

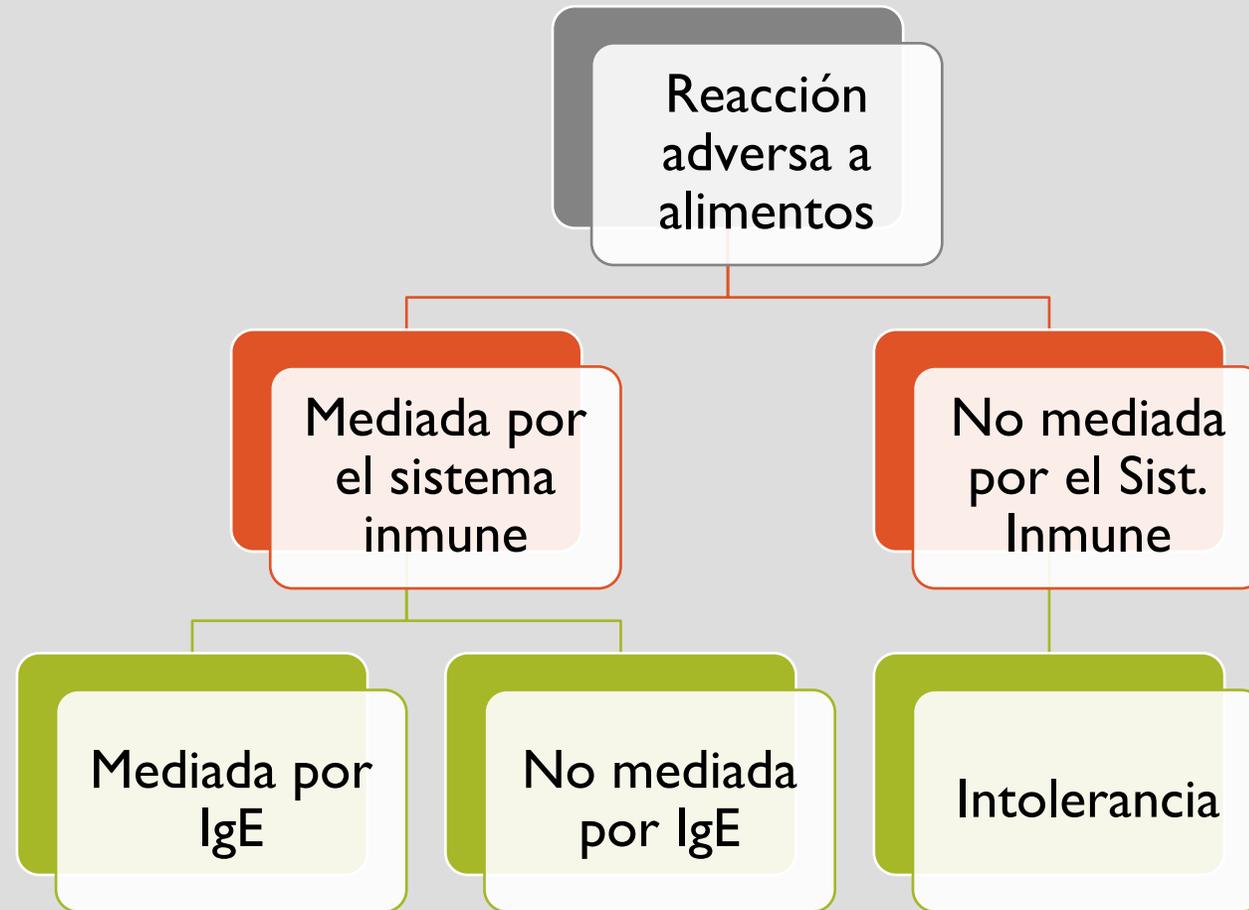
# ALERGIA ALIMENTARIA

Dra María José Fuentes B.

Nutricionista Natalia Figueroa

¿APLV?







## UN POCO DE HISTORIA...



- 1937 Kaijser describio por primera vez la colitis eosinofilica
- 1940 Rubin describio la proctocolitis alergica
- 1958 Clein describe sindromes asociados a la ingesta de leche de vaca y Ratner describe las principales proteinas de la leche de vaca causantes de alergia alimentaria
- En los 60's Grybosky describio la presencia de cambios inflamatorios en colon y recto secundarios a una reaccion inmune gatillada por una proteina de la dieta.
- 1970 Davis et al, buscan precipitados de PLV (copro-anticuerpos) en deposiciones
- 80's y 90's se describen factores de riesgo asociados a APLV, se afinan sindromes y formulas alternativas
- Ultimos 30-40 años se ha investigado la prevalencia, historia natural, patron demografico y desarrollo a largo plazo, en diferentes poblaciones. Aun nos queda mucho



# EPIDEMIOLOGIA



Alergia alimentaria (USA): niños 5-8%, adultos: 4%.

Diagnosticado por cuadro clínico sugerente o provocación oral +: 2,1-3,1%.

Provocación oral abierta o doble ciego: 0,8-1,2%.

APLV 1,9 - 4,9 % de los lactantes < de 1año (5 estudios basados en test de provocación oral). 0,5 % en niños con lactancia materna (LM).

El aumento de incidencia y la diversidad de formas de presentación han convertido a la alergia no mediada por IgE en objeto de numerosos trabajos y publicaciones de los últimos años.

Es difícil estimar su prevalencia actual en la población infantil, pero algunos trabajos afirman que aproximadamente hasta un 60% de los casos de APLV estarían producidos por mecanismos no mediados por IgE

Prevalencia va de 0,16% en lactantes sanos, hasta 64% en lactantes con sangre en deposiciones

Algunos estudios describen que del 60% de los lactantes con sangre en deposiciones solo el 18% se confirmó el diagnóstico de APLV.

# FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS

- Historia familiar de atopia:
  - 40% mayor si tiene un familiar
  - 80% con dos familiares
- Tres veces más frecuente en niños con antecedentes familiares de atopia
- Nivel educacional materno. Resultados no concluyentes
- Lactancia materna
- Prematuridad
- Via del parto (cesarea vs parto normal)
- Presencia de mascotas
- Antibióticos perinatales



# ¿Por qué está aumentando tanto la alergia?

Es multifactorial, hay factores genéticos, ambientales, etc. Pero es en la microbiota donde se está focalizando gran parte de la investigación actual.

La colonización microbiana comienza en el feto, pero es en el recién nacido donde se produce la colonización definitiva más importante y esa colonización es la que va a **definir situaciones de salud y enfermedad en ese niño a futuro.**



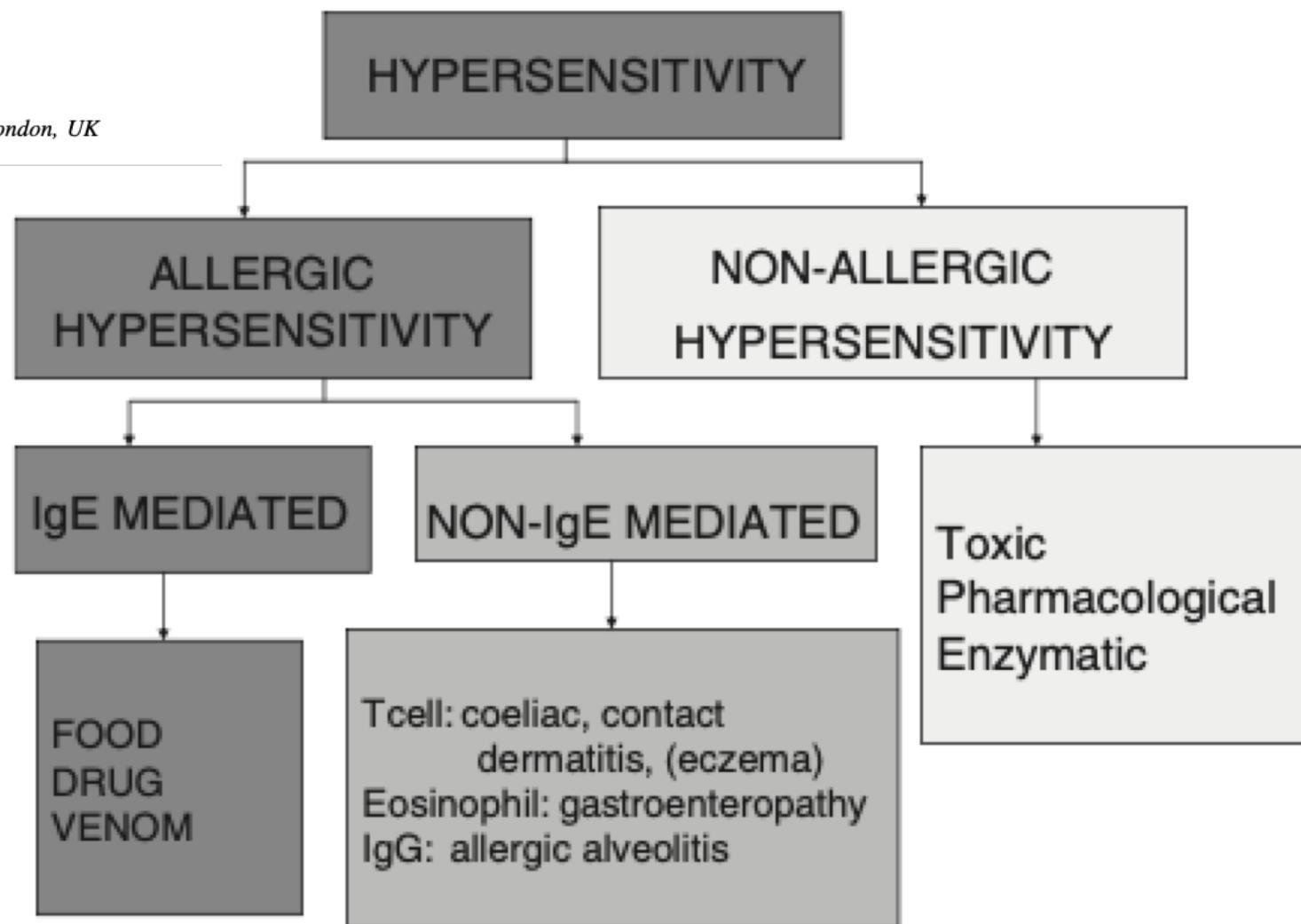
La microbiota es muy importante porque va a participar en el desarrollo de la inmunidad. La microbiota va a producir algo así como un entrenamiento en el sistema inmunológico del niño.

Por ende, una microbiota adecuada (simbiosis), a través de distintos mecanismos, tiene un rol clave en la generación de tolerancia oral.

## Food Allergy as Seen by an Allergist

Helen E. Cox

Consultant in Paediatric Allergy, Imperial College, London, UK

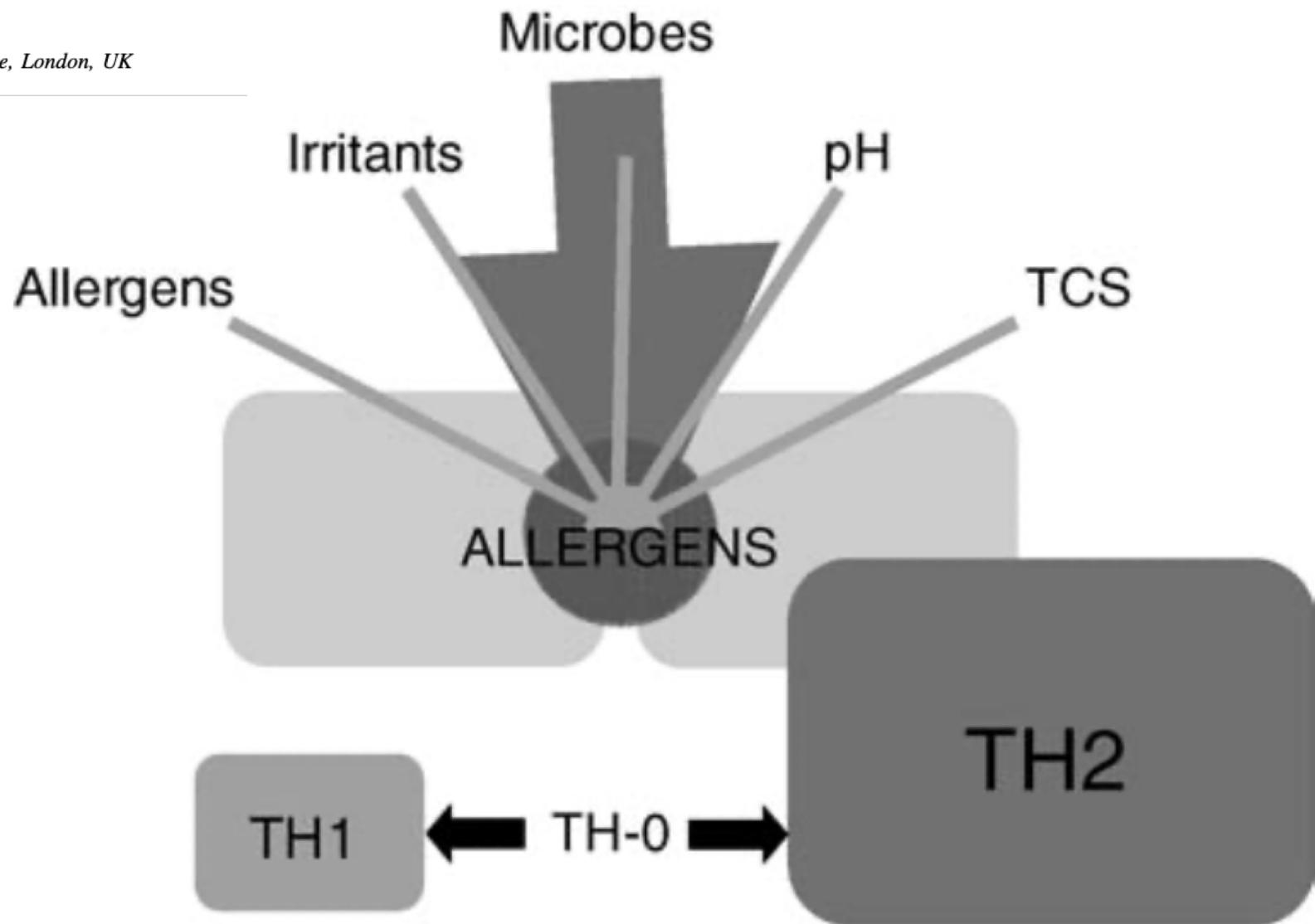


**FIG. 2.** Characterisation of hypersensitivity reactions. IgE, immunoglobulin E.

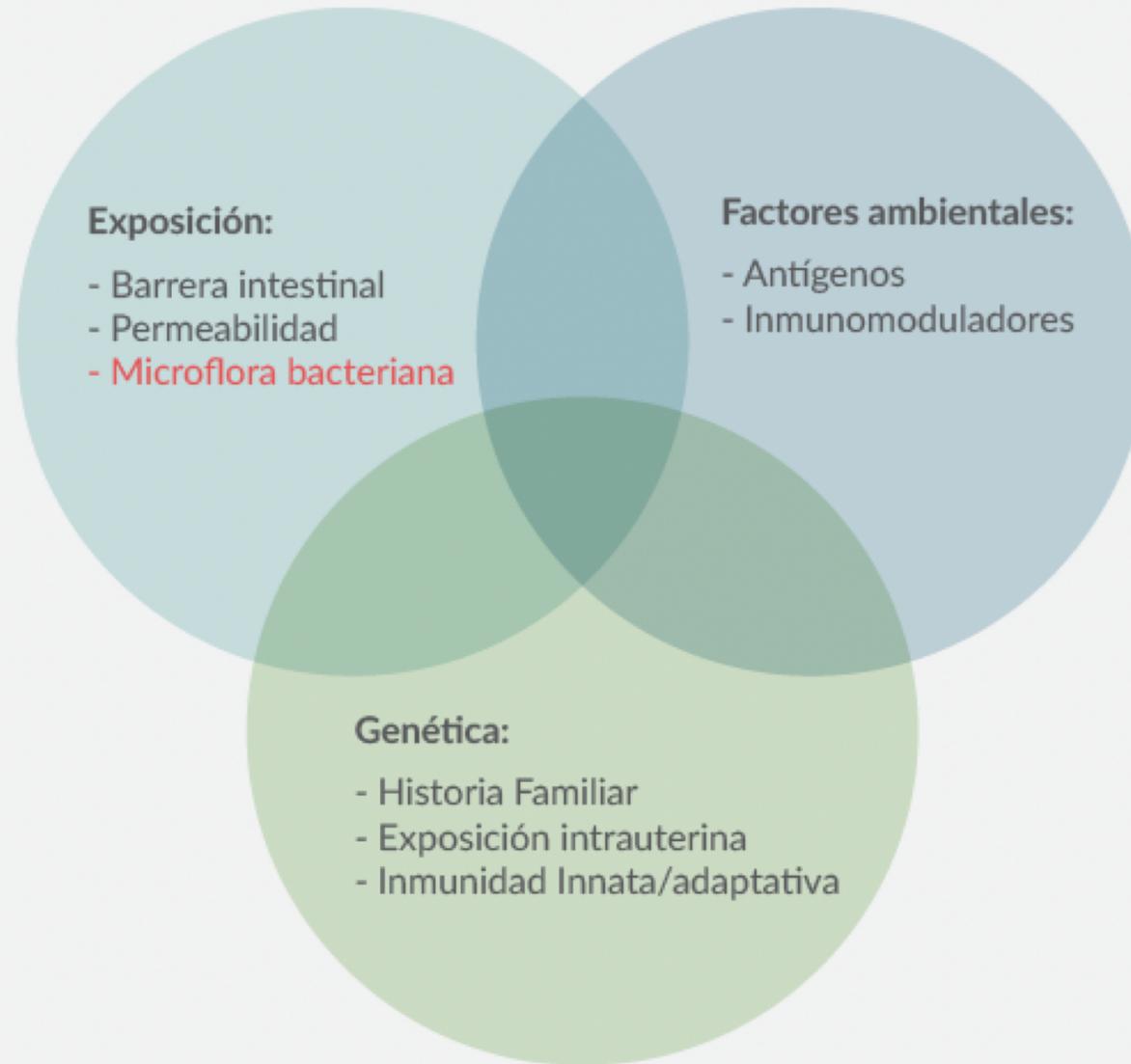
# Food Allergy as Seen by an Allergist

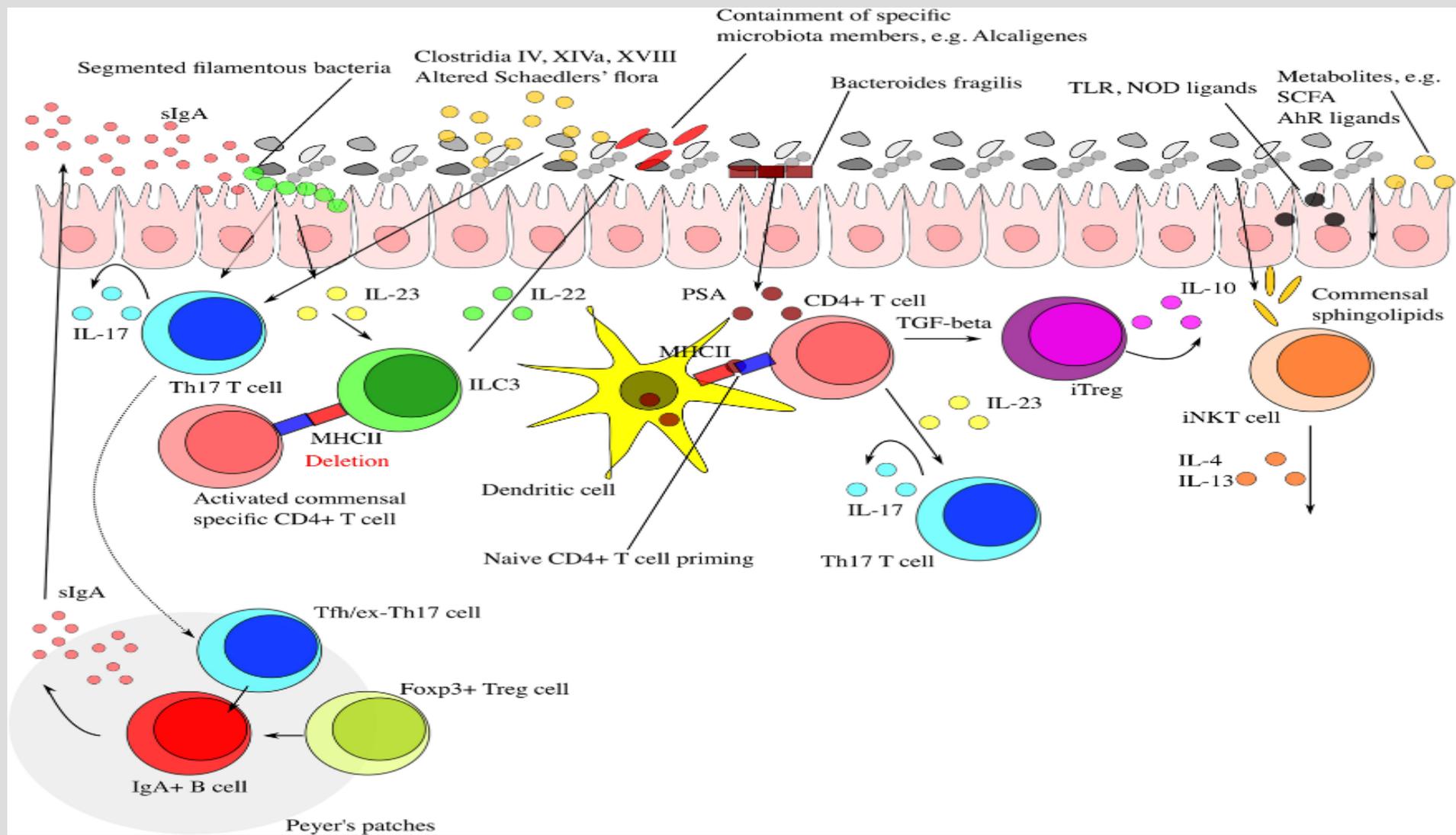
Helen E. Cox

*Consultant in Paediatric Allergy, Imperial College, London, UK*



## Alergia: reacción inmunológica

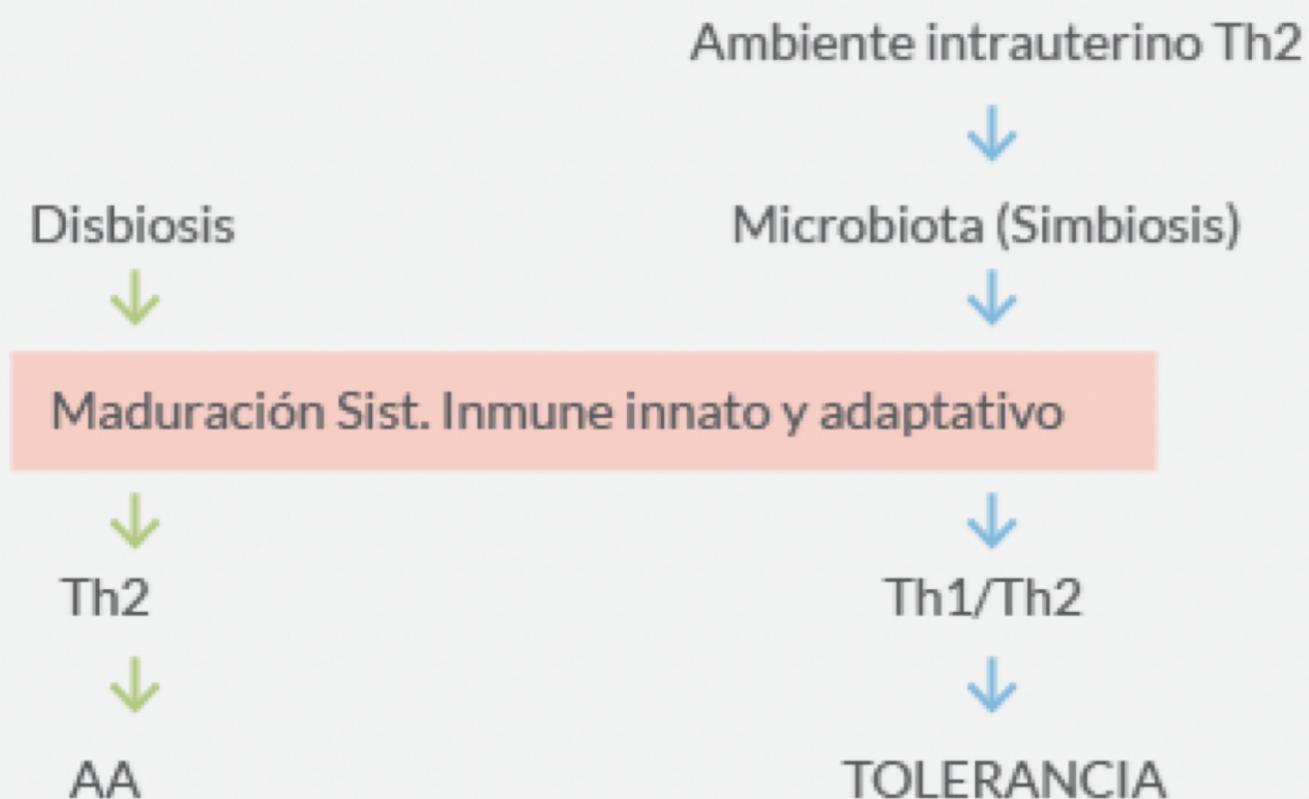




El número de bacterias a nivel gastrointestinal (GI) excede x10 veces el de las células somáticas. Colonización microbiana a nivel GI del feto y RN es clave para determinar la programación de las vías inmunológicas/metabólicas: salud /enfermedad (alergia-autoinmunidad).

Microbiota: participa en el desarrollo de la inmunidad innata y adquirida – diversos mecanismos - rol clave en la generación de tolerancia oral.

## Rol de la microbiota en alergia alimentaria (AA)



# Factores que influyen en el desarrollo de la microbiota

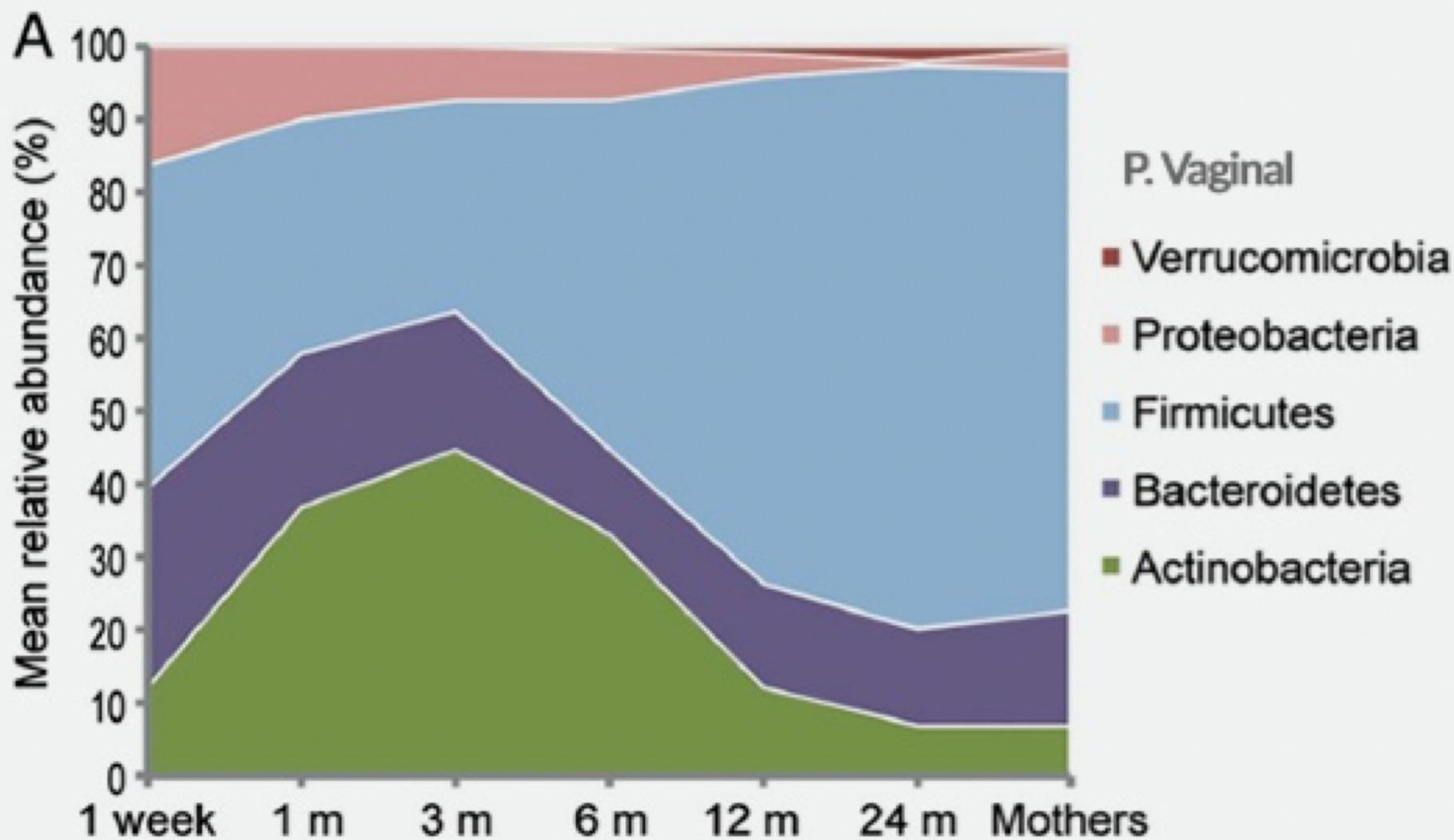
Las características de la microbiota de un niño están determinadas desde el embarazo y los hábitos de vida de su madre.

También factores como nacer en forma prematura, recibir o no lactancia, las características de su alimentación complementaria y el uso de antibióticos en los primeros meses de vida influirán en la composición de la microbiota.

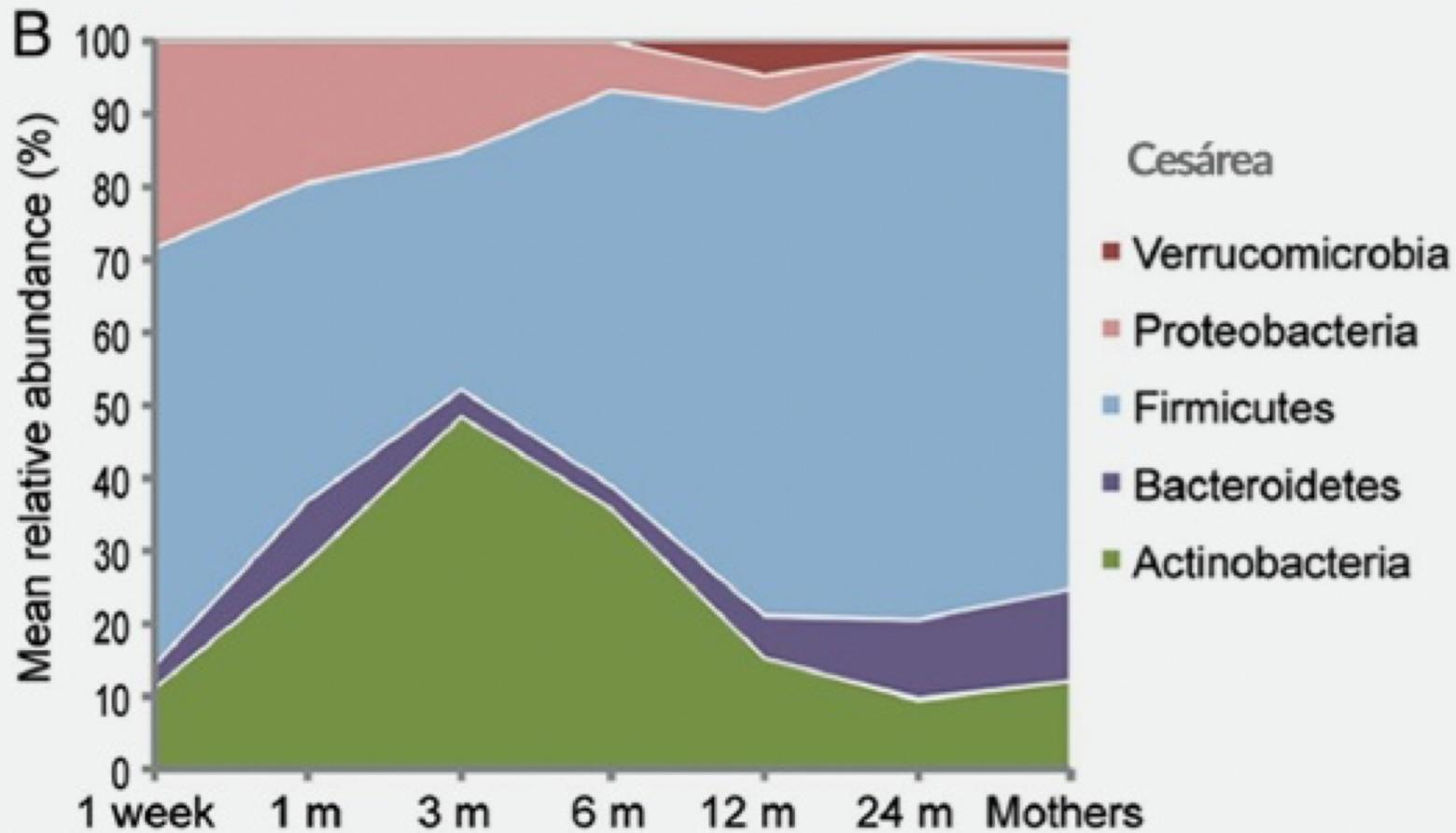
La microflora del parto vaginal es distinta a la de la cesárea.

**Parto vaginal:** Flora vaginal y fecal de la madre: *Lactobacillus*, *Bacteroides* y *Bifidobacterium spp.*

**Parto por cesárea:** Microbiota de la piel materna y ambiente hospitalario. *Clostridium*, *Staphylococcus*, *Corynebacterium*.



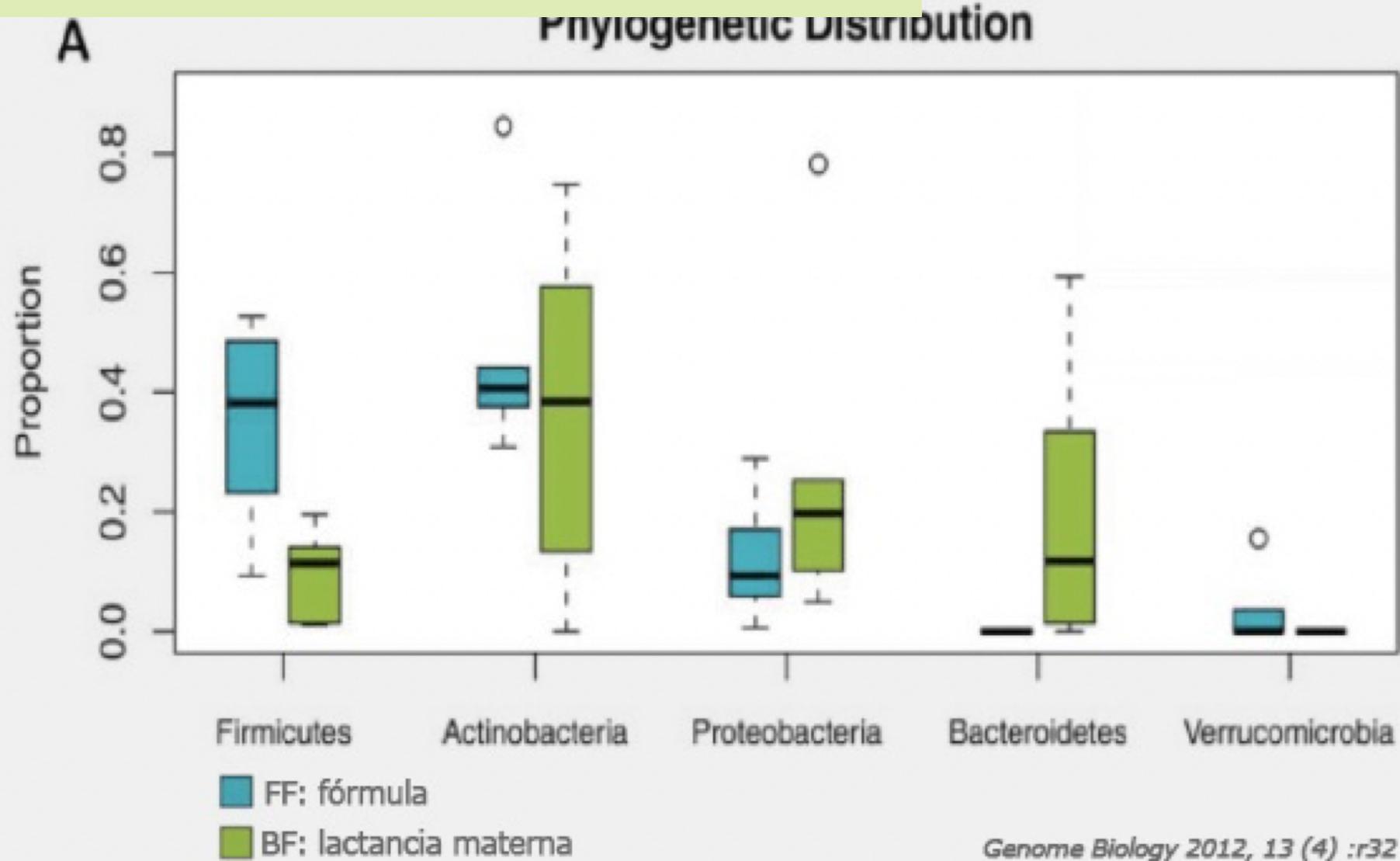
Fuente: Gut 2014;63:559-566

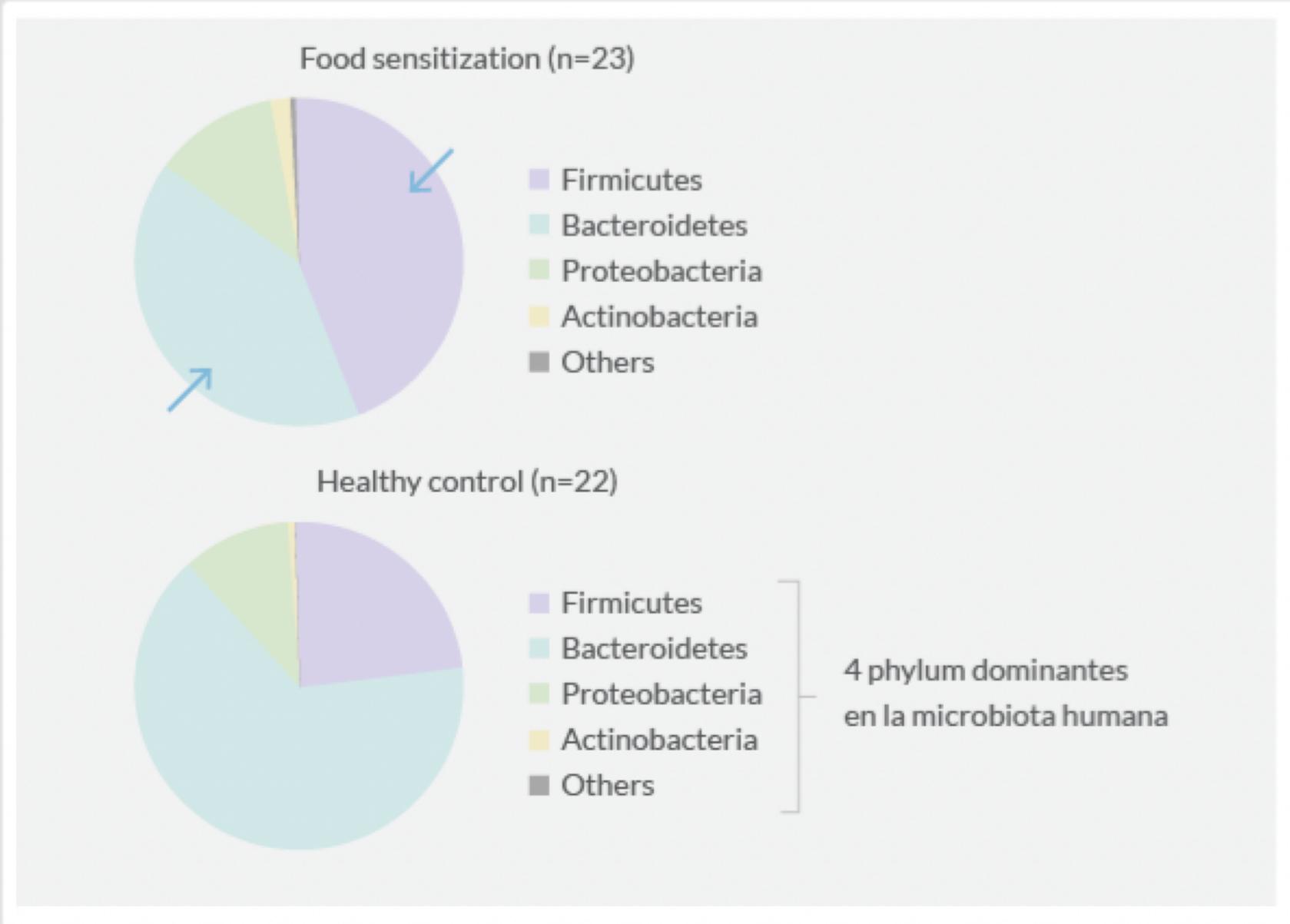


Fuente: *Gut* 2014;63:559-566

La cesarea parece potenciar la reaccion inmunologica a alergenos alimentarios, especialmente en niños con predisposicion genetica a la alergia. Es decir, la microbiota con que nace este niño ya lo está disponiendo a que pueda o no sufrir alergia.

Microbiota en lactantes alimentados con fórmula (FF) versus lactancia materna (BF):





**Distribución de la microbiota en lactantes sanos versus con alergia alimentaria**  
Alergia: predominan los *Phylum: Firmicutes* y disminuyen los *Bacteroidetes*.

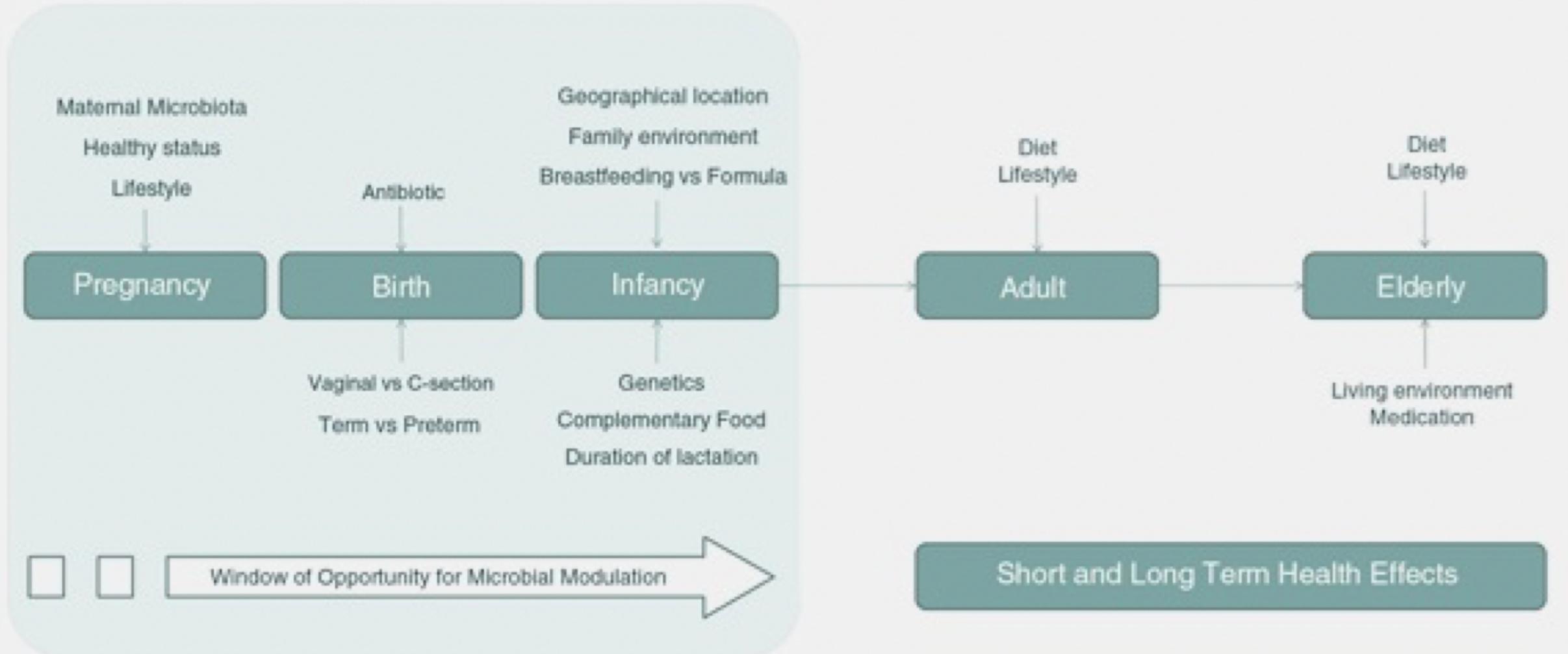
# Antibióticos

Estudios finlandeses demostraron que el uso de antibióticos, previo a que la madre se embarace y durante el embarazo, afectan la composición de la microbiota en el recién nacido. Claramente cada vez que se le indican antibióticos a la madre en estos períodos aumenta el riesgo de alterar la microbiota, aumentando el riesgo de alergia a la proteína de leche de vaca (APLV).

El uso de antibióticos en la madre, 1 año previo y durante el embarazo, aumenta el riesgo para APLV.

Con respecto a los niños que han sido diagnosticados con alergia a la leche de vaca, la evidencia demuestra que el uso de antibióticos, previo al diagnóstico, aumentaba significativamente el riesgo de APLV (OR: 1,7 y si el antibiótico era una Cefalosporina: OR: 2,43).

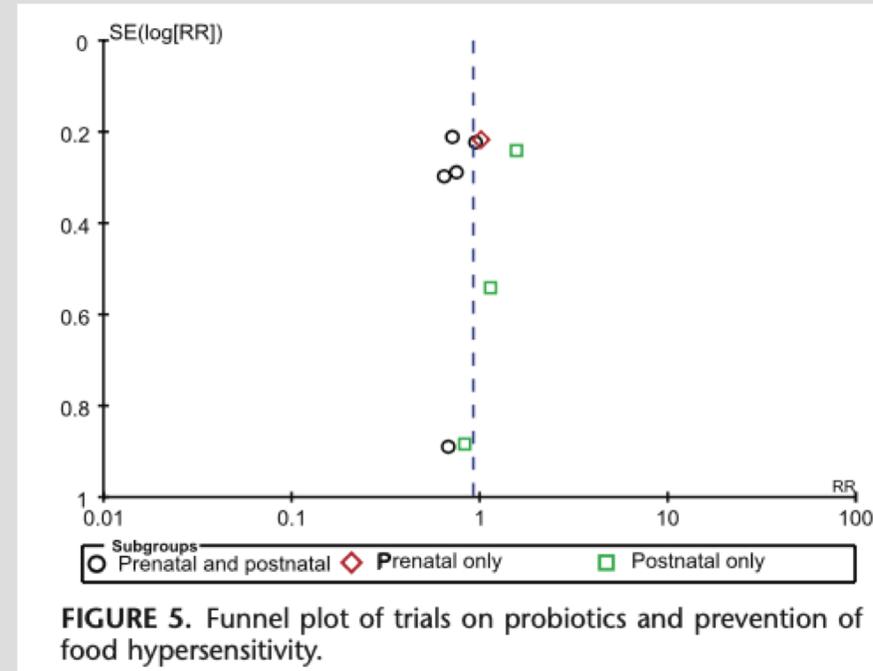
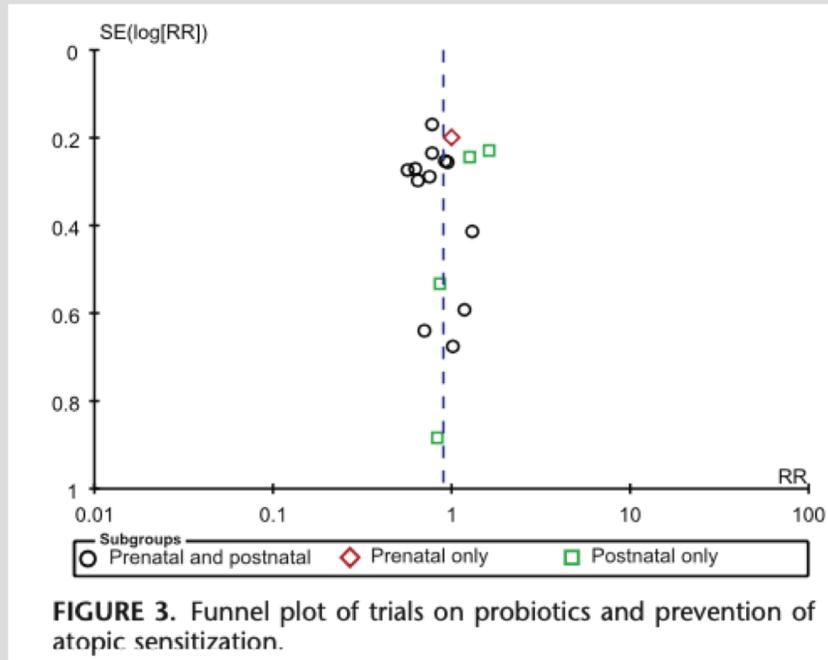
**Primeros 3 años de vida:** Ventana de oportunidad que tenemos los médicos para modular la microbiota, hay un cierto grado de plasticidad, es decir, se puede modificar o intervenir.



# Probiotics for Prevention of Atopy and Food Hypersensitivity in Early Childhood

## A PRISMA-Compliant Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials

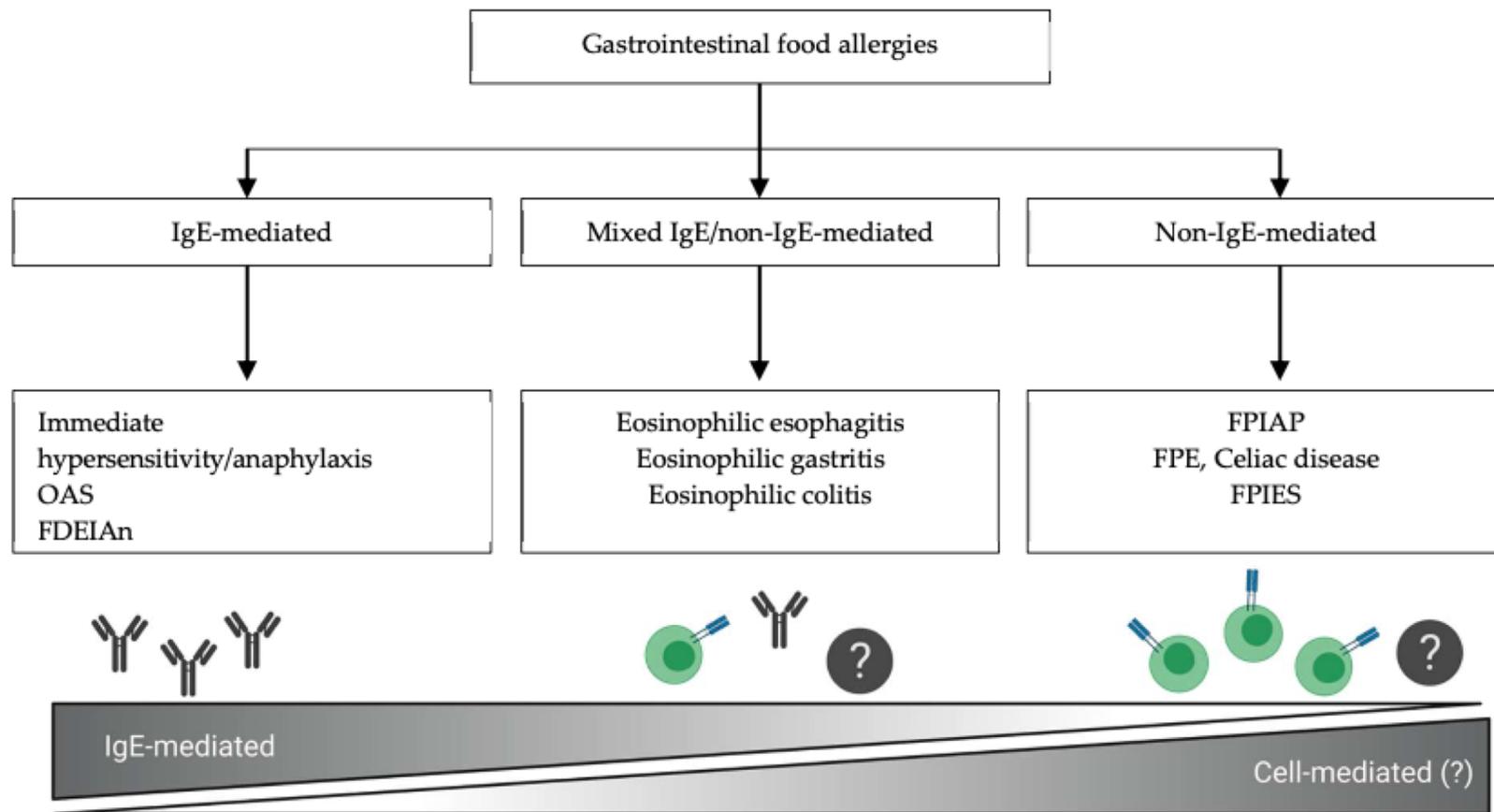
Guo-Qiang Zhang, MSc, Hua-Jian Hu, MD, Chuan-Yang Liu, MSc, Qiao Zhang, MSc, Shristi Shakya, MD, and Zhong-Yue Li, MD



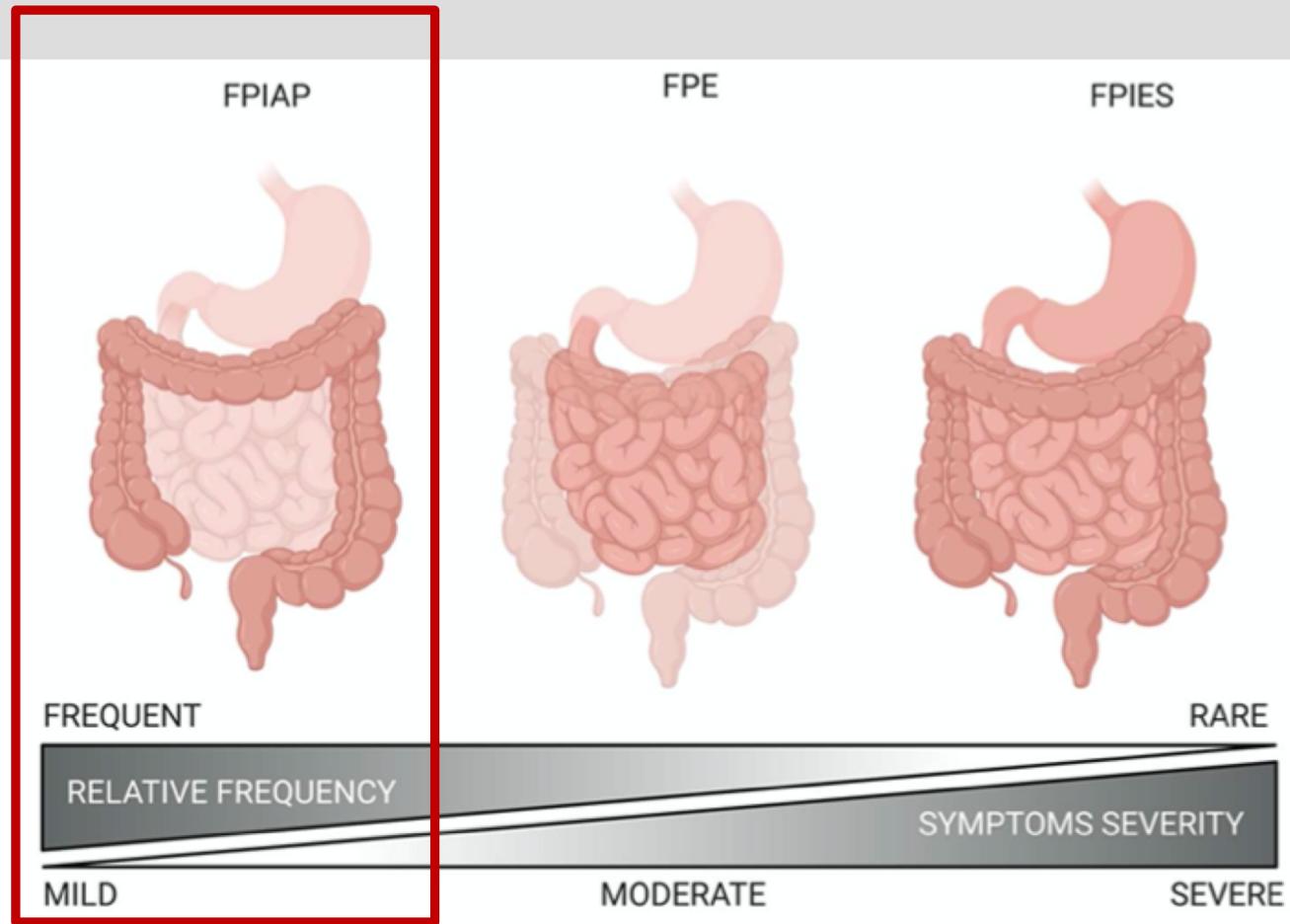
Un meta análisis muestra que si administramos probióticos pre y post natalmente, es decir, si se le da probióticos a la madre desde las 33 semanas de embarazo y luego continuamos con probióticos en el lactante, hasta los 3 ó 6 meses de edad, habría cierto efecto de evitar reacciones de tipo alérgica y también sensibilización a los alimentos. Sin embargo, aún no tenemos la evidencia que permita establecer guías clínicas precisas en relación con: durante cuánto tiempo, dosis y qué tipo de probióticos se deberían administrar.

Review  
**Non-IgE-Mediated Gastrointestinal Food Allergies in Children: An Update**

Roxane Labrosse <sup>1,2</sup>, François Graham <sup>2,3</sup> and Jean-Christoph Caube



**Figure 1.** Classification of gastrointestinal food allergies. FDEIAN, food-dependent exercise-induced anaphylaxis; FPE, food protein-induced enteropathy; FPIAP, food protein-induced allergic proctocolitis; FPIES, protein-induced enterocolitis syndrome; IgE, immunoglobulin E; OAS, oral allergy syndrome.



**Figure 2.** Gastrointestinal organs affected in the different non-IgE-mediated gastrointestinal food allergies. FPIAP and FPE affect the colon and small intestine, respectively, while in FPIES, the whole gastrointestinal tract can be affected. FPE, food protein-induced enteropathy; FPIAP, food protein-induced allergic proctocolitis; FPIES, protein-induced enterocolitis syndrome.

**Table 2.** Foods commonly implicated in non-IgE-mediated gastrointestinal food allergies in select large case-series studies.

Country	FPIES						FPE	FPIAP	
	USA <sup>1</sup>	UK <sup>2</sup>	Spain <sup>3</sup>	Italy <sup>4</sup>	Australia <sup>5</sup>	Turkey <sup>6</sup>	Finland <sup>7</sup>	USA <sup>8</sup>	Turkey <sup>9</sup>
N (total)	N = 1340	N = 54	N = 336	N = 66	N = 265	N = 27	N = 54	N = 95	N = 359
	%	%	%	%	%	%	%	%	%
Cow's milk	19–67	46	26–38	67	20–33	74	100	65	91–100
Soy	8–41	11	0–1	4	5–34	-	11	3 *	0–3 *
Rice	19–53	4	1–10	4	40–45	4	-	-	-
Oat	16–37	6	0–1	-	6–9	-	-	-	-
Wheat	1–16	11	0–1	2	0–3	4	37	-	0–4
Corn	2–8	2	0–3	2	0–1	-	-	6	-
Eggs	0–23	13	10–21	6	0–12	-	4	18	7–22
Fish/Shellfish	1–15	15	34–54	12	3–5	15	-	-	0–2
Poultry	5–10	7	1–4	3	3–8	-	-	-	0–3
Meat	3–18	4	1	-	3–4	-	2	-	0–10
Sweet potato	4–22	-	-	-	3–6	-	-	-	-
Potato	2–8	2	0–1	-	0–2	4	-	-	0–2

# Criteria diagnósticos

---

## FPIAP<sup>4</sup>

---

1. Mild rectal bleeding in an otherwise healthy infant
  2. Resolution of symptoms after elimination of offending food(s) (if exclusively breastfed, resolution after a maternal elimination diet)
  3. Recurrence of symptoms upon reintroduction of culprit food(s) in the diet (preferable)
  4. Exclusion of other causes of rectal bleeding
-

**Table 1. Cont.**

	<b>FPIES</b>	<b>FPE</b>	<b>FPIAP</b>
Allergy evaluation	Negative; sIgE+ in 25%	Negative (not recommended)	Negative (not recommended)
Diagnosis	Clinical +/- OFC	Clinical & histological	Clinical +/- OFC
Treatment	Avoidance of offending foods	Avoidance of offending foods	Avoidance of offending foods (maternal exclusion diet if BF)
Time to improvement	(A) 4–12 h (<24 h) (C) 3–10 days	Several weeks (1–2 weeks)	72 h (up to 2 weeks)
Natural history	Resolution < 3–5 y Later if sIgE+ or solid foods	Resolution < 1–2 years	Resolution < 1–2 years

A: acute; APT, atopy patch test; BF, breastfed; C: chronic; FTT, failure to thrive, OFC, oral food challenge; PMN, polymorphonuclear leukocyte; sIgE, specific immunoglobulin E.

A: acute; APT, atopy patch test; BF, breastfed; C: chronic; FTT, failure to thrive, OFC, oral food challenge; PMN, polymorphonuclear leukocyte; sIgE, specific immunoglobulin E.

**Table 1.** Clinical and laboratory features of non-IgE-mediated gastrointestinal food allergies.

	FPIES	FPE	FPIAP
Age of presentation	Cow's milk/soy: First weeks-months of life Solids: 4–7 months Can also occur in adults	2–24 months Can also occur in older children	First weeks-months of life (<6 months) Can also occur in older children
Top culprit foods	Cow's milk, soy (C > A) Rice, poultry, fish, fruits, vegetables (A > C)	Cow's milk, soy Wheat, egg	Cow's milk, soy Egg, corn, wheat
Multiple foods	Frequent ≥3 foods: 5–10%	Rare	Occasional
Feeding at onset	Formula	Formula	Exclusively BF (>50%)
Clinical presentation	(A): repeated vomiting, diarrhea, dehydration (shock: 15%), lethargy, pallor, hypothermia (C): intermittent vomiting, diarrhea, FTT	Diarrhea, intermittent vomiting, FTT, malabsorption (steatorrhea), bloody stools (rare)	Blood/mucus streaked stools, mild diarrhea Otherwise well-appearing
Co-morbid atopy	40–60% Familial: 40–80%	20–40%	25–50% Familial: 30–60%
Laboratory anomalies	Anemia (C) Eosinophilia (C) Neutrophilia (A, C) Thrombocytosis (A) Methemoglobinemia (A, C) Metabolic acidosis (A, C)	Anemia Hypoalbuminemia Iron deficiency	Mild anemia Hypoalbuminemia (rare) Eosinophilia
Stool studies	Occult blood (A, C) PMN (A, C) Eosinophils (A, C) Reducing substances (C)	Fecal fat Low d-Xylose excretion	Gross/occult blood Eosinophils
Endoscopy/Histology	Friable mucosa Ulceration Villous atrophy Crypt abscesses Inflammatory cell infiltrates	Villous atrophy Crypt hyperplasia Lymphocytic infiltrate	Mild, focal colitis Eosinophilic infiltration Lymphonodular hyperplasia

**Table 4.** Differential diagnosis of non-IgE-mediated gastrointestinal food allergies.

	<b>Acute FPIES</b>	<b>Chronic FPIES</b>	<b>FPE</b>	<b>FPIAP</b>
Allergic	Anaphylaxis Eosinophilic gastroenteropathies	FPIAP FPE Eosinophilic gastroenteropathies	Celiac disease Chronic FPIES Eosinophilic gastroenteropathies	FPIES FPE Eosinophilic gastroenteropathies
Infectious	Sepsis Viral/bacterial/ parasitic gastroenteritis	Viral/bacterial/ parasitic gastroenteritis	Viral/bacterial/ parasitic gastroenteritis	Viral/bacterial/ parasitic gastroenteritis
Gastrointestinal	Hirschsprung Pyloric stenosis Intussusception Volvulus NEC	GERD Hirschsprung Pyloric stenosis VEOIBD Cystic fibrosis	VEOIBD Cystic fibrosis	Anal fissure Swallowed maternal blood NEC Intussusception Volvulus Meckel diverticulum Intestinal duplication kyst Infantile polyp VEOIBD
Metabolic	Inborn errors of metabolism T1DM	Inborn errors of metabolism T1DM	Inborn errors of metabolism Congenital disaccharidase deficiency T1DM	-
Hematologic	Congenital methemoglobinemia	Congenital methemoglobinemia	-	Coagulation defect Thrombocytopenia
Neuro- logic	Cyclic vomiting Intracranial mass	Cyclic vomiting Intracranial mass	-	-
Cardiovascular	Congenital heart defect Cardiomyopathy Arrhythmia	Congenital heart defect Cardiomyopathy	-	Vascular malformation
Endocri- nologic	Congenital adrenal hypoplasia	Congenital adrenal hypoplasia	Congenital adrenal hypoplasia	-

¿Qué podemos hacer, además de favorecer el parto vaginal, dar leche materna, evitar el uso inapropiado de antibióticos? ¿Podremos hacer algo más?

# Puntos importantes:

- La microbiota tiene un rol clave en la salud gastrointestinal.
- Estudios evidencian la presencia de disbiosis, previo y durante el desarrollo de alergia alimentaria en lactantes.
- Factores como cesárea, lactancia materna breve y uso precoz de antibióticos afectan la composición de la microbiota, favoreciendo la sensibilización a alimentos en la infancia.
- Existe una ventana de oportunidad en la cual podemos modular la microbiota.
- El uso de probióticos parece ser prometedor, pero aún se requieren estudios para establecer las recomendaciones clínicas precisas.