



**Viernes 2 de febrero de 2018**

**Seminario:**

**Novedades en diagnóstico y  
prevención de la alergia alimentaria**

**Moderadora:**

**Paz González Rodríguez**

*Pediatra. CS Barrio del Pilar. Madrid. Grupo de Trabajo de Pediatría Basada en la Evidencia. Editora de EnFamilia. Secretaria de la AMPap.*

**Ponente/monitor:**

■ **Luis Ángel Echeverría Zudaire**

*Unidad de Alergia y Neumología Pediátrica.  
Hospital Universitario Severo Ochoa. Leganés.  
Madrid.*

Textos disponibles en  
**www.aepap.org**

**¿Cómo citar este artículo?**

Echeverría Zudaire LA. Novedades en diagnóstico y prevención de la alergia alimentaria. En: AEPap (ed.). Curso de Actualización Pediatría 2018. Madrid: Lúa Ediciones 3.0; 2018. p. 145-157.



## Novedades en diagnóstico y prevención de la alergia alimentaria

**Luis Ángel Echeverría Zudaire**

*Unidad de Alergia y Neumología Pediátrica.  
Hospital Universitario Severo Ochoa. Leganés. Madrid.  
luis.echeverria@salud.madrid.org*

### RESUMEN

Los avances en los métodos diagnósticos en alergia alimentaria, sobre todo el diagnóstico por componentes, nos permiten conocer el perfil de sensibilización del niño y explicar el fenómeno de la reactividad cruzada, prever el potencial riesgo de las trasgresiones alimentarias, e indicar adecuadamente la dieta de evitación en estos pacientes. Dado que la prevalencia de la alergia alimentaria se encuentra en continuo incremento alcanzando cifras cercanas al 7-8%, sería una acción fundamental disponer de medidas de prevención primaria de la alergia alimentaria tanto en el niño con riesgo atópico como en el niño que no lo tiene. Estas actividades preventivas pueden realizarse en la madre durante la gestación, durante la lactancia materna, así como en el niño y comprenden el uso de pre- y probióticos, inmunomoduladores, restricciones alimentarias, etc. Por su especial importancia, referidos en los últimos estudios, destacan dos acciones preventivas como son el empleo de fórmulas hidrolizadas en el lactante de riesgo de atopia que precisa suplemento durante la lactancia materna y la introducción precoz de la alimentación complementaria. Las estrategias que se pueden poner en marcha con el fin de prevenir la alergia alimentaria son pues diversas y muchas de ellas no han demostrado todavía su eficacia. Las recomendaciones clásicas sobre el uso de fórmulas hidrolizadas para la prevención están en revisión no habiéndose demostrado su utilidad y parece emerger la idea de que la introducción precoz de la alimentación complementaria tiende a promover la tolerancia inmune, aunque posteriores estudios son necesarios para confirmarlo.

## INTRODUCCIÓN

En las últimas décadas las enfermedades alérgicas han aumentado de forma exponencial y aunque parece que la prevalencia del asma se está estabilizando, la de la alergia alimentaria<sup>1</sup> (AA) y la anafilaxia está en claro incremento<sup>2,3</sup>. Aunque todavía no existen buenos estudios epidemiológicos, la prevalencia de la alergia alimentaria se estima que en España sería del 7,4%, pero en otros países, llega incluso a cifras cercanas al 10%<sup>4</sup>. La prevalencia de la alergia a las proteínas de la leche de vaca (APLV) en una cohorte de recién nacidos realizada en el Hospital Universitario Severo Ochoa de Leganés, periodo 2015-2016, en el primer año de vida fue del 2,4% y para la alergia huevo del 1,6%. Teniendo en cuenta el número de nacimientos en nuestro país en el año 2016 estaríamos hablando de que más de 30 000 personas tendrían una alergia alimentaria, constituyendo un problema de salud pública de primera magnitud. En países occidentales se calcula que se produce cada 3 minutos una visita a los Servicios de Urgencias por alergia a alimentos y cada 6 minutos se desencadena una anafilaxia de causa alimentaria<sup>5</sup>.

## DIAGNÓSTICO

Realizar un diagnóstico correcto de alergia alimentaria es importante tanto para prevenir reacciones adversas, que pueden ser graves, sino también para evitar restricciones dietéticas innecesarias que en el caso de ser múltiples pueden conllevar en el niño problemas de deficiencias nutricionales y alteraciones del crecimiento.

Cuando nos enfrentamos con un niño con sospecha de que su sintomatología sea debida a una alergia alimentaria nos tenemos que proponer tres objetivos iniciales:

- Primer objetivo: determinar si el niño ha experimentado realmente un efecto adverso por las proteínas alimentarias.
- Segundo objetivo: determinar si está implicado o no un mecanismo inmunológico IgE mediado.

- Tercer objetivo: comprobar si la sensibilización a dicho alimento es la responsable de la clínica del paciente (prueba de provocación).

El estudio alergológico comienza por establecer con la máxima probabilidad el diagnóstico de alergia alimentaria, evaluando paralelamente el riesgo potencial de esta alergia y en consecuencia proporcionando pautas de actuación con medidas de evitación del alimento y tratamiento en caso de trasgresiones, adaptadas a cada paciente y alimento.

El diagnóstico está basado en los siguientes pilares:

- Historia clínica.
- Diarios dietéticos.
- Examen físico.
- Estudios alérgicos. Es muy importante diferenciar entre sensibilización y alergia. La sensibilización es una respuesta inmunitaria que sigue al contacto con un alérgeno y que se traduce por la presencia de IgE tisular, que nos positivará las pruebas cutáneas (*prick*) y la IgE plasmática específicas para ese alimento (CAP). Tras un nuevo contacto con el alérgeno el niño puede que no presente síntomas clínicos reflejando una simple sensibilización al alimento. En cambio, si presenta manifestaciones clínicas nos encontraremos ante una verdadera alergia alimentaria. La sensibilización a alimentos es frecuente y la alergia es más rara. Hasta un 50-70% de pacientes que presentan una sensibilización a un alimento toleran su ingestión<sup>6</sup>. Nunca podemos hablar de alergia alimentaria únicamente por tener un *prick* o una IgE específica positiva pues la ingestión del alimento puede no tener ninguna repercusión clínica y esa sensibilización reflejar únicamente la existencia de una predisposición atópica. Las pruebas cutáneas y la determinación de IgE específica sirven solo para detectar sensibilización, pero no predicen reactividad clínica. Las pruebas alergológicas incluyen:
  - Pruebas cutáneas: *prick*, *prick by prick* y la prueba del parche.

- Pruebas de laboratorio: RAST y CAP, que nos determinan la IgE específica sérica. Estudio por componentes alergénicos.

■ Pruebas de provocación: las dos indicaciones fundamentales de la prueba de provocación son la valoración de una posible tolerancia al alimento y asegurar la implicación de un alimento en la clínica. Siempre debe efectuarse en un medio preparado para tratar las posibles reacciones que puedan desencadenarse, sobre todo la anafilaxia. Exige personal entrenado y dotación material adecuada.

### Estudio alérgico basado en componentes (diagnóstico molecular de la alergia)

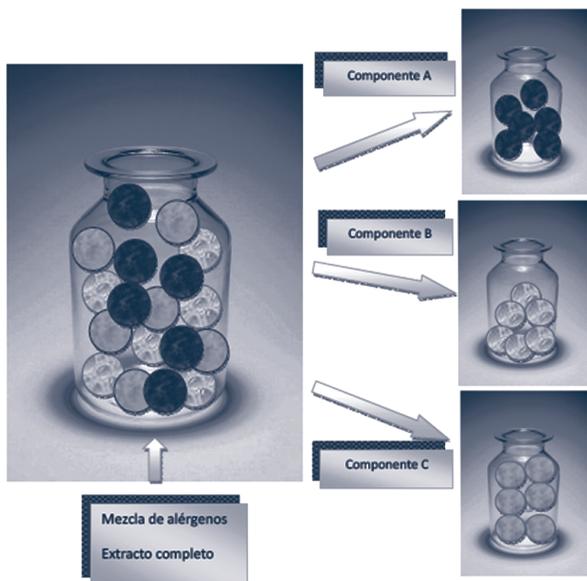
Una fuente alergénica contiene un número indefinido de proteínas distintas y la IgE específica de los pacientes alérgicos reconoce una o varias de estas proteínas. Cuando se realiza la determinación de IgE específica a partir de la fuente alergénica completa (*prick*, CAP) en realidad estamos midiendo la suma de una serie de anticuerpos IgE dirigidos a diferentes proteínas, p. ej.: proteínas

del huevo (suma de ovoalbúmina, ovomucoide, lisozima, conalbúmina) y habrá pacientes alérgicos a unas proteínas y otros alérgicos a otras, pero en todos vamos a obtener el mismo resultado; se detecta IgE a la clara sin poder identificar que proteínas concretas contiene. El diagnóstico por componentes es importante pues nos permite identificar las distintas proteínas de un alimento a las que se es alérgico (Fig. 1), proporcionando información sobre:

- El tipo de dieta de evitación que hay que realizar.
- La gravedad posible de la reacción en caso de trasgresiones con el alimento responsable.
- Explicar los fenómenos de reactividad cruzada entre diferentes alimentos.

El desarrollo de la biología molecular y la nanotecnología han llevado a la aparición de nuevas tecnologías que facilitan el estudio de los pacientes alérgicos, sobre todo de los polisensibilizados. Son los denominados *microarrays*, que han cambiado la forma de diagnosticar y la forma de tratar a estos pacientes. Los *microarrays* de

Figura 1. Diagnóstico por componentes



proteínas permiten la detección de IgE específica frente a múltiples alérgenos en un soporte reducido. En la actualidad se pueden realizar estas determinaciones con el mismo aparataje necesario para la realización del CAP, estando disponibles una gran variedad de alérgenos. Existe también en el mercado un *microarray* de proteínas (immunoCAP-ISAC) que puede darnos simultáneamente datos de IgE frente a más de 112 alérgenos procedentes de 52 fuentes alérgicas, utilizando para ello una mínima cantidad de suero (30 a 50 µl).

Se conocen cerca de 400 alérgenos alimentarios, pertenecientes a 70 familias de proteínas, aunque la mayoría de alérgenos están englobados en solo 10 familias. Algunas de estas proteínas se denominan panalérgenos ya que son moléculas ubicuas en la naturaleza con una función esencial y cuya estructura se ha mantenido en la escala evolutiva, compartiendo una elevada homología, entre diferentes especies, lo que justifica la existencia de reactividad cruzada. Están ampliamente distribuidas tanto en el reino vegetal como animal, con funciones biológicas importantes para la supervivencia celular (Tabla 1).

El uso de un panel de alérgenos apropiado, en comparación con los métodos diagnósticos clásicos basados con el empleo de la fuente alérgica completa, mejora la sensibilidad y reproductibilidad, sobre todo en el caso de alimentos de origen vegetal que poseen pequeñas proteínas o que poseen actividad enzimática que los pueden degradar, haciéndolos menos fiables para el diagnóstico.

Diferentes proteínas alérgicas de diversos alimentos se han secuenciado y clonado. La denominación consensuada de estos componentes se realiza según la International Union of Immunological Societies, Allergen Nomenclature Subcommittee (IUIS) del siguiente modo: las tres primeras letras corresponden a las tres primeras letras del nombre clásico de Linneo de la fuente original (por ejemplo, Ara en el caso de *Arachis* [cacahuete]). La cuarta letra representa la primera letra del segundo nombre de la fuente (por ejemplo, Ara h de *Arachis hypogea*) Finalmente se añade un número que indica el orden en que los diferentes componentes fueron identificados (Ara h 9).

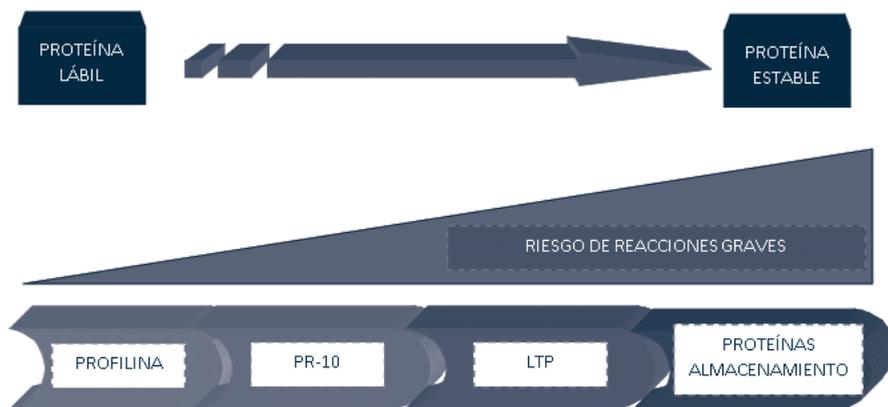
**Tabla 1.** Principales proteínas panalérgenos

Alérgeno	Función	Características	Localización	Reactividad cruzada
Profilinas	Proteína del citoesqueleto de las células eucariotas	Termolábil	Casi todas las plantas (pólenes y alimentos)	Pólenes y alimentos
Polcalcina	Unión al calcio		Polen de gramíneas, árboles y malezas	Polisensibilizados a pólenes
Homólogos Bet v I	Proteínas relacionadas con la patogénesis (PRP)	Termolábil. No resiste digestión enzimática ni pH gástrico	Alérgeno mayor del polen de abedul, frutas, frutos secos	Polen de abedul y manzana
Tropomiosina	Músculo de las células eucariotas	Termoestable	Alérgeno mayor de los crustáceos	Marisco, ácaros, insectos y anisakis
Albúmina	Proteína sérica		Leche, carne, epitelios	Epitelios y carnes de mamíferos
Lipocalina	Proteína transportadora		Roedores, leche (blg), epitelios	Epitelios de animales
LTP	Proteína de transferencia de lípidos	Termoestable. Resiste proteólisis	Rosáceas, pólenes	Anafilaxia por alimentos
Vicilinas	Proteínas de depósito	Termoestable. Resiste proteólisis	Legumbres y frutos secos	Legumbres, frutos secos y especias
Quitinasas	Proteínas de defensa	Termolábil. Resiste proteólisis	Látex, fruta, vegetales	Síndrome látex-frutas

Las distintas proteínas se agrupan en “familias” según su estructura y características fisicoquímicas, lo que a su vez va a condicionar su diferente riesgo para originar reacciones más o menos graves. Aquellas proteínas alergénicas pertenecientes a familias que tienen alta labilidad frente al calor o a la digestión como son las profilinas producirán habitualmente cuadros clínicos más leves, sobre todo locales como el síndrome de alergia oral, a diferencia de otras proteínas más resistentes al calor o a la degradación enzimática como son por ejemplo las proteínas de almacenamiento de los frutos secos y las proteínas transportadoras de lípidos (LTPs) que llegarán intactas al torrente circulatorio y que ocasionarán potencialmente clínica más grave<sup>7</sup> (Fig. 2). Por ello conociendo el perfil de sensibilización específico de cada paciente podemos inferir la potencial gravedad de su alergia, pudiendo modificar su tratamiento en lo que se refiere a insistir en la importancia de las medidas de evitación del alimento, así como definir para qué tipo de pacientes es necesario disponer de autoinyectores de adrenalina. No debemos olvidar que la cantidad de proteína ingerida también es importante por lo que la ingesta de grandes cantidades de proteínas consideradas lábiles puede desencadenar reacciones sistémicas graves.

Los diferentes componentes alergénicos son proteínas, algunas de las cuales son específicas de especie (componentes alergénicos específicos) pero otras son proteínas de reactividad cruzada (componentes alergénicos de reactividad cruzada) que están presentes en otras fuentes alergénicas y que al utilizar en el estudio de la IgE específica el extracto del alimento en crudo para *prick* o CAP puede confundirnos, al obtener un resultado positivo fruto de esa reactividad cruzada, no pudiendo tener relevancia clínica. El diagnóstico por componentes nos permitirá diferenciar entre sensibilización a un alimento causada por reactividad cruzada con algunos pólenes y la alergia clínica sistémica como lo vemos por ejemplo con la alergia al cacahuete. En un estudio<sup>8</sup> se demostró que la mayoría de los niños sensibilizados a cacahuete (extracto completo) no tenían manifestaciones clínicas cuando se les realizaba la prueba de provocación. En otra serie<sup>9</sup> del 10% de niños de ocho años sensibilizados a extracto completo de cacahuete solo el 2% tuvieron clínica con su ingesta. Cuando se utilizó el diagnóstico por componentes entre estos niños sensibilizados a cacahuete se encontraron diferentes patrones de sensibilización entre los tolerantes y los no tolerantes predominando en estos últimos la sensibilización frente a Ara h 2 (Fig. 3).

Figura 2. Gravedad de las reacciones según proteína implicada



Conocer el perfil de sensibilización de un niño alérgico nos va a permitir también modificar el tipo de dieta de exclusión que lleva pudiendo afinar al máximo en la exclusión de los alimentos. El ejemplo más claro está en el manejo de la alergia al huevo de gallina<sup>10</sup>. Las dos principales proteínas alergénicas de la clara del huevo son la ovoalbúmina (gal d 2) y el ovomucoide (gal d 1). Los niños que presentan valores de IgE específica para ovomucoide bajas nos indican que tolerarán posiblemente el huevo cocinado (sometido a calor) lo que nos permitirá realizar con mucha seguridad una prueba de provocación con esta forma de huevo, que de confirmar la tolerancia permitirá al niño diversificar enormemente su dieta ya que podrá ingerir con seguridad todo tipo de huevo cocinado (Fig. 4). Hay que recordar que todos los productos comerciales que llevan huevo en nuestro país por motivos de seguridad alimentaria deben estar sometidos a procesos térmicos lo que conllevaría que estos niños podrían ingerir todo tipo de trazas y productos comerciales que en su composición llevasen proteínas de huevo.

El diagnóstico por componentes también nos será útil para predecir la persistencia de la alergia al alimento. Los niveles elevados de anticuerpos IgE para caseína (Bos d 8) constituyen un factor de riesgo para la persistencia de la alergia a la leche de vaca.

El estudio de las sensibilizaciones con estos alérgenos naturales y recombinantes nos ha permitido también reconocer, para un mismo alimento, perfiles de sensibilización diferentes entre países del Norte y del Sur de Europa. En el norte es muy frecuente la polinosis por abedul que frecuentemente se asocia a un síndrome de alergia oral con manzana produciéndose el síndrome abedul-manzana producido por una familia de proteínas denominadas análogos del Bet v 1. En el sur de Europa, sin embargo, la polinosis es desencadenada fundamentalmente por las gramíneas y se asocia a síndrome de alergia oral por melocotón o por otras frutas rosáceas producida por la familia de proteínas denominadas profilinas.

En la actualidad con estas novedades diagnósticas, cuando nos encontramos frente a paciente alérgico debemos plantearnos otros objetivos aparte de los tres mencionados anteriormente:

- Cuarto objetivo: asegurar que la dieta de exclusión sea la adecuada a su alergia.
- Quinto objetivo: predecir la gravedad de las reacciones ante transgresiones.

**Figura 3.** Manejo de la alergia al cacahuete utilizando el diagnóstico por componentes

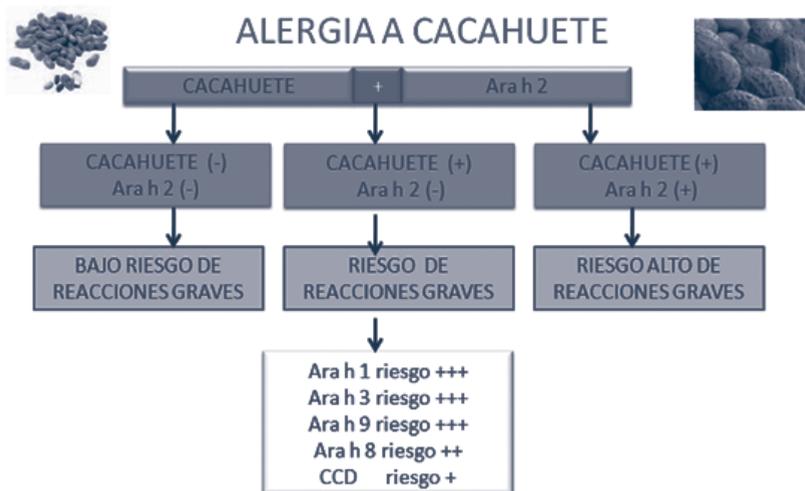


Figura 4. Manejo de la alergia a huevo utilizando el diagnóstico por componentes



Con los avances tecnológicos que se están produciendo en el campo de la medicina estamos entrando en la época de la medicina personalizada y de precisión, que nos permitirán crear perfiles diagnósticos, pronósticos y terapéuticos adecuados para cada individuo, asegurando a cada paciente el tratamiento más adecuado con la máxima eficacia y los mínimos efectos indeseables<sup>11</sup>.

## PREVENCIÓN

El aumento en la prevalencia de la alergia alimentaria se ha relacionado con múltiples factores como pueden ser el modo de vida actual, las modificaciones en los hábitos alimenticios, en la flora comensal intestinal, la contaminación ambiental, etc. Estos factores ambientales pueden producir, por mecanismos epigenéticos, cambios en la expresión de determinados genes que pueden ser heredados y perpetuados en futuras generaciones agravando el problema de la alergia alimentaria. Las nuevas generaciones en las que está aumentando la incidencia de alergias alimentarias parece que puedan tener una menor probabilidad de superar su alergia y conseguir tolerancia al alimento. Por todos estos motivos uno de los objetivos fundamentales en el manejo de estas enfermedades

debe ser el instaurar medidas de prevención que consigan disminuir su incidencia.

Se pueden establecer tres niveles de prevención:

- Prevención primaria: evitando la sensibilización IgE, especialmente en pacientes de riesgo.
- Prevención secundaria: evitando el desarrollo de la enfermedad alérgica en niños ya IgE sensibilizados.
- Prevención terciaria: evitar la aparición de síntomas en pacientes que ya han desarrollado la enfermedad alérgica.

Al querer establecer medidas preventivas la primera pregunta que se plantea es definir a qué parte de la población van dirigidas. En este caso pueden ser dirigidas a población general, sin riesgo de alergia o a población con riesgo de alergia. Para identificar a estos últimos niños el único criterio práctico disponible es la existencia de antecedentes familiares de enfermedad alérgica. Las estrategias preventivas serán diferentes según el tipo de población al que vayan dirigidas.

El desarrollo de la alergia alimentaria está determinado por la interacción de:

- Factores genéticos. Se estima que sin tener antecedentes familiares de enfermedad alérgica el riesgo de padecerla es del 5-15%. Si un hermano es alérgico el riesgo aumenta al 25-35%; si el padre o la madre son alérgicos, el riesgo es del 20-40%, siendo del 40 al 60% si ambos padres son alérgicos y del 50-80% si el padre y la madre tienen la misma enfermedad alérgica. Los factores genéticos no son modificables, aunque en un futuro con el desarrollo y control de las técnicas epigenéticas que modulan la expresión de los genes sin modificar la secuencia genética, podrá avanzarse en este camino, influyendo sobre los tres principales mecanismos epigenéticos: 1) modificación de la metilación del ADN; 2) acetilación de las histonas, y 3) expresión de ARN mensajero aberrante que regula la expresión de una cohorte de genes.
- Factores ambientales. Intervienen factores asociados a nuestro tipo de vida que interaccionan con el sistema inmune como son el tabaco, el tipo de dieta que se consume, la vitamina D, tipo de parto, la polución, etc. Es importante el papel que juegan los alérgenos introducidos en la dieta de la madre o del lactante, el periodo de introducción de los alimentos (*timing*) y su interacción con un sistema inmune que se encuentra en periodo de maduración, la dosis de alérgenos suministrada, así como la vía por la que accede. Asumiendo que el adecuado desarrollo del sistema inmune requiere la presencia de una determinada microbiota en las fases iniciales de la vida para conseguir la tolerancia, los inmunorreguladores, fundamentalmente los probióticos pueden desempeñar un papel primordial. Todos estos factores ambientales sí que pueden ser modificables y se puede actuar sobre ellos.

Las distintas medidas preventivas las podemos establecer en tres diferentes momentos y en cuanto a su eficacia y beneficios fehacientemente demostrados serían, en resumen, los siguientes<sup>12-14</sup>:

### Estrategias preventivas en la madre embarazada

Parten de la base que el niño puede sensibilizarse a través de los alimentos que consume la madre gestante.

- Niños de riesgo:
  - No beneficios de la dieta en la madre durante el embarazo de los alimentos más alérgicos.
  - No beneficios de los suplementos en la madre de los moduladores del sistema inmune como son los probióticos y el aceite de pescado (omega-3).
- Niños sin riesgo: no beneficios de la dieta en la madre durante el embarazo de los alimentos más alérgicos.

### Estrategias preventivas en la madre lactante

Parten de la base que el niño puede sensibilizarse a través de los alimentos que consume la madre lactante.

- Niños de riesgo:
  - No beneficios de la dieta en la madre durante la lactancia de los alimentos más alérgicos.
  - No beneficios de los suplementos en la madre de los moduladores del sistema inmune como son los probióticos.
- Niños sin riesgo:
  - No beneficios de la dieta en la madre durante el embarazo de los alimentos más alérgicos.
  - No beneficios de los suplementos en la madre de los moduladores del sistema inmune como son los probióticos y el aceite de pescado (omega-3)<sup>15</sup>.

## Estrategias preventivas en el niño

### ■ Niños de riesgo:

- Lactancia materna: no evidencia suficiente sobre prevención de alergias alimentarias.
- Alternativas a la leche de vaca:
  - Fórmulas extensamente hidrolizadas tienen efecto protector, aunque con evidencia conflictiva.
  - Fórmulas parcialmente hidrolizadas parecen tener un efecto protector (escasa diferencia entre hidrolizados extensos de caseína, proteínas séricas y fórmulas parcialmente hidrolizadas).
  - Leche de soja: no eficacia<sup>16</sup>.
- No eficacia de los suplementos al niño de los moduladores del sistema inmune como son los probióticos.
- No eficacia del retraso en la introducción de la alimentación complementaria

### ■ Niños sin riesgo:

- Lactancia materna: algunos estudios indican protección, otros aumentan el riesgo de desarrollo de enfermedades alérgicas y otros son neutros.
- Fórmulas de leche de vaca en primeros 3 días (biberones piratas): resultados contradictorios.

- No eficacia de los moduladores del sistema inmune como probióticos y prebióticos.
- No eficacia del retraso en la introducción de la alimentación en mayores de 4 meses e incluso la introducción de alimentos por debajo de los 4 meses en varios estudios de cohortes muestran eficacia.

Las recomendaciones de las diferentes Sociedades Científicas en cuanto a las medidas preventivas son las que se muestran en la Tabla 2.

**Merecen especial interés por las publicaciones realizadas en los dos últimos años los siguientes temas:**

### *Fórmulas de sustitución para el niño de riesgo*

Las recomendaciones clásicas que ya hemos revisado indican la utilización de fórmulas hidrolizadas para la prevención de la alergia alimentaria en el niño menor de 4 meses de vida que precisa suplementación<sup>17</sup>. Algunos de los estudios que han respaldado esta medida han sido de escasa calidad científica con grandes limitaciones y a la luz de nuevos estudios sobre medidas preventivas realizados en los últimos años, un reciente metanálisis demuestra la no eficacia de utilizar estas fórmulas hidrolizadas para la prevención en el niño de riesgo de la alergia alimentaria<sup>18</sup>.

**Tabla 2.** Recomendaciones de sociedades científicas sobre medidas preventivas de alergia alimentaria

	EAACI	ASPHGAN	ACAAI	AAP	AEP	SEICAP
Dieta embarazo	No	-	No	No	No	No
Dieta lactancia	No	-	No	No	No	No
Lactancia materna	4-6 m	4-6 m	4-6 m	4 m	4-6 m	4-6 m
Suplemento lactancia materna	Fórmula hipoadérgica	-	PH/EH	EH	EH	LV
Lactancia artificial	-	-	-	EH	LV	LV
Sólidos	4-6 m	6 m	4-6 m	4-6 m	4-6 m	-

AAP: Academia Americana de Pediatría; ACAAI: Sociedad Americana de Alergia, Asma e Inmunología; AEP: Asociación Española de Pediatría; EAACI: Academia Europea de Alergia e Inmunología Clínica; EH: hidrolizado extenso; ESPHGAN: Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica; PH: hidrolizado parcial; SEICAP: Sociedad Española de Inmunología Clínica y Alergología Pediátrica.

### Introducción precoz de la alimentación complementaria

Diferentes estudios epidemiológicos de cohortes parecen indicar que la introducción precoz de los alimentos alergénicos no solo no aumentaba la incidencia de alergia alimentaria, sino que parecían tener un efecto protector como se ha visto con la leche de vaca y el huevo<sup>19-21</sup>. Para intentar demostrar estos efectos se han puesto en marcha y terminado varios trabajos experimentales de intervención en los que la hipótesis planteada ha sido que la introducción temprana de los alimentos previene el desarrollo de la alergia. Estos estudios se han realizado tanto en población de riesgo como en población normal y son los siguientes:

#### ■ Estudios en población de riesgo:

- Estudio Learning Early About Peanut Allergy (LEAP) y LEAP-on: (introducción precoz de cacahuete)<sup>22</sup>; demuestra que el consumo precoz de cacahuete reduce la prevalencia de alergia a cacahuete a los cinco años en un 80%.
- Estudio Preventing Peanut Allergy in Atopic Dermatitis (PEAAD): introducción precoz de cacahuete.
- Estudio Prevention of Egg Allergy in Infants with Atopic Dermatitis (PETIT): introducción precoz de clara de huevo<sup>23</sup>.
- Estudio Solids Timing for Allergy Research (STAR): introducción precoz de clara de huevo<sup>24</sup>.

#### ■ Estudios en población normal:

- Estudio Enquiring About Tolerance (EAT): introducción precoz de leche de vaca, clara de huevo, cacahuete, pescado, sésamo y trigo<sup>25</sup>. En este estudio, el cumplimiento en el grupo de introducción precoz de los seis alimentos fue bajo con lo que el análisis por intención de tratar no mostró efecto protector de la introducción precoz de los alimentos, pero analizando únicamente a los pacientes que habían cumplido el protocolo de estudio (análisis por protocolo) sí que se constató el efecto protector de la introducción precoz sobre el desarrollo de la alergia alimentaria. Además, la introducción pre-

coz de estos alimentos fue segura presentando el mismo número de reacciones adversas que el grupo control.

- Estudio Hen's Egg Allergy Prevention (HEAP): introducción precoz de clara de huevo<sup>26</sup>.
- Estudio Preventing Atopic Dermatitis and Allergies in Children (PreventADALL): introducción precoz de clara de huevo, leche de vaca, trigo y cacahuete.

#### ■ Estudios en población de riesgo moderado:

- Estudio Starting Time for Egg Protein (STEP): introducción precoz de clara de huevo<sup>27</sup>.
- Estudio Beating Egg Allergy (BEAT): introducción precoz de clara de huevo<sup>28</sup>.

Los resultados de algunos de estos estudios no están todavía publicados, los de otros han mostrado eficacia, pero en otros la evidencia de que la introducción precoz de los alimentos previene el desarrollo de la alergia alimentaria no ha podido ser demostrada<sup>29</sup>.

No solo la introducción precoz de la alimentación se está estudiando como factor para disminuir la incidencia de alergia alimentaria sino también otros factores sobre todo ambientales que pueden ser modificables como son la adecuada hidratación de la piel del neonato con el fin de prevenir la aparición de dermatitis atópica<sup>30,31</sup>, utilización de suplementos vitamínicos A y D<sup>32</sup>, ácidos grasos omega-3<sup>33</sup>, etc. La hipótesis denominada "exposición alérgica dual" propone que la sensibilización ocurre con bajas dosis de los alérgenos alimentarios presentes en el ambiente, a través de la piel dañada como sucede en el caso de padecer una dermatitis atópica, por lo que medidas encaminadas a prevenir la dermatitis atópica pueden ayudar a prevenir el desarrollo de la alergia alimentaria<sup>34</sup>.

En resumen, las estrategias que se pueden poner en marcha con el fin de prevenir la alergia alimentaria son diversas y muchas de ellas interactúan no habiendo demostrado todavía su eficacia. Las recomendaciones clásicas sobre el uso de fórmulas hidrolizadas para la prevención están en revisión y parece emerger la idea de

que la introducción precoz de la alimentación complementaria tiende a promover la tolerancia inmune, aunque posteriores estudios son necesarios para confirmarlo.

## Recomendaciones

En resumen, a la luz de los conocimientos actuales pueden darse las siguientes recomendaciones sobre medidas preventivas para la alergia alimentaria:

### Recomendaciones generales para la población

- Evitar el consumo de tabaco durante la gestación.
- Evitar el nacimiento por cesárea.

### Dieta materna durante embarazo y lactancia

- Dieta balanceada rica en frutas, vegetales y fibra.
- No recomendada la exclusión de ningún alimento, incluso los considerados altamente alergénicos.
- No se pueden dar recomendaciones sobre la utilización de probióticos ya que faltan por aclarar tipo de cepas y dosis útiles.

### Recomendaciones sobre alimentación y el empleo de fórmulas para lactantes

- Lactancia materna durante al menos 6 meses.
- Si se precisa suplementación o sustitución, emplear fórmulas adaptadas convencionales.
- No evidencia de la eficacia de las fórmulas hipoalergénicas (parciales o extensas) ni las fórmulas de soja en la prevención de las enfermedades alérgicas.

### Introducción de alimentación complementaria (sólidos)

- No introducción de alimentos sólidos antes de los 4 meses.

- Introducción precoz de alimentos sólidos en el periodo 4 a 6 meses.

- No retrasar la introducción de alimentos alergénicos.

- Se desconoce el *timing* de la introducción de cada alimento.

- La introducción de huevo cocido antes de los 6 meses de edad puede disminuir la incidencia de alergia a huevo. No se recomienda el huevo crudo (estudios STAR, STEP, HEAP, EAT, BEAT).

- La introducción de cacahuete antes de los 11 meses en niños con eccema grave o alergia al huevo reduce la incidencia de desarrollo de alergia a cacahuete (estudios LEAP, LEAP-On, EAT).

Aunque desconocemos el periodo óptimo de introducción de los alimentos, parece que existe una ventana de tolerancia individualizada para cada niño y alimento y por lo tanto un periodo de oportunidad en el que podemos intentar prevenir la alergia alimentaria. En estos años estamos asistiendo a una evolución desde la medicina empírica a una medicina basada en pruebas. Hace unos años, en ausencia de estudios o con estudios de escasa calidad metodológica las recomendaciones se fundamentaban en razonamientos analógicos en función de los conocimientos inmunológicos de la época. Así, la evitación era el dogma de la alergia, siendo en la actualidad las medidas que favorezcan la tolerancia el nuevo paradigma de la alergia pediátrica

## BIBLIOGRAFÍA

1. Jackson KD, Howie LD, Akinbami LJ. Trends in allergic conditions among children: United States, 1997-2011. NCHS Data Brief. 2013;121:1-8.
2. Burks AW, Tang M, Sicherer S, Muraro A, Eigenmann PA, Ebisawa M, et al. ICON: food allergy. J Allergy Clin Immunol. 2012;129:906-20.

3. 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;134:1016-25.
4. 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;127:668-76.
5. Clark S, Espinola J, Rudders SA, Banerji A, Camargo CA. Frequency of US emergency department visits for food-related acute allergic reactions. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127:682-3.
6. Roberts G, Lack G. Diagnosing peanut allergy with skin prick and specific IgE testing. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;115:1291-6.
7. Astier C, Morisset M, Roitel O, Codreanu F, Jacquenet S, Franck P, et al. Predictive value of skin prick tests using recombinant allergens for diagnosis of peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;118:250-6.
8. Nicolaou N, Poorafshar M, Murray C, Simpson A, Winell H, Kerry G, et al. Allergy or tolerance in children sensitised to peanut: relevance and differentiation using component-resolved diagnostics. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125:191-7.
9. Nicolaou N, Murray C, Belgrave D, Poorafshar M, Simpson A, Custovic A. Quantification of specific IgE to whole peanut extract and peanut components in prediction of peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127:684-5.
10. Ando H, Moverare R, Kondo Y, Tsuge I, Tanaka A, Borres MP, et al. Utility of ovomucoid-specific IgE concentrations in predicting symptomatic egg allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;122:583-8.
11. Mirnezami R, Nicholson J, Darzi A. Preparing for precision medicine. *N Engl J Med.* 2012;366:489-91.
12. Nieto A, Wahn U, Bufe A, Eigenmann P, Halken S, Hedlin G, et al. Allergy and asthma prevention 2014. *Pediatr Allergy Immunol.* 2014;25:516-33.
13. 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.
14. 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;69:581-9.
15. Best KP, Sullivan T, Palmer D, Gold M, Kennedy DJ, Martin J, et al. Prenatal Fish Oil Supplementation and Allergy: 6-Year Follow-up of a Randomized Controlled Trial. *Pediatrics.* 2016;137.
16. Lowe AJ, Hosking CS, Bennett CM, Allen KJ, Axelrad C, Carlin JB, et al. 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;128:360-5.
17. Osborn DA, Sinn JK, Jones LJ. Infant formulas containing hydrolysed protein for prevention of allergic disease and food allergy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;15:CD003664.
18. 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 meta-analysis. *BMJ.* 2016;352:i974.
19. 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.
20. 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;126:807-13.

21. Grimshaw KE, Maskell J, Oliver EM, Morris RC, Foote KD, Mills EN, et al. Diet and food allergy development during infancy: birth cohort study findings using prospective food diary data. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133:511-9.
22. 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;372:803-13.
23. 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;389:276-86.
24. 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;132:387-92.
25. 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;374:1733-43.
26. Bellach J, Schwarz V, Ahrens B, Trendelenburg V, Aksünger Ö, Kalb B, et al. Randomized placebo-controlled trial of hen's egg consumption for primary prevention in infants. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;139:1591-9.
27. 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;139:1600-7.
28. 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;139:1621-8.
29. 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;316:1181-92.
30. Horimukai K, Morita K, Narita M, Kondo M, Kabashima S, Inoue E, et al. Transepidermal water loss measurement during infancy can predict the subsequent development of atopic dermatitis regardless of filaggrin mutations. *Allergol Int.* 2016;65:103-8.
31. 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;134:818-23.
32. Allen KJ, Koplin JJ, Ponsonby AL, Gurrin LC, Wake M, Vuillermin P, et al. Vitamin D insufficiency is associated with challenge-proven food allergy in infants. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;131:1109-16.
33. Gunaratne A W, Makrides M, Collins CT. Maternal prenatal and/or postnatal n-3 long chain polyunsaturated fatty acids (LCPUFA) supplementation for preventing allergies in early childhood. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;7:CD010085.
34. 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;137:1111-6.