

# Intervención de la nutrición en la prevención de la alergia

Editores

*Hania Szajewska, Varsovia*

*Raanan Shamir, Petach Tikva/Tel Aviv*

Comité Editorial

*Jatinder Bhatia, Augusta, GA*

*Carlos Lifschitz, Buenos Aires*

*Andrew Prentice, Banjul/Londres*

*Frank M. Ruemmele, París*

*Hania Szajewska, Varsovia*

*Johannes B. van Goudoever, Ámsterdam*

*Fred Were, Nairobi*

---

Reimpresión de *Annals of Nutrition and Metabolism* Vol. 70, Suppl. 2, 2017

### **Nota del Patrocinador**

Esta publicación fue auspiciada por un fondo educativo sin restricciones del Nestlé Nutrition Institute. El instituto es una asociación no lucrativa, que fue creada para proporcionar lo último en información médica y científica a los profesionales de la salud en el campo de la nutrición pediátrica y del adulto y trastornos relacionados (disponible en [www.nestlenutrition-institute.org](http://www.nestlenutrition-institute.org)).

Se excluye a los patrocinadores de cualquier responsabilidad en relación con el contenido de los artículos.

### **Declaración de conflictos de interés del Editor invitado**

H.S. ha participado como investigador clínico y/o consultor y/o conferencista para Arla, Danone, Enzymotec, Hipp, Nestlé, Nestlé Nutrition Institute, Nutricia y Mead Johnson.

R.S. ha participado como investigador clínico o consultor o conferencista para Abbott, Danone, Enzymotec, Nestlé Nutrition Institute y Nutricia.

.

S. Karger  
Medical and Scientific Publishers  
Basel • Freiburg • Paris • London •  
New York • Chennai • New Delhi •  
Bangkok • Beijing • Shanghai • Tokyo •  
Kuala Lumpur • Singapore • Sydney

#### **Deslinde de responsabilidad**

S. Karger AG no se hace responsable por errores u omisiones, o por cualquier consecuencia derivada del uso de la información aquí contenida.

#### **Dosis de medicamentos**

Los autores han realizado todos los esfuerzos posibles para asegurar que la selección de medicamentos y dosis mencionadas en el texto vayan de acuerdo con las recomendaciones actuales de práctica médica al momento de la publicación del mismo. Sin embargo, considerando las investigaciones actuales, los cambios en las regulaciones gubernamentales, y el constante flujo de información en relación con la terapia farmacológica y las reacciones medicamentosas, se insta al lector a revisar las etiquetas de los medicamentos en busca de cualquier cambio en cuanto a las indicaciones y dosis, y de advertencias adicionales. Esto es de particular importancia cuando el agente recomendado es un medicamento nuevo y/o que se utiliza con poca frecuencia.

#### **Todos los derechos reservados.**

Ninguna parte de esta publicación puede ser traducida a otros idiomas, reproducida o utilizada en cualquier forma o por cualquier medio, electrónico o mecánico, incluyendo fotocopias, grabaciones, microcopias, o por cualquier dispositivo de almacenamiento de información sin el consentimiento expreso de quien publica la obra.

© Copyright 2017 by Nestec Ltd., Vevey/S. Karger AG  
P.O. Box, CH-4009 Basel (Switzerland)

---

**KARGER**

Correo electrónico  
[karger@karger.com](mailto:karger@karger.com)

## Contenido

### 5 Editorial

Szajewska, H. (Varsovia); Shamir, R. (Petach Tikva/Tel Aviv)

---

Intervención de la nutrición en la prevención de la alergia

6 Enfoque: Mecanismos de inducción de la tolerancia

### 7 Mecanismos de inducción de la tolerancia

Nowak-Węgrzyn, A. (New York, NY); Chatchatee, P. (Bangkok)

25 Enfoque: Lactancia materna, asma infantil y enfermedad alérgica

### 26 Lactancia materna, asma infantil y enfermedad alérgica

Oddy, W.H. (Hobart, TAS)

37 Enfoque: El papel de la fórmula hidrolizada en la prevención de la alergia

### 38 El papel de la fórmula hidrolizada en la prevención de la alergia

Cabana, M.D. (San Francisco, CA)

46 Enfoque: Introducción de alimentos complementarios a los lactantes

### 47 Introducción de alimentos complementarios a los lactantes

West, C. (Umeå)

Los artículos arriba mencionados fueron publicados originalmente como una edición complementaria de *Annals of Nutrition and Metabolism* y se reproducen aquí con autorización.

## Declaración de políticas

El Nestlé Nutrition Institute fue creado para proporcionar a los profesionales de la salud información actualizada sobre nutrición y trastornos relacionados con la nutrición a fin de permitirles mejorar la atención del paciente con base en los avances médicos y científicos más recientes.

Uno de los pilares principales del Nestlé Nutrition Institute es *Annales Nestlé*, una revista de pediatría que se ha publicado en forma regular desde 1942. Contiene artículos de revisión sobre práctica clínica e investigación en todos los campos de la pediatría, con enfoque en la nutrición.

*Annales Nestlé* se compone de tres números por año, y con un tiraje de alrededor de 50 000 copias por número, es una de las revistas de pediatría más leídas en el mundo.

*Annales Nestlé* es editada por un comité editorial independiente conformado por líderes de opinión en investigación pediátrica, garantizando así la imparcialidad médica y científica de la revista, y por lo tanto el alto nivel de respeto y aprecio entre los círculos médico y científico. El comité editorial establece la política editorial, identifica los temas a abordar, selecciona a los autores y se encarga del proceso de revisión de cada publicación.

Desde 2011, *Annales Nestlé* se publica como suplemento de *Annals of Nutrition and Metabolism* y se puede acceder a él en línea a través de PubMed.

Nos complace ofrecerle nuestro diseño innovador, el cual es resultado de la cooperación creativa y efectiva con **Karger Publishers, Suiza**.

Natalia Wagemans, MD  
Directora de  
Nestlé Nutrition Institute  
Vevey (Suiza)

## Editorial

En los últimos años, los padres y los profesionales de la salud se han enfrentado cada vez más a dilemas relacionados con la alergia y los alimentos. Todos nos preguntamos por qué los niños tienen en la actualidad mayor probabilidad de desarrollar alergias a los alimentos. ¿Qué es mejor: la evitación o la exposición a los alimentos en la prevención y el tratamiento de la alergia a los alimentos? ¿La introducción temprana de maníes o huevos en las dietas de los lactantes con alto riesgo de desarrollar alergia a los alimentos reducirá significativamente el riesgo de alergia al maní o al huevo? ¿Puede la exposición temprana a un alérgeno alimentario, como maníes, a través de piel (rota) contribuir al desarrollo de la alergia a los alimentos? La lactancia materna es mejor, pero ¿Disminuye el riesgo de alergia? ¿Cuál es el papel de los hidrolizados de proteínas en la disminución del riesgo de eccema y alergias? ¿Cuáles son las recomendaciones actuales para la prevención de la alergia?

El creciente número de niños y adultos con trastornos alérgicos a nivel mundial es un problema importante de salud pública. Tradicionalmente, fue un problema importante en las poblaciones con un estilo de vida occidental; sin embargo, en los últimos años, también se ha convertido en un problema en los países con menos recursos. La fisiopatología es multifactorial. Además de un antecedente genético predisponente, diversos factores ambientales pueden desempeñar un papel en el desarrollo de los trastornos alérgicos, incluyendo la vía de nacimiento, el uso de antibióticos, la microbiota intestinal, la falta de lactancia materna y la dieta temprana del lactante. En la actualidad, el único tratamiento disponible es la evitación de las proteínas alérgicas en cualquier forma. Mientras que algunas alergias (p. ej., la alergia a la leche de vaca), en especial las alergias no mediadas por IgE, por lo general se superan durante la primera infancia o, a más tardar, durante la adolescencia, otras no. Por ejemplo, la alergia al maní pocas veces se supera. Las enfermedades alérgicas pueden ser mortales, y además de esta consecuencia poco frecuente pero significativa, pueden imponer una carga socioeconómica considerable y tener un

impacto negativo sobre la calidad de vida tanto en los niños como en sus familias.

Como “prevenir es mejor que curar”, este número de *Annals of Nutrition and Metabolism* fue diseñado para abordar algunos de los aspectos y preguntas más urgentes en el campo de la prevención de la alergia a través de las intervenciones nutricionales, que los profesionales de la salud pueden utilizar en la práctica diaria. La publicación tiene cuatro capítulos, cada uno de los capítulos escrito por uno o más expertos en el campo. Los temas incluyen conceptos básicos tales como el conocimiento actual de los mecanismos de tolerancia a los alérgenos y aspectos clínicos como el papel de la lactancia materna (a menudo muy debatido), el momento de la introducción de la alimentación complementaria (con énfasis especial en los estudios aleatorizados y controlados recientes que evalúan los efectos de la introducción temprana *versus* tardía de alimentos potencialmente alérgicos), y por último, el papel de los hidrolizados de proteínas en la prevención de la alergia, cuestionado hace poco por algunos investigadores.

Cada capítulo se enfoca en aspectos específicos y es independiente. Sin embargo, fue inevitable la sobreposición, lo que refleja la novedad y la importancia de algunos hallazgos recientes. Como el pensamiento en blanco y negro es poco común en la ciencia y puede ser peligroso, creemos que los comentarios matizados sobre el mismo tema hechos por los autores que contribuyen pueden ser de valor especial para el lector.

Aunque algunas respuestas a las preguntas sobre la prevención de la alergia a través de intervenciones dietéticas están disponibles, todavía quedan muchas preguntas. Se espera un progreso rápido en el campo de la investigación de la alergia y sin duda traerá una serie de descubrimientos emocionantes. Por lo tanto, en el futuro, mientras que las preguntas pueden ser las mismas, las respuestas pronto pueden ser diferentes. ¡Manténgase informado!

Finalmente, como editores, queremos agradecer a todos los autores que han contribuido, por su arduo trabajo.

Hanie Szajewska  
Raanan Shamir



## La tolerancia oral es un estado sin respuesta activa a los antígenos solubles ingeridos mediada por el tejido linfoide intestinal asociado con el intestino

Reimpreso con autorización de: *Ann Nutr Metab* 2017;70(suppl 2):7-24

### Mecanismos de inducción de la tolerancia por Anna Nowaj-Węgrzyn y Pantipa Chatchatee

#### Puntos clave

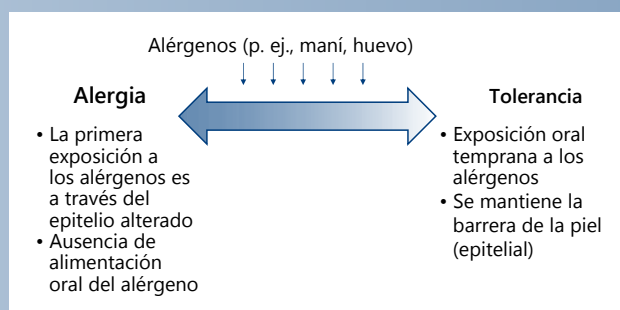
La alergia a los alimentos se origina cuando falla el desarrollo de la tolerancia oral en la vida temprana o surge en una edad más avanzada. La exposición a los alérgenos alimentarios ocurre de manera predominante a través del tracto gastrointestinal o la piel, y se puede producir en diferentes etapas pre y posnatales. La exposición a los alérgenos alimentarios como el maní y el huevo de gallina a través de una barrera epitelial inflamada y alterada en ausencia de alimentación oral es una vía importante de sensibilización alérgica por IgE en los lactantes con dermatitis atópica grave. Una vía adicional de sensibilización alérgica a los alimentos podría ser a través de los tejidos de las vías respiratorias.

#### Conocimiento actual

La alergia a los alimentos se define como una reacción adversa a alimentos específicos mediada inmunológicamente. Este problema es cada vez más generalizado y afecta hasta 8% de los niños y 5% de los adultos en los países occidentales. En la actualidad no hay estrategias efectivas para inducir la tolerancia permanente: el manejo de las alergias a los alimentos consiste en reconocer las reacciones adversas y tratar los síntomas. Debido a la inmadurez de su barrera intestinal y su sistema inmunitario, los lactantes y niños pequeños son especialmente susceptibles a la alergia a los alimentos.

#### Implicaciones prácticas

La evidencia reciente apunta hacia el efecto protector de la alimentación temprana con maní y huevo en niños con eccema, utilizando así las vías que subyacen a la tolerancia oral para contrarrestar la exposición epicutánea. Un apéndice de las guías para la alergia a los alimentos del NIAID recomienda la introducción del maní en la dieta de los lactantes con eccema



Un mecanismo clave de la sensibilización alérgica es la exposición inicial a los alérgenos alimentarios a través de una barrera epitelial inflamada y alterada en ausencia de alimentación oral.

grave o alergia al huevo, empezando a los 4 meses de edad. Otro enfoque es mantener y restablecer la barrera de la piel en los lactantes con alto riesgo. Otro método de inducir la tolerancia intestinal es a través de la suplementación con probióticos y prebióticos. A pesar de la promesa de métodos orales, epicutáneos y sublinguales de inmunoterapia a alimentos, aún no se ha demostrado que restauren la tolerancia oral permanente.

#### Lectura recomendada

Von Berg A, Koletzko S, Grubl A, Filipiak-Pittroff B, Wichmann HE, Bauer CP, et al: The effect of hydrolyzed cow's milk formula for allergy prevention in the first year of life: the German Infant Nutritional Intervention Study, a randomized double-blind trial. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:533-540.

Du Toit G, Roberts G, Sayre PH, et al; LEAP Study Team: Randomized trial of peanut consumption in infants at risk for peanut allergy. *N Engl J Med* 2015;372:803-813.

# Mecanismos de inducción de la tolerancia

Anna Nowak-Węgrzyn<sup>a</sup> Pantipa Chatchatee<sup>b</sup>

<sup>a</sup>División de Alergia e Inmunología, Departamento de Pediatría, Instituto de Alergia a los Alimentos Jaffe, Escuela de Medicina Icahn del Monte Sinaí, Hospital Infantil Kravis, Nueva York, NY, EUA;

<sup>b</sup>División de Alergia e Inmunología, Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina, Universidad de Chulalongkorn, Hospital Memorial de King Chulalongkorn, Bangkok, Tailandia

## Mensajes clave

- La introducción temprana del maní y el huevo se asocia con disminución del riesgo de desarrollar alergia a estos alimentos de alto riesgo, especialmente en lactantes con eccema grave.
- El restablecimiento de la barrera cutánea a través de los cuidados meticulosos y delicados de la piel representa otro enfoque para disminuir la exposición epicutánea a un alérgeno alimentario presente en el ambiente y puede contribuir a disminuir el riesgo de sensibilización alérgica.
- Las intervenciones dirigidas a corregir las alteraciones de la microbiota intestinal de los lactantes a través de la suplementación con probióticos tiene aplicaciones potenciales para la prevención y el tratamiento de la alergia a los alimentos.
- La inmunoterapia oral, epicutánea y sublingual induce la sensibilización en la mayoría de los sujetos tratados por alergia a los alimentos, pero su capacidad para restablecer la tolerancia oral permanente aún no es clara.

## Palabras clave

Tolerancia oral • Tejido linfóide asociado con el intestino • Alergia a los alimentos • Hipersensibilidad a alimentos • Prevención de la alergia a los alimentos • Tratamiento de la alergia a los alimentos • Eccema • Dermatitis atópica • Probióticos • Prebióticos • Microbiota • Desensibilización

## Resumen

La alergia a los alimentos es el resultado de la falla en la tolerancia oral que por lo general ocurre en la infancia o en la niñez temprana. La exposición al maní y al huevo de gallina a través de la barrera epitelial inflamada y alterada en los niños con dermatitis atópica grave es un factor de riesgo para el desarrollo de alergia a estos alimentos y apoya la hipótesis de que la exposición epicutánea en ausencia de alimentación oral es una vía importante de sensibilización alérgica por IgE en los lactantes. En años recientes, la evidencia colectiva ha apuntado hacia el efecto protector de la alimentación temprana con maní y huevo en los niños con eccema, aprovechando las vías de tolerancia oral para contrarrestar la exposición epicutánea. Un apéndice de las guías para la alergia a los alimentos del NIAID recomienda la introducción del maní en la dieta de los lactantes de 4 a 6 meses de edad con eccema grave o alergia al huevo como una estrategia alternativa para prevenir la alergia al maní. Actualmente, se exploran las estrategias dirigidas a restablecer la barrera de la piel como un enfoque alternativo para la prevención del eccema y la sensibilización alérgica. La manipu-



lación de la dieta a través de la suplementación con probióticos y prebióticos para restablecer la microbiota intestinal saludable representa otra vía potencial de inducción de tolerancia en el intestino. Las vías oral, epicutánea y sublingual de inmunoterapia con alimentos son promisorias e inducen la desensibilización en la mayoría de los sujetos tratados por alergia a los alimentos, pero no se ha probado que restablezcan la tolerancia oral permanente. Se requieren estudios clínicos multicéntricos aleatorizados rigurosos para dilucidar el tiempo, dosis y duración óptimos, así como los efectos preventivos y terapéuticos de estos diversos enfoques.

© 2017 Nestec Ltd., Vevey/S. Karger AG, Basel

## Introducción

La alergia a los alimentos se define como una reacción adversa al alimento mediada inmunológicamente [1]. La alergia a los alimentos se ha convertido en un problema mundial importante de salud pública [2]. En general, se estima que la alergia a los alimentos afecta hasta 8% de los niños y hasta 5% de los adultos en los países con un estilo de vida occidental, como EUA, Reino Unido, Canadá, Australia y Europa Occidental. La prevalencia de la alergia al maní documentada con una prueba de provocación oral con alimentos supervisada por un médico en una cohorte de base poblacional de lactantes de 12 meses de edad en Australia fue de 3%, alcanzando proporciones epidémicas [3]. En la actualidad, no hay estrategias comprobadas para inducir la tolerancia permanente; el manejo se basa en el reconocimiento de las reacciones adversas y el tratamiento de los síntomas [1, 4]. Al considerar el riesgo de anafilaxia mortal, el impacto negativo sobre el estado nutricional y la calidad de vida, así como el costo para el individuo y la sociedad, encontrar estrategias preventivas y terapéuticas efectivas para la alergia a los alimentos se ha convertido en el centro de muchos esfuerzos de la investigación internacional [5, 6].

## Factores de riesgo de alergia a los alimentos

La alergia a los alimentos es más frecuente en lactantes y niños pequeños, como resultado de la inmadurez de la barrera intestinal y del sistema inmunitario en estos grupos de edad [7, 8]. Las deficiencias inmunitarias –incluyendo la deficiencia selectiva de IgA, la inmunodeficiencia común variable y el IPEX (síndrome de inmunodesregulación poliendocrinopatía y enteropatía ligada al X)– se asocian con un aumento de la prevalencia de alergia a los alimentos [9]. Los factores genéticos desempeñan un importante papel en el desarrollo de la alergia a los alimentos; sin embargo, los factores epigenéticos y ambientales parecen tener más relevancia sobre el aumento reciente de la prevalencia de la alergia a los alimentos (Cuadro 1) [10-18].

## Tolerancia oral

La alergia a los alimentos es resultado de la falla en desarrollar tolerancia oral primaria o de una brecha en la tolerancia oral previamente establecida. La tolerancia oral es un estado activo de falta de respuesta a los antígenos solubles ingeridos mediada por el tejido linfoide intestinal asociado con el intestino. El tejido linfoide intestinal asociado con el intestino es el órgano linfoide secundario más grande del cuerpo humano que monta una respuesta inmunitaria protectora contra un patógeno e ignora un antígeno benigno, p. ej., alimentos o bacterias comensales. La tolerancia oral es un mecanismo altamente eficiente que falla solo en 4 a 8% de los humanos que desarrollan alergia a los alimentos. En modelos de ratón de alergia a los alimentos, es muy difícil inducir sensibilización alérgica vía inmunización oral o parenteral de alimentos tales como leche de vaca, clara de huevo, o maní incluidos en la dieta [19]. Sin embargo, una exposición a través de la piel dañada (que simula el defecto de barrera de la piel que se produce en la dermatitis atópica [DA]) es probable que induzca una sensibilización por IgE a la ovoalbúmina en la clara del huevo de gallina y en las proteínas del maní [20, 21].

## Mecanismo de la tolerancia oral

Las células T han sido identificadas como células pivote en la tolerancia oral con base en experimentos en modelos animales en los que la tolerancia puede ser transferida a los animales sin exposición previa a través de la transferencia de células T reguladoras ( $T_{reg}$ ) (Cuadro 2) [8].

Las células inducibles  $T_{reg}^{FOXP3^+ CD4^+}$  son centrales para el mantenimiento de la homeostasis inmune y la tolerancia en todo el cuerpo, en particular en el intestino [22, 23]. Las células intestinales  $T_{reg}^{FOXP3^+}$  regulan las respuestas inmunitarias de la mucosa en múltiples niveles celulares [24, 25]. Se requieren células  $T_{reg}^{FOXP3^+}$  inducidas por  $Foxp3^+$  para la tolerancia oral, y su disminución tiene como resultado tolerancia oral deficiente en ratones y alergia a los alimentos en humanos [26]. El desarrollo natural de la tolerancia oral en niños alérgicos a alimentos se asocia con un aumento de las células T  $Foxp3^+$ . La resolución de la alergia a la leche de vaca (ALV) en los niños se asocia con un aumento de la frecuencia de células periféricas  $T_{reg}^{CD4^+ CD25^+}$  después de una prueba de provocación oral con leche, y una disminución de la proliferación de células T específicas de la leche [27, 28]. La disminución de células  $T_{reg}^{CD4^+ CD25^+}$  restablece la respuesta proliferativa *in vitro* en los individuos que toleran la leche [27].

Otro tipo celular importante para la tolerancia oral son las células dendríticas  $CD103^+$  en los ganglios linfáticos mesentéricos murinos y humanos que expresan niveles elevados de la enzima retiniana deshidrogenasa 2 (RALH2), que convierte el ácido retiniano en ácido retinoico. El ácido retinoico derivado de las células dendríticas  $CD103^+$  determina la actividad de alojamiento intestinal y la actividad reguladora de las células T



**Cuadro 1.** Factores de riesgo genéticos y ambientales de la alergia a los alimentos

Tipo	Efecto sobre el riesgo de alergia a los alimentos
<b>Genéticos<sup>1</sup></b>	
Historia familiar, estudios en gemelos	Aumento del riesgo 2-10×
Variantes genéticas en el locus HLA-DQ (HLA-DQB1*02 y DQB1*06:03P)	Aumento del riesgo de alergia al maní
Mutación de pérdida de la función del gen de la filagrina	Aumento del riesgo de eccema y alergia al maní en niños
Variante común rs1933064 en el gen de la filagrina	En Japón: asociado con aumento del riesgo de sensibilización a los alimentos por IgE
Polimorfismo de la interleucina-10 – 1082G/A	Aumento del riesgo de ALV en niños brasileños
Polimorfismos de <i>STAT6</i> Polimorfismo rs324015 del genotipo GG de <i>STAT6</i>	Aumento del riesgo de alergia a las nueces Asociación significativa con persistencia más prolongada de la ALV que los genotipos AA + AG
Defectos en <i>FOXP3</i>	Asociación del IPEX y alergia a los alimentos
Expresión menor del mRNA de <i>FOXP3</i>	Asociado con el asma y la alergia a los alimentos
<b>Epigenéticos<sup>1</sup></b>	
Perfil de metilación diferencial del DNA de las vías de señales MAPK de las células T CD4 <sup>+</sup>	Aumento del riesgo de alergia a los alimentos mediada por IgE en niños
Bajo nivel de metilación de los sitios de <i>FOXP3</i> CpG	Asociación con aumento de la función de las células T <sub>reg</sub> inducida por el antígeno
Dos niveles superiores de metilación asociados con sitios de SNP y CpG en los genes <i>HLA-DQB1</i> y <i>HLA-DRB1</i>	Aumento del riesgo de alergia a los alimentos
<b>Ambientales</b>	
Tratamiento con inhibidores de la bomba de protones	Aumento del riesgo de sensibilización por IgE al alimento debida a aumento del pH y digestión alterada de las proteínas
Dieta baja en fibra	Efectos sobre las bacterias probióticas comensales, cambios de los metabolitos bacterianos (tales como ácidos grasos de cadena corta) que son cruciales para mantener la integridad de la mucosa y promover la tolerancia por efectos epigenéticos sobre las células T <sub>reg</sub>
Alteraciones en el microbioma Nacimiento por cesárea Falta de exposición microbiana (incluyendo infección por <i>Helicobacter pylori</i> ) en la vida temprana	Las alteraciones <i>in vitro</i> de la microflora intestinal podrían cambiar las señales del receptor semejante a Toll y la integridad de las células epiteliales intestinales en niños con alergia a los alimentos

ALV, alergia a la leche de vaca; IPEX, síndrome de enteropatía, inmunodesregulación y poliendocrinopatía ligado al X; MAPK, proteínas cinasas activadas por mitógenos.<sup>1</sup> Revisado por Li et al. [11].

respondedoras. Las células dendríticas CD103<sup>+</sup> también promueven el desarrollo de células Treg de células T nativas así como de la vía de la indolamina 2,3-dioxigenasa y la secreción del factor β transformador del crecimiento (TGF-β) [29-32].

### Sensibilización alérgica

La alergia a los alimentos se desarrolla cuando falla el desarrollo de la tolerancia oral en la vida temprana o surge en una edad más avanzada. La sensibilización alérgica se refiere al evento cuando, después de una exposición inicial a un antígeno, la presentación por las células presentadoras de antígenos lleva a reacciones inmunitarias específicas del antígeno, incluyendo la generación de linfocitos T específicos del

antígeno y la producción de anticuerpos IgE específicos del antígeno por las células plasmáticas y la unión subsecuente a sus receptores de alta afinidad en la superficie de los mastocitos y basófilos. La exposición inicial a los alérgenos alimentarios se produce de manera predominante a través del tracto gastrointestinal o la piel. El contacto inicial y la sensibilización subsecuente a un alérgeno alimentario pueden ocurrir en diferentes etapas de la vida prenatal y posnatal.

La exposición inicial a alérgenos se puede producir antes del nacimiento [33-35]. El ambiente inmunológico de la placenta desempeña probablemente un papel crítico en el desarrollo del sistema inmunitario fetal. Un estudio reciente que examinó la influencia de la exposición a alérgenos

**Cuadro 2.** Evidencia que apoya el papel fundamental de los linfocitos T reguladores en la tolerancia oral

Fenotipo de células T <sub>reg</sub>	Mecanismo de acción	Consecuencia del defecto
Células T <sub>reg</sub> FOXP3 <sup>+</sup> ; en la lámina propia intestinal, constituyen una proporción mucho mayor: más de 30% de las células T CD4 <sup>+</sup> en la lámina propia colónica y alrededor de 20% en la lámina propia del intestino delgado	Expresión constitutiva de CTLA4, coestimulador inducible de las células T, IL-10, TGF-β e IL-35. Inhibición de las células T de paso para mantener la tolerancia inmune a los componentes de la dieta y la microbiota intestinal Control de la expansión de las poblaciones de células T de ayuda (células T <sub>FH1</sub> ) foliculares Supresión de la inmunopatología mediada por células T efectoras [22]	Los ratones con menor actividad supresora de las células T <sub>reg</sub> colónicas son más susceptibles a la infección y al daño de la mucosa La disminución de células T <sub>reg</sub> inducidas por Foxp3 <sup>+</sup> resulta en una tolerancia oral deficiente en ratones La falta de células T Foxp3 <sup>+</sup> lleva a enteropatía, eccema y elevación de IgE tanto en ratones como en humanos (síndrome IPEX) [24-26]
Células Th3 que son CD4 <sup>+</sup> CD25 <sup>-</sup> Foxp3 <sup>-</sup> y expresan un péptido asociado con la latencia	Su efecto supresor es dependiente de TGF-β [93, 94] Las células Th3 promueven el desarrollo de células iT <sub>reg</sub> a través de la secreción de TGF-β [23]	

IPEX, síndrome de inmunodesregulación poliendocrinopatía y enteropatía ligada al X.

*in vitro* en placentas humanas mostró un medio distintivo de citocinas/quimiocinas en madres alérgicas y no atópicas con aumento de la producción de IL/6 y TNF-α placentaria inducida por el alérgeno en las madres atópicas. Esto podría explicar la mayor incidencia de sensibilización en los hijos de madres alérgicas [36-38]. Sin embargo, la modificación de la dieta materna durante el embarazo no influyó en el desarrollo de alergias a los alimentos en el lactante más adelante en la vida, visto en el análisis de múltiples estudios intervencionales que siguieron a los niños hasta los 10 años de edad [39].

La presencia de alérgenos alimentarios en la leche de vaca podría desencadenar la sensibilización en el lactante [40, 41]. Durante muchos años, las guías han recomendado evitar el maní y las nueces durante los primeros 3 años de la vida y algunos incluyeron evitarlos durante el embarazo (AAP Committee on Nutrition, 2000). Esas recomendaciones han sido modificadas después de que los estudios no mostraron correlación entre la dieta materna y el desarrollo de enfermedad atópica [42]. En contraste con las recomendaciones pasadas, estudios más recientes han mostrado un efecto protector del consumo elevado de alérgenos durante el embarazo [43]. El consumo elevado de maníes y nueces durante el embarazo se encontró asociado con tasas menores de alergia a los alimentos en los niños [44]. Un estudio que investigó las asociaciones entre el consumo materno de alérgenos comunes de la niñez durante el embarazo y el resultado de enfermedad alérgica y asma en la niñez mostró una disminución de la incidencia de asma y enfermedad atópica a los 8 años de edad en los niños cuyas madres tuvieron un consumo elevado de maní, leche y trigo durante el embarazo temprano [45]. Es probable que otras vías de sensibilización como la exposición transcutánea sean factores clave en el desarrollo de la alergia a los alimentos.

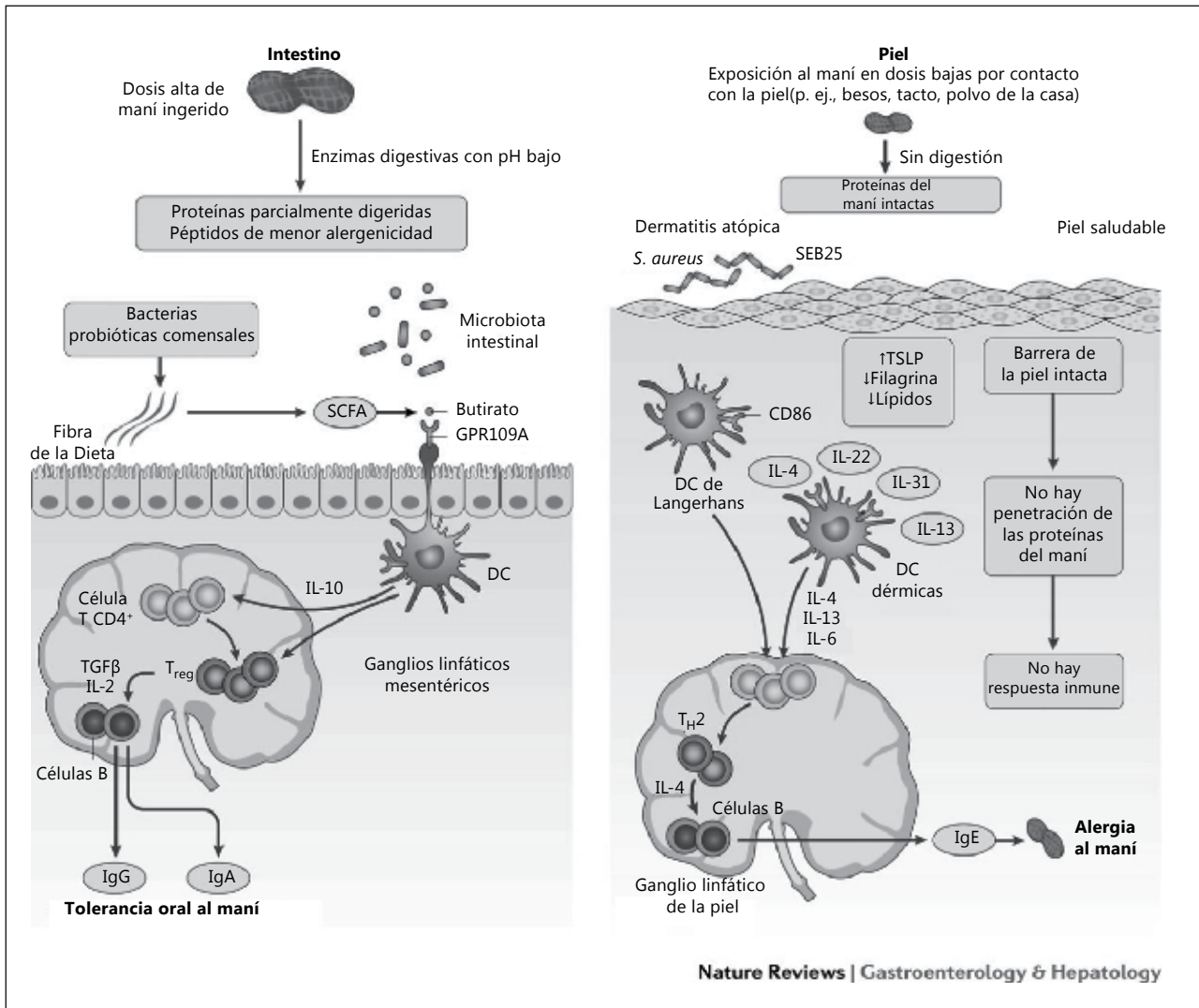
Se demostró una clara asociación entre el inicio temprano de DA y el desarrollo de alergias a los alimentos [46]. La alteración de la barrera de la piel lleva al aumento del paso

transcutáneo de antígenos y la subsecuente sensibilización. Los niños con DA grave que utilizaron productos para el cuidado de la piel que contienen aceite de maní tuvieron tasas mayores de sensibilización, lo que apoya la teoría de la sensibilización transcutánea [46]. Se encontró que alrededor de 50% de los niños con DA moderada a grave tuvo una pérdida de la mutación de función de la filagrina, y también mostró un aumento de la sensibilización al maní [10]. Esto también se observó en los modelos de ratón: los ratones deficientes en filagrina mostraron una inflamación en la piel dominada por Th17 y susceptibilidad a la sensibilización epicutánea [47]. En los modelos de ratón de la alergia al huevo y al maní, la exposición de la piel a estos alimentos favorece el desarrollo de sensibilización a la ovoalbúmina y al maní específica de IgE, mientras que la exposición oral favorece la tolerancia oral [20, 21]. La exposición cutánea a los antígenos del alimento induce la producción de linfopoyetina estromal, la activación de basófilos que producen IL-4, la producción de citocinas Th2, y la acumulación de mastocitos en el intestino [52]. Las mutaciones en genes que codifican proteínas que determinan la integridad de la barrera de la piel, como FLG que codifica la filagrina, son factores de riesgo independientes de la alergia al maní [52]. La Figura 1 describe diferentes respuestas inmunitarias a las proteínas del alimento en el tracto gastrointestinal y en la piel.

#### *Sensibilización vía ingestión de alimentos*

La introducción de proteínas de los alimentos como en la fórmula para lactantes o alimentos complementarios lleva a un cambio en la microbiota intestinal del lactante y la inmadurez relativa del tracto digestivo del lactante puede permitir el paso de alérgenos en una forma o cantidad que desencadenará sensibilización alérgica en lugar de tolerancia (Cuadro 3).

Una vía adicional de sensibilización alérgica a los alimentos podría ser por las vías respiratorias, como se observa en entornos laborales (p. ej., la industria de alimentos) con exposición



**Figura 1.** Respuestas inmunitarias diferenciales en el intestino (tolerancia oral) y en la piel (sensibilización por IgE y alergia a los alimentos) utilizando la alergia al maní como un ejemplo. Fuente: Nowak-Węgrzyn et al. [98].

a proteínas de alimentos en aerosol, tales como trigo y huevo [53]. Además, las reacciones sistémicas al huevo ingerido pueden ocurrir en adultos expuestos a plumas de aves de compañía mediante inhalación debido a la presencia de un antígeno de reacción cruzada, alfa-livetina, tanto en la pluma como en la yema del huevo [54]. Queda por determinar si la sensibilización primaria por las vías respiratorias podría ocurrir en lactantes con reflujo gastroesofágico a través de la microaspiración del contenido gástrico.

### Inducción de tolerancia para la prevención de la alergia a los alimentos

No hay consenso acerca de si las alergias a los alimentos pueden prevenirse, y cuál es la duración óptima de la lac-

tancia materna exclusiva así como el tiempo para la introducción de fórmula suplementaria y de alimentos sólidos.

#### Lactancia materna

La leche materna humana contiene diversas moléculas bioactivas que están involucradas en el crecimiento del lactante, la modulación activa del sistema inmunitario y la microbiota intestinal, que confieren inmunidad pasiva, y tienen un impacto positivo sobre el desarrollo cognitivo y el metabolismo [55]. La leche materna contiene factores tróficos intestinales (factor de crecimiento epidérmico, factor de crecimiento insulínico y TGF- $\beta$ ), capaces de estimular de manera activa la formación de criptas y vellosidades, lo que disminuye la permeabilidad intestinal en la primera semana de vida. Además, la lactoferrina y la vitamina A de la

**Cuadro 3.** Mecanismos que limitan el acceso de los antígenos del alimento ingeridos intactos al sistema inmunitario y las consecuencias de su inmadurez de desarrollo en lactantes

Mecanismo	Predisposición en el desarrollo a la alergia a los alimentos en recién nacidos, lactantes y niños pequeños
<p><b>Físico</b>  <i>Bloqueo de la penetración de los antígenos ingeridos</i>                      Moco intestinal de recubrimiento (glucocáliz)                      Composición de la membrana intestinal de las microvellosidades                      Peristalsis intestinal</p>	La alteración de la unión al antígeno y del transporte a través de las células epiteliales de la mucosa es causada por la inmadurez de las membranas de las microvellosidades intestinales en los lactantes
<p><b>Enzimático</b>  <i>Degradación de los antígenos ingeridos</i>                      Ácido gástrico y pepsinas                      Enzimas pancreáticas                      Enzimas intestinales                      Actividad de la lisozima de células epiteliales intestinales</p>	La producción basal de ácido es baja durante el primer mes de vida y la actividad proteolítica intestinal es inmadura hasta alrededor de los 2 años de edad
<p><b>Inmunológica</b>  <i>Bloqueo de la penetración de los antígenos ingeridos</i>                      s-IgA específica del antígeno en la luz intestinal</p>	El recién nacido carece de IgA e IgM en las secreciones exocrinas y la s-IgA está ausente al nacer y sigue baja durante los meses iniciales de la vida
<p><i>Eliminación de los antígenos que penetran la barrera gastrointestinal</i>                      IgA e IgG séricas específicas del antígeno                      Sistema reticuloendotelial</p>	El sistema inmunitario humoral es inmaduro y tiene niveles bajos de anticuerpos circulantes

leche materna pueden afectar la barrera intestinal neonatal. Los oligosacáridos de la leche humana regulan a la baja la expresión de CD14 en los enterocitos humanos, y el factor de crecimiento epidérmico suprime las señales de TLR4, que lleva a la atenuación de la inflamación inducida por los lipopolisacáridos [56]. Se piensa que la leche materna contribuye a la diversificación de la microbiota neonatal vía IgA materna. Varios estudios han proporcionado evidencia de que la leche materna contiene bacterias, alrededor de 103-104 UFC/mL, sugiriendo que el microbioma de la leche materna puede proporcionar una fuente de bacterias comensales para el intestino del lactante.

La transferencia de proteínas de los alimentos vía leche materna es la primera exposición del lactante a los alimentos. En un modelo de ratón, los ratones expuestos a nanogramos del antígeno de la ovoalbúmina de huevo a través de la leche materna fueron protegidos de la enfermedad alérgica de las vías respiratorias inducida por ovoalbúmina y el TGF- $\beta$  de la leche materna fue fundamental para la inducción de la tolerancia, lo que sugiere que la variabilidad en el contenido de alérgenos de la leche materna, TGF- $\beta$  e inmunoglobulinas específicas de los alérgenos puede contribuir a la heterogeneidad de los resultados de la prevención de la alergia mediante la lactancia materna. La presencia de maníes en la dieta materna se asoció con disminución del riesgo de alergia a los alimentos en los descendientes tanto de humanos como de ratones [41, 45, 57]. En conjunto, en la

actualidad no existe evidencia concluyente de que la lactancia materna proteja del desarrollo de alergia a los alimentos, lo que podría reflejar los factores ambientales que afectan la composición de la leche materna. Queda por determinar si la suplementación materna con probióticos y/o vitamina A podría mejorar las capacidades protolerogénicas de la leche materna humana [58, 59]. Actualmente, el consenso general es que la lactancia materna por lo menos durante 6 meses debe promoverse en vista de los beneficios nutricionales e inmunológicos reconocidos de la leche materna [60].

#### *Fórmula para el lactante*

Considerando que las proteínas intactas de los alimentos tienen la alergenicidad más alta y la eficacia de las fórmulas hipoalérgicas para el lactante en el manejo dietético de la ALV establecida, se ha investigado una variedad de fórmulas hidrolizadas de proteínas de leche de vaca (PLV) para la prevención de la alergia a los alimentos y las enfermedades atópicas. Se ha planteado la hipótesis de que las proteínas parcialmente hidrolizadas (péptidos derivados del suero o de la caseína de diversos pesos moleculares) resultarán en una mejor inducción de la tolerancia oral en circunstancias de sistemas gastrointestinales e inmunitarios inmaduros, en comparación con la PLV intacta. El estudio más grande y más riguroso que investigó el efecto preventivo de las fórmulas hipoalérgicas, el *German Infant Nutritional Intervention Study* (Estudio GINI) reportó que los lactantes alimentados con fórmulas de caseína

extensamente hidrolizada (FCEH) durante los primeros 4 meses tuvieron una disminución de la tasa de DA al año de edad en comparación con los lactantes alimentados con fórmula de leche de vaca (FLV) [61]. La alimentación con suero parcialmente hidrolizado o con FCEH se asoció con una disminución de la tasa de DA, pero no de asma o rinitis alérgica a los 3, 6, 10 y 15 años de edad en comparación con la alimentación con FLV [62-65]. Sin embargo, un metanálisis de 37 estudios de intervención de fórmula hidrolizada, con más de 19 000 participantes, concluyó que no hubo evidencia consistente de que las fórmulas parcial o extensamente hidrolizadas reducen el riesgo de resultados alérgicos en lactantes con alto riesgo [66]. Una limitación del metanálisis es que comparó estudios que utilizaron diferentes fórmulas hidrolizadas dentro de cada categoría. Este método es cuestionable porque diferentes efectos biológicos de varios hidrolizados no solo se basan en la distribución de la masa molecular, sino también en diferentes características y perfiles de secuencia de los péptidos.

Un estudio prospectivo grande de un solo centro en Israel examinó la prevalencia de ALV en 13 019 lactantes seguidos durante 2 años [67]. Las PLV se introdujeron a lactantes sanos en una media de edad de  $61.6 \pm 92.5$  días y a lactantes con ALV mediada por IgE a  $116.1 \pm 64.9$  días. La razón de probabilidades (RP) del desarrollo de ALV fue de 19.3 (intervalo de confianza de 95% [IC] 6.0 a 62.1) en los lactantes expuestos a las PLV después de más de 15 días en comparación con los expuestos en los primeros 14 días de vida. Estos hallazgos sugieren que la exposición temprana a las PLV puede ser protectora contra el desarrollo de ALV [67].

#### *Momento de introducción de proteínas extrañas de los alimentos*

Hace tiempo se asumió que evitar los alimentos alergénicos y retrasar su introducción en la dieta prevendría la alergia al evitar la llamada “ventana de susceptibilidad fisiológica” asociada con la inmadurez del desarrollo de los sistemas gastrointestinal e inmunitario (Cuadro 3). Sin embargo, la implementación de estas guías basadas en la opinión de expertos ha sido paralela a un aumento significativo en la prevalencia de alergia al maní en las sociedades con el llamado estilo de vida occidental, como EUA, Reino Unido, Australia y Europa Occidental [2]. Estudios subsecuentes determinaron que el riesgo de alergia al maní es más alto en lactantes con eccema grave, en aquellos con mutaciones en el gen de la filagrina que resulta en una alteración de la función de barrera de la piel y en aquellos que no consumen maní pero que están expuestos al maní en el polvo doméstico. Además, la prevalencia de alergia al maní fue 10 veces mayor en niños judíos en Reino Unido en comparación con niños israelíes de ascendencia similar [68]. En Israel, los alimentos que contienen maní por lo general son introducidos en la dieta cuando los lactantes tienen casi 7 meses de edad y se consumen en can-

tidades sustanciales, mientras que los niños en Reino Unido típicamente no consumen ningún alimento que contiene maní durante su primer año de vida [68]. Estas observaciones inspiraron una serie de estudios clínicos que investigaron la introducción temprana de alimentos sólidos para la prevención de la alergia a los alimentos [4].

#### *Maní*

Un estudio clínico parteaguas (*Learning Early About Peanut Allergy*, LEAP) distribuyó en forma aleatoria 640 lactantes entre 4 y 11 meses de edad con eccema grave, alergia al huevo o ambos (considerados con alto riesgo de alergia al maní) para consumir o evitar el maní hasta los 60 meses de edad (Cuadro 4) [48]. La introducción temprana del maní disminuyó de manera drástica (en general por 81%) el desarrollo de alergia al maní en los niños con alto riesgo de esta alergia. La introducción oral temprana del maní induce tolerancia oral que precede a la sensibilización potencial de IgE al maní a través de la alteración de la barrera de la piel. Considerando el fuerte efecto protector de esta intervención y el tamaño del estudio clínico, se publicó en 2017 un apéndice en las guías de NIAID de 2010 para el diagnóstico y el manejo de la alergia a los alimentos [69]. Estas guías recomiendan introducir alimentos que contienen maní en forma apropiada para la edad en lactantes en riesgo (con eccema grave, alergia al huevo o ambos) de preferencia durante la lactancia materna, que empieza a la edad de 4 a 6 meses. El documento proporciona recomendaciones prácticas de la introducción segura del maní en estos lactantes. Además, las guías recomiendan introducir el maní en los lactantes con eccema leve a moderado alrededor de los 6 meses de edad. En los lactantes sin eccema o cualquier alergia a los alimentos, se recomienda la introducción libre del maní en la dieta, junto con otros alimentos sólidos apropiados para la edad, de acuerdo con las preferencias de la familia.

Alimentos de alto riesgo (Maní, huevo cocido, leche de vaca, trigo, sésamo y pescado blanco)

Un concepto similar se ha probado en el estudio EAT que valoró si la introducción temprana de alimentos alergénicos en la dieta de los bebés con lactancia materna protegería contra el desarrollo de la alergia a los alimentos [49]. El estudio EAT reclutó 1 303 lactantes de 3 meses de edad con lactancia materna exclusiva de la población general. Fueron asignados en forma aleatoria a la introducción temprana de seis alimentos alergénicos (maní, huevo cocido, leche de vaca, sésamo, pescado blanco y trigo; grupo de introducción temprana) o a la práctica actual recomendada en Reino Unido de lactancia exclusiva casi hasta los 6 meses de edad (grupo de introducción convencional). El desenlace clínico primario fue la alergia a uno o más de los seis alimentos en niños entre 1 y 3 años de edad (Cuadro 4). El estudio no mostró eficacia de la introducción temprana de los alimentos alergénicos en un análisis por

**Cuadro 4.** Estudios clínicos de la introducción temprana de alérgenos alimentarios

Nombre del estudio; autor [Ref.] (año); país; alimento	Población a la que se dirige	Diseño Número de sujetos	Desenlace clínico primario	Resultados	Reacciones/ riesgo de introducción temprana
Maní <i>Learning Early About Peanut Allergy</i> (LEAP); Du Toit et al. [48] (2015); Reino Unido; maní	Alto riesgo (lactantes con eccema moderado/grave y/o alergia al huevo)	EAC abierto – $n = 640$ (530: PRC negativa, 98; PRC 1-4 mm) – Incluidos a los 4-11 meses de edad – Consumir maníes o evitarlos hasta los 60 meses de edad	Alergia al maní a los 60 meses de edad confirmada por POA	En la alergia al maní evitar vs. consumir – PRC negativa: AIT: 13.7 vs. 1.9% (IC 95% 3.4-20.3; $p < 0.001$ ) Disminución relativa en el grupo de consumo: 86.1% PP: 13.9 vs. 0.4% ( $p < 0.001$ ) – Grupo positivo de PRC: AIT: 35.3 vs. 10.6% (IC 95% 4.9-43.3; $p = 0.004$ ) Disminución relativa en el grupo de consumo: 70.0% PP: 34.0 vs. 0.0% ( $p < 0.001$ )	No hay diferencias significativas en las tasas de hospitalización o eventos adversos graves
Persistencia de la tolerancia oral al maní (LEAP-ON); Du Toit et al. [49] (2015); Reino Unido; maní	Alto riesgo (lactantes con eccema moderado/grave o alergia al huevo (participantes de LEAP))	EAC abierto – $n = 556$ del estudio LEAP – Evitar los maníes durante 12 meses	Alergia al maní a los 60 meses de edad confirmada por POA después de 12 meses de evitar el maní	Tasa de alergia al maní después de 12 meses de evitar el maní en el LEAP, grupo de evitación de maní vs. grupo de consumo de maní AIT: 18.6 vs. 4.8%, ( $p < 0.001$ ) PP: 19.2 vs. 2.1% ( $p < 0.001$ )	
<b>Maní, huevos de gallina, leche de vaca, pescado blanco, sésamo, trigo</b>					
Investigación de la tolerancia (EAT); Perkin et al. [50] (2016); Reino Unido; leche de vaca, huevos de gallina, maní, bacalao, sésamo, trigo	Población general (bebés con lactancia materna exclusivamente)	EAC abierto – $n = 1\ 303$ – Ingresados a los 3 meses de edad – Consumo de 6 alimentos alergénicos vs. lactancia exclusiva hasta los 6 meses de edad	Alergia a los alimentos mediada por IgE determinada por POA para alguno de los 6 alimentos alergénicos entre 1-3 años de edad	Alergia a los alimentos en el grupo de introducción temprana vs. introducción estándar AIT: 5.6 vs. 7.1% RR 0.80 (IC 95% 0.51-1.25; $p = 0.32$ ) Alergia al maní: 1.2 vs. 2.5% ( $p = 0.11$ ) Alergia al huevo: 3.7 vs. 5.4% ( $p = 0.17$ ) PP: 2.4 vs. 7.3% ( $p = 0.01$ ) RR 0.33 (95% CI 0.13–0.83; $p = 0.01$ ) Alergia al maní: 0 vs. 2.5% ( $p = 0.003$ ) Alergia al huevo: 1.4 vs. 5.5% ( $p = 0.009$ )	No hay casos de anafilaxia con la introducción de alimentos en el hogar en el grupo de introducción temprana
<b>Huevo</b>					
HealthNuts; Koplin et al. [70] (2010); Australia; huevos de gallina	Población general	Estudio cruzado basado en la población – $n = 2\ 589$ – Ingresados a los 11-15 meses de edad	Alergia al huevo por POA o reporte parental de una reacción definida al huevo	Alergia al huevo en lactantes en quienes se introdujo el huevo a los 4-6 meses vs. después (clasificados por edad de introducción) 7-9 meses: RPa 1.3 (IC 95% 0.8-2.1) 10-12 meses: RPa 1.6 (IC 95% 1.0-2.6) >12 meses: RPa 3.4 (IC 95% 1.8-6.5) ( $p < 0.001$ ) Alergia al huevo y tipo de huevo introducido a los 4-6 meses: huevos cocidos vs. huevos horneados: RP 0.2; IC 95% 0.06-0.71; $p = 0.012$ )	



**Cuadro 4.** (continuación)

Nombre del estudio; autor [Ref.] (año); país; alimento	Población a la que se dirige	Diseño Número de sujetos	Desenlace clínico primario	Resultados	Reacciones/ riesgo de introducción temprana
<i>Solids Timing for Allergy Research</i> (STAR); Palmer et al. [71] (2013); Australia; huevos de gallina	Alto riesgo (lactantes con eccema moderado/grave, SCORAD $\geq 15$ )	EAC, controlado con placebo - $n = 86$ - Incluidos a los 4 meses de edad - Consumo de huevo en polvo o placebo hasta los 8 meses de edad	Alergia al huevo mediada por IgE a los 12 meses definida como POA positiva y PRC positiva al huevo	Alergia al huevo mediada por IgE en el grupo de huevo vs. placebo: 33 vs. 51% RR 0.65 (IC 95% 0.38-1.1; $p = 0.11$ )	31% de los lactantes aleatorizados para recibir huevo tuvieron una reacción alérgica al huevo en polvo y no continuaron la ingestión de polvo
<i>Starting Time of Egg Protein</i> (STEP); Palmer et al. [72] (2016); Australia; huevos de gallina	Lactantes con madres atópicas pero sin eccema	EAC, controlado con placebo - $n = 820$ - Incluidos a los 4-6 meses de edad - Consumo de huevo en polvo o placebo hasta los 10 meses de edad	Alergia al huevo mediada por IgE a los 12 meses definida como POA positiva y PRC positiva al huevo	Alergia al huevo mediada por IgE en el grupo de huevo vs. placebo IDT: 7.0 vs. 10.3% RRa 0.75 (IC 95% 0.48-1.17; $p = 0.20$ ) PP: 3.0 vs. 9.9% RRa 0.32 (IC 95% 0.16-0.65; $p = 0.002$ )	No hubo reacciones anafilácticas al huevo en polvo pasteurizado en la introducción inicial; 3 lactantes (2 en el grupo de huevo) presentaron anafilaxia después de la prueba de provocación con huevo
<i>Hen's Egg Allergy Prevention</i> (HEAP); Bellach et al. [73] (2016); Alemania; huevos de gallina	Población general (no sensibilizada), huevos de gallina sIgE $< 0.35$ kUA/L	EAC, controlado con placebo - $n = 383$ - Incluidos a los 4-6 meses de edad - Consumo de huevo en polvo o placebo hasta los 12 meses de edad	Primario: sensibilización al huevo de gallina a los 12 meses de edad Secundario: alergia a los huevos de gallina	Sensibilización al huevo de gallina en activo vs. placebo AIT modificada: 5.6 vs. 2.6% (RR 2.20; IC 95% 0.68-7.14; $p = 0.24$ ) PP: 4.8 vs. 2.6% (RR 1.84; IC 95% 0.53-6.37; $p = 0.35$ ) Alergia al huevo de gallina (resultado secundario) en activo vs. placebo AIT: 2.1 vs. 0.6% (RR 3.30; IC 95% 0.35-31.32; $p = 0.35$ ) PP: 0 vs. 0.7% ( $p = 1.0$ )	Reportaron reacción al polvo del estudio en activo vs. placebo: 7.1 vs. 0.5% ( $p = 0.001$ ) PADCCP positivo en 3/4 sujetos en el grupo activo (1 FPIES)
<i>Beating Egg Allergy Trial</i> (BEAT); Wei-Liang Tan et al. [74] (2016); Australia; huevos de gallina	Lactantes con alto riesgo con 1 pariente de primer grado por lo menos con enfermedad alérgica y PRC a la clara del huevo $< 2$ mm	EAC, controlado con placebo - $n = 319$ - Incluidos a los 4 meses de edad - Consumo de huevo en polvo o placebo hasta los 8 meses de edad	Sensibilización al huevo en PRC a los 12 meses	Sensibilización al huevo a los 12 meses en el grupo de huevo vs. el grupo placebo GAC: 10.7 vs. 20.5% RP 0.46 (IC 95% 0.22-0.95; $p = 0.03$ ) Reducción del riesgo relativo: 48% (IC 95% 3-72%) Reducción del riesgo absoluto: 9.8% (IC 95% 8.2-18.9%) NNT = 11 (IC 95% 6-122) PP: RP 0.24 (IC 95% 0.09-0.61; $p = 0.0015$ ) Probable alergia al huevo en el grupo del huevo vs. el grupo placebo 6.2 vs. 10.5%; $p = 0.20$	Ningún evento adverso grave; ocurrió una reacción del tipo FPIES en 1 lactante en el grupo placebo (polvo de arroz)

**Cuadro 4.** (continuación)



Nombre del estudio; autor [Ref.] (año); país; alimento	Población a la que se dirige	Diseño Número de sujetos	Desenlace clínico primario	Resultados	Reacciones/ riesgo de introducción temprana
<i>Prevention of Egg Allergy with Tiny Amount Intake</i> (PETIT); Natsume et al. [75] (2016); Japón; huevos de gallina	Alto riesgo (lactantes con dermatitis atópica)	EAC, controlado con placebo – $n = 147$ – Incluidos a los 4-5 meses – Consumo de huevo en polvo o placebo de los 6 a los 12 meses de edad – El incremento en la dosis del huevo en polvo se administró en dos pasos	Alergia al huevo confirmada por POA abierta a los 12 meses de edad	El estudio fue terminado prematuramente debido a una diferencia grande entre los grupos en el análisis provisional Alergia al huevo en el grupo del huevo vs. el grupo placebo Análisis primario: 8 vs. 38% Diferencia del riesgo 29.4% (IC 95% 15.3-43.4) NNT 3.40 (2.30-6.52) Razón de riesgo 0.221 (0.090-0.543; $p = 0.0001$ ) PP: 4 vs. 38% Diferencia del riesgo 33.7 (IC 95% 19.0-48.3) Razón de riesgo 0.114 (0.028-0.464; $p < 0.0001$ ) NNT 2.97 (2.07-5.27) Reducción relativa: 89%	Ninguna reacción aguda después de la primera ingesta del polvo del estudio No hay diferencia en la reacción reportada en casa

EAC = estudio aleatorizado y controlado; PRC; prueba de reacción cutánea; POA, prueba de provocación oral con alimento; AIT, análisis por intención de tratar; PP, análisis por protocolo; RR, riesgo relativo; PADCCP, prueba de provocación con alimento doble ciego y controlado con placebo; FPIES, síndrome de enterocolitis inducida por las proteínas de los alimentos; NNT, número necesario de tratar; GAC, grupo con análisis completo (GAC es el grupo con análisis lo más completo y cercano posible al AIT ideal para tener desenlaces clínicos primarios de todos los sujetos aleatorizados).

intención de tratar. Un siguiente análisis por protocolo planteó la pregunta de si la prevención de alergia a los alimentos por medio de la introducción temprana de múltiples alimentos alergénicos es dependiente de la dosis. El estudio EAT demostró también que la introducción temprana de sólidos no es fácil y puede no ser práctica para muchas familias.

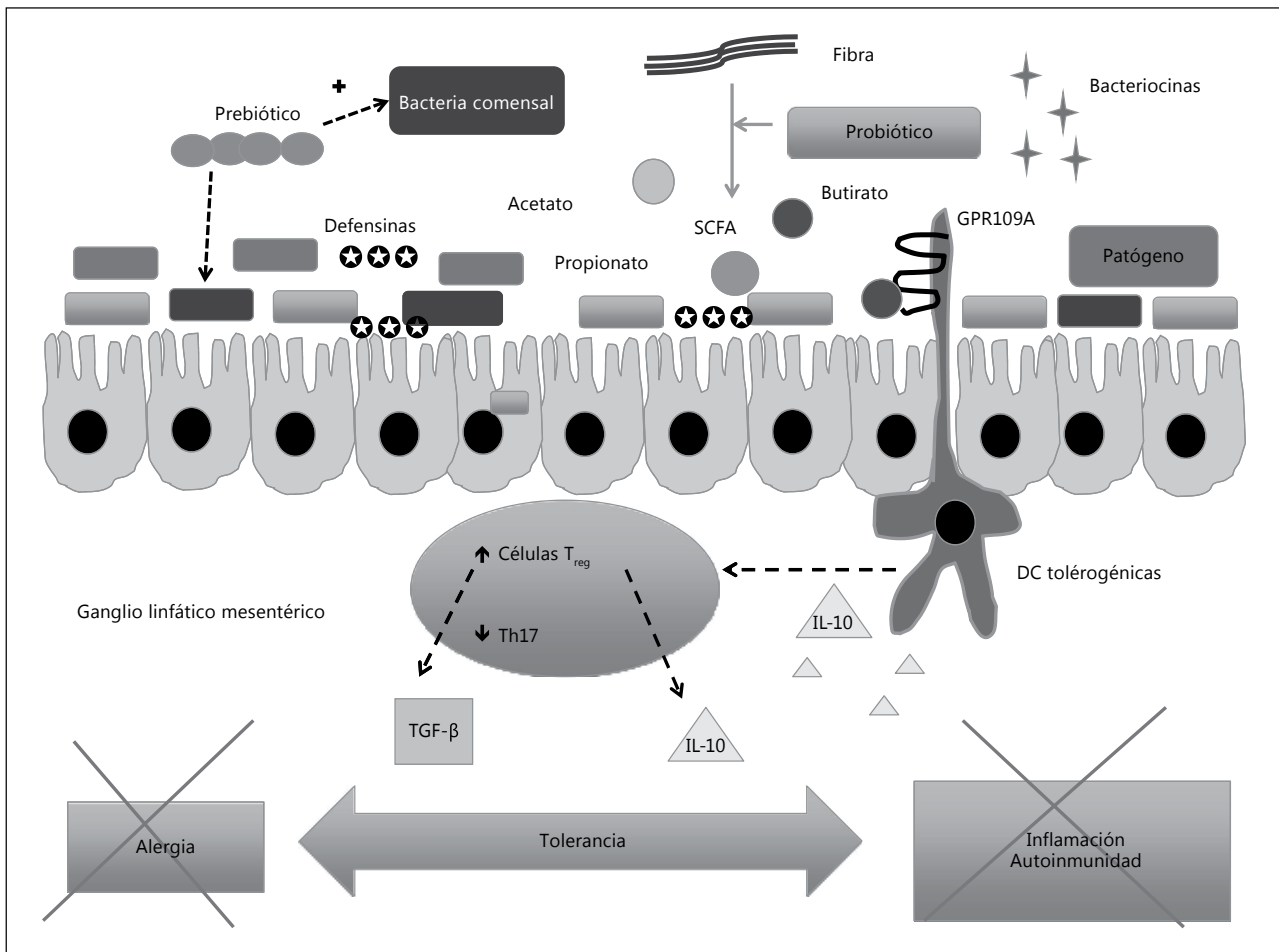
#### Huevo

Varios estudios clínicos investigaron la introducción temprana del huevo (Cuadro 4) [70-75]. El efecto general fue que la introducción temprana del huevo puede conferir un efecto preventivo, aunque la sensibilización al huevo ocurre tempranamente y los lactantes alérgicos pueden desarrollar anafilaxia con la primera ingestión conocida de clara de huevo en polvo independientemente de su estado de eccema [76]. Es probable que la introducción temprana de huevo al horno o ligeramente cocido sea segura.

#### Errores potenciales en la introducción temprana de alimentos

Mientras que la evidencia actual acumulada está en favor de la introducción temprana de alimentos altamente alergénicos, existen diversos problemas potenciales que deben considerarse. Los lactantes con factores de

riesgo evidentes como eccema, otras alergias a los alimentos, o una historia familiar de alergia a los alimentos pueden desarrollar alergia a los alimentos y tener anafilaxia en la primera ingestión conocida, en especial del huevo. Esto sugiere que una introducción incluso más temprana del huevo es necesaria pero no puede ser factible. Como lo demostró el estudio EAT, la introducción temprana (empezando a los 3 meses) del huevo, maní, sésamo (ajonjolí) y pescado puede ser un reto porque la forma apropiada de estos alimentos para la edad no es fácilmente accesible para las familias. Es necesaria la ingestión regular del alimento, por lo menos 2 a 3 veces por semana, y algunas familias luchan por incorporar alimentos de alto riesgo en la dieta diaria durante periodos prolongados, en particular si el alimento no es parte de la dieta regular de la familia. Por último, los estudios se enfocan en la prevención de la alergia a los alimentos mediada por IgE, y los efectos de la introducción temprana sobre el desarrollo de la alergia a los alimentos no mediada por IgE se desconocen. En el estudio LEAP, hubo un caso de síndrome de enterocolitis inducida por proteínas de los alimentos (FPIES, *food protein-induced enterocolitis syndrome*) con maní. En el estudio EAT, hubo 10 participantes cuyas familias reportaron reaccio-



**Figura 2.** Los probióticos compiten con los organismos patógenos por los nutrientes y los sitios de unión en el epitelio intestinal. Los prebióticos apoyan a las bacterias comensales endógenas colónicas. Los probióticos secretan bacteriocinas e inducen al epitelio intestinal a secretar defensinas, péptidos antimicrobianos naturales. Los probióticos fermentan la fibra en ácidos grasos de cadena corta (SCFA, *short chain fatty acids*): butirato, acetato, y

propionato. Los SCFA activan los receptores acoplados a la proteína G (GPCR, *G-protein-coupled receptors*) que estimulan las células dendríticas colónicas y los macrófagos para secretar IL-10 y promover el desarrollo de linfocitos T reguladores (células  $T_{reg}$ ) en los ganglios linfáticos mesentéricos. Las células  $T_{reg}$  son una fuente de citocinas tolerogénicas: IL-10 y TGF- $\beta$  que inhiben las respuestas alérgicas e inflamatorias.

nes semejantes a FPIES (mediana de edad, 5 meses): 7 en el grupo de introducción temprana (6 reportaron el huevo como desencadenante, 1 el sésamo) y 3 en el grupo de introducción convencional (1 pescado y camarones, 1 leche de soya y arroz) ( $p = 34$ ). Cuando se realizaron las pruebas de provocación (mediana de edad, 16 meses) de los 7 participantes del grupo de introducción temprana, 5 tuvieron pruebas de provocación negativas, 1 fue positivo y 1 no regresó para la prueba de provocación. En el estudio HEAP, hubo 1 caso de FPIES con el huevo en el grupo activo, lo que plantea la preocupación sobre el aumento del riesgo para el desarrollo de FPIES con la introducción temprana de alimentos alérgicos.

## Estrategias para restablecer la microbiota gastrointestinal saludable

### Probióticos

Los probióticos se definen como bacterias vivas que colonizan naturalmente el tracto gastrointestinal, y su presencia en cantidades adecuadas se asocia con beneficios para la salud del huésped [77]. Una composición alterada de la microbiota intestinal podría predisponer a los niños a alergia a los alimentos, al cambiar las señales del receptor semejante a Toll y la integridad de las células epiteliales intestinales [15]. En un modelo de ratón gnotobiótico, la colonización selectiva del intestino con microbiota que contiene clostridia protege de la alergia a los alimentos mediante la activación de células linfoides innatas, la

producción de IL-22 y el aumento de la permeabilidad intestinal [16]. La microbiota intestinal puede desempeñar también un papel en la historia natural de la ALV. Los mecanismos potenciales adicionales por los cuales los probióticos ejercen efectos protolerogénicos en el intestino se ilustran en la Figura 2.

De 226 niños con alergia a la leche que se incluyeron durante la lactancia en el estudio observacional de alergia a los alimentos del Consortium of Food Allergy, la composición del microbioma intestinal a los 3 a 6 meses de edad se asoció con resolución de la alergia a la leche a los 8 años de edad (PERMANOVA,  $p = 0.047$ ), con el enriquecimiento de clostridia y firmicutes en el microbioma del intestino del lactante de sujetos cuya alergia a la leche se resolvió [78]. La predicción funcional del metagenoma apoyó la disminución del metabolismo de ácidos grasos en el microbioma intestinal de los sujetos cuya alergia a la leche se resolvió ( $\eta^2 = 0.43$ ; ANOVA,  $p = 0.034$ ). Por lo tanto, la infancia temprana es una ventana durante la cual la microbiota intestinal puede determinar los resultados de la alergia a los alimentos en la niñez. Los taxones bacterianos dentro de clostridios y firmicutes podrían estudiarse como candidatos probióticos para el tratamiento de la alergia a la leche.

La suplementación con probióticos ha mostrado que ejerce propiedades antiinflamatorias así como cambios en las citocinas que pueden inclinarse hacia respuestas predispuestas Th1 e inhibir las respuestas predispuestas a Th2 y la producción de IgE. Se demostró que los probióticos aumentaron la secreción de IL-10 y TGF- $\beta$  que regulan a la alta las células  $T_{reg}$  (Figura 2). Un metanálisis de estudios clínicos aleatorizados y controlados que utilizaron probióticos en lactantes para la prevención primaria de alergias encontró una disminución leve en el eccema clínico de los lactantes, pero la evidencia fue insuficiente para una recomendación general de la suplementación de probióticos para la prevención de la enfermedad alérgica o la hipersensibilidad a los alimentos [79]. Queda por determinar si la suplementación con bacterias probióticas puede corregir las alteraciones subyacentes en la microbiota intestinal en los niños con alergia a los alimentos [18].

### Prebióticos

Los prebióticos son componentes de los alimentos que no son digeribles y llegan al colon en donde proporcionan nutrición y estimulan el crecimiento y la actividad de las bacterias de la flora intestinal normal (Figura 2). Por lo general, se agregan como suplementos nutricionales como oligosacáridos [77]. Al acumular los datos de múltiples estudios en una revisión recientemente actualizada de Cochrane se encontró un beneficio potencial en la prevención de la DA, pero no se encontró evidencia concluyente con respecto a la prevención de otras enfermedades alérgicas o de alergias a los alimentos [80]. En un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado, de grupos paralelos, de fórmula

de suero parcialmente hidrolizado que contiene oligosacáridos (pHF-OS) *versus* FLV estándar, los lactantes con una historia familiar de enfermedad alérgica se distribuyeron en forma aleatoria (estratificados por centro/alergia materna) a pHF-OS ( $n = 432$ ) o FLV ( $n = 431$ ) hasta los 6 meses de edad si la fórmula se introdujo antes de las 18 semanas de edad. El desenlace clínico primario fue una incidencia acumulada de DA hacia los 12 meses en los lactantes aleatorizados a las 0 a 4 semanas (pHF-OS,  $n = 375$ ; controles,  $n = 383$ ). A los 12 meses, no hubo diferencia en la DA en los lactantes alimentados con la fórmula del estudio (07/347; 30.8%) en comparación con los lactantes alimentados con FLV (112/370; 30.3%; RP 0.99, IC 95% 0.71-1.37;  $p = 0.94$ ). La pHF-OS no cambió la mayoría de marcadores inmunes, incluyendo la IgE total/específica; sin embargo, la pHF-OS disminuyó la IgG1 específica de la leche de vaca ( $p = 0.0001$ ) y aumentó los porcentajes de células  $T_{reg}$  y células dendríticas plasmacitoides [81].

### Restablecimiento del microbioma en lactantes nacidos por cesárea

La exposición de los recién nacidos a la microbiota vaginal materna se interrumpe con el parto por cesárea. Los bebés nacidos por cesárea adquieren una microbiota que difiere de los lactantes nacidos por vía vaginal, y el nacimiento por parto por cesárea se ha asociado con aumento del riesgo de trastornos inmunitarios y metabólicos. En un estudio piloto, los lactantes nacidos por parto por cesárea se expusieron a fluidos maternos al nacer [82]. Como en los bebés nacidos por vía vaginal, las comunidades bacterianas intestinales, orales y cutáneas de estos recién nacidos durante los primeros 30 días de vida se enriquecieron en bacterias vaginales –que estuvieron subrepresentadas en los bebés nacidos por parto por cesárea– y la similitud del microbioma a la de los bebés nacidos por vía vaginal fue mayor en las muestras orales y cutáneas que en las muestras anales. Aunque las consecuencias a largo plazo para la salud de restablecer la microbiota de los bebés nacidos por parto por cesárea siguen sin estar claras, estos resultados preliminares muestran que los microbios vaginales pueden restablecerse parcialmente en los bebés nacidos por cesárea [82, 83].

### Restablecimiento de la barrera de la piel

Al considerar que una barrera de la piel alterada e inflamada es un sello de la DA y un factor de riesgo del desarrollo de alergia al maní, las estrategias dirigidas al restablecimiento y protección de la barrera de la piel representan un enfoque alternativo para prevenir la alergia a los alimentos. Dos estudios clínicos pequeños realizados en EUA y Japón reportaron disminución de la prevalencia del eccema en lactantes en riesgo [84, 85].

En una cohorte de nacimientos irlandesa, se midió la pérdida de agua transepidermica (TEWL, *transepidermal water loss*) al nacer (día 2) y a los 2 y 6 meses en 1 903 lactantes [86].

**Cuadro 5.** Comparación de inmunoterapia para los alérgenos alimentarios en los estudios clínicos actuales

	ITO	ITSL	Itep
Dosis diaria de mantenimiento, proteína del alimento; <sup>1</sup> alimentos específicos estudiados	300-4 000 mg Maní, leche de vaca, huevo de gallina, trigo ITO de múltiples alimentos es factible	2-7 mg Maní, leche de vaca, avellana, durazno Se ha investigado el tratamiento de un solo alimento; la posible aplicación a múltiples alimentos es viable	50-500 mcg, en general 250 mcg Maní, leche de vaca Tratamiento de un solo alimento
Dosis observada	Aumentar la dosis cada 1 o 2 semanas	Aumento de la dosis bajo observación	Inicio y observación periódica
Seguridad	Menos deseable, eventos adversos comunes, malestares gastrointestinales frecuentes, alrededor de 5-8% de riesgo de esofagitis eosinofílica, riesgo de anafilaxia <1% de las dosis; mayor riesgo de eventos adversos en los alérgicos al polen	Más deseable; por lo general prurito leve, local, orofaríngeo	Más deseable, por lo general reacciones cutáneas leves, locales
Eficacia	Más deseable	Menos deseable; limitado por la baja dosis total máxima	Investigación en curso
Desensibilización	Efecto grande, 75-80% (por lo general el paciente que termina el protocolo alcanza desensibilización)	Efecto moderado	Investigación en curso
Tolerancia a largo plazo/falta de respuesta sostenida	Respuesta variable, dependiente del alimento (maní 50%, huevo 28%), dosis de mantenimiento y duración del tratamiento Evidencia limitada	Investigación en curso	Investigación en curso
Inmunomodulación	Significativa; aumentos de la IgG4 específica del alimento y disminuciones de la IgE específica del alimento y en el diámetro de la roncha en la prueba de reacción cutánea	Presente	Presente en ratones: investigación en sujetos humanos en curso
Adherencia	Subóptima, principalmente debido a efectos adversos gastrointestinales crónicos y la necesidad de modificaciones en el estilo de vida <sup>2</sup>	Mejor que con ITO	Mejor que con ITO

ITO, inmunoterapia oral; ITSL, inmunoterapia sublingual; Itep inmunoterapia epicutánea. <sup>1</sup>Pocos estudios explorados con menos frecuencia (cada tercer día de tratamiento de mantenimiento dos veces por semana con resultados prometedores [96, 97]). <sup>2</sup>Las dosis de ITO deben tomarse con la comida; debe evitarse la actividad física 1-2 horas después de la ingestión; la dosis debe omitirse con enfermedad (enfermedad febril, exacerbación de asma); la disminución de la dosis puede ser necesaria durante la temporada de polen.

La prevalencia de DA fue de 18.7% a los 6 meses y 15.53% a los 12 meses. En un modelo de regresión logística, el cuartil superior de la medición de la TEWL el día 2 de la vida predijo fuertemente DA a los 12 meses (área bajo la curva característica operante del receptor, 0.81;  $p < 0.05$ ). El cuartil inferior de la TEWL el día 2 de la vida fue protectora contra la DA a los 12 meses. Un cuartil superior de la TEWL a los 2 meses también fue fuertemente predictivo de DA a los 12 meses (área bajo la curva característica operante del receptor, 0.84;  $p < 0.05$ ). En ambas edades, este efecto fue independiente de la atopia parental, el estado de la filagrina, o el reporte de un exantema flexor pruriginoso a los 2 meses. Las asociaciones aumentaron cuando el estado de atopia parental o el estado de la mutación de la filagrina del niño se agregaron al modelo de regresión lineal. Además, la sensibilización a alimentos por IgE estuvo presente

en 6.27%, y la prevalencia de alergia a los alimentos en 4.45% [86]. El huevo fue el alérgeno más prevalente (2.94%), seguido del maní (75%) y la leche de vaca (0.74%). El cuartil superior de la TEWL el día 2 ( $>9$  g de agua/m<sup>2</sup>/h) fue un predictor significativo de alergia a los alimentos a los 2 años de edad (RP 4.1, IC 95% 1.5-4.8). La TEWL el día 2 estuvo en el cuartil superior en 75% de los niños con alergia a los alimentos a los 2 años de edad. Incluso en aquellos sin DA, los lactantes en el cuartil superior de la TEWL el día 2 tuvieron una probabilidad 3.5 veces mayor de presentar alergia a los alimentos a los 2 años que los lactantes en el cuartil inferior (IC 95% 1.3 a 11.1,  $p = 0.04$ ). Este estudio importante demostró que una alteración en la función de barrera de la piel al nacer y a los 2 meses precede a las manifestaciones clínicas de la DA. Además de proporcionar importantes conocimientos mecanicistas de la patogenia de

la enfermedad, estos hallazgos tienen implicaciones prácticas para el tiempo óptimo de las intervenciones para la prevención de la DA. La disfunción neonatal de la barrera de la piel predice la alergia a los alimentos a los 2 años de edad, lo que apoya el concepto de la sensibilización transcutánea de alérgenos, incluso en lactantes que no tienen DA. La TEWL podría utilizarse para estratificar a los lactantes en los primeros días de vida antes del desarrollo de DA o alergia a los alimentos para estudios de intervención dirigidos a modificar potencialmente la marcha atópica. En la actualidad están en curso estudios clínicos grandes para aumentar la barrera de la piel desde el nacimiento, mediante el uso de emolientes y la disminución de la frecuencia del baño, para reducir la incidencia de DA y la alergia a los alimentos en neonatos con alto riesgo.

## Inducción de tolerancia para el tratamiento de la alergia a los alimentos

### *Fórmula hipoalérgica con probióticos en la ALV*

Un estudio no aleatorizado investigó 260 niños italianos (media de edad, 5.92 meses) diagnosticados con ALV, tanto mediada por IgE (42.7%) como no mediada por IgE. Los niños fueron alimentados con FCEH ( $n = 55$ ); FCEH + *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG) ( $n = 71$ ); fórmula de arroz hidrolizado ( $n = 46$ ); fórmula de soya ( $n = 55$ ); y fórmula basada en aminoácidos ( $n = 33$ ). La selección de la fórmula fue a discreción del médico tratante. La tasa de niños que adquirieron tolerancia oral después de 12 meses (determinada con una prueba de provocación oral con alimento) fue significativamente mayor ( $p < 0.05$ ) en el grupo que recibió FCEH (43.6%) o FCEH + LGG (78.8%) en comparación con los otros grupos (fórmula de arroz hidrolizado [32.6%], fórmula de soya [23.6%] y fórmula basada en aminoácidos [18.2%]). La tasa de adquisición de tolerancia estuvo influenciada por dos factores (1) mecanismo mediado por IgE (B  $-2.05$ , RP 0.12, IC 95% 0.06 a 0.26;  $p < 0.001$ ); y (2) selección de la fórmula, de modo que los que recibieron FCEH (B 1.48, RP 4.41, IC 95% 1.44 a 13.48;  $p = 0.009$ ) o FCEH + LGG (B 3.35, RP 28.62, IC 95% 8.72 a 93.93;  $p < 0.001$ ). Este estudio sugirió que la FCEH (en especial con LGG agregados) puede acelerar la adquisición de tolerancia en niños con ALV en comparación con otras fórmulas [88]. La alimentación con FCEH + LGG llevó a un aumento significativo en los niveles fecales de butirato, lo que sugiere que la FCEH + LGG favorece la tolerancia en lactantes con ALV, en parte al influir en el nivel de cepas de la estructura de la comunidad bacteriana del intestino del lactante [18]. En un estudio de seguimiento, se incluyeron 40 niños (edad de 3 a 18 meses): 10 niños con ALV activa mediada por IgE (grupo 1), 10 niños que superaron la ALV después del tratamiento dietético con un FCEH que contiene los probióticos LGG (grupo 2), 10 niños que superaron la ALV después del tratamiento con otras fórmulas (grupo 3), y 10 controles sanos (grupo 4). La desmetilación y la expresión de TSDR FoxP3 se

midieron en células mononucleares purificadas de sangre periférica de los 4 grupos de niños. La desmetilación de TSDR FoxP3 fue significativamente menor en los niños con ALV activa mediada por IgE que en los niños que superaron la ALV o en los niños sanos. La selección de la fórmula influyó sobre el perfil de desmetilación de TSDR FoxP3, sugiriendo que la adquisición de tolerancia en los niños con ALV mediada por IgE involucra la regulación epigenética del gen FoxP3.

Un estudio más riguroso aleatorizado y controlado de grupos paralelos investigó si la administración de FCEH que contiene los probióticos LGG puede disminuir la ocurrencia de otras manifestaciones alérgicas. Niños con ALV mediada por IgE se distribuyeron en forma aleatoria a los grupos de FCEH o FCEH + LGG y fueron seguidos durante 36 meses [89]. El desenlace clínico principal fue la ocurrencia de por lo menos una manifestación alérgica (eccema, urticaria, asma y rinoconjuntivitis) diagnosticada de acuerdo con criterios estandarizados. La adquisición de tolerancia se valoró cada 12 meses. Un total de 220 niños (147 hombres, 67%) con una mediana (RIC) de edad de 5.0 (3.0 a 8.0) meses se distribuyeron en forma aleatoria: 110 niños fueron colocados en el grupo de FCEH y 110 niños fueron colocados en el grupo de FCEH + LGG. En el análisis completo, la diferencia de riesgo absoluto para la aparición de por lo menos una manifestación alérgica en 36 meses fue de  $-0.23$  (IC 95%  $-0.36$  a  $-0.10$ ;  $p < 0.001$ ) y la diferencia de riesgo absoluto para la adquisición de la tolerancia a la leche de vaca fue de  $0.20$  (IC 95%  $0.05$  a  $0.35$ ;  $p < 0.01$ ) a los 12 meses,  $0.24$  (IC 95%  $0.08$  a  $0.41$ ;  $p < 0.01$ ) a los 24 meses, y  $0.27$  (IC 95%  $0.11$  a  $0.43$ ;  $p < 0.001$ ) a los 36 meses. Este estudio sugirió que la administración de FCEH + LGG podría disminuir la incidencia de otras manifestaciones alérgicas y acelerar el desarrollo de la tolerancia oral en los niños con ALV mediada por IgE. Los resultados son muy interesantes y deberían replicarse en diferentes poblaciones de pacientes.

### *Inmunoterapia para la alergia a los alimentos*

En este momento no hay tratamientos aprobados para la alergia a los alimentos; actualmente se está valorando una serie de estrategias inmunoterapéuticas para la alergia a los alimentos mediada por IgE [89]. Todas ellas se basan en la exposición regular al alérgeno alimentario vía oral (inmunoterapia oral, ITO), sublingual (inmunoterapia sublingual) o epicutánea (inmunoterapia epicutánea); las vacunas subcutáneas basadas en alérgenos mayores hipoalérgicos del maní están actualmente en estudios clínicos de fase I en adultos [5, 6]. Mientras que la ITO induce un estado temporal de aumento del umbral de reactividad clínica al alérgeno alimentario, que depende de la dosis diaria de ITO (referida como desensibilización), no se ha demostrado que la inmunoterapia alimentaria disminuya/restablezca la tolerancia oral permanente (Cuadro 5). Son recomendables las mejorías en la seguridad, que permitan la inclusión de pacientes con fenotipos graves de alergia a los alimentos y



asma, refinamientos en la dosis y la duración del tratamiento para aumentar la eficacia y la comprensión de los mecanismos subyacentes a la desensibilización y la tolerancia. La evidencia emergente sugiere que el inicio temprano de la ITO del maní en lactantes y niños pequeños puede ofrecer eficacia y seguridad superior debido a las dosis más bajas de ITO utilizadas y una respuesta más favorable a la inmunomodulación en un sistema inmunitario en desarrollo [91]. Se requieren estudios clínicos grandes de diseño riguroso y muestras de tamaño adecuado para valorar completamente los efectos de la inmunoterapia con alimentos. Pueden ser necesarios métodos alternativos que utilizan una combinación de varios tratamientos sinérgicos (p. ej., ITO y anticuerpos monoclonales anti-IgE o ITO y probióticos) o moléculas hipoalergénicas modificadas combinadas con adyuvantes para los pacientes con los fenotipos más graves de alergia a los alimentos [92, 93].

## Resumen

La alergia a los alimentos es resultado de la falla de la tolerancia oral que por lo general ocurre en la infancia o en la niñez temprana. La exposición a alérgenos alimentarios tales como maníes y huevos de gallina a través de la barrera epitelial inflamada y alterada en ausencia de alimentación oral es una vía importante de sensibilización alérgica por IgE en lactantes con DA grave. En años recientes, la evidencia colectiva ha apuntado hacia el efecto protector de una alimentación temprana con maníes y huevos en niños con eccema, apro-

vechando las vías de la tolerancia oral para contrarrestar la exposición epicutánea. Un apéndice a las guías de la NIAID para la alergia a los alimentos recomienda la introducción del maní en la dieta de los lactantes con eccema grave o alergia al huevo, a partir de los 4 a 6 meses de edad, como una estrategia efectiva para prevenir la alergia al maní. Las estrategias dirigidas a restablecer la barrera de la piel se exploran actualmente como un método alternativo de la prevención del eccema y la sensibilización alérgica. La manipulación de la dieta a través de la suplementación con probióticos y prebióticos para restablecer la microbiota intestinal saludable representa otra vía potencial para la inducción de la tolerancia en el intestino. Las vías oral, epicutánea y sublingual de inmunoterapia con alimentos son prometedoras e inducen desensibilización en la mayoría de los sujetos tratados, pero no se ha probado que restablezcan de manera permanente la tolerancia oral. Se requieren estudios multicéntricos aleatorizados rigurosos para dilucidar el momento, la dosis y la duración óptimos, así como los efectos preventivos y terapéuticos de estos diversos enfoques.

## Declaración

A.N.-W. es miembro del Gerber Advisory Council y recibió fondos para investigación de Nutricia y Nestlé. P.C. no reporta conflictos de interés. La redacción de este artículo fue apoyada por el Nestlé Nutrition Institute.

## Referencias

- 1 Sampson HA, Aceves S, Bock SA, James J, Jones S, Lang D, et al: Food allergy: a practice parameter update – 2014. *J Allergy Clin Immunol* 2014;134:1016–1025 e43.
- 2 Prescott SL, Pawankar R, Allen KJ, Campbell DE, Sinn J, Fiocchi A, et al: A global survey of changing patterns of food allergy burden in children. *World Allergy Organ J* 2013;6:21.
- 3 Osborne NJ, Koplin JJ, Martin PE, Gurrin LC, Lowe AJ, Matheson MC, et al: Prevalence of challenge-proven IgE-mediated food allergy using population-based sampling and predetermined challenge criteria in infants. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:668–676.
- 4 Wood RA: Food allergen immunotherapy: current status and prospects for the future. *J Allergy Clin Immunol* 2016;137:973–982.
- 5 Albin S, Nowak-Węgrzyn A: Potential treatments for food allergy. *Immunol Allergy Clin North Am* 2015;35:77–100.
- 6 Feuille E, Nowak-Węgrzyn A: Oral immunotherapy for food allergies. *Ann Nutr Metab* 2016;68(suppl 1):19–31.
- 7 Kalach N, Rocchiccioli F, de Boissieu D, Benhamou PH, Dupont C: Intestinal permeability in children: variation with age and reliability in the diagnosis of cow's milk allergy. *Acta Paediatr* 2001;90:499–504.
- 8 Berin MC, Sampson HA: Mucosal immunology of food allergy. *Curr Biol* 2013;23:R389–R400.
- 9 Charbonnier LM, Janssen E, Chou J, Ohsumi TK, Keles S, Hsu JT, et al: Regulatory T-cell deficiency and immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked-like disorder caused by loss-of-function mutations in LRBA. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135:217–227.
- 10 Brough HA, Simpson A, Makinson K, Hankinson J, Brown S, Douiri A, et al: Peanut allergy: effect of environmental peanut exposure in children with filaggrin loss-of-function mutations. *J Allergy Clin Immunol* 2014;134:867–875.e1.
- 11 Li J, Maggadottir SM, Hakonarson H: Are genetic tests informative in predicting food allergy? *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2016;16:257–264.
- 12 Ashley S, Dang T, Koplin J, Martino D, Prescott S: Food for thought: progress in understanding the causes and mechanisms of food allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2015;15:237–242.
- 13 Scholl I, Untermayr E, Bakos N, Roth-Walter F, Gleiss A, Boltz-Nitulescu G, et al: Antiulcer drugs promote oral sensitization and hypersensitivity to hazelnut allergens in BALB/c mice and humans. *Am J Clin Nutr* 2005;81:154–160.
- 14 Macia L, Tan J, Vieira AT, Leach K, Stanley D, Luong S, et al: Metabolite-sensing receptors GPR43 and GPR109A facilitate dietary fibre-induced gut homeostasis through regulation of the inflammasome. *Nat Commun* 2015;6:6734.
- 15 de Kivit S, Tobin MC, DeMeo MT, Fox S, Garsen J, Forsyth CB, et al: In vitro evaluation of intestinal epithelial TLR activation in prevent-

- ing food allergic responses. *Clin Immunol* 2014;154:91–99.
- 16 Stefka AT, Feehley T, Tripathi P, Qiu J, Mc-Coy K, Mazmanian SK, et al: Commensal bacteria protect against food allergen sensitization. *Proc Natl Acad Sci USA* 2014;111:13145–13150.
  - 17 Hua X, Goedert JJ, Pu A, Yu G, Shi J: Allergy associations with the adult fecal microbiota: analysis of the American Gut Project. *EBio-Medicine* 2016;3:172–179.
  - 18 Berni Canani R, Sangwan N, Stefka AT, Nocerino R, Paparo L, Aitoro R, et al: *Lactobacillus rhamnosus* GG-supplemented formula expands butyrate-producing bacterial strains in food allergic infants. *ISME J* 2016;10:742–750.
  - 19 Wells HG, Osborne TB: The biological reactions of the vegetable protein. I. Anaphylaxis. *J Infect Dis* 1911;8:66–124.
  - 20 Hsieh KY, Tsai CC, Wu CH, Lin RH: Epicutaneous exposure to protein antigen and food allergy. *Clin Exp Allergy* 2003;33:1067–1075.
  - 21 Strid J, Hourihane J, Kimber I, Callard R, Strobel S: Epicutaneous exposure to peanut protein prevents oral tolerance and enhances allergic sensitization. *Clin Exp Allergy* 2005;35:757–766.
  - 22 Tanoue T, Atarashi K, Honda K: Development and maintenance of intestinal regulatory T cells. *Nat Rev Immunol* 2016;16:295–309.
  - 23 Carrier Y, Yuan J, Kuchroo VK, Weiner HL: Th3 cells in peripheral tolerance. I. Induction of Foxp3-positive regulatory T cells by Th3 cells derived from TGF-beta T celltransgenic mice. *J Immunol* 2007;178:179–185.
  - 24 Hadis U, Wahl B, Schulz O, Hardtke-Wolenski M, Schippers A, Wagner N, et al: Intestinal tolerance requires gut homing and expansion of FoxP3+ regulatory T cells in the lamina propria. *Immunity* 2011;34:237–246.
  - 25 Cassani B, Villablanca EJ, Quintana FJ, Love PE, Lacy-Hulbert A, Blaner WS, et al: Gut-tropic T cells that express integrin alpha4beta7 and CCR9 are required for induction of oral immune tolerance in mice. *Gastroenterology* 2011;141:2109–2118.
  - 26 Torgerson TR, Linane A, Moes N, Anover S, Mateo V, Rieux-Laucat F, et al: Severe food allergy as a variant of IPEX syndrome caused by a deletion in a noncoding region of the FOXP3 gene. *Gastroenterology* 2007;132:1705–1717.
  - 27 Karlsson MR, Rugtveit J, Brandtzaeg P: Allergen-responsive CD4+CD25+ regulatory T cells in children who have outgrown cow's milk allergy. *J Exp Med* 2004;199:1679–1688.
  - 28 Shreffler WG, Wanich N, Moloney M, Nowak-Węgrzyn A, Sampson HA: Association of allergen-specific regulatory T cells with the onset of clinical tolerance to milk protein. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:43–52.
  - 29 Jaensson E, Uronen-Hansson H, Pabst O, Eksteen B, Tian J, Coombes JL, et al: Small intestinal CD103+ dendritic cells display unique functional properties that are conserved between mice and humans. *J Exp Med* 2008;205:2139–2149.
  - 30 Klebanoff CA, Spencer SP, Torabi-Parizi P, Grainger JR, Roychoudhuri R, Ji Y, et al: Retinoic acid controls the homeostasis of precDC-derived splenic and intestinal dendritic cells. *J Exp Med* 2013;210:1961–1976.
  - 31 Coombes JL, Siddiqui KR, Arancibia-Carcamo CV, Hall J, Sun CM, Belkaid Y, et al: A functionally specialized population of mucosal CD103+ DCs induces Foxp3+ regulatory T cells via a TGF-beta and retinoic acid-dependent mechanism. *J Exp Med* 2007;204:1757–1764.
  - 32 Matteoli G, Mazzini E, Iliiev ID, Mileti E, Fallarino F, Puccetti P, et al: Gut CD103+ dendritic cells express indoleamine 2,3-dioxygenase which influences T regulatory/T effector cell balance and oral tolerance induction. *Gut* 2010;59:595–604.
  - 33 Szeftalusi Z, Loibichler C, Pichler J, Reisenberger K, Ebner C, Urbanek R: Direct evidence for transplacental allergen transfer. *Pediatr Res* 2000;48:404–407.
  - 34 Szeftalusi Z, Loibichler C, Hanel-Dekan S, Dehlink E, Gerstmayr M, Pichler J, et al: Most of diaplacentally transferred allergen is retained in the placenta. *Clin Exp Allergy* 2006;36:1130–1137.
  - 35 Macchiaverni P, Ynoue LH, Arslanian C, Verhasselt V, Condino-Neto A: Early exposure to respiratory allergens by placental transfer and breastfeeding. *PLoS One* 2015;10:e0139064.
  - 36 Abelius MS, Enke U, Varosi F, Hoyer H, Schlessner E, Jenmalm MC, et al: Placental immune response to apple allergen in allergic mothers. *J Reprod Immunol* 2014;106:100–109.
  - 37 Abelius MS, Janefjord C, Ernerudh J, Berg G, Matthiesen L, Duchon K, et al: The placental immune milieu is characterized by a Th2- and anti-inflammatory transcription profile, regardless of maternal allergy, and associates with neonatal immunity. *Am J Reprod Immunol* 2015;73:445–459.
  - 38 Abelius MS, Lempinen E, Lindblad K, Ernerudh J, Berg G, Matthiesen L, et al: Th2-like chemokine levels are increased in allergic children and influenced by maternal immunity during pregnancy. *Pediatr Allergy Immunol* 2014;25:387–393.
  - 39 Netting MJ, Middleton PF, Makrides M: Does maternal diet during pregnancy and lactation affect outcomes in offspring? A systematic review of food-based approaches. *Nutrition* 2014;30:1225–1241.
  - 40 Adams J, Voutilainen H, Ullner PM, Jarvinen KM: The safety of maternal elimination diets in breastfeeding mothers with food-allergic infants. *Breastfeed Med* 2014;9:555–556.
  - 41 Jarvinen KM, Westfall JE, Seppo MS, James AK, Tsuang AJ, Feustel PJ, et al: Role of maternal elimination diets and human milk IgA in the development of cow's milk allergy in the infants. *Clin Exp Allergy* 2014;44:69–78.
  - 42 Greer FR, Sicherer SH, Burks AW: Effects of early nutritional interventions on the development of atopic disease in infants and children: the role of maternal dietary restriction, breastfeeding, timing of introduction of complementary foods, and hydrolyzed formulas. *Pediatrics* 2008;121:183–191.
  - 43 Ierodiakonou D, Garcia-Larsen V, Logan A, Groome A, Cunha S, Chivinge J, et al: Timing of allergenic food introduction to the infant diet and risk of allergic or autoimmune disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2016;316:1181–1192.
  - 44 Frazier AL, Camargo CA Jr, Malspeis S, Willett WC, Young MC: Prospective study of peripregnancy consumption of peanuts or tree nuts by mothers and the risk of peanut or tree nut allergy in their offspring. *JAMA Pediatr* 2014;168:156–162.
  - 45 Bunyavanich S, Rifas-Shiman SL, Platts-Mills TA, Workman L, Sordillo JE, Camargo CA Jr, et al: Peanut, milk, and wheat intake during pregnancy is associated with reduced allergy and asthma in children. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:1373–1382.
  - 46 Lack G, Fox D, Northstone K, Golding J: Factors associated with the development of peanut allergy in childhood. *N Engl J Med* 2003; 348: 977–985.
  - 47 Oyoshi MK, Murphy GF, Geha RS: Filaggrin-deficient mice exhibit TH17-dominated skin inflammation and permissiveness to epicutaneous sensitization with protein antigen. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:485–493.e1.
  - 48 Du Toit G, Roberts G, Sayre PH, Bahnson HT, Radulovic S, Santos AF, et al: Randomized trial of peanut consumption in infants at risk for peanut allergy. *N Engl J Med* 2015;372:803–813.
  - 49 Du Toit G, Sayre PH, Roberts G, Sever ML, Lawson K, Bahnson HT, Brough HA, Santos AF, Harris KM, Radulovic S, Basting M, Turcanu V, Plaut M, Lack G: Immune Tolerance Network LEAP-On Study Team: Effect of avoidance on peanut allergy after early peanut consumption. *N Engl J Med* 2016;374:1435–1443.
  - 50 Perkin MR, Logan K, Tseng A, Raji B, Ayis S, Peacock J, et al: Randomized trial of introduction of allergenic foods in breast-fed infants. *N Engl J Med* 2016;374:1733–1743.
  - 51 Noti M, Kim BS, Siracusa MC, Rak GD, Kubo M, Moghaddam AE, et al: Exposure to food allergens through inflamed skin promotes intestinal food allergy through the thymic stromal lymphopoietin-basophil axis. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:1390–1399.e1–e6.
  - 52 Brown SJ, Asai Y, Cordell HJ, Campbell LE, Zhao Y, Liao H, et al: Loss-of-function variants in the filaggrin gene are a significant risk factor for peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:661–667.
  - 53 Sander I, Rihs HP, Doekes G, Quirce S, Krop E, Rozynek P, et al: Component-resolved diagnosis of baker's allergy based on specific IgE to recombinant wheat flour proteins. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135:1529–1537.
  - 54 Mandallaz MM, de Weck AL, Dahinden CA: Bird-egg syndrome. Cross-reactivity between bird antigens and egg-yolk livetins in IgE-mediated hypersensitivity. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1988;87:143–150.
  - 55 Munblit D, Verhasselt V: Allergy prevention by breastfeeding: possible mechanisms and evidence from human cohorts. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2016;16:427–433.



- 56 Seppo AE, Autran CA, Bode L, Jarvinen KM: Human milk oligosaccharides and development of cow's milk allergy in infants. *J Allergy Clin Immunol* 2017;139:708–711.e5.
- 57 Bernard H, Ah-Leung S, Drumare MF, Feraudet-Tarisse C, Verhasselt V, Wal JM, et al: Peanut allergens are rapidly transferred in human breast milk and can prevent sensitization in mice. *Allergy* 2014;69:888–897.
- 58 de Silva D, Geromi M, Halken S, Host A, Panesar SS, Muraro A, et al: Primary prevention of food allergy in children and adults: systematic review. *Allergy* 2014;69:581–589.
- 59 Muraro A, Halken S, Arshad SH, Beyer K, Dubois AE, Du Toit G, et al: EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines. Primary prevention of food allergy. *Allergy* 2014;69:590–601.
- 60 di Mauro G, Bernardini R, Barberi S, Capuano A, Correrà A, De' Angelis GL, et al: Prevention of food and airway allergy: consensus of the Italian Society of Preventive and Social Paediatrics, the Italian Society of Paediatric Allergy and Immunology, and Italian Society of Pediatrics. *World Allergy Organ J* 2016;9:28.
- 61 Von Berg A, Koletzko S, Grubl A, Filipiak-Pittroff B, Wichmann HE, Bauer CP, et al: The effect of hydrolyzed cow's milk formula for allergy prevention in the first year of life: the German Infant Nutritional Intervention Study, a randomized double-blind trial. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:533–540.
- 62 von Berg A, Koletzko S, Filipiak-Pittroff B, Laubereau B, Grubl A, Wichmann HE, et al: Certain hydrolyzed formulas reduce the incidence of atopic dermatitis but not that of asthma: three-year results of the German Infant Nutritional Intervention Study. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:718–725.
- 63 von Berg A, Filipiak-Pittroff B, Kramer U, Link E, Bollrath C, Brockow I, et al: Preventive effect of hydrolyzed infant formulas persists until age 6 years: long-term results from the German Infant Nutritional Intervention Study (GINI). *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:1442–1447.
- 64 von Berg A, Filipiak-Pittroff B, Kramer U, Hoffmann B, Link E, Beckmann C, et al: Allergies in high-risk schoolchildren after early intervention with cow's milk protein hydrolysates: 10-year results from the German Infant Nutritional Intervention (GINI) study. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:1565–1573.
- 65 von Berg A, Filipiak-Pittroff B, Schulz H, Hoffmann U, Link E, Sussmann M, et al: Allergic manifestation 15 years after early intervention with hydrolyzed formulas – the GINI Study. *Allergy* 2016;71:210–219.
- 66 Boyle RJ, Ierodiakonou D, Khan T, Chivinge J, Robinson Z, Geoghegan N, et al: Hydrolysed formula and risk of allergic or autoimmune disease: systematic review and metaanalysis. *BMJ* 2016;352:i974.
- 67 Katz Y, Rajuan N, Goldberg MR, Eisenberg E, Heyman E, Cohen A, et al: Early exposure to cow's milk protein is protective against IgE-mediated cow's milk protein allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:77–82.
- 68 Du Toit G, Katz Y, Sasieni P, Mesher D, Maleki SJ, Fisher HR, et al: Early consumption of peanuts in infancy is associated with a low prevalence of peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:984–991.
- 69 Togias A, Cooper SF, Acebal ML, Assa'ad A, Baker JR Jr, Beck LA, et al: Addendum guidelines for the prevention of peanut allergy in the United States: summary of the National Institute of Allergy and Infectious Diseases-sponsored expert panel. *Pediatr Dermatol* 2017;34:5–12.
- 70 Koplin JJ, Osborne NJ, Wake M, Martin PE, Gurrin LC, Robinson MN, et al: Can early introduction of egg prevent egg allergy in infants? A population-based study. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:807–813.
- 71 Palmer DJ, Metcalfe J, Makrides M, Gold MS, Quinn P, West CE, et al: Early regular egg exposure in infants with eczema: a randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132:387–392.e1.
- 72 Palmer DJ, Sullivan TR, Gold MS, Prescott SL, Makrides M: Randomized controlled trial of early regular egg intake to prevent egg allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2017;139:1600–1607.e2.
- 73 Bellach J, Schwarz V, Ahrens B, Trendelenburg V, Aksunger O, Kalb B, et al: Randomized placebo-controlled trial of hen's egg consumption for primary prevention in infants. *J Allergy Clin Immunol* 2017;139:1591–1599.e2.
- 74 Wei-Liang Tan J, Valerio C, Barnes EH, Turner PJ, Van Asperen PA, Kakakios AM, et al: A randomized trial of egg introduction from 4 months of age in infants at risk for egg allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2017;139:1621–1628.e8.
- 75 Natsume O, Kabashima S, Nakazato J, Yamamoto-Hanada K, Narita M, Kondo M, et al: Two-step egg introduction for prevention of egg allergy in high-risk infants with eczema (PETIT): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2017;389:276–286.
- 76 Palmer DJ, Prescott SL: Early introduction of food reduces food allergy – pro. *Pediatr Allergy Immunol* 2016, Epub ahead of print.
- 77 Szajewska H: Microbiota modulation: can probiotics prevent/treat disease in pediatrics? *Nestle Nutr Inst Workshop Ser* 2013;77:99–110.
- 78 Bunyavanich S, Shen N, Grishin A, Wood R, Burks W, Dawson P, et al: Early-life gut microbiome composition and milk allergy resolution. *J Allergy Clin Immunol* 2016;138:1122–1130.
- 79 Cuello-García CA, Brożek JL, Fiocchi A, et al: Probiotics for the prevention of allergy: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136:952–961.
- 80 Osborn DA, Sinn JK: Probiotics in infants for prevention of allergy. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;CD006474.
- 81 Boyle RJ, Tang ML, Chiang WC, Chua MC, Ismail I, Nauta A, et al: Prebiotic-supplemented partially hydrolysed cow's milk formula for the prevention of eczema in high-risk infants: a randomized controlled trial. *Allergy* 2016;71:701–710.
- 82 Dominguez-Bello MG, De Jesus-Laboy KM, Shen N, Cox LM, Amir A, Gonzalez A, et al: Partial restoration of the microbiota of cesarean-born infants via vaginal microbial transfer. *Nat Med* 2016;22:250–253.
- 83 Clemente JC, Dominguez-Bello MG: Safety of vaginal microbial transfer in infants delivered by caesarean, and expected health outcomes. *BMJ* 2016;352:i1707.
- 84 Simpson EL, Chalmers JR, Hanifin JM, Thomas KS, Cork MJ, McLean WH, et al: Emollient enhancement of the skin barrier from birth offers effective atopic dermatitis prevention. *J Allergy Clin Immunol* 2014;134:818–823.
- 85 Horimukai K, Morita K, Narita M, Kondo M, Kitazawa H, Nozaki M, et al: Application of moisturizer to neonates prevents development of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2014;134:824–830.e6.
- 86 Kelleher M, Dunn-Galvin A, Hourihane JO, Murray D, Campbell LE, McLean WH, et al: Skin barrier dysfunction measured by transepidermal water loss at 2 days and 2 months pre-dates and predicts atopic dermatitis at 1 year. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135:930–935.e1.
- 87 Kelleher MM, Dunn-Galvin A, Gray C, Murray DM, Kiely M, Kenny L, et al: Skin barrier impairment at birth predicts food allergy at 2 years of age. *J Allergy Clin Immunol* 2016;137:1111–1116.e1–e8.
- 88 Berni Canani R, Nocerino R, Terrin G, Frediani T, Lucarelli S, Cosenza L, et al: Formula selection for management of children with cow's milk allergy influences the rate of acquisition of tolerance: a prospective multicenter study. *J Pediatr* 2013;163:771–777.e1.
- 89 Berni Canani R, Di Costanzo M, Bedogni G, Amoroso A, Cosenza L, Di Scala C, et al: Extensively hydrolysed casein formula containing *Lactobacillus rhamnosus* GG reduces the occurrence of other allergic manifestations in children with cow's milk allergy: 3-year randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2016, Epub ahead of print.
- 90 Gernez Y, Nowak-Węgrzyn A: Immunotherapy for food allergy: are we there yet? *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017;5:250–272.
- 91 Vickery BP, Berglund JP, Burk CM, Fine JP, Kim EH, Kim JI, et al: Early oral immunotherapy in peanut-allergic preschool children is safe and highly effective. *J Allergy Clin Immunol* 2017;139:173–181.e8.
- 92 Wood RA, Kim JS, Lindblad R, Nadeau K, Henning AK, Dawson P, et al: A randomized, double-blind, placebo-controlled study of omalizumab combined with oral immunotherapy for the treatment of cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2016;137:1103–1110.e1–e11.
- 93 MacGinnitie AJ, Rachid R, Gragg H, Little SV, Lakin P, Cianferoni A, et al: Omalizumab facilitates rapid oral desensitization for peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2017;139:873–881.e8.
- 94 Chen Y, Kuchroo VK, Inobe J, Hafler DA, Weiner HL: Regulatory T cell clones induced by oral

- tolerance: suppression of autoimmune encephalomyelitis. *Science* 1994;265:1237–1240.
- 95 Fukaura H, Kent SC, Pietruszewicz MJ, Khoury SJ, Weiner HL, Hafler DA: Induction of circulating myelin basic protein and proteolipid protein-specific transforming growth factor-beta1-secreting Th3 T cells by oral administration of myelin in multiple sclerosis patients. *J Clin Invest* 1996;98:70–77.
- 96 Escudero C, Rodriguez Del Rio P, Sanchez-Garcia S, Perez-Rangel I, Perez-Farinos N, Garcia-Fernandez C, et al: Early sustained unresponsiveness after short-course egg oral immunotherapy: a randomized controlled study in egg-allergic children. *Clin Exp Allergy* 2015;45:1833–1843.
- 97 Pajno GB, Caminiti L, Ruggeri P, De Luca R, Vita D, La Rosa M, et al: Oral immunotherapy for cow's milk allergy with a weekly uposing regimen: a randomized single-blind controlled study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010; 105:376–381.
- 98 Nowak-Węgrzyn A, Szajewska H, Lack G: Food allergy and the gut. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2017;14:241–257.

## La tolerancia oral es un estado sin respuesta activa a los antígenos solubles ingeridos mediada por el tejido linfoide intestinal asociado con el intestino

Reimpreso con autorización de *Ann Nutr Metab* 2017;70(suppl 2):26-36

### Lactancia materna, asma infantil y enfermedad alérgica

por Wendy H. Oddy

#### Puntos clave

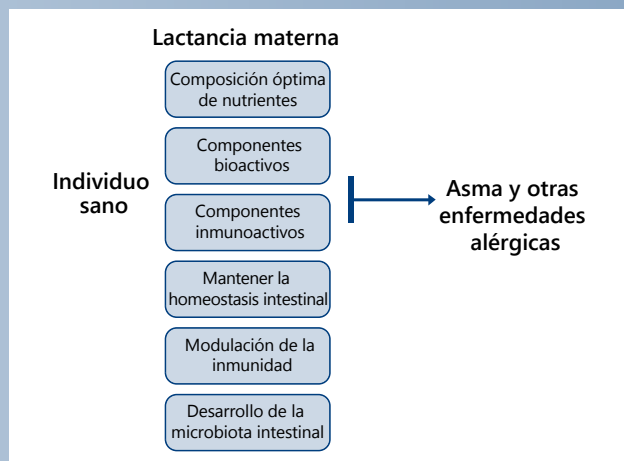
La lactancia materna puede proteger del asma infantil y de la enfermedad alérgica, pero esto es controvertido. La lactancia materna es fundamental para el desarrollo óptimo del lactante a través de la bioactividad en la leche y del impacto sobre el establecimiento de una microbiota saludable. La leche materna es mejor para los lactantes por sus efectos inmunomoduladores y protectores de infecciones tempranas. Debido a que las infecciones tempranas son un factor de riesgo mayor del asma y de la enfermedad alérgica, la protección a través de la leche materna puede ser una vía de protección contra la enfermedad alérgica.

#### Conocimiento actual

La lactancia materna exclusiva durante los primeros 6 meses de vida, y hasta los 2 años o más, se recomienda como el estándar de "oro" para la alimentación del lactante porque la lactancia tiene beneficios sobre la salud de la madre y del niño. La leche materna humana es en especial apropiada para el lactante humano por su composición nutricional, así como por sus factores bioactivos e inmunológicos que favorecen un desarrollo saludable. La lactancia materna se ha asociado con la protección contra las infecciones respiratorias tempranas, y la relación observada entre la lactancia materna y el asma en las edades tempranas puede estar mediada por la protección de la lactancia materna de las infecciones. En comparación con los lactantes alimentados con fórmula, los bebés que reciben lactancia materna tienen una microbiota más saludable que puede estar relacionada con disminución del riesgo de enfermedad alérgica.

#### Implicaciones prácticas

Se recomienda lactancia materna exclusiva o predominante por lo menos hasta los 6 meses de edad con lactancia materna continuada hasta los 2 años para proteger contra infecciones tempranas y fortalecer el



La lactancia materna ha mostrado que protege contra las infecciones respiratorias tempranas y otras infecciones

sistema inmunitario. Se debe introducir a los lactantes a los "sabores" de los alimentos alergénicos, tales como el huevo y el maní lentamente de los 4 a los 6 meses para desarrollar tolerancia oral. Las madres en lactancia deben consumir una dieta saludable para asegurar la calidad de su leche y mejorar la calidad y diversidad de su microbiota.

#### Lectura recomendada

Scholtens S, Wijga AH, Brunekreef B, Kerkhof M, Hoekstra MO, Gerritsen J, et al: Breastfeeding, parental allergy and asthma in children followed for eight years: the PIAMA birth cohort study. *Thorax* 2009;64:604-609.

# Lactancia materna, asma infantil y enfermedad alérgica

Wendy H. Oddy

Instituto Menzies de Investigación Médica, Universidad de Tasmania, Hobart, TAS, Australia

## Mensajes clave

- La lactancia materna puede proteger del desarrollo del asma y de la enfermedad alérgica en niños, aunque este tema ha sido controvertido durante más de ocho décadas.
- La lactancia materna se recomienda por lo menos en los primeros 6 meses de vida y hasta los 2 años para el desarrollo inmunológico del lactante.
- La lactancia materna puede influir en las respuestas inmunitarias a través de las propiedades bioactivas e inmunomoduladoras de la leche materna, o a través del impacto del tipo de leche sobre la microbiota intestinal.
- La composición de las citocinas de la leche materna merece una mayor investigación porque las citocinas pueden proporcionar protección contra las sibilancias y el asma subsecuente en la infancia.

## Palabras clave

Lactancia materna • Enfermedad alérgica • Asma infantil

## Resumen

La prevalencia del asma infantil a nivel mundial ha aumentado de manera considerable, y la protección proporcionada por la lactancia materna en su desarrollo ha sido objeto de controversia durante más de 80 años. Las revisiones sistemáticas previas por lo general han encontrado un efecto protector de la lactancia materna sobre los resultados alérgicos,

aunque muchos estudios tienen limitaciones metodológicas. Aunque la lactancia materna protege contra la infección de las vías respiratorias inferiores durante la infancia, no se ha demostrado que haya protección para el asma en todos los estudios. La lactancia materna tiene beneficios para la salud de la madre y el niño. La lactancia materna exclusiva durante los primeros 6 meses de vida de un lactante, con lactancia materna continua hasta por 2 años o más, se reconoce como el estándar de "oro" para la alimentación del lactante porque la leche humana es en especial apropiada para el lactante humano, y su contenido nutricional y bioactividad favorecen un desarrollo saludable. Existe una preocupación creciente de que la práctica de retrasar los alimentos complementarios hasta los 6 meses puede exacerbar el riesgo de enfermedad alérgica. La leche materna contiene componentes inmunológicos que protegen contra las infecciones y la enfermedad alérgica en la niñez. La composición de la leche humana es compleja, contiene factores que interactúan con el sistema inmunitario del lactante y el medio intestinal, incluyendo alérgenos, citocinas, inmunoglobulinas, ácidos grasos poliinsaturados y quimiocinas. El factor de crecimiento transformante  $\beta$  es una citocina en la leche humana involucrada en el mantenimiento de la homeostasis intestinal, la regulación de la inflamación y el desarrollo de la tolerancia oral. La sociedad moderna, con el aumento de los estándares de higiene, ha cambiado la flora intestinal de los lactantes occidentales, lo que podría afectar el riesgo de desarrollar enfermedades mediadas inmunológicamente, incluyendo la enfermedad alérgica y el asma. La diversidad microbiana es intrínseca a la maduración y función del sistema inmunitario saludable. En comparación con los bebés que reciben lactancia mater-

na, los lactantes alimentados con fórmula tuvieron menor diversidad bacteriana y una microbiota intestinal alterada en las primeras semanas de vida asociadas con un aumento del riesgo de eccema y asma. La colonización intestinal favorable a través de la lactancia materna continuada puede promover la tolerancia así como la protección cuando se inicia la alimentación complementaria.

© 2017 Nestec Ltd., Vevey/S. Karger AG, Basel

## Introducción

### *Lactancia materna y enfermedad en la niñez*

La lactancia materna tiene numerosos beneficios para la salud de la madre y del niño [1]. La lactancia materna exclusiva durante los primeros 6 meses de vida del lactante, con lactancia materna continuada hasta por 2 años o más, se reconoce como normal y el estándar de “oro” de la alimentación del lactante [2, 3]. Esto se debe a que la leche materna humana es en especial apropiada para el lactante humano, y su composición nutricional y los factores bioactivos no nutritivos favorecen un desarrollo saludable y finalmente la supervivencia. La leche materna contiene factores inmunes como los anticuerpos IgA que protegen contra muchos problemas de salud en la niñez, tales como la enterocolitis necrosante, el sobrepeso y la obesidad, la diabetes, las infecciones y la enfermedad alérgica [2, 4], y reducen el riesgo de enfermedades más adelante en la vida [5].

En los últimos 30 años, la evidencia de las recomendaciones de la lactancia materna en general ha evolucionado de manera notable. Los estudios epidemiológicos combinados con el conocimiento en crecimiento de la epigenética, la investigación de las células madre, y las hipótesis de los “orígenes del desarrollo de la salud y la enfermedad” ofrecen un apoyo fuerte y sólido al concepto de que la leche materna es la mejor para los lactantes humanos. Nunca antes en la historia de la ciencia se ha sabido tanto sobre el significado complejo de la lactancia materna para las madres y sus hijos.

Sin embargo, la protección proporcionada por la lactancia materna contra el desarrollo del asma infantil y la enfermedad alérgica ha sido objeto de controversia en la literatura. Aunque la lactancia materna protege contra la infección de las vías respiratorias inferiores durante la niñez, no se ha demostrado que haya protección para el asma en todos los estudios. Los aspectos relacionados con el diseño del estudio, los métodos analíticos y los factores de confusión han complicado enormemente la interpretación y la comparación de los estudios. Además, el asma tiene un fenotipo complejo en el cual interactúan numerosos determinantes genéticos y ambientales. En consecuencia, es probable que el efecto de cualquier determinante sea pequeño y que los efectos independientes sean difíciles de cuantificar. El asma es común a nivel de la población y la lactancia materna es susceptible

de intervención, por lo que un efecto pequeño puede tener implicaciones para la salud pública. Por esta razón, es importante establecer si la lactancia materna modifica el riesgo del asma infantil, incluso si el efecto es pequeño.

En contraste con este contexto de importancia de la leche materna, existe evidencia de que la leche materna puede proteger del desarrollo del asma y de la enfermedad alérgica en los niños, aunque esto ha sido controvertido desde que se observó hace más de ocho décadas [6, 7].

### *Definición de la alimentación del lactante*

La Organización Mundial de la Salud [8] define “lactancia materna exclusiva” como la alimentación con leche materna “únicamente” sin otros líquidos, sólidos, o vitaminas en gotas. Un lactante que recibe agua o jugo pero no fórmula se considera con “lactancia materna predominante”, mientras que un lactante que recibe leche de fórmula, aunque sea una sola vez, se considera con “lactancia materna parcial” y “nunca haber recibido lactancia materna” se refiere a una situación donde nunca se inició la lactancia materna. A partir de entonces, para cumplir con sus requerimientos nutricionales en constante evolución, los lactantes deben recibir alimentos complementarios nutricionalmente adecuados y seguros, mientras que la lactancia materna continúa hasta los 2 años de edad o más [9].

### *Definición de enfermedad alérgica*

Las definiciones de la enfermedad alérgica son variadas e inconsistentes a través de los estudios. Por ejemplo, diferentes estudios han utilizado la sensibilización de alérgenos, el auto-reporte, o el diagnóstico del médico para definir la presencia de alergia a los alimentos, las dos primeras definiciones correlacionan poco con la prueba de provocación con alimento para el diagnóstico de la alergia a los alimentos (el estándar de oro). En forma similar, se han aplicado diversas definiciones del resultado en los estudios que valoran el impacto de la lactancia materna sobre el eccema, el asma y la rinitis alérgica [4].

Para limitar el alcance de esta revisión, el enfoque está centrado en gran parte en el asma. El asma representa una interacción crónica, compleja, poligénica en individuos con diversas exposiciones ambientales [10]. El asma es la enfermedad más crónica de la infancia y la causa principal de morbilidad en los niños en todo el mundo, según lo determinado por las visitas al servicio de urgencias, las hospitalizaciones y los días de ausencia de la escuela [11, 12]. La prevalencia del asma infantil a nivel mundial ha aumentado en las últimas décadas, y se proponen diversas teorías para explicar esta sorprendente tendencia. Se ofrece una perspectiva general del pensamiento actual en relación con el debate sobre la lactancia materna, el asma y la enfermedad alérgica –desde las perspectivas epidemiológicas, nutricionales, inmunológicas y de la colonización microbiana intestinal.

## Determinantes del asma infantil y de la enfermedad alérgica

La enfermedad tiene un amplio espectro de posibles determinantes que se extienden de la genética al estilo de vida a los factores ambientales. Los alérgenos ambientales como fumar en el hogar, los ácaros del polvo de la casa, el pasto o los pólenes pueden estar implicados. El estilo de vida y los factores ambientales como la obesidad, vivir en un entorno urbano, los patrones dietéticos, que incluyen la comida rápida y la deficiente calidad de la alimentación, la alimentación con leche de fórmula, el desequilibrio de la flora intestinal, el tabaquismo, la contaminación y la infección (viral) se han asociado con exacerbaciones del asma en la infancia [12]. La susceptibilidad al asma puede incrementarse por factores de la vida temprana, incluyendo bajo peso al nacer, nacimiento prematuro, edad materna joven, y el sexo masculino. Por otro lado, la exposición temprana a las infecciones respiratorias puede proteger, aunque ciertas infecciones pueden aumentar el riesgo [13]. La lactancia materna está implicada porque se ha mostrado que protege de las infecciones respiratorias tempranas y otras infecciones [14].

### *Estudios epidemiológicos sobre la lactancia materna, el asma y la enfermedad alérgica*

Los estudios epidemiológicos en el debate con respecto a si la lactancia materna puede tener un papel en la protección contra la enfermedad alérgica y el asma en la primera infancia proporcionan resultados contradictorios. Mientras que la lactancia materna se recomienda para todos los lactantes, en forma independiente de la herencia alérgica [15], con efectos protectores de la lactancia materna para el asma reportados en niños pequeños [16, 18], otros estudios de niños con alto [19, 20] o bajo riesgo [21] no muestran efectos protectores.

### *Revisiones sistemáticas*

Las revisiones sistemáticas previas han encontrado un efecto protector de la lactancia materna sobre los resultados alérgicos, aunque la mayoría de los estudios tienen limitaciones metodológicas, como la heterogeneidad o la no conformidad con los estándares. Una revisión y metanálisis reciente tuvo como objetivo identificar y resumir las publicaciones sobre la lactancia materna y el riesgo de asma infantil en la población general así como estratificar los análisis y la metarregresión para explorar las fuentes de la heterogeneidad [24]. En comparación con otras revisiones, ésta incluye un número grande de estudios, restringe mínimamente la investigación y la selección de estudios de diferentes metodologías, las definiciones operacionales de la lactancia materna y el asma, y establece factores de confusión

[24]. Estos criterios pueden haber aumentado la variabilidad de las estimaciones del efecto. Las limitaciones se superaron al realizar metanálisis en subgrupos estandarizados y metarregresiones con un amplio conjunto de predictores. Se realizó la valoración de la calidad metodológica de los estudios utilizando criterios basados en los estándares de Kramer [25] y se incluyó en los análisis una puntuación basada en estos criterios, que examinaron la heterogeneidad entre los estudios. Los autores

de esta revisión encontraron evidencia de que los niños con lactancia materna más prolongada tienen un riesgo menor de desarrollar asma (Figura 1). La reducción del riesgo fue pronunciada en los niños de 0 a 2 años de edad, disminuyendo

con la edad, pero aún evidente en la edad escolar con mayores efectos en la vida temprana, lo que apoya la teoría de protección contra la infección temprana. Los estudios fueron altamente heterogéneos, y los resultados fueron similares cuando se incluyeron sólo los estudios de cohorte longitudinales o los estudios con una alta calidad metodológica.

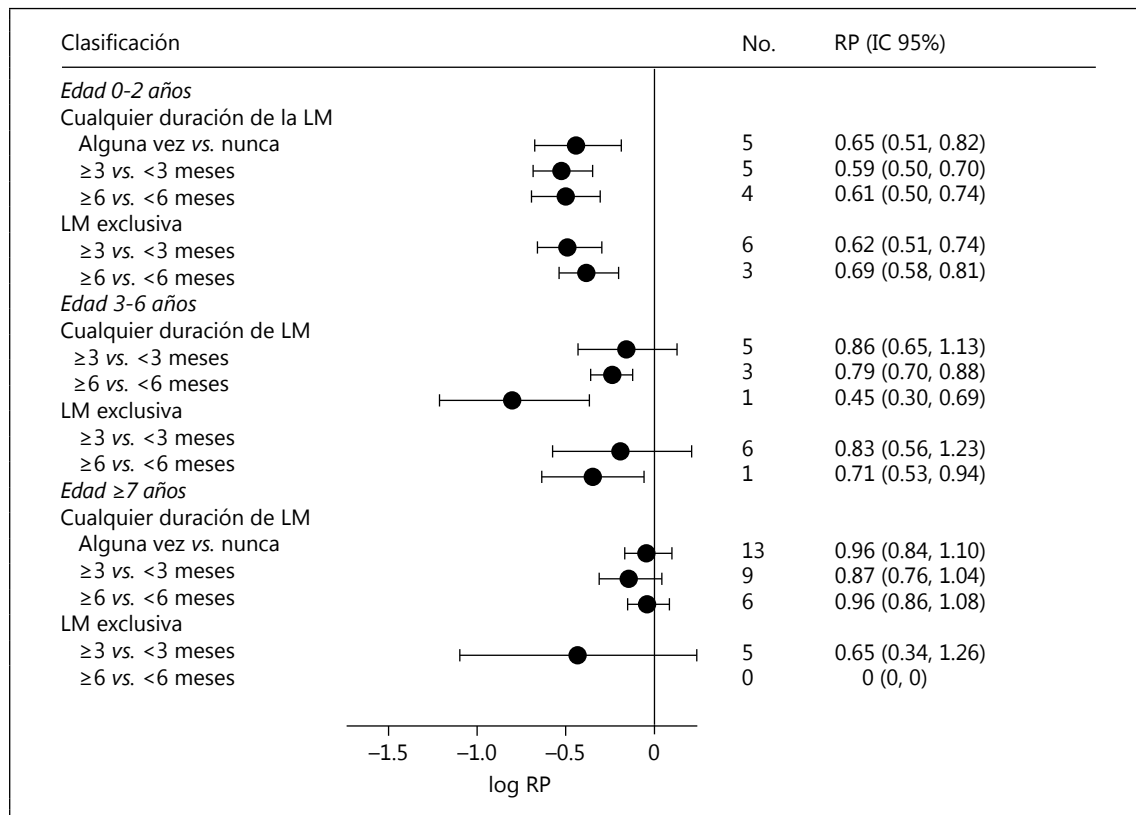
Pocos estudios han intentado valorar la asociación de la lactancia materna con el espectro de los trastornos alérgicos: asma, eccema, rinitis alérgica y alergia a los alimentos, que es importante por la sobreposición sustancial de las enfermedades alérgicas con fenotipos compartidos. La revisión sistemática de Lodge y colaboradores [26] que analiza la evidencia actual a través de métodos de investigación probados, investiga la heterogeneidad y la calidad de los estudios incluidos, y contextualiza los resultados con respecto a los hallazgos relacionados con la lactancia materna y los resultados alérgicos. En esta revisión de varios tipos de estudios, la evidencia débil de que la lactancia materna es protectora para la enfermedad alérgica es clara. A pesar de la heterogeneidad de los estudios en esta revisión, existe una fuerte evidencia de que la lactancia materna se asocia con reducción del riesgo de asma (Figura 2).

Los estudios además fueron agrupados en los que reportaron eccema hasta o más allá de los 2 años [26] (Figura 3). Se observó una disminución del riesgo de eccema por debajo de los 2 años después de acumular 6 estudios de cohorte que compararon la lactancia materna exclusiva durante más de 3 a 4 meses con otros tipos de alimentación (RP 0.74, IC 95% 0.57-0.97, I<sup>2</sup> 62%). Se observó una evidencia débil de que la lactancia materna disminuye el riesgo de eccema hasta los 2 años.

Una revisión que incluyó todos los tipos de estudio publicados en 2011 que consideraron la lactancia materna y las sibilancias después de los 5 años de edad no mostró asociación, destacando una enorme controversia en esta área [27]. Los autores de esta revisión recomiendan que se deben incluir los estudios de la más alta calidad y con criterios diagnósticos específicos del asma.

## ***La lactancia materna ha mostrado que protege contra las infecciones respiratorias tempranas y otras infecciones***





**Figura 1.** Razones de probabilidades (RP) acumuladas e intervalos de confianza de 95% (IC) de los metanálisis realizados de “asma reciente” en grupos determinados por edad, resultado, tipo de lactancia materna (LM), e interrupción de la lactancia materna (clasificación estricta). Reproducido de la Figura 3 de Dogaru et al. [24] con autorización de los autores, diciembre 2016. Ver [24] la lista completa de las publicaciones.

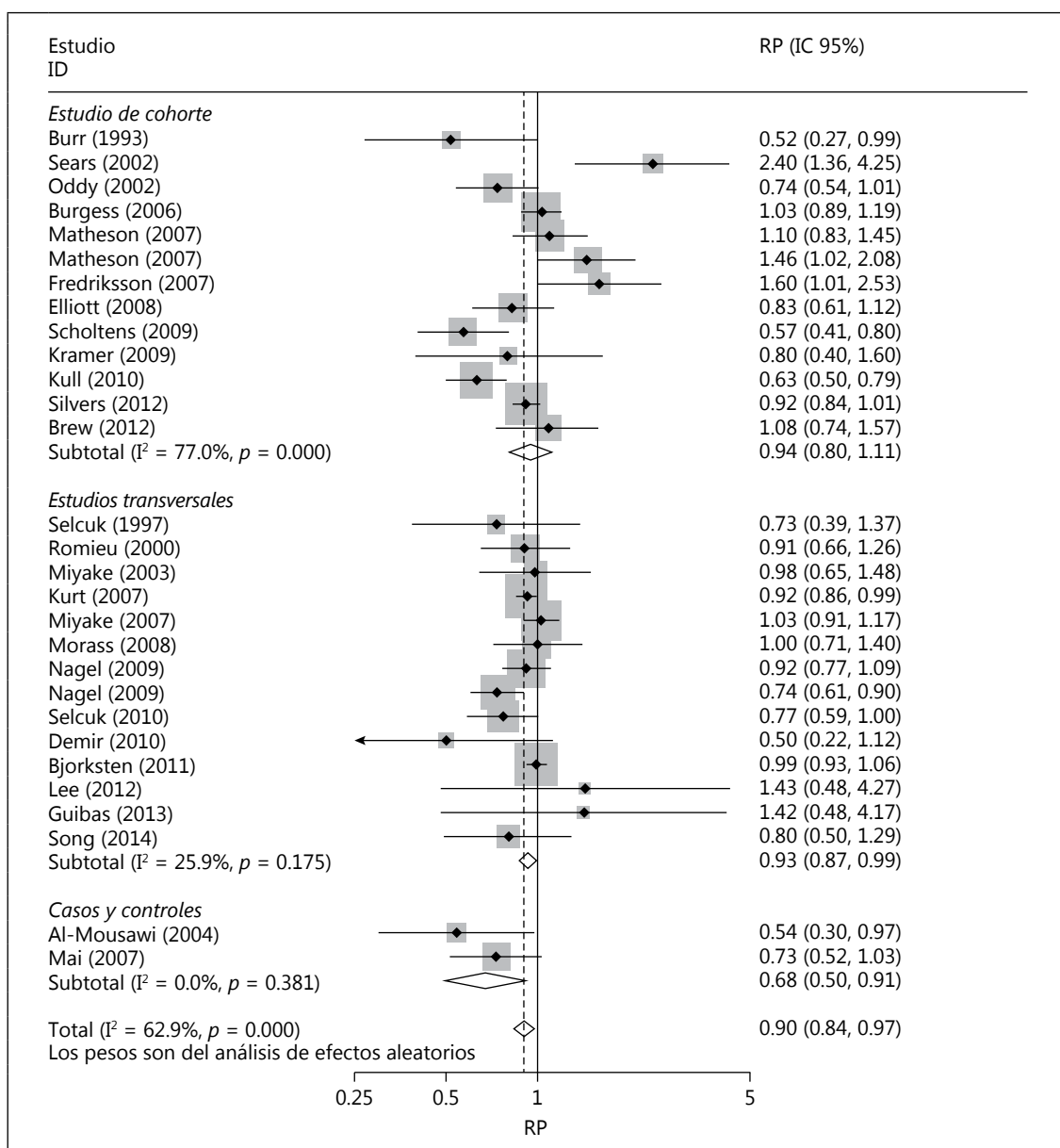
### *Estudio de “casos” de una cohorte de nacimientos*

Un estudio de cohorte valoró la asociación entre la lactancia materna y el asma de 1 a 8 años y encontró que la lactancia materna durante más de 4 meses se asoció con una disminución significativa de la prevalencia de asma, de manera independiente de la historia familiar y sin evidencia de atenuación [28]. La población del estudio, 3 963 niños holandeses nacidos en 1996/1997 que participaron en el estudio de cohorte de nacimientos PIAMA fue seguida durante 8 años. El asma se definió como un ataque por lo menos de sibilancias y/o disnea, y/o prescripción de esteroides inhalados en los 12 meses previos. El asma crónica se definió como un diagnóstico de asma a los 8 años con diagnóstico de asma en por lo menos otros 2 años. Se determinó la IgE específica de los alérgenos comunes del ambiente y la hiperrespuesta bronquial de acuerdo con un protocolo estándar [29]. La lactancia materna se definió como la duración de cualquier lactancia materna (sin lactancia materna, lactancia materna durante 1 a 16 semanas, lactancia materna mayor de 16 semanas). Se aplicó el modelo de “ecuación de estimación generalizada” para examinar las asociaciones entre la lactancia

materna y los resultados respiratorios repetidos hasta los 8 años, al ajustar el género, la educación materna, tabaquismo durante el embarazo, y tabaquismo actual, y se estratificó por alergia parental. Debido a que faltó 10% de los datos basales, se imputaron los datos faltantes. Sin embargo, la imputación final no hizo ninguna diferencia en los hallazgos del estudio.

En este estudio, se demostró que el riesgo de asma fue menor en los niños con lactancia materna durante más de 16 semanas en comparación con los que no recibieron lactancia materna [28]. Los niños que recibieron lactancia materna con una duración más prolongada tuvieron de manera significativa menos síntomas de asma crónica. Tener una madre alérgica o no alérgica no cambió estas asociaciones. La lactancia materna durante más de 16 semanas se asoció de manera inversa con la sensibilización a los alérgenos del ambiente a los 8 años sin que se observara alguna asociación de hiperrespuesta bronquial. La lactancia materna se asoció con un riesgo menor de asma en todos los años, en forma independiente de la historia parental. El análisis de medidas repetidas mostró un riesgo menor de sibilancias y asma de 1 a 8 años en los bebés que recibieron lac-





**Figura 2.** Metanálisis: más *versus* menos lactancia materna y riesgo de asma en niños de 5 a 18 años de edad. RP, razón de probabilidades; IC, intervalo de confianza. Reproducido con autorización de Lodge et al. [26]. Ver [26] la lista completa de las publicaciones.

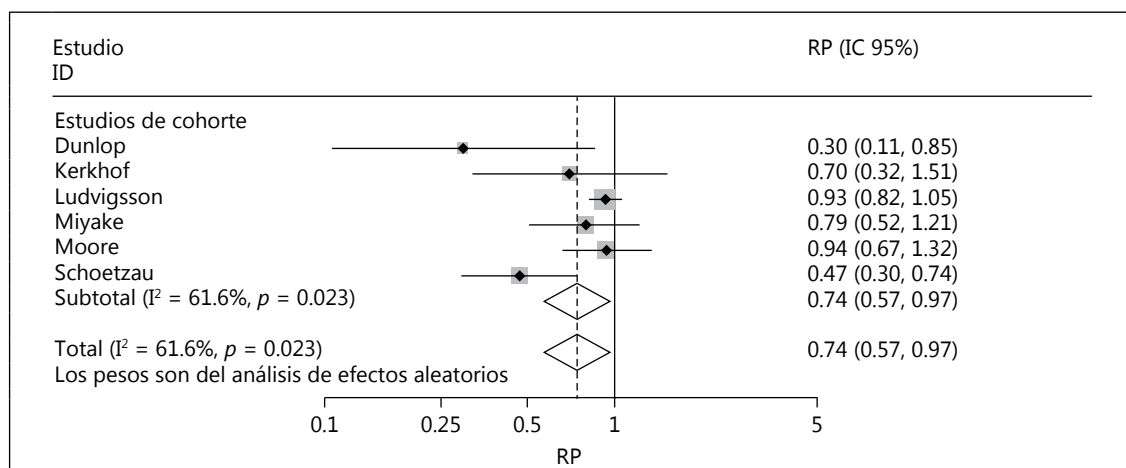
tancia materna durante más tiempo, lo que sugiere que la lactancia materna afecta los resultados a largo plazo. Las fortalezas del estudio incluyen el diseño longitudinal, el seguimiento hasta los 8 años, las mediciones repetidas de la recolección de datos, una población grande de estudio, la baja tasa de abandono, y la imputación múltiple. El diseño de la cohorte de nacimientos con análisis longitudinal permitió demostrar que la lactancia materna protege contra el asma durante toda la infancia, con y sin historia familiar,

lo que contribuye de manera significativa al debate sobre la lactancia materna y el asma infantil.

### ¿Cómo puede la lactancia materna proteger de la enfermedad alérgica?

#### *El momento oportuno para la introducción de sólidos*

Existe una preocupación cada vez mayor de que la práctica actual de retrasar los alimentos complementarios a los 6 meses de edad pueda exacerbar el riesgo de trastornos inmu-



**Figura 3.** Metanálisis: lactancia materna exclusiva >3 a 4 meses en comparación con menos y riesgo de eccema hasta los 2 años de edad. RP, razón de probabilidades; IC, intervalo de confianza. Reproducido con autorización de Lodge et al. [26]. Ver [26] la lista completa de las publicaciones.

nes tales como el eccema y la enfermedad alérgica. Además, la evidencia sugiere que la colonización intestinal favorable a través de la lactancia materna continuada puede promover la tolerancia así como la protección cuando se inicia la alimentación complementaria. Existe un conflicto entre algunas guías de prevención de la alergia que recomiendan retrasar la introducción de alimentos alérgicos por lo menos >12 meses, mientras que las nuevas recomendaciones son para la introducción de alimentos alérgicos entre los 4 y 6 meses [30], y no antes de los 6 meses [9]. Prescott y colaboradores [31] sugirieron que la introducción temprana de ciertos alimentos alérgicos es segura y puede construir la tolerancia. Otros investigadores apoyan la hipótesis de que la introducción tardía de alimentos aumenta las respuestas alérgicas [32]. Koplin y colaboradores [32] mostraron, después de ajustar factores de confusión, que la introducción tardía del huevo aumenta las tasas de alergia al huevo (RP 3.4, IC 95% 1.8 a 6.5, a >12 meses) en comparación con la introducción del huevo entre los 4 y 6 meses. Estos resultados tienen implicaciones mayores para la práctica y la investigación futura, ya que sugieren que la introducción de huevo cocido a los 4 a 6 meses de edad puede proteger de la alergia al huevo y que retrasar la introducción del huevo puede exacerbarla. La confirmación de estos hallazgos puede resultar en cambios fuertes en las guías de alimentación del lactante, que actualmente recomiendan retrasar la introducción de alimentos alérgicos hasta por lo menos >12 meses.

La prevalencia de la alergia al maní en los niños en los países occidentales se ha duplicado en los últimos 10 años, y por lo tanto se llevó a cabo un estudio para valorar las estrategias para prevenir el desarrollo de la alergia al maní en lactantes con alto riesgo de alergia [33]. La introducción temprana del maní disminuyó de manera significativa el desarrollo de aler-

gia al maní en niños con alto riesgo, y moduló las respuestas inmunitarias al maní. En respuesta a estos hallazgos, las guías han cambiado recientemente en relación con la alergia al maní en Estados Unidos [34].

#### *Componentes bioactivos en la leche*

La lactancia materna protege contra las sibilancias en la infancia [14], y se han postulado varios componentes de la leche humana como que confieren este efecto protector [35]. La protección puede ser a través de una multitud de factores en la leche, incluyendo enzimas bioactivas, hormonas, factores de crecimiento, citocinas, y agentes inmunológicos. Estos hallazgos aumentan y estimulan el desarrollo de la defensa del huésped [36, 37], lo que sugiere que los componentes bioactivos de la leche son importantes en el desarrollo neonatal y que los mecanismos biológicamente plausibles a través de la lactancia materna pueden afectar la etiología del asma. La lactancia materna se ha asociado con la protección contra infecciones respiratorias tempranas [13], y la asociación observada entre la lactancia materna y el asma en edades tempranas puede ser mediada por la protección de la lactancia materna contra las infecciones. La lactancia materna puede proporcionar una línea de defensa inmediata contra los agentes infecciosos, y compensar en forma directa la inmadurez del sistema inmunitario del recién nacido en su capacidad para resistir la infección [38]. Sin embargo, no está claro qué componentes de este fluido biológico complejo son responsables del efecto protector potencial.

#### *Composición de la leche materna*

Una de las razones por las que los estudios sobre la lactancia materna y la enfermedad alérgica no son concluyentes podría ser la complejidad de la interacción entre la leche

**Cuadro 1.** Factores de la leche materna que se están valorando como inductores o protectores de las alergias a los alimentos

	Inductores	Protectores
Antígenos	alérgenos sensibilizantes	alérgenos tolerizantes
Citocinas	IL-4 IL-5 IL-13	TGF- $\beta$ CD14 soluble
Inmunoglobulinas		s-IgA contra ovoalbúmina
Ácidos grasos poliinsaturados	ácido araquidónico C22:4n-6 C22:5n-6	ácido eicosapentaenoico ácido docosapentaenoico ácido docosatetraenoico ácido $\alpha$ -linoleico ácidos grasos poliinsaturados n-3
Quimiocinas	RANTES IL-8	
Proteínas granulares derivadas de eosinófilos	proteína catiónica de eosinófilos	
Poliaminas		espermina espermidina

Revisado y reimpresso con autorización de Friedman y Zeiger [18].

materna, el medio intestinal del lactante y el desarrollo del sistema inmunitario. Algunos elementos de la leche materna pueden proteger al lactante del desarrollo de alergias, mientras que otros pueden actuar en forma opuesta (Cuadro 1).

Los componentes de la leche materna tienen actividad inmunomoduladora, incluyendo antígenos (alérgenos), citocinas, inmunoglobulinas, ácidos grasos poliinsaturados y quimiocinas [18]. Se sabe que la IgA secretora (s-IgA) pasa de la madre al bebé a través de la leche materna o del calostro. La s-IgA puede conferir protección pasiva al sistema inmunitario del lactante. Los niveles bajos de s-IgA en la leche materna se asocian con un aumento del riesgo de alergia a la leche de vaca en los lactantes. Se han encontrado niveles bajos de s-IgA contra la ovoalbúmina en el calostro y en la leche madura de las madres alérgicas en comparación con las madres sin alergia, aunque la presencia de estos anticuerpos no predijo alergias en sus bebés [39].

#### Citocinas

Las citocinas son pequeñas glicoproteínas solubles que actúan en forma autocrina-paracrina al unirse a receptores celulares específicos, operando en redes, y que orquestan el desarrollo y la función del sistema inmunitario [40]. Hace más de 20 años se reveló que la leche humana contiene citocinas [41], y la leche temprana tiene una abundancia de citocinas en un momento en que los órganos neonatales son inmaduros.

Las concentraciones de citocinas pueden desempeñar un papel en la inmunogenicidad de la leche materna. Las citocinas IL-4, IL-5 e IL-13 íntimamente relacionadas con la

producción de IgE y la inducción de eosinófilos existen en concentraciones más altas en la leche materna de las madres atópicas en comparación con las madres no atópicas. La CD-14 soluble puede proteger del desarrollo de alergia debido a sus altas concentraciones en la leche materna y la importancia en la inducción de la respuesta Th1 contra las bacterias [42].

#### Factor de crecimiento transformador $\beta$

El factor de crecimiento transformador  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) es una citocina identificada en la leche humana [43], que contiene TGF- $\beta$ 1, TGF- $\beta$ 2, y otras isoformas de mRNA y los niveles de proteínas con TGF- $\beta$ 2 son la isoforma principal (95%) [44]. Los factores inmunoactivos en la leche materna pueden influir en el desarrollo y la maduración del sistema inmunitario de la mucosa del lactante [45-50], y una evidencia cada vez mayor sugiere que el TGF- $\beta$ , un polipéptido multifuncional, puede ser un factor inmunorregulador clave para el establecimiento de esta respuesta, promoviendo la producción de IgA así como la inducción de tolerancia oral [44, 49, 51-54]. El TGF- $\beta$  aumenta la capacidad del lactante de producir IgA contra  $\beta$ -lactoglobulina, caseína, gliadina y ovoalbúmina [44]. En un lactante propenso a la alergia a la leche de vaca, un aumento en el contenido de TGF- $\beta$  en la leche materna puede ser benéfico para promover la producción de anticuerpos IgG-IgA e inhibir las reacciones mediadas por células e IgE contra la leche de vaca [39, 54].

Trabajos originales [55, 56] mostraron que el TGF- $\beta$  es un factor de crecimiento con efectos reguladores pleiotrópicos sobre las vías del desarrollo y fisiológicas. La alteración

del gen de TGF- $\beta$  mediante recombinación homóloga en células madre embrionarias murinas generó ratones que portan el alelo alterado. Los animales homocigotos para el alelo de TGF- $\beta$ 1 mutado no tuvieron anomalías manifiestas de desarrollo alrededor de 20 días después del nacimiento, pero luego sucumbieron a un síndrome de desgaste con una respuesta multifocal de células inflamatorias mixtas y necrosis tisular que lleva a falla orgánica y muerte [55]. Letterio y colaboradores [49] observaron que los ratones deficientes de TGF- $\beta$  sobrevivieron mientras estuvieron en lactancia materna (esto es, gen de TGF- $\beta$  inactivado), lo que indica que las fuentes maternas de TGF- $\beta$  a través de la transferencia placentaria y la leche son esenciales para el desarrollo normal y la supervivencia posnatal.

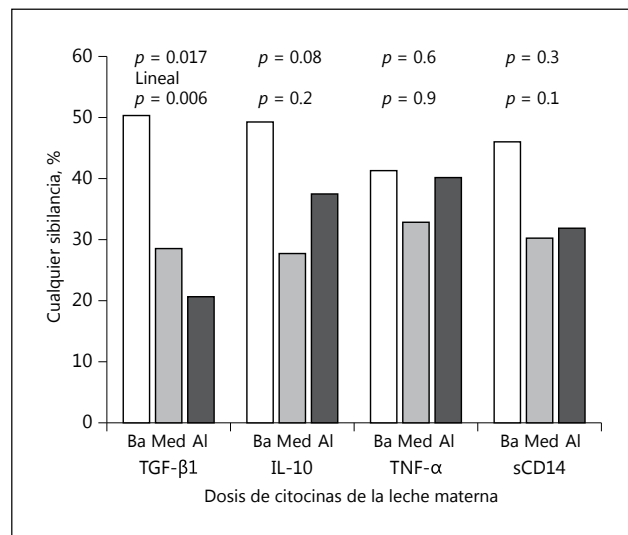
El papel del TGF- $\beta$  derivado de la leche en ratones lactantes expuestos a un alérgeno ambiental valoró el desarrollo de asma en la progenie. La tolerancia inducida por la lactancia materna basada en la presencia de TGF- $\beta$  durante la lactancia, fue mediada por linfocitos T CD4+ reguladores, y fue dependiente de la señalización del TGF- $\beta$  en las células T [57]. Los alérgenos ambientales transferidos de la madre al recién nacido a través de la leche materna indujeron la tolerancia específica del antígeno en la descendencia, lo que resultó en protección contra la enfermedad alérgica. La transferencia de un antígeno y del TGF- $\beta$  mediada por la leche materna al neonato resultó en la inducción de tolerancia oral y protección específica del antígeno de enfermedad alérgica. Además, la administración oral de TGF- $\beta$  *in vivo* en estudios en animales resulta en actividad biológica suficiente para promover la tolerancia oral [58].

Nuevas informaciones de los mecanismos de la inducción de la tolerancia en neonatos señalan la influencia materna a través de la “transferencia del antígeno mediada por la leche materna” como crucial en el proceso. Debido a que la cantidad de TGF- $\beta$  en la leche materna es menor en las madres con enfermedad atópica [59-61], estos y otros hallazgos [48] sugieren que esta citocina de la leche puede influir en el desarrollo de la enfermedad alérgica y el asma.

La publicación de estas revisiones relacionadas con la regulación de las respuestas inmunitarias por el TGF- $\beta$  [62, 63] y otros estudios destacan la importancia del TGF- $\beta$  en la leche, aunque la vía mecánica por la cual el TGF- $\beta$  modula el desarrollo y mantenimiento del sistema inmunitario y su papel en la regulación de la tolerancia y la inmunidad no se han descrito por completo.

### Probióticos

La administración de probióticos puede aumentar la concentración de TGF- $\beta$  en la leche humana dependiendo de la cepa de probiótica. Se han observado efectos inversos con *Lactobacillus reuteri* [65], y debido a que las concentraciones de TGF- $\beta$  en la leche humana pueden ser funda-



**Figura 4.** Porcentaje con sibilancias al año de edad por terciles de dosis de citocinas; análisis de  $\chi^2$ . Reproducido con autorización de Oddy et al. [66].

mentales para determinar la función inmune se requiere más trabajo en esta área.

### Estudio de caso: Infant Immune Study

Los datos de la lactancia materna y las sibilancias del lactante se recolectaron desde el nacimiento hasta 1 año en 243 madres como parte del Infant Immune Study en Tucson, AZ, USA [66]. Se obtuvieron muestras de leche materna a los 11 días posparto (media de edad) y se examinaron por ELISA las concentraciones de TGF- $\beta$ 1, IL-10, TNF- $\alpha$  y la forma soluble de CD14, y se valoró la dosis de citocinas y su relación con las sibilancias. Una duración creciente de la lactancia materna se asoció con la disminución de la prevalencia de sibilancias ( $p = 0.039$ ). Una dosis mayor de TGF- $\beta$ 1 se asoció con menos sibilancias ( $p = 0.017$ ) al año, lo que mostró una tendencia lineal con las sibilancias ( $\chi^2 p = 0.006$ ) cuando se consideró como una dosis (Figura 4). El riesgo de sibilancias disminuyó (RP 0.22, IC 95% 0.05-0.89,  $p = 0.034$ ) con el aumento de la dosis de TGF- $\beta$ 1 (identificado a partir de una duración más larga de la lactancia materna y el nivel de concentración de TGF- $\beta$ 1, en comparación con la duración corta de la lactancia materna y el nivel bajo de la concentración de TGF- $\beta$ 1) cuando se ajustó por sexo, edad gestacional, tabaquismo materno, exposición a otros niños, educación materna, y asma materna. La dosis de TGF- $\beta$ 1 de la leche materna tuvo una relación significativa con las sibilancias del lactante al año. Debido a que las sibilancias son un factor de riesgo del asma en la infancia, esta relación es significativa.

Los autores concluyeron que el TGF- $\beta$  de la leche humana es una familia de factores de crecimiento implicados en el

mantenimiento de la homeostasis, la regulación de la inflamación, el desarrollo de alergia y la promoción del desarrollo de la tolerancia oral. La dosis de TGF- $\beta$ 1 y de TGF- $\beta$ 2 de la leche humana puede modular o regular las respuestas inmunológicas de los lactantes en la vida posnatal temprana. La composición de las citocinas en la leche humana merece una mayor investigación, porque las citocinas pueden proporcionar protección contra las sibilancias y el asma subsecuente en la niñez.

#### *Ácidos grasos poliinsaturados y poliaminas*

Los ácidos grasos poliinsaturados y las poliaminas pueden afectar la alergenicidad y/o la protección inmunitaria de la leche materna. Una proporción elevada entre el ácido araquidónico y el ácido eicosapentaenoico en la leche materna puede estar asociada con un riesgo mayor de enfermedad alérgica y atopia, aunque esto es controvertido [67]. No se conoce cómo se expresan estos diversos mecanismos de inmunomodulación en los pares de madres-bebés. Los factores genéticos pueden permitir una mejor predictibilidad, pero se requiere investigación futura para determinar los efectos complejos de la interacción de los factores inmunomoduladores y el asma [68].

#### *Microbiota intestinal*

La sociedad moderna, con el aumento de los estándares de higiene, ha cambiado la flora intestinal de los lactantes occidentales, lo que podría afectar el riesgo de desarrollar enfermedades mediadas por el sistema inmunitario, como la enfermedad alérgica y el asma [69]. En los adultos, la microbiota intestinal consiste en varios cientos de especies bacterianas en su mayoría anaeróbicas. Formado mediante el establecimiento sucesivo de diferentes bacterias en la lactancia y la niñez temprana, este sistema es complejo. Las bacterias facultativas y aerotolerantes se establecen en primer lugar, seguidas por anaerobios cada vez más estrictos, y los microbios comensales proporcionan un incentivo importante para la maduración del sistema inmunitario.

La colonización bacteriana del intestino del recién nacido está influenciada por el suministro y el modo de alimentación, la estructura familiar, y otros comportamientos del estilo de vida. La microbiota intestinal es necesaria para el desarrollo inmune normal, la regulación de las respuestas inflamatorias del intestino y la inducción de la tolerancia oral a nuevos alimentos [70]. Los cambios microbianos específicos asociados con la protección contra la enfermedad alérgica todavía son inciertos, y los datos más recientes sugieren que la diversidad microbiana puede tener relevancia [69, 71, 72]. La microbiota intestinal alterada en las primeras semanas de vida se asocia con un aumento del riesgo de eccema y asma en la lactancia. [7, 73,-75]. Los ratones criados en un ambiente libre de gérmenes no desarrollan tolerancia oral y tienen respuestas persistentes dependientes de Th2. [76].

Esta desviación inmune puede ser corregida de manera experimental con la siembra de *Bacteroides fragilis*, pero sólo durante el periodo neonatal.

La lactancia materna durante 4 a 6 meses puede ayudar al desarrollo de una microbiota intestinal saludable, al proporcionar bifidobacterias y bacterias de ácido láctico que refuerzan la colonización [77] y mediante el suministro de oligosacáridos que favorecen una composición saludable de la microbiota. Una amplia variedad de galactooligosacáridos se encuentra en la leche materna, con efectos bifidogénicos en el intestino del lactante. La leche materna también contiene nucleótidos, IgA, y factores antimicrobianos tales como la lactoferrina, que pueden modular la composición de la microbiota intestinal del lactante.

La lactancia materna facilita el intercambio de microbios entre la madre y el bebé, y la diversidad bacteriana puede ser intrínseca a la maduración y la función inmune saludable. Se observan diferencias menores en el contenido microbiano entre los lactantes alimentados con leche materna y con fórmula, lo que refleja la mejoría de las fórmulas infantiles en los últimos 30 años [69]. Las bifidobacterias y los lactobacilos se encuentran tanto en los bebés alimentados con leche materna como con fórmula, aunque los lactantes alimentados con fórmula tienen cuentas más prevalentes y mayores de *Clostridium difficile*, *Bacteroides*, enterococos y *Enterobacteriaceae*, mientras que los estafilococos son más numerosos en los bebés que reciben lactancia materna. Por lo general, los lactantes alimentados con fórmula tienen una menor diversidad bacteriana. Se requiere una mayor investigación para definir el estímulo microbiano para el desarrollo normal, investigar los mecanismos involucrados, y confirmar el papel de la microbiota en la protección de la enfermedad alérgica.

#### *El debate continúa*

El debate sobre si la lactancia materna protege contra la enfermedad alérgica y el asma en los niños continúa, y todavía no es posible tener una conclusión definitiva con respecto a esta relación. Gran parte de la dificultad se encuentra en los diversos diseños de los estudios aplicados para plantear la pregunta. Además, otros factores que afectan la leche materna y su relación con la enfermedad alérgica, como la alimentación de la madre, la alimentación del lactante, la microbiota materna y la exposición a los alérgenos en el ambiente, el momento de introducción de otros alimentos y la composición de la leche materna (nutricional, inmunomoduladora, bioactiva). Muchos de estos factores no se han valorado en los estudios que consideran la pregunta “¿La lactancia materna tiene un efecto en la enfermedad alérgica?” La investigación debe considerar los factores de confusión, la modificación del efecto, y las interacciones. Se requiere más investigación de los factores bioactivos de la leche materna (tales como TGF- $\beta$ ) para identificar los posibles modificadores del efecto. Por último, la

lactancia materna exclusiva durante 6 meses aún es la piedra angular para la promoción de la alergia sana, y sigue siendo recomendada por las sociedades y academias pediátricas internacionales [78, 79].

## Declaración

La autora no tiene conflictos de interés que declarar. La redacción de este artículo fue apoyada por el Nestlé Nutrition Institute.

## Referencias

- Ballard O, Morrow AL: Human milk composition: nutrients and bioactive factors. *Pediatr Clin North Am* 2013;60:49–74.
- American Academy of Pediatrics: Policy Statement: breastfeeding and the use of human milk. *Pediatrics* 2012;129:e827–e841.
- World Health Organization Recommendations on Postnatal Care of the Mother and Newborn. Geneva, World Health Organization, 2013.
- Matheson M, Allen KJ, Tang MLK: Understanding the evidence for and against the role of breastfeeding in allergy prevention. *Clin Exp Allergy* 2012;42:827–851.
- León-Cava N, Lutter C, Ross J, Martin L: Quantifying the Benefits of Breastfeeding: A Summary of the Evidence. Washington, Pan American Health Organization, 2002.
- Grulee CG, Sanford HN, Herron PH: Breast and artificial feeding. *JAMA* 1934;103:735.
- Grulee CG, Sanford HN: The influence of breast and artificial feeding on infantile eczema. *J Pediatr* 1936;9:223–225.
- World Health Organization: Indicators for Assessing Infant and Young Child Feeding Practices: Conclusions of a Consensus Meeting Held 6–8 November 2007 in Washington D.C., USA. Geneva, 2008.
- World Health Organization: Global Strategy for Infant and Young Child Feeding. Geneva, 2003.
- Becker A, Chan-Yeung M: Primary asthma prevention: is it possible? *Curr Allergy Asthma Rep* 2008;8:255–261.
- Masoli M, Fabian D, Holt S, Beasley R; Global Initiative for Asthma (GINA) Program: The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report. *Allergy* 2004;59:469–478.
- Ding G, Ji R, Bao Y: Risk and protective factors for the development of childhood asthma. *Paediatr Res* 2015;16:133–139.
- Oddy WH, de Klerk NH, Sly PD, Holt PG: The effects of respiratory infections, atop and breastfeeding on childhood asthma. *Eur Respir J* 2002;19:899–905.
- Oddy WH, Sly PD, de Klerk NH, Landau LI, Kendall GE, Holt PG, et al: Breast feeding and respiratory morbidity in infancy: a birth cohort study. *Arch Dis Child* 2003;88:224–228.
- Høst A, Halken S, Muraro A, Dreborg S, Niggemann B, Aalberse R, et al: Dietary prevention of allergic diseases in infants and small children. *Pediatr Allergy Immunol* 2008;19:1–4.
- Oddy WH, Holt PG, Sly PD, Read AW, Landau LI, Stanley FJ, et al: Association between breastfeeding and asthma in 6 year old children: findings of a prospective birth cohort study. *BMJ* 1999;319:815–819.
- Gdalevich M, Mimouni D, Mimouni M: Breast-feeding and the risk of bronchial asthma in childhood: a systematic review with meta-analysis of prospective studies. *J Pediatr* 2001;139:261–266.
- Friedman NJ, Zeiger RS: The role of breastfeeding in the development of allergies and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:1238–1248.
- Wright AL, Holberg CJ, Taussig LM, Martinez FD: Factors influencing the relation of infant feeding to asthma and recurrent wheeze in childhood. *Thorax* 2001;56:192–197.
- Mihrshahi S, Ampon R, Webb K, Almqvist C, Kemp AS, Hector D, et al: The association between infant feeding practices and subsequent atopy among children with a family history of asthma. *Clin Exp Allergy* 2007;37:671–679.
- Kramer MS, Matush L, Vanilovich I, Platt R, Bogdanovich N, Sevkovskaya Z, et al: Effect of prolonged and exclusive breast feeding on risk of allergy and asthma: cluster randomised trial. *BMJ* 2007;335:815.
- Sears MR, Greene JM, Willan AR, Taylor DR, Flannery EM, Cowan JO, et al: Longterm relation between breastfeeding and development of atopy and asthma in children and young adults: a longitudinal study. *Lancet* 2002;360:901–907.
- Matheson MC, Erbas B, Balasuriya A, Jenkins MA, Wharton CL, Tang ML, et al: Breast-feeding and atopic disease: a cohort study from childhood to middle age. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:1051–1057.
- Dogaru CM, Nyffenegger D, Pescatore AM, Spycher BD, Kuehni CE: Breastfeeding and childhood asthma: systematic review and meta-analysis. *Am J Epidemiol* 2014;179:1153–1167.
- Kramer MS: Does breastfeeding help protect against atopic disease? Biology, methodology, and a golden jubilee of controversy. *J Pediatr* 1988;112:181–190.
- Lodge CJ, Tan DJ, Lau MXZ, Dai X, Tham R, Lowe AJ, et al: Breastfeeding and asthma and allergies: a systematic review and meta-analysis. *Acta Paediatrica* 2015;104:38–53.
- Brew BK, Allen CW, Toelle BG, Marks GB: Systematic review and meta-analysis investigating breast feeding and childhood wheezing illness. *Paediatr Perinatal Epidemiol* 2011;25:507–518.
- Scholten S, Wijga AH, Brunekreef B, Kerkhof M, Hoekstra MO, Gerritsen J, et al: Breastfeeding, parental allergy and asthma in children followed for eight years: the PIAMA birth cohort study. *Thorax* 2009;64:604–609.
- Burney PG, Luczynska C, Chinn S, Jarvis D: The European Community Respiratory Health Survey. *Eur Respir J* 1994;7:954–960.
- Prescott SL, Tang MLK: The Australasian Society of Clinical Immunology and Allergy position statement: summary of allergy prevention in children. *Med J Aust* 2005;182:464–467.
- Prescott SL, Smith P, Tang M, Palmer DJ, Sinn J, Huntley SJ, et al: The importance of early complementary feeding in the development of oral tolerance: concerns and controversies. *Pediatr Allergy Immunol* 2008;19:375–380.
- Koplin JJ, Osborne NJ, Wake M, Martin PE, Gurrin LC, Robinson MN, et al: Can early introduction of egg prevent egg allergy in infants? A population-based study. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:807–813.
- Du Toit G, Roberts G, Sayre PH, Bahnson HT, Radulovic S, Santos AF, et al: Randomized trial of peanut consumption in infants at risk for peanut allergy. *N Engl J Med* 2015;372:803–813.
- Togias A, Cooper SF, Acebal ML, Assa'ad A, Baker JR Jr, Beck LA, et al: Addendum guidelines for the prevention of peanut allergy in the United States: report of the National Institute of Allergy and Infectious Diseases – sponsored expert panel. *J Allergy Clin Immunol* 2017;139:29–44.
- Field CJ: The immunological components of human milk and their effect on immune development in infants. *J Nutr* 2005;135:1–4.
- Newburg DS, Walker WA: Protection of the neonate by the innate immune system of developing gut and of human milk. *Pediatr Res* 2007;61:2–8.
- Garofalo RP, Goldman AS: Expression of functional immunomodulatory and anti-inflammatory factors in human milk. *Clin Perinatol* 1999;26:361–378.
- Hanson LÅ: Breastfeeding provides passive and likely longlasting active immunity. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998;81:523–537.
- Saarienen KM, Vaarala O, Klemetti P, Savilahti E: Transforming growth factor- $\beta$ 1 in mothers' colostrum and immune responses to cows' milk proteins in infants with cows' milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:1093–1098.
- Srivastava MD, Srivastava A, Brouhard B, Saneto R, Groh-Wargo S, Kubit J: Cytokines in human milk. *Res Commun Mol Pathol Pharmacol* 1996;93:263–287.
- Goldman AS, Rudloff HE: Are cytokines in human milk? *Adv Exp Med Biol* 1991;310:93–97.
- Labéta MO, Vidal K, Rey Norez JE, Arias M, Vita N, Morgan P, et al: Innate recognition of bacteria in human milk is mediated by a milk-derived highly expressed pattern recognition receptor, soluble CD14. *J Exp Med* 2000;5:1807.
- Böttcher MF, Jenmalm MC, Garofalo RP, Björkstén B: Cytokines in breast milk from al-



- lergic and nonallergic mothers. *Pediatr Res* 2000;47:157–162.
- 44 Kalliomaki M, Ouwehand A, Arvilommi H, Kero P, Isolauri E: Transforming growth factor-beta in breast milk: a potential regulator of atopic disease at an early age. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:1251–1257.
- 45 Goldman AS: Modulation of the gastrointestinal tract of infants by human milk. Interfaces and interactions. An evolutionary perspective. *J Nutr* 2000;130:426S–431S.
- 46 Goldman AS, Chheda S, Garofalo R: Evolution of immunologic functions of the mammary gland and the postnatal development of immunity. *Pediatr Res* 1998;43:155–162.
- 47 Hasselbalch H, Engelmann MD, Ersboll AK, Jeppesen DL, Fleischer-Michaelsen K: Breast-feeding influences thymic size in late infancy. *Eur J Pediatr* 1999;158:964–967.
- 48 Letterio JJ: Murine models define the role of TGF-beta as a master regulator of immune cell function. *Cytokine Growth Factor Rev* 2000;11:81–87.
- 49 Letterio JJ, Geiser AG, Kulkarni AB, Roche NS, Sporn MB, Roberts AB: Maternal rescue of transforming growth factor-beta 1 null mice. *Science* 1994;264:1936–1938.
- 50 Noda K, Umeda M, Ono T: Transforming growth factor activity in human colostrum. *Gann* 1984;75:109–112.
- 51 Ogawa J, Sasahara A, Yoshida T, Sira MM, Futatani T, Kanegane H, et al: Role of transforming growth factor-beta in breast milk for initiation of IgA production in newborn infants. *Early Hum Dev* 2004;77:67–75.
- 52 Savilahti E, Siltanen M, Kajosaari M, Vaarala O, Saarinen KM: IgA antibodies, TGF-beta1 and -beta2, and soluble CD14 in the colostrum and development of atopy by age 4. *Pediatr Res* 2005;58:1300–1305.
- 53 Donnet-Hughes A, Duc N, Serrant P, Vidal K, Schiffrin EJ: Bioactive molecules in milk and their role in health and disease: the role of transforming growth factor-beta. *Immunol Cell Biol* 2000;78:74–79.
- 54 Saarinen KM, Juntunen-Backman K, Jarvenpaa AL, Klemetti P, Kuitunen P, Lope L, et al: Breast-feeding and the development of cows' milk protein allergy. *Adv Exp Med Biol* 2000;478:121–130.
- 55 Shull MM, Ormsby I, Kier AB, Pawlowski S, Diebold RJ, Yin M, et al: Targeted disruption of the mouse transforming growth factor-beta 1 gene results in multifocal inflammatory disease. *Nature* 1992;359:693–699.
- 56 Kulkarni AB, Karlsson S: Transforming growth factor-beta 1 knockout mice. A mutation in one cytokine gene causes a dramatic inflammatory disease. *Am J Pathol* 1993;143:3–9.
- 57 Verhasselt V, Milcent V, Cazareth J, Kanda A, Fleury S, Dombrowicz D, et al: Breast milk-mediated transfer of an antigen induces tolerance and protection from allergic asthma. *Nature Med* 2008;14:170–175.
- 58 Ando T, Hatsushika K, Wako M, Ohba T, Koyama K, Ohnuma Y, et al: Orally administered TGF-beta is biologically active in the intestinal mucosa and enhances oral tolerance. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:916–923.
- 59 Laiho K, Lampi AM, Hamalainen M, Moilanen E, Piironen V, Arvola T, et al: Breast milk fatty acids, eicosanoids, and cytokines in mothers with and without allergic disease. *Pediatr Res* 2003;53:642–647.
- 60 Rigotti E, Piacentini GL, Ressa M, Pigozzi R, Boner AL, Peroni DG: Transforming growth factor-beta1 and interleukin-10 in breast milk and development of atopic diseases in infants. *Clin Exp Allergy* 2006;36:614–618.
- 61 Oddy WH, Rosales FJ: A systematic review of the importance of milk TGF-beta on immunological outcomes in the infant and young child. *Pediatr Allergy Immunol* 2010;21:47–59.
- 62 Gorelik L, Flavell RA: Transforming growth factor-beta in T-cell biology. *Nature Rev Immunol* 2002;2:46–53.
- 63 Li MO, Wan YY, Sanjabi S, Robertson AKL, Flavell RA: Transforming growth factor-beta regulation of immune responses. *Ann Rev Immunol* 2006;24:99–146.
- 64 Penttila I: Effects of transforming growth factor-beta and formula feeding on systemic immune responses to dietary beta-lactoglobulin in allergy-prone rats. *Pediatr Res* 2006;59:650–655.
- 65 Rautava S: Potential uses of probiotics in the neonate. *Semin Fetal Neonatal Med* 2007;12:45–53.
- 66 Oddy WH, Halonen M, Martinez FD, Lohman IC, Stern DA, Kurzius-Spencer M, et al: TGF-beta in human milk is associated with wheeze in infancy. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:723–728.
- 67 Stoney RM, Woods RK, Hosking CS, Hill DJ, Abramson MJ, Thien FC: Maternal breast milk long-chain n-3 fatty acids are associated with increased risk of atopy in breastfed infants. *Clin Exp Allergy* 2004;34:194–200.
- 68 Friedman NJ, Zeiger RS: The role of breast-feeding in the development of allergies and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:1238–1248.
- 69 Adlerberth I, Wold AE: Establishment of the gut microbiota in Western infants. *Acta Paediatr* 2009;98:229–238.
- 70 Tang MLK: Probiotics and prebiotics: immunological and clinical effects in allergic disease; in Tang MLK, Brandtzaeg P, Isolauri E, Prescott SL (eds): *Microbial-Host Interaction: Tolerance versus Allergy*. Nestlé Nutr Inst Workshop Ser Pediatr Program. Basel, Karger, 2009, vol 64, pp 219–238.
- 71 Adlerberth I, Strachan DP, Matricardi PM, Ahrné S, Orfei L, Åberg N, et al: Gut microbiota and development of atopic eczema in 3 European birth cohorts. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:343–350.
- 72 Wang M, Karlsson C, Olsson C, Adlerberth I, Wold AE, Strachan DP, et al: Reduced diversity in the early fecal microbiota of infants with atopic eczema. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:129–134.
- 73 Penders J, Thijs C, van den Brandt PA, Kummeling I, Snijders B, Stelma F, et al: Gut microbiota composition and development of atopic manifestations in infancy: the KOALA Birth Cohort Study. *Gut* 2007;56:661–667.
- 74 Kalliomäki M, Kirjavainen P, Eerola E, Kero P, Salminen S, Isolauri E: Distinct patterns of neonatal gut microflora in infants in whom atopy was and was not developing. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:129–134.
- 75 Bjorksten B, Sepp E, Julge K, Voor T, Mikelsaar M: Allergy development and the intestinal microflora during the first year of life. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:516–520.
- 76 Sudo N, Sawamura S, Tanaka K, Aiba Y, Kubo C, Koga Y: The requirement of intestinal bacterial flora for the development of an IgE production system fully susceptible to oral tolerance induction. *J Immunol* 1997;159:1739–1745.
- 77 Martín R, Olivares M, Marín ML, Fernández L, Xaus J, Rodríguez JM: Probiotic potential of 3 Lactobacilli strains isolated from breast milk. *J Hum Lact* 2005;21:8–17.
- 78 Agostoni C, Braegger C, Decsi T, Kolacek S, Koletzko B, Michaelsen KF, et al: Breastfeeding: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009;49:112–125.
- 79 Eidelman AI: Breastfeeding and the use of human milk: an analysis of the American Academy of Pediatrics 2012 Breastfeeding Policy Statement. *Breastfeed Med* 2012;7:323–324.



## Debido a su proximidad a los antígenos de los alimentos y al microbioma, GALT debe ser capaz de distinguir continuamente los organismos no patógenos de los patógenos, así como facilitar la tolerancia oral a antígenos específicos de los alimentos

Reimpreso con autorización de: *Ann Nutr Metab* 2017;70(suppl 2):38-45

### El papel de la fórmula hidrolizada en la prevención de la alergia por Michael D. Cabana

#### Información clave

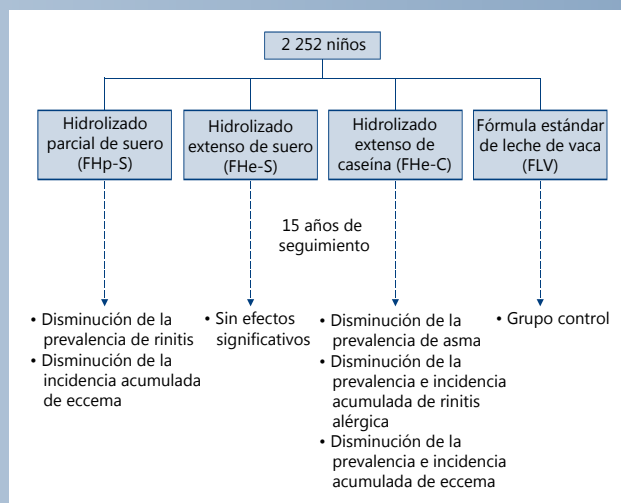
Aunque la lactancia materna se acepta como la forma óptima para alimentar a todos los lactantes independientemente del riesgo de alergia, una proporción grande de lactantes está expuesta a fórmulas infantiles. Los hallazgos iniciales de los estudios clínicos sugieren que el uso de fórmulas hidrolizadas puede tener efectos benéficos para disminuir el riesgo de ciertas enfermedades alérgicas, en particular en un contexto de enfermedad atópica. Sin embargo, surgen dificultades para extrapolar estos datos clínicos a la práctica general porque diferentes fórmulas utilizan métodos diferentes de hidrólisis. Estos pueden afectar no sólo el grado de hidrólisis de las proteínas, sino también cambios cualitativos a los péptidos, que a su vez pueden influir en los efectos preventivos de una fórmula infantil en particular sobre el riesgo de enfermedad alérgica.

#### Conocimiento actual

El asma, el eccema, la alergia a los alimentos y la rinitis alérgica pediátricos generan costos significativos para el sistema de salud, que resultan en días de ausencia laboral y escolar, y afectan la calidad de vida de los padres e hijos. Las fórmulas infantiles han sido desarrolladas para imitar la leche materna humana. Las fórmulas infantiles típicas para los lactantes de término contienen 19 a 20 calorías por onza y alrededor de 1.3 a 1.4 g de proteínas por 100 mL. Aunque existen diversas fuentes de proteínas para las fórmulas infantiles, la fuente típica son las proteínas de la leche de vaca. Utilizando diversas técnicas de hidrólisis las proteínas intactas pueden ser degradadas en componentes más pequeños o péptidos.

#### Implicaciones prácticas

Se piensa que la exposición de péptidos más pequeños al tejido linfóide asociado con el intestino (GALT, gut-associated lymphoid tissue) induce tolerancia oral sin sensibilización, ya que el menor peso molecular se ha relacionado con disminución de la alergenicidad de las proteínas.



Los efectos protectores de la lactancia materna contra el desarrollo de asma y enfermedades alérgicas pueden extenderse.

Debido a esto, las fórmulas hidrolizadas pueden disminuir el riesgo de enfermedad alérgica en comparación con las fórmulas no hidrolizadas. Algunos estudios sugieren que ciertas fórmulas de suero parcialmente hidrolizado y fórmulas de caseína extensamente hidrolizada pueden disminuir el riesgo de eccema en comparación con las fórmulas no hidrolizadas para los niños con antecedentes de atopia. En cuanto a la rinitis alérgica, la alergia a los alimentos y el asma, la evidencia de un efecto preventivo de la fórmula infantil hidrolizada no es concluyente.

#### Lectura recomendada

von Berg A, et al: Allergic manifestation 15 years after early intervention with hydrolyzed formulas – the GINI Study. *Allergy* 2016;71:210–219.

# El papel de la fórmula hidrolizada en la prevención de la alergia

Michael D. Cabana

Departamento de Pediatría, Epidemiología y Bioestadística e Instituto Philip R. Lee de Estudios de Políticas de Salud, Universidad de California en San Francisco, San Francisco, CA, EUA

## Mensajes clave

- La lactancia materna es la forma óptima de alimentar a los bebés y por lo tanto se recomienda para todos los lactantes, independientemente del riesgo de alergia.
- En los lactantes expuestos a fórmulas infantiles, algunos estudios sugieren que algunas fórmulas específicas parcialmente o extensamente hidrolizadas pueden disminuir el riesgo de eccema en comparación con las fórmulas no hidrolizadas para los niños con una historia familiar de enfermedad atópica.
- La literatura que respalda los efectos preventivos de las fórmulas infantiles hidrolizadas para asma, rinitis alérgica y alergia a los alimentos es inconsistente e insuficiente.
- Los cambios cualitativos en los péptidos por el método de hidrólisis, y no solo el grado de hidrólisis de las proteínas, pueden tener una gran influencia en el efecto preventivo de una fórmula infantil en particular para el riesgo potencial de enfermedad alérgica.

## Palabras clave

Eccema • Dermatitis atópica • Asma • Alergia a los alimentos • Suero • Caseína • Rinitis alérgica • Fiebre del heno • Prevención

## Resumen

El asma, el eccema, la alergia a los alimentos y la rinitis alérgica son algunos de los trastornos pediátricos crónicos más frecuentes en el mundo. La lactancia materna es la forma óptima de alimentar a todos los lactantes. Para los lactantes que están expuestos a fórmulas infantiles, algunos estudios sugieren que ciertas fórmulas parcialmente o extensamente hidrolizadas pueden disminuir el riesgo de enfermedad alérgica en comparación con las fórmulas no hidrolizadas para los niños con una historia familiar de enfermedad atópica. En general, existe alguna evidencia que sugiere que las fórmulas de suero parcialmente hidrolizado y de caseína extensamente hidrolizada pueden disminuir el riesgo de desarrollar eccema en los lactantes con alto riesgo de enfermedad alérgica. La evidencia de un efecto preventivo de las fórmulas hidrolizadas sobre la rinitis alérgica, la alergia a los alimentos y el asma es inconsistente e insuficiente. Finalmente, los cambios cualitativos en los péptidos por el método de hidrólisis, y no solo el grado de hidrólisis de las proteínas, pueden tener una gran influencia en el efecto preventivo de una fórmula infantil en particular para el riesgo potencial de enfermedad alérgica. Como resultado, puede ser difícil generalizar los hallazgos de los estudios clínicos utilizando una fórmula infantil específica a otras fórmulas infantiles de diferentes fabricantes que utilizan diferentes métodos de hidrólisis. Se requieren más estudios clínicos para ayudar a los médicos a identificar qué lactantes pueden beneficiarse con la intervención temprana, así como qué fórmulas hidrolizadas específicas son las más adecuadas para disminuir el riesgo de enfermedad alérgica futura.

© 2017 Nestec Ltd., Vevey/S. Karger AG, Basel

## Introducción

El asma, el eccema, la alergia a los alimentos y la rinitis alérgica son algunos de los trastornos crónicos pediátricos más comunes en el mundo. Aunque la mortalidad por estos trastornos es relativamente rara, existe un gran impacto en la utilización de la atención médica, los días de ausencia laboral y escolar, así como los efectos sobre la calidad de vida, tanto para los padres como para los hijos. Actualmente existen muchas estrategias de tratamiento para cada uno de estos trastornos. Por ejemplo, el uso de fórmulas infantiles con proteínas hidrolizadas se utiliza con frecuencia para tratar la alergia a las proteínas de la leche de vaca.

Desde una perspectiva más amplia de salud pública, un enfoque preventivo hacia estos trastornos crónicos tendría un costo-beneficio mayor e impactaría en un gran porcentaje de la población. La lactancia materna es la forma óptima de alimentar a todos los lactantes, si tienen riesgo de alergia o no. En los bebés que están expuestos a la fórmula infantil, algunos estudios sugieren que las fórmulas hidrolizadas pueden disminuir el riesgo de enfermedad alérgica en comparación con las fórmulas no hidrolizadas. Este artículo revisa la evidencia actual del papel de las fórmulas hidrolizadas en la prevención de la alergia, específicamente el eccema, la alergia a los alimentos, el asma y la rinitis alérgica.

## Fórmulas infantiles hidrolizadas

En Estados Unidos, la Ley Federal de Alimentos, Medicamentos y Cosméticos define una fórmula infantil como “un alimento que pretende ser o que es presentado para uso dietético especial sólo como un alimento para lactantes debido a su simulación de la leche humana o su idoneidad como un sustituto completo o parcial de la leche humana” [1]. Aunque la lactancia materna es ideal, un porcentaje grande de lactantes está expuesto a fórmulas el primer año de vida. Con base en los datos de 2013, 81% de los recién nacidos en Estados Unidos inicia la lactancia materna; sin embargo, hacia los 6 meses de edad, las tasas de lactancia materna son de 52%. A los 12 meses de edad, este porcentaje cae a 31% [2]. A nivel mundial, la exposición a la fórmula infantil puede ser mayor, porque las tasas de lactancia materna pueden ser más bajas. En los países de ingresos bajos y medios, sólo la mitad de los lactantes menores de 1 mes recibe lactancia materna. Este porcentaje se reduce a aproximadamente 30% a los 1 a 5 meses de edad [3]. Como resultado, un porcentaje grande de niños está expuesto a la fórmula infantil en una edad temprana.

Las fórmulas infantiles se han desarrollado para imitar la leche materna humana. Las fórmulas infantiles típicas

para lactantes de término tienen 19 a 20 calorías por onza y aproximadamente 1.3 a 1.4 g de proteína por 100 mL [4]. Aunque existe una variedad de fuentes potenciales de proteínas para los lactantes, la fuente típica de proteína son las proteínas de la leche de vaca. Las proteínas de la leche de vaca se pueden separar en dos grupos generales, caseína y suero. Bioquímicamente, la separación de estas dos proteínas se puede visualizar cuando la leche de vaca se acidifica o se expone a la quimosina (renina). Las proteínas de la caseína y del suero están presentes en una proporción de 4 a 1 y las proteínas específicas se enumeran en el Cuadro 1.

## *La lactancia materna es la forma óptima de alimentar a todos los lactantes, tengan o no riesgo de alergia*

Las fórmulas infantiles también pueden clasificarse en fórmulas intactas (o no hidrolizadas), fórmulas parcialmente hidrolizadas (FHp), fórmulas extensamente hidrolizadas (FHe), o fórmulas de aminoácidos. La clasificación actual de las fórmulas infantiles se enfoca en el grado de hidrólisis; sin embargo, los diferentes fabricantes utilizan métodos distintos de hidrólisis. Al utilizar diversos métodos artificiales, estas proteínas intactas pueden degradarse en componentes más pequeños o péptidos. En general, las FHp tienen péptidos <5 kDa con una distribución del tamaño de 3 a 10 kDa, mientras que las FHe tienen péptidos que son <3 kDa [5]. Las fórmulas basadas en aminoácidos contienen aminoácidos libres para los lactantes que son sensibles incluso a péptidos pequeños de las proteínas de la leche de vaca.

## Mecanismos potenciales de acción

Cuando estas proteínas se consumen y entran en el tracto gastrointestinal, se exponen al tejido linfóide asociado con el intestino (GALT, *gut-associated lymphoid tissue*), un componente clave del sistema inmunitario de la mucosa y un órgano inmunitario extenso. Debido a su proximidad a los antígenos del alimento y al microbioma, GALT debe ser capaz de distinguir de manera continua entre los organismos no patógenos de los patógenos, así como facilitar la tolerancia oral a antígenos específicos del alimento [6]. La inducción de la tolerancia oral parece depender del momento y del tipo de exposición [7]. Se piensa que la exposición de los péptidos más pequeños a GALT induce tolerancia oral sin sensibilización, porque el peso molecular bajo se ha asociado con la disminución de alergenicidad de las proteínas. Como resultado, las fórmulas hidrolizadas pueden disminuir el riesgo de enfermedad alérgica en comparación con las fórmulas no hidrolizadas.

La relación entre la alergenicidad de las fórmulas infantiles basada en el tipo de proteínas y el grado de hidrólisis es muy probable que esté incompleta. Aunque esta descripción cuantitativa es un punto de inicio útil, los cambios cualita-

**Cuadro 1.** Porcentaje y pesos moleculares de las proteínas de la leche de vaca

Fracción	Proteína	Nombre del alérgeno	Total de proteínas, %	Peso molecular, kDa
Suero	alfa-lactalbúmina	<i>Bos d 4</i>	5	14.2
	beta-lactoglobulina	<i>Bos d 5</i>	10	18.3
	inmunoglobulinas	<i>Bos d 7</i>	3	160.0
	albúmina sérica bovina	<i>Bos d 6</i>	1	67.0
	lactoferrina		Traza	800.0
Caseínas	alfa-s1-caseína		29	23.6
	alfa-s2-caseína		8	25.2
	beta-caseína		27	24.0
	gamma1-caseína	<i>Bos d 8</i>		20.6
	gamma2-caseína		6	11.8
	gamma3-caseína			11.6
	kappa-caseína		10	19.0

Adaptado de Tsabouri et al. [44].

tivos en los péptidos por el método de hidrólisis también pueden tener un efecto grande sobre el riesgo potencial de enfermedad alérgica. Por ejemplo, Lambers y colaboradores [8] describieron el uso de una combinación de peptidómicos con base en espectrometría de masas y análisis multivariados de grupos para crear un análisis integral de diferentes fórmulas de proteínas de la leche hidrolizadas a nivel de péptidos. La caracterización de los perfiles específicos de péptidos de una fórmula infantil puede proporcionar una mejor comprensión de la probabilidad de alergenicidad. Por lo menos tres factores, la fuente de proteínas, el método de hidrólisis y el grado de hidrólisis pueden influir en el beneficio potencial de una fórmula hidrolizada para la prevención de la alergia. Estas observaciones pueden ayudar a explicar por qué el grado de hidrólisis no siempre correlaciona con los resultados de los estudios clínicos que comparan la efectividad de las FHp con las FHe, o la falta de consistencia de los hallazgos dentro de las clases de fórmulas basadas en el grado de hidrólisis.

### Aspectos metodológicos en la evaluación de la literatura

Aunque los estudios doble ciegos, aleatorizados y controlados son el estándar de oro para valorar si las fórmulas hidrolizadas disminuyen el riesgo de enfermedad alérgica, hay varios aspectos metodológicos a considerar cuando se revisan y comparan los resultados de los estudios de toda la literatura. La comparación principal debería ser la leche materna y la lactancia materna; sin embargo, no sería ético aleatorizar a los lactantes a una situación en la que se les impidiera la lactancia materna. Además de la imposibilidad de cegamiento, también existe la cuestión de que la composición de la leche materna difiere de madre a madre [9]. Como resultado, la mayoría de los estudios clínicos compara un tipo de fórmula *versus* otro tipo de fórmula entre los lac-

tantes que no pueden recibir lactancia materna por diversas razones. Además, si la exposición a la fórmula es durante el destete de la lactancia materna o se combina con la lactancia materna, la extensión de la exposición a la fórmula puede ser difícil de controlar.

Existen aspectos adicionales de la heterogeneidad en el diseño del estudio. Para aumentar la probabilidad de detectar un efecto, los estudios pueden incluir sólo a lactantes con alto riesgo de alergia con base en la historia familiar. Sin embargo, la extensión de la enfermedad alérgica en una historia familiar puede variar (p. ej., número de parientes afectados) y el riesgo basal puede ser difícil de determinar [10]. En algunos casos, el uso de fórmulas infantiles es parte de una intervención ambiental más grande. Como consecuencia de ello, es difícil evaluar el efecto contribuyente de la exposición a la fórmula infantil. Asociado con esta cuestión está el hecho de que el tiempo para desarrollar el desenlace clínico puede ser prolongado. Por ejemplo, el asma y la rinitis alérgica pueden ser difíciles de confirmar en un niño <5 años de edad. Durante el periodo de estudio, otros factores ambientales, alimenticios, o del acceso médico pueden ser factores de confusión de la asociación entre la exposición y el desenlace. Una combinación de factores ambientales y genéticos probablemente desempeña un papel significativo en la patogenia de la enfermedad alérgica [11].

### Fórmulas hidrolizadas y prevención primaria del eccema

El eccema es una enfermedad crónica de la piel caracterizada por una piel pruriginosa, inflamada. Es la enfermedad crónica de la piel más común en los niños, que afecta a alrededor de 20% de los lactantes y niños pequeños [12]. En los países desarrollados, la incidencia de eccema ha aumentado constantemente [13]. Los estudios han mostrado una incidencia menor de eccema en los lactantes que reciben exclu-



sivamente lactancia materna [14]. Para los lactantes que no reciben lactancia materna, las proteínas de la leche de vaca son un alérgeno común asociado con el desarrollo de eccema. También se ha observado clínicamente que las fórmulas hidrolizadas utilizadas para el tratamiento de la alergia a las proteínas de la leche de vaca se han relacionado con disminución del eccema. De manera específica, la hidrólisis química y enzimática reduce el peso molecular y el tamaño de los péptidos de las proteínas de la leche de vaca y puede disminuir potencialmente los determinantes de la sensibilización alérgica.

Varias docenas de estudios han valorado la efectividad de la exposición temprana a la fórmula hidrolizada para disminuir el riesgo de eccema. Dos metanálisis diferentes, ambos publicados en 2010, sugieren que los lactantes sanos con una historia familiar de alergia que son alimentados con fórmula de proteínas de suero parcialmente hidrolizadas (FHp-S) tienen un riesgo menor de dermatitis atópica en comparación con los lactantes alimentados con fórmula de proteínas intactas de la leche de vaca (FLV). Los subanálisis realizados en los metanálisis de Szajewska y Horvath [15] y Alexander y Cabana [16] estiman que el riesgo de disminución es de 52 y 55%, respectivamente, a los 12 meses de edad, y de 38 y 36%, respectivamente, a una edad >30 meses.

Desde la publicación de estos metanálisis, se han publicado análisis más recientes que respaldan y no respaldan la efectividad de la fórmula hidrolizada para la prevención del eccema. En el lado negativo, Lowe y colaboradores [17] reportaron los resultados de un estudio ciego sencillo (participantes), aleatorizado y controlado que comparó los desenlaces alérgicos en 620 lactantes alimentados con FLV, FHp, FHp-S, o fórmula de soya al suspender la lactancia materna. No hubo diferencias en el desarrollo del eccema en los primeros 2 años de vida con FHp-S (razón de probabilidades [RP] 1.26, intervalo de confianza de 95% [IC] 0.84 a 1.88) en comparación con FLV. Tampoco hubo diferencias en la prevalencia en el periodo de 6 a 7 años de edad para FHp-S (RP 1.08, IC 95% 0.69-1.68) comparada con FLV [17].

Además, un metanálisis más reciente de 37 estudios de intervención elegibles de fórmula hidrolizada de Boyle y colaboradores [18] reexaminó la literatura y también se mostró menos entusiasta acerca de los efectos preventivos de las fórmulas hidrolizadas para el eccema. El análisis sugirió que había “evidencia de conflictos de interés y un riesgo alto o poco claro de sesgo de los resultados alérgicos en la mayoría de los estudios, y evidencia de sesgo de publicación de los estudios de eccema y sibilancias”. Este análisis no encontró

evidencia consistente de que las fórmulas FHp o FHe disminuyan el riesgo de enfermedad alérgica en lactantes con alto riesgo [18]. Además de más datos, este análisis difiere de otros, ya que los resultados de diferentes hidrolizados de proteínas basados en el grado de hidrólisis se acumularon juntos. Esto puede ser inapropiado porque los diferentes efectos biológicos de distintos hidrolizados no se basan sólo en el grado de hidrólisis y el tamaño de los péptidos, sino también en las características cualitativas de los péptidos [8]. Las diferencias adicionales incluyen la interpretación de los posibles conflictos de interés de los estudios incluidos. Boyle y colaboradores [18] también incluyeron estudios en los que en el grupo de intervención, pero no en el grupo control, se aplicaron intervenciones adicionales, como medidas de control de los ácaros del polvo doméstico y un ambiente libre de humo. Además, se acumularon los estudios realizados en una población de alto riesgo y en la población general.

Por otro lado, la actualización más reciente del estudio *German Infant Nutritional Intervention* (GINI) sugiere un beneficio positivo de la fórmula hidrolizada para la prevención del eccema. El estudio GINI es un estudio doble ciego aleatorizado que valora la efectividad de tres tipos diferentes de fórmulas hidrolizadas: FHp-S, fórmula de suero extensamente hidrolizado (FHe-S), una fórmula de caseína extensamente hidrolizada (FHe-C) y FLV regular sobre el desarrollo de enfermedad alérgica para niños con alto riesgo de desarrollar alergia [19].

De 1995 a 1998, un total de 2 252 lactantes fueron incluidos y aleatorizados al nacer para recibir 1 de 4 fórmulas como un suplemento a la lactancia materna, cuando fue necesario, durante los primeros 4 meses de vida. Los resultados del estudio GINI sugieren que la incidencia acumulada

de eccema hasta los 15 años de edad disminuyó en el grupo de FHp-S (razón de riesgo [RR] 0.75, IC 95% 0.59 a 0.96) y en el grupo de FHe-C (RR 0.60, IC 95% 0.46 a 0.77) en comparación con el grupo de FLV. Además, la preva-

lencia de eccema entre los 11 y 15 años en el grupo de FHe-C disminuyó (RP 0.42, IC 95%, 0.23 a 0.79) en comparación con el grupo de FLV [20]. La incidencia acumulada *versus* la prevalencia mide resultados ligeramente diferentes. Ambos resultados son dicotómicos; sin embargo, la incidencia acumulada incluye a cualquiera con un diagnóstico previo o actual de eccema, mientras que la prevalencia entre los 11 y 15 años indica enfermedad activa durante este periodo específico. Es posible que un niño haya desarrollado la enfermedad; no obstante, puede estar latente durante un periodo específico de observación. Un análisis más extenso sugiere que basados en los resultados del estudio GINI, los análisis

.....  
**Los estudios han mostrado una  
incidencia menor de eccema en  
los lactantes que son alimentados  
exclusivamente con lactancia materna**  
.....

de costo-beneficio sugieren que tanto las fórmulas FHp-S como FHp-C pueden tener un costo-beneficio positivo y un ahorro de costos para la prevención del eccema [21].

Con base en la evidencia disponible, en 2015 la Administración de Alimentos y Medicamentos de EUA (FDA, por sus siglas en inglés) permitió la afirmación calificada de salud para la fórmula FHp-S. Específicamente, “para los lactantes sanos que no reciben exclusivamente lactancia materna y que tienen una historia familiar de alergia, la alimentación con una fórmula infantil 100% de proteínas de suero parcialmente hidrolizadas desde el nacimiento hasta los 4 meses de edad en lugar de una fórmula que contiene proteínas de leche intacta de vaca puede disminuir el riesgo de desarrollar dermatitis atópica durante el primer año de vida y hasta los 3 años de edad. La FDA ha concluido que la relación entre las fórmulas infantiles 100% de proteínas de suero parcialmente hidrolizadas y el riesgo reducido de dermatitis atópica es incierto, porque hay muy poca evidencia científica de la relación” [22, 23].

### Fórmulas hidrolizadas y prevención primaria de la alergia a los alimentos

La prevalencia estimada de alergia a los alimentos en Estados Unidos oscila entre 2 y 10% [24], y en Europa la prevalencia de alergia a los alimentos se estima en alrededor de 6%, con base en autorreportes [25]. Una de las alergias a los alimentos más comunes en los niños, la alergia a las proteínas de la leche de vaca, alcanza su punto máximo en la niñez, con una prevalencia estimada de 2 a 6% [26]. Aunque las fórmulas hidrolizadas por lo general se usan para el tratamiento y el manejo, hay muchos estudios que han examinado el uso de las fórmulas hidrolizadas para prevenir el desarrollo de alergias a los alimentos.

Utilizando un diseño de estudio aleatorizado y controlado, Halken y colaboradores [27] incluyeron 595 lactantes daneses con alto riesgo para comparar el efecto preventivo de alergia de tres tipos diferentes de fórmulas hidrolizadas: FHe-C, FHe-S y FHp-S durante los primeros 4 meses de vida, según se necesite. Todos los lactantes fueron seguidos de manera prospectiva y si se sospechaba alergia a los alimentos se llevaron a cabo procedimientos controlados de eliminación/exposición. No hubo diferencias en la incidencia acumulada de dermatitis atópica o síntomas respiratorios. Los lactantes que recibieron FHp-S tuvieron una mayor probabilidad de desarrollar alergia a la leche de vaca (0.6 vs. 4.7%,  $p = 0.05$ ); sin embargo, los autores señalan que “debido al pequeño número de casos, los resultados deben interpretarse con precaución” [27]. Oldaeus y colaboradores [28] valoraron la efectividad de las fórmulas

FHe-C, FHp, o FLV en 155 lactantes con alto riesgo de desarrollar enfermedad alérgica. En los 18 meses del periodo del estudio, los lactantes del grupo de FHe-C evolucionaron mejor que los del grupo de FLV, y en los primeros 9 meses de edad, el grupo de FHe evolucionó mejor que el grupo de FHp en lo que se refiere a síntomas atópicos [28].

Estos hallazgos fueron resumidos en una revisión de Cochrane de 2009. Existe un beneficio potencial de la FHe versus la FHp para la prevención de la alergia, con base en dos estudios de 341 lactantes (RR 0.43, IC 95% 0.19 a 0.99). Sin embargo, en general, estuvo limitada la evidencia de que la alimentación prolongada con una fórmula hidrolizada en comparación con FLV disminuye la alergia a los alimentos en la lactancia y la niñez, la intolerancia a los alimentos, o la alergia a las proteínas de la leche de vaca en los lactantes con alto riesgo [29]. Desde esta revisión, ha habido estudios adicionales que parecen apoyar estas observaciones.

Kuo y colaboradores [30], investigaron si la alimentación con FHp-S versus FLV (cualquier fórmula con proteínas no hidrolizadas) los primeros 6 meses de vida en 1 002 lactantes con alto riesgo disminuyó las enfermedades alérgicas hasta 36 meses después. El porcentaje de lactantes con sensibilización a los alimentos, en especial a las proteínas de la leche, fue de manera significativa menor en los lactantes del grupo de FHp-S en comparación con los lactantes del grupo de FLV a los 36 meses (12.7 vs. 23.4%,  $p = 0.048$ ); sin embargo, no hubo diferencias en la prevalencia de enfermedades alérgicas durante los primeros 3 años de la vida [30]. Asimismo, en el estudio GINI, no se observó algún efecto sobre las alergias a los alimentos en los lactantes aleatorizados a las fórmulas

hidrolizadas. A los 11 a 15 años de edad, no hubo diferencias en la sensibilización a los alimentos en los niños aleatorizados a alguna de las fórmulas hidrolizadas, incluyendo FHp-S (RP 1.07,

IC 95% 0.61 a 1.90), FHe-S (RP 1.10, IC 95% 0.63 a 1.94), o FHe-C (RP 1.20, IC 95% 0.69 a 2.10), cuando se compararon con la FLV [20].

### El desarrollo de rinitis alérgica y asma se ha asociado estrechamente con la presencia de eccema

### Fórmulas hidrolizadas y prevención primaria de asma y rinitis alérgica

Tanto el asma como la rinitis alérgica son afecciones pediátricas comunes. El asma afecta aproximadamente a 1 de cada 12 niños en Estados Unidos [31]. Se asocia con un aumento de las hospitalizaciones y visitas al servicio de urgencias, así como con disparidades raciales y étnicas en los resultados [32]. En general, el asma es una de las enfermedades más comunes no contagiosas en los niños [33]. La rinitis alérgica, también conocida como “fiebre del heno” o rinoconjuntivitis alérgica, es una afección crónica caracteri-



zada por conjuntivitis, rinorrea, congestión nasal y prurito. La rinitis alérgica afecta a 1 de cada 11 niños [34], y aunque la afección no se asocia con visitas frecuentes al servicio de urgencias ni hospitalizaciones, tiene un efecto tremendo sobre la calidad de vida, la calidad del sueño nocturno y la capacidad para funcionar en la escuela [35]. El desarrollo de rinitis alérgica y asma se ha asociado estrechamente con la presencia de eccema [36]. En forma similar al eccema, varios estudios han explorado el efecto de la fórmula hidrolizada en la disminución de la probabilidad de asma y rinitis alérgica en los niños.

En el estudio GINI, aunque no hubo efectos sobre el desarrollo de asma a los 10 años de edad [37], entre los 11 y 15 años de edad [20], la prevalencia de asma fue menor en el grupo de FHe-C que en el grupo de FLV (RP 0.49, IC 95% 0.26 a 0.89). Estos resultados se confirmaron con pruebas espirométricas objetivas. En cuanto a la rinitis alérgica, el estudio GINI reportó que la incidencia acumulada de rinitis alérgica fue menor en el grupo de FHe-C (RR 0.77, IC 95% 0.59 a 0.99) que en el grupo de FLV. Además, la prevalencia de rinitis alérgica fue menor en los niños que recibieron FHp-S (RP 0.67, IC 95% 0.47 a 0.95) y FHe-C (RP 0.59, IC 95% 0.41 a 0.84) que en los que recibieron FLV [20].

En general, estos resultados sugieren que, en los niños que no reciben lactancia materna, en comparación con la FLV, el uso temprano de tipos específicos de fórmulas hidrolizadas (FHp-S y FHe-C) puede tener efectos preventivos para el asma y la rinitis alérgica en los niños. Es importante que la FHe-S no se asociara con ningún efecto preventivo. Además, estos hallazgos del estudio GINI se limitan a los niños que están en alto riesgo de enfermedad alérgica.

Las fórmulas hidrolizadas también se han utilizado en intervenciones de múltiples enfoques. El estudio de prevención de la Isla de Wight incluyó una variedad de intervenciones, incluyendo el uso de fórmulas hidrolizadas cuando no era posible la lactancia materna. A partir de 1990, un total de 120 niños con alto riesgo de trastornos alérgicos (con base en la historia familiar y una alta IgE total del cordón) fue incluido en un estudio ciego sencillo, aleatorizado y controlado. Los lactantes del grupo de intervención recibieron lactancia materna con la madre en una dieta baja en alérgenos o, si no recibieron lactancia materna, fueron alimentados con una fórmula de proteínas hidrolizadas a base de soya. Además, la exposición a los alérgenos de los ácaros del polvo doméstico se redujo utilizando cubiertas de vinilo en los colchones y acaricidas en las recámaras y en la sala. Los lactantes del grupo control recibieron atención de rutina y no se recomendó el control ambiental [38]. A los 18 años de edad, 114 de 120 (95%) de los niños fueron valorados y la prevalencia de asma fue significativamente menor en el grupo de prevención en comparación con el grupo control (RP 0.34, IC 95% 0.12 a 0.96) [39].

El *Canadian Childhood Asthma Primary Prevention Study* también valoró un programa multifacético de intervención para la prevención primaria del asma en lactantes con alto riesgo. Se aleatorizaron 545 lactantes con alto riesgo para una intervención que incluyó evitar el polvo doméstico, las mascotas, el humo del tabaco y alentar la lactancia materna con la introducción tardía de los alimentos sólidos. Se proporcionó FHp-S durante el primer año de vida cuando fue necesario. A los 7 años de edad, la prevalencia de asma fue menor en el grupo de intervención (riesgo relativo ajustado [RRa] 0.44, IC 95% 0.25 a 0.79); sin embargo, no hubo diferencias en la prevalencia de rinitis alérgica (RRa 1.13, IC 95% 0.71 a 1.81) y dermatitis atópica (RRa 0.92, IC 95% 0.49 a 1.73) [40].

## Resumen

El asma, el eccema, la alergia a los alimentos y la rinitis alérgica son algunas de las enfermedades crónicas pediátricas más comunes en el mundo. Aunque la lactancia materna todavía se considera como el mejor enfoque para disminuir el riesgo de alergia, en los lactantes que están expuestos a la fórmula infantil, algunos estudios sugieren que las fórmulas FHp-S y FHe-C pueden disminuir el riesgo de eccema en comparación con las fórmulas no hidrolizadas en los niños con una fuerte historia familiar de enfermedad atópica. Sin embargo, la interpretación clínica de estos estudios varía, así como las recomendaciones clínicas subsecuentes. Diferentes sociedades médicas profesionales tienen guías con niveles diferentes de entusiasmo con respecto a la efectividad de las fórmulas hidrolizadas en la prevención de la enfermedad alérgica, así como qué tipos de fórmulas son más efectivos [41-43, 45].

En cuanto a la rinitis alérgica, la alergia a los alimentos y el asma, la evidencia actual de un efecto preventivo de la fórmula infantil hidrolizada en estas enfermedades parece ser inconsistente e insuficiente. Por último, los cambios cualitativos en los péptidos por el método de hidrólisis, y no sólo el grado de hidrólisis de las proteínas, pueden tener una influencia grande en el efecto preventivo de una fórmula infantil en particular para el riesgo potencial de enfermedad alérgica. Como resultado, puede ser difícil generalizar los hallazgos de los estudios clínicos utilizando una fórmula infantil específica a otras fórmulas para lactantes de diferentes fabricantes que utilizan diferentes métodos de hidrólisis. Se requieren más estudios clínicos para ayudar a los médicos a identificar qué lactantes pueden beneficiarse con la intervención temprana, así como qué fórmulas hidrolizadas específicas son las más adecuadas para disminuir el riesgo de enfermedad alérgica futura.

## Declaración

M.D.C. ha sido consultor pagado de Nestlé, Abbott, Mead Johnson y Wyeth. La redacción de este artículo fue apoyada por el Nestlé Nutrition Institute.

## Referencias

- 1 Federal Food, Drug and Cosmetic Act, 412, Title 21, Code of Federal Regulations 106.3 Definitions. <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfrcfr/CFRSearch.cfm?fr=106.3> (accessed January 3, 2017).
- 2 Centers for Disease Control and Prevention. Breastfeeding Report Card. <https://www.cdc.gov/breastfeeding/data/reportcard.htm> (accessed January 4, 2017).
- 3 Black RE, Victoria CG, Walker SP, Bhutta ZA, Christian P, de Onis M, Ezzati M, Grantham-McGregor S, Katz J, Martorella R, Uauy R; Maternal and Child Nutrition Study Group: Maternal and child undernutrition and overweight in low-income and middle-income countries. *Lancet* 2013;382:427–451.
- 4 Corkins KG, Shurley T: What's in the bottle? a review of infant formulas. *Nutr Clin Pract* 2016;31:723–729.
- 5 Nutten S: Proteins, peptides and amino acids: role in infant nutrition. *Nestle Nutr Inst Workshop Ser* 2016;86:1–10.
- 6 Ruth MR, Field CJ: The immune modifying effects of amino acids on gut-associated lymphoid tissue. *J Anim Sci Biotechnol* 2013;4:27.
- 7 Strobel S: Dietary manipulation and induction of tolerance. *J Pediatr* 1992;121:S74–S79.
- 8 Lambers TT, Gloerich J, van Hoffen E, Alkema W, Hondmann DH, van Tol EAF: Clustering analyses in peptidomics revealed that peptide profiles of infant formulae are descriptive. *Food Sci Nutr* 2015;3:81–90.
- 9 Ballard O, Morrow AL: Human milk composition: nutrients and bioactive factors. *Pediatr Clin North Am* 2013;60:49–74.
- 10 Burke W, Fesinmeyer M, Reed K, Hampson L, Carlsten C: Family history as a predictor of asthma risk. *Am J Prev Med* 2003;24:160.
- 11 Moore MM, Rifas-Shiman SL, Rich-Edwards JW, et al: Perinatal predictors of atopic dermatitis occurring in the first six months of life. *Pediatrics* 2004;113:468–474.
- 12 United States Department of Health and Human Services and National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Disease: Atopic Dermatitis. NIH Publication No. 03-4272. National Institutes of Health, 2003.
- 13 Eichenfield LF, Hanifin JM, Luger TA, Stevens SR, Pride HB: Reinsens conference on pediatric atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2003;49:1088–1095.
- 14 Gdalevich M, Mimouni D, David M, Mimouni M: Breast-feeding and the onset of atopic dermatitis in childhood: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *J Am Acad Dermatol* 2001;45:520–527.
- 15 Szajewska H, Horvath A: A meta-analysis of the evidence for a partially hydrolyzed 100% whey formula for the prevention of allergic diseases. *Curr Med Res Opin* 2010;6:423–423.
- 16 Alexander DD, Cabana MD: Partially hydrolyzed 100% whey protein infant formula and reduced risk of atopic dermatitis: a metaanalysis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010;50:356–358.
- 17 Lowe AJ, Hosking CS, Bennett CM, Allen KJ, Axelrad C, Carlin JB, Abramson MJ, Dharmage SC, Hill DJ: Effect of a partially hydrolyzed whey infant formula at weaning on risk of allergic disease in high-risk children: a randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:360–365.
- 18 Boyle RJ, Ierodiakonou D, Khan T, Chivinge J, Robinson Z, Geoghegan N, Jarrold K, Afxentiou T, Reeves T, Cunha S, Trivella M, Garcia-Larsen V, Leonardi-Bee J: Hydrolysed formula and risk of allergic or autoimmune disease: systematic review and metaanalysis. *BMJ* 2016;352:i974.
- 19 von Berg A, Koletzko S, Grubl A, Filipiak-Pittroff B, Wichmann HE, Bauer CP, Reinhardt D, Berdel D: The effect of hydrolyzed cow's milk formula for allergy prevention in the first year of life: the German Infant Nutritional Intervention Study, a randomized double-blind trial. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:533–540.
- 20 von Berg A, Filipiak-Pittroff B, Schulz H, Hoffmann U, Link E, Sußmann M, Schnappinger M, Brüske I, Standl M, Krämer U, Hoffmann B, Heinrich J, Bauer CP, Koletzko S, Berdel D; GINIplus study group: Allergic manifestation 15 years after early intervention with hydrolyzed formulas – the GINI Study. *Allergy* 2016;71:210–219.
- 21 Mertens J, Stock S, Lungen M, von Berg A, Krämer U, Filipiak-Pittroff B, Heinrich J, Koletzko S, Grubl A, Wichmann HE, Bauer CP, Reinhardt D, Berdel D, Gerber A: Is prevention of atopic eczema with hydrolyzed formulas cost effective? A health economic evaluation from Germany. *Pediatr Allergy Immunol* 2012; 23: 597–604.
- 22 United States Food and Drug Administration: 100% Whey-Protein Partially Hydrolyzed Infant Formula and Reduced Risk of Atopic Dermatitis. <http://www.fda.gov/Food/IngredientsPackagingLabeling/LabelingNutrition/ucm256731.htm> (accessed February 4, 2017).
- 23 Chung CS, Yamini S, Trumbo PR: FDA's health claim review: whey-protein partially hydrolyzed infant formula and atopic dermatitis. *Pediatrics* 2012;130:e408–e414.
- 24 Sicherer SH, Sampson HA: Food allergy: epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:291–307.
- 25 Nwaru BI, Hickstein L, Panesar SS, et al: The epidemiology of food allergy in Europe: a systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2014;69:62–75.
- 26 Host A: Frequency of cow's milk allergy in childhood. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002;89:s33–s37.
- 27 Halken S, Hansen KS, Jacobsen HP, Estmann A, Faelling AE, Hansen LG, Kier SR, Lassen K, Lintrup M, Mortensen S, Ibsen KK, Osterballe O, Host A: Comparison of a partially hydrolyzed infant formula with two extensively hydrolyzed formulas for allergy prevention: a prospective, randomized study. *Pediatr Allergy Immunol* 2000;11:149–161.
- 28 Oldaeus G, Anjou K, Bjorksten B, Moran JR, Kjellman NI: Extensively and partially hydrolysed infant formulas for allergy prophylaxis. *Arch Dis Child* 1997;77:4–10.
- 29 Osborn DA, Sinn JKH: Formulas containing hydrolysed protein for prevention of allergy and food intolerance in infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;CD003664.
- 30 Kuo HC, Liu CA, Ou CY, Hsu TY, Wang CL, Huang HC, Chuang H, Liang HM, Yang KD: Partial protein-hydrolyzed infant formula decreased food sensitization but not allergic disease in a prospective birth cohort study. *Int Arch Allergy Immunol* 2011;154:310–317.
- 31 Akinbami LJ, Simon AE, Rossen LM: Changing trends in asthma prevalence among children. *Pediatrics* 2016;137:1.
- 32 Cabana MD, Lara M, Shannon J: Racial and ethnic disparities in the quality of asthma care. *Chest* 2007;132(suppl 5):810S–817S.
- 33 Zar HJ, Ferkol TW: The global burden of respiratory disease-impact on child health. *Pediatr Pulmonol* 2014;49:430–434.
- 34 Bloom B, Cohen RA, Freeman G: Summary health statistics for US children: national health interview survey, 2011. *Vital Health Stat* 2012;10:1–88.
- 35 Blaiss MS: Allergic rhinoconjunctivitis: burden of disease. *Allergy Asthma Proc* 2007;28:393–397.
- 36 Dharmage SC, Lowe AJ, Matheson MC, Burgess JA, Allen KJ, Abramson MJ: Atopic dermatitis and the atopic march revisited. *Allergy* 2014;69:17–27.
- 37 von Berg A, Filipiak-Pittroff B, Krämer U, Hoffmann B, Link E, Beckmann C, Hoffmann U, Reinhardt D, Grubl A, Heinrich J, Wichmann HE, Bauer CP, Koletzko S, Berdel D: Allergies in high-risk school children after early intervention with cow's milk protein hydrolysates: 10-year results from the German Infant Nutritional Intervention (GINI) study. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:1565–1573.
- 38 Hide DW, Matthews S, Matthews L, Stevens M, Ridout S, Twiselton R, Gant C, Arshad SH: Effect of allergen avoidance in infancy on allergic manifestations at age two years. *J Allergy Clin Immunol* 1994;93:842–846.
- 39 Scott M, Roberts G, Kurukulaaratchy RJ, Matthews S, Nove A, Arshad SH: Multifaceted allergen avoidance during infancy reduces asthma during childhood with the effect persisting until age 18 years. *Thorax* 2012;67:1046–1051.
- 40 Chan-Yeung M, Ferguson A, Watson W, Dimich-Ward H, Rousseau R, Lilley M, Dy-Buncio A, Becker A: The Canadian Childhood Asthma Primary Prevention Study: outcomes at 7 years of age. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:49–55.
- 41 Australasian Society of Clinical Immunology and Allergy (ASCIA) 2016 Guidelines – infant feeding and allergy prevention.

- <https://www.allergy.org.au/health-professionals/papers/ascia-guidelines-for-infantfeeding-and-allergy-prevention> (accessed January 21, 2017).
- 42 Chan ES, Cummings C; Canadian Paediatric Society, Community Paediatrics Committee and Allergy Section: Dietary exposures and allergy prevention in high-risk infants: a joint statement with the Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology. *Paediatr Child Health* 2013;18:545–549.
- 43 Sampson HA, Aceves S, Bock SA, James J, Jones S, Lang D, Nadeau K, Nowak-Wegrzyn A, Oppenheimer J, Perry TT, Randolph C, Sicherer SH, Simon RA, Vickery BP, Wood R; Joint Task Force on Practice Parameters, et al: Food allergy: a practice parameter update, 2014. *J Allergy Clin Immunol* 2014;134:1016–1025.
- 44 Tsabouri S, Douros K, Priftis KN: Cow's milk allergenicity. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targ* 2014;14:16–26.
- 45 di Mauro G, Bernardini R, Barberi S, et al: Prevention of food and airway allergy: consensus of the Italian Society of Preventive and Social Paediatrics, the Italian Society of Paediatric Allergy and Immunology, and Italian Society of Pediatrics. *World Allergy Organ J* 2016;9:28.



## La hipótesis de la doble barrera teoriza que evitar un alimento específico (como huevo o maní) puede aumentar el riesgo de desarrollar alergia a los alimentos si el lactante sigue expuesto al alérgeno alimentario en el ambiente y se sensibiliza por vía percutánea

Reimpreso con autorización de: *Ann Nutr Metab* 2017;70(suppl 2):47-54

### Introducción de alimentos complementarios a los lactantes por Christina E. West

#### Información clave

En el pasado, las estrategias de prevención de la alergia a los alimentos se enfocaban en evitar los alimentos alérgicos en la niñez. Sin embargo, el paradigma actual es cambiar de la evitación a la exposición controlada. La evidencia reciente de estudios aleatorizados y controlados sugiere que la introducción temprana de alimentos alérgicos como los maníes puede disminuir la prevalencia de alergias a los alimentos en lactantes con alto riesgo. En los países en los que la alergia al maní es prevalente, los profesionales de la salud deberían recomendar la introducción de productos que contienen maní en las dietas de los lactantes con "alto riesgo" en el comienzo de la vida (entre los 4 y 11 meses de edad).

#### Conocimiento actual

A nivel mundial, las alergias a los alimentos más comunes en los niños son alergias a la leche de vaca, huevo de gallina, soya, maní, nueces, trigo, pescado y mariscos. Aunque una proporción grande de aquellos con alergia a la leche o al huevo desarrollarán tolerancia a medida que crezcan, ciertos subgrupos siguen siendo alérgicos y están en riesgo de desarrollar otros trastornos como enfermedad respiratoria alérgica. Por ejemplo, la presencia de alergia al huevo y el eccema en los lactantes es un predictor de alergias respiratorias posteriores. Aquellos con niveles altos de anticuerpos IgE contra la leche de vaca, la clara del huevo, el trigo y la soya también tienen mayor probabilidad de presentar alergia persistente a los alimentos.

#### Implicaciones prácticas

Las guías internacionales actuales indican que la introducción de los alimentos alérgicos (incluyendo el huevo y los maníes) no necesita posponerse más allá de los 4 a 6 meses de edad, pero no proporcionan guías concretas

#### Alimentos introductorios que contienen maníes

- Mantequilla de maní suave mezclada con leche o puré de fruta
- Bocadillos que contienen maní (para lactantes pequeños pueden suavizarse con 20-30 mL de agua o leche y mezclarse con puré de frutas o vegetales)
- Sopa de maní
- Maníes finamente molidos mezclados con otros alimentos (es decir, yogur)

Basado en Fleischer DM, et al: Consensus communication on early peanut introduction and the prevention of peanut allergy in high-risk infants. *World Allergy Organ J* 2015;8:27.

Diferentes tipos de productos que contienen maní que pueden ser introducidos en la dieta del lactante.

sobre si estos alimentos deberían introducirse de manera activa dentro de este periodo. El estudio LEAP (Learning Early About Peanut Allergy) fue el primer estudio prospectivo aleatorizado con respecto a la introducción temprana del maní. Los resultados del estudio LEAP sugieren que la introducción temprana del maní en las dietas de los lactantes con alto riesgo puede ser benéfica. Sin embargo, la seguridad y la practicidad siguen siendo cuestiones clave al extrapolar los resultados de este estudio a la población general. Quedan preguntas abiertas sobre el momento óptimo y las dosis que deben utilizarse, y si estos regímenes deben estratificarse de acuerdo con el riesgo de alergia del lactante.

#### Lectura recomendada

du Toit G, Tsakok T, Lack S, Lack G: Prevention of food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2016;137:998-1010.

# Introducción de alimentos complementarios a los lactantes

Christina West

Departamento de Ciencias Clínicas, Pediatría, Umeå University, Umeå, Suecia

## Mensajes clave

- Existe evidencia de nivel 1 de que la introducción temprana de los maníes (de 4 a 11 meses de edad) disminuye la prevalencia de alergia al maní en lactantes con alto riesgo de enfermedad alérgica (lactantes con eccema grave y/o alergia al huevo).
- La mayoría de guías internacionales actuales recomiendan que los alimentos complementarios, incluyendo los alimentos alergénicos, pueden ser introducidos de los 4 a 6 meses de edad independientemente de la historia de riesgo familiar.
- Como la introducción tardía del maní puede aumentar el riesgo de alergia al maní, las guías provisionales indican que los profesionales de la salud deben recomendar la introducción de productos que contienen maní en las dietas de los lactantes con "alto riesgo" temprano en la vida (entre los 4 y 11 meses de edad) en los países en que la alergia al maní es prevalente.

## Palabras clave

Eccema • Huevo • Alergia a los alimentos • Lactante • Maní • Prevención • Alimentos sólidos

## Resumen

Mientras que las estrategias anteriores de prevención de la alergia a los alimentos implementaron evitar los alimentos alergénicos en la niñez, el paradigma actual está cambiando

de la evitación a la exposición controlada. Esta revisión se enfoca en el resultado de los estudios aleatorizados y controlados recientes, que han examinado la introducción temprana de los alimentos alergénicos para la prevención de la alergia, y discute la implementación de los resultados en la práctica clínica. En los lactantes con alto riesgo de enfermedad alérgica, ahora existe evidencia directa de que el consumo temprano del maní reduce la prevalencia de alergia al maní, en comparación con la evitación. Muchas guías internacionales para alimentación del lactante y el niño pequeño ya recomiendan los alimentos complementarios, incluyendo los alimentos alergénicos, que se introducirán entre los 4 y 6 meses de edad, independientemente de la historia del riesgo familiar. Las guías provisionales de 10 asociaciones pediátricas internacionales de alergia indican que los profesionales de la salud deben recomendar la introducción de productos que contienen maní en las dietas de los lactantes con alto riesgo de enfermedad alérgica en los países donde la alergia al maní es prevalente. La aplicación directa de los resultados obtenidos de una cohorte de lactantes con alto riesgo a la población general ha sido difícil, y se han planteado cuestiones referentes a la factibilidad, la seguridad y el costo-beneficio. Cinco estudios aleatorizados y controlados con placebo valoraron los efectos de la exposición temprana al huevo en la niñez, con resultados variables. En un metanálisis integral reciente, hubo evidencia de certeza moderada de que la introducción temprana *versus* tardía del huevo se asoció con la disminución del riesgo de alergia al huevo. Aunque prometedor, el momento óptimo, las dosis y si el régimen de alimentación debe estratificarse de acuerdo con el riesgo de alergia del lactante queda por de-



terminarse. El único estudio que valoró la introducción de múltiples alimentos desde los 3 meses mientras seguía la lactancia materna en comparación con la lactancia materna exclusiva hasta los 6 meses de edad no mostró reducción de la prevalencia de alergia a los alimentos. La investigación futura debe dirigirse a optimizar los regímenes de alimentación del lactante y apoyar un microambiente gastrointestinal tolerogénico durante el periodo de introducción de alérgenos del alimento.

© 2017 Nestec Ltd., Vevey/S. Karger AG, Basel

## Introducción

En las últimas décadas, en el ámbito pediátrico hemos experimentado una prevalencia creciente de alergias a los alimentos mediadas por la inmunoglobulina E (IgE), en especial en los países desarrollados, aunque la prevalencia parece estar en aumento también en los países en desarrollo [1]. Sin embargo, la mayoría de los reportes están basados en la alergia a los alimentos auto-reportada y se ha mostrado de manera repetida que los datos autorreportados sobreestiman la prevalencia en comparación con la evaluación con una prueba de provocación oral con alimento [2-4]. Se estima que la alergia a los alimentos mediada por IgE afecta aproximadamente de 6 a 8% de los niños en los países desarrollados [1, 3, 4], lo que genera una carga significativa para los niños afectados, sus familias y el sistema de salud. A nivel mundial, las alergias a los alimentos por IgE más frecuentes en la niñez son las alergias a la leche de vaca, el huevo de gallina, la soya, el maní, las nueces, el trigo, el pescado y los mariscos [3-5]. El desarrollo de tolerancia es prevalente en la alergia a la leche y el huevo; y la mayoría de los niños alérgicos a la leche [6, 7] y de alrededor de la mitad a las dos terceras partes de los niños alérgicos al huevo [8, 9] superarán su alergia a los alimentos antes de la edad escolar. La tasa de resolución de la alergia al maní es peor; cuando se valoró con pruebas de provocación oral con alimento tanto en el diagnóstico como en el seguimiento en el estudio de cohorte australiano HealthNuts, sólo 22% de los niños superó su alergia al maní hacia los 4 años de edad [10]. En conjunto, una proporción significativa de niños seguirá siendo alérgica a los alimentos y estará en riesgo de desarrollar otras comorbilidades como la enfermedad alérgica respiratoria. Por ejemplo, la alergia al huevo en el lactante, en especial cuando coexiste con eccema, se ha reportado como un predictor de alergias respiratorias posteriores [11], y los niveles elevados de anticuerpos IgE contra la leche de vaca,

la clara de huevo, el trigo y la soya son predictores de alergia persistente a los alimentos [12].

La evitación sigue siendo el único tratamiento disponible en la alergia a los alimentos establecida. La inmunoterapia oral, que incluye un aumento escalonado de la dosis del alérgeno alimentario seguido de una fase de mantenimiento, es una opción de tratamiento emergente. La inmunoterapia oral ha demostrado que induce desensibilización, esto es, aumento en la cantidad del alimento ofensivo que puede ser ingerido si se consume con regularidad [13]. Todavía no está resuelto si se desarrollará tolerancia permanente, y la inmunoterapia oral por lo general no se recomienda, excepto en los protocolos de estudios clínicos. El apego a una dieta de eliminación es difícil y todavía existe el riesgo de exposición accidental y reacciones alérgicas, incluyendo anafilaxia [14]. Los niños alérgicos en dietas de elimina-

ción también tienen riesgo de deficiencias nutricionales [15, 16], crecimiento deficiente [15-18], y disminución de la calidad de vida [19]. En conjunto, existe una necesidad urgente de desarrollar estrategias efectivas para promover el desarrollo de tolerancia y prevenir la alergia a los alimentos.

Mientras que las estrategias anteriores de prevención de la alergia a los alimentos implementaron evitar alimentos en la primera infancia, el paradigma actual está cambiando de la evitación a la exposición controlada. La evidencia colectiva de los estudios epidemiológicos que reportan una asociación entre la introducción tardía de alimentos complementarios y el riesgo de alergia, y los modelos animales que demuestran que la inducción de la tolerancia oral es impulsada por la exposición a antígenos y alérgenos [revisado en 20, 21], llevó a los primeros estudios aleatorizados y controlados (EAC) a examinar el papel de la exposición temprana y regular de los alimentos "alergénicos" para la prevención de la alergia a los alimentos. Esta revisión se enfoca en el resultado de estos EAC recientemente publicados y discute la implementación de los resultados en la práctica clínica.

## Factores de riesgo de la alergia a los alimentos

Tanto los factores genéticos como ambientales influirán en el riesgo de desarrollar alergia a los alimentos, y los cambios multifacéticos en nuestro ambiente moderno son un probable motor. Las hipótesis propuestas para explicar el aumento epidémico de la enfermedad alérgica incluyen (a) la hipótesis de la biodiversidad, que teoriza que la disminución de la diversidad y la intensidad de las exposiciones microbianas perjudicarán el desarrollo normal de las redes inmunorreguladoras y aumentarán el riesgo de alergia [22], (b) la hipótesis de la

*Mientras que las estrategias anteriores de la prevención de la alergia a los alimentos implementaron evitar el alimento en la primera infancia, el paradigma actual está cambiando de la evitación a la exposición controlada.*



vitamina D que se basa en la evidencia epidemiológica de que la deficiencia de vitamina D se asocia con un aumento del riesgo de enfermedad alérgica, y (c) la hipótesis de la doble barrera [23, 24], que se discute más adelante. También existen datos que sugieren que los alérgenos del alimento, nutrientes específicos, factores del estilo de vida y exposiciones microbianas pueden influir sobre el desarrollo de la enfermedad alérgica a través de mecanismos epigenéticos [25].

Una definición comúnmente utilizada de riesgo de alergia se basa en una historia de enfermedad alérgica en un pariente de primer grado [26] y se usa con frecuencia tanto en estudios epidemiológicos como en estudios clínicos. Sin embargo, en algunos de los EAC realizados recientemente, sólo se incluyeron lactantes con un fenotipo alérgico ya establecido (eccema y/o alergia al huevo manifiesta), ya que tienen un riesgo aún mayor [27, 28] (Cuadro 1). Por ejemplo, se ha demostrado que el eccema del lactante se asocia con un aumento del riesgo de sensibilización percutánea a los alérgenos alimentarios del ambiente, facilitada por la alteración de la barrera de la piel [29]. Por lo general, un alérgeno alimentario es introducido y manejado por el sistema inmunitario en el intestino para inducir una respuesta tolerogénica a las proteínas del alimento [20, 30]. En consecuencia, la hipótesis de la doble barrera teoriza que evitar un alimento específico (como el huevo o el maní) puede aumentar el riesgo de desarrollar alergia a los alimentos si el lactante está expuesto todavía al alérgeno alimentario en el ambiente y se sensibiliza de manera percutánea [24].

### Ventana “óptima” de la introducción de alimentos complementarios para la prevención de la alergia

Hace casi dos décadas el Comité de Nutrición de la American Academy of Pediatrics publicó guías que sugieren la introducción tardía de los productos lácteos en el primer año de vida en los lactantes con historia familiar de enfermedad alérgica: huevo hasta los 2 años, maníes, nueces y pescado hasta los 2 a 3 años de edad [31]. Esta recomendación también se integró en las guías para la alimentación del lactante en muchos otros países en ese momento. Después de la publicación de estudios epidemiológicos más recientes en todo el mundo, se revisaron las guías para reflejar la falta de evidencia científica sólida de que la introducción tardía de alimentos complementarios más allá de los 4 a 6 meses de edad, o la evitación de alimentos “alergénicos” tales como leche de vaca, huevo, maní, nueces, pescado y mariscos, disminuye el riesgo de alergia [32-36]. Todavía no se conoce el momento “óptimo” para la introducción de los alimentos complementarios para la prevención de la alergia. Existen datos que sugieren que iniciar los alimentos complementarios antes de los 3 a 4 meses de edad puede aumentar el riesgo de enfermedad alérgica [37, 38]. A esa edad, el intestino es más permeable y la colonización gastrointestinal todavía no está bien establecida, lo que puede contribuir al aumento del riesgo observado [39, 40]. En

consecuencia, muchas guías internacionales de la alimentación del lactante para la prevención de la alergia recomiendan la introducción de cualquier alimento sólido después de los 4 meses de edad [32-36].

### EAC para la prevención de la alergia a los alimentos

#### Maníes

En un estudio transversal, du Toit y colaboradores [41] encontraron que la prevalencia de la alergia al maní fue diez veces mayor en niños judíos en Reino Unido en comparación con los niños en Israel. De manera interesante, el consumo de maní se inició más temprano y en mayor cantidad en Israel que en Reino Unido. Con base en estos hallazgos, el estudio *Learning Early About Peanut Allergy* (LEAP) fue diseñado para examinar si el consumo temprano, regular y controlado del maní, en comparación con evitarlo, podría prevenir la alergia al maní en lactantes de alto riesgo con eccema grave, alergia al huevo, o ambos [42] (Cuadro 1). Como parte del cribado se realizó una prueba de reacción cutánea (PRC) al maní, y se excluyeron los lactantes con un tamaño de la roncha  $\geq 5$  mm. La intervención se inició entre los 4 y 11 meses y continuó hasta los 5 años de edad. Los resultados del estudio fueron pronunciados; en el grupo de introducción temprana, la alergia al maní disminuyó con 86% en el grupo con una PRC negativa basal al maní, y con 70% en el grupo de PRC de 1 a 4 mm basal al maní, en comparación con el grupo de evitación. De forma tranquilizadora, los investigadores reportaron recientemente que la evitación del maní 12 meses en el grupo de introducción temprana no aumentó la prevalencia de alergia al maní a los 6 años de edad [43], lo que sugiere que evitarlo durante un periodo prolongado no romperá la tolerancia. Sin embargo, se desconocen las consecuencias a largo plazo de evitar el maní más allá de 12 meses.

#### Huevo

También existe evidencia epidemiológica que apoya que la introducción tardía del huevo en la dieta del lactante aumenta el riesgo de alergia. En el estudio de cohorte *Health-Nuts*, la introducción tardía del huevo a los 10 a 12 meses o después de los 12 meses de edad se asoció con un aumento del riesgo de alergia al huevo en comparación con la introducción del huevo a los 4 a 6 meses de edad [44]. Hasta la fecha, cinco EAC han examinado si la introducción temprana *versus* tardía del huevo puede disminuir el riesgo de alergia al huevo [45-49] (Cuadro 1). En el estudio *Solids Timing for Allergy Reduction* (STAR), los lactantes con alto riesgo con eccema de moderado a grave fueron distribuidos en forma aleatoria al consumo de huevo crudo pasteurizado en polvo o arroz en polvo (placebo) de los 4 a 8 meses de edad [45]. A los 12 meses de edad, 33% en el grupo activo *versus* 51% en el grupo placebo habían desarrollado alergia al huevo (riesgo

**Cuadro 1.** Panorama de los estudios clínicos aleatorizados que han valorado la introducción temprana *versus* tardía de los alimentos complementarios para la prevención de la alergia

Nombre del estudio País	Población del estudio	Intervención	Desenlace primario	Ref.
LEAP ( <i>Learning About Peanut Allergy</i> ) Reino Unido	Lactantes con eccema grave y/o alergia al huevo ( $n = 640$ aleatorizados, 319 al maní, 321 a evitarlo)	Maní (bocadillos o mantequilla de maní) de los 4 a 11 meses a los 5 años o Evitar el maní hasta los 5 años	Alergia al maní <sup>1</sup> a los 5 años; en el grupo con PRC negativa al maní ( $n = 530$ ): 1.9% en el grupo activo <i>vs.</i> 13.7% en el grupo de evitación ( $p < 0.0001$ ); en el grupo con PRC al maní de 1-4 mm: 10.6% en el grupo activo <i>vs.</i> 35.3% en el grupo de evitación ( $p = 0.004$ )	42
STAR ( <i>Solids Timing for Allergy Reduction</i> ) Australia	Lactantes con eccema moderado a grave ( $n = 86$ aleatorizados, 49 al huevo, 37 a placebo)	Huevo crudo pasteurizado en polvo o Polvo de arroz (placebo) de los 4 a 8 meses	Alergia al huevo <sup>1</sup> a los 12 meses; 33% en el grupo activo <i>vs.</i> 51% en el grupo placebo (riesgo relativo 0.65, IC 95% 0.38-1.11, $p = 0.11$ )	45
STEP ( <i>Starting Time of Egg Protein</i> ) Australia	Lactantes de madres alérgicas ( $n = 820$ aleatorizados, 407 al huevo, 413 a placebo)	Huevo crudo pasteurizado en polvo o Polvo de arroz (placebo) de los 4 a 6 meses hasta los 10 meses	Alergia al huevo <sup>1</sup> a los 12 meses; 7% en el grupo activo <i>vs.</i> 10.3% en el grupo placebo (riesgo relativo ajustado 0.75, IC 95% 0.48-1.17, $p = 0.20$ )	46
BEAT ( <i>Beating Egg Allergy Trial</i> ) Australia	Lactantes con 1 (o ambos) padres con historia de enfermedad alérgica ( $n = 319$ aleatorizados, 165 al huevo, 154 a placebo)	Huevo crudo pasteurizado en polvo o Polvo de arroz (placebo) de los 4 a 8 meses	Sensibilización al huevo <sup>2</sup> a los 12 meses; 11% en el grupo activo <i>vs.</i> 20% en el grupo placebo (razón de probabilidades 0.46, IC 95% 0.22-0.95, $p = 0.03$ )	47
PETIT ( <i>Prevention of Egg Allergy with Tiny Amount Intake</i> ) Japón	Lactantes con eccema ( $n = 147$ aleatorizados, 73 al huevo, 74 a placebo)	Huevo calentado en polvo (50 mg) o Polvo de calabaza (placebo) de los 6 a 9 meses, con aumento de la dosis de proteínas del huevo de los 9 a 12 meses	Alergia al huevo <sup>1</sup> a los 12 meses; 9% en el grupo activo <i>vs.</i> 38% en el grupo placebo (razón de riesgo 0.221, IC 95% 0.09-0.543, $p = 0.0001$ )	48
HEAP ( <i>Hen's Egg Allergy Prevention Trial</i> ) Alemania	Lactantes de la población general ( $n = 406$ con cribado de sensibilización al huevo, 383 no sensibilizados aleatorizados, 184 al huevo, 199 a placebo)	Huevo crudo pasteurizado en polvo o Polvo de arroz (placebo) de los 4 a 6 meses hasta los 12 meses	Sensibilización al huevo <sup>3</sup> a los 12 meses; 5.6% en el grupo activo <i>vs.</i> 2.6% en el grupo placebo (riesgo relativo 2.20, IC 95% 0.68-7.14, $p = 0.24$ )	49
EAT ( <i>Enquiring About Tolerance</i> ) Reino Unido	Bebés de la población general con lactancia materna exclusiva por lo menos 3 meses ( $n = 1\ 303$ aleatorizados, 652 a la introducción temprana de seis alimentos mientras seguían con lactancia materna, 651 a lactancia materna exclusiva y sin alimentos alérgicos antes de los 6 meses)	Lactancia materna continua con introducción de leche de vaca, maní, huevos duros cocidos, sésamo, bacalao y trigo en orden secuencial desde los 3 meses (introducción temprana) o Lactancia materna exclusiva durante 6 meses (introducción estándar)	Alergia a cualquiera de los seis alimentos a los 3 años: 5.6% en el grupo de introducción temprana <i>vs.</i> 7.1 en el grupo de introducción estándar (riesgo relativo 0.80, IC 95% 0.51-1.25, $p = 0.32$ )	50

PRC, prueba de reacción cutánea. <sup>1</sup>Confirmado con la prueba de provocación oral con alimento. <sup>2</sup>Prueba de reacción cutánea  $\geq 3$  mm. <sup>3</sup>IgE específica al huevo  $\geq 0.35$  kU/L.

relativo 0.65, IC 95% 0.38 a 1.11,  $p = 0.11$ ). En el estudio *Starting Time of Egg Protein* (STEP), los lactantes con alto riesgo (con base en la atopia materna pero sin manifestaciones alérgicas en el lactante al inicio del estudio) se distribuyeron en forma aleatoria a consumir huevo crudo pasteurizado en polvo o arroz en polvo (placebo) de los 4 a 10 meses de edad [46]. A los 12 meses de edad, 7% en el grupo activo *versus* 10.3% en el grupo placebo tenían alergia al huevo (riesgo relativo ajustado 0.75, IC 95% 0.48 a 1.17,  $p = 0.20$ ). El *Beating Egg Allergy Trial* (BEAT) también incluyó lactantes con alto riesgo (con base en la enfermedad alérgica de uno o ambos padres) [47]. Los lactantes fueron distribuidos en forma aleatoria para recibir huevo crudo pasteurizado en polvo o arroz en polvo (placebo) de los 4 a 8 meses de edad. El desenlace primario fue la sensibilización al huevo a los 12 meses de edad, y 11% en el grupo activo *versus* 20% en el grupo placebo se sensibilizaron (razón de probabilidades 0.46, IC 95% 0.22 a 0.95,  $p = 0.03$ ). Veintiún lactantes se clasificaron con probable alergia al huevo. De estos, 6.2% estuvo en el grupo activo y 10.5% estuvo en el grupo placebo ( $p = 0.20$ ).

En el estudio *Prevention of Egg Allergy with Tiny Amount Intake* (PETIT), los lactantes con alto riesgo con eccema establecido fueron distribuidos en forma aleatoria al consumo de huevo en polvo sometido a calor o polvo de calabaza (placebo) de los 6 a 12 meses de edad, con un aumento de la dosis de proteínas del huevo a partir de los 9 meses [48]. Se observó un efecto marcado de la intervención sobre la alergia al huevo diagnosticada a los 12 meses en 9% en el grupo activo *versus* 38% en el grupo placebo (razón de riesgo 0.221, IC 95% 0.09 a 0.543,  $p = 0.0001$ ). De hecho, el efecto notable de la intervención en los análisis provisionales preplaneados llevó a los investigadores a la terminación prematura del estudio. Como discuten los investigadores [48], la diferencia pudo estar sesgada, lo que dio lugar a una diferencia más grande entre los grupos activo y placebo que si el estudio no hubiera sido terminado.

En contraste con los estudios mencionados con anterioridad, que incluyeron lactantes con alto riesgo, el estudio de *Hen's Egg Allergy Prevention* (HEAP), distribuyó en forma aleatoria a lactantes con riesgo normal (de la población general) para consumir clara de huevo pasteurizada en polvo o polvo de arroz de los 4 a 6 meses hasta los 12 meses de edad [49]. Los lactantes fueron cribados para la sensibilización al huevo, y todos los lactantes incluidos tenían IgE específica contra el huevo  $<0.35$  kU/L al inicio del estudio. Como en el estudio BEAT [47], el desenlace primario fue la sensibilización al huevo a los 12 meses. En el grupo activo 5.6% estaban sensibilizados al huevo *versus* 2.6% en el grupo placebo (riesgo relativo 2.20, IC 95% 0.68 a 7.14,  $p = 0.24$ ). A esa edad, 2.1% en el grupo activo tuvo alergia al huevo *versus* 0.6% en el grupo placebo (riesgo relativo 3.30, IC 95% 0.35 a 31.32,  $p = 0.35$ ).

## Cuadro 2. Implicaciones prácticas para la práctica clínica basadas en las guías provisionales de 10 asociaciones internacionales de alergia pediátrica [54]

“Los profesionales de la salud recomiendan introducir los productos que contienen maní en las dietas de los lactantes con alto riesgo<sup>1</sup> en la vida temprana (entre los 4 y 11 meses de edad) en los países en donde la alergia al maní es prevalente, porque retrasar la introducción del maní puede asociarse con un aumento del riesgo de alergia al maní”

Puede considerarse una valoración clínica por un alergólogo pediatra o un médico entrenado en alergia pediátrica en los lactantes que han desarrollado ya enfermedad alérgica (eccema grave y/o alergia al huevo) en los primeros 4-6 meses de edad; esto podría ser útil en el diagnóstico de cualquier alergia a los alimentos y en la evaluación de lo apropiado de la introducción del maní

La evaluación clínica puede incluir pruebas cutáneas para el maní, ingestión de maníes en la clínica o ambas, para los lactantes con enfermedad alérgica ya establecida (eccema grave y/o alergia al huevo)

Si la prueba cutánea al maní es positiva, puede considerarse una prueba de provocación con maní para examinar si el lactante es clínicamente reactivo antes de introducir el maní en el hogar

<sup>1</sup>Los criterios de alto riesgo utilizados en el estudio LEAP fueron alergia al huevo y eccema grave [42].

En conjunto, cuatro de los cinco EAC diseñados para la prevención de la alergia al huevo fueron negativos (Cuadro 1), aunque tres de estos estudios [45-47] no tuvieron resultados significativos que pudieran sugerir un beneficio de la introducción temprana del huevo.

### Enfoque de múltiples alimentos

Los estudios observacionales también han reportado una asociación entre la baja diversidad de alimentos en la vida temprana y tanto la sensibilización [50] como las manifestaciones alérgicas [51]. En el *Enquiring About Tolerance* (EAT) [52] (Cuadro 1), bebés de 3 meses de edad en lactancia materna de la población general fueron distribuidos en forma aleatoria para continuar la lactancia materna con la introducción de leche de vaca, maní, huevo duro cocido, sésamo, pescado blanco y trigo en orden secuencial a partir de los 3 meses de edad o para continuar con lactancia materna exclusiva los primeros 6 meses de vida [52]. En el análisis por intención de tratar, 5.6% de los niños en el grupo de introducción temprana había desarrollado alergia a los alimentos a los 3 años de edad en comparación con 7.1% en el grupo que introdujo los alimentos sólidos a partir de los 6 meses de edad (riesgo relativo 0.80, IC 9% 0.51 a 1.25,  $p = 0.32$ ). Cabe destacar que sólo 42% del grupo de introducción temprana se adhirió al régimen de introducción de alimentos, lo que demuestra que puede ser difícil introducir múltiples alimentos en comparación con un solo alimento. Sin embargo, en el análisis por protocolo, la prevalencia de “cualquier” alergia a

los alimentos fue de 2.4% en el grupo de introducción temprana en comparación con 7.3% en el grupo de introducción estándar ( $p = 0.01$ ). La prevalencia de alergia al maní y al huevo también disminuyó en el grupo de introducción temprana (0 vs. 2.5%,  $p = 0.003$ , y 1.4 vs. 5.5%,  $p = 0.009$ , respectivamente). No hubo diferencia entre los dos grupos en la prevalencia de alergia a la leche, sésamo, pescado o trigo.

### Metanálisis de los estudios de prevención del huevo y el maní

En una revisión sistemática integral reciente y metanálisis, Ierodiakonou y colaboradores [53] incluyeron los estudios discutidos con anterioridad que valoraron la introducción temprana *versus* tardía para la prevención de la alergia al huevo (cinco estudios, 1 915 participantes) [45-49] (Cuadro 1). Encontraron con una evidencia moderada de certeza que la introducción temprana *versus* tardía del huevo se asoció con una disminución del riesgo de alergia al huevo (razón de riesgo 0.56, IC 95% 0.36 a 0.87,  $p = 0.009$ ). También identificaron los estudios LEAP [43] y EAT [52] (Cuadro 1) (dos estudios, 1 550 participantes) incluidos en un metanálisis de la introducción temprana *versus* tardía del maní y reportaron que la introducción temprana se asoció con una disminución de la alergia al maní (razón de riesgo 0.29, IC 95% 0.11 a 0.74,  $p = 0.009$ ). Los autores subrayaron que los estudios eran pocos y que la certeza de la evidencia se redujo debido a la imprecisión, a no ser directos, y a la heterogeneidad en las intervenciones y las poblaciones del estudio [53]. Sin embargo, un hallazgo interesante fue que no hubo diferencia definida entre los lactantes con riesgo “normal” *versus* con alto riesgo de alergia en sus análisis.

### Aspectos de las reacciones alérgicas y la seguridad

Una característica compartida de los estudios que incluyeron lactantes con alto riesgo y utilizaron huevo crudo pasteurizado en polvo es que una proporción variable (4.7 a 31%) de los participantes en los grupos de consumo temprano de huevo suspendió la ingestión debido a reacciones alérgicas al huevo en polvo [45-47]. Esto ha planteado la cuestión de si el cribado de la sensibilización sería necesario antes de introducir el huevo en la dieta del lactante. De forma tranquilizadora, en el estudio STEP que incluyó lactantes con predisposición familiar pero sin eccema, no hubo reacciones anafilácticas al huevo en polvo [46]. Los autores subrayaron que la valoración de la sensibilización al huevo antes de la introducción de éste y los productos que contienen huevo en la dieta del lactante no es necesaria en el entorno de la comunidad [46]. En el estudio PETIT [48], que incluyó lactantes con alto riesgo con eccema, algunos participantes reportaron manifestaciones alérgicas de leves a moderadas después de la ingestión del polvo del estudio, pero con una frecuencia similar en los grupos activo y placebo. Ningún participante suspendió la intervención debido a reacciones alérgicas al huevo en polvo, y se ha argumen-

tado que esto pudo ser por una cuestión de alergenicidad disminuida del huevo sometido al calor en polvo *versus* pasteurizado (crudo) [48]. El riesgo de reacciones adversas al maní fue bajo en el estudio LEAP; 5% de los lactantes aleatorizados al consumo temprano de maní reaccionó a la prueba de provocación con maní al inicio del estudio. Sin embargo, se excluyeron los lactantes con un riesgo presumiblemente mayor (tamaño de la roncha  $\geq 5$  mm).

### Recomendaciones actuales

Las guías internacionales actuales indican que la introducción de los alimentos alergénicos, incluyendo el huevo y el maní no necesita posponerse más allá de los 4 a 6 meses de edad [32-36]. Sin embargo, con algunas excepciones, estas guías no recomiendan que los alimentos alergénicos deban introducirse activamente en la dieta del lactante entre los 4 y 6 meses de edad. Con base en evidencia de nivel 1 del estudio LEAP [42] las guías provisionales sobre la introducción del maní para la prevención de la alergia en lactantes con alto riesgo se publicaron en 2015 (Cuadro 2) [54]. En un artículo de opinión, Allen y Koplin [55] identificaron y discutieron los desafíos para extrapolar los hallazgos del estudio LEAP a la población general. La seguridad sigue siendo un tema, en particular en los lactantes con riesgo muy alto, ya que el estudio LEAP excluyó a los lactantes con una PRC al maní  $\geq 5$  mm, y el costo-beneficio es otro [55]. Recientemente, se publicó un apéndice de las guías para la prevención de la alergia al maní en Estados Unidos [56]. En resumen, el panel de las guías sugiere introducir los maníes en la casa en la mayoría de los lactantes el primer año de vida. Los lactantes con eccema grave, alergia al huevo o ambos deben someterse a una evaluación médica que incluya la valoración de la sensibilización al maní antes de la introducción del maní a los 4 a 6 meses de edad [56]. Si otros alimentos alergénicos, como el huevo, deben introducirse activamente en la dieta del lactante de los 4 a 6 meses de edad sigue sin determinarse. Las guías recientes para la prevención de alergias en Australia ahora sugieren introducir el huevo cocinado (pero no crudo) de los 4 a 6 meses de edad, sin tener en consideración la herencia alérgica [36]. Como subrayaron Ierodiakonou y colaboradores [53], los hallazgos de su revisión sistemática sobre la introducción temprana *versus* tardía de los alimentos complementarios para la prevención de la alergia no pueden traducirse de forma directa a las nuevas guías. Queda por determinar el momento óptimo, las dosis y la forma del huevo, y si estos regímenes deben estratificarse de acuerdo con el riesgo de alergia del lactante.

### Conclusión

La evidencia de nivel 1 del estudio LEAP [43] ha resultado en guías provisionales que recomiendan la introducción temprana del maní en las dietas de los lactantes con “alto riesgo” [54]. Estudios adicionales deberían tener como objetivo optimizar los regímenes de la alimentación del lactante. Apoyar un



microambiente “tolerogénico” más favorable en el intestino durante el periodo de introducción de los alérgenos alimentarios es probable que también implique la colonización “óptima” del tracto gastrointestinal, la lactancia materna y otros factores dietéticos con capacidad inmunomoduladora [39, 40].

## Declaraciones

Los autores reportan que no tienen conflictos de interés en relación con el tema. La redacción de este artículo fue apoyada por el Instituto de Nutrición Nestlé

## Referencias

- Prescott SL, Pawankar R, Allen KJ, Campbell DE, Sinn J, Fiocchi A, et al: A global survey of changing patterns of food allergy burden in children. *World Allergy Organ J* 2013;6:21.
- Winberg A, West CE, Strinnholm Å, Nordström L, Hedman L, Rönmark E: Assessment of allergy to milk, egg, cod, and wheat in Swedish schoolchildren: a population based cohort study. *PLoS One* 2015;10:e0131804.
- Nwaru BI, Hickstein L, Panesar SS, Roberts G, Muraro A, Sheikh A, et al: Prevalence of common food allergies in Europe: a systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2014;69:992–1007.
- Rona RJ, Keil T, Summers C, Gislason D, Zuidmeer L, Södergren E, et al: The prevalence of food allergy: a meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:638–646.
- Allen KJ, Koplin JJ: The epidemiology of IgE-mediated food allergy and anaphylaxis. *Immunol Allergy Clin North Am* 2012;32:35–50.
- Host A, Jacobsen HP, Halken S, Holmenlund D: The natural history of cow's milk protein allergy/intolerance. *Eur J Clin Nutr* 1995;49(suppl 1):S13–S18.
- Wood RA, Sicherer SH, Vickery BP, Jones SM, Liu AH, Fleischer DM, et al: The natural history of milk allergy in an observational cohort. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:805–812.
- Sicherer SH, Wood RA, Vickery BP, Jones SM, Liu AH, Fleischer DM, et al: The natural history of egg allergy in an observational cohort. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:492–499.
- Ohtani K, Sato S, Syukuya A, Asaumi T, Ogura K, Koike Y, et al: Natural history of immediate-type hen's egg allergy in Japanese children. *Allergol Int* 2016;65:153–157.
- Peters RL, Allen KJ, Dharmage SC, Koplin JJ, Dang T, Tilbrook KP, et al: Natural history of peanut allergy and predictors of resolution in the first 4 years of life: a population-based assessment. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135:1257–1266.e1–e2.
- Tariq SM, Matthews SM, Hakim EA, Arshad SH: Egg allergy in infancy predicts respiratory allergic disease by 4 years of age. *Pediatr Allergy Immunol* 2000;11:162–167.
- Savage J, Sicherer S, Wood R: The natural history of food allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2016;4:196–203; quiz 4.
- Vazquez-Ortiz M, Turner PJ: Improving the safety of oral immunotherapy for food allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 2016;27:117–125.
- Fleischer DM, Perry TT, Atkins D, Wood RA, Burks AW, Jones SM, et al: Allergic reactions to foods in preschool-aged children in a prospective observational food allergy study. *Pediatrics* 2012;130:e25–e32.
- Persson K, Öhlund I, Nordström L, Winberg A, Rönmark E, West CE: Vitamin D deficiency at the Arctic Circle – a study in foodallergic adolescents and controls. *Acta Paediatr* 2013;102:644–649.
- Thomassen RA, Kvammen JA, Eskerud MB, Juliusson PB, Henriksen C, Rugtveit J: Iodine Status and Growth In 0–2-Year-Old Infants With Cow's Milk Protein Allergy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2016, Epub ahead of print.
- Beck C, Koplin J, Dharmage S, Wake M, Gurrin L, McWilliam V, et al: Persistent food allergy and food allergy coexistent with eczema is associated with reduced growth in the first 4 years of life. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2016;4:248–256.e3.
- Winberg A, West CE, Strinnholm Å, Nordström L, Hedman L, Rönmark E: Milk allergy is a minor cause of milk avoidance due to perceived hypersensitivity among schoolchildren in Northern Sweden. *Acta Paediatr* 2016;105:206–214.
- Steensgard A, Bindslev-Jensen C, Nielsen D, Munch M, Dunn Galvin A: Quality of life in childhood, adolescence and adult food allergy: patient and parent perspectives. *Clin Exp Allergy* 2016, Epub ahead of print.
- Bryce PJ: Balancing tolerance or allergy to food proteins. *Trends Immunol* 2016;37:659–667.
- Nowak-Węgrzyn A, Szajewska H, Lack G: Food allergy and the gut. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2017;14:241–257.
- Haahtela T, Holgate S, Pawankar R, Akdis CA, Benjaponpitak S, Caraballo L, et al: The biodiversity hypothesis and allergic disease: world allergy organization position statement. *World Allergy Organ J* 2013;6:3.
- du Toit G, Tsakok T, Lack S, Lack G: Prevention of food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2016;137:998–1010.
- Lack G: Update on risk factors for food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:1187–1197.
- Harb H, Renz H: Update on epigenetics in allergic disease. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135:15–24.
- Muraro A, Dreborg S, Halken S, Host A, Niggemann B, Aalberse R, et al: Dietary prevention of allergic diseases in infants and small children. Part II. Evaluation of methods in allergy prevention studies and sensitization markers. Definitions and diagnostic criteria of allergic diseases. *Pediatr Allergy Immunol* 2004; 15:196–205.
- Nguyen TA, Leonard SA, Eichenfield LF: An update on pediatric atopic dermatitis and food allergies. *J Pediatr* 2015;167:752–756.
- Greenhawt MJ, Fleischer DM, Atkins D, Chan ES: the complexities of early peanut introduction for the practicing allergist. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2016;4:221–225.
- Brough HA, Liu AH, Sicherer S, Makinson K, Douiri A, Brown SJ, et al: Atopic dermatitis increases the effect of exposure to peanut antigen in dust on peanut sensitization and likely peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135:164–170.
- Smith KM, Eaton AD, Finlayson LM, Garside P: Oral tolerance. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:S175–S178.
- American Academy of Pediatrics: Committee on Nutrition: Hypoallergenic infant formulas. *Pediatrics* 2000;106:346–349.
- Fewtrell M, Bronsky J, Campoy C, 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;64:119–132.
- Muraro A, Halken S, Arshad SH, Beyer K, Dubois AE, Du Toit G, et al: EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines. Primary prevention of food allergy. *Allergy* 2014;69:590–601.
- Greer FR, Sicherer SH, Burks AW: Effects of early nutritional interventions on the development of atopic disease in infants and children: the role of maternal dietary restriction, breastfeeding, timing of introduction of complementary foods, and hydrolyzed formulas. *Pediatrics* 2008;121:183–191.
- Chan ES, Cummings C; Canadian Paediatric Society, Community Paediatrics Committee and Allergy Section: Dietary exposures and allergy prevention in high-risk infants: a joint statement with the Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology. *Paediatr Child Health* 2013;18:545–554.
- <http://www.allergy.org.au/health-professionals/papers/ascia-guidelines-for-infantfeeding-and-allergy-prevention> (accessed January 3, 2017).
- Forsyth JS, Ogston SA, Clark A, Florey CD, Howie PW: Relation between early introduction of solid food to infants and their weight and illnesses during the first two years of life. *BMJ* 1993;306:1572–1576.
- Zutavern A, Brockow I, Schaaf B, Bolte G, von Berg A, Diez U, et al: Timing of solid food intro-

- duction in relation to atopic dermatitis and atopic sensitization: results from a prospective birth cohort study. *Pediatrics* 2006;117:401–411.
- 39 West CE, D’Vaz N, Prescott SL: Dietary immunomodulatory factors in the development of immune tolerance. *Curr Allergy Asthma Rep* 2011;11:325–333.
  - 40 Simonyte Sjödin K, Vidman L, Rydén P, West CE: Emerging evidence of the role of gut microbiota in the development of allergic diseases. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2016;16:390–395.
  - 41 du Toit G, Katz Y, Sasieni P, Mesher D, Maleki SJ, Fisher HR, et al: Early consumption of peanuts in infancy is associated with a low prevalence of peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:984–991.
  - 42 du Toit G, Roberts G, Sayre PH, Bahnson HT, Radulovic S, Santos AF, et al: Randomized trial of peanut consumption in infants at risk for peanut allergy. *N Engl J Med* 2015;372:803–813.
  - 43 du Toit G, Sayre PH, Roberts G, Sever ML, Lawson K, Bahnson HT, et al: Effect of Avoidance on Peanut Allergy after Early Peanut Consumption. *N Engl J Med* 2016;374:1435–1443.
  - 44 Koplin JJ, Osborne NJ, Wake M, Martin PE, Gurrin LC, Robinson MN, et al: Can early introduction of egg prevent egg allergy in infants? A population-based study. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:807–813.
  - 45 Palmer DJ, Metcalfe J, Makrides M, Gold MS, Quinn P, West CE, et al: Early regular egg exposure in infants with eczema: a randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132:387–392.e1.
  - 46 Palmer DJ, Sullivan TR, Gold MS, Prescott SL, Makrides M: Randomized controlled trial of early regular egg intake to prevent egg allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2017;139:1600–1607.e2.
  - 47 Wei-Liang Tan J, Valerio C, Barnes EH, Turner PJ, Van Asperen PA, Kakakios AM, et al: A randomized trial of egg introduction from 4 months of age in infants at risk for egg allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2017;139:1621–1628.e8.
  - 48 Natsume O, Kabashima S, Nakazato J, Yamamoto-Hanada K, Narita M, Kondo M, et al: Two-step egg introduction for prevention of egg allergy in high-risk infants with eczema (PETIT): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2017;389:276–286.
  - 49 Bellach J, Schwarz V, Ahrens B, Trendelenburg V, Aksunger O, Kalb B, et al: Randomized placebo-controlled trial of hen’s egg consumption for primary prevention in infants. *J Allergy Clin Immunol* 2017;139:1591–1599.e2.
  - 50 Nwaru BI, Takkinen HM, Niemela O, Kaila M, Erkkola M, Ahonen S, et al: Introduction of complementary foods in infancy and atopic sensitization at the age of 5 years: timing and food diversity in a Finnish birth cohort. *Allergy* 2013;68:507–516.
  - 51 Nwaru BI, Takkinen HM, Kaila M, Erkkola M, Ahonen S, Pekkanen J, et al: Food diversity in infancy and the risk of childhood asthma and allergies. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:1084–1091.
  - 52 Perkin MR, Logan K, Tseng A, Raji B, Ayis S, Peacock J, et al: Randomized trial of introduction of allergenic foods in breast-fed infants. *N Engl J Med* 2016;374:1733–1743.
  - 53 Ierodiakonou D, Garcia-Larsen V, Logan A, Groome A, Cunha S, Chivinge J, et al: Timing of allergenic food introduction to the infant diet and risk of allergic or autoimmune disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2016;316:1181–1192.
  - 54 Fleischer DM, Sicherer S, Greenhawt M, Campbell D, Chan E, Muraro A, et al: Consensus communication on early peanut introduction and the prevention of peanut allergy in high-risk infants. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136:258–261.
  - 55 Allen KJ, Koplin JJ: Does LEAP change the screening paradigm for food allergy in infants with eczema? *Clin Exp Allergy* 2016;46:42–47.
  - 56 Togias A, Cooper SF, Acebal ML, et al: Addendum guidelines for the prevention of peanut allergy in the United States: report of the National Institute of Allergy and Infectious Diseases – sponsored expert panel. *J Allergy Clin Immunol* 2017;139:29–44.