>29,30</sup>

## REFERENCIAS

- Gargano D, Appanna R, et al. Food Allergy and Intolerance: A Narrative Review on Nutritional Concerns. *Nutrients* 2021; 13 (5): 1638. doi:10.3390/nu13051638
- Lomer, M.C. Review article: The aetiology, diagnosis, mechanisms and clinical evidence for food intolerance. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 41: 262-275.
- Jansson-Knodell CL, White M, et al. High prevalence of food intolerances among us internet users. *Public Health Nutr* 2021; 24: 531-535.
- Panel NSE, Boyce JA, et al. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: Report of the NIAID-sponsored expert panel. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126: S1-S58.
- Werfel T. Skin manifestations in food allergy. *Allergy* 2001; 56: 98-101.
- Cardinale F, Mangini F, et al. Intolerance to food additives: An update. *Minerva Pediatr* 2008; 60: 1401-1409.
- Tuck CJ, Biesiekierski JR, et al. Food Intolerances. *Nutrients* 2019; 11: 1684.
- Halpern GM, Scott JR. Non-Ige antibody mediated mechanisms in food allergy. *Ann Allergy* 1987; 58: 14-27.
- Reese I, Ballmer-Weber B, et al. German guideline for the management of adverse reactions to ingested histamine: Guideline of the german society for allergology and clinical immunology (DGAKI), the german society for pediatric allergology and environmental medicine (GPA), the german association of allergologists (AEDA), and the Swiss society for allergology and immunology (SGAI). *Allergo J Int* 2017; 26: 72-79.
- Vally H, Misso NL. Adverse reactions to the sulphite additives. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench* 2012; 5: 16-23.
- Schnedl WJ, Lackner S, et al. Evaluation of symptoms and symptom combinations in histamine intolerance. *Intest Res* 2019; 17: 427-433.
- Andreozzi L, Giannetti A, et al. Hypersensitivity reactions to food and drug additives: Problem or myth? *Acta Biomed* 2019; 90: 80-90.
- Kettner L, Seitz I, et al. Evaluation of porcine diamine oxidase for the conversion of histamine in food-relevant amounts. *J Food Sci* 2020; 85: 843-852.
- San Mauro Martin I, Brachero S, et al. Histamine intolerance and dietary management: A complete review. *Allergol Immunopathol* 2016; 44: 475-483.
- Deng, Y.; Misselwitz, B.; et al ; Lactose intolerance in adults: Biological mechanism and dietary management. *Nutrients* 2015; 7: 8020-8035.
- Enattah N, Pekkarinen T, et al. Genetically defined adult-type hypolactasia and self-reported lactose intolerance as risk factors of osteoporosis in finish postmenopausal women. *Eur J Clin Nutr* 2005; 59: 1105-1111.
- Montalto M, Nucera G, et al. Effect of exogenous beta-galactosidase in patients with lactose malabsorption and intolerance: A crossover double-blind placebo-controlled study. *Eur J Clin Nutr* 2005; 59: 489-493.
- Major G, Pritchard S, et al. Colon hypersensitivity to distension, rather than excessive gas production, produces carbohydrate-related symptoms in individuals with irritable bowel syndrome. *Gastroenterol* 2017; 152: 124-133.e122.
- Murray K, Wilkinson-Smith V, et al. Differential effects of fodmaps (fermentable oligo-, di-, monosaccharides and polyols) on small and large intestinal contents in healthy subjects shown by mri. *Am J Gastroenterol* 2014; 109: 110-119.
- Bucci C, Zingone F, et al. Gliadin does not induce mucosal inflammation or basophil activation in patients with nonceliac gluten sensitivity. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11: 1294-1299.e1291.
- Misselwitz B, Butter M, et al. Update on lactose malabsorption and intolerance: Pathogenesis, diagnosis and clinical management. *Gut* 2019; 68: 2080-2091.
- Hertzler SR, Savaiano DA. Colonic adaptation to daily lactose feeding in lactose maldigesters reduces lactose intolerance. *Am J Clin Nutr* 1996; 64: 232-236.
- Zingone F, Bucci C, et al. Consumption of milk and dairy products: Facts and figures. *Nutrition* 2017; 33: 322-325.
- Laniro G, Pecere S, et al. Digestive enzyme supplementation in gastrointestinal diseases. *Curr Drug Metab* 2016; 17: 187-193.
- Catassi C, Elli L, et al. Diagnosis of Non-Celiac Gluten Sensitivity (NCGS): The Salerno Experts' Criteria. *Nutrients* 2015; 7: 4966-4977.
- Biesiekierski JR, Newnham ED, et al. Characterization of Adults with a Self-Diagnosis of Nonceliac Gluten Sensitivity. *Nutr Clin Pract* 2014; 29: 504-509.
- Varjú P, Farkas N, et al. Low fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides and polyols (FODMAP) diet improves symptoms in adults suffering from irritable bowel syndrome (IBS) compared to standard IBS diet: A meta-analysis of clinical studies. *PLoS ONE* 2017; 12: e0182942.
- Hookway C, Buckner S, et al. Irritable bowel syndrome in adults in primary care: Summary of updated nice guidance. *BMJ* 2015; 350: h701.
- Stockhorst U, Enck P, et al. Role of classical conditioning in learning gastrointestinal symptoms. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 3430-3437.
- Santonicola A, Siniscalchi M, et al. Prevalence of functional dyspepsia and its subgroups in patients with eating disorders. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 4379-4385.
- Santonicola A, Gagliardi M, et al. Anhedonia and functional dyspepsia in obese patients: Relationship with binge eating behaviour. *World J Gastroenterol* 2020; 26: 2632-2644.

