



Viernes 15 de febrero de 2019

Seminario:

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

Moderadora:

Maite Asensi Monzó

Pediatra. CS Serrería 1. Valencia.

Cocoordinadora GVR-AEPap.

Ponente/monitor:

■ **Luis Ángel Echeverría Zudaire**

Unidad de Alergia y Neumología

Pediatría. 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.). Congreso de Actualización Pediatría 2019. Madrid: Lúa Ediciones 3.0; 2019. p. 233-247.



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

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 (AA) y la anafilaxia está en claro incremento^{1,2}. 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%³. 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 es 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 de esa cohorte 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 alimentaria⁴.

Según los datos aportados por el estudio Alergológica 2005, a nivel global el huevo con el 39,1% de los casos es el alimento más frecuentemente implicado, seguido de la leche de vaca con el 32,3%, los frutos secos (18,8%), frutas (12%), pescados (11,3%), legumbres (9,8%), mariscos (6%), cereales (3%) y hortalizas

(0,8%)⁵. El huevo es el alimento responsable del mayor número de casos de alergia a alimentos en niños de más de 5 años.

DIAGNÓSTICO

Realizar un diagnóstico seguro 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:

1. Historia clínica.
2. Diarios dietéticos.
3. Examen físico.
4. 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 positivizará 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 ingestión⁶. 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 alergológicas incluyen:

- a. Pruebas cutáneas: *prick*, *prick by prick* y la prueba del parche.
 - b. Pruebas de laboratorio: *rast* y CAP, que nos determinan la IgE específica sérica.
 - c. Estudio por componentes alérgicos.
5. Pruebas de provocación: las pruebas cutáneas y la determinación de IgE específica sirven solo para detectar sensibilización, pero no predicen reactividad clínica. 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

Una fuente alérgica contiene un número indefinido de proteínas distintas y la IgE específica de los pacientes alérgicos reconoce una o varias de estas proteínas.

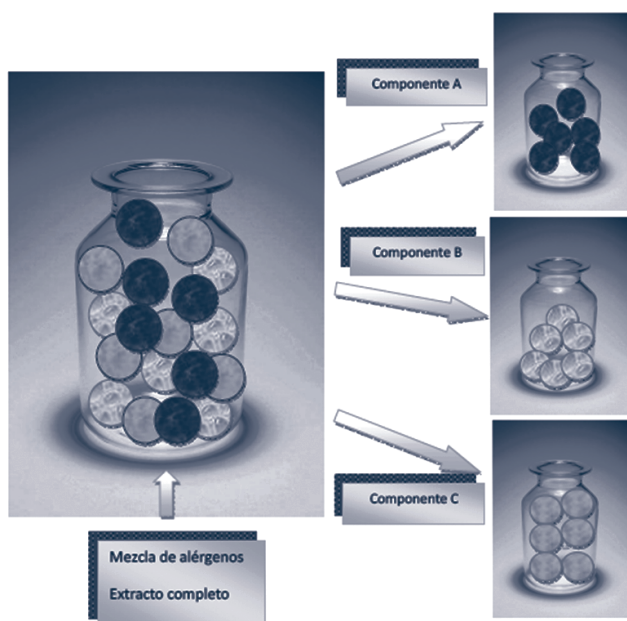
Cuando se realiza la determinación de IgE específica a partir de la fuente alergénica completa (*prick*, CAP) en realidad estamos midiendo la suma de una serie de anticuerpos IgE dirigidos a diferentes proteínas, por ejemplo: proteínas del huevo (suma de ovoalbúmina, ovomucoide, lisozima, conalbúmina) 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 al que se es alérgico (**Fig. 1**), dando información sobre:

1. Tipo de dieta de evitación que hay que realizar.
2. Gravedad de la reacción en caso de trasgresiones con el alimento responsable.
3. 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 facilitarán el estudio de los pacientes alérgicos, sobre todo de los polisensibilizados. Son los denominados microarrays que van a cambiar la forma de diagnosticar y la forma de tratar. Los microarrays de 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 (immuno CAP-ISAC) que puede darnos simultáneamente datos de IgE frente a más de 112 alérgenos procedentes de 52 fuentes alergénicas, utilizando para ello una mínima cantidad de suero (30 a 50 μ l).

Se conocen cerca de 400 alérgenos alimentarios, pertenecientes a 70 familias de proteínas, aunque la mayoría de los alérgenos están englobados en solo 10

Figura 1. Diagnóstico por componentes



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, compartiendo una elevada homología entre diferentes especies, lo que justifica la existencia de reactividad cruzada. Están ampliamente distribuidos 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 pequeña cantidad de proteína o que poseen actividad enzimática que los puede 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 IUIS (International Union of Immunological Societies, Allergen Nomenclature Subcommittee) 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 *Arachishypogaea*). Finalmente se añade un número que indica el orden en que los diferentes componentes fueron identificados.

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 proteí-

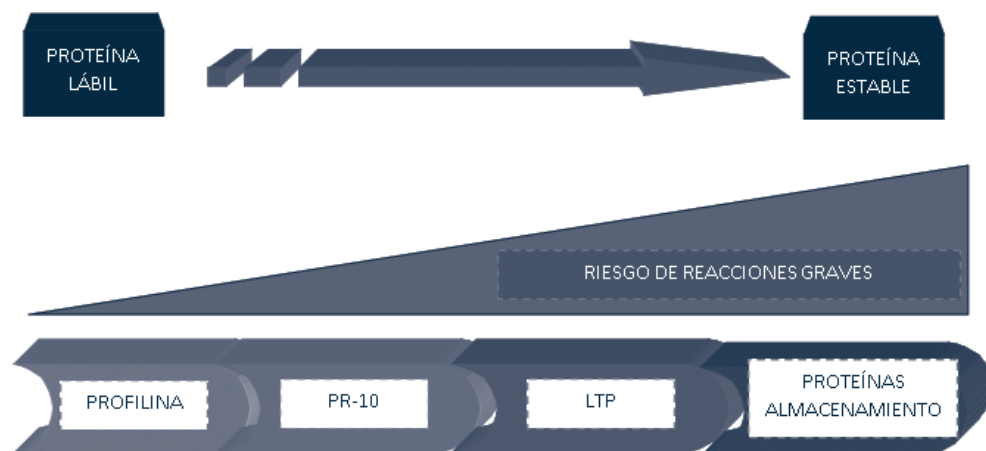
Tabla 1. Principales familias de proteínas alérgicas: panalérgenos

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 1	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

nas 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 diferencias 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 (LTP) que llegarán intactas al torrente circulatorio y que ocasionarán potencialmente clínica más grave⁷ (Fig. 2). Por ello conociendo el

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 sobre todo en las de mayor proximidad filogenética 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 aunque

Figura 2. Gravedad de las reacciones según proteína implicada



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 como definir para que 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.

de ningún modo debemos infravalorarla. 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 estudio⁸ 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 serie⁹ del 10% de niños de 8 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).

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 gallina¹⁰. 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 hue-

vo 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

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

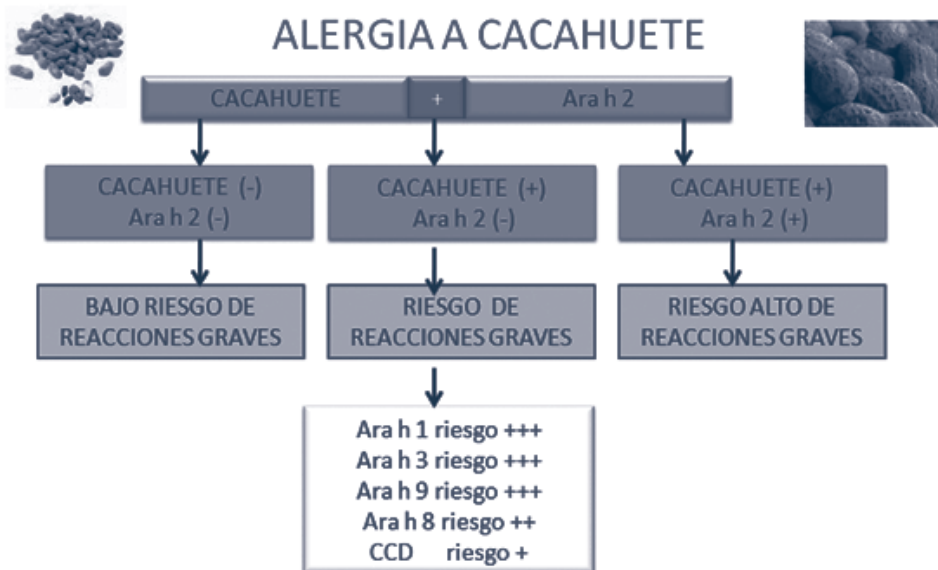


Figura 4. Manejo de la alergia a huevo utilizando el diagnóstico por componentes



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.

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 indivi-

duo, asegurando a cada paciente el tratamiento más adecuado con la máxima eficacia y los mínimos efectos indeseables¹¹.

PREVENCIÓN

El aumento en la prevalencia 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 AA parece que puedan tener una menor probabilidad de superar su alergia y conseguir tolerancia al alimento al que son alérgicos. 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.

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 RNA mensajero aberrante que regula la expresión de una cohorte de genes.
- **Factores ambientales.** Intervienen factores asociados a nuestro tipo de vida que interactúan 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 pre-

sencia 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.

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

Las distintas medidas preventivas las podemos establecer en tres diferentes escenarios en niños con o sin riesgo de enfermedades alérgicas (**Tabla 2**) y en cuanto a su eficacia y beneficios fehacientemente demostrados serían, en resumen, los siguientes¹²⁻¹⁴:

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

Tabla 2. Estrategias preventivas. Escenario de intervención

Estrategias prenatales	
Estrategias en la madre durante la lactancia	
Riesgo	No riesgo
Estrategias en el niño	
Riesgo	No riesgo
Lactancia materna	
Fórmulas de sustitución	
Suplementos: pre-, pro- y simbióticos	
Alimentación complementaria	

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

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.

1. Niños de riesgo:
 - a. No beneficios de la dieta en la madre durante la lactancia de los alimentos más alergénicos.
 - b. No beneficios de los suplementos en la madre de los modulares del sistema inmune como son los probióticos.
2. Niños sin riesgo:
 - a. No beneficios de la dieta en la madre durante el embarazo de los alimentos más alergénicos.
 - b. No beneficios de los suplementos en la madre de los modulares del sistema inmune como son los probióticos y el aceite de pescado (omega-3)⁵.

Estrategias preventivas en el niño

1. Niños de riesgo:
 - a. Lactancia materna: no evidencia suficiente sobre prevención de alergias alimentarias.

- b. Alternativas a la leche de vaca:
 - i. Fórmulas extensamente hidrolizadas tienen efecto protector, aunque con evidencia conflictiva.
 - ii. Fórmulas parcialmente hidrolizadas parecen tener un efecto protector (escasa diferencia entre hidrolizados extensos de caseína, proteínas séricas y fórmulas parcialmente hidrolizadas).
 - iii. Leche de soja: no eficacia¹⁶.
 - c. No eficacia de los suplementos al niño de los modulares del sistema inmune como son los probióticos.
 - d. No eficacia del retraso en la introducción de la alimentación complementaria.
2. Niños sin riesgo:
 - a. Lactancia materna: algunos estudios indican protección, otros aumentan el riesgo de desarrollo de enfermedades alérgicas y otros son neutros.
 - b. Fórmulas de leche de vaca en primeros 3 días (biberones piratas): resultados contradictorios.
 - c. No eficacia de los moduladores del sistema inmune como probióticos y prebióticos.
 - d. No eficacia del retraso en la introducción de la alimentación >4 m e incluso la introducción de alimentos <4 m 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 3**.

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

Tabla 3. 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 hipoalérgica	-	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.

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 suplementación¹⁷. 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 alimentaria¹⁸.

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 huevo¹⁹⁻²¹. Para intentar demostrar estos efectos se han puesto en marcha y terminado varios trabajos experimentales de intervención en los que la hipótesis plan-

teada 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 (**Tablas 4, 5 y 6**).

Estudios en población de riesgo:

- Estudio LEAP (Learning Early About Peanut Allergy) y LEAPon: introducción precoz de cacahuete²².
- Estudio PEAAD (Preventing Peanut Allergy in Atopic Dermatitis): introducción precoz de cacahuete.
- Estudio PETIT (Prevention of Egg Allergy in Infants with Atopic Dermatitis): introducción precoz de clara de huevo²³.
- Estudio STAR (Solids Timing for Allergy Research): introducción precoz de clara de huevo²⁴.

Estudios en población normal:

- Estudio EAT (Enquiring About Tolerance): introducción precoz de leche de vaca, clara de huevo, cacahuete, pescado, sésamo y trigo²⁵.

Tabla 4. Estudios sobre la introducción precoz de huevo en población de alto riesgo de enfermedades alérgicas

Estudio	Población	Intervención	Resultado	Año
START Australia	DA moderada/grave n = 86	Huevo en polvo 4-6 hasta los 8 meses	Alergia IgE a huevo a los 12 m →	2013
PETIT Japón	DA n = 200	Huevo cocido 4-6 hasta los 12 meeses	Alergia a huevo IgE <i>prick</i> 12 m ↓	2017
STEP Australia	Madres atópicas n = 1500	Huevo pasteurizado 4-6 hasta los 12 m	Alergia IgE a huevo a los 12 m →	2017
BEAT Australia	AF 1. ^{er} grado de atopía n = 290	Huevo en polvo 4 hasta los 8 m	<i>Prick</i> clara + 12 m Alergia IgE a huevo a los 12 m →	2017

AF: antecedentes familiares; DA: dermatitis atópica.

Tabla 5. Estudios sobre la introducción precoz de cacahuete en población de alto riesgo de enfermedades alérgicas

Estudio	Población	Intervención	Resultado	Año
LEAP Reino Unido	DA moderada/grave Alergia a huevo n = 640	Consumo o evitación de cacahuete de 4-11 m y hasta los 5 años	PPDCCP alergia a cacahuete 5 años ↓	2015
PEAAD Alemania	DA n = 460	Consumo o evitación de cacahuete durante 1 año, desde los 5 años los 30 meses	Alergia huevo IgE	No resultados

DA: dermatitis atópica; PPDCCP: prueba de provocación doble ciego controlada con placebo.

Tabla 6. Estudios sobre la introducción precoz de alimentos alergénicos en población general

Estudio	Población	Intervención	Resultado	Año
EAT Reino Unido	Leche, huevo, pescado, sésamo, trigo y cacahuetes n = 1106	6 alimentos desde 3-6 meses de edad o LM 6 meses	Alergia IgE a cualquiera de los alimentos de 1 a 3 años →	2017
HEAP Alemania	Huevo n = 800	Clara de huevo o placebo desde los 4-6 m hasta 12 m	Alergia a huevo sIgE huevo 12 m →	2017
PREVENTA- DALL Noruega	Leche, huevo, trigo y cacahuete n = 5200	4 grupos: 1) observación; 2) introducción 4 m; 3) cuidados de la piel; 4) 2 + 3	Alergia alimentaria Dermatitis atópica	Sin resultados

- Estudio HEAP (Hen's Egg Allergy Prevention): introducción precoz de clara de huevo²⁶.
- Estudio Prevent ADALL (Preventing Atopic Dermatitis and Allergies in Children): introducción precoz de clara de huevo, leche de vaca, trigo y cacahuete.

Estudios en población de riesgo moderado:

- Estudio STEP (Starting Time for Egg Protein): introducción precoz de clara de huevo²⁷.
- Estudio BEAT (Beating Egg Allergy): introducción precoz de clara de huevo²⁸.

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 demostrada²⁹.

Resulta difícil trasladar los resultados de estos estudios a la práctica clínica ya que tienen diferente diseño, diferentes poblaciones diana, diferentes alérgenos en distintas formulaciones, dosis y frecuencias de administración, diferentes edades de introducción, diferentes periodos de seguimiento y diferentes modos de evaluar el resultado.

No solo la introducción precoz de la alimentación se está estudiando como factor para disminuir la inciden-

cia 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 atópica³⁰⁻³³, utilización de suplementos vitamínicos (A y D), etc. La alteración de la función barrera de la piel atópica es un factor predisponente al desarrollo de alergia alimentaria por lo que medidas que tiendan a reparar esta alteración podrían disminuir la alergia alimentaria. Así, por ejemplo, el tratamiento con emolientes desde el nacimiento en niños de alto riesgo reduce la incidencia de dermatitis atópica a los 6 meses de vida y también la de la sensibilización frente a los alérgenos alimentarios y por lo tanto de la alergia alimentaria.

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 (**Fig. 5**). 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.

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

Figura 5. Medidas que promueven la alergia o la tolerancia alimentaria



1. Recomendaciones generales para la población:
 - a. No tabaco durante la gestación.
 - b. No cesárea.
 - e. La introducción de huevo cocido antes de los 6 m de edad puede disminuir la incidencia de alergia a huevo. No se recomienda el huevo crudo (estudios STAR, STEP, HEAP, EAT, BEAT).
2. Dieta materna durante embarazo y lactancia:
 - a. Dieta balanceada rica en frutas, vegetales y fibra.
 - b. No recomendada la exclusión de ningún alimento, incluso de los considerados altamente alergénicos.
 - c. No se pueden dar recomendaciones sobre la utilización de probióticos ya que faltan por aclarar tipo de cepas y dosis útiles.
 - f. La introducción de cacahuete antes de los 11 m en niños con eccema grave o alergia al huevo reduce la incidencia de desarrollo de alergia a cacahuete (estudios LEAP, LEAP-On, EAT).
3. Recomendaciones sobre alimentación y el empleo de fórmulas para lactantes.
 - a. Lactancia materna durante al menos 6 meses.
 - b. Si se precisa suplementación o sustitución, emplear formulas adaptadas convencionales.
 - c. No evidencia de la eficacia de las fórmulas hipoalergénicas (parciales o extensas) en la prevención de las enfermedades alérgicas.
4. Introducción de alimentación complementaria (sólidos):
 - a. No introducción de alimentos sólidos antes de los 4 m.
 - b. Introducción de alimentos en el periodo 4 a 6 m.
 - c. No retrasar la introducción de alimentos alergénicos.
 - d. Se desconoce el *timing* de la introducción de cada alimento.

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. Burks AW, Tang M, Sicherer S, Muraro A, Eigenmann PA, Ebisawa M *et al.* ICON: foodallergy. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:906-20.
2. 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.
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;127:668-76.

4. 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.
5. Alergológica 2005. Factores epidemiológicos, clínicos y socioeconómicos de las enfermedades alérgicas en España en 2005. Seaic Eds. Madrid, Luzán 5 SA Ed 2006.
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, 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, et al. Allergy or tolerance in children sensitized to peanut: revalence and differentiation using component-resolved diagnostics. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:191-197.
9. Nicolaou N, Murray C, Belgrave D, et al. 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, 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;366:489-491
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. pii: e20154443.
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;128:360-365.
17. Osborn DA, Sinn JK, Jones LJ. Infant formulas containing hydrolysed protein for prevention of allergic disease and food allergy. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;10: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*. 20168;352:974.
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. Koplitz 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, Bahnsen HT, Radulovic S, Santos AF, et al. Randomized trial of peanut

- consumption in infants at risk for peanut allergy. *N Engl J Med.* 2015 Feb 26;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;21;389:276-286.
 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 5;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(5):1591-1599.
 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(5):1600-1607.e2.
 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(5):1621-1628.e8.
 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;316:1181-1192.
 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 off erseffective atopic dermatitis prevention. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;134:818-23.
 32. Kelleher MM, Dunn-Galvin A, Gray C, Murray DM, Kiely M, Kenny L. Skin barrier impairment at birth predicts food allergy at 2 years of age. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;137:1111-6.
 33. Matsumoto K, Mori R, Miyazaki C, Ohya Y, Saito H. Are both early egg introduction and eczema treatment necessary for primary prevention of egg allergy? *J Allergy Clin Immunol.* 2018;141:1997-2001.

