



Revisión

Potenciales intervenciones alimentarias en el manejo y prevención de la alergia en lactantes

Karla Amada Bascuñán Gamboa¹ y Magdalena Araya Quezada²

¹Escuela de Nutrición y Dietética. Facultad de Medicina. Universidad de Chile. ²Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos (INTA). Universidad de Chile. Chile.

Resumen

Durante las últimas décadas la incidencia de enfermedades atópicas como el asma, dermatitis atópica y alergias a alimentos ha aumentado de manera exponencial. Aunque las enfermedades atópicas tienen una clara base genética, los factores ambientales, principalmente la dieta, pueden tener una influencia importante en su desarrollo. Este artículo resume los principales estudios que investigan hasta qué punto las prácticas alimentarias de la madre y los lactantes intervienen en la aparición de enfermedades alérgicas, discutiendo su posible rol en la prevención y/o manejo de alergias en lactantes con y sin historia familiar de alergia. La evidencia existente se evaluó en relación a: 1) si el consumo de ácidos grasos esenciales y de pre y probióticos por parte de la madre durante el período de gestación o la lactancia, modularían la aparición de desórdenes alérgicos, 2) si la alimentación del lactante, alimentado con lactancia materna/fórmulas artificiales podría prevenir/gatillar la aparición de síntomas, y 3) si la edad de introducción de la alimentación complementaria y hacerlo con determinados alérgenos alimentarios podría influir en alcanzar la tolerancia oral del lactante. La evidencia acumulada en las últimas décadas sugiere que, contra la postura histórica en el tema, la exposición a alérgenos en etapas tempranas de la vida podría promover la tolerancia del sistema inmune del lactante y prevenir la sensibilización a alimentos.

(Nutr Hosp. 2014;29:969-978)

DOI:10.3305/nh.2014.29.5.7239

Palabras clave: *Alergia. Lactancia materna. Fórmulas artificiales. Alimentación complementaria. Historia familiar.*

Abreviaturas

AA: Alergia Alimentaria.

Ig: Inmunoglobulina HLA: Human Leucocyte Antigen.

Correspondencia: Karla A. Bascuñán, MSc.

Escuela de Nutrición y Dietética.

Facultad de Medicina.

Universidad de Chile.

Avenida Independencia, 1027.

Independencia. Santiago. Chile.

E-mail: kbascunan@med.uchile.cl

Recibido: 24-XI-2013.

1.ª Revisión: 8-XII-2013.

Aceptado: 9-II-2014.

POTENTIAL DIETARY INTERVENTIONS FOR PREVENTION AND TREATMENT OF INFANT ALLERGY

Abstract

The incidence of atopic diseases such as asthma, atopic dermatitis and food allergies has increased exponentially in recent decades. Although atopic diseases have a clear genetic basis, environmental factors such as the diet, seems to play an important role in its development. This article summarizes main studies exploring whether feeding practices of mothers and infants intervenes in the development of allergic diseases. The potential role of dietary practices of the mother and infants for the prevention and/or management of allergies in infants is discussed. The available evidence was analyzed for: 1) does mothers consumption of essential fatty acids, prebiotics and probiotics modulates the onset of allergic disorders?, 2) Does breastfeeding and artificial formula prevent/trigger the onset of allergy symptoms? 3) Does timing of introduction of solid feeding and the selection of certain common food allergens participate in achieving oral tolerance in infants? Accumulated evidence in recent years suggest that exposure to allergens early in life may promote immune tolerance and contribute to prevent infant food sensitization.

(Nutr Hosp. 2014;29:969-978)

DOI:10.3305/nh.2014.29.5.7239

Key words: *Allergy. Breast feeding. Artificial formulas. Food supplements. Family history.*

AGPI: Ácidos Grasos Poliinsaturados.

ω-3: Omega-3.

ω-6: omega-6.

AGPICL: Ácidos Grasos Poli-insaturados de Cadena Larga.

ALA: ácido α-linolénico.

EPA: Ácido Eicosapentaenoico.

DHA: Ácido Docosahexaenoico.

AL: Ácido Linoleico.

ARA: Ácido Araquidónico TGF-β: Transforming growth factor beta.

IL: Interleuquina.

IFN-γ: Interferón gamma.

LGG: Lactobacillus Rhamnosus GG.

TNF- α : Tumor necrosis factor alpha.
LM: Lactancia materna.
ESPACI: European Society of Pediatric Allergology and Clinical Immunology.
ESPGHAN: European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition.
AAP: American Academy of Pediatrics.
APLV: Alergia a la proteína de la leche de vaca.
FL: Fórmula láctea.

Introducción

Las enfermedades alérgicas y autoinmunes han aumentado durante las últimas décadas, especialmente en sociedades occidentalizadas. En particular, la incidencia y prevalencia de desórdenes alérgicos tales como asma, atopía, rinoconjuntivitis alérgica y alergia alimentaria (AA), han aumentado en la población pediátrica¹. En los EEUU la prevalencia publicada de AA varía entre un 6% de los niños y 4% de los adultos². Desde el punto de vista clínico, la AA se entiende como una falla del fenómeno de tolerancia oral en individuos predispuestos genéticamente, reacción que puede ser mediada por anticuerpos del tipo Inmunoglobulinas (Ig) E, G, A o M o por células, dando una amplia variedad de manifestaciones clínicas³⁻⁵. Esta patología es más prevalente en etapas tempranas de la vida (6-8%) declinando con el paso de los años (2,5% en adultos)^{6,7}. Aunque las presentaciones clínicas de la AA pueden ser con síntomas repentinos, agudos y potencialmente mortal, su prevalencia es baja, especialmente si se considera la complejidad del sistema inmune asociado a la mucosa intestinal⁸. Se ha propuesto que el aumento de las enfermedades alérgicas, podría tener su origen en la exposición durante etapas tempranas de la vida a diversos factores ambientales. Junto a ello, la predisposición genética y la historia familiar de alergia, promueven un mayor riesgo y determinan individuos susceptibles a desarrollar desórdenes alérgicos⁹.

La dieta jugaría un rol importante en la relación entre ambiente y herencia. Factores como la alimentación materna durante la gestación, la lactancia materna, la edad de inicio y el tipo de alimentos sólidos incorporados a la dieta del lactante podrían impactar en el desarrollo de la respuesta inmune. Es por esto que se postula que el embarazo y la infancia temprana podrían ser períodos críticos para prevenir la aparición de enfermedad alérgica¹⁰. El presente artículo revisa la evidencia y los conceptos más relevantes en relación a si las prácticas alimentarias maternas e infantiles modularían la aparición de alergia en la infancia. Además se analizan posibles nuevas estrategias que podrían contribuir en la prevención y manejo dietario de los desórdenes alérgicos.

Historia familiar de alergia alimentaria

El carácter hereditario del asma, la fiebre del heno y la dermatitis atópica ha sido documentado en estudios

de población¹¹. De acuerdo con estudios realizados en gemelos, 70% de manifestaciones atópicas son atribuibles a factores hereditarios. Debido a que existe una asociación estrecha entre las enfermedades atópicas y las AA, se cree que todas estas condiciones comparten factores de riesgo comunes, incluidos los hereditarios¹².

A pesar de que la AA es a menudo la primera manifestación de alergia en la infancia, son pocos los estudios poblacionales que se han centrado en su herencia¹³. Un estudio en preescolares chinos con historia familiar de reacciones adversas a los alimentos, mostró una mayor prevalencia de denuncias de reacciones adversas a los alimentos en niños con historia familiar de alergia que en aquellos niños que no la poseían¹⁴. Algunos estudios proporcionan evidencia específicamente en relación a la heredabilidad de la alergia al cacahuete (maní), concluyendo que la alergia al cacahuete es más común en hermanos de sujetos con alergia que en los padres o en la población general¹⁵. Su creciente prevalencia, aparentemente puede reflejar un aumento general de atopía que se heredaría con mayor frecuencia desde la madre. La alergia al cacahuete se presenta temprano en la vida y posiblemente estaría reflejando el aumento del consumo de cacahuete por las madres, ya sea durante el embarazo o la lactancia^{15,16}. Interesantemente, en pacientes con alergia a las nueces se ha reportado mayor frecuencia de ciertos tipos de HLA (Human Leucocyte Antigen) y polimorfismos genéticos en comparación a la población general¹⁷⁻¹⁹.

Un estudio de 3.899 niños, realizado en Finlandia entre los años 2001 y 2006, recopiló información acerca de la presencia de manifestaciones alérgicas de ambos padres²⁰. Paralelamente a la encuesta, se evaluó IgE, pruebas de punción cutánea y pruebas de tolerancia oral. Los resultados mostraron que hasta los 4 años, la incidencia de cualquier prueba positiva para AA fue tres veces mayor en aquellos niños que poseían ambos padres con una manifestación alérgica y dos veces mayor si la madre o el padre tenía una manifestación alérgica, comparado con niños cuyos padres no informaron ninguna de estas condiciones; el riesgo estimado de cualquier prueba de AA positiva aumentó por un factor de 1,3 (IC 95%: 1,2-1,4) para cada manifestación adicional alérgica en los padres²⁰. Otro estudio, en una muestra de 581 familias examinó los patrones de agregación familiar, el grado de asociación con factores genéticos que contribuyen a la AA y a la sensibilización a alérgenos alimentarios²¹. Los resultados revelaron que la presencia de AA en un niño es un predictor significativo e independiente de AA en un hermano (OR = 2,6, IC95%: 1,2-5,6, p = 0,01); junto a esto, se encontró una asociación positiva entre el perfil de IgE total e IgE específica y los principales alérgenos alimentarios evaluados en esta muestra (sésamo, cacahuete, trigo, leche, clara de huevo, soja, nuez, camarón y bacalao), entre miembros de la familia (padre/hijo, madre/hijo, caso índice/hermanos)²¹.

La determinación de un lactante de riesgo para desarrollar alergia según la Academia Americana de Pedia-

tría (AAP)²², y las directrices conjuntas de la Sociedad Europea de Pediatría, Alergología e Inmunología Clínica (ESPACI)²³ y la Sociedad Europea de Gastroenterología Pediatría, Hepatología y Nutrición (ESPGHAN)^{24,25}, han definido a un lactante de riesgo si existe a lo menos un familiar de primer grado (padre o hermano) con una condición alérgica documentada. Esta clasificación permite direccionar el tratamiento de un lactante, el cual involucra estrategias de prevención o manejo de la alergia.

Prácticas alimentarias de la madre y desórdenes alérgicos

Las dietas modernas difieren en muchos aspectos de las dietas tradicionales y varios de los cambios en los componentes dietarios específicos se han relacionado con el aumento de las enfermedades alérgicas. Existe alguna evidencia de que componentes específicos de la dieta durante el embarazo, tales como los que se incluyen en la dieta mediterránea, protegerían contra el desarrollo de la alergia y cumplirían un papel en la pre-

vención de la sensibilización alérgica y el asma^{26,27}. En particular, es interesante que cambios en la dieta pueden transformarse en una de las causas ambientales capaces de inducir modificaciones epigenéticas, las que podrían sustentar el aumento de muchas enfermedades actuales, incluidas las alérgicas^{28,29}. Modelos animales demuestran que la dieta materna tiene efectos epigenéticos en la función inmune y que predisponen a un fenotipo alérgico³⁰. Lo anterior pone de manifiesto que el embarazo ofrece una importante oportunidad para la prevención de la enfermedad alérgica y que la dieta puede ser una estrategia no invasiva útil en este sentido³¹ (fig. 1).

Se ha sugerido que la sensibilización atópica podría ocurrir en útero³². Esta idea es sostenida en algunos reportes que demuestran la capacidad del feto de producir IgE a partir del segundo trimestre de gestación³³. Se ha descrito una asociación positiva entre IgE total en sangre de cordón umbilical y el desarrollo de atopia en niños³⁴⁻³⁶. Asimismo, se ha descrito que la IgE y los linfocitos T de memoria específicas para alérgenos en sangre de cordón umbilical, constituyen un factor predictor de enfermedad atópica^{37,38}.

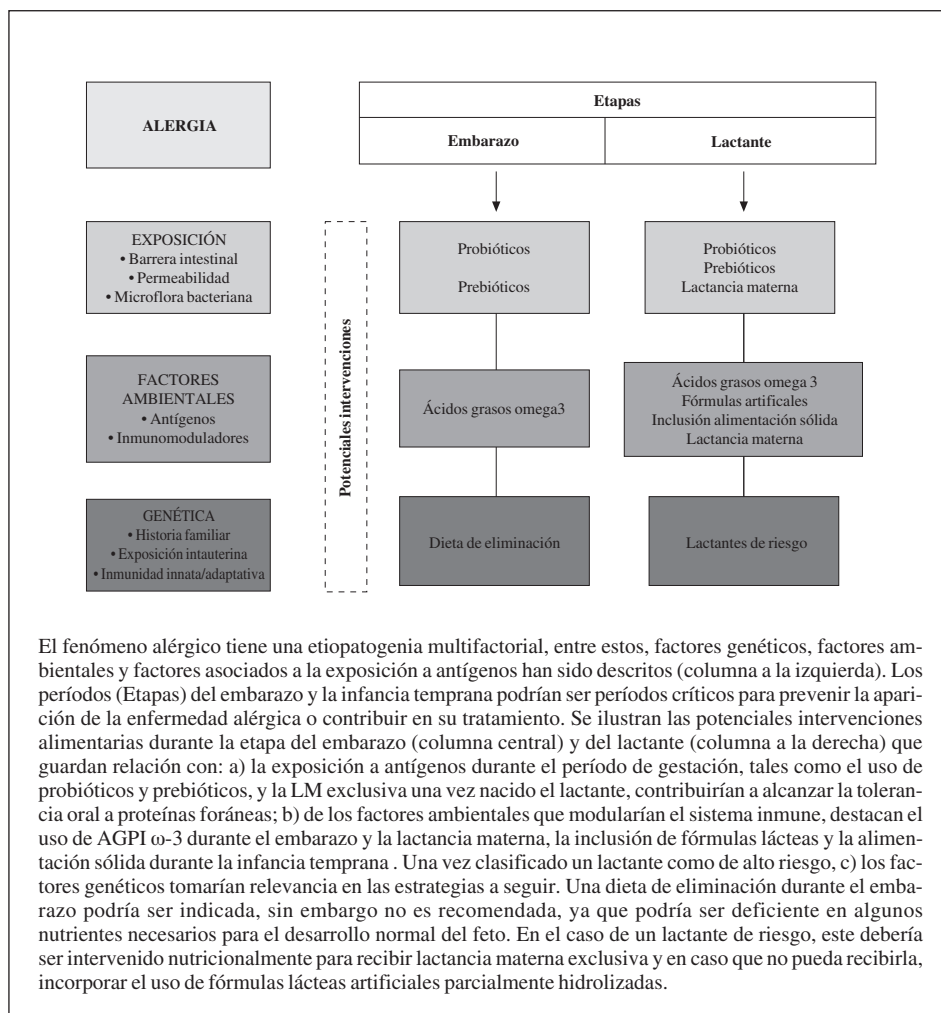


Fig. 1.—Potenciales intervenciones alimentarias en la prevención y manejo de la alergia.

La exposición intrauterina a alérgenos ha sido estudiada en sangre de cordón y líquido amniótico, aportando datos que sugieren que la sensibilización en útero es una posibilidad, al menos teóricamente³⁹ y merece ser estudiada.

Alimentación de la madre durante el embarazo y lactancia

La dieta materna representa el factor dietario que actúa más tempranamente en el individuo en gestación. Sin embargo, a la fecha no es claro que la exclusión de alérgenos alimentarios de la dieta de la madre embarazada tenga un efecto protector en el desarrollo de enfermedad atópica en lactantes⁴⁰. Estudios realizados con alimentos específicos, como cacahuete, no mostraron asociación entre su consumo durante el embarazo y la alergia al cacahuete en la descendencia²². Dos estudios que evaluaron a 334 mujeres embarazadas que evitaron el consumo de antígenos dietarios durante el embarazo, no demostraron efecto protector en eczema atópico o asma durante los primeros 18 meses de sus hijos^{41,42}. Sin embargo, un estudio reciente mostró que el aumento en el consumo de frutas cítricas y frutas totales durante el embarazo estuvo positivamente asociado con la sensibilización a alérgenos aéreos. Por otro lado, la ingesta materna de Vitamina D se asoció inversamente con la sensibilización a alérgenos alimentarios⁴³. Existe escasa evidencia que respalde el uso de dietas de eliminación en embarazadas con riesgo de tener un hijo alérgico. Contrariamente a los efectos esperados, las dietas de eliminación han mostrado un menor incremento de peso materno, y un aumento no significativo de nacimientos de pre-término y un menor peso de nacimiento⁴⁰.

Existe un amplio rango de nutrientes en los que se han documentado efectos en la función inmune⁴⁴. Entre ellos, el ácido retinoico (Vitamina A)^{45,46}, la Vitamina E^{47,48} y los polifenoles⁴⁹ han mostrado efectos prometedores en la modulación del sistema inmune y desórdenes alérgicos en modelos animales y en humanos. Además, los ácidos grasos poli-insaturados (AGPI) han sido extensamente investigados debido al bajo consumo de ácidos grasos ω -3, característico de las dietas modernas occidentales típicamente ricas en AGPI omega-6 (ω -6)⁵⁰. Algunos estudios han sugerido que estos nutrientes influirían en el desarrollo de alergia y asma, sugiriendo que un bajo consumo de alimentos ricos en ω -3 representaría un factor de riesgo para la aparición de asma más que cualquier otro nutriente.⁵¹ Estos datos han llevado a proponer el uso de aceite de pescado como una estrategia preventiva para restaurar el equilibrio de AGPI ω -6/ ω -3. Este enfoque es apoyado por los reconocidos efectos anti-inflamatorios de los AGPI ω -3 y de las características pro-inflamatorias de productos metabólicos derivados de los AGPI ω -6^{52,53} (fig. 1).

Ácidos Grasos Poli-insaturados de Cadena Larga (AGPICL)

De los principales AGPICL (ácidos grasos ω -3 y ω -6), el ácido α -linolénico (ALA) es el más representativo de los ω -3 y es precursor metabólico del ácido eicosapentaenoico (EPA) y del ácido docosahexaenoico (DHA). En el caso de los ω -6, el ácido linoleico (AL) es precursor metabólico del ácido araquidónico (ARA) y docosapentaenoico⁵⁴. Tanto el ALA como el AL son considerados ácidos grasos esenciales, debido a que los mamíferos carecen de las enzimas necesarias para sintetizarlos y deben ser aportados por la dieta. La ingesta de AGPI ω -3 ha disminuido en la población general y en mujeres gestantes, asociándolos al incremento que se observa actualmente de alergia en los niños⁵⁵. Un estudio clínico aleatorizado, placebo-control realizado en Suecia, evaluó a 145 mujeres embarazadas con diagnóstico de alergia o con un hijo o esposo con alergia. Las mujeres recibieron una suplementación diaria, con EPA (1,6 g/día) y DHA (1,1 g/día) o placebo, a partir de la semana 25 de gestación y durante 3-4 meses del período de lactancia.⁵⁵ Los resultados mostraron que la prevalencia de AA durante el periodo de suplementación fue inferior en el grupo que recibió ω -3 (1/52, 2%) en comparación con el grupo placebo (10/65, 15%), así como también la incidencia de IgE asociada a eczema (grupo ω -3: 4/52, 8%; grupo placebo: 15/63, 24%). Los autores concluyeron que la suplementación materna con AGPICL ω -3 puede disminuir el riesgo de alergia a los alimentos y eczema asociada a IgE durante el primer año de vida, en niños con antecedentes familiares de la enfermedad alérgica⁵⁵.

En otro estudio se evaluó el efecto de la suplementación con AGPICL durante el embarazo en la composición de ácidos grasos y su relación con la función inmune materna; se incluyeron a 70 mujeres embarazadas con antecedente de un familiar de primer grado con enfermedad alérgica y fueron suplementadas diariamente con 2,7 g de AGPICL ω -3 o 2,8 g de aceite de soja como placebo (n = 75) a partir de la semana 25 de gestación⁵⁶. Los resultados mostraron un incremento en la proporción de EPA y DHA y una disminución de ARA en membranas de fosfolípidos de eritrocitos en el grupo suplementado con AGPICL ω -3. La secreción de prostaglandina E2 en la sangre materna (inducida por lipopolisacárido) disminuyó en la mayoría de las madres suplementadas con AGPICL ω -3. Estos resultados indican que la suplementación con AGPICL ω -3 durante el último trimestre de la gestación podría disminuir algunas respuestas inmunes implicadas en la inflamación alérgica⁵⁶. Sin embargo, un ensayo placebo controlado, en el que se suplementó embarazadas con 900 mg de AGPICL ω -3 o con aceites vegetales sin AGPICL ω -3 (placebo), no logró demostrar una reducción en alergias IgE mediadas al primer año de vida, aunque la sensibilización al huevo y el eczema atópico tuvieron menor frecuencia en el grupo suplementado⁵⁷. Siendo una estrategia de fácil implementación, clara-

mente son necesarios estudios de seguimiento a largo plazo para determinar si la suplementación con ácidos grasos ω -3 tiene efecto en enfermedades alérgicas del tracto respiratorio y en la sensibilización a aeroalérgenos en niños⁵⁷.

Microbiota y tolerancia oral

La microbiota intestinal juega un rol crucial en el establecimiento de la tolerancia a antígenos de alimentos. Existe amplia evidencia en animales (tanto de tipo silvestre como libres de gérmenes) que demuestra que la ausencia de la microbiota habitual produce una falla en la adquisición de la tolerancia a algunas proteínas alimentarias⁵⁸. Tanto la occidentalización de las dietas como la enfermedad alérgica se asocian a una alteración del "equilibrio" de la microbiota, incluyendo patrones de colonización temprana distintos a los habituales y una reducción en la diversidad de las bacterias adquiridas. Por este motivo, intentar restaurar el patrón de microflora que adquiere el recién nacido de término alimentado con leche materna se ha planteado como estrategia para prevenir y/o manejar la AA⁵⁹. He y cols.,⁶⁰ compararon la flora fecal de niños alérgicos y saludables, describiendo diferencias en los perfiles de las especies de bifidobacterias y su capacidad adherente a la mucosa intestinal humana (más adherente en niños sanos). Los autores concluyeron que la suplementación dietaria de bifidobacterias típicas de lactantes saludables, podría ser beneficioso en el tratamiento de desórdenes alérgicos.

A partir del monitoreo de la flora intestinal de niños alérgicos y sanos en Estonia y Suecia, Bjorksten y cols.⁶¹ reportaron una menor colonización por bacterias anaerobias (bifidobacterias) y mayores recuentos de algunas especies aeróbicas (coliformes) en los niños que desarrollaron alergia en los primeros dos años de vida.

El epitelio intestinal está constantemente expuesto a una gran carga de agentes externos que pueden ser dañinos o beneficiosos para el organismo. Por consiguiente, el sistema inmunitario intestinal debe encontrar un equilibrio entre las respuestas protectoras inmunes, inducidas después del encuentro con el patógeno o toxinas intestinales, y la tolerancia propia de las bacterias comensales y antígenos alimentarios. Estos dos factores aportan la mayor carga antigénica en el intestino, promoviendo en la mayoría de los casos el fenómeno denominado *tolerancia oral*, que se traduce en una falta de respuesta del sistema inmunológico (anergia) y constituye una característica clave de la inmunidad intestinal⁶².

La interacción del contenido intestinal y las células epiteliales e inmunes presentes en la mucosa proveen un ambiente que promueve la tolerancia inmunológica, por ejemplo a través de la inducción de IgA, la presencia de linfocitos Th3 secretores de TGF- β (Transforming growth factor beta), linfocitos T reguladores y la secreción de interleuquina (IL) 10 e INF- γ (Interferón

gamma). Ellos aseguran la posibilidad de un equilibrio homeostático entre el sistema inmune intestinal y su carga antigénica, manteniendo la capacidad de reconocer antígenos dañinos y preservando la integridad de la mucosa intestinal. La respuesta inmune inapropiada a componentes alimentarios y bacterias comensales es responsable de algunas patologías, tales como la enfermedad celíaca, enfermedad de Crohn y la AA, en las que se altera el fenómeno de tolerancia^{63,64}.

Hasta el momento, una de las estrategias de prevención de AA ha sido la administración de suplementos probióticos microbianos (en el embarazo y/o lactancia) u oligosacáridos prebióticos (en la infancia), que buscan favorecer una microflora favorable que promueva la tolerancia⁶⁵⁻⁶⁷. Un estudio de la descendencia de ratones hembras evaluó el efecto de la suplementación de *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG) en el desarrollo de desórdenes alérgicos⁶⁸. Se suministró LGG intragástricamente en forma diaria antes de la concepción, durante el embarazo y lactancia (grupo de suplementación perinatal), o bien después de la concepción y sólo durante el embarazo (grupo de suplementación prenatal)⁶⁸. La colonización intestinal con LGG se observó únicamente en las madres y no en la descendencia; sin embargo, se observó una reducción de la expresión de TNF (Tumor necrosis factor alpha), IFN γ , IL-5 e IL-10 en las crías de madres suplementadas en el período perinatal, mientras que la expresión de IL-13 y IL-4 se mantuvo sin cambios. Los autores concluyen que la suplementación con LGG tendría efectos beneficiosos sobre el desarrollo de alergia cuando se aplica en una fase muy temprana de la vida, postulando que los efectos inmunológicos son, al menos en parte, mediados a través de la placenta probablemente por inducción de señales de células pro-inflamatorias⁶⁸. En un estudio de intervención, 159 mujeres gestantes recibieron un suplemento con LGG, antes del parto y por los primeros 6 meses de vida si el lactante recibía lactancia materna (LM) o bien se suplementó a los lactantes si no recibían pecho materno⁶⁹; se observó que el eczema a los 2 años de edad se redujo en 50% en el grupo intervenido, y este efecto protector persistió hasta los 7 años de edad; sin embargo, la prevalencia de eczema en la muestra fue muy baja y no mostró diferencias con el grupo tratado con probióticos^{69,70}.

Lamentablemente existe amplia variabilidad en los métodos de estudio, cepas utilizadas y protocolos usados, lo que lleva a la considerable heterogeneidad observada en los resultados. Los efectos encontrados dependen de la cepa usada, de factores ambientales y de características del huésped.

Por otro lado, existe especial interés en el uso de prebióticos (oligosacáridos fermentables, no digeribles), que puedan estimular selectivamente el crecimiento y actividad de las bacterias en el colon y así mejorar, indirectamente, la salud del huésped. En niños de alto riesgo de desarrollar alergia, la suplementación con prebióticos demostró una menor incidencia acumulativa de dermatitis atópica, sibilancias recurrentes y urti-

caría en comparación al grupo placebo^{71,72}. Esta disminución de la frecuencia de eczema asociada a la ingesta de prebióticos también se ha demostrado en niños con bajo riesgo de desarrollar alergia⁷³. Aunque los resultados en esta área son interesantes, actualmente se considera que estudios acerca de la acción de prebióticos son todavía insuficientes para establecer recomendaciones de uso.

Prácticas alimentarias del lactante y desórdenes alérgicos

Uno de los principales cambios en el tratamiento de la AA en pediatría ha sido su enfoque en la prevención en etapas tempranas (fig. 1). Históricamente, el tratamiento se basaba en restringir la mayoría de los alérgenos alimentarios desde el nacimiento, hasta alcanzar la maduración del sistema inmune y digestivo; de esta manera se prevenía la sensibilización alérgica temprana o al menos se la reducía significativamente. En la práctica, la indicación de introducción de alérgenos alimentarios comunes era “mientras más tarde mejor”. Sin embargo, la evidencia acumulada en las últimas décadas sugieren que la exposición a alérgenos en etapas tempranas podría promover la tolerancia del sistema inmune del lactante y prevenir la sensibilización a alimentos, especialmente si el primer contacto ocurre mientras el lactante aún recibe leche materna⁷⁴. La nueva mirada requiere definir los grupos de riesgo que deberían usarse para hacer la evaluación, ya que hay evidencia que muestra que los niños con alto riesgo de desarrollar reacciones alérgicas responden distinto si se les compara con grupos sin riesgo. La incidencia de alergia en niños de alto riesgo es significativamente mayor que en niños no atópicos; se estima que los factores genéticos darían cuenta de 50-70% de los desórdenes alérgicos y del asma⁷⁵. La sensibilización a alérgenos alimentarios ocurre principalmente en el primer año de vida y la alergia a la proteína de la leche de vaca (APLV) es a menudo la primera AA en lactantes susceptibles⁷⁶.

Al analizar la evolución de AA, otro concepto relevante es la duración de estos cuadros. Actualmente se sugiere que la AA no sería autolimitada y de duración corta y que también puede tener una evolución lenta y permanecer durante buena parte de la infancia y adolescencia. Estudios de Savage y cols.⁷⁷ y Skripak y cols.⁷⁸ muestran que a los 4 años de edad sólo el 11% de las alergias al huevo y 19% de la alergia a la leche que cursan con IgE altas se han resuelto; de éstas, el 80% desaparece a los 16 años. Algunos autores han propuesto que la AA habría cambiado su patrón de evolución debido a varios factores, por ejemplo cambios de la dieta (edad de introducción de sólidos, sólidos cocinados o crudos, sólidos entregados cuando el niño es aún amamantado), o uso de antiácidos (que aumentan la exposición a proteínas más complejas). Un estudio de niños judíos de 8-14 meses que habitaban en Israel o

en Inglaterra, mostró que la alergia al cacahuete era 0,2% en los primeros y 10 veces mayor en los segundos, mientras que el consumo de cacahuete era de 7,1g en Israel en comparación a los niños ingleses que no consumían cacahuete a esas edades⁷⁹.

Lactancia materna

La leche humana entrega una nutrición ideal para el recién nacido desde el punto de vista inmunológico, fisiológico y nutricional, potenciando las defensas naturales del lactante y promoviendo la maduración del sistema inmune⁸⁰. En vista de la amplia evidencia que respalda el rol de la LM en promover el bienestar de todos los lactantes, la OMS⁸¹ y ESPGHAN⁸² recomiendan que los lactantes sean alimentados con LM exclusiva hasta los 6 meses de vida, comenzando con la alimentación complementaria a partir de entonces.

Sin embargo, el efecto de la LM en el desarrollo de enfermedad alérgica del lactante es aún controversial^{83,84}. En lactantes con lactancia exclusiva y eliminación de alimentos altamente alergénicos de su dieta, hay estudios que han reportado que la leche humana protegería contra la alergia, con mejoría definitiva en lactantes con eczema y malestar gastrointestinal asociado, así como también una reducción del riesgo de asma en los primeros 2 años⁸⁵. Una investigación realizada en lactantes menores de dos años con y sin alergia alimentaria, mostró que la introducción temprana (3 meses de edad) de fórmulas lácteas (FL) artificiales fue más frecuente en el grupo de niños alérgicos que en aquellos sin alergia⁸⁶. Recientemente, se ha reportado que complejos inmunes IgG presentes en la leche humana, son potentes inductores de tolerancia a aeroalérgenos para los cuales las madres estaban sensibilizadas, entregando protección antígeno-específica para el desarrollo de asma en sus hijos⁸⁷. Sin embargo, otros estudios muestran que la LM no tiene efecto en los síntomas de alergia del lactante, asociándose más bien con un aumento en la prevalencia de eczema atópico^{83,84}.

Una de las explicaciones propuestas para esta contradicción es que habría diferencias en la composición de la leche de madres atópicas respecto de aquellas no atópicas^{88,89}. La leche de madres atópicas presenta altos niveles de citoquinas y quimioquinas asociadas con alergias y menor concentración de TGF- β 1, esta última, molécula que promovería la tolerancia a componentes alimentarios en la respuesta inmune intestinal⁹⁰. La evidencia disponible actualmente sugiere que la LM protege contra la alergia cuando la madre no es atópica, pero que hijos de madres alérgicas podrían tener riesgo de desarrollar alergias (especialmente alimentaria) durante esta etapa de lactancia⁹¹. En el caso específico de la APLV, se recomienda que la madre que continúa amamantando debiera eliminar toda proteína de leche de vaca de su dieta. Cuando el cuadro es sugerente de APLV pero el diagnóstico no se ha demostrado, algunos autores consideran que esta indicación es innecesaria.

ria. La consulta nutricional resulta esencial para la madre que mantiene una dieta de eliminación para alérgenos alimentarios, la organización y el reemplazo de alimentos que permita cumplir con los requerimientos diarios de macro y micronutrientes es una meta importante de alcanzar, focalizando particularmente la atención en una adecuada ingesta de calcio y proteínas⁹².

Fórmulas Lácteas (FL)

Existe evidencia que sugiere que cuando un lactante de riesgo deja de recibir leche materna debiera recibir una FL parcialmente hidrolizadas, o sea una FL donde las proteínas han sido modificadas mediante hidrólisis^{93,94}. Se ha observado que la alimentación con una FL de proteína de suero parcialmente hidrolizada (y no con proteína de leche de vaca intacta) reduce el riesgo de dermatitis atópica en lactantes, particularmente en aquellos con historia familiar de alergia⁹⁵. Dependiendo del grado de modificación de la proteínas, las FL son diferenciadas en parcial o extensamente hidrolizadas, ya sea partiendo de proteína de suero o caseína⁹⁴. Estudios comparativos de varias FL hidrolizadas indican que no todas tienen el mismo efecto protector^{22,96}. En este sentido, las FL parcialmente hidrolizadas pueden ser usadas para prevención primaria de alergia en lactantes de riesgo atópico, mientras que solamente aquellas extensamente hidrolizadas son indicadas para la prevención secundaria en pacientes con APLV⁹⁷. El rol de estas FL en la prevención de enfermedad atópica ha sido motivo de estudios tanto en lactantes alimentados con FL como en aquellos alimentados con LM²². Un estudio alemán mostró que la incidencia de dermatitis atópica se redujo sustancialmente en lactantes que consumieron FL con caseína parcial y extensamente hidrolizadas, pero no ocurrió lo mismo en aquellos que recibieron FL que contenían proteína de suero extensamente hidrolizadas⁹⁶. Por otra parte, las FL de soja, han sido ampliamente usadas en lactantes con enfermedad atópica. Sin embargo, un reciente meta-análisis de 5 estudios randomizados y cuasi randomizados, concluyó que la alimentación a base de FL de soja podría no ser recomendable para la prevención de atopia en lactantes de alto riesgo de desarrollar alergia²².

En resumen, la LM exclusiva debe ser el alimento de elección desde el nacimiento. Sin embargo, en lactantes de alto riesgo para desarrollar alergia que no puedan recibir LM exclusiva, una FL parcialmente hidrolizada puede ser considerada una medida efectiva para reducir potencialmente el riesgo de desarrollar alergia. En cambio, un lactante con AA ya diagnosticada debe recibir una FL extensamente hidrolizada o una FL basada en aminoácidos⁹⁸.

Alimentación complementaria

A pesar de las escasas publicaciones existentes, en la práctica diaria es evidente que en los últimos 40 años las

edades a las cuales se introducen los primeros alimentos sólidos en el lactante han cambiado considerablemente. En la década del '60, la introducción de alimentos sólidos era recomendada a los 4 meses de edad. Una década más tarde, se recomendaba la introducción de sólidos después de los 4 meses. Para la década del '90, el consenso fue retardar la introducción de sólidos hasta los 6 meses⁹⁹. Hasta hace poco, las guías alimentarias recomendaban retardar la introducción de alérgenos alimentarios (retardando la introducción de huevo hasta los 2 años y nueces hasta los 3 años) en lactantes con historia familiar de alergia; también se aconsejaba retardar la alimentación sólida hasta los 6 meses y continuar con LM hasta el año de vida¹³. Estas recomendaciones han sido reevaluadas en estudios poblacionales recientes, sustentando que la práctica de atrasar la introducción de ciertos alérgenos aumenta más que disminuye el riesgo de alergia.

Al respecto, un estudio realizado en lactantes chilenos, que evaluó la relación entre el patrón alimentario y la presencia de manifestaciones alérgicas, no encontró ninguna diferencia en la temporalidad de inclusión de los alimentos sólidos entre lactantes alérgicos y controles sanos, con un cumplimiento considerable de los tiempos de inclusión recomendados (después de los 6 meses de edad) en ambos grupos⁸⁶. En el 2004, Zuta-vern y cols., en un estudio prospectivo de cohorte de nacimiento mostraron un aumento del riesgo de eczema relacionado con la introducción tardía de huevos y leche¹⁰⁰. La introducción tardía de huevo mostró una tendencia a aumentar el riesgo de sibilancias en la edad preescolar¹⁰⁰. Por otro lado, un reciente estudio que evaluó la exposición temprana y regular al huevo (4 meses) en lactantes con eczema atópico, mostró que al año de edad el grupo que recibió huevo tempranamente tuvo una menor frecuencia de diagnóstico de alergia mediada por IgE que el grupo control¹⁰¹.

En este sentido otros autores han demostrado que los niños expuestos al trigo por primera vez después de los seis meses de vida tuvieron mayor riesgo de alergia que los niños que recibieron trigo antes de los seis meses de edad¹⁰². Otro estudio que evaluó una cohorte de 2.073 niños de seis años de edad, demostró que la introducción tardía de sólidos (después de los 6 meses) no se asoció con una disminución en el riesgo para asma, rinitis alérgica o sensibilización frente a alérgenos alimentarios o aero-alérgenos, evaluado a los cinco años de edad¹⁰³. Por el contrario, la sensibilización a alimentos fue más frecuente en niños que introdujeron los sólidos más tardíamente.

El consumo de pescado durante la infancia ha sido considerado un factor de riesgo para la enfermedad alérgica, sin embargo un estudio que incorporó a 4.089 recién nacidos que fueron seguidos por 4 años demostró que el consumo regular de pescado antes del año de vida es asociado con un menor riesgo de enfermedad alérgica y sensibilización a alimentos y a aero-alérgenos durante los primeros 4 años de vida¹⁰⁴.

No es posible aún proponer un modelo de cómo opera la ingesta de los alérgenos y la falla de la tolerancia

en los sujetos alérgicos. La tolerancia a los alérgenos alimentarios, parece estar impulsada por la exposición regular y temprana a las proteínas durante una “ventana crítica” inicial del desarrollo¹⁰⁵. Esta ventana de vulnerabilidad en la primera infancia, sería el período óptimo para dirigir las estrategias que permitan reducir la incidencia de enfermedades alérgicas²². Aunque la temporalidad de este período no es del todo claro, la evidencia actual sugiere que es más probable que se distribuya entre el cuarto y el sexto mes de vida, y que la exposición muy retrasada a los alimentos sólidos, más allá del séptimo mes, puede aumentar el riesgo de alergia a los alimentos, a la enfermedad celíaca y a enfermedades autoinmunes¹⁰⁵.

Por otro lado, la introducción muy temprana de alimentos sólidos puede causar sensibilización alérgica a algunos alérgenos alimentarios, debido a que la barrera de mucosa intestinal del lactante es inmadura⁸. No obstante existe evidencia de que el riesgo para desarrollar AA en niños prematuros o con bajo peso de nacimiento es similar en relación a un grupo control¹⁰⁶.

Conclusiones

El impacto de factores alimentarios en el desarrollo y mantención de la tolerancia oral es un área de investigación emergente en la cual los mecanismos moleculares involucrados no son del todo conocidos. Sin embargo, es claro que el efecto beneficioso en la modulación del sistema inmune del lactante guarda estrecha relación con el momento en el cual son incorporados en la dieta, tanto materna como infantil. Por tanto, las prácticas alimentarias durante el período perinatal y los primeros meses de la vida parecen ser relevantes en el desenlace futuro de un desorden alérgico. Factores tales como AGP1CL ω -3, probióticos y prebióticos aparecen como candidatos prometedores para futuras investigaciones. Los primeros meses de vida representan una fase crítica en el desarrollo de la tolerancia oral, momento en el cual la microbiota no está completamente establecida y la barrera epitelial aun está en desarrollo. La alimentación láctea, ya sea como LM o FL artificiales y el momento en el cual son incorporados los alimentos sólidos en la dieta del lactante, representan importantes factores ambientales posibles de ser modulados y que podrían contribuir a la mantención de una respuesta inmune adecuada.

Referencias

1. Lack G. Epidemiologic risks for food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121: 1331-6.
2. Sicherer SH. Epidemiology of food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127: 594-602.
3. Mayer L. Mucosal immunity. *Pediatrics* 2003; 111: 1595-600.
4. Husby S. Normal immune responses to ingested foods. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; (Supl. 30): S13-9.
5. Stanley S. Oral tolerance of food. *Curr Allergy Asthma Rep* 2002; 2: 73-7.

6. Hourihane JO, Smith PK, Strobel S. Food allergy in children. *Indian J Pediatr* 2002; 69: 61-7.
7. Bock SA. Prospective appraisal of complaints of adverse reactions to foods in children during the first 3 years of life. *Pediatrics* 1987; 79: 683-8.
8. Burks AW, Laubach S, Jones SM. Oral tolerance, food allergy, and immunotherapy: implications for future treatment. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121: 1344-50.
9. Muraro A, Dreborg S, Halken S y cols. Dietary prevention of allergic diseases in infants and small children. Part III: Critical review of published peer-reviewed observational and interventional studies and final recommendations. *Pediatr Allergy Immunol* 2004; 15: 291-307.
10. Boyle RJ, Tang ML. Can allergic diseases be prevented prenatally? *Allergy* 2006; 61: 1423-31.
11. Eller E, Kjaer HF, Host A, Andersen KE, Bindslev-Jensen C. Food allergy and food sensitization in early childhood: results from the DARC cohort. *Allergy* 2009; 64: 1023-9.
12. von Mutius E. Influences in allergy: epidemiology and the environment. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 373-9; quiz 80.
13. Cochrane S, Beyer K, Clausen M y cols. Factors influencing the incidence and prevalence of food allergy. *Allergy* 2009; 64: 1246-55.
14. Leung TF, Yung E, Wong YS, Lam CW, Wong GW. Parent-reported adverse food reactions in Hong Kong Chinese preschoolers: epidemiology, clinical spectrum and risk factors. *Pediatr Allergy Immunol* 2009; 20: 339-46.
15. Hourihane JO, Dean TP, Warner JO. Peanut allergy in relation to heredity, maternal diet, and other atopic diseases: results of a questionnaire survey, skin prick testing, and food challenges. *BMJ* 1996; 313: 518-21.
16. Sicherer SH, Furlong TJ, Maes HH, Desnick RJ, Sampson HA, Gelb BD. Genetics of peanut allergy: a twin study. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106: 53-6.
17. Hand S, Darke C, Thompson J y cols. Human leucocyte antigen polymorphisms in nut-allergic patients in South Wales. *Clin Exp Allergy* 2004; 34: 720-4.
18. Amoli MM, Hand S, Hajeer AH y cols. Polymorphism in the STAT6 gene encodes risk for nut allergy. *Genes Immun* 2002; 3: 220-4.
19. Campos Alberto EJ, Shimojo N, Suzuki Y y cols. IL-10 gene polymorphism, but not TGF-beta1 gene polymorphisms, is associated with food allergy in a Japanese population. *Pediatr Allergy Immunol* 2008; 19: 716-21.
20. Pyrhonen K, Hiltunen L, Kaila M, Nayha S, Laara E. Heredity of food allergies in an unselected child population: an epidemiological survey from Finland. *Pediatr Allergy Immunol* 2011; 22: e124-32.
21. Tsai HJ, Kumar R, Pongracic J y cols. Familial aggregation of food allergy and sensitization to food allergens: a family-based study. *Clin Exp Allergy* 2009; 39: 101-9.
22. 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: 183-91.
23. Host A, Halken S, Muraro A y cols. Dietary prevention of allergic diseases in infants and small children. *Pediatr Allergy Immunol* 2008; 19: 1-4.
24. Host A, Koletzko B, Dreborg S y cols. Dietary products used in infants for treatment and prevention of food allergy. Joint Statement of the European Society for Paediatric Allergology and Clinical Immunology (ESPACI) Committee on Hypoallergenic Formulas and the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) Committee on Nutrition. *Arch Dis Child* 1999; 81: 80-4.
25. Ferreira CT, Seidman E. Food allergy: a practical update from the gastroenterological viewpoint. *J Pediatr (Rio J)* 2007; 83: 7-20.
26. Nurmatov U, Devereux G, Sheikh A. Nutrients and foods for the primary prevention of asthma and allergy: systematic review and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127: 724-33 e1-30.

27. Shaheen SO, Northstone K, Newson RB, Emmett PM, Sherriff A, Henderson AJ. Dietary patterns in pregnancy and respiratory and atopic outcomes in childhood. *Thorax* 2009; 64: 411-7.
28. Waterland RA, Jirtle RL. Early nutrition, epigenetic changes at transposons and imprinted genes, and enhanced susceptibility to adult chronic diseases. *Nutrition* 2004; 20: 63-8.
29. Miller RL. Prenatal maternal diet affects asthma risk in offspring. *J Clin Invest* 2008; 118: 3265-8.
30. Hollingsworth JW, Maruoka S, Boon K y cols. In utero supplementation with methyl donors enhances allergic airway disease in mice. *J Clin Invest* 2008; 118: 3462-9.
31. Prescott S, Nowak-Wegrzyn A. Strategies to prevent or reduce allergic disease. *Ann Nutr Metab* 2011; 59 Suppl 1: 28-42.
32. Jones CA, Holloway JA, Warner JO. Does atopic disease start in foetal life? *Allergy* 2000; 55: 2-10.
33. Lima JO, Zhang L, Atkinson TP, Philips J, Dasanayake AP, Schroeder HW, Jr. Early expression of IEPsilon, CD23 (FcepsilonRII), IL-4Ralpha, and IgE in the human fetus. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106: 911-7.
34. Hansen LG, Halken S, Host A, Moller K, Osterballe O. Prediction of allergy from family history and cord blood IgE levels. A follow-up at the age of 5 years. Cord blood IgE. IV. *Pediatr Allergy Immunol* 1993; 4: 34-40.
35. Odelram H, Bjorksten B, Leander E, Kjellman NI. Predictors of atopy in newborn babies. *Allergy* 1995; 50: 585-92.
36. Edenharter G, Bergmann RL, Bergmann KE y cols. Cord blood-IgE as risk factor and predictor for atopic diseases. *Clin Exp Allergy* 1998; 28: 671-8.
37. Prescott SL, Macaubas C, Smallacombe T, Holt BJ, Sly PD, Holt PG. Development of allergen-specific T-cell memory in atopic and normal children. *Lancet* 1999; 353: 196-200.
38. Miles EA, Warner JA, Jones AC, Colwell BM, Bryant TN, Warner JO. Peripheral blood mononuclear cell proliferative responses in the first year of life in babies born to allergic parents. *Clin Exp Allergy* 1996; 26: 780-8.
39. Holloway JA, Warner JO, Vance GH, Diaper ND, Warner JA, Jones CA. Detection of house-dust-mite allergen in amniotic fluid and umbilical-cord blood. *Lancet* 2000; 356: 1900-2.
40. Kramer MS, Kakuma R. Maternal dietary antigen avoidance during pregnancy or lactation, or both, for preventing or treating atopic disease in the child. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 9: CD000133.
41. Falth-Magnusson K, Oman H, Kjellman NI. Maternal abstinence from cow milk and egg in allergy risk pregnancies. Effect on antibody production in the mother and the newborn. *Allergy* 1987; 42: 64-73.
42. Lilja G, Dannaeus A, Falth-Magnusson K y cols. Immune response of the atopic woman and foetus: effects of high- and low-dose food allergen intake during late pregnancy. *Clin Allergy* 1988; 18: 131-42.
43. Nwaru BI, Ahonen S, Kaila M y cols. Maternal diet during pregnancy and allergic sensitization in the offspring by 5 yrs of age: a prospective cohort study. *Pediatr Allergy Immunol* 2010; 21: 29-37.
44. West CE, Videky DJ, Prescott SL. Role of diet in the development of immune tolerance in the context of allergic disease. *Curr Opin Pediatr* 2010; 22: 635-41.
45. Bjersing JL, Telemo E, Dahlgren U, Hanson LA. Loss of ileal IgA+ plasma cells and of CD4+ lymphocytes in ileal Peyer's patches of vitamin A deficient rats. *Clin Exp Immunol* 2002; 130: 404-8.
46. Sirisinha S, Darip MD, Moongkarndi P, Ongsakul M, Lamb AJ. Impaired local immune response in vitamin A-deficient rats. *Clin Exp Immunol* 1980; 40: 127-35.
47. Fogarty A, Lewis S, Weiss S, Britton J. Dietary vitamin E, IgE concentrations, and atopy. *Lancet* 2000; 356: 1573-4.
48. Li-Weber M, Giaisi M, Treiber MK, Krammer PH. Vitamin E inhibits IL-4 gene expression in peripheral blood T cells. *Eur J Immunol* 2002; 32: 2401-8.
49. Zuercher AW, Holvoet S, Weiss M, Mercenier A. Polyphenol-enriched apple extract attenuates food allergy in mice. *Clin Exp Allergy* 2010; 40: 942-50.
50. Calder PC, Kremmyda LS, Vlachava M, Noakes PS, Miles EA. Is there a role for fatty acids in early life programming of the immune system? *Proc Nutr Soc* 2010; 69: 373-80.
51. Hodge L, Salome CM, Peat JK, Haby MM, Xuan W, Woolcock AJ. Consumption of oily fish and childhood asthma risk. *Med J Aust* 1996; 164: 137-40.
52. Calder PC. Polyunsaturated fatty acids and inflammatory processes: New twists in an old tale. *Biochimie* 2009; 91: 791-5.
53. Sausenthaler S, Koletzko S, Schaaf B y cols. Maternal diet during pregnancy in relation to eczema and allergic sensitization in the offspring at 2 y of age. *Am J Clin Nutr* 2007; 85: 530-7.
54. Simopoulos AP. Evolutionary aspects of diet and essential fatty acids. *World Rev Nutr Diet* 2001; 88: 18-27.
55. Furuhejm C, Warstedt K, Larsson J y cols. Fish oil supplementation in pregnancy and lactation may decrease the risk of infant allergy. *Acta Paediatr* 2009; 98: 1461-7.
56. Warstedt K, Furuhejm C, Duchon K, Falth-Magnusson K, Fageras M. The effects of omega-3 fatty acid supplementation in pregnancy on maternal eicosanoid, cytokine, and chemokine secretion. *Pediatr Res* 2009; 66: 212-7.
57. Palmer DJ, Sullivan T, Gold MS y cols. Effect of n-3 long chain polyunsaturated fatty acid supplementation in pregnancy on infants' allergies in first year of life: randomised controlled trial. *BMJ* 2012; 344: e184.
58. Moreau MC, Corthier G. Effect of the gastrointestinal microflora on induction and maintenance of oral tolerance to ovalbumin in C3H/HeJ mice. *Infect Immun* 1988; 56: 2766-8.
59. Gourbeyre P, Denery S, Bodinier M. Probiotics, prebiotics, and synbiotics: impact on the gut immune system and allergic reactions. *J Leukoc Biol* 2011; 89: 685-95.
60. He F, Ouwehand AC, Isolauri E, Hashimoto H, Benno Y, Salminen S. Comparison of mucosal adhesion and species identification of bifidobacteria isolated from healthy and allergic infants. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2001; 30: 43-7.
61. Bjorksten B, Naaber P, Sepp E, Mikelsaar M. The intestinal microflora in allergic Estonian and Swedish 2-year-old children. *Clin Exp Allergy* 1999; 29: 342-6.
62. Mowat AM. Anatomical basis of tolerance and immunity to intestinal antigens. *Nat Rev Immunol* 2003; 3: 331-41.
63. Mowat AM, Donachie AM, Parker LA y cols. The role of dendritic cells in regulating mucosal immunity and tolerance. *Novartis Found Symp* 2003; 252: 291-302; discussion-5.
64. Vighi G, Marcucci F, Sensi L, Di Cara G, Frati F. Allergy and the gastrointestinal system. *Clin Exp Immunol* 2008; 153 (Supl. 1): 3-6.
65. 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: 516-20.
66. Kalliomaki 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: 129-34.
67. Johannsen H, Prescott SL. Practical prebiotics, probiotics and synbiotics for allergists: how useful are they? *Clin Exp Allergy* 2009; 39: 1801-14.
68. Blumer N, Sel S, Virna S y cols. Perinatal maternal application of Lactobacillus rhamnosus GG suppresses allergic airway inflammation in mouse offspring. *Clin Exp Allergy* 2007; 37: 348-57.
69. Kalliomaki M, Salminen S, Arvilommi H, Kero P, Koskinen P, Isolauri E. Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2001; 357: 1076-9.
70. Kalliomaki M, Salminen S, Poussa T, Isolauri E. Probiotics during the first 7 years of life: a cumulative risk reduction of eczema in a randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 1019-21.
71. Moro G, Arslanoglu S, Stahl B, Jelinek J, Wahn U, Boehm G. A mixture of prebiotic oligosaccharides reduces the incidence of atopic dermatitis during the first six months of age. *Arch Dis Child* 2006; 91: 814-9.
72. Arslanoglu S, Moro GE, Schmitt J, Tandoi L, Rizzardi S, Boehm G. Early dietary intervention with a mixture of prebiotic oligosaccharides reduces the incidence of allergic manifesta-

- tions and infections during the first two years of life. *J Nutr* 2008; 138: 1091-5.
73. Gruber C, van Stuijvenberg M, Mosca F y cols. Reduced occurrence of early atopic dermatitis because of immunoactive prebiotics among low-atopy-risk infants. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126: 791-7.
 74. Joneja JM. Infant food allergy: where are we now? *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2012; 36: 49S-55S.
 75. Moffatt MF, Cookson WO. Gene identification in asthma and allergy. *Int Arch Allergy Immunol* 1998; 116: 247-52.
 76. Wood RA, Sicherer SH, Vickery BP y cols. The natural history of milk allergy in an observational cohort. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 131: 805-12.
 77. Savage JH, Matsui EC, Skripak JM, Wood RA. The natural history of egg allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120: 1413-7.
 78. Skripak JM, Matsui EC, Mudd K, Wood RA. The natural history of IgE-mediated cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120: 1172-7.
 79. Du Toit G, Katz Y, Sasieni P y cols. Early consumption of peanuts in infancy is associated with a low prevalence of peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122: 984-91.
 80. Goldman AS. The immune system of human milk: antimicrobial, antiinflammatory and immunomodulating properties. *Pediatr Infect Dis J* 1993; 12: 664-71.
 81. WorldHealthOrganization. The optimal duration of exclusive breastfeeding: report of an expert consultation. Geneva: World Health Organization; 2001.
 82. Agostoni C, Braegger C, Decsi T y cols. Breast-feeding: A commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009; 49: 112-25.
 83. Miyake Y, Yura A, Iki M. Breastfeeding and the prevalence of symptoms of allergic disorders in Japanese adolescents. *Clin Exp Allergy* 2003; 33: 312-6.
 84. Miyake Y, Tanaka K, Sasaki S y cols. Breastfeeding and atopic eczema in Japanese infants: The Osaka Maternal and Child Health Study. *Pediatr Allergy Immunol* 2009; 20: 234-41.
 85. Arshad SH. Primary prevention of asthma and allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116: 3-14; quiz 5.
 86. Bascuñán KA, Weisstaub G, Chamorro R, Guzmán M, Araya M. Asociación entre los patrones alimentarios durante el primer año de vida y alergia alimentaria en lactantes. *Arch Argent Pediatr* 2012; 110: 375-81.
 87. Mosconi E, Rekimin A, Seitz-Polski B y cols. Breast milk immune complexes are potent inducers of oral tolerance in neonates and prevent asthma development. *Mucosal Immunol* 2010; 3: 461-74.
 88. Wright AL, Sherrill D, Holberg CJ, Halonen M, Martinez FD. Breast-feeding, maternal IgE, and total serum IgE in childhood. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 589-94.
 89. Bottcher MF, Jenmalm MC, Bjorksten B, Garofalo RP. Chemoattractant factors in breast milk from allergic and non-allergic mothers. *Pediatr Res* 2000; 47: 592-7.
 90. Saarinen KM, Vaarala O, Klemetti P, Savilahti E. Transforming growth factor-beta1 in mothers' colostrum and immune responses to cows' milk proteins in infants with cows' milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 1093-8.
 91. Jarvinen KM, Suomalainen H. Development of cow's milk allergy in breast-fed infants. *Clin Exp Allergy* 2001; 31: 978-87.
 92. Brill H. Approach to milk protein allergy in infants. *Can Fam Physician* 2008; 54: 1258-64.
 93. Alexander DD, Schmitt DF, Tran NL, Barraj LM, Cushing CA. Partially hydrolyzed 100% whey protein infant formula and atopic dermatitis risk reduction: a systematic review of the literature. *Nutr Rev* 2010; 68: 232-45.
 94. von Berg A. Modified proteins in allergy prevention. *Nestle Nutr Workshop Ser Pediatr Program* 2009; 64: 239-47; discussion 47-57.
 95. Alexander DD, Cabana MD. Partially hydrolyzed 100% whey protein infant formula and reduced risk of atopic dermatitis: a meta-analysis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010; 50: 422-30.
 96. von Berg A, Koletzko S, Grubl A y cols. 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: 533-40.
 97. Misak Z. Infant nutrition and allergy. *Proc Nutr Soc* 2011; 70: 465-71.
 98. Bahna SL. Hypoallergenic formulas: optimal choices for treatment versus prevention. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008; 101: 453-9; quiz 9-61, 81.
 99. Sansotta N, Piacentini GL, Mazzei F, Minniti F, Boner AL, Peroni DG. Timing of introduction of solid food and risk of allergic disease development: Understanding the evidence. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2012.
 100. Zutavern A, von Mutius E, Harris J y cols. The introduction of solids in relation to asthma and eczema. *Arch Dis Child* 2004; 89: 303-8.
 101. Palmer DJ, Metcalfe J, Makrides M y cols. Early regular egg exposure in infants with eczema: A randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 132: 387-92 e1.
 102. Poole JA, Barriga K, Leung DY y cols. Timing of initial exposure to cereal grains and the risk of wheat allergy. *Pediatrics* 2006; 117: 2175-82.
 103. Snijders BE, Thijs C, van Ree R, van den Brandt PA. Age at first introduction of cow milk products and other food products in relation to infant atopic manifestations in the first 2 years of life: the KOALA Birth Cohort Study. *Pediatrics* 2008; 122: e115-22.
 104. Kull I, Bergstrom A, Lilja G, Pershagen G, Wickman M. Fish consumption during the first year of life and development of allergic diseases during childhood. *Allergy* 2006; 61: 1009-15.
 105. Prescott SL, Smith P, Tang M y cols. The importance of early complementary feeding in the development of oral tolerance: concerns and controversies. *Pediatr Allergy Immunol* 2008; 19: 375-80.
 106. Liem JJ, Kozyrskyj AL, Huq SI, Becker AB. The risk of developing food allergy in premature or low-birth-weight children. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 1203-9.