

---

# Alergia alimentaria en población pediátrica

---

*Trabajo Final de Máster Nutrición y Salud*

---

Autor / a: Guacimara Lucía Hernández Santana Director / a: Roser Martí Cid

---

Marzo-Julio 2018



Esta obra está bajo una licencia de Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/es/deed.ca>)

**©**opyright Reservados todos los derechos. Está prohibido la reproducción total o parcial de esta obra por cualquier medio o procedimiento, comprendidos la impresión, la reprografía, el microfilm, el tratamiento informático o cualquier otro sistema, así como la distribución de ejemplares mediante alquiler y préstamo, sin la autorización escrita del autor o de los límites que autorice la Ley de Propiedad Intelectual.

# Índice

<b>1. Introducción.....</b>	<b>6</b>
<b>2. Objetivos.....</b>	<b>10</b>
<b>3. Metodología.....</b>	<b>11</b>
<b>4. Resultados.....</b>	<b>12</b>
4.1 Epidemiología.....	12
4.2 Patogenia.....	13
4.3 Diagnóstico.....	15
4.4 Prevención.....	16
4.5 Evolución.....	18
4.6 Opciones terapéuticas.....	18
4.7 Calidad de vida y entorno.....	21
<b>5. Discusión.....</b>	<b>23</b>
<b>6. Aplicabilidad y nuevas líneas de investigación.....</b>	<b>25</b>
<b>7. Conclusiones.....</b>	<b>28</b>
<b>8. Bibliografía.....</b>	<b>29</b>

## Resumen

La experiencia clínica refleja un aumento en la frecuencia de consultas por reacciones adversas a alimentos; se ha realizado una revisión bibliográfica que confirma estos datos. Asimismo, en este trabajo se han considerado otros conceptos relacionados con la alergia alimentaria: diagnóstico, prevención, evolución, tratamiento...

Según numerosos estudios de prevalencia de alergia a alimentos ha experimentado un aumento importante en las últimas décadas afectando alrededor de un 10% de la población; aunque continúa siendo más frecuente en la edad infantil, también se ha incrementado en otras franjas de edad.

Se ha convertido en un problema de salud pública debido a las limitaciones en la dieta que sufren los pacientes, así como por el riesgo de reacciones accidentales que pueden ser potencialmente mortales. Esta situación genera un estado de ansiedad para el afectado y su entorno más directo.

Se precisan más estudios científicos de calidad dirigidos a optimizar métodos de diagnóstico, prevención y tratamiento. Debido a que, en la actualidad, no existe ninguna medida preventiva; el entorno del paciente debe ser seguro y proporcionarle una calidad de vida adecuada.

Ya que las alergias alimentarias predominan en el paciente pediátrico, se propone un plan de intervención que agrupa una serie de medidas de actuación destinadas al ámbito escolar donde el niño pasa gran parte del día y realiza algunas comidas principales.

## Abstract

Clinical experience and research has demonstrated an increase in the frequency of medical visits due to adverse reactions to food; a literature review has been carried out to confirm these data. Additionally, other concepts related to food allergy diagnosis, prevention and treatment have been taken into account.

Much prevalence research has shown that food allergy affects nearly 10% of population; although it continues to be more frequent in children, it has also increased in other age groups.

It has become a public health problem due to the limitations in the diet suffered by patients, as well as the risk of accidental reactions that can be life threatening. This situation generates a state of anxiety for the affected person and their immediate environment.

More good quality scientific studies are needed in order to optimize methods of diagnosis, prevention and treatment. As there is a lack of preventive measure at present, we should ensure the patient's environment is safe and provide an adequate quality of life.

Due to the fact that allergies predominate in the pediatric population, an intervention plan is proposed to include a series of actions aimed to the school where children spend a large part of their day and perform some of the main meals.

## Palabras clave

### **Food allergy**

Food allergy **prevalence**

Food allergy **diagnosis**

Food allergy **treatment**

Food allergy **prevention**

Food allergy **and school**

## 1. Introducción

El concepto de alergia alimentaria implica la reacción adversa producida por una respuesta inmunológica específica, que se reproduce tras la exposición a un alimento en cualquier cantidad y/o presentación (1). Aunque los datos de prevalencia en alergia alimentaria varían según factores como la población a estudio, la edad, la metodología o las exposiciones dietéticas, entre otros (2); los resultados de estudios recientes establecen que la alergia alimentaria está en aumento documentándose tasas de hasta un 10% de la población. Los factores de riesgo genéticos, epigenéticos y ambientales se están elucidando cada vez más, creando potencial para mejores estrategias de prevención y tratamiento dirigidas a aquellos en riesgo. Asimismo, los estudios de fisiopatología establecen una interacción compleja de la barrera epitelial, la respuesta inmune tanto a nivel sistémico como de mucosas, la vía de exposición y el microbioma; participando en el desarrollo de “alergia y/o tolerancia” (3).

Los pilares del diagnóstico de la alergia alimentaria son: una historia clínica detallada, pruebas cutáneas de sensibilización (prick test, prick-prick, rubbing test...) y el “*gold estándar*” el test de provocación oral controlada. Actualmente se están desarrollando nuevas técnicas como pruebas de activación de basófilos, la determinación de la unión de epítomos, metilación del ADN...etc; que contribuirán en la mejora de la precisión diagnóstica (3).

Como se ha comentado, el aumento de la prevalencia de la alergia alimentaria puede estar convirtiéndose en un problema de salud pública. El estándar actual de tratamiento es la evitación estricta del alimento implicado, así como de alimentos que pudiesen contenerlo, en cualquier cantidad y/o presentación. Actualmente no existe otro tratamiento aprobado y regulado para la alergia alimentaria; si bien los tratamientos con inmunoterapia oral representan la gran promesa. Existen otros tipos de inmunoterapia en estudio (subcutánea, epicutánea...etc); así como otras técnicas como por ejemplo la adición de coadyuvantes, anti-IgE...etc. Lo que se persigue es la inducción a la tolerancia oral del alimento o desensibilización (4) (5).

El concepto de “alergia alimentaria” se refiere a la alergia mediada por IgE, que se caracteriza por estar producida por un mecanismo inmunológico específico dando lugar

a síntomas inmediatos y reproducibles tras la ingesta. La reacción puede englobar diversos órganos al mismo tiempo y su gravedad oscila de manera muy amplia desde cuadros leves a muy graves y potencialmente letales (anafilaxia). Debemos distinguirla claramente de otros conceptos:

- Alergia no mediada por IgE: existen otros mecanismos inmunológicos subyacentes implicados. Suelen producir síntomas gastrointestinales, clínica más larvada y menor gravedad (enterocolitis) (6).
- Intolerancia (p.ej. intolerancia a la lactosa): conlleva sintomatología, fundamentalmente digestiva (dolor abdominal, flatulencia, heces acuosas...). Por ejemplo en el caso de “intolerancia a la lactosa”, los síntomas aparecen como consecuencia del déficit de la enzima lactasa (7).

Debido al aumento en la prevalencia de la alergia alimentaria en las últimas décadas, han tratado de desarrollarse múltiples **estrategias de prevención** de esta patología.

Paul J. Turner y sus colaboradores revisan algunos de los aspectos estudiados como armas potenciales en la prevención (8):

- Prenatales: evitación materna de alérgenos potenciales, ingesta materna de probióticos, suplementación materna con aceite de pescado.
- Durante la lactancia materna: evitación materna de alérgenos potenciales, ingesta materna de probióticos, suplementación materna con aceite de pescado.
- Intervención en la alimentación infantil: fórmula hipoalergénica, uso de probióticos y prebióticos, modificación de la edad de introducción de alimentos potencialmente alergénicos.

Según estos autores ninguno de los estudios clínicos revisados (8) en relación con estos factores ha demostrado un alto nivel de evidencia científica, por lo que por el momento puede afirmarse que no existe ninguna intervención que conlleve un nivel de evidencia elevado como para convertirse en una recomendación. El grupo de trabajo GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) establece una calidad de evidencia moderada en la introducción temprana de ciertos alimentos alergénicos en la dieta infantil:

- La introducción del huevo entre los 4-6 meses, reduce el riesgo de alergia a huevo. RR 0.56 [95% CI 0.36-0.87].
- La introducción del cacahuete entre los 4-11 meses reduce el riesgo de alergia a cacahuete. RR 0.29 [95% CI 0.11-0.74].

La calidad de evidencia moderada se debe a diversos factores:

1. Limitaciones en el estudio: identificación e informe de reacciones alérgicas por parte de los padres, pérdidas de pacientes durante el seguimiento...
2. Resultados inconsistentes: diferentes estimaciones de la intervención según distintas poblaciones, heterogeneidad del efecto de la intervención en distintas poblaciones, heterogeneidad del efecto de la intervención para diferentes alérgenos...etc.
3. Imprecisión: estudios con pocos participantes o pocos “casos” (alérgicos), lo que se traduce en un amplio intervalo de confianza; por lo que muchos se realizan en poblaciones de riesgo (para aumentar la tasa de eventos).
4. Falta de publicación de estudios con resultados “negativos”.

Aunque exista evidencia en la disminución del riesgo de padecer una alergia con una determinada intervención; existe otro handicap añadido a la hora de generalizarla o de querer implantarla en otro grupo poblacional. Las pautas de introducción de los grupos de alimentos en los niños dependen de diversos factores: recomendaciones pediátricas, costumbres culinarias, hábitos dietéticos de la familia (8). Por ejemplo, en una sociedad donde se consuma cacahuete con más frecuencia (EEUU) será más fácil adelantar la introducción de este fruto seco que en poblaciones donde no exista un consumo tan habitual.

Debido a todos los factores comentados anteriormente, es de vital importancia una formación y educación a la hora de convivir con una alergia alimentaria. Debe promoverse el conocimiento y el manejo de dicha alergia, para facilitar la calidad de vida del paciente y minimizar el número y/o gravedad de posibles reacciones por ingestas accidentales. Hay que implementar políticas de este tipo en el entorno directo del paciente alérgico; para el paciente pediátrico es indispensable su “seguridad” en el entorno escolar (aulas, patio, comedor...) donde pasa una parte importante del día. Se necesitan intervenciones tanto a la hora de minimizar la exposición alérgica, como del reconocimiento y/o tratamiento precoz de reacciones alérgicas accidentales. Asimismo, hay que tener en cuenta las posibles barreras presentes que puedan impedir o dificultar estos objetivos, como puede ser la desinformación, ansiedad del personal...etc (9). Existen estudios publicados en diversos países donde se analizan diversos entornos (padres, profesores...etc) evidenciándose un nivel de información y formación insuficiente en el conocimiento y manejo de patologías como el asma o la alergia



alimentaria (10). Recientemente se están publicando bastantes artículos que abordan el tema, debido al aumento de reacciones y anafilaxias y a la inexistencia de un tratamiento definitivo y/o curativo. Se requiere un esfuerzo colectivo para mantener la seguridad en la escuela de los niños con alergias alimentarias, tanto por parte de la familia como por parte del personal escolar y de los profesionales sanitarios (11).

## **2. Objetivos**

### **2.1. Objetivo(s) principal(es):**

- Realizar una revisión bibliográfica sobre la alergia alimentaria en población pediátrica.
- Contribuir con medidas de intervención para optimizar el estado de salud y mejorar la calidad de vida del niño alérgico.

### **2.2. Objetivos específicos:**

- Determinar datos epidemiológicos actualizados.
- Describir herramientas diagnósticas y curso natural de la enfermedad.
- Definir opciones de manejo y tratamiento, así como medidas de prevención, si existiesen.
- Establecer estrategias de intervención en el entorno del paciente pediátrico, con el fin de reducir las reacciones alérgicas accidentales y/u optimizar el manejo de las mismas en caso de que aparezcan.
- Trabajar en la integración completa del paciente pediátrico con alergia alimentaria en su entorno socio-cultural, con la consecuente mejora en su calidad de vida.

### 3. Metodología

En primer lugar, se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica extensa para desarrollar el estado actual del tema: epidemiología, diagnóstico, evolución, tratamiento, pronóstico, medidas de prevención...etc.

Para ello se revisó literatura científica considerando artículos a texto completo y revisiones en bases de datos electrónicas (Pubmed, Medline, Scielo, Elsevier...); se analizaron publicaciones en inglés y/o español, llevando a cabo una lectura crítica de las mismas de modo descriptivo y comparativo. Las palabras clave utilizadas fueron fundamentalmente “food allergy” y conceptos relacionados como: “prevention, diagnosis, treatment, epidemiology...”

Durante la revisión bibliográfica también se consideraron las publicaciones de las organizaciones científicas en el campo de la Alergología e inmunología clínica como son:

- Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica (SEAIC).
- Sociedad Española de Inmunología Clínica, Alergología y Asma Pediátrica (SEICAP).
- Asociación Española de Pediatría (AEPED).
- Asociación Española de Personas con Alergia a Alimentos y al Látex (AEPNAA).
- Academia Europea de Alergia e Inmunología Clínica (EAACI).
- “World Allergy Organization” (WAO).

Como parte del análisis realizado se incluyeron trabajos acerca de la situación de los niños alérgicos en la escuela: formación del personal y/o planes de actuación / intervención en el entorno del paciente pediátrico.

Tras concluir el estudio bibliográfico, se plantean estrategias y material propio para actuación en nuestro entorno:

- Charlas teóricas informativas y formativas acerca de la alergia alimentaria.
- Propuesta de material identificativo del alumno alérgico en el ámbito escolar
- Presentación y manejo de medicación.
- Casos clínicos: discusión en grupos.
- Recetas de cocina para fiestas comunes y evitación de alérgenos principales.

## 4. Resultados

### 4.1. Epidemiología

Como comentamos en la introducción, los datos de prevalencia en alergia alimentaria varían según diversos factores (2); los resultados de estudios recientes establecen que la alergia alimentaria está en aumento documentándose tasas de hasta un 10% de la población (3).

A pesar de lo complicado que resulta ofrecer datos actualizados y generales acerca de la epidemiología de esta patología, se observó que la alergia alimentaria es más frecuente en grupos de edades más jóvenes (infancia y adolescencia), disminuyendo con la edad. Según revisiones, la alergia a frutos secos y huevos resultó más prevalente en EEUU, Europa, Canadá y Australia; siendo el pescado y el marisco más frecuentes en Asia (12). Asimismo, a la hora de interpretar los datos epidemiológicos se tuvo en cuenta que las alergias transitorias no son siempre reconocidas y/o diagnosticadas, lo que supondría un sesgo en muchos de estos valores (12).

Nwaru BI et al, realizaron una revisión sistemática (13) que incluye diversos estudios que tratan la prevalencia de estos trastornos en Europa; sus objetivos principales eran proporcionar datos recientes y actualizados sobre la incidencia, la prevalencia, las tendencias de tiempo y los factores de riesgo y pronóstico de la alergia alimentaria. Se observó una tendencia al auge de la prevalencia de alergia alimentaria; si bien no existen factores pronósticos en la evolución sí que observaron que algunos datos pueden estar relacionados con su aparición y/o desarrollo (sexo, edad, localización geográfica, historia de atopia familiar y/o personal y otros factores ambientales). La alergia alimentaria representa un importante problema de salud en Europa; a pesar de la estratificación por edad, este metaanálisis señaló una heterogeneidad importante en los estudios. Se obtuvieron datos de una prevalencia auto-reportada en torno a un 17.3% mientras que los valores de pruebas diagnósticas como prick test positivos, IgE específica positiva y/o prueba de provocación positiva fueron mucho menores (2.7%, 10.1 % y 0.9% respectivamente). Esto se traduce en una prevalencia alta con falta de datos demostrados de sensibilización y/o reactividad. Se observó de modo global una mayor prevalencia en población infantil, y más alta en el noroeste de Europa que en otras regiones. Mientras que la incidencia permanecía estable, la prevalencia de la alergia alimentaria pareció ir

en aumento lo cual puede ser reflejo de la perfección de métodos diagnósticos y/o una mayor duración de la enfermedad hasta su resolución (13). Una de las limitaciones de este estudio es la gran cantidad de literatura encontrada a pesar de restringir la búsqueda a trabajos publicados entre los años 2000-2012 y; como se comentó, existía una gran heterogeneidad de resultados lo que puede extrapolarse a una gran diversidad de protocolos de estudio, criterios diagnósticos...

Algunas causas de este aumento en la prevalencia son el incremento de la alergia infantil no superada de modo espontáneo (persistente) y, en ocasiones, alergias de nuevo diagnóstico en la edad adulta (14) (15) (16).

#### 4.2. Patogenia

Para que se produzca una reacción alérgica ha de existir una sensibilización previa a dicho alimento; el mecanismo básico de sensibilización implica la entrada al organismo de pequeñas proteínas o péptidos (de origen alimentario en este caso) estimulando la formación de clonas de linfocitos (LT4), que pueden ser: **Th1** y **Th2**. La atopía se debería a una desproporcionada función de los linfocitos Th2, con actividad de IL4, que dirige la desviación (switch) de los linfocitos B hacia formación de anticuerpos de clase IgE específicos para el alérgeno anclándose estos en la membrana del mastocito y otras células efectoras. En posteriores contactos antígeno-anticuerpo, el alérgeno se une a la IgE de la membrana del mastocito (y de otras células) con liberación de mediadores y desencadenamiento de síntomas típicos de hipersensibilidad inmediata (alergia mediada por IgE).

Se ha hablado de factores que favorecen la formación de IgE y de este tipo de respuesta: predisposición genética, edad, naturaleza del antígeno, dosis, frecuencia, infecciones concomitantes, lactancia materna...etc. Se observó una compleja interacción entre factores ambientales y genéticos que subyace a la inmunopatogenia de la alergia alimentaria y/o a las manifestaciones de diversos trastornos alérgicos inducidos por los alimentos. Elucidar las interacciones genético-ambientales es crucial para comprender la patogenia (17). Asimismo, se ha estudiado el papel de múltiples elementos: células presentadoras de antígenos, células T, respuestas inmunes humorales, vías de señalización, factores dietéticos, estados inflamatorios subyacentes, microbiota, función de las células efectoras y otros aspectos de la respuesta inmune (18-23). Y, actualmente,

se observa una tendencia al estudio de factores como el papel del microbioma como importante “exposición ambiental interna”, así como la relevancia de suplementar con prebióticos y/o probióticos (24).

En relación con los mecanismos patogénicos también se resaltó la importancia de considerar la ruta de sensibilización en la alergia alimentaria, como puede ser a través de rutas no orales (25). Durante mucho tiempo se ha apreciado que la sensibilización respiratoria puede provocar alergia a los alimentos, como lo demuestran las alergias relacionadas con el polen, así como algunos ejemplos más esotéricos, incluida la alergia relacionada con el cerdo (alergia a la carne de cerdo atribuida a la sensibilización ambiental inicial a la albúmina sérica del gato) (26). Del mismo modo, la piel podría ser una ruta de sensibilización sobretodo si existe una disfunción de la barrera epitelial, como puede ocurrir en la dermatitis (27).

Se ha estudiado que la forma de preparación y procesamiento de los alimentos, así como los componentes no proteicos, también juegan un papel importante en la patogénesis de la enfermedad; el calentamiento puede destruir alérgenos importantes (huevo) o al contrario, construir alérgenos más potentes (reacción entre azúcares reductores y proteínas en el cacahuete tostado) (28). Se observó como otras características de los alimentos promueven o no las respuestas alérgicas (como por ejemplo, la suplementación de la dieta en ratones con isoflavonas de soja reduce la sensibilización a cacahuete) (29) (30) y supondrían también, un punto de partida para desarrollar estrategias inmunológicas ante la enfermedad alérgica.

Por último, cabe destacar que la identificación de los diferentes fenotipos de la alergia alimentaria mediada por IgE permitirá un estudio más exhaustivo de los mecanismos patobiológicos subyacentes. Se han propuesto algunas clasificaciones de fenotipos y/o endotipos dependiendo de la sintomatología y hallazgos de laboratorio; se habla de los siguientes fenotipos: clásico, intermitente, reactividad cruzada, sensibilización alimentaria por vía aérea, síndrome de galactosa- $\alpha$ -1,3-galactosa (alfa-gal) o alergia a la carne de mamíferos y sensibilización asintomática a alimentos. Para establecer una clasificación firme se precisarían estudios científicos más amplios, con un diseño adecuado y un tamaño muestral amplio (31). Aunque el objetivo de la revisión fue la alergia mediada por IgE; existen otras condiciones clínicas relacionadas con la ingesta de

determinados alimentos no mediadas por IgE, que son dignas de estudio: dermatitis atópica, dermatitis de contacto, esofagitis y gastroenteritis eosinofílicas, proctocolitis alimentaria inducida por proteínas, alimentos síndrome de enterocolitis inducida por proteínas, enfermedad celíaca y síndrome de Heiner (31).

### 4.3. Diagnóstico

El enfoque global del diagnóstico en la alergia alimentaria requiere una historia clínica detallada que vincule la epidemiología, sintomatología, exploración física y causas inmunes subyacentes y que, además, se relacione con pruebas diagnósticas adecuadamente aplicadas e interpretadas (32). A continuación se describirán las más frecuentemente utilizadas:

- En los trastornos mediados por IgE el **prick test** es un método rápido de detección de sensibilización alérgica que consiste en realizar una punción a través de una gota de extracto alérgico colocada en la epidermis. Esto da lugar a que los componentes alérgicos se unan a moléculas de IgE específicas fijadas a la superficie mastocitaria, induciendo la activación de estas células. A los 10-15 minutos se procede a la interpretación de la prueba consistente en observar si aparece una pápula acompañada o no de eritema y la medida de la misma. Tiene un valor predictivo negativo muy elevado; esto indica que su negatividad es indicativa de ausencia de sensibilización. Debido a la labilidad de algunos alérgenos incluidos en extractos comerciales, se puede utilizar el alimento en fresco para dicha prueba. Además, hay estudios que han demostrado que un mayor tamaño de la prueba se correlaciona con una mayor probabilidad de alergia (33). El tamaño de la roncha no se ha correlacionado con la gravedad (32).
- Los inmunoensayos séricos para determinar **anticuerpos IgE específicos** de alimentos proporcionan otra herramienta para evaluar la alergia a los alimentos mediada por IgE. Cuanto más altas son las concentraciones de anticuerpos mayor probabilidad de reacción clínica, aunque no se relacionan con la severidad de la misma (34).

El hecho de demostrar la presencia de anticuerpos de tipo IgE tanto por medio del prick test, determinación serológica de los mismos o ambas; indica que existe una

**sensibilización** al alérgeno alimentario en cuestión. Para que se considere **alergia**, esta presencia de anticuerpos debe acompañarse de **sintomatología clínica**, en otro caso sería un estado de **sensibilización asintomática** o ausencia de reactividad clínica.

- Existen otras pruebas que se han utilizado principalmente, para trastornos relacionados con la ingesta de alimentos con sintomatología tardía tras la ingesta (dermatitis, enterocolitis...) como por ejemplo las pruebas de **parches** para las que actualmente no hay reactivos estandarizados, métodos de aplicación ni interpretaciones con validez científica (35). Otros métodos diagnósticos futuros podrían incluir: test de activación de basófilos (36), endoscopia/biopsia, test hidrógeno exhalado (37) ... Existen, por el contrario, otras pruebas que han sido reprobadas por su ausencia de validez: determinación de IgE, kinesiología, estudios citotóxicos...etc (38).
- El “*gold standard*” del diagnóstico de alergia a alimentos es la **prueba de provocación oral doble ciego controlada con placebo**; esta consiste en la administración de dosis crecientes del alimento a estudio (dónde ni el paciente ni el médico conocen que está tolerando el paciente) siempre bajo supervisión de especialista responsable y en un medio equipado para el tratamiento de las posibles reacciones alérgicas, en el caso de que se presentaran. En caso de reacción, se procederá a detener el estudio y administrar tratamiento que precise el paciente, dando la prueba por positiva (39). Si la provocación a doble ciego es negativa (se tolera el alimento sin incidencia) debe ser comprobada mediante una exposición oral en abierto; el paciente ingiere el alimento en fresco sin enmascarar.

#### 4.4. Prevención

Como se señaló en la introducción, han tratado de desarrollarse múltiples **estrategias de prevención** de esta patología debido al aumento en la prevalencia de la alergia alimentaria en las últimas décadas. Se analizó un artículo en el que el grupo de trabajo GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) evalúa y sintetiza la evidencia de algunas intervenciones dirigidas a la prevención de la alergia alimentaria (8):



### Intervenciones prenatales:

- No existe evidencia acerca de que la evitación materna de alérgenos disminuya la sensibilización y/o alergia alimentaria (40) (41) (42).
- La suplementación materna con aceite de pescado, disminuye la sensibilización a huevo y cacahuete pero, no existe evidencia de su impacto en el desarrollo de la alergia alimentaria a estos u otros alimentos (40) (41) (43).
- No existe evidencia de que la suplementación materna con probióticos disminuya la sensibilización y/o alergia alimentaria (40) (41).

### Intervenciones durante la lactancia:

- No existe evidencia acerca de que la evitación materna de alérgenos, suplementación con aceite de pescado y/o suplementación con probióticos tengan ningún impacto en la reducción de la alergia alimentaria y/o sensibilización (40) (41) (42).

### Intervenciones en la alimentación infantil:

- No existe evidencia acerca de que el uso de una fórmula artificial parcial o extensamente hidrolizada reduzca el riesgo de sensibilización y/o alergia alimentaria (44).
- No hay evidencia de que la suplementación con prebióticos reduzcan el riesgo de enfermedad atópica y/o alergia alimentaria (40) (41) (45).
- Existe una evidencia baja acerca de que la suplementación con probióticos reduce la sensibilización a proteínas de leche de vaca. Este argumento está basado en estudios que combinan la suplementación materna e infantil, se desconoce el impacto de la intervención por separado (40) (41).
- Existe una evidencia moderada en la introducción temprana de ciertos alimentos alergénicos en la dieta infantil (46):
  - La introducción del huevo entre los 4-6 meses, reduce el riesgo de alergia a huevo. RR 0.56 [95% CI 0.36-0.87].
  - La introducción del cacahuete entre los 4-11 meses reduce el riesgo de alergia a cacahuete. RR 0.29 [95% CI 0.11-0.74].

### Intervenciones en el cuidado de la piel:

- No existe evidencia acerca de que medidas en el cuidado de la piel reduzcan la sensibilización y/o alergia alimentaria (47) (48).

Según la reciente revisión realizada por Paul J. Turner et al (8), **no existe ninguna intervención** que conlleve un nivel de evidencia elevado como para convertirse en una recomendación para la **prevención de la sensibilización y/o alergia alimentaria**.

### 4.5. Evolución

La alergia alimentaria mediada por IgE, fundamentalmente la que aparece en la edad infantil, supone una condición transitoria para un grupo de los pacientes afectados. Sin embargo, existe otro grupo en los que no evolucionará a su resolución espontánea suponiendo una alergia persistente. No existe ningún factor que prediga taxativamente en qué paciente y/o cuándo se resolverá su alergia a alimentos.

Existen indicios acerca de que elevados valores de IgE específicas o mayores tamaños de la pápula obtenida en el prick test apoyan una alergia persistente, y valores decrecientes o negativos en ambas pruebas se asocian a una alergia superada. A pesar de esto, la única prueba que realmente identifica una alergia superada es el test de provocación oral (49). Otros factores que se han relacionado con el pronóstico y resolución de la alergia alimentaria es la gravedad de los síntomas, edad del paciente al diagnóstico y otras comorbilidades (asma, dermatitis atópica...) aunque tampoco existen recomendaciones que eviten la provocación oral (50) (51).

### 4.6. Opciones terapéuticas

El estándar de tratamiento hasta el momento actual es la **evitación estricta** del alérgeno(s) responsable(s) de la alergia, así como alimentos que pudieran contenerlo(s), en cualquier cantidad y/o presentación (52). El tratamiento de reacciones alérgicas por ingestas inadvertidas y/o accidentales, mediante medicación como la adrenalina autoinyectable genera ansiedad tanto en el paciente como en su entorno, por lo cual su calidad de vida muchas veces se encuentra mermada (53).

No existen tratamientos regulados para el manejo de la alergia alimentaria pero, actualmente se continúan realizando estudios basados en diversas formas de inmunoterapia (oral, sublingual, subcutánea...). Aunque la inmunoterapia oral ha demostrado ser la más eficaz en términos de la cantidad de proteína que puede ingerirse, también ha demostrado una menor tolerabilidad y un perfil de seguridad menos favorable en comparación con la inmunoterapia sublingual y la inmunoterapia epicutánea; que ofrecen una menor protección pero tienen mejor perfil de seguridad y tolerabilidad. Se han realizado estudios con la adición de adyuvantes y anti-IgE para mejorar la eficacia o la seguridad de la inmunoterapia con alimentos (54).

Para comprender y poder evaluar los diferentes tipos de terapia en estudio para la alergia alimentaria, deben tenerse claros algunos conceptos que se exponen a continuación (55):

- La **desensibilización**, puede definirse como un aumento de la dosis umbral capaz de desencadenar una reacción; puede ir aumentando a lo largo del tratamiento y sólo existe durante la terapia activa.

- La **falta de respuesta sostenida**, supone la ausencia de reactividad clínica al alérgeno durante un período de tiempo variable una vez finalizado el tratamiento. Actualmente se piensa que esta falta de respuesta requiere algún nivel de exposición continua al alérgeno evitando así la reacción.

- El estado de **remisión** supone un estado temporal de falta de reactividad hacia el alérgeno una vez finalizado el tratamiento o inmunoterapia, suponiendo una mejor respuesta que en el apartado anterior. Esta condición también se observa en otros tipos de inmunoterapia como pueden ser aquellas dirigidas a alérgenos ambientales, veneno de insectos...etc.

- La **tolerancia oral** implica una ausencia de reactividad total a un alérgeno alimentario ingerido, este estado de tolerancia clínica no implica una exposición continua al alérgeno.

El desarrollo de la verdadera tolerancia inmunológica y clínica después de una inmunoterapia activa para la alergia alimentaria no ha sido definida en los ensayos clínicos publicados hasta la fecha. Tener claro este punto es esencial para comprender los

resultados clínicos y posibles implicaciones futuras de las diversas formas de inmunoterapia existentes hasta el momento.

La **inmunoterapia oral** (OIT) ha sido muy estudiada, sobretodo en las últimas décadas, como opción terapéutica a la alergia alimentaria. Se ha utilizado gran variedad de alérgenos pero la mayoría de estudios controlados y aleatorios se han centrado en cacahuete, leche y huevo. Este tipo de inmunoterapia implica la ingestión mantenida y en dosis crecientes del alimento que provoca la alergia, con el objeto de inducir lentamente una desensibilización o remisión clínica. El mecanismo implicado en este tipo de terapia es la modulación de la respuesta inmune incluida la transición de IgE específica a IgG4 con disminución de la activación de los basófilos y un aumento en el número de células T reguladoras.

Este tipo de inmunoterapia se ha asociado a los cambios clínicos e inmunológicos más significativos, alcanzando la desensibilización y remisión clínica (56-59). Se han llevado a cabo diversos estudios en los que se asocia un adyuvante a la OIT, como puede ser la administración concomitante de anti-IgE (omalizumab). Hay publicado un estudio piloto sin brazo placebo, donde se realiza un protocolo rápido de OIT junto a omalizumab resultando exitoso en 12 de los 13 pacientes sometidos (60). También se ha reportado experiencia de algún protocolo de OIT y omalizumab con leche de vaca (61).

La OIT da lugar a mayor número de reacciones adversas que otros tipos de inmunoterapia y, en muchas ocasiones, se requiere un ajuste de la dosis del alérgeno ante determinadas situaciones (enfermedad, ejercicio físico, menstruación...etc) (62) (63) (64) (65). El riesgo/beneficio de este tipo de terapia deberá ser conocido por el paciente y su familia, antes de tomar una decisión.

La **inmunoterapia sublingual** (SLIT) requiere la aplicación de un extracto alimentario en el espacio sublingual donde se mantiene normalmente entre 2 y 3 minutos para posteriormente ser ingerido. Ha sido estudiada para diversos alimentos y se ha asociado a desensibilización clínica y cambios inmunológicos moderados. Normalmente se trata de un tratamiento bien tolerado, limitándose los efectos fundamentalmente a picor orofaríngeo (54).

En el caso de la **inmunoterapia epicutánea** (SCIT) se aplica un parche que contiene el alérgeno en la espalda o parte superior del brazo, que se renovará cada 24 horas durante

el tiempo que dure la terapia. Se ha conseguido la desensibilización clínica, inferior a la tasa alcanzada con los tratamientos anteriores; con cambios inmunológicos modestos y escasas reacciones (limitadas básicamente a una ligera irritación cutánea en la zona del parche) (54).

Existen otro tipo de terapias, que hasta el momento actual disponen de datos limitados obtenidos en ensayos clínicos. Estas incluyen una vacuna recombinante con proteínas de cacahuete encapsuladas en *Escherichia coli* (66); una formulación herbal china, Food Allergy Herbal Fórmula (67), péptidos de cacahuete (68). Estos enfoques se encuentran en diversas etapas de desarrollo, pero ninguno ha progresado aún a la etapa de ensayo clínico a gran escala. El efecto del microbioma en respuesta a estas y otras terapias es desconocido, pero será fascinante aprender más sobre esto en los próximos años. Hay un estudio en el que se observa que niños con alergia a proteínas de leche de vaca alimentados con fórmula hidrolizada enriquecida con *Lactobacillus rhamnosus* (LGG), obtuvieron mayores tasas de superación de su alergia a los 12 meses que aquellos alimentados con fórmulas no enriquecidas. Se observó que en los lactantes alimentados con fórmulas ricas en LGG, se expandieron las cepas productoras de butirato en su tubo digestivo (69). Esto sugiere que la actuación sobre la microbiota también podría ser una diana en la prevención y/o tratamiento de la alergia alimentaria.

#### 4.7. Calidad de vida y entorno

Para fomentar una calidad de vida aceptable en el entorno del paciente pediátrico afectado de una alergia alimentaria, son pilares necesarios la información y formación dirigidas al conocimiento y manejo de probables reacciones. El niño pasa muchas horas en el colegio donde realiza incluso algunas de las comidas principales del día, por lo cual el personal debería saber detectar precozmente y saber actuar ante posibles reacciones accidentales. Se realizó una búsqueda centrada en el entorno escolar de este tipo de pacientes.

Se analizó un estudio (9) que utilizó encuestas dirigidas a enfermeras escolares y otros miembros del staff de la escuelas, observándose que las políticas dirigidas a conservar la integridad y la seguridad del paciente alérgico en la escuela consideradas más necesarias eran: entrenamiento para detectar reacciones y uso de adrenalina, formación del personal

de comedor, estrategias para la limpieza y desinfección, adecuado etiquetado de los alimentos (conteniendo alérgenos), disponibilidad de adrenalina autoinyectable en el centro así como en actividades extraescolares y/o fuera del propio edificio (excursiones, viajes). También se observó el beneficio de tener una enfermera a tiempo completo en los centros. Existían barreras a la hora de la implementación de estas medidas como podía ser el tiempo limitado, falta de medicación de reserva, desinformación y falta de recursos; esto se tradujo en que a pesar del reconocimiento del uso este tipo de políticas, eran frecuente la aparición de reacciones alérgicas severas y anafilaxias en los centros estudiados. Esto indica que estos procedimientos continúan siendo insuficientes en cantidad y/o calidad (9).

La disponibilidad y uso de la adrenalina no siempre es posible ya que, aunque se recomienda, no es obligado en la mayoría de los países. Además, la amplia variabilidad de formación del personal escolar, presencia o no de enfermería, y disponibilidad de medicación hace que muchos colegios no estén adecuadamente preparados para convivir con niños que padecen una alergia alimentaria (10) (70). A pesar de la existencia de algunas medidas ya establecidas en algunos centros, en muchas ocasiones, la impresión de los padres es que deben mejorarse y reforzarse (71). Existe un trabajo publicado en nuestro país que refleja que el profesorado es clave para fomentar la promoción y la educación para la salud en la escuela, por supuesto en colaboración con el colectivo sociosanitario; aún así se desconocen sus intereses y opiniones. Debe promoverse el interés y la actitud del personal docente para programas propuestos por organismos externos, como puede ser el sistema de salud (72).

Se necesitan intervenciones tanto a la hora de minimizar la exposición alérgica, como para el reconocimiento y/o tratamiento precoz de reacciones alérgicas accidentales. Se requiere un esfuerzo colectivo para mantener la seguridad en la escuela de los niños con alergias alimentarias, tanto por parte de la familia como por parte del personal escolar y de los profesionales sanitarios (11) (73).

## 5. Discusión

En el campo de la epidemiología se ha observado que los datos obtenidos en distintos estudios distan de ser comparables debido a la gran variabilidad de conceptos, herramientas de diagnóstico...etc. Con el objetivo de establecer datos reales de frecuencia de enfermedad, es necesario establecer una definición estandarizada de esta patología que proporcionará un punto de partida para el empleo de elementos comunes de evaluación y diagnóstico.

Es necesaria una mejora en la evidencia científica de estudios futuros, deberían ser diseñados de manera rigurosa utilizando estándares de metodología diagnóstica como la exposición oral doble ciego controlado con placebo (DBPCFC) para limitar las potenciales fuentes de sesgo posibles en la estimación de prevalencia de la alergia a alimentos. Sería ideal poner en marcha estudios epidemiológicos longitudinales multinacionales a gran escala, que permitan afinar no solo en datos de frecuencia de enfermedad sino también los fenotipos, tendencias temporales, costo sanitario y otros parámetros relacionados con la enfermedad alérgica alimentaria. Implicaría el esfuerzo de muchos profesionales: alergólogos, epidemiólogos, genetistas, estadísticos, economistas en el campo de la salud, investigadores...; así como un despliegue de recursos, costos y/o mano de obra. Todo lo comentado anteriormente ayudaría a mejorar la estimación real de parámetros epidemiológicos, facilitando la comparación de los datos en diferentes zonas geográficas. Asimismo, tendría implicaciones en el abordaje y manejo de la patología así como una optimización de los métodos de tratamiento.

A la hora de estudiar los métodos diagnósticos se encuentran una serie de limitaciones y, asimismo, algunos aspectos que serán diana de estudio en el futuro próximo:

- Prick test: son necesarios más estudios que mejoren la precisión diagnóstica del tamaño de la prueba del para diferentes alimentos, edades, enfermedades y poblaciones.
- IgE específica: sería interesante realizar estudios metodológicamente correctos y adecuadamente diseñados que puedan relacionar o no, los niveles de IgE frente a un alimento y la positividad de la prueba definitiva que es el test de provocación oral.

El desarrollo de estudios científicos adecuadamente diseñados en los que se utilice la prueba de provocación oral como diagnóstico, independientemente de los valores del prick test y/o IgE específica, sería de utilidad para determinar la capacidad de estas pruebas para predecir el curso de la alergia alimentaria. Asimismo, existen otras pruebas más novedosas en desarrollo que podrían aportar información a la hora de un diagnóstico más específico identificando incluso las proteínas responsables.

En cuanto a la prevención de la alergia a alimentos no se han encontrado ninguna intervención de evidencia científica alta. En este caso también sería interesante disponer de más estudios de alta calidad científica (diseño óptimo, tamaño muestral adecuado, poblaciones heterogéneas...etc) que contribuyan a la aportación y generalización de intervenciones dirigidas a la prevención.

En el campo del tratamiento y manejo de la alergia alimentaria, existen muchas cuestiones aún por responder, entre las que se encuentran:

- Se desconoce la dosis, frecuencia y duración óptimas para un tratamiento de OIT.
- Aunque se sospecha, no existen resultados estadísticamente significativos que indiquen que se requiere una terapia de mantenimiento para permanecer en estado de remisión clínica. Si así fuera, ¿cuál sería la cantidad y frecuencia óptimas de la ingesta?
- ¿Qué tipo de terapia mejora de manera más significativa la calidad de vida del paciente?

En el caso del paciente pediátrico afecto de una alergia alimentaria es necesario implementar y mejorar una serie de políticas de intervención en el entorno escolar, que garanticen su seguridad y su calidad de vida. En nuestro entorno la gran mayoría de colegios carecen de servicio de enfermería, por lo que es indispensable la mejora en estos aspectos.



## 6. Aplicabilidad y nuevas líneas de investigación

### Diseño y tipo de estudio o intervención

El tipo de intervención se centra en planes de actuación / intervención en el entorno del paciente pediátrico con alergia(s) alimentaria(s). Consiste en una intervención sanitaria de tipo “educativo” para el reconocimiento y/o manejo de una reacción alérgica.

Se plantean estrategias y se propone material propio para la actuación en nuestro entorno:

- **Charlas teóricas** para formación de educadores, personal de comedor, personal de cocina y otros profesionales en contacto directo con los niños acerca de la **alergia alimentaria**, reconocimiento precoz de reacciones accidentales y manejo de las mismas. Se adaptará el lenguaje y conceptos “médicos” a los oyentes; procurando una información clara, concisa y directa. Cada sesión culminará con un turno de preguntas y aclaraciones (adjunto PDF de charla ejemplo).
- Propuesta de **material identificativo del alumno** alérgico en el ámbito escolar (fichas identificativas).
- **Protocolo de actuación en la escuela** para el paciente alérgico (SEICAP).
- **Presentación y manejo de medicación** que pueda ser necesaria: adrenalina autoinyectable (material con placebo), antihistamínicos, aerosoles y cámaras espaciadoras...etc.
- **Casos clínicos: discusión en grupos.** Tras la charla teórica y turno de preguntas, se procede al planteamiento y discusión de casos clínicos reales. Una vez se trabajen en grupo se discutirán de manera general con la dirección del profesional sanitario que realiza la formación. Se exponen 3 ejemplos:

Caso 1: Niño de 5 años de edad con antecedentes de asma bronquial y diagnosticado de alergia a frutos secos. Durante una fiesta en la que hay nueces, comienza con tos seca irritativa y estornudos, aunque niega haber probado el alimento. ¿es una reacción alérgica? ¿debe administrarse tratamiento? ¿cuál es la actitud a seguir?

Caso 2: Niña de 3 años de edad APLV (alergia a proteínas de leche de vaca); durante el desayuno una compañera le da una cucharada de su yogur (contiene PLV) e inmediatamente presenta edema labial y urticaria generalizada. ¿es una reacción alérgica? ¿debe administrarse tratamiento? ¿cuál es la actitud a seguir?

Caso 3: Niño de 10 años de edad con diagnóstico de alergia a huevo; durante el almuerzo en el comedor está comiendo pasta (libre de proteínas de huevo aunque

su plato está “contaminado” por una manipulación incorrecta); de manera inmediata comienza con picor en el interior de la boca y sensación de falta de aire. ¿es una reacción alérgica? ¿debe administrarse tratamiento? ¿cuál es la actitud a seguir?

- **Propuesta y elaboración de recetas** para fiestas comunes y evitación de alérgenos principales (adjunto recetas)

Bizcocho esponjoso (sin leche):

Ingredientes: 6 huevos, 12 cucharadas soperas de azúcar, 12 cucharadas soperas de harina, 1 cucharada postre de polvo de hornear, aceite oliva para engrasar el molde.

Galletas (sin huevo ni leche):

100 gr. de harina de repostería, 60 gr. de margarina vegetal, 60 gr. de azúcar integral de caña, 8 gr. de sal, 12 gr. de almidón de maíz o maicena, 30 ml. de leche de avena (leche vegetal), 1 gr. de extracto de vainilla, 3 gr. de levadura.

Crema de cacao (sin frutos secos):

100 g harina, 70 g chocolate a la taza\*, 50 g mantequilla, 40 g azúcar 1 cucharada cacao en polvo\*, 120 g leche. (\* Verificar que estén libres de trazas según etiquetado).

### Población diana

La intervención está dirigida a todas las personas que forman parte del entorno del paciente pediátrico, en especial a personal trabajador de los centros educativos donde el paciente pasa gran parte del día. Esto incluye a:

- Personal docente: profesores, alumnos en prácticas, psicólogos, monitores de otras actividades extraescolares desarrolladas en el centro...
- Personal de comedor: cocineros, auxiliares de cocina, monitores de comedor...
- Personal de limpieza
- Familiares interesados: se invitará a familiares directos del menor y/o cuidadores principales.

### Objetivos:

- Conocimiento teórico básico del concepto de “alergia alimentaria”.
- Reconocimiento precoz de la reacción alérgica y valoración relativa de la “gravedad” de la misma.
- Conocimiento de la medicación más comúnmente utilizada para el tratamiento (principios activos, algunos nombres comerciales, vías de administración...). Elección de la misma según tipo de reacción.

- Manejo y actitud en el colegio: llamar a ambulancia, avisar a padre/madre/tutor(a), lavar con agua zona expuesta al alérgeno, ofrecer compañía, confort y seguridad al niño hasta llegada de familiares y/o servicios sanitarios si fuese necesario.
- Facilitar la integración del niño con alergia alimentaria en el ámbito escolar, mejorando su calidad de vida.

## 7. Conclusiones

Según la literatura analizada, puede concluirse que la alergia alimentaria ha aumentado en prevalencia a lo largo de las últimas décadas, afectando a pacientes de todas las franjas de edad; también se observa un creciente porcentaje de alergias que se convierten en persistentes y no se superan de manera espontánea.

En general, los resultados de la investigación científica están limitados por la pequeña población de estudio de la mayoría de los estudios publicados hasta la fecha, la variabilidad de diseños de ensayos clínicos, la diversidad de resultados evaluados, escasez de biomarcadores inmunológicos disponibles que se correlacionen con resultados clínicos, la falta de datos de impacto económico y la relativa falta de diversidad en las poblaciones de estudio.

Esta situación se ha convertido en un problema de salud pública, ya que además de la condición fisiológica y riesgo de reacciones alérgicas accidentales; la calidad de vida del paciente y su entorno se ve afectada debido a las limitaciones en la alimentación y a la ansiedad que genera tal estado.

Ya que no existen recomendaciones ni intervenciones que, hasta el momento actual, prevengan esta patología; debe potenciarse su conocimiento para así evitar las reacciones alérgicas o bien, actuar de manera precoz y eficaz ante su aparición.

En el caso del paciente pediátrico pasa gran parte del día en el entorno escolar, por lo que debe potenciarse su “seguridad” en este entorno que engloba a diversos trabajadores (profesores, cuidadores, personal de comedor...etc). Según los estudios analizados, las políticas implementadas para tal fin, continúan siendo insuficientes y; según la perspectiva de pacientes y familiares existen muchos aspectos que pueden mejorarse.

Debe trabajarse en estos factores: formación del personal, manejo y disponibilidad de medicación, adecuado etiquetado de alimentos, alumnos correctamente identificados (alimento implicado, patología, medicación...etc). Debemos tener en cuenta que en nuestro entorno la mayoría de los colegios tanto de gestión pública como privada carecen de un servicio de enfermería a tiempo completo, por lo cual es aún más importante garantizar el bienestar del niño alérgico.

Pueden establecerse programas a través de organismos externos y/o en colaboración con el sistema de salud para regularizar y garantizar medidas de actuación en la escuela.

## 8. Bibliografia

1. Bernstein IL, Li JT, Bernstein, DI, Hamilton R, Specto SL, Tan R, et al.; American Academy of Allergy, Asthma and Immunology; American College of Allergy, Asthma and Immunology. Allergy diagnostic testing: an updated practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2008; 100 (3 suppl 3): S1-148.
2. Panesar SS, Javad S, de Silva D, Nwaru, BI, Hickstein L, Muraro A, et al. The epidemiology of anaphylaxis in Europe: a systematic review. *Allergy.* 2013; 68:1353-61.
3. Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy: A review and update on epidemiology, pathogenesis, diagnosis, prevention, and management. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;141(1):41-58.
4. Sampson HA. Food allergy: past, present and future. *Allergology International.* 2016; 65: 363-369.
5. Burks AW, Sampson HA, Plaut M, Lack G, Akdis CA. Treatment for food allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;141(1):1-9.
6. Leonard SA. Non-IgE-mediated Adverse Food Reactions. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2017;17(12):84.
7. Vandenas Y. Lactose intolerance. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2015; 24 (Suppl 1): S9-13.
8. Paul J. Turner, et al. Primary Prevention of Food Allergy: Translating Evidence from Clinical Trials to Population-Based Recommendations. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018; 6 (2): 367–375.
9. Kao LM et al. School nurse perspectives on school policies for food allergy and anaphylaxis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2018;120 (3):304-309.
10. Urrutia-Pereira M et al. Knowledge on asthma, food allergies, and anaphylaxis: Assessment of elementary school teachers, parents/caregivers of asthmatic children, and university students in Uruguiana, in the state of Rio Grande do Sul, Brazil. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2018; 12 S0301-0546(17)30178-7.
11. Oriel RC, Wang J. How to manage food allergy in nursery or school. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2018;18(3):258-264.

12. Dunlop JH et al. Epidemiology of Food Allergy. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2018; 38(1):13-25.
13. Nwaru BI et al. The epidemiology of food allergy in Europe: a systematic review and meta-analysis. *Allergy*. 2014;69(1):62-75.
14. Kagan RS. Food allergy: an overview. *Environ Health Perspect* 2003; 111:223–225.
15. Kivity S. Adult-onset food allergy. *Isr Med Assoc J* 2012; 14:70– 72.
16. Chaudhry RQ et al. Update on food allergy in adults. *Curr Allergy Asthma Rep* 2012; 12:311–320.
17. Sicherer SH and Sampson HA. Food allergy: Epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(2):291-307.
18. Kumar, S. et al. A molecular insight of CTLA-4 in food allergy. *Immunol Lett*. 2013; 149: 101–109.
19. Yu, L.C. et al. Enhanced transepithelial antigen transport in intestine of allergic mice is mediated by IgE/CD23 and regulated by interleukin-4. *Gastroenterology*. 2001; 121: 370–381.
20. Berin, M.C. and Mayer, L. Can we produce true tolerance in patients with food allergy?. *J Allergy Clin Immunol*. 2013; 131: 14–22.
21. Berin, M.C. and Sampson, H.A. Mucosal immunology of food allergy. *Curr Biol*. 2013; 23: R389–R400.
22. Berin, M.C. and Sampson, H.A. Food allergy: an enigmatic epidemic. *Trends Immunol*. 2013; 34: 390–397.
23. Rüter, B. and Shreffler, W.G. The role of dendritic cells in food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2012; 129: 921–928.
24. Hormansperger, G. et al. Gut matters: microbe-host interactions in allergic diseases. *J Allergy Clin Immunol*. 2012; 129: 1452–1459.
25. Brown, S.J. et al. Loss-of-function variants in the filaggrin gene are a significant risk factor for peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2011; 127: 661–667.
26. Posthumus, J. et al. Initial description of pork-cat syndrome in the United States. *J Allergy Clin Immunol*. 2013; 131: 923–925.
27. Asai, Y. et al. Filaggrin gene mutation associations with peanut allergy persist despite variations in peanut allergy diagnostic criteria or asthma status. *J Allergy Clin Immunol*. 2013; 132: 239–242.

28. Ilchmann, A. et al. Glycation of a food allergen by the Maillard reaction enhances its T-cell immunogenicity: role of macrophage scavenger receptor class A type I and II. *J Allergy Clin Immunol.* 2010; 125: 175–183.
29. Masilamani, M., Wei, J., Bhatt, S., Paul, M., Yakir, S., and Sampson, H.A. Soybean isoflavones regulate dendritic cell function and suppress allergic sensitization to peanut. *J Allergy Clin Immunol.* 2011; 128: 1242–1250.
30. Berin, M.C. and Shreffler, W.G. T(H)2 adjuvants: implications for food allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2008; 121: 1311–1320.
31. Baker MG. and Sampson HA. Phenotypes and endotypes of food allergy: A path to better understanding the pathogenesis and prognosis of food allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2018;120(3):245-253.
32. Sicherer, S.H. and Sampson, H.A. Food allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2010; 125: S116–S125.
33. Knight AK, et al. Skin prick test to egg white provides additional diagnostic utility to serum egg white-specific IgE antibody concentration in children. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117:842-7.
34. Hamilton RG, Franklin AN Jr. In vitro assays for the diagnosis of IgE-mediated disorders. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114:213-25.
35. Mehl A. et al. The atopy patch test in the diagnostic workup of suspected food-related symptoms in children. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118:923-9.
36. Wanich N. et al. Allergen-specific basophil suppression associated with clinical tolerance in patients with milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123:789-94.
37. Furuta GT. et al. Eosinophilic esophagitis in children and adults: a systematic review and consensus recommendations for diagnosis and treatment. *Gastroenterology* 2007;133: 1342-63.
38. Bernstein IL, Li JT, Bernstein DI, Hamilton R, Spector SL, Tan R, et al. Allergy diagnostic testing: an updated practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008;100(suppl 3): S1-148.
39. Bindslev-Jensen C. et al. Standardization of food challenges in patients with immediate reactions to foods: position paper from the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *Allergy* 2004;59: 690-7.
40. De Silva D, et al. On behalf of the EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. Primary prevention of food allergy in children and adults: systematic review. *Allergy* 2014; 69:581-9.

41. Garcia-Larsen V, et al. Diet during pregnancy and infancy and risk of allergic or autoimmune disease: A systematic review and meta-analysis. *PLoS Med.* 2018 Feb 28;15(2).
42. 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.
43. Best KP, et al. Omega-3 long-chain PUFA intake during pregnancy and allergic disease outcomes in the offspring: a systematic review and meta-analysis of observational studies and randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2016; 103:128-43.
44. Boyle RJ, et al. Hydrolysed formula and risk of allergic or autoimmune disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2016; 352: i974.
45. Cuello-Garcia CA, et al. World Allergy Organization-McMaster University Guidelines for Allergic Disease Prevention (GLAD-P): prebiotics. *World Allergy Organ J.* 2016; 9:10.
46. Ierodiakonou D, et al. Timing of allergenic food introduction to the infant diet and risk of allergic or autoimmune disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2016; 316:1181-92.
47. Horimukai K, et al. Application of moisturizer to neonates prevents development of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 134:824-830.
48. Lowe AJ, et al. A randomized trial of a barrier lipid replacement strategy for the prevention of atopic dermatitis and allergic sensitization: the PEBBLES pilot study. *Br J Dermatol* 2018; 178: e19-e21.
49. Rachel L. Peters. Et al. The Natural History of IgE-Mediated Food Allergy: Can Skin Prick Tests and Serum-Specific IgE Predict the Resolution of Food Allergy? *Int J Environ Res Public Health.* 2013; 10(10): 5039–506.
50. Jessica Savage. Et al. Food Allergy: Epidemiology and Natural History. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2015;35(1):45-59.
51. Jessica Savage. Et al. The Natural History of Food Allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2016;4(2):196-203.
52. Sampson HA, et al. Food allergy: a practice parameter update:2014. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 134:1016-20.
53. Chad L, et al. A majority of parents of children with peanut allergy fear using the epinephrine auto-injector. *Allergy* 2013; 68: 1605-9.



54. Burks AW, et al. Treatment for food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2018 ;141(1):1-9.
55. Jones SM, Burks AW, Dupont C. State of the art on food allergen immunotherapy: oral, sublingual, and epicutaneous. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:318-23.
56. Kulis M, Vickery BP, Burks AW. Pioneering immunotherapy for food allergy: clinical outcomes and modulation of the immune response. *Immunol Res* 2011; 49:216-26.
57. Thyagarajan A, et al. Evidence of pathway-specific basophil anergy induced by peanut oral immunotherapy in peanut-allergic children. *Clin Exp Allergy* 2012;42: 1197-205.
58. Fuentes-Aparicio V, et al. Induction of Treg cells after oral immunotherapy in hen's egg-allergic children. *Pediatr Allergy Immunol* 2014; 25:103-6.
59. Ang WX, et al. Mast cell desensitization inhibits calcium flux and aberrantly remodels actin. *J Clin Invest* 2016; 126:4103-18.
60. Schneider LC, et al. A pilot study of omalizumab to facilitate rapid oral desensitization in high-risk peanutallergic patients. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 132:1368-74.
61. Nadeau KC, et al. Rapid oral desensitization in combination with omalizumab therapy in patients with cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127:1622-4.
62. Hofmann AM, et al. Safety of a peanut oral immunotherapy protocol in children with peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124:286-91.
63. Vazquez-Ortiz M, et al. Safety and predictors of adverse events during oral immunotherapy for milk allergy: severity of reaction at oral challenge, specific IgE and prick test. *Clin Exp Allergy* 2013; 43:92-102.
64. Gonzalez-Cervera J, et al. Association between atopic manifestations and eosinophilic esophagitis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2017; 118:582-90.
65. Varshney P, et al. Adverse reactions during peanut oral immunotherapy home dosing. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124:1351-2.
66. Wood RA, et al. A phase 1 study of heat/phenol-killed, E. coli-encapsulated, recombinant modified peanut proteins Ara h 1, Ara h 2, and Ara h 3 (EMP-123) for the treatment of peanut allergy. *Allergy* 2013; 68:803-8.
67. Wang J, et al. Safety, clinical, and immunologic efficacy of a Chinese herbal medicine (Food Allergy Herbal Formula-2) for food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 136:962-70.

68. Ramesh M, et al. Peanut T-cell epitope discovery: Ara h 1. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 137:1764-71.
69. Anna Nowak-Wegrzyn, et al. Food allergy and the gut. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology* 2017; 14: 241–257.
70. Tsuang A, Wang J. Childcare and School Management Issues in Food Allergy. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2016;16(12):83.
71. Mustafa SS, et al. Parent perspectives on school food allergy policy. *BMC Pediatr.* 2018;18(1):164.
72. Davó-Blanes MC, et al. [Health education in primary school: Alicante city (Spain) teachers' opinions]. *Gac Sanit.* 2016;30(1):31-6.
73. Ravarotto L, et al. Food allergies in school: design and evaluation of a teacher-oriented training action. *Ital J Pediatr.* 2014;40: 100.