

Alergia a alimentos mediada por IgE

Laura Valdesoiro Navarrete⁽¹⁾, Leticia Vila Sexto⁽²⁾

⁽¹⁾Unidad de Alergia y Neumología Pediátrica. Servicio de Pediatría. Hospital de Sabadell. Corporació Sanitària Parc Taulí. Barcelona

⁽²⁾Sección de Alergia Infantil. Servicio de Pediatría. Complejo Hospital Universitario A Coruña. A Coruña

Valdesoiro Navarrete L, Vila Sexto L. Alergia a alimentos mediada por IgE. *Protoc diagn ter pediatr*. 2019;2:185-94.



RESUMEN

La alergia a alimentos es una patología en aumento. La sospecha de alergia a alimentos es una consulta frecuente en Pediatría. El diagnóstico debe ser preciso porque implica dietas de evitación estrictas y tomar las medidas adecuadas para tratar la reacción alérgica. Esto condiciona la calidad de vida del niño y su familia. La alergia a alimentos IgE mediada es la reacción de hipersensibilidad a alimentos inmunológica producida por un mecanismo mediado por la IgE. La clínica más frecuente es la cutáneo-mucosa, aunque también pueden estar implicados el aparato digestivo o el respiratorio. La forma más grave es la anafilaxia. Son reacciones inmediatas (hasta 2 horas posteriores a la ingesta). Su diagnóstico precisa de una correcta anamnesis que debe incluirse en la derivación a la consulta especializada. Las pruebas *in vitro* e *in vivo* muestran sensibilización a un alérgeno alimentario. Debe existir causalidad para hacer el diagnóstico de alergia. La prueba de provocación o tolerancia oral es el patrón oro para el diagnóstico de alergia a alimentos y debe hacerse aunque las pruebas complementarias sean negativas. Los nuevos avances en biología molecular permiten un diagnóstico más preciso y entender reacciones cruzadas entre distintos alimentos (panalérgenos). El tratamiento sigue siendo la dieta de evitación para la mayoría de los alimentos, pero actualmente también se realizan, con éxito, tratamientos de inmunoterapia con alimento, especialmente con leche y huevo. Es imprescindible que los niños y sus familias estén entrenados en el tratamiento de las reacciones alérgicas.

Palabras clave: alergia a alimentos; alergia IgE mediada; atopia; manejo de alergia a alimentos IgE mediada.

IgE mediated food allergy

ABSTRACT

Incidence of food allergy (FA) is increasing in the last few years. FA is a frequent reason for consultation in Pediatrics. FA diagnosis must be accurate since it implies exclusion diets and family training in treating allergic reactions due to accidental food exposures. Allergic children and their families refer impaired quality of life. IgE mediated FA is a hypersensitivity reaction to food allergens dependent on the production of food specific IgE. Clinical manifestations develop within 2 hours after food ingestion. Skin is the most frequently organ involved, although patients may show digestive and/or respiratory manifestations. Anaphylaxis is the most severe manifestation. Most important diagnostic tool is a detailed clinical history. Laboratory tests as well as skin tests show sensitization to a specific food allergen. Food challenge is the gold standard to confirm the diagnosis. It is indicated if the clinical history is highly suggestive of FA but complementary tests are negative. New advances in molecular biology and the characterization of panallergens, allow a more accurate diagnosis and explain cross-reactivity among different foods. Although treatment is still based on an exclusion diet, in the last few years, food immunotherapy, specially with egg and milk, has been developed with promising results. It is important to underline that food allergic children and their families must be trained in the treatment of allergic reactions.

Key words: food allergy; IgE mediated allergy; atopy; food allergy management.

1. INTRODUCCIÓN

La alergia a alimentos es una patología que ha aumentado en los últimos años. Su prevalencia se estima entre el 6 y el 8% en menores de cuatro años, y entre el 1 y el 3% en la población adulta. La sospecha de alergia a alimentos constituye un elevado porcentaje de las derivaciones a las consultas de alergia. En los menores de 14 años, la alergia a alimentos ocupa el tercer lugar de los trastornos alérgicos diagnosticados en las consultas de alergia.

Las dietas son muy diversas, en función del área geográfica y las costumbres alimentarias. Todos los alimentos son potencialmente sensibili-

zantes, pero la lista de alimentos implicados en las reacciones alérgicas en el mundo se reduce a unos pocos. Los alimentos implicados son los más consumidos. Las sensibilizaciones suelen aparecer en relación con la introducción de los alimentos en la dieta del niño. En nuestro medio, y durante la edad pediátrica, los alimentos implicados en orden de frecuencia son las proteínas de huevo (39,1%) y leche (32,3%), seguidas del pescado (11,3%), los frutos secos (18,8%) y las frutas (12%).

El diagnóstico de alergia a un alimento significa la eliminación de este de la dieta, la revisión del etiquetado de las comidas preparadas o el temor a comer alimentos elaborados por terceros y estar alerta por si aparece una reacción

adversa. Esta situación altera la calidad de vida del niño y su familia. Por estos motivos, es muy importante hacer un diagnóstico correcto que justifique adoptar estas medidas.

1.1. Definición

En 2001, la Academia Europea de Alergología e Inmunología Clínica (EAACI) publica una nueva clasificación y denomina “reacción de hipersensibilidad” a la presencia de signos o síntomas objetivos y reproducibles, iniciados con la exposición a un estímulo debido a una dosis tolerada habitualmente por los individuos.

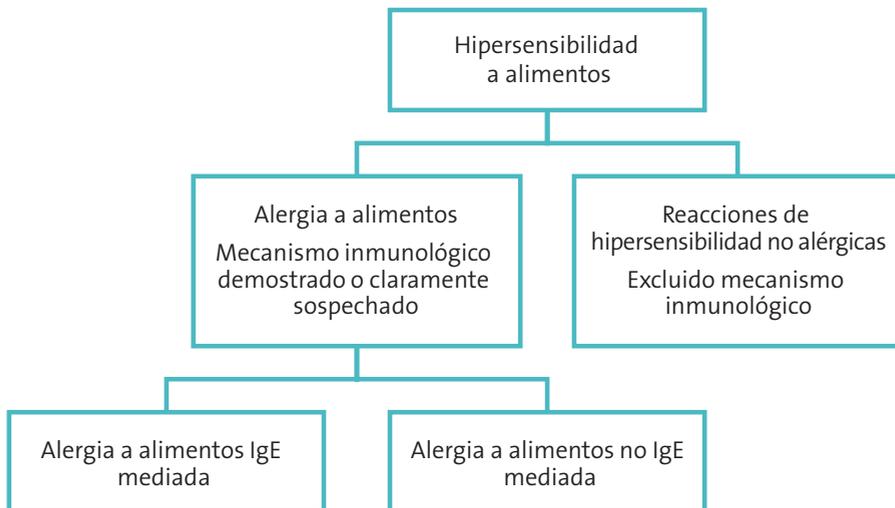
En concordancia, la EAACI propone que la reacción adversa a alimentos se denomine “hipersensibilidad a alimentos” (**Figura 1**). Defina “alergia a alimentos” como la reacción de hipersensibilidad a alimentos mediada inmunológicamente y clasifica la alergia a alimentos

en IgE mediada e IgE no mediada, en función del mecanismo que la produce. En este documento de posición, la EAACI define como “hipersensibilidad a alimentos no alérgica” al resto de reacciones adversas, referidas previamente como “intolerancia a alimentos”.

La alergia a alimentos mediada por IgE se produce por un fallo en los mecanismos de tolerancia inmunológica.

En alergia a alimentos, hay que tener presente que en determinadas personas es necesaria la presencia de cofactores para que suceda una reacción alérgica. Estos cofactores pueden ser ejercicio físico, infecciones víricas, fiebre, antiinflamatorios no esteroideos, estrés o alcohol. Para que suceda la reacción alérgica, es preciso que el individuo sea alérgico a un alimento y que lo ingiera junto con la presencia del cofactor.

Figura 1. Clasificación de la alergia a alimentos (EAACI)



1.2. Alérgenos alimentarios

Los alimentos implicados en la alergia pediátrica son, en orden de frecuencia, huevo, leche de vaca, pescado, frutos secos, frutas y verduras.

Los alimentos contienen distintas proteínas. Cada una de estas proteínas puede actuar como alérgeno. Algunas proteínas son específicas de cada alimento y otras son compartidas por otros alimentos de la misma especie o familia, o incluso de especies alejadas.

En cada alimento pueden identificarse alérgenos mayores y otros menores o secundarios. Un alérgeno mayor es aquel con más del 50% de frecuencia de reconocimiento por anticuerpos IgE, entre los pacientes positivos a la fuente alérgica de la cual proviene, y no se relaciona en absoluto con la gravedad de la reacción que pueda causar. Los nuevos avances en técnicas moleculares permiten conocer mejor los componentes proteicos de cada alimento. Esto es un paso importante en el diagnóstico y posiblemente también en el tratamiento de la alergia, al poder identificar exactamente a qué componente alérgico reacciona un paciente. El perfil de componentes a los que está sensibilizado el paciente puede orientarnos al pronóstico y también a realizar pruebas de

provocación para comprobar tolerancia a otros alimentos del mismo grupo o el mismo alimento procesado a altas temperaturas.

Un concepto novedoso es el de los panalérgenos y eualérgenos. Estos alérgenos explican muchas de las reacciones cruzadas entre alimentos de distintas especies y familias, de los reinos animal y vegetal. Son familias antigénicas identificadas por biología molecular que comparten homología superiores al 70%, contienen una secuencia proteica muy conservada a lo largo de la evolución filogenética y tienen funciones importantes (defensa, almacenamiento) en las especies animales o vegetales correspondientes. El panalérgeno o eualérgeno no suele ser un antígeno mayor. Los más estudiados actualmente son (*lipid transmembrane protein* (LTP), procalcina o profilina).

Se muestran a continuación los componentes más importantes de algunos de los alimentos más frecuentemente implicados en la edad pediátrica (Tabla 1).

2. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La forma clínica de presentación más frecuente en la edad pediátrica es la afectación cutánea, que se manifiesta como urticaria-angioedema

Tabla 1. Componentes de los principales alérgenos alimentarios

Huevo	Ovoalbúmina (Gal d 1), ovomucoide (Gal d 2), conoalbúmina (Gald d 3), lisozima (Gal d 4)
Leche de vaca	Alfa-lactoalbúmina (Bos d 4), beta-lactoglobulina (Bos d 5), caseína (Bos d 8), lactoferrina (Bos d)
Pescado	Parvalbúmina (Gad c 1), (Cyp c 1)
Gamba	Tropomiosina (Pen a 1)
Cacahuete	Ara h 1, Ara h 2, Ara h 3, Ara h 8 (PR-10), Ara h 9 (LTP)
Avellana	Cor a 1 (PR-10), Cor a 8 (LTP)
Melocotón	Pru p1 (PR-10), Pru p 3 (LTP), Pru p 4 (Profilina)
Trigo	Tri a 9, omega-5 gliadina

(63,5%), síntomas orales (33,6%), la clínica digestiva (24,7%), la anafilaxia (<20%), el broncoespasmo (<10%), la rinitis (<10%) y la anafilaxia inducida por el ejercicio (<5%). La clínica digestiva puede manifestarse como náuseas, vómitos, dolor abdominal o diarrea. El síndrome de alergia oral que se caracteriza por prurito oral o faríngeo y eritema peribucal es característico de determinados vegetales. El broncoespasmo de modo aislado es poco frecuente y debe alertarnos sobre la posibilidad de que se esté presentando una anafilaxia (**Tabla 2**).

La anafilaxia se define clásicamente como la afectación sistémica de dos o más órganos simultáneamente. Los últimos documentos de la EAAI y la AAAI definen anafilaxia como una reacción de hipersensibilidad grave que pone en riesgo la vida, independientemente de si presenta o no hipotensión arterial. De hecho, los síntomas respiratorios graves aislados (afonía, tos repetitiva, dificultad para hablar, sibilantes), sin afectación de ningún otro órgano, en relación con la ingesta de un alimento sos-

pecho, debe considerarse y tratarse como una anafilaxia. La alergia a alimentos es la causa más frecuente de anafilaxia. Es importante identificarla, porque iniciar un tratamiento precoz marca el pronóstico.

3. DIAGNÓSTICO

El primer paso en el diagnóstico de una alergia a alimentos es una anamnesis correcta, detallada y sistemática, y una exploración física exhaustiva. Es importante conocer los síntomas y signos aparecidos, el contexto en el que sucedió la reacción (por ejemplo, si el niño tenía un proceso infeccioso intercurrente, si pudiera haber otros alimentos, fármacos u otros factores implicados), el tiempo de latencia entre la ingesta del alimento y el inicio de los síntomas, la cantidad de alimento ingerido, si posteriormente volvió a comer el alimento sospechoso, cuándo sucedió la reacción alérgica y la presencia de cofactores. Debe existir causalidad. Los datos obtenidos nos orientarán mucho al tipo

Tabla 2. Manifestaciones clínicas y tratamiento de la alergia a alimentos IgE mediada

Clínica	Tratamiento
Cutáneo-mucosa Urticaria-angioedema	Antihistamínicos orales
Respiratoria Prurito nasal y rinorrea Dificultad respiratoria	1.º Beta-2-adrenérgicos de corta duración inhalados (sólo si dificultad respiratoria) 2.º Antihistamínicos orales 3.º Corticoesteroides orales según gravedad
Digestiva Vómitos, diarrea, dolor abdominal	Antihistamínicos orales
Anafilaxia Afectación de 2 o más sistemas Clínica digestiva o clínica respiratoria: afonía, estridor, tos repetitiva, ahogo, sibilantes	1.º Adrenalina intramuscular 2.º Beta-2-adrenérgicos de corta duración inhalados 3.º Antihistamínicos orales 4.º Corticoesteroides orales 5.º Acudir a un centro médico

de reacción que presentó el niño y qué alimentos o grupos alimentarios debemos sospechar como causantes (**Figura 2**).

A continuación, deberemos investigar si el niño presenta sensibilización IgE mediada a los alimentos o alérgenos sospechosos. También descartar otras enfermedades que puedan simularlo si la anamnesis lo sugiere.

La positividad de las pruebas *in vitro* o *in vivo* muestra sensibilización IgE mediada a aquel extracto alergénico, pero esta sensibilización debe acompañarse de clínica frente a la exposición al alérgeno específico. Solo si esto sucede podremos hablar de alergia a un alimento.

3.1. Estudios *in vivo*

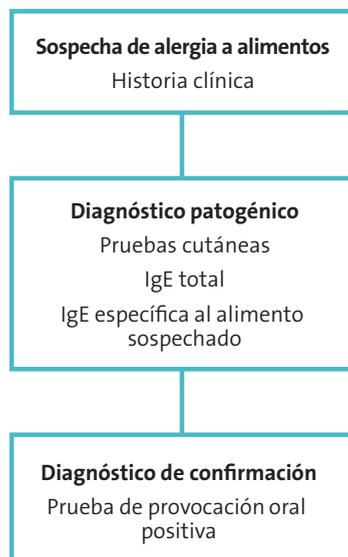
Pruebas cutáneas (epicutáneas o *prick test*) con extractos estandarizados de la proteína y sus

fracciones proteicas, con el alimento en fresco o cocinado. Actualmente también pueden testarse componentes proteicos como LTP o profilinas. Las pruebas cutáneas constituyen una herramienta importante en el diagnóstico.

3.2. Estudios *in vitro*

En el laboratorio se determinarán la IgE total y la IgE específica al alimento, fracciones proteicas u otros componentes moleculares específicos que nos interese testar. Actualmente, esta determinación se realiza mediante CAP System. Con los avances en biología molecular, actualmente es posible ampliar este estudio mediante baterías estándar de componentes alergénicos (immunoCAP-ISAC). Estos estudios estarán especialmente indicados en aquellos casos cuyo diagnóstico sea complejo, por la gravedad de las reacciones y la dificultad para identificar el alérgeno implicado.

Figura 2. Algoritmo diagnóstico de la alergia a alimentos



En reacciones graves en las que sospeche una anafilaxia, debería realizarse la determinación de triptasa sérica, aunque su resultado será diferido en el tiempo. Debemos tener en cuenta su valor basal y la curva en las 24 horas posteriores. Esta determinación nos ayudará en el diagnóstico diferencial (ver protocolo de anafilaxia).

Es importante destacar que la presencia de IgG específica a un alimento no indica causalidad de alergia, simplemente muestra que el individuo estuvo en contacto con el alérgeno.

3.3. Prueba de provocación oral o prueba de exposición controlada

La prueba de provocación oral es el estándar, el patrón oro, para confirmar o descartar el diagnóstico de alergia a un alimento.

Incluso si un paciente presenta pruebas cutáneas o de laboratorio negativas para un alimento, no debemos obviar la prueba de provocación oral porque esta puede ser positiva y provocar la reacción en el paciente.

La prueba de provocación oral debe realizarse siempre en un centro hospitalario que disponga de personal entrenado, recursos adecuados y equipo de reanimación cardiopulmonar. Es decir, todo lo imprescindible para resolver una reacción alérgica grave, anafilaxia, si esta sucediera. Esta prueba puede realizarse abierta, administrando al paciente el alimento, a ciego simple o a doble ciego controlado con placebo. La única contraindicación de la prueba de provocación oral es que la reacción previa fuera de riesgo vital y todas las pruebas *in vivo* e *in vitro* indicasen que aquel alérgeno específico es la causa de esta. Siempre debería valorarse el caso individualmente.

3.4. Pronóstico y evolución de alergia a alimentos

Afortunadamente las alergias a leche y huevo, las más frecuentes en edad pediátrica, se resuelven espontáneamente en la mayoría de los pacientes antes de los 7-9 años de edad. La alergia a frutos secos y cacahuete, pescados y mariscos se considera persistente, el porcentaje de resolución espontánea es mucho menor.

4. TRATAMIENTO DE ALERGIA A ALIMENTOS

El tratamiento de la alergia a alimentos continúa siendo básicamente la evitación del alimento implicado y el tratamiento de las reacciones alérgicas en caso de ingesta accidental. No se recomienda, de modo sistemático, la dieta de evitación del alimento implicado a la madre lactante.

La evitación del alimento y sus derivados debe ser estricta. Deben prevenirse reacciones por contaminación. No pueden mezclarse ni estar en contacto los alimentos que deben evitarse con los que el paciente va a ingerir. Es importante que los alimentos envasados estén correctamente etiquetados y que se compruebe siempre que no contienen el alérgeno implicado, aunque sea de consumo habitual por la familia. Actualmente existe un listado de alérgenos de etiquetado obligatorio: gluten, crustáceos, moluscos, huevo, pescado, cacahuete, soja, leche, frutos de cáscara, apio, mostaza, sésamo, dióxido de azufre y sulfitos, altramuces.

En función de las proteínas a las que el paciente es alérgico, puede tolerar alimentos cocinados y horneados. Asimismo, que un

paciente sea alérgico a un alimento no implica que lo sea a todo el grupo alimentario. Dependerá de los componentes proteicos a los que sea alérgico. En estos casos, las dietas que realizan los pacientes serán menos restrictivas. Antes de hacer cualquiera de estas recomendaciones, siempre debe realizarse una prueba de provocación oral para comprobar la tolerancia específica a un alimento crudo o cocinado y a otros alimentos del mismo grupo.

La tolerancia a alimentos cocinados es un factor de mejor pronóstico. Parece ser que la introducción de estos en la dieta podría facilitar la posterior adquisición de tolerancia al alimento crudo, aunque aún faltan estudios que lo confirmen.

El tratamiento de las reacciones alérgicas es farmacológico. La adrenalina intramuscular es el tratamiento de la anafilaxia. Las manifestaciones de urticaria-angioedema o digestivas o de rinoconjuntivitis se tratan con antihistamínicos orales. Es necesario que las familias, cuidadores y el propio paciente (en función de la edad) sepan reconocer una reacción alérgica y conozcan el tratamiento adecuado en función de las manifestaciones clínicas.

La familia, los cuidadores principales y la escuela deben tener un plan de acción por escrito, con la secuencia de administración de los fármacos y su dosis. Los cuidadores y el niño han de aprender a usar los autoinyectores de adrenalina si se le han prescrito.

En la página web de la SEICAP (www.seicap.es) se puede consultar el *Manual de Anafilaxia Pediátrica* y el protocolo de acción para la escuela en caso de reacción alérgica.

Los nuevos avances en la fisiopatología de la alergia a alimentos han permitido el desarrollo de otras opciones terapéuticas que están en fase de ensayo clínico, las más destacadas son la inmunoterapia oral (ITO) alérgeno-específica y la administración de anticuerpos monoclonales anti-IgE como alérgeno inespecífico. Otras opciones terapéuticas están en fase clínica o preclínica de investigación: hierbas chinas FAHF-2 (estudios en fase I y II en humanos), anticuerpos monoclonales anti-IL-5 (estudios en esofagitis eosinofílica) o inmunoterapia específica sublingual (ensayos clínicos en humanos), subcutánea o epicutánea (ensayos clínicos en humanos).

La inmunoterapia oral a alimentos ha sido un gran avance. Actualmente se realiza ITO a leche y huevo en la práctica habitual y se ensaya con otros alimentos: avellana, cacahuete o merluza.

La ITO ha demostrado eficacia en obtener tolerancia inmunológica frente al alimento, aunque no de igual modo en todos los pacientes. El mecanismo de la inmunoterapia oral es la inducción de tolerancia a través de los mecanismos fisiológicos que fallaron en su momento.

El objetivo principal es evitar las reacciones alérgicas graves. Para ello se administra una cantidad de alimento que se va aumentando progresivamente hasta alcanzar una cantidad determinada para cada alimento. Así se consigue incrementar la dosis umbral necesaria para provocar una reacción alérgica. En este momento, el paciente está desensibilizado y debe mantener la ingesta diaria.

El objetivo final es inducir la tolerancia al alimento induciendo memoria inmunológica. Ello

se puede conseguir tras una ingesta regular y prolongada en el tiempo durante años.

En aquellos pacientes altamente sensibilizados y que muestran reacciones alérgicas importantes durante la ITO cabe la posibilidad de asociar omalizumab (OM) al tratamiento, como adyuvante. OM es un anticuerpo monoclonal humanizado (IgG) que se une a IgE libre e impide su unión al receptor celular de la IgE. De esta manera, se disminuye el riesgo de reacciones alérgicas durante la ITO, sin reducir la capacidad antigénica.

5. PREVENCIÓN DE LA ALERGI A ALIMENTARIA

La incidencia de alergia alimentaria se ha incrementado en los últimos años, a pesar de la recomendación de retrasar la introducción de los alimentos sólidos en la dieta hasta los 6 meses de vida. Estudios recientes señalan que la introducción más precoz de alimentos en el lactante favorece la tolerancia inmunológica. No se recomienda ninguna dieta de evitación en la madre gestante, ni durante la lactancia materna, aunque el lactante tenga riesgo atópico.

Las recomendaciones actuales de prevención de alergia alimentaria serían:

- Dieta normal en las mujeres gestantes y madres en periodo de lactancia, sin dietas de evitación.
- Mantener la lactancia materna un mínimo de 6 meses.
- No se recomienda administrar fórmulas hidrolizadas ni soja como alternativa en lactantes de alto riesgo atópico y no alérgicos a proteína de leche de vaca.
- Se recomienda la introducción precoz de los alimentos sólidos en la dieta del niño con riesgo atópico, al menos como el del niño no atópico.

6. CRITERIOS DE DERIVACIÓN A ATENCIÓN ESPECIALIZADA DE ALERGI A PEDIÁTRICA

Es necesario derivar todos los niños con sospecha de alergia a alimentos para un diagnóstico adecuado (**Tabla 3**). Infradiagnosticar puede provocar situaciones de peligro en el niño y sobrediagnosticar causa una alteración de la calidad de vida innecesaria en el niño y la familia. En caso de anafilaxia la derivación debe ser preferente.

El niño con sospecha de alergia a alimentos debe tener un diagnóstico adecuado, la familia

Tabla 3. Objetivos de la derivación a consulta especializada de alergia pediátrica

Confirmar el diagnóstico de alergia al alimento implicado
Estudiar la posibilidad de reacciones cruzadas con otros alimentos o inhalantes
Realizar un pronóstico de la posibilidad de remisión
Instruir en las medidas de evitación específicas
Instruir en el tratamiento de la reacción alérgica
Ofrecer e iniciar tratamientos de inmunoterapia con alimentos

debe conocer cómo evitar el alimento implicado y saber actuar ante una reacción alérgica. Afortunadamente, ya no podemos decir que el único tratamiento de la alergia a alimentos es la evitación, dado que la inmunoterapia con alimentos es un procedimiento que hoy por hoy podemos ofrecer a los pacientes desde las Unidades de Alergia Pediátrica.

BIBLIOGRAFÍA

- Burks AW, Jones SM, Boyce JA, Sicherer SH, Wood RA, Assa'ad A, *et al*. NIAID-sponsored 2010 guidelines for managing food allergy: applications in the pediatric population. *Pediatrics*. 2011;128(5):955-65.
- Echeverría Zudaire LA. Novedades en diagnóstico y prevención de la alergia alimentaria. En: AEPap (ed.). *Curso de Actualización Pediatría 2018*. Madrid: Lúa Ediciones 3.0;2018, p. 145-157.
- Fewtrell M, Bronsky J, Campoy C, Domellöf M, Embleton N, Fidler Mis N, *et al*. Complementary Feeding: A Position Paper by the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017;64:119-32.
- García BE, Gamboa PM, Asturias JA, López-Hoyos M, Sanz ML, Caballero MT, *et al*. Guidelines on the clinical usefulness of determination of specific immunoglobulin E to foods. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2009;19(6):423-32.
- Johansson SG, Hourihane JO, Bousquet J, Brujnzeel-Koomen C, Dreborg S, Haahtela T, *et al*. Position paper. A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy*. 2001;56:813-24.
- Nowak-Węgrzyn A, Sampson HA. Future therapies for food allergies. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127:558-73.
- Pajno GB, Fernández-Rivas M, Arasi S, Roberts G, Akdis CA, Álvaro-Lozano M, *et al*. EAACI Guidelines on allergen immunotherapy: IgE mediated food allergy. *Allergy*. 2018;73:799-815.
- Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy: A review and update on epidemiology, pathogenesis, diagnosis, prevention and management. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141:41-58.
- Valdesoiro Navarrete L, Bosque García M, Larraóna Carrera H. Manejo del niño con sospecha de alergia a alimentos. *Protoc diagn ter pediatr*. 2013;1:177-84.