

Cómo enfrentar la evolución de la alergia

Transcripción

Nota del editor: Esta es la transcripción de una transmisión web presentada en vivo el 12 de julio de 2023. Ha sido editada para brindar mayor claridad.

Resumen de la evolución de la alergia



Alessio Fasano, MD: Para enmarcar el tema que abordaremos hoy, haremos algunas aclaraciones en la terminología, en particular, definiremos a qué nos referimos con evolución de la alergia. Es un término que se ha utilizado para muchas otras afecciones de enfermedades inflamatorias crónicas que abarcan los antecedentes y la progresión de una afección; en este caso, de una enfermedad alérgica.

Los hallazgos recientes indican que esta evolución involucra tres áreas principales: la piel, el tubo gastrointestinal (GI) y las vías respiratorias. Una secuencia habitual, pero que no ocurre siempre, comienza con una manifestación cutánea, con dermatitis atópica (DA), que puede pasar luego a una alergia alimentaria, luego al asma alérgica y, por último, a la rinitis alérgica. Como dijimos, estas tres áreas, la piel, el tubo GI y las vías respiratorias, parecen estar secuencialmente relacionadas. Esto engloba lo que abordaremos hoy, es decir, ese marco fisiopatológico conceptual que nos permitirá encontrar biomarcadores del inicio de la evolución y, por lo tanto, un objetivo para la prevención y el tratamiento de estas enfermedades alérgicas.

Ahora bien, si observamos la progresión de la evolución de la alergia en una población general —de nuevo, son reglas generales, pero hay algunas excepciones—, típicamente, los primeros años se ven afectados por la manifestación cutánea y la manifestación de la alergia alimentaria. En otras palabras, la piel y el tubo GI parecen estar involucrados desde antes, como se indicó antes, y se ve el pico, alrededor del año o de los 2 años de edad, de estas manifestaciones (las manifestaciones cutáneas y en el tubo GI) seguidas por la manifestación en las vías respiratorias, en la que parece estar involucrada el asma alérgica y la rinitis.

Al entrar en los detalles de la patogenia, la secuencia de los eventos parece ser la siguiente:

- Tenemos una lesión cutánea con la dermatitis atópica, que está determinada por la predisposición genética más la exposición a factores ambientales.
- Eso conduce a la destrucción de la barrera cutánea, que permite la entrada de alérgenos que podrían estimular la respuesta inmunitaria.
- Esa respuesta inmunitaria conduce a la sensibilización a los alérgenos, ya sea a nivel de la epidermis o a nivel del tubo GI, lo que conduce a una respuesta inmunitaria típica de la alergia (que llamamos, técnicamente, inflamación tipo 2), con la activación de células inmunitarias específicas.
- Esas células inmunitarias, una vez activadas, podrían migrar desde la fuente original del encuentro con el alérgeno a las áreas que discutimos antes: el tubo GI, los pulmones, la nariz y, eventualmente, la piel, donde comienza el problema.
- Una vez que se asientan en esta área, pueden activarse cuando se vuelven a exponer al mismo alérgeno para, luego, provocar la alergia alimentaria, el asma alérgica y la rinitis alérgica, que son las afecciones que discutimos antes.

Si observamos los datos de los EE.UU. que reflejan principalmente lo que vemos, también con algunas excepciones, en términos de distribución regional, verán que la alergia alimentaria, el asma y la alergia estacional tienden a aumentar, con el tiempo, con la edad. Si ven los valores de la alergia alimentaria, aumentan en el rango de 0 a 5, de 6 a 11 y de 12 a 17, con un promedio general de aproximadamente el 6 %. Lo mismo ocurre con el asma, que comienza con un nivel bajo y luego aumenta con el tiempo. La dermatitis atópica [es relativamente estable] a lo largo de los años, y la alergia estacional, como ven, va del 10 % al 21 % y al 24 %, con un promedio del 19 % aproximadamente. Lo que

Cómo enfrentar la evolución de la alergia

quiero decir es que, el diagnóstico de la enfermedad alérgica en los niños de estos tres rangos de edad, tiende a aumentar con el tiempo.

¿Cuál es la etiología de la evolución de la alergia?

¿Por qué? ¿Cuál es la etiología de esta evolución de la alergia? Una vez más, en general, las alergias son provocadas por un subgrupo específico de inmunoglobulinas (los anticuerpos de la inmunoglobulina E [IgE]). Esta es una descripción general de la fisiología de la respuesta inmunitaria de los linfocitos Th1/Th2 en la alergia en la que se sensibiliza contra un alérgeno y, finalmente, puede inducir una respuesta inmunitaria específica de la IgE. Nuevamente, estos antígenos, por lo general ingresan al portal a través de las superficies mucosas o las vías respiratorias hacia el tubo GI y, como mencioné, la penetración en la piel que [históricamente] no se consideró parte de la ecuación, ahora parece jugar un papel cada vez más importante en la ruptura de la tolerancia, o el inicio de esta evolución de la alergia, y el desarrollo de hipersensibilidad a alérgenos específicos.

¿Cuál es el proceso de sensibilización mediada por IgE? De nuevo, los pasos se han resuelto bastante o los podemos resumir con esta imagen. Cuando tenemos la primera exposición a los antígenos, son controlados por células inmunitarias específicas, que se denominan células presentadoras de antígenos, que podrían presentar estos antígenos a un subgrupo de linfocitos (linfocitos T). Se trata de los linfocitos T colaboradores (Th) CD4+ que, cuando se exponen a estos antígenos, podrían madurar en las células inmunitarias de los linfocitos Th2 diferenciados que producen un microambiente específico con citocinas que instruyen a los linfocitos B para que produzcan anticuerpos específicos cuando maduran en el plasmocito: los anticuerpos IgE. Estos anticuerpos IgE podrían circular y unirse a los mastocitos y basófilos que podrían ahora estar comprometidos con ese antígeno específico. Cuando hay una reexposición (en otras palabras, cuando una persona se vuelve a exponer al mismo alérgeno sensibilizante inicial), encontraremos estos mastocitos y basófilos ya preparados y listos para liberar mediadores químicos, como histaminas, etc., y que podrían

causar la desgranulación de los mastocitos y los basófilos, con los síntomas típicos que generan.

¿Cuáles son los impulsores? ¿Cómo se inicia esta evolución? En otras palabras, la disposición genética es necesaria, pero no es suficiente. ¿Qué más está en juego? La epigenética, lo que significa que algunos genes podrían ponerse en movimiento por factores ambientales que conducirán a la inflamación. Con los alérgenos, por supuesto, tiene que haber una exposición al instigador. Puede provenir de la sangre, de la exposición a contaminantes o deberse a las opciones de alimentación de los primeros años de vida. Dijimos que la disfunción de la barrera cutánea se está volviendo cada vez más tangible en esta evolución de la predisposición genética al resultado clínico, pero creo que, de nuevo, se presta mucha atención a un microbioma desequilibrado (en particular, el microbioma intestinal, pero no es solo eso). Hay nuevos hallazgos que indican que el microbioma cutáneo podría ser fundamental en la creación de la condición para iniciar esta evolución clínica desde la predisposición genética al resultado clínico, muy probablemente debido a la presión epigenética, como veremos en un momento.

La disbiosis como concepto ahora ha recibido más y más atención de la comunidad científica. En general, la "marca" de la disbiosis es el agotamiento del componente protector del microbioma, la disminución de la diversidad del microbioma y la colonización con microbios que parecen ser más capaces de favorecer la alergia alimentaria porque están fuertemente asociados con estas afecciones.

El nivel de atención al papel del microbioma en la evolución de la alergia se evidencia en la cantidad de publicaciones a lo largo del tiempo. Desde principios del 2002 hasta hace un par de años, la cantidad de publicaciones relacionadas con el microbioma y la alergia se ha disparado, lo que significa que hay una clara atención al tema, y existe la creencia de que el microbioma no es solo una situación asociativa, sino que puede ser causal. En otras palabras, es por el microbioma que se inicia esta evolución.

Y eso está en consonancia con muchas otras afecciones o enfermedades inflamatorias crónicas en las que el sistema inmunitario desempeña un papel. Estábamos convencidos de

Cómo enfrentar la evolución de la alergia

que la predisposición genética y la exposición a factores ambientales eran necesariamente suficientes para conducir a un resultado clínico. Ahora sabemos que este no es el caso. Sabemos que hay, por lo menos, otros tres elementos en juego, incluidos los que vimos en la evolución de la alergia.

Debe existir una ruptura en la barrera que evita que estos factores ambientales, estos alérgenos, entren en nuestro cuerpo. Porque, si esto no sucede, por supuesto, no habrá una respuesta inmunitaria. La permeabilidad intestinal es la que más se ha estudiado, pero, como mencioné, la barrera cutánea también es objeto de un gran nivel de atención en la evolución de la alergia. Por supuesto, hablamos de trastornos inmunitarios. El sistema inmunitario se vuelve hiperagresivo, en este caso, inclinado hacia la respuesta inmunitaria de los linfocitos Th2. Eso es importante. Y ya mencionamos que el microbioma parece jugar un papel patógeno sustancial en el inicio de esta evolución.

Y, de nuevo, estos elementos que presenté, están altamente interconectados. Por ejemplo, ahora hay evidencia contundente que sugiere que, ante una mayor permeabilidad intestinal, hay un mayor tráfico de antígenos y, por lo tanto, la respuesta inmunitaria se vuelve hiperagresivo y viceversa. Un estado de inflamación crónica puede causar un aumento de la permeabilidad intestinal. Ante una mayor permeabilidad intestinal, se produce disbiosis y viceversa, y así sucesivamente. Pero, el elemento que quiero reiterar, que ya mencioné, es el papel epigenético del microbioma para determinar si, cuándo, por qué y cómo se ponen en marcha genes específicos para que comience esa evolución hacia el resultado clínico.

Ahora bien, ¿por qué el microbioma intestinal es objeto de tanta atención, incluidas las enfermedades alérgicas, que podrían vincular patogenéticamente la disbiosis con el resultado clínico? Porque ahora tenemos evidencia bastante contundente de microbios que viven en una relación simbiótica con nosotros y que evolucionan con nosotros. Son capaces de ser igualmente importantes para algunas de nuestras funciones fisiológicas. Por ejemplo, producen metabolitos a partir de fibras prebióticas, como ácidos grasos de cadena corta, que son extremadamente importantes para una función gastrointestinal fisiológica y saludable. Si están equilibrados,

protegen contra la colonización de patógenos que podrían instigar el comienzo de la evolución hacia la enfermedad alérgica, y facilitarían los linfocitos T reguladores (Treg) con experiencia con antígenos, que son importantes para frenar la respuesta inmunitaria de los linfocitos Th2 típica de las enfermedades alérgicas.

Esta imagen resume lo que les acabo de decir. Sobre la izquierda hay una situación saludable. Sobre la derecha, la disbiosis conduce a una respuesta inmunitaria de los linfocitos Th2 si se está genéticamente predisuesto para ello. A la izquierda, hay un microbioma diverso con producción de posbióticos, como ácidos grasos de cadena corta. Mantiene una barrera sana y, por lo tanto, hay un tráfico de antígenos controlado que la mantiene en lo que llamamos un estado de anergia mucosa, como veremos. A la derecha, vemos la situación patológica en la que hay una disminución de la diversidad microbiana, una disminución en la producción de algunos metabolitos, mientras que otros, como el butirato, aumentan, y esto podría conducir a la ruptura de la barrera y al tráfico de antígenos que pueden instigar la respuesta inmunitaria que les mencioné, lo que puede conducir a una respuesta inmunitaria de los linfocitos Th2. El reclutamiento de estas células inmunitarias, incluidos los mastocitos y los eosinófilos, cuando se vuelven a exponer a los alérgenos alimentarios, podrían conducir al resultado clínico.

¿Cuáles son los factores que determinan si tenemos una relación inocua con el microbioma o si estamos en disbiosis? Hay muchos, y comienzan incluso antes del nacimiento porque, por supuesto, recibimos el microbioma principalmente durante el parto. Pero no es solo eso, ahora sabemos que también hay un intercambio durante el embarazo (particularmente en el último trimestre) entre la madre y el feto en términos de transferencia de microbiota específica de la madre. Por supuesto, el estilo de vida, en particular la dieta y el estrés de los componentes maternos, pueden establecer un buen injerto de la microbiota en el bebé. Y, por supuesto, la genética siempre es importante. También hay eventos perinatales, como la modalidad del parto. En un parto vaginal es más probable que recibamos una microbiota compatible en comparación con un parto por cesárea, en el que no tenemos una microbiota seleccionada que pueda ser

Cómo enfrentar la evolución de la alergia

compatible con nuestra genética. La edad gestacional: si hay un parto prematuro, hay más riesgo de un injerto disbiótico. Y, por último, pero no menos importante, los factores posnatales, que abordaremos con un poco más de detalles. El modo de alimentación, la leche materna frente a la fórmula, la región geográfica, el hogar, (de nuevo) la dieta materna, la alimentación complementaria, la exposición a antibióticos, las infecciones, etc.

Con respecto a la evolución de la alergia a nivel de mucosas, en este caso, de nuevo, el tubo GI es el que más se estudia. Si vamos de izquierda a derecha, esto abarca bastante lo que es el concepto de la evolución. El número 1 es la fisiología. La barrera funciona bien. Hay una relación simbiótica con la microbiota, el tráfico de antígenos está estrictamente controlado y, por lo tanto, desarrollamos lo que llamamos tolerancia mucosa, homeostasis, es decir, un estado de anergia. Hay células dendríticas reguladoras y macrófagas, Tregs y algunas citoquinas protectoras, como IL-10 y el factor de crecimiento transformante- β (TGF- β). Se mantienen en el *statu quo*.

El problema es cuando pasamos del número 1 (permeabilidad controlada normal) al número 2 (defectos de la barrera menores en los que el tráfico de antígenos ya no está controlado): los antígenos empiezan a entrar en la lámina propia del otro lado de la barrera de forma descontrolada. Eso provoca una respuesta inmunitaria con un defecto innato en la regulación inmunitaria que conduce a la producción de citocinas proinflamatorias que nos llevan a un círculo vicioso. Porque estas citocinas, *per se*, pueden aumentar la permeabilidad intestinal y, por lo tanto, están en este círculo vicioso de tráfico de antígenos, inflamación y citocinas proinflamatorias que aumentan la permeabilidad aún más, hasta que pasamos al número 4: ruptura de la tolerancia y un inicio de inflamación de bajo grado, incluida la respuesta inmunitaria tipo 2 típica de la evolución de la alergia.

El problema ha sido siempre cómo se pasa del número 1 al número 2. ¿Qué causa estos defectos menores de la barrera? Aquí, contribuimos a este vacío en el conocimiento, hace ya un par de décadas, con el descubrimiento de esta molécula, la zonulina, que es el modulador de la permeabilidad de muchas

áreas, incluido el tubo GI. La disbiosis es un fuerte estímulo para activar esta vía que aumenta la permeabilidad intestinal e inicia esta evolución, desde la disposición genética hasta el desenlace clínico, y que es secundaria a un desequilibrio del microbioma.

La zonulina se ha asociado con los eventos que les mostré antes. En otras palabras, la permeabilidad intestinal es una parte integral de la alergia alimentaria y, de nuevo, la estructura entre las células (técnicamente llamadas uniones estrechas) que son moduladas por la zonulina es la que se ve afectada, y eso conduce a este tráfico de antígenos descontrolado. En consecuencia, se pasa del escenario de la izquierda (que es la tolerancia) al de la derecha (que es la alergia alimentaria). Se mantienen a raya los alérgenos alimentarios hasta que se digieren por completo en un estado fisiológico, pero si hay una ruptura de la barrera intestinal dependiente de la zonulina, y una mayor permeabilidad de las uniones estrechas, esos alérgenos alimentarios no digeridos pueden pasar. Con el mecanismo que discutimos, esto puede conducir a una ruptura en la tolerancia y al inicio del problema.

Este es el informe de la literatura sobre la zonulina y las enfermedades inflamatorias crónicas, incluidas el asma y las alergias alimentarias. Son parte de la respuesta inmunitaria de los linfocitos Th2 que hemos discutido.

Descripción general de la alergia a la proteína de la leche de vaca

En este punto, quiero centrarme en lo que probablemente sea la alergia más impactante en la infancia: la alergia a la proteína de la leche de vaca.

La situación clásica que tenemos en mente cuando hablamos de alergia a la proteína de la leche de vaca ha ido cambiando con el tiempo con la incorporación de nuevos conocimientos que se aplican no solo a las alergias alimentarias, incluida la alergia a la proteína de la leche de vaca, sino a muchas otras respuestas inmunitarias de los linfocitos Th2, inclusive la dermatitis y el asma, entre otras. La Organización Mundial de la Alergia usa esta definición cuando se trata de la hipersensibilidad a la leche de vaca, que es un término general que abarca diferentes tipos de afecciones.

Cómo enfrentar la evolución de la alergia

La alergia a la proteína de la leche de vaca es la reacción de hipersensibilidad causada por la señalización inmunitaria después de la exposición a la proteína de la leche de vaca. El componente mediado por IgE de esta alergia a la proteína de la leche de vaca es la reacción de hipersensibilidad a la proteína de la leche de vaca mediada por IgE. Esto está relacionado con la IgE que se une al receptor Fcε en los mastocitos y basófilos, lo que lleva a la liberación de histamina u otros mediadores inflamatorios.

Pero ahora hay otro grupo, que desconocíamos por completo, que se aplica no solo a la alergia a la proteína de la leche de vaca, sino también a cualquier forma de alergia. Se trata de alergias no mediadas por IgE, en este caso, la alergia a la proteína de la leche de vaca. Es una reacción de hipersensibilidad a la proteína de la leche de vaca causada por mecanismos mediados por células y por otros mecanismos no mediados por IgE, lo que lleva a una reacción de inicio tardío. Ya no es necesaria la participación de IgE, se puede mediar simplemente por la participación de una célula sin producción de IgE.

Un tercer elemento que no tiene nada que ver con la alergia es lo que llamamos intolerancia a la leche de vaca. Esa no es una hipersensibilidad alérgica y no es el tema de la discusión de hoy, pero solo quiero dejar en claro que lo sepan, para evitar cualquier tipo de confusión. La intolerancia y la hipersensibilidad alérgica son dos cosas diferentes. Una tiene origen inmunitario y la otra no.

¿Cuáles son los mecanismos de estas tres formas de hipersensibilidad? La alergia mediada por IgE es la sensibilidad alérgica en la que interviene la IgE. Los sistemas de órganos involucrados son bastante ubicuos: oral, respiratorio, cardiovascular, cutáneo, gastrointestinal, etc. El momento del inicio suele ser muy, muy rápido. La alergia a la proteína de la leche de vaca no mediada por IgE sigue siendo una respuesta inmunitaria. Está mediada por células inmunitarias y no por IgE. Por lo general, los síntomas se concentran en el sistema GI. Se retrasa, por lo que no es algo rápido que suceda en cuestión de minutos, y los ejemplos típicos son la proctocolitis alérgica inducida por proteínas alimentarias, el síndrome

de enterocolitis inducido por proteínas alimentarias y la enteropatía inducida por proteínas alimentarias.

De nuevo, la intolerancia a la proteína de la leche de vaca no es una respuesta de origen inmunitario. Por lo general, los síntomas gastrointestinales se retrasan horas o días, como la alergia a la proteína de la leche de vaca no mediada por IgE, pero, de nuevo, es una intolerancia. Un típico ejemplo es la intolerancia a la lactosa: no es una respuesta inmunitaria.

¿Cuáles son los síntomas de la alergia leve a moderada a la proteína de la leche de vaca? Bueno, depende de si es mediada o no por IgE. Si interviene la IgE, involucra la piel: produce prurito, eritema, urticaria, angioedema. Puede tener brotes agudos. Los síntomas gastrointestinales suelen ser vómitos, diarrea, dolor abdominal y cólicos. Y los síntomas respiratorios pueden ser rinitis aguda y conjuntivitis. En la alergia a la proteína de la leche de vaca donde no interviene la IgE los síntomas son ligeramente diferentes. Por ejemplo, los síntomas gastrointestinales (los más comunes) son irritabilidad, porque, por supuesto, estos niños están muy malhumorados por los cólicos; vómitos; rechazo o aversión a las comidas; diarrea (o estreñimiento); y dolor de estómago. Si hay una colitis alérgica, puede haber sangre y mucosidad en las heces de los niños que, salvo por eso, están creciendo y comiendo bien. En la piel, hay poca diferencia entre la mediada o no por IgE. Hay prurito, eritema, erupción inespecífica y DA moderada y persistente.

Quiero dejar en claro, y quiero dirigir su atención a la nota. Los síntomas de la alergia a la proteína de la leche de vaca son extremadamente comunes en los bebés sin alergia a la proteína de la leche de vaca. Eso significa que para hacer un diagnóstico y, por lo tanto, una intervención, como una dieta de eliminación, hay que estar muy, muy seguros. En otras palabras, tenemos que tener certeza de que se trata de alergia a la proteína de la leche de vaca, y no de otras afecciones, porque, de nuevo, los síntomas son inespecíficos. Y son muy frecuentes en niños pequeños.

Eso me lleva al algoritmo para el diagnóstico de alergia a la proteína de la leche de vaca en bebés. Por supuesto, si estamos frente a una situación grave y potencialmente mortal, como la anafilaxia o una reacción clara de tipo inmediato (donde un

Cómo enfrentar la evolución de la alergia

niño está expuesto a la leche de vaca y, en cuestión, de minutos desarrolla síntomas), se debe eliminar la proteína de la leche de vaca y luego realizar las pruebas específicas de IgE. No hay otro enfoque más que eliminar la proteína de la leche de vaca de inmediato. Con las pruebas de IgE, pueden encontrarse en dos categorías diferentes (es decir, resultados de IgE específicos positivos o negativos). Si interviene la IgE (es decir, un resultado positivo de IgE específica), se opta por la dieta de eliminación terapéutica (es decir, con fórmulas especiales sin proteína de leche de vaca). Si, por el contrario, es negativo, no interviene la IgE, se debe pasar al desafío alimentario oral estandarizado que revisaremos en un momento.

Si el punto de partida no es una respuesta grave a la leche de vaca o una respuesta inmediata de causa y efecto a la exposición a la leche de vaca, se debe optar por una dieta de eliminación diagnóstica, lo que significa que, durante 1 a 2 semanas para las reacciones tempranas o tardías, o de 2 a 4 semanas para los síntomas gastrointestinales, se debe eliminar la proteína de leche de vaca de la dieta del niño. Si hay una mejoría en los síntomas, entonces se pasa al desafío alimentario oral estandarizado. Si no hay una mejoría en los síntomas (porque, como decíamos, estos síntomas no son específicos a la alergia a la proteína de la leche de vaca), entonces se descarta la alergia a la proteína de la leche de vaca y no hay necesidad de realizar la dieta de eliminación.

¿Cuál es la frecuencia del problema? Desafortunadamente, cada vez que lidiamos con trastornos relacionados con los alimentos, debemos confiar la mayor parte del tiempo en el resultado informado por los padres. Y vemos que, en base a eso, hay un pico de aparición de alergia a la proteína de la leche de vaca alrededor de los 2 años, que luego disminuye con el tiempo. Por lo general, las personas superan esto con el tiempo, como vimos antes. Pero, el promedio general, es del 2 % en todos los niños, del año a los 17 años. Hay valores diferentes, que empiezan bajos y, luego, suben a los 2 años, y luego vuelven a bajar.

¿Cuáles son los factores de riesgo? Antecedentes familiares de alergia. En otras palabras, la genética cuenta. Por supuesto, la exposición a antibióticos durante el embarazo porque, como dijimos, el microbioma que proviene de la madre es lo más

importante. Exposición a la alimentación complementaria antes de los 4 meses de edad. Como saben, el tubo GI no está lo suficientemente maduro para digerir y mantener una buena función de barrera antes de los 4 meses, por lo que aumenta el riesgo de tráfico de antígenos si se introducen alimentos sólidos demasiado pronto. Y, por supuesto, la presencia de dermatitis atópica, porque eso significa que ha habido una exposición previa a los antígenos, por lo que este niño tiene más riesgo de una segunda exposición en el tubo GI.

Ahora se ha volcado mucha atención al alcance y la duración de la lactancia materna. Hay una importancia con respecto a cuánto tiempo son amamantados estos bebés y la duración de la lactancia. ¿Qué sucede con todo esto? No hace falta que les enseñe que la lactancia materna tiene una enorme cantidad y variedad de ventajas en términos de patrones de alimentación. Sin lugar a dudas, es el más impactante entre otros factores que determinan el desarrollo del sistema inmunitario de un recién nacido. Esto se debe a la presencia de componentes bioactivos específicos en la leche humana que son inmunomoduladores, como el TGF- β , el factor de crecimiento humano, las citocinas, etc. Además, la lactancia garantiza que el bebé tenga un buen injerto de microbios inoocuos que se alimentan con los prebióticos adecuados de los oligosacáridos de la leche humana que están presentes en la leche materna, pero también porque la leche materna tiene algunos probióticos.

Si bien estas ventajas son indiscutibles, el papel de la lactancia materna en la mejora de las alergias alimentarias, y de las alergias en general, no está del todo claro. Estudios recientes sugieren que el efecto de la lactancia materna puede modificarse por la interacción con otros factores genéticos y ambientales (particularmente dietéticos) que podrían conducir a un tipo de efecto más protector que neutral. Los datos que tenemos hasta ahora no son concluyentes, para ser totalmente honesto. Sin dudas, la lactancia materna exclusiva proporciona una nutrición infantil óptima y debe alentarse hasta los 4 a 6 meses de edad, como lo hacemos habitualmente. Pero la lactancia materna no se ha relacionado sistemáticamente con la prevención de la alergia a la proteína de la leche de vaca. Si bien no tenemos un beneficio constante para la prevención, parece que la lactancia materna protege

Cómo enfrentar la evolución de la alergia

contra la dermatitis atópica y también puede reducir el riesgo de sibilancias y asma. La lactancia materna sigue siendo, por lo tanto, un componente clave para optimizar la salud del sistema inmunitario y el microbioma intestinal para el desarrollo del que les hablé antes.

Sin embargo, es bastante interesante que cuando comparamos la alergia a la proteína de la leche de vaca, ya sea confirmada por provocación oral con alimentos o por una prueba cutánea, en los niños que fueron expuestos a la leche de vaca durante la lactancia, la incidencia de alergia es mucho menor que en los que la evitaron. En otras palabras, parece que, al igual que con la alergia al maní, la exposición temprana pero continua (ese es el otro elemento clave, no puede ser intermitente), a la fórmula de leche de vaca podría reducir el riesgo de alergia a la proteína de la leche de vaca sin interferir con el amamantamiento. Por lo tanto, la alimentación mixta continua parece ser una buena manera de prevenir la alergia a la proteína de la leche de vaca.

¿Qué pasa con las otras fórmulas? Las fórmulas de soja hechas sin leche de vaca y otras fórmulas hechas con otros mamíferos, como las cabras, definitivamente no se recomiendan para la prevención de alergias, porque parece que conllevan un riesgo similar al de la alergia a la proteína de la leche de vaca. ¿Qué ocurre con las fórmulas hidrolizadas? Allí hay resultados mixtos en términos de prevención de las alergias alimentarias. Las diferencias entre las fórmulas individuales no permiten realizar recomendaciones generales, y no podemos hacer un metanálisis debido a eso. Para los bebés con riesgo de enfermedades alérgicas, las fórmulas hidrolizadas pueden considerarse producto por producto. Hay diferentes fórmulas con diferentes composiciones.

En resumen, uno de los principales riesgos de la alergia a la proteína de la leche de vaca es el desequilibrio del microbioma porque, epigenéticamente, ponen en movimiento los genes que inician la evolución de la alergia, y allí pueden intervenir varios factores: modo de parto, elección alimentaria, entorno, y así sucesivamente. La lactancia materna, seguro que proporciona una nutrición infantil óptima, pero los datos para prevenir la alergia a la proteína de la leche de vaca no son concluyentes. La alimentación temprana y continua con fórmula de leche de vaca puede reducir el riesgo de

hipersensibilidad a la proteína de la leche de vaca sin interferir con la lactancia y, finalmente, los datos con respecto al efecto de la fórmula hidrolizada en la alergia a la proteína de la leche de vaca son mixtos.

Estrategias novedosas para el manejo de la alergia a la proteína de la leche de vaca y la inducción de la tolerancia

Quisiera concluir nuestra conversación con las nuevas estrategias para el manejo y la inducción de la tolerancia. De nuevo, este trabajo está en marcha, por lo que no hay recomendaciones finales claras, pero sí hay algunos temas que creo que vale la pena revisar. La evitación dietética es el enfoque de manejo convencional para la alergia a la proteína de la leche de vaca. En otras palabras, si la madre tiene la capacidad, se debe alentar la continuación de la lactancia materna. Para los bebés que reciben fórmula, se debe evitar la fórmula de proteína de leche de vaca intacta, por supuesto, y se recomienda la fórmula extensamente hidrolizada como alternativa. Para quienes iniciaron la alimentación complementaria, se recomienda prestar especial atención a la ingesta adecuada de calcio, porque la leche de vaca y las dietas sin lácteos son bajas en calcio y vitamina D.

Se debate mucho si una mamá que está amamantando debe adoptar una dieta de eliminación si a su niño le han diagnosticado alergia a la proteína de la leche de vaca. En general, no es necesario, porque, para la gran mayoría de los niños, la leche materna de una mujer que consume leche de vaca no contiene suficientes alérgenos para desencadenar alergia. Sé que es una práctica general recomendar una dieta a las madres cuando los niños continúan teniendo síntomas, lo que significa que esto puede suceder, pero es poco frecuente.

Esta diapositiva es solo para recordarles qué tipo de fórmulas alternativas a las fórmulas a base de proteína de leche de vaca hay disponibles. Además de la fórmula estándar de proteína intacta, hay proteína de origen vegetal, como la soja. Las fórmulas hidrolizadas, que están hechas de proteínas de leche de vaca que se han hidrolizado de manera parcial o extensa, por lo que ya no son péptidos lo suficientemente grandes como para inducir una respuesta inmunitaria. Y las fórmulas basadas

Cómo enfrentar la evolución de la alergia

en aminoácidos (o lo que se llama elementales), elaboradas con aminoácidos individuales. Pueden ver que hay ventajas y desventajas con estas diferentes opciones. Por supuesto, a medida que se pasa de la fórmula estándar a las fórmulas elementales basadas en aminoácidos, más aumenta el costo. Pero, por supuesto, la alergenicidad también disminuye. Entonces, cuanto más baja sea la alergenicidad, más segura será la fórmula, pero también más cara.

Las fórmulas que no se recomiendan en niños con alergia a la proteína de la leche de vaca, además de la fórmula estándar de leche de vaca, son las fórmulas de cabra u otros mamíferos, la fórmula A2, etc. Ya hablamos de esto.

Las sustituciones de fórmulas recomendadas por la Academia Estadounidense de Pediatría para la alergia a la proteína de la leche de vaca mediada por IgE son las siguientes:

- Con menores de 6 meses, se considera la fórmula extensamente hidrolizada o, como segunda opción, a base de aminoácidos. De nuevo, es más cara y la palatabilidad no es tan buena. A los niños no les gusta porque huele mal, pero esa es una segunda opción.
- Con niños mayores de 6 meses, se prefiere la fórmula extensamente hidrolizada. Se puede probar la fórmula de soja, pero el desempeño de la fórmula de soja tiene resultados mixtos. Y, como segunda opción, la fórmula a base de aminoácidos.
- En la alergia a la proteína de la leche de vaca no mediada por IgE, en todas las edades, se debe elegir la fórmula extensamente hidrolizada y, como segunda opción, basada en aminoácidos.

Reintroducción. Como saben, hay mucha conmoción al respecto. ¿Cómo podemos hacerlo? ¿Cómo podemos asegurarnos de no dañar a estos niños o de evitar que sufran anafilaxia? ¿Cuál es el momento adecuado? Etcétera. En general, pero estas son reglas con muchas excepciones, la mayoría de los niños con alergia a la proteína de la leche de vaca superan la alergia (es decir, desarrollan tolerancia) como máximo a los 5 años y, a veces, antes. Pero este tiempo varía. Puede ser más rápido con la alergia a la proteína de la leche de vaca donde no interviene la IgE que cuando sí interviene. Las pautas recomiendan probar la reintroducción

comenzando con productos horneados. Se debe probar la leche horneada en intervalos de 6 a 12 meses para evaluar la tolerancia.

Cada vez es más frecuente en enfoque con varias estrategias para aumentar la tolerancia mediante la modulación de la respuesta inmunitaria a través de la reintroducción en el hogar o la inmunoterapia. Pero, de nuevo, ahora hay datos de que las tres cuartas partes de los niños con alergia a la proteína de la leche de vaca desarrollan tolerancia a la leche horneada, es decir, leche cocida, a la edad de 3 años.

Existe el llamado enfoque de escalera de alimentos para inducir la tolerancia a la proteína de la leche de vaca. Consiste en estrategias para realizar en el hogar que permiten el avance de la dieta al aumentar lentamente la exposición a los alérgenos. Se comienza siempre con alimentos tratados con mucho calor (por ejemplo, productos horneados) y luego se pasa a alimentos menos cocinados (como panqueques), a alimentos menos procesados (como queso blando) y luego a fórmula de leche de vaca. La intención, al menos desde la teoría, es ayudar a la inducción de la tolerancia natural con este enfoque. Este tipo de enfoque de la escalera de alimentos es, en gran medida, seguro en pacientes seleccionados adecuadamente con alergias alimentarias no mediadas por IgE. La eficacia de este enfoque disminuye a medida que aumentan los niveles de IgE específica de la proteína de la leche de vaca.

Esta es una escalera de leche típica para la alergia de leve a moderada a la proteína de la leche de vaca no mediada por IgE. Se comienza con galletas, digamos que, con una, y se aumenta la cantidad a tres. Luego, se pasa a *muffins*. Pueden ver la cantidad allí. Después, a los panqueques. Son los menos cocinados. Y, luego, al queso, que tiene algo de proteína de leche de vaca sin digerir. Después, se pasa al yogur y, finalmente, se llega a la reanudación completa de la leche de vaca o fórmula con proteína de leche de vaca. Esa es la típica escalera recomendada. Por supuesto, esto no debe hacerse en el vacío, sino bajo la supervisión de un profesional de la salud. En otras palabras, el proveedor de atención médica debe guiar esta reintroducción de la escalera de leche que se puede hacer en casa.

Cómo enfrentar la evolución de la alergia

¿Qué pasa con los probióticos y el manejo de la alergia a la proteína de la leche de vaca? Hay mucho debate en torno a este tema. Como saben, los probióticos son microorganismos vivos que, en general, se considera que confieren beneficios para la salud de las personas que los ingieren. Los más utilizados son *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*. Se encuentran en grandes cantidades en lactantes sanos amamantados, y se asocian con un tráfico de antígenos reducido debido a la mejora de la permeabilidad intestinal, así como la modulación inmunitaria. Y con mucha frecuencia, los bebés alérgicos a la proteína de la leche de vaca tienen niveles más bajos de estas bacterias en el microbioma. Existe una serie de productos que han demostrado en muchos estudios que la inducción de tolerancia oral o la adquisición de tolerancia a la proteína de la leche de vaca se acelera en niños con alergia a la proteína de la leche de vaca mediada por IgE si se usa una fórmula extensamente hidrolizada fortificada con un probiótico, en este caso, *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG), que se ve en naranja oscuro, en comparación con la barra amarilla.

¿Qué sucede con la inmunoterapia para la proteína de leche de vaca mediada por IgE? La inmunoterapia oral puede inducir la desensibilización a la proteína de la leche de vaca, pero normalmente no curará la alergia (en otras palabras, es la falta de respuesta sostenida). No se recomienda de forma rutinaria en pacientes con alergia a la proteína de la leche de vaca debido al riesgo de anafilaxia y de eventos adversos gastrointestinales. ¿Cuáles son las recomendaciones para la inmunoterapia oral? Se considera para pacientes con alergia confirmada a la proteína de la leche de vaca mediada por IgE que valoran la capacidad de ingerir cantidades controladas de leche más que los riesgos potenciales. En otras palabras, es necesario porque el calcio y la vitamina D son relevantes. Se debe considerar el uso de omalizumab, un anticuerpo anti-IgE, al iniciar esta inmunoterapia oral. Y se debe evitar su uso en pacientes que no toleran la leche horneada (por razones obvias). Esto no tiene nada que ver con la escalera de alimentos. Es totalmente diferente. Las escaleras de alimentos introducen alérgenos en formas que probablemente sean toleradas, mientras que en la inmunoterapia oral se ingieren los alérgenos en formas que se sabe que causan reacciones alérgicas, pero en presencia de un inmunomodulador.

Para terminar, estas son las ideas que quiero que se lleven. La evolución de la alergia representa la evolución natural de las enfermedades alérgicas, que se inicia desde la dermatitis atópica y progresa potencialmente al asma. La disbiosis intestinal, la disfunción de la barrera cutánea y los factores genéticos y ambientales contribuyen a la progresión de la evolución de la alergia. Las fórmulas extensamente hidrolizadas suelen ser el enfoque de primera línea para los niños alimentados con fórmula que se ven afectados por la alergia a la proteína de la leche de vaca. Por último, la alergia a la proteína de la leche de vaca se ha manejado de manera convencional con la evitación y la reintroducción periódica para evaluar su tolerancia. La escalera de alimentos o la tolerancia inmunitaria a menudo pueden inducir desensibilización o tolerancia.

PREGUNTAS DEL PÚBLICO

Nota del editor: Esta es una transcripción de las preguntas en vivo del público con las respuestas del orador de la presentación del 12 de julio de 2023

✧ ¿Tanto las alergias alimentarias en las que participa la IgE como en las que no participa se consideran parte de la evolución de la alergia?

Así es. De nuevo, si bien las alergias en las que participa la IgE tienen características como biomarcadores, o el nivel de IgE, que se pueden seguir, no tenemos ese lujo para las alergias alimentarias en las que no participa la IgE, en particular, en la alergia a la proteína de la leche de vaca. Entonces, es muy difícil seguir esta evolución y sus componentes y progresión con la alergia donde no participa la IgE, pero la esencia es la misma, sí.

✧ ¿Qué se puede hacer para interceptar o detener la progresión de la evolución? ¿Diferirían estas recomendaciones para los bebés con alto riesgo de alergia frente a los que no tienen factores de riesgo de alergia?

Hay algunas cosas que podemos controlar, como el estilo de vida de la madre, por ejemplo, cuando se trata de una dieta saludable, ejercicio y evitar la exposición a factores de riesgo como fumar, el exceso de cafeína y alcohol, etc. Y hay otros elementos que, en general, no podemos controlar. Si hay una

Cómo enfrentar la evolución de la alergia

necesidad médica real para realizar un parto por cesárea, no hay mucho que pueda hacer al respecto. O si el niño tiene una infección grave que requiere antibióticos, no hay alternativa. Por el contrario, si se programa una cesárea para planificar las vacaciones del obstetra, no estamos frente a un buen uso de ese enfoque y, sin dudas, no es un buen enfoque recetar indiferentemente antibióticos en niños cuando no es necesario. En los primeros 2 años de vida, la mayoría de las infecciones son virales y, por lo tanto, no requieren el uso de antibióticos. Para los niños en riesgo, por supuesto, la introducción temprana de proteína de leche de vaca de manera consistente, junto con la leche materna, parece ser una ventaja en términos de favorecer la tolerancia y, de nuevo, esto no es exclusivo de la alergia a la proteína de leche de vaca. También lo vemos con el maní, como lo publicó este famoso artículo [el estudio LEAP]¹ hace un tiempo en el que el grupo demostró que la introducción temprana, en lugar de retrasada (como solíamos hacer), favorece la tolerancia.

✦ **¿Recomienda los probióticos mencionados para los bebés prematuros?**

Los bebés prematuros no tienen la oportunidad de alcanzar la maduración completa de muchas funciones, incluido el injerto del microbioma. Hay mucho debate sobre el uso de probióticos en bebés prematuros para prevenir una serie de posibles resultados clínicos negativos, como la evolución de la alergia. Hay dos líneas de pensamiento al respecto, lo que sucede cuando aún no hay evidencia contundente.

Los creyentes dicen que no hay absolutamente ningún motivo para cuestionar el uso de probióticos. En el peor de los casos, no hacen nada. En el mejor de los casos, pueden ser muy útiles para establecer un microbioma más equilibrado y positivo en el intestino y, por lo tanto, ayudar a prevenir resultados negativos, incluido el inicio de la evolución de la alergia.

La otra línea cuestiona: “¿Cómo saben eso?” En los bebés prematuros esto puede ser perjudicial. Estos probióticos en grandes cantidades (porque hay que dar grandes cantidades) pueden volverse generalizados y causar grandes problemas, porque podrían llegar al torrente sanguíneo de los niños.

No tengo una respuesta intelectual, pero debo decir que, como no hay estudios controlados que puedan probar o refutar estas teorías, en este momento la aceptación general es que, incluso para bebés con muy bajo peso al nacer, los probióticos se han utilizado en entornos experimentales, por lo que no es un estándar de atención para prevenir, por ejemplo, la enterocolitis necrosante, que es una afección mucho más complicada y preocupante que pueden enfrentar los niños con bajo peso al nacer.

✦ **¿Cuál es su consejo para las madres, con respecto a la suplementación continua con fórmula, si su bebé recibió fórmula de leche de vaca en las primeras 72 horas de vida en el hospital, pero ellas desean continuar con la lactancia materna solamente? Si todavía se recomienda, ¿con qué frecuencia se hace y en qué medida?**

Si estos niños están en riesgo de sufrir alergia a la proteína de la leche de vaca, entonces la exposición a la proteína de la leche de vaca en las primeras 72 horas, la interrupción y la reintroducción son la tormenta perfecta para iniciar la evolución de la alergia. Les mostré datos sobre cómo la exposición intermitente a la proteína de la leche de vaca es el elemento de mayor riesgo para el desarrollo de la alergia a la proteína de la leche de vaca. Sé que esto todavía se debate, pero, en ensayos controlados, la exposición continua a la fórmula con proteína de leche de vaca durante la lactancia probablemente sea la mejor manera de hacerlo. Mi recomendación sería la siguiente: “Alimentar al bebé con su leche materna y, al final, ofrecerle un poco de fórmula”. No es necesario introducir una gran cantidad de fórmula, pero debe hacerse todos los días. Esa sería la mejor manera de minimizar el riesgo de que estos niños desarrollen alergia a la proteína de la leche de vaca si ya se les presentó en las primeras 72 horas. Si no hay antecedentes familiares de alergias a la proteína de la leche de vaca, ni hay alergias de ningún tipo, el riesgo es relativamente bajo y se puede evitar hacerlo.

✦ **En lugar de utilizar fórmula y leche materna para prevenir la alergia a la leche de vaca, ¿por qué no se**

¹Du Toit G et al. *N Engl J Med.* 2015;372(9):803-813.

Cómo enfrentar la evolución de la alergia

recomienda que la madre consuma leche de vaca y exponga al bebé a la proteína de esa manera?

Porque, como mencioné, el paso de la proteína de la leche de vaca a través de la leche materna es inconsistente y relativamente raro. Es posible, pero muy poco frecuente. Si tuviéramos certeza de que el 100% de las madres que consumen proteínas de leche de vaca pasarán las proteínas a la leche materna, diría que ese sería el camino lógico a seguir. Pero no es el caso.

✦ En un niño con sospecha de alergia a la leche de vaca no mediada por IgE que desarrolla tolerancia a la fórmula de leche de vaca, ¿es necesaria la ingesta continua de proteína de leche de vaca para mantener esa tolerancia?

No. Es decir, una vez que se ha desarrollado la tolerancia, hay un cambio en el estado inmunológico, por lo que no es necesario consumir leche de vaca todos los días para mantener la tolerancia. Esto significa que, independientemente de los productos lácteos de leche de vaca que se introduzcan, estos serán tolerados.

✦ Mencionó que las pautas recomiendan la reintroducción de la leche horneada después de 6 a 12 meses de evitarla, pero ¿en algún caso se reintroduce la fórmula de leche de vaca antes? Si es así, ¿en qué bebés?

Las pautas ahora dicen que si se dan productos horneados y el bebé reacciona, se deben esperar, al menos, otros 6 meses antes de hacer un segundo intento. Esa es la conclusión. Si se hace antes, la posibilidad de que reaccionen de nuevo es alta, y ese es el motivo por el que las recomendaciones se han enmarcado de esa manera. Por supuesto, hay excepciones a la regla y comprendo el hecho de que hay muchos aspectos a considerar cuando los productos de leche de vaca deben reintroducirse: económicos, sociales, nutricionales, etc. Pero, ante todo, debemos asegurarnos de que los niños estén seguros y, por lo tanto, es posible que esperar otros 6 meses sea, diría yo, un enfoque muy conservador. No recomendaría hacerlo antes.

✦ ¿Quiere compartir algunas ideas finales, Dr. Fasano?

Mis ideas finales son las siguientes. En comparación con hace 20 años, el campo de las alergias alimentarias y la evolución alérgica ha cambiado drásticamente. Ahora tenemos una comprensión mucho más amplia que antes. Cuando comencé a ser pediatra, la recomendación era exponer lo más tarde posible al instigador, y se creía que eso protegería a los niños. Ahora sabemos que es todo lo contrario. Se debe exponer lo antes posible si desea prevenir la alergia alimentaria. Si la tolerancia ya se dañó, ahora tenemos mejores herramientas o regulaciones a seguir para restablecerla, y creo que tenemos evidencia en aumento de que se pueden usar probióticos (para reequilibrar un microbioma disbiótico, que parece ser fundamental para dañar la tolerancia) para recuperar la tolerancia más rápido porque, desde el punto de vista epigenético, se puede ralentizar o detener la evolución. Creo que tenemos una evolución que no teníamos antes y, de nuevo, esto es algo que cambió por completo cómo manejamos estas afecciones.

📍 Para completar este curso y reclamar su crédito, haga clic [aquí](#), o vaya a:

<https://pnce.org/courses/landingPage.php?courseID=6013XL>

GI	Gastrointestinal
IgE	Inmunoglobulina E
Th	Linfocitos T colaboradores
TGF- β	Factor de crecimiento transformante- β
LGG	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG

Esta actividad está respaldada por una subvención educativa de **Reckitt | Mead Johnson Nutrition**.



**ANNENBERG CENTER
FOR HEALTH SCIENCES
AT EISENHOWER**

Imparting knowledge. Improving patient care.