



**UNIVERSIDAD ALFONSO X EL SABIO
FACULTAD DE MEDICINA**

**PROGRAMA DE DOCTORADO
EN INVESTIGACIÓN CLÍNICA Y TRASLACIONAL EN ENFERMEDADES DE
ALTA PREVALENCIA**

TESIS DOCTORAL

**PREVALENCIA E INCIDENCIA DE ALERGIA
ALIMENTARIA EN POBLACIÓN ESPAÑOLA**

AUTOR: Jorge García Ezquiaga
DIRECTORES: María Luz García García y Sergio José Quevedo Teruel

Villanueva de la Cañada, AÑO 2023

PREVALENCIA E INCIDENCIA DE ALERGIA ALIMENTARIA EN POBLACIÓN ESPAÑOLA

Jorge García Ezquiaga

LUGAR DE PRESENTACIÓN:

Universidad Alfonso X el Sabio

LUGAR DE INVESTIGACIÓN:

Hospital Universitario Severo Ochoa

DIRECTORES:

Dra. Dña. María Luz García García

Dr. D. Sergio José Quevedo Teruel

TUTOR:

Dr. D. Carlos María García-Vao Bel

PRESENTACIÓN

Curso 2022/2023

A mi mujer Ana y a mis hijos Paula y Alejandro
A mis hermanas
A mi madre y a mi padre, a quienes les debo todo

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a la Dra. María Luz García García, directora de esta tesis, su apoyo constante y dedicación, así como el esfuerzo realizado de forma altruista. Por ser un referente tanto a nivel clínico como de jefa. Muchas gracias por todo.

Al Dr. Sergio José Quevedo Teruel, codirector de esta tesis, por su apoyo y buen trato recibido desde la residencia. Gracias por el tiempo dedicado y estar siempre disponible, cuidando también en la distancia.

A Luis Echeverría Zudaire, impulsor y promotor del estudio, por la confianza depositada en mí desde mis inicios como pediatra.

A Carlos García-Vao Bel, por su apoyo y facilidades para poder llevar a cabo este proyecto durante los últimos cuatro años.

A todos los médicos adjuntos y residentes del Servicio de Pediatría del Hospital Universitario Severo Ochoa que han trabajado en el Servicio de Pediatría por colaborar en la recogida de datos clínicos y por ayudarme siempre, en especial a Patricia Torija Berzal, a Sara Bellón Alonso, a Sara Díaz Tardón, a Patricia Alonso López, a María Muñoz San José, a Teresa Bracamonte Bermejo y a María Arroyas Sánchez.

A los médicos adjuntos del servicio de Pediatría del hospital y de los centros de salud, porque sin su labor este estudio no hubiera sido posible.

A todas las enfermeras del Servicio de Pediatría, por colaborar tanto de forma directa como indirecta en la realización de la tesis.

A mis compañeras de la residencia de Pediatría, Patricia Torija Berzal, Paula Gallardo Padilla y Jenny Marcela Gómez Salazar, por su cariño durante todo el viaje de formación.

A mis mentores de la especialidad, M^a Llanos Carrasco Marina, Fernando Martín del Valle y Nuria Gutiérrez Cruz, por su docencia, cariño y ayuda continua.

A mis compañeros médicos pediatras del Hospital Universitario del Tajo por la ayuda y cariño recibidos los últimos años.

A los pacientes y sus padres que han formado parte como participantes de este estudio.

A mis amigos de la infancia, del colegio, de la playa y de la universidad, quienes me han tendido la mano siempre.

A mi profesor, David Pérez y su profesor, Miguel Ángel Sanz, que me han hecho ser en gran parte quien soy hoy.

A mis suegros y mi cuñada Isa, siempre dispuestos con una sonrisa.

A mis hermanas Idoya y Almudena, a las que tanto quiero desde niño.

A mi mujer Ana, mi amor, fuente de inspiración y admiración.

A mis hijos Paula y Alejandro, bendiciones del cielo.

A mi padre Aurelio, que lo ha dado todo por mí, con un amor inexplicable.

Y a mi madre Elena, estés donde estés que sepas que no te separas de mí nunca.

Muchas gracias a todos de corazón.



UNIVERSIDAD ALFONSO X EL SABIO
DOCTORADO EN INVESTIGACIÓN CLÍNICA Y
TRASLACIONAL EN ENFERMEDADES DE ALTA
PREVALENCIA
INFORME DEL DIRECTOR
SOBRE IDONEIDAD DE LA TESIS DOCTORAL

Villanueva de la Cañada, 17 de abril de 2023

El director, Dra. **MARÍA LUZ GARCÍA GARCÍA**, de la Tesis Doctoral titulada «**PREVALENCIA E INCIDENCIA DE ALERGIA ALIMENTARIA EN NIÑOS ESPAÑOLES**» del doctorando **D. JORGE GARCÍA EZQUIAGA**, declara que dicho trabajo es apto para la defensa ante el Tribunal que valorará la obtención del título de Doctor

50050456H
María Luz
García García

Firmado digitalmente
por 50050456H María
Luz García García
Fecha: 2023.04.17
11:26:14 +02'00'

Fdo. El Director de la Tesis Doctoral
Dra. María Luz García García



UNIVERSIDAD ALFONSO X EL SABIO
*DOCTORADO EN INVESTIGACIÓN CLÍNICA Y
TRASLACIONAL EN ENFERMEDADES DE ALTA
PREVALENCIA*
INFORME DEL DIRECTOR
SOBRE IDONEIDAD DE LA TESIS DOCTORAL

Villanueva de la Cañada, 17 de abril de 2023

El director, Dr. SERGIO JOSÉ QUEVEDO TERUEL, de la Tesis Doctoral titulada «PREVALENCIA E INCIDENCIA DE ALERGIA ALIMENTARIA EN NIÑOS ESPAÑOLES» del doctorando D. JORGE GARCÍA EZQUIAGA, declara que dicho trabajo es **apto para la defensa ante el Tribunal que valorará la obtención del título de Doctor**

Fdo. El Director de la Tesis Doctoral
Dr. Sergio José Quevedo Teruel

Sergio José
Quevedo
Teruel

Firmado digitalmente
por Sergio José
Quevedo Teruel
Fecha: 2023.04.19
20:23:46 +02'00'

ÍNDICE GENERAL

1. LISTA DE TABLAS	1
2. LISTA DE FIGURAS	8
3. ABREVIATURAS	11
4. RESUMEN	14
5. ABSTRACT.....	20
6. INTRODUCCIÓN	26
7. JUSTIFICACIÓN DE LA LÍNEA DE INVESTIGACIÓN	85
8. OBJETIVOS	86
9. MÉTODOS	87
10. RESULTADOS	95
11. DISCUSIÓN	180
12. CONCLUSIONES	207
13. BIBLIOGRAFÍA	209
14. ANEXOS	231

ÍNDICE DETALLADO

1.	LISTA DE TABLAS	1
2.	LISTA DE FIGURAS	8
3.	ABREVIATURAS	11
4.	RESUMEN.....	14
4.1.	Introducción.....	14
4.2.	Objetivos	15
4.3.	Métodos	15
4.4.	Resultados	16
4.5.	Conclusiones	18
	Palabras clave	19
5.	ABSTRACT	20
5.1.	Background.....	20
5.2.	Aims.....	21
5.3.	Methods	21
5.4.	Results	22
5.5.	Conclusions.....	24
	Key words	25
6.	INTRODUCCIÓN.....	26
6.1.	Terminología de las reacciones adversas a alimentos	26
6.2.	Prevalencia e incidencia de alergia alimentaria	28
6.2.1.	Prevalencia e incidencia de alergia a las proteínas de la leche de vaca	31
6.2.2.	Prevalencia e incidencia de alergia al huevo	32
6.2.3.	Prevalencia e incidencia de alergia a los frutos secos y al cacahuete	33
6.2.4.	Prevalencia e incidencia de alergia al pescado y marisco	35
6.2.5.	Prevalencia e incidencia de alergia a la fruta	36
6.2.6.	Prevalencia e incidencia de alergia a verduras y legumbres	37
6.2.7.	Alergia combinada.....	38
6.3.	Fisiopatología.....	39
6.3.1.	Alergia alimentaria IgE mediada.....	39
6.3.2.	Alergia alimentaria no IgE mediada.....	41
6.4.	Factores de riesgo y factores protectores de alergia alimentaria	41
6.4.1.	En el niño	42
6.4.1.1.	Al nacimiento	42
6.4.1.1.1.	Edad gestacional. Prematuridad	42
6.4.1.1.2.	Sexo	42

6.4.1.1.3.	Peso al nacimiento	43
6.4.1.1.4.	Tipo de parto	43
6.4.1.2.	Al nacimiento y de forma evolutiva	44
6.4.1.2.1.	Microbiota y microbioma	44
6.4.1.2.2.	Hipótesis higiénica.....	46
6.4.1.3.	Evolutivamente	47
6.4.1.3.1.	Lactancia materna	47
6.4.1.3.2.	Momento de introducción de alimentación complementaria	49
6.4.1.3.3.	Fórmula adaptada	51
6.4.1.3.4.	Tratamiento farmacológico	52
6.4.1.3.4.1.	Tratamiento crónico: antiácidos.....	52
6.4.1.3.4.2.	Tratamiento agudo: antibióticos	52
6.4.1.3.5.	Animales	54
6.4.1.3.6.	Broncoespasmo	55
6.4.1.3.7.	Dermatitis atópica	57
6.4.2.	Familiares	58
6.4.2.1.	Atopia.....	59
6.4.2.2.	Tabaquismo.....	60
6.4.2.3.	Nivel socioeconómico	61
6.4.3.	Diferencias en factores de riesgo y factores protectores entre alergia IgE y no IgE mediada	62
6.4.4.	Otros factores en estudio.....	63
6.4.4.1.	Factores de riesgo	63
6.4.4.2.	Factores protectores.....	63
6.4.4.3.	Otros	64
6.4.4.3.1.	Ácidos grasos omega 3	64
6.4.4.3.2.	Estrés perinatal.....	64
6.4.4.3.3.	Probióticos.....	64
6.4.4.3.4.	Niveles de IgE	65
6.5.	Evolución natural de la alergia alimentaria	66
6.5.1.	Evolución natural de la APLV	67
6.5.2.	Evolución natural de la alergia al huevo.....	68
6.5.3.	Evolución natural de la alergia a los frutos secos y al cacahuete	69
6.5.4.	Evolución natural de la alergia al pescado y al marisco	70
6.5.5.	Evolución natural de la alergia a frutas y vegetales	70
6.6.	Alérgenos alimentarios	71
6.6.1.	Panalérgenos.....	72
6.6.1.1.	Análogos homólogos de Bet v 1, PRP-10	72
6.6.1.2.	Profilinas	73
6.6.1.3.	LTP.....	73
6.7.	Manifestaciones clínicas de la alergia alimentaria	74
6.7.1.	AA IgE mediada.....	74
6.7.2.	AA no IgE mediada	75
6.7.2.1.	Enterocolitis inducida por proteínas alimentarias (food protein-induced enterocolitis syndrome, FPIES)	76
6.7.2.2.	Proctocolitis	77
6.8.	Diagnóstico de alergia alimentaria	78
6.8.1.	Historia clínica y exploración física.....	78
6.8.2.	Pruebas complementarias.....	79
6.8.2.1.	Estudios <i>in vivo</i>	79
6.8.2.2.	Estudios <i>in vitro</i>	80
6.8.3.	Prueba de provocación, exposición o tolerancia oral	81
6.9.	Tratamiento	82

7. JUSTIFICACIÓN DE LA LÍNEA DE INVESTIGACIÓN	85
8. OBJETIVOS	86
8.1. Objetivo principal.....	86
8.2. Objetivos secundarios	86
9. MÉTODOS	87
9.1. Criterios de inclusión.....	87
9.2. Criterios de exclusión	87
9.3. Comunicación a los pediatras de atención primaria.....	87
9.4. Evaluaciones realizadas.....	88
9.5. Definiciones	89
9.6. Diagnóstico	91
9.6.1. Pruebas cutáneas	91
9.6.2. Ig E total y específica	92
9.6.3. Prueba de provocación oral abierta	92
9.6.4. Prueba de provocación oral doble ciego	93
9.7. Análisis estadístico	93
10. RESULTADOS TESIS	95
10.1. Descripción general de la serie	95
10.1.1. Distribución de los casos. Alergia alimentaria	95
10.1.2. Características descriptivas de los niños a su inclusión en el estudio	96
10.1.2.1. Edad gestacional	97
10.1.2.2. Sexo.....	98
10.1.2.3. Peso.....	99
10.1.2.4. Tipo de parto.....	99
10.1.3. Características descriptivas y sociodemográficas de los familiares de primer grado de los niños a su inclusión en el estudio.....	100
10.1.3.1. Atopia.....	102
10.1.3.2. Asma	102
10.1.3.3. Dermatitis atópica.....	103
10.1.3.4. Rinitis alérgica	104
10.1.3.5. Alergia alimentaria.....	104
10.1.3.6. Tabaquismo de la madre en la gestación.....	105
10.1.3.7. Nivel de estudios de la madre.....	106
10.1.4. Características descriptivas de los niños y de los familiares de primer grado de forma evolutiva durante el estudio.....	106
10.1.4.1. Lactancia materna.....	108
10.1.4.2. Edad de introducción de alimentos	110
10.1.4.3. Tratamiento crónico	110
10.1.4.4. Tratamiento agudo: antibióticos	112
10.1.4.5. Animales	112
10.1.4.6. Guardería	113
10.1.4.7. Dermatitis atópica.....	114
10.1.4.8. Tabaquismo de los convivientes en el primer año de vida del niño	114
10.1.5. Evolución respiratoria de los niños durante el estudio	116
10.1.5.1. Tratamiento respiratorio crónico.....	116
10.1.5.2. Episodios de broncoespasmo	117
10.1.5.3. Ingreso por broncoespasmo	118
10.1.6. Incidencia acumulada de AA.....	118
10.1.7. Evolución natural y prevalencia de alergia alimentaria.....	127

10.1.8.	Alergia alimentaria múltiple	133
10.1.9.	Anafilaxia	133
10.2.	Alergia alimentaria IgE y no IgE mediada y asociación con los antecedentes personales.....	134
10.2.1.	Edad gestacional	134
10.2.2.	Sexo	135
10.2.3.	Peso	135
10.2.4.	Tipo de parto	136
10.2.5.	Lactancia materna	137
10.2.6.	Edad de introducción de alimentos	147
10.2.7.	Tratamientos recibidos	148
10.2.7.1.	Tratamiento crónico	148
10.2.7.1.1.	Inhibidores de la bomba de protones	149
10.2.7.1.2.	Antagonistas del receptor H2.....	150
10.2.7.1.3.	Glucocorticoides inhalados	150
10.2.7.1.4.	Montelukast	151
10.2.7.1.5.	Tratamientos crónicos.....	152
10.2.7.2.	Tratamiento agudo: antibióticos	152
10.2.8.	Animales	153
10.2.9.	Guardería	155
10.2.10.	Broncoespasmo	156
10.2.10.1.	Episodios de broncoespasmo.....	156
10.2.10.2.	Ingreso por broncoespasmo	156
10.2.11.	Dermatitis atópica	157
10.3.	Alergia alimentaria IgE y no IgE mediada y antecedentes familiares de los niños	159
10.3.1.	Asma	159
10.3.2.	Dermatitis atópica	161
10.3.3.	Rinitis alérgica.....	163
10.3.4.	Alergia alimentaria	165
10.3.5.	Tabaquismo	167
10.3.5.1.	Tabaquismo de la madre en la gestación.....	167
10.3.5.2.	Tabaquismo de los convivientes en el primer año de vida del niño	168
10.3.6.	Nivel de estudios materno.....	172
10.3.7.	Embarazos previos.....	176
10.4.	Análisis multivariante. Regresión logística binaria	177
10.4.1.	Alergia alimentaria IgE mediada.....	178
10.4.2.	Alergia alimentaria no IgE mediada.....	179
11.	DISCUSIÓN	180
11.1.	Prevalencia e incidencia de alergia alimentaria global a lo largo del estudio.....	180
11.2.	Prevalencia e incidencia de alergia alimentaria específica por alimentos.....	182
11.2.1.	Alergia a las proteínas de la leche de vaca	182
11.2.2.	Alergia al huevo	184
11.2.3.	Alergia a los frutos secos y al cacahuete	185
11.2.4.	Alergia al pescado.....	186
11.2.5.	Alergia al marisco	187
11.2.6.	Alergia a la fruta	188
11.2.7.	Alergia a las legumbres.....	188
11.2.8.	Alergia combinada	189
11.3.	Evolución natural de las AA en función del alimento	190
11.3.1.	Alergia a las proteínas de la leche de vaca	190
11.3.2.	Alergia al huevo	190
11.3.3.	Alergia a los frutos secos y al cacahuete	191
11.3.4.	Alergia al pescado y al marisco.....	192

11.3.5.	Alergia a las frutas y a los vegetales	192
11.4.	Factores de riesgo y factores protectores de alergia alimentaria	193
11.4.1.	Edad gestacional. Prematuridad	193
11.4.2.	Sexo y peso	193
11.4.3.	Tipo de parto	194
11.4.4.	Lactancia materna y fórmula adaptada	194
11.4.5.	Edad de introducción de la alimentación complementaria	197
11.4.6.	Tratamiento crónico	198
11.4.7.	Tratamiento agudo: antibióticos	199
11.4.8.	Animales	200
11.4.9.	Ingreso por broncoespasmo y episodios de broncoespasmo.....	201
11.4.10.	Guardería.....	202
11.4.11.	Dermatitis atópica	203
11.4.12.	Antecedentes familiares de atopia	203
11.4.13.	Antecedentes de tabaquismo materno en la gestación y tabaquismo en domicilio el primer año de vida.....	204
11.4.14.	Nivel de estudios de la madre	205
11.4.15.	Embarazos previos.....	206
12.	CONCLUSIONES	207
13.	BIBLIOGRAFÍA.....	209
14.	ANEXOS.....	231
14.1.	Anexo 1- Autorización del CEIC del Hospital Universitario Severo Ochoa.	231
14.2.	Anexo 2- Cuestionario de datos clínicos al nacimiento y de seguimiento.	232
14.3.	Anexo 3- Carta a los pediatras de atención primaria.....	238
14.4.	Anexo 4- Consentimiento informado para los padres de los niños participantes en el estudio.	239

1. LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Componentes de los principales alérgenos alimentarios	72
Tabla 2. Características descriptivas de los niños a su inclusión en el estudio	97
Tabla 3. Características descriptivas y sociodemográficas de los familiares de primer grado de los niños a su inclusión en el estudio	101
Tabla 4. Características descriptivas de los niños y de los familiares de primer grado de forma evolutiva durante el estudio	107-8
Tabla 5. Edad media de introducción de cada alimento	110
Tabla 6. Evolución respiratoria de los niños durante el estudio	116
Tabla 7. Tasas de incidencia acumulada de alergia alimentaria	126
Tabla 8. Tasas de prevalencia de alergia alimentaria	132
Tabla 9. Comparación de los distintos tipos de alergia alimentaria en niños nacidos a término o prematuros.	134
Tabla 10. Distintos tipos de alergia alimentaria en niños nacidos a término, prematuros tardíos, prematuros moderados o gran prematuros	135
Tabla 11. Comparación de los distintos tipos de alergia alimentaria en función del sexo.....	135
Tabla 12. Comparación de los distintos tipos de alergia alimentaria en función del peso al nacimiento	136
Tabla 13. Comparación de los distintos tipos de alergia alimentaria en función del tipo de parto	136
Tabla 14. Comparación de los distintos tipos de alergia alimentaria en función de si nacieron o no por cesárea	137

- Tabla 15.** Comparación de los distintos tipos de alergia a las proteínas de la leche de vaca en el primer año de vida en función de si recibieron o no fórmula adaptada en el hospital 138
- Tabla 16.** Comparación de los distintos tipos de alergia a las proteínas de la leche de vaca el primer año en función de si recibieron o no fórmula adaptada durante los primeros seis meses, incluyendo el hospital..... 138
- Tabla 17.** Comparación de los distintos tipos de alergia a las proteínas de la leche de vaca el primer año en función de si recibieron o no fórmula adaptada en el hospital y posteriormente lactancia materna exclusiva los seis primeros meses (“biberones pirata”)..... 139
- Tabla 18.** Comparación de los distintos tipos de alergia a las proteínas de la leche de vaca el primer año en función de si recibieron o no lactancia materna exclusiva los seis primeros meses 139
- Tabla 19.** Comparación de los distintos tipos de alergia a las proteínas de la leche de vaca el primer año en función de si recibieron o no lactancia mixta en algún momento o durante todos los seis primeros meses 140
- Tabla 20.** Comparación de los distintos tipos de alergia a las proteínas de la leche de vaca el primer año en función de si recibieron o no lactancia mixta en algún momento o durante todos los seis primeros meses y/o fórmula adaptada exclusiva los seis primeros meses 140
- Tabla 21.** Niños con alergia a las proteínas de la leche de vaca IgE mediada. Comparación de niños con antecedentes familiares de primer grado de atopia que tomaron “biberones pirata” y los que no lo recibieron 141
- Tabla 22.** Comparación de los distintos tipos de alergia alimentaria en función de si recibieron o no fórmula adaptada en el hospital 142
- Tabla 23.** Comparación de los distintos tipos de alergia alimentaria en función de si recibieron o no fórmula adaptada durante los primeros seis meses, incluyendo durante su estancia en el hospital al nacimiento 142
- Tabla 24.** Comparación de los distintos tipos de alergia alimentaria en función de si recibieron o no fórmula adaptada en el hospital y posteriormente lactancia materna exclusiva durante los seis primeros meses (“biberones pirata”) 142

- Tabla 25.** Comparación de los distintos tipos de alergia alimentaria en función de si recibieron o no lactancia materna exclusiva durante los seis primeros meses 143
- Tabla 26.** Comparación de los distintos tipos de alergia alimentaria en función de si recibieron o no lactancia mixta en algún momento o durante todos los seis primeros meses 143
- Tabla 27.** Comparación de los distintos tipos de alergia alimentaria en función de si recibieron o no lactancia mixta en algún momento o durante todos los seis primeros meses y/o fórmula adaptada exclusiva los seis primeros meses 144
- Tabla 28.** Comparación de la alergia alimentaria IgE mediada a cada alimento en función de si recibieron o no fórmula adaptada de forma exclusiva durante los primeros seis meses, incluyendo en el hospital 145
- Tabla 29.** Comparación de la alergia alimentaria IgE mediada a cada alimento en función de si recibieron o no “biberones pirata” 145
- Tabla 30.** Comparación de la alergia alimentaria IgE mediada a cada alimento en función de si recibieron o no lactancia materna exclusiva los seis primeros meses..... 146
- Tabla 31.** Comparación de la alergia alimentaria IgE mediada a cada alimento en función de si recibieron o no lactancia mixta en algún momento o durante todos los seis primeros meses 146
- Tabla 32.** Comparación de la alergia alimentaria IgE mediada a cada alimento en función de si recibieron o no lactancia mixta en algún momento o durante todos los seis primeros meses y/o fórmula adaptada exclusiva los seis primeros meses..... 147
- Tabla 33.** Comparación de la edad media de introducción de cada alimento con el desarrollo posterior de alergia global a cada uno de ellos 148
- Tabla 34.** Comparación de los distintos tipos de alergia alimentaria en función de si recibieron o no tratamiento crónico 149
- Tabla 35.** Comparación de los distintos tipos de alergia alimentaria en función de si recibieron o no tratamiento con inhibidores de la bomba de protones IBP los tres primeros años de vida 149

Tabla 36. Comparación de los distintos tipos de alergia alimentaria en función de si recibieron o no tratamiento con antagonistas del receptor H2	150
Tabla 37. Comparación de los distintos tipos de alergia alimentaria en función de si recibieron o no tratamiento con glucocorticoides inhalados	151
Tabla 38. Comparación de los distintos tipos de alergia alimentaria en función de la necesidad de tratamiento con montelukast	151
Tabla 39. Comparación de los distintos tipos de alergia alimentaria en función de si recibieron o no tratamiento con otros tratamientos crónicos	152
Tabla 40. Comparación de los distintos tipos de alergia alimentaria en función de si recibieron o no tratamiento con antibióticos en el primer año de vida	153
Tabla 41. Comparación de los distintos tipos de alergia alimentaria en función de si había o no animales en el domicilio	153
Tabla 42. Comparación de los distintos tipos de alergia alimentaria en función de si había o no perro en el domicilio el primer año de vida	154
Tabla 43. Comparación de los distintos tipos de alergia alimentaria en función de si había o no perro en el domicilio en algún momento durante los tres primeros años de vida del niño	154
Tabla 44. Comparación de los distintos tipos de alergia alimentaria en función de si había o no gato en el domicilio el primer año de vida	155
Tabla 45. Comparación de los distintos tipos de alergia alimentaria en función de si habían o no acudido a la guardería	155
Tabla 46. Comparación de los distintos tipos de alergia alimentaria en función de si habían o no presentado al menos un episodio de broncoespasmo en los primeros tres años de vida	156
Tabla 47. Comparación de los distintos tipos de alergia alimentaria en función de si habían ingresado o no por al menos un episodio de broncoespasmo en los primeros tres años de vida	157
Tabla 48. Comparación de los distintos tipos de alergia alimentaria en función de si se habían diagnosticado de dermatitis atópica en los primeros seis meses de edad ...	158

Tabla 49. Comparación de los distintos tipos de alergia alimentaria en función de si se habían diagnosticado de dermatitis atópica o no en cualquier momento durante los tres primeros años de vida 158

Tabla 50. Comparación de los distintos tipos de alergia alimentaria en función de si los pacientes tenían al menos algún antecedente familiar de primer grado de asma ... 159

Tabla 51. Comparación de los distintos tipos de alergia alimentaria en función de si las madres de los pacientes tenían asma 160

Tabla 52. Comparación de los distintos tipos de alergia alimentaria en función de si los padres de los pacientes tenían asma 160

Tabla 53. Comparación de los distintos tipos de alergia alimentaria en función de si los hermanos de los pacientes tenían asma 160

Tabla 54. Comparación de los distintos tipos de alergia alimentaria en función de si los pacientes tenían al menos algún antecedente familiar de primer grado de dermatitis atópica 161

Tabla 55. Comparación de los distintos tipos de alergia alimentaria en función de si las madres de los pacientes tenían dermatitis atópica 162

Tabla 56. Comparación de los distintos tipos de alergia alimentaria en función de si los padres de los pacientes tenían dermatitis atópica 162

Tabla 57. Comparación de los distintos tipos de alergia alimentaria en función de si los hermanos de los pacientes tenían dermatitis atópica 163

Tabla 58. Comparación de los distintos tipos de alergia alimentaria en función de si los pacientes tenían al menos algún antecedente familiar de primer grado de rinitis alérgica 164

Tabla 59. Comparación de los distintos tipos de alergia alimentaria en función de si las madres de los pacientes tenían rinitis alérgica 164

Tabla 60. Comparación de los distintos tipos de alergia alimentaria en función de si los padres de los pacientes tenían rinitis alérgica 165

Tabla 61. Comparación de los distintos tipos de alergia alimentaria en función de si los hermanos de los pacientes tenían rinitis alérgica 165

Tabla 62. Comparación de los distintos tipos de alergia alimentaria en función de si los pacientes tenían al menos algún antecedente familiar de primer grado de alergia alimentaria	166
Tabla 63. Comparación de los distintos tipos de alergia alimentaria en función de si las madres de los pacientes tenían alergia alimentaria	166
Tabla 64. Comparación de los distintos tipos de alergia alimentaria en función de si los padres de los pacientes tenían alergia alimentaria	167
Tabla 65. Comparación de los distintos tipos de alergia alimentaria en función de si los hermanos de los pacientes tenían alergia alimentaria	167
Tabla 66. Comparación de los distintos tipos de alergia alimentaria en función del tabaquismo materno durante el embarazo	168
Tabla 67. Comparación de los distintos tipos de alergia alimentaria en función del tabaquismo materno y de su cantidad durante el embarazo	168
Tabla 68. Comparación de los distintos tipos de alergia alimentaria en función de si la madre fumaba o no a los seis meses de edad del niño	169
Tabla 69. Comparación de los distintos tipos de alergia alimentaria en función de si la madre fumaba o no a los 12 meses de edad del niño	169
Tabla 70. Comparación de los distintos tipos de alergia alimentaria en función del grado de tabaquismo materno a los seis meses de vida del niño.....	170
Tabla 71. Comparación de los distintos tipos de alergia alimentaria en función del grado de tabaquismo materno a los 12 meses de vida del niño	170
Tabla 72. Comparación de los distintos tipos de alergia alimentaria en función de si el padre fumaba o no a los seis meses de edad del niño	171
Tabla 73. Comparación de los distintos tipos de alergia alimentaria en función de si el padre fumaba o no a los 12 meses de edad del niño	171
Tabla 74. Comparación de los distintos tipos de alergia alimentaria en función del grado de tabaquismo paterno a los seis meses de vida del niño	172
Tabla 75. Comparación de los distintos tipos de alergia alimentaria en función del grado de tabaquismo paterno a los 12 meses de vida del niño	172

Tabla 76. Comparación de los distintos tipos de alergia alimentaria en función del nivel de estudios de la madre	173
Tabla 77. Comparación de los distintos tipos de alergia alimentaria en función de si la madre había acudido o no a la universidad	174
Tabla 78. Comparación de los distintos tipos de alergia alimentaria en función de si la madre cursó estudios básicos o estudios medios y superiores	175
Tabla 79. Comparación de los distintos tipos de alergia alimentaria en función de si la madre había acudido al colegio (primaria, secundaria o bachillerato) o había realizado estudios medios o superiores (formación profesional o carrera universitaria)	176
Tabla 80. Comparación de los distintos tipos de alergia alimentaria en función de las gestaciones, abortos o hijos vivos previos de la madre	177
Tabla 81. Regresión logística binaria. Factores que se asocian de forma independiente con la presencia de alergia alimentaria IgE mediada a los cuatro años	178
Tabla 82. Regresión logística binaria. Factores que se asocian de forma independiente con la presencia de alergia alimentaria no IgE mediada a los cuatro años	179

2. LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Clasificación de la alergia a los alimentos (EAACI: Academia Europea de Alergología e Inmunología Clínica)	27
Figura 2. Fases de la respuesta inmune IgE mediada	40
Figura 3. a) Porcentaje de seguimiento y pérdidas. b) Causas de pérdidas	95-6
Figura 4. Clasificación de los niños por grupos en función de la edad gestacional ...	98
Figura 5. Clasificación de los niños por sexo	98
Figura 6. Clasificación de los niños por rangos de peso	99
Figura 7. Clasificación de los niños por tipo de parto	99
Figura 8. Porcentaje de niños con antecedentes familiares de primer grado de atopia	102
Figura 9. Porcentaje de niños con antecedentes familiares de primer grado de asma	103
Figura 10. Porcentaje de niños con antecedentes familiares de primer grado de dermatitis atópica	103
Figura 11. Porcentaje de niños con antecedentes familiares de primer grado de rinitis alérgica	104
Figura 12. Porcentaje de niños con antecedentes familiares de primer grado de alergia alimentaria	105
Figura 13. Porcentaje de madres que fumaron tabaco durante la gestación y número de cigarrillos	105
Figura 14. Nivel de estudios de la madre	106

Figura 15. Clasificación de los niños en función de si recibieron o no lactancia materna	108
Figura 16. Clasificación de los niños en función de si recibieron “biberones pirata” o no el hospital	109
Figura 17. Clasificación de los niños en función del tipo de alimentación que recibieron durante los seis primeros meses de vida	109
Figura 18. Clasificación de los niños en función de si recibieron o no tratamiento crónico	111
Figura 19. Porcentaje de tipos de tratamientos crónicos recibidos	111
Figura 20. Clasificación de los niños en función de si tenían o no animales en el domicilio	112
Figura 21. Clasificación de los niños en función de si tenían perro en el primer año, perro en algún momento durante los primeros tres años o gato en el primer año en el domicilio	113
Figura 22. Clasificación de los niños en función de si habían acudido o no a la guardería	113
Figura 23. Porcentaje de niños con diagnóstico de dermatitis atópica en función de la edad	114
Figura 24. Porcentaje de tabaquismo materno el primer año de vida del niño	115
Figura 25. Porcentaje de tabaquismo paterno el primer año de vida del niño	115
Figura 26. Porcentaje de tipos de tratamientos respiratorios crónicos	117
Figura 27. Porcentaje de niños con al menos un episodio de broncoespasmo el primer, segundo y tercer años de vida	117
Figura 28. Porcentaje de niños que ingresaron al menos una vez por un episodio de broncoespasmo, en función de la edad	118
Figura 29. Edad al diagnóstico de los casos nuevos de alergia alimentaria	119
Figura 30. Incidencia acumulada de alergia alimentaria por años de vida	119

Figura 31. Porcentaje de niños con alergia alimentaria confirmada o no confirmada/descartada	120
Figura 32. Porcentaje de niños con alergia alimentaria IgE y no IgE mediada	120
Figura 33. Incidencia acumulada de alergia alimentaria IgE mediada a cada alimento	121
Figura 34. Incidencia acumulada de alergia alimentaria no IgE mediada a cada alimento	122
Figura 35. Incidencia acumulada de FPIES por alimentos	122
Figura 36. Porcentajes de tipos de frutos secos y cacahuete implicados en la alergia a los frutos secos y al cacahuete	123
Figura 37. Porcentajes de tipos de frutas implicados en la alergia a las frutas	124
Figura 38. Incidencia acumulada de alergia alimentaria a cada tipo de alimento ...	124
Figura 39. Evolución natural cronológica de la alergia alimentaria	127
Figura 40. Evolución natural de la alergia alimentaria. Resolución de la alergia alimentaria en función del alimento por años de vida	128
Figura 41. Evolución natural de la alergia alimentaria. Resolución de la alergia alimentaria a lo largo de los cuatro años de seguimiento en función del alimento ...	129
Figura 42. Evolución natural de la alergia a las proteínas de la leche de vaca. Porcentaje de resolución de los tipos de alergia a las proteínas de la leche de vaca teniendo en cuenta formas IgE y no IgE mediadas	129
Figura 43. Tasa de prevalencia de alergia alimentaria al final de cada año de vida .	130
Figura 44. Tasa de prevalencia de alergia al huevo al final de cada año de vida ...	131
Figura 45. Tasa de prevalencia de alergia a las proteínas de la leche de vaca al final de cada año de vida	131

3. ABREVIATURAS

AA: alergia alimentaria.

AAAI: Academia Americana de Alergia, Asma e Inmunología.

AAP: Asociación Americana de Pediatría.

AC: alimentación complementaria.

ADNr: ácido desoxirribonucleico ribosómico.

AF: antecedentes familiares.

ALEX: Allergy Explorer.

ANOVA: test de análisis de la varianza.

AntiH2: antagonistas del receptor de histamina-2.

APLV: alergia a las proteínas de la leche de vaca.

ASCIA: Sociedad Australiana de Inmunología Clínica y Alergología.

BQ: broncoespasmo.

CIGAR: cigarros.

CMP: cow's milk proteins.

Da: dalton.

DA: dermatitis atópica.

DBPCFC: prueba de alimentos doble ciego controlada con placebo, Double Blind Placebo Controlled Food Challenge.

DS: desviación estándar.

EAACI: Academia Europea de Alergología e Inmunología Clínica.

ELISA: Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay, enzimoimmunoanálisis de adsorción.

ESPGHAN: Sociedad Europea de Gastroenterología Pediátrica, Hepatología y Nutrición.

FA: fórmula adaptada.

FP: factor protector.

FPIES: síndrome de enterocolitis inducido por proteínas alimentarias, Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome.

FR: factor de riesgo.

GCI: glucocorticoides inhalados.

IBP: inhibidor de la bomba de protones.

IA: incidencia acumulada.

IC, CI: intervalo de confianza.

IG: inmunoglobulina.

IL: interleucina.

ISAC: Immuno Solid-Phase Allergen Chip.

ITA: inmunoterapia específica a alérgenos.

ITO: ITA oral.

LB: linfocitos B.

LM: lactancia materna.

LM exc: lactancia materna exclusiva.

LMixta: lactancia mixta.

LT: linfocitos T.

LTP: lipid transmembrane protein, proteínas de transferencia de lípidos.

OCT: oral challenge test.

OM: omalizumab.

OR: odds ratio.

PBP: prick by prick.

PLV: proteínas de la leche de vaca.

PPO: prueba de provocación o tolerancia oral.

PRP-10: proteínas relacionadas con la patogénesis.

RA: rinitis alérgica.

RAST: Radio Allergo Sorbent Test, radioalergoabsorbencia.

RN: recién nacido.

RR: riesgo relativo.

SPT: prick test o skin prick test.

Test χ^2 : test chi cuadrado.

TH1 y TH2: T helper 1 y T helper 2.

TNF: factor de necrosis tumoral.

Tto: tratamiento.

4. RESUMEN

4.1. Introducción

La prevalencia de la alergia alimentaria (AA) ha aumentado exponencialmente desde 1950, especialmente en las últimas décadas. Este incremento se ha dado principalmente en los países desarrollados. Por tanto, no se puede explicar únicamente desde un punto de vista genético. Diferentes estudios han intentado identificar los factores ambientales que pudieran explicar estos cambios.

Las estimaciones de prevalencia de AA a nivel mundial, además, varían considerablemente en función de la metodología empleada, ya que son pocos los estudios que han utilizado la prueba de provocación oral (PPO) como *gold standard* para el diagnóstico de AA. En España no existen prácticamente estudios de prevalencia e incidencia de AA.

Se puede clasificar la AA en función del mecanismo inmunológico en *IgE mediadas*, *no IgE mediadas* o *mixtas*, si participan ambos mecanismos.

Los alimentos implicados en la AA varían con la edad del paciente, siendo más común la alergia a las proteínas de la leche de vaca (APLV) y al huevo en la primera infancia, mientras que la alergia a los frutos secos, a la fruta, al pescado y al marisco son más frecuentes en niños más mayores.

La evolución de la AA sugiere una alta tasa de resolución en la infancia, aunque varía también de forma considerable de un alimento a otro. Los alimentos que con más frecuencia se han relacionado con resolución espontánea son las PLV y el huevo, mientras que, en el caso de los frutos secos o los cacahuetes, la evolución es más desfavorable.

El tratamiento de la AA es fundamentalmente de prevención, evitando la ingestión del alimento que produce la reacción alérgica, y en caso de que se ingiriera de forma accidental, tratarse dicha reacción.

4.2. Objetivos

Objetivo principal: Determinar la incidencia acumulada de AA IgE mediada de los niños nacidos entre el 14/04/2015 y el 13/04/2016, en el Hospital Universitario Severo Ochoa, a lo largo de los cuatro primeros años de vida.

Objetivos secundarios:

- Estudiar la incidencia acumulada de AA no IgE mediada.
- Determinar la incidencia acumulada y la prevalencia de AA IgE y no IgE mediada de forma específica a cada uno de los alimentos: leche, huevo, pescado, marisco, legumbres, fruta y frutos secos.
- Evaluar los factores de riesgo asociados con la presencia de AA IgE y no IgE mediada en los cuatro primeros años.

4.3. Métodos

Se realizó un estudio prospectivo descriptivo longitudinal, incluyéndose a los recién nacidos del Hospital Universitario Severo Ochoa de Leganés, durante el año comprendido entre el 14 de abril del 2015 y el 13 de abril del 2016, ambos inclusive. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de dicho centro y se obtuvo el consentimiento informado de los padres o tutores.

Previo al inicio del estudio se notificó media una carta, la realización de éste a los pediatras de Atención Primaria de los centros de salud de Leganés solicitando su colaboración, para que, en la medida de lo posible, remitieran a los participantes con sospecha de AA, con el fin de realizar su valoración y seguimiento en la consulta de alergia infantil.

Se recogieron datos al nacimiento en el hospital, así como vía telefónica, con llamadas a los dos, cuatro, seis, nueve, 12, 18, 24 y 36 meses, mediante un cuestionario estructurado.

Ante un niño con sospecha de AA se citaba en la consulta de Alergia infantil, se realizaban pruebas cutáneas e IgE total y específica en sangre. Con los resultados se

realizaba la PPO abierta, excepto en aquellos que hubieran sufrido reacciones anafilácticas o una clínica muy sugestiva y además asociaban sensibilización a componentes marcadores de gravedad.

Los datos se analizaron utilizando el sistema SPSS 21.0.

4.4. Resultados

Se incluyeron 1006 niños en el estudio. La incidencia acumulada de alergia a al menos un alimento al finalizar el periodo de seguimiento fue del 7,2% (72/1006). El 80,5% de ellos (58/72) presentaron AA sólo a un alimento, el 13,9% (10/72) a dos alimentos y el 5,6% (4/72) a tres o más alimentos, de los cuales 4,2% (3/72) a tres alimentos, siendo sólo un niño (1,4%) (1/72) alérgico a cuatro alimentos. De esta forma se encontraron 72 niños (7,2%) con AA con un total de 91 alergias alimentarias. De los 91 casos de AA, el 65,9% (60/91) se diagnosticaron durante el primer año, el 18,7% (17/91) durante el segundo año, el 9,9% (9/91) durante el tercer año y el 5,5% (5/91) durante el cuarto año.

La incidencia acumulada de AA en el primer año de vida fue del 5,9% (60/1006), en el segundo año del 7,7% (77/1006), en el tercer año del 8,5% (86/1006) y en el cuarto del 9% (91/1006). La incidencia acumulada de niños con AA IgE mediada fue del 4,8% (48/1006) y la de no IgE mediada del 2,9% (29/1006). De los niños con AA, el 62,3% (48/77) tuvieron una AA IgE mediada, siendo el 37,7% (29/77) no IgE mediada. Cinco niños tuvieron ambas formas de AA.

La incidencia acumulada de AA IgE mediada a cada uno de los alimentos fue, por orden de frecuencia: 2,3% (23/1006) al huevo, 1,6% (16/1006) a los frutos secos, 0,9% (9/1006) a las PLV, 0,7% (7/1006) a la fruta, 0,5% (5/1006) al cacahuete, 0,4% (4/1006) a las legumbres, 0,3% (3/1006) al pescado, 0,2% (2/1006) a la leche de oveja y 0,1% (1/1006) al marisco y a la leche de cabra. La incidencia acumulada de AA no IgE mediada a cada uno de los alimentos por orden de frecuencia fue 2,4% (24/1006) a las PLV, 0,3% (3/1006) al pescado y 0,1% (1/1006) al huevo. No se detectaron AA no IgE mediadas causadas por el resto de los alimentos. De forma específica, la incidencia acumulada de FPIES (Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome) fue del 0,8% (8/1006), siendo el 50% (4/8) a las PLV, el 37,5% (3/8) al pescado y el 12,5% (1/8) al huevo.

Los dos alimentos más frecuentemente implicados en la AA por orden de frecuencia fueron, la leche de vaca con un 3% (30/1006) de los casos, seguido por el huevo con un 2,4% (24/1006). El resto de los alimentos presentaron porcentajes menores de alergia: frutos secos (incluyendo cacahuete) 1,6% (16/1006), fruta 0,7% (7/1006), pescado 0,6% (6/1006), legumbres 0,4% (4/1006), leche de oveja 0,2% (2/1006) y finalmente marisco y leche de cabra 0,1% (1/1006). De forma aislada el cacahuete supuso el 0,5% de los casos de AA (5/1006).

Dentro de la alergia a los frutos secos y al cacahuete, se implicaron por orden de frecuencia: la nuez en el 62,5% (10/16), el cacahuete en el 31,3% (5/16), el anacardo en el 25% (4/16) y por último la avellana, el pistacho y el piñón en el 12,5% (2/16) de los casos de frutos secos. Dentro de la alergia a la fruta, el alimento más implicado fue el melocotón: 71,4% (5/7), seguido a mucha distancia por el plátano 28,6% (2/7) y finalmente el kiwi, el melón, la uva y la piña en un 14,3% (1/7). De los 30 niños con alergia a las proteínas de la leche de vaca (APLV), el 20% (6/30) fue IgE mediada, el 70% (21/30) no IgE mediada y el 10% (3/30) mixta (tanto IgE como no IgE mediada). Si se incluyen las formas mixtas dentro de la forma no IgE mediada, el 16,7% (4/24) debutaron como FPIES, el 20,8% (5/24) como proctocolitis y el 62,5% (15/24) restante como otras formas enteropatía, con cuadros más inespecíficos, como reflujo gastroesofágico, vómitos, etc.

Con respecto a la evolución natural de la AA teniendo en cuenta el total de AA y no de niños con AA, el 45% de las AA (41/91) se resolvieron a lo largo de los cuatro años. El primer año lo hicieron el 17,6% (16/91), el segundo año el 12% (11/91), el tercer año el 8,8% (8/91) y el cuarto año el 6,6% (6/91). Las AA que se resolvieron en el primer año fueron todas alergia a APLV, en el segundo año fueron el 45,5% (5/11) a APLV y el 54,5% (6/11) a huevo. En el tercer año fueron el 37,5% (3/8) a APLV, el 50% (4/8) a huevo y el 12,5% (1/8) a legumbres, y en el cuarto año fueron el 16,7% a APLV (1/6) y a frutas (1/6) y el 66,6% (4/6) a huevo. De esta forma, la tasa de prevalencia de AA al final del primer año de vida fue del 4,4% (44/1006), al final del segundo año del 5% (50/1006), al final del tercer año del 5,1% (51/1006) y al final del cuarto año del 5% (50/1006).

Teniendo en cuenta que el 1,4% de los niños (14/1006) tuvieron AA a dos o más alimentos, los alimentos más frecuentemente implicados en la AA combinada fueron los frutos secos, estando presentes en el 71,4% (10/14) de niños con este tipo de alergia. Dentro del 1% (10/1006) de los niños con alergia a dos alimentos, la asociación más frecuente fue la de los frutos secos y el huevo en el 60% (6/10).

Tras llevar a cabo la regresión logística binaria, los factores que se asociaron de forma independiente con la presencia de AA IgE mediada fueron los siguientes: algún ingreso por broncoespasmo durante el seguimiento ($p=0,034$, $OR=2,37$, $IC95\%=1,07-5,26$), diagnóstico de DA en algún momento del seguimiento ($p<0,001$, $OR=7,52$, $IC95\%=3,77-15,01$), antecedente materno de asma ($p=0,011$, $OR=3,123$, $IC95\%=1,30-7,53$) y antecedente paterno de RA ($p=0,008$, $OR=2,79$, $IC95\%=1,31-5,94$).

Tras llevar a cabo la regresión logística binaria, los factores que se asociaron de forma independiente con la presencia de AA no IgE mediada fueron los siguientes: tratamiento crónico con IBP ($p=0,001$, $OR=8,96$, $IC95\%=2,89-27,81$), no acudir a la guardería ($p=0,020$, $OR=2,58$, $IC95\%=1,16-5,71$) y DA a los seis meses, ($p=0,027$, $OR=2,51$, $IC95\%=1,14-5,53$).

4.5. Conclusiones

La incidencia acumulada de AA a los 4 años de vida fue del 7,2%, siendo del 4,8% en el caso de la AA IgE mediada y del 2,9% en la AA no IgE mediada. La prevalencia acumulada de AA al final del primer, segundo, tercer y cuarto años de vida fue del 4,4%, 5%, 5,1% y 5% respectivamente. El alimento más frecuentemente implicado en la AA, globalmente considerada, fue la leche de vaca, seguido del huevo, los frutos secos, la fruta, el pescado, las legumbres, la leche de oveja, el marisco, la leche de cabra y, por último, el cacahuete. El alimento que con más frecuencia se asoció con AA IgE mediada fue el huevo seguido de los frutos secos y la leche de vaca.

En el caso de la AA no IgE mediada, los alimentos más frecuentes fueron la leche de vaca, y en mucho menor porcentaje el pescado, siendo el último el huevo. El resto de los alimentos no se asociaron con este tipo de alergia.

La alergia a las PLV es la que presentó mayor tasa de resolución espontánea, ocurriendo en más del 90% de las no IgE mediadas y casi en el 70% de las IgE mediadas. Casi el 60% de los niños superaron la alergia al huevo. En cambio, en ningún caso se resolvió la alergia al marisco, al pescado ni a los frutos secos.

La nuez fue el fruto seco más alergénico en nuestro medio y el melocotón la fruta más alergénica. Los frutos secos fueron el alimento que con mayor frecuencia se asoció

con anafilaxia, destacando la nuez. Los antecedentes familiares de atopia no parecieron influir en el desarrollo de AA no IgE mediada en el niño. Probablemente, la influencia de la carga genética parece ser menos importante que en la AA IgE mediada.

El factor de riesgo que con más intensidad se asoció con el desarrollo de AA IgE mediada fue la presencia de dermatitis atópica (DA), seguido por el antecedente materno de asma. Otros factores también asociados con el desarrollo de AA IgE mediada fueron la hospitalización por un episodio de broncoespasmo o el antecedente paterno de rinitis alérgica (RA), entre otros. La variable que con más intensidad se asoció con el desarrollo de AA no IgE mediada fue el tratamiento continuado con inhibidores de la bomba de protones, seguido por no haber acudido a la guardería y finalmente por presentar DA a los seis meses de edad.

El diagnóstico de AA, siempre que sea posible, ha de basarse en una PPO. Los cuestionarios telefónicos pueden sobreestimar la AA percibida por los padres.

Palabras clave

Alergia alimentaria, prevalencia, incidencia, IgE, no IgE, prueba de provocación oral.

5. ABSTRACT

5.1. Background

The prevalence of food allergy has dramatically increased since the 1950s, especially in recent decades. This increase has occurred mainly in developed countries. Therefore, it cannot be explained only from a genetic basis. Different studies have tried to identify the environmental factors that could explain these changes.

Estimates of the prevalence of food allergy worldwide also vary considerably depending on the methodology used, since there are few studies that have employed the oral challenge test (OCT) as the gold standard for the diagnosis of food allergy. In Spain there are almost no studies on the prevalence and incidence of food allergy.

Food allergy can be classified, based on the immunological mechanism, into IgE mediated, non-IgE-mediated, or mixed, if both mechanisms are involved.

The foods implicated in food allergy vary with the age of the patient, being more common allergies to cow's milk proteins (CMP) and eggs in early childhood, while allergies to nuts, fruit, fish and shellfish are more common in older children.

Food allergy evolution shows a high rate of resolution in infancy, although it also varies considerably from one food to another. The foods most frequently associated with spontaneous resolution are CMP and eggs, while in the case of nuts or peanuts, the evolution is more unfavorable.

Food allergy treatment is mainly preventive, avoiding the ingestion of the food that causes the allergic reaction, and in the event that it is ingested accidentally, treating said reaction.

5.2. Aims

The main goal was to determine the cumulative incidence of IgE mediated food allergy in children born between 04/14/2015 and 04/13/2016, in the Severo Ochoa University Hospital, throughout the first four years of life.

Additionally, we aimed to determine the cumulative incidence and prevalence of food IgE and non-IgE mediated allergy specifically to each of the foods: milk, egg, fish, shellfish, legumes, fruit and nuts, to evaluate the risk factors associated with the presence of IgE and non-IgE mediated food allergy in the first four years and to determine the cumulative incidence of non-IgE mediated food allergy.

5.3. Methods

A longitudinal descriptive prospective study was carried out, including babies born in the Severo Ochoa University Hospital in Leganés, from April 14, 2015 to April 13, 2016, both inclusive. The study was approved by the Ethics Committee and informed consent was obtained from the parents or guardians.

Before starting the study, a letter was sent to the Primary Care pediatricians requesting their collaboration, so that, as far as possible, they could refer the participants with suspicion of food allergy, in order to carry out its assessment and follow-up in the Pediatric allergy clinic.

Data were collected at birth in the hospital, as well as by phone interviews, with calls at two, four, six, nine, 12, 18, 24 and 36 months, using a structured questionnaire.

When a child was suspected of food allergy, an appointment was made at the Pediatric Allergy clinic, skin tests and total and specific serum IgE were performed. According to the results, open OCT was performed, except in those cases who had suffered anaphylactic reactions or had highly suggestive symptoms and/or also associated sensitization to severity marker components. The data were analyzed using the SPSS 21.0 program.

5.4. Results

We included 1006 children in the study. The cumulative incidence of children who developed allergies to at least one food at the end of the follow-up period was 7.2% (72/1006). 80.5% of them (58/72) presented food allergy to only one food, 13.9% (10/72) to two foods and 5.6% (4/72) to three or more foods, of which 4.2% (3/72) to three foods, being only one child (1.4%) (1/72) allergic to four foods. Thus, 72 children (7.2%) with food allergy were found with a total of 91 food allergies. Of the 91 cases of food allergy, 65.9% (60/91) were diagnosed during the first year, 18.7% (17/91) during the second year, 9.9% (9/91) during the third year and 5.5% (5/91) during the fourth year.

Thus, the cumulative incidence of food allergy in the first year of life was 5.9% (60/1006), in the second year 7.7% (77/1006), and in the third year 8.5% (86/1006) and in the fourth of 9% (91/1006). The cumulative incidence of children with IgE mediated food allergy was 4.8% (48/1006) and that of non-IgE-mediated food allergy was 2.9% (29/1006). Of the children with food allergy, 62.3% (48/77) had IgE mediated food allergy, while 37.7% (29/77) were not IgE-mediated. Five children had both forms of food allergy.

The cumulative incidence of IgE mediated food allergy to each of the foods was in order of frequency: 2.3% (23/1006) to eggs, 1.6% (16/1006) to nuts, 0.9% (9/1006) to CMP, 0.7% (7/1006) to fruit, 0.5% (5/1006) to peanuts, 0.4% (4/1006) to legumes, 0.3% (3/1006) to fish, 0.2% (2/1006) to sheep's milk and 0.1% (1/1006) to shellfish and goat's milk. The cumulative incidence of non-IgE mediated food allergy to each of the foods in order of frequency was 2.4% (24/1006) to CMP, 0.3% (3/1006) to fish and 0.1% (1/1006) to the egg. Non-IgE mediated food allergy caused by the rest of the foods were not detected. Specifically, the cumulative incidence of FPIES was 0.8% (8/1006), 50% (4/8) being CMP, 37.5% (3/8) fish and 12.5% (1/8) to the egg.

The two most frequently implicated foods in food allergy were, in order of frequency, cow's milk with 3% (30/1006) of the cases, followed by eggs with 2.4% (24/1006). The rest of the foods presented lower percentages of allergies: nuts (including peanuts) 1.6% (16/1006), fruit 0.7% (7/1006), fish 0.6% (6/1006), legumes 0.4% (4/1006), sheep milk 0.2% (2/1006) and finally shellfish and goat milk 0.1% (1/1006). In isolation, peanuts accounted for 0.5% of food allergy cases (5/1006).

Within allergy to tree nuts and peanuts, the following were implicated in order of frequency: walnuts in 62.5% (10/16), peanuts in 31.3% (5/16), cashews in 25% (4/16) and finally hazelnut, pistachio and pine nut in 12.5% (2/16) of the cases. Within the allergy to fruit, the most implicated food was peach: 71.4% (5/7), followed at a great distance by banana 28.6% (2/7) and finally kiwi, melon, grapes and pineapple by 14.3% (1/7). Of the 30 children with CMP allergy, 20% (6/30) were IgE mediated, 70% (21/30) non-IgE mediated, and 10% (3/30) mixed (both IgE and non-IgE mediated). If the mixed forms are included within the non-IgE-mediated form, 16.7% (4/24) presented as FPIES, 20.8% (5/24) as proctocolitis and 62.5% (15/24) remaining as other forms of enteropathy, with more non-specific symptoms, such as gastroesophageal reflux, vomiting, etc.

Regarding the natural history of food allergy, taking into account the total number of food allergy and not the children with food allergy, 45% of the food allergy (41/91) resolved over the four years of follow up. The first year 17.6% (16/91) did so, the second year 12% (11/91), the third year 8.8% (8/91) and the fourth year 6.6%. (6/91). Every food allergy resolved in the first year were all of them related to CMP, in the second year 45.5% (5/11) were to CMP and 54.5% (6/11) to eggs. The third year they were 37.5% (3/8) to CMP, 50% (4/8) to eggs and 12.5% (1/8) to legumes, and the fourth year they were 16.7% to CMP (1/6) and fruit (1/6) and 66.6% (4/6) to egg. Thus, the prevalence rate of food allergy at the end of the first year of life was 4.4% (44/1006), at the end of the second year 5% (50/1006), at the end of the third year 5.1% (51/1006) and at the end of the fourth year 5% (50/1006).

Bearing in mind that 1.4% of the children (14/1006) had food allergy to two or more foods, the foods most frequently involved in the combined food allergy were nuts, being present in 71.4% (10/14) of children with this type of allergy. Within 1% (10/1006) of children with allergies to two foods, the most frequent association was that of nuts and eggs in 60% (6/10).

After carrying out the binary logistic regression, the factors independently associated with the presence of IgE-mediated food allergy were the following: some admission for bronchospasm during follow-up, $p=0.034$, $OR=2.37$, 95% $CI=1.07-5.26$; diagnosis of atopic dermatitis at any time during follow-up, $p<0.001$, $OR=7.52$, 95% $CI=3.77-15.01$; maternal history of asthma, $p=0.011$, $OR=3.13$, 95% $CI=1.30-7.53$; and paternal history of allergic rhinitis, $p=0.008$, $OR=2.79$ 95% $CI=1.31-5.94$.

After performing binary logistic regression, the factors that were independently associated with the presence of non-IgE-mediated food allergy were the following: chronic proton pump inhibitor treatment, $p=0.001$, $OR=8.96$, $95\% CI=2.89-27.81$; not going to daycare, $p=0.020$, $OR=2.58$, $95\% CI=1.16-5.71$; and atopic dermatitis at six months, $p=0.027$, $OR=2.51$, $95\% CI=1.14-5.53$.

5.5. Conclusions

The cumulative incidence of food allergy at 4 years of age was 7.2%, being 4.8% in the case of IgE-mediated food allergy and 2.9% in non-IgE-mediated food allergy. The cumulative prevalence of food allergy at the end of the first, second, third, and fourth years of life was 4.4%, 5%, 5.1%, and 5%, respectively. The food most frequently involved in food allergy, globally considered, was cow's milk, followed by eggs, nuts, fruit, fish, legumes, sheep's milk, shellfish, goat's milk and finally the peanut. The foods most frequently associated with IgE-mediated food allergy were eggs, followed by nuts and cow's milk. In the case of non-IgE-mediated food allergy, the most frequent foods were cow's milk, and fish to a much lesser extent, the last being eggs. The rest of the foods were not associated with this type of allergy. Allergy to CMP is the one that presented the highest rate of spontaneous resolution, occurring in more than 90% of the non-IgE mediated cases and almost 70% of the IgE mediated cases. Almost 60% of children outgrew their egg allergy. In contrast, in no case was the allergy to shellfish, fish, or nuts resolved. Walnut was the most allergenic nut in our environment and peach the most allergenic fruit. Nuts were the food most frequently associated with anaphylaxis, with walnuts standing out. Family history of atopy did not appear to influence the development of non-IgE-mediated food allergy in the child. Probably, the influence of genetic load seems to be less important than in IgE-mediated food allergy.

The risk factor most strongly associated with the development of IgE-mediated food allergy was the presence of atopic dermatitis, followed by a maternal history of asthma. Other factors also associated with the development of IgE-mediated food allergy was hospitalization for an episode of bronchospasm or a parental history of allergic rhinitis, among others. The variable most strongly associated with the development of non-IgE-mediated food allergy was continued treatment with proton pump inhibitors, followed by not having attended daycare, and finally by atopic dermatitis at six months of age.

The diagnosis of food allergy, whenever possible, should be based on an OCT. Telephone questionnaire may overestimate parents' perceived food allergy.

Key words

Food allergy, prevalence, incidence, IgE, non-IgE, oral challenge test.

6. INTRODUCCIÓN

6.1. Terminología de las reacciones adversas a alimentos

Las reacciones que ocurren tras la ingesta de un alimento son un motivo frecuente de consulta en la edad pediátrica. Estas reacciones pueden ser muy variadas, no solo en cuanto a la sintomatología de presentación, sino también en cuanto al mecanismo etiopatogénico que propicia su aparición. Por ello, es de fundamental importancia una correcta y homogénea definición de estas.

Las reacciones adversas a alimentos se conocen desde la antigüedad, siendo Hipócrates en la Antigua Grecia (460 a.C.-370 a.C.) el primero que notificó que la ingesta de leche de vaca podía producir malestar gastrointestinal y urticaria. En Europa se describieron los primeros casos de alergia alimentaria (AA) a principios del siglo XX, aunque fue a partir de 1984 cuando la comunidad científica empezó a revisar la frecuencia y las características de los principales alimentos implicados en la AA inmediata (1).

En los últimos 25 años se han publicado distintas recomendaciones y guías en las que se ha ido modificando la clasificación de las reacciones a alimentos. La Academia Europea de Alergia e Inmunología Clínica (EAACI) elaboró un documento en 1995 en el que se denominó *reacción adversa* a alimentos a cualquier reacción anormal ocurrida tras la ingesta de un alimento. Si esta reacción adversa podía aparecer en cualquier individuo si el alimento en cuestión se administraba en dosis suficientes, se denominaba *reacción tóxica*, mientras que, si la reacción solo aparecía en determinadas personas con una predisposición especial, se denominaban *reacciones no tóxicas*. A su vez, las reacciones no tóxicas se dividían en *reacciones alérgicas* si estaban mediadas inmunológicamente o *intolerancias*, si no estaban mediadas por mecanismos inmunológicos. Por último, las reacciones alérgicas se clasificaban en mediadas por IgE y no IgE mediadas.

Unos años después, la EAACI volvió a revisar la terminología, pasando a denominar *hipersensibilidad a alimentos* a cualquier reacción alérgica a alimentos, distinguiendo aquellas reacciones mediadas inmunológicamente, *AA IgE o no IgE mediada*, de las no mediadas inmunológicamente, *hipersensibilidad no alérgica* (2,3).

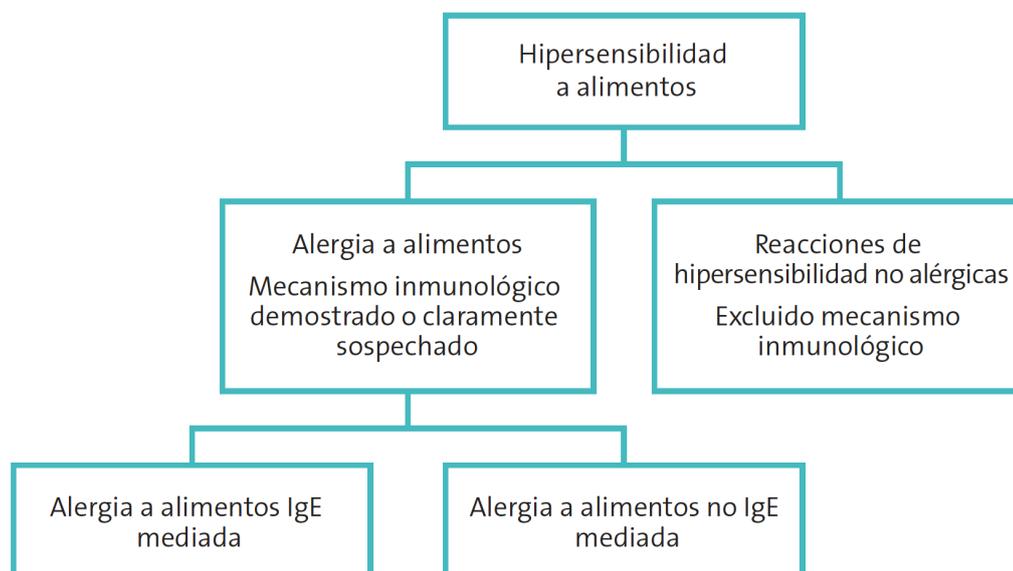


Figura 1. Clasificación de la alergia a alimentos (EAACI: Academia Europea de Alergología e Inmunología Clínica) (2,4).

La sensibilización alimentaria consiste en la producción de anticuerpos IgE específicos frente a algún alérgeno alimentario (5) y supone un riesgo de desarrollo de hipersensibilidad alimentaria tipo 1 de Gell y Coombs o alergia IgE mediada. La sensibilización alimentaria no es equivalente a la AA. De hecho, sólo el 40-50% de las personas con sensibilización alimentaria presentan AA confirmada en una prueba de provocación o tolerancia oral (PPO) (6). Aunque los niños con AA IgE mediada, presentan casi universalmente elevación de la IgE específica frente al alimento en sangre o una prueba de punción cutánea (SPT), para establecer el diagnóstico de alergia debe demostrarse causalidad mediante PPO en la mayor parte de las ocasiones.

Todos los alimentos son potencialmente sensibilizantes, pero el número de alimentos implicados en la mayoría de las reacciones alérgicas se reduce a unos pocos (2,4,7-10).

6.2. Prevalencia e incidencia de alergia alimentaria

La prevalencia de las enfermedades alérgicas ha aumentado exponencialmente desde 1950 y, en particular, durante la pasada década, suponiendo una carga muy significativa para la salud pública. La AA no es una excepción y, a pesar de la escasez de estudios de calidad, es un hecho irrefutable que su incidencia y prevalencia se han disparado en las últimas tres o cuatro décadas, especialmente en los países desarrollados. Algunos autores han hablado de porcentajes epidémicos, explicando este aumento de la prevalencia en gran medida por el incremento en las reacciones por reactividad cruzada (11). Existen grandes variaciones en la prevalencia de AA en función de los hábitos culinarios de las distintas zonas geográficas del mundo (1).

De ahora en adelante, salvo que se indique lo contrario, cuando en esta tesis se mencione la AA, se entenderá AA IgE mediada.

Las estimaciones de prevalencia de AA a nivel mundial varían considerablemente en función de la metodología empleada ya que son pocos los estudios que han utilizado la prueba de provocación oral (PPO) como *gold standard* para el diagnóstico de AA (12) y son muchos los que han basado el diagnóstico en las opiniones de los padres. A este respecto, en una encuesta publicada en 2013 por la Organización Mundial de Alergia, en la que participaron ochenta y nueve países, se recogieron los siguientes datos: más del 50% no tenían información de la prevalencia de AA. Sólo un 10% tenían datos contrastados. Veintitrés de los 89 países tenían datos subjetivos, basados en las respuestas de los padres, con la consiguiente sobreestimación de los datos reales. Tras analizar los datos fiables se encontró que la prevalencia media de AA en preescolares en países desarrollados era del 10%, siendo en países emergentes asiáticos del 7% (13–15).

En 2015 el grupo de Savage et al. (16) publicó una revisión centrada en la AA IgE mediada. Se incidió en que muchos estudios tienen un sesgo de selección en sus muestras, siendo por tanto no representativas de la población, además de metodologías muy variables. Por ejemplo, se estimó una prevalencia de AA en Canadá del 7,1% y en Europa del 5,9%, dato recogido vía telefónica, con el riesgo de sobreestimación por parte de los padres de las AA de sus hijos (16). Se han descrito datos similares en otros estudios, sobreestimando hasta 25 veces la prevalencia de AA en niños por parte de sus padres (17).

A nivel europeo, Nwaru et al. (18) publicó en 2014 un estudio en el que se intentaba determinar la prevalencia de AA tras revisar más de 50 estudios y 42 metaanálisis. Se incluyeron tanto a adultos como a niños. La prevalencia estimada a lo largo de la vida según los propios pacientes era la siguiente para los diferentes alimentos: leche de vaca 6%, huevo 2,5%, trigo 3,6%, soja 0,4%, cacahuete 1,3%, nueces 2,2%, pescado y marisco 1,3%. Sin embargo, al estimar la prevalencia en base a la PPO, la prevalencia se redujo a: leche de vaca 0,6%, huevo 0,2%, trigo 0,1%, soja 0,3%, cacahuete 0,2%, nueces 0,5%, pescado y marisco 0,2%.

En niños europeos, en Inglaterra, se observó una incidencia acumulada de AA del 5% antes de los dos años (19), con una prevalencia de AA del 4% durante el primer año, del 5-6% a los tres años y del 2,5% a los seis años (20–22). En Dinamarca los porcentajes fueron menores, con una prevalencia de AA del 1,2% a los seis años de edad (23). En niños más mayores, en Turquía, se observó una prevalencia de AA del 0,15% en preadolescentes (de 11 a 15 años) (24) y del 0,16% en adolescentes (25). En Reino Unido en niños de 11 y 15 años se describió una prevalencia de AA del 2,3% para ambos grupos (26). En Alemania se encontró una prevalencia de AA en todas las edades del 3,6%, siendo de forma específica la IgE mediada del 2,5% y la no IgE mediada del 1,1%. Teniendo en cuenta solo la AA IgE mediada, la prevalencia entre los 0-19 años fue del 3,3%. Además, en la AA IgE mediada los alimentos implicados por orden de frecuencia fueron las frutas y los frutos secos (77,6%) y los vegetales (54,4%), ocupando el final de la lista la leche de vaca (4,5%) y el huevo (2,9%) (27).

En América se han encontrado datos fiables en Brasil, con una prevalencia de AA confirmada entre los 4 y los 59 meses de edad del 0,61%, siendo del 1,9% en lactantes (4-23 meses) y del 0,4% en preescolares (24-59 meses) (17). En Estados Unidos muchos de los estudios no han establecido la PPO para realizar un diagnóstico de AA (12,28). En Canadá la prevalencia de AA en los primeros 6-7 años de vida fue del 4,23% (29).

Uno de los países con mayor incidencia y prevalencia de AA a nivel mundial es Australia, con unas cifras de incidencia mayores del 10% en niños de 12 meses de edad (30) y de prevalencia del 4% a los cuatro años. Incluso sólo considerando tres alimentos se ha referido una prevalencia de AA al año del 11%: el cacahuete el 3%, el huevo crudo el 8,9% y el sésamo el 0,8%. En el seguimiento a los cuatro años la prevalencia bajó al 3,8%, siendo la del cacahuete del 1,9%, la del huevo del 1,2% y la del sésamo del 0,4% (30–33). En niños preadolescentes (de 10 a 14 años) la prevalencia de AA referida fue del 4,5% (34).

Tradicionalmente, algunos países africanos y asiáticos en vías de desarrollo presentaban escasa prevalencia de AA, pero en los últimos años se han empezado a registrar cifras similares a los países occidentales. Curiosamente, los hijos de inmigrantes de estos países asiáticos o africanos, nacidos ya en Occidente, parecen tener más riesgo que los niños caucásicos de desarrollar AA. En cambio, los adultos inmigrantes de primera generación han mantenido la misma baja prevalencia de AA. Se desconoce cuál es la causa, pero probablemente la interacción entre genoma y medio ambiente tiene un papel relevante, augurando el continuo aumento de AA en Asia y África a medida que aumente el nivel socioeconómico en estas regiones, como ya se está observando (31,35).

Asia es el continente más poblado a nivel mundial, con más de 4000 millones de personas (36), con diferentes etnias y costumbres dietéticas (37). En este continente han destacado estudios metodológicamente correctos en Tailandia, con una prevalencia de AA IgE mediada en niños hasta los seis años del 0,45% en 2005 (38) siendo en 2012 en lactantes y preescolares del 1,11% (39). En zonas urbanas de China se ha establecido una prevalencia de AA del 3% en el primer año de vida (40) siendo en los menores de dos años del 7,7% (15) y entre el 5,5%-7,3% (37,41). Además, se ha más que duplicado la prevalencia en este rango de edad: del 3,5% en 1999 al 7,7% en 2009 (15).

En el continente africano y concretamente en Sudáfrica, se pueden destacar dos estudios en niños con AA con una metodología correcta (42). El primero incluyó una cohorte seleccionada de niños entre los seis meses y los 10 años con dermatitis atópica (DA), estableciendo una prevalencia de AA del 40%, dato nada desdeñable (43). En el segundo en una cohorte mucho más amplia, de alrededor de 1200 niños, describieron una AA del 2,5% en la población urbana y del 0,5% en la población rural (44).

En España no existen prácticamente estudios de prevalencia e incidencia de AA. El más importante fue Alergológica, estudio observacional descriptivo transversal. En su versión de 2005 (45) se recogieron 4991 pacientes (3916 adultos y 917 niños) atendidos por primera vez en el año 2005 en una consulta de Alergia en el sistema sanitario español, tanto público como privado. Se estimó una prevalencia de AA del 7,4 % a lo largo de la vida, habiéndose producido un aumento en su versión de 2015 al 11,4% (46) en los ≤ 14 años. Otro estudio realizado hace ya 20 años, en la Comunidad Valenciana, determinó una incidencia del 0,36% de APLV IgE mediada de forma específica en los niños el primer año de vida (47).

Dado que estos resultados tan diferentes no se pueden explicar únicamente desde un punto de vista genético, diferentes estudios han intentado identificar los factores ambientales que pudieran explicar estos cambios (11,35,48). Por tanto, a la vista de los estudios publicados hasta ahora es difícil estimar con precisión la prevalencia de AA. Además de la diferente metodología empleada en la definición de AA, ya comentada previamente, se suman otros factores que dificultan su valoración, como es el tipo de alimento estudiado. Como ya es ampliamente conocido, los alimentos implicados en la AA varían con la edad del paciente, siendo más común la APLV y al huevo en la primera infancia (en los menores de cinco años), mientras que la alergia a los frutos secos, la fruta, el pescado y el marisco son más frecuentes en niños más mayores (18,49).

6.2.1. Prevalencia e incidencia de alergia a las proteínas de la leche de vaca

Con respecto a las PLV, en un metaanálisis de Nwaru et al. (18) se indicó que fue el alimento más frecuentemente implicado en la AA con una prevalencia del 0,6% teniendo en cuenta todas las edades, aunque fue más común en la primera infancia.

Según la revisión de Savage et al. en 2015 (16), la prevalencia de APLV fue del 2,5% (IgE y no IgE mediada), representando el 20% de la AA y apareciendo fundamentalmente en el primer año de vida. En otro estudio europeo, metodológicamente correcto, publicado también el mismo año por el grupo de Schoemaker et al. (50), en el que por primera vez se diferenció entre APLV IgE y no IgE mediada, con un seguimiento de más de 9000 niños durante dos años, se obtuvieron datos diferentes. La incidencia de APLV fue del 0,54% a los dos años, variando enormemente entre distintos países: 1% Holanda y <0,3% Lituania, Alemania y Grecia (casi el 0%). La mayoría de los casos de APLV se debieron a la forma IgE mediada, mientras que la no IgE mediada supuso el 23,6% de los mismos, salvo en Reino Unido y Holanda en los que la frecuencia de la APLV no IgE mediada se acercó al 50%.

En estudios más antiguos, en Dinamarca, se encontró una incidencia en el primer año del 0,5% (51), siendo del 1,1% en niños de Noruega a los dos años y medio (52) y en Reino Unido del 0,5% a los tres años (21) con una prevalencia en este país en los

menores de cinco años del 0,45-2,3%, y en niños más mayores menor del 1% (5). En otros países como Turquía se observó una prevalencia de APLV IgE mediada en los dos primeros años de vida del 0,16% (53), siendo del 0% en preadolescentes (11 a 15 años) (24). Como ocurre con el huevo, el porcentaje de AA fue menor en los países del sur de Europa que en los del norte (12).

En Asia, concretamente en Oriente Próximo, se detectó una incidencia acumulada de APLV IgE mediada los dos primeros años de vida del 0,5%, con una edad media de aparición de 3,9 meses (54). Por otro lado, en varias ciudades de China, en menores de dos años, se reflejó una prevalencia del 0,83%-3,5%, siendo el segundo alimento más alergénico a esta edad, tras el huevo (15,37,41). También en el sur de este mismo país, se encontró una prevalencia del 2,69% en el primer año (55).

En Australia, un país con un elevado porcentaje de AA, como ya se ha mencionado previamente, se detectó en preadolescentes (10-14 años) una prevalencia de APLV del 0,2% (34). En América y en concreto en Brasil, se confirmó una prevalencia de AA en lactantes (menores de dos años) del 1% y del 0,09% en preescolares (entre los dos y los cinco años) (17). En Argentina se describió una prevalencia media entre el 2004 y el 2014 del 0,8% (56), siendo en el 2004 del 0,4% y en el 2014 del 1,2%, habiéndose por tanto triplicado. En Chile se detectó una prevalencia de alergia no IgE mediada del 5,2% durante el primer año de vida (57).

6.2.2. Prevalencia e incidencia de alergia al huevo

Otro alimento con alta prevalencia de AA en la infancia es el huevo, siendo la segunda causa de AA en países occidentales (tras la leche de vaca) y la primera en algunos países como China o Japón (58). Muchos de los estudios no han especificado si se refieren al huevo crudo o al cocido. En la revisión de Savage et al. (16) se han encontrado datos de prevalencia en torno al 1,3-1,6% en el primer año de vida. En una cohorte de 10 000 niños se estimó una incidencia de alergia al huevo a los dos años de edad de 1,23% a nivel europeo, con datos extremadamente variables entre distintos países, siendo mayor la incidencia en los países del noroeste de Europa y menor en los mediterráneos y de Europa del este, con diferencias de hasta el 200% entre algunos países: Reino Unido 2,18% y Grecia 0,07% (12,58). En Turquía se reflejó una prevalencia de alergia al huevo en los dos primeros años de vida del 1,3%

(53). En Brasil se describió una prevalencia de alergia al huevo en lactantes (menores de dos años) del 0,8% y en preescolares (entre los dos y los cinco años) del 0,2% (17).

Datos de zonas urbanas de China determinaron una prevalencia en el primer año de vida del 2,5% (40), mientras que en otro estudio, que incluyó tres ciudades de China, la prevalencia fue del 3-4,4% en los menores de dos años, destacando por ser el alimento más alergénico a esta edad (37,41), mientras que un tercer estudio la prevalencia alcanzó el 5% en los dos primeros años de vida (15). En Sudáfrica se describió una prevalencia de alergia al huevo en niños entre el primer y tercer año de vida, que vivían en un medio urbano, del 1,8%, siendo el alimento más frecuentemente implicado en la AA (44).

En Australia la prevalencia de alergia al huevo crudo en el primer año de vida fue del 8,9%, tolerando el 80% el huevo cocido (30), porcentaje muy superior a lo observado en Europa, probablemente por haberse identificado niños con alergia al huevo en el estudio HealthNuts que no habrían sido diagnosticados fuera del mismo, por lo que el desconocimiento de la AA puede ser un factor tan importante como la sobreinformación (12). El estudio HealthNuts realizado en Melbourne (Australia), incluyó a más de 5000 niños entre los 11 y 15 meses de edad a los que se les hizo prick test a los siguientes alimentos: cacahuete, huevo, sésamo, leche de vaca y gamba. Los que tenían un diámetro en el prick test ≥ 1 mm se les ofreció la realización de una PPO previa extracción de IgE específica al alimento (30,32). En este mismo país, sin embargo, en preadolescentes (10-14 años), el huevo resultó ser el tercer alimento más alergénico tras el cacahuete y los frutos secos, con una prevalencia del 0,5% (34).

6.2.3. Prevalencia e incidencia de alergia a los frutos secos y al cacahuete

La AA a los frutos secos representa la tercera causa de AA en los primeros años de vida (59).

En un metaanálisis de McWilliam et al. (60) se detectó una prevalencia de alergia diagnosticada con PPO en la infancia y la adolescencia menor del 2% (0-1.4%) y entre

0.05-4.9% de probable alergia (inclusive reacciones IgE documentadas o diagnóstico médico) siendo la avellana el fruto seco alergénico más frecuente en Europa, y la nuez y el anacardo más frecuentes en Estados Unidos. En España en los niños menores de 14 años el fruto seco más implicado en la AA fue la nuez (36,5% de los casos), seguido por el cacahuete (28,5%), el anacardo (10,4%), la avellana (8,5%), el pistacho (5,4%) y la almendra (5%) (59,61).

En estudios alemanes se detectó una prevalencia de alergia a los frutos secos y en concreto a la avellana, siendo más frecuentemente implicado, del 0,7% en niños hasta los 14 años y del 4,3% entre los 15 y 17 años (62,63). Otro estudio en Reino Unido reflejó una prevalencia de alergia a la almendra a los seis años de edad del 0,1% (22). En Turquía en preadolescentes (de 11 a 15 años) se encontró una prevalencia del 0,05% siendo junto con el cacahuete (también 0,05%) los alimentos más alergénicos a esta edad (24). En Australia, el grupo de McWilliam et al. (64) estableció una prevalencia a los seis años del 3,3%, siendo el anacardo el fruto seco más frecuentemente implicado (2,7%) seguido de la avellana (0,9%) y de la almendra (0,3%). Al año de vida se describió una prevalencia estimada basada en datos de los padres del 0.1%, habiendo probado este alimento sólo el 18,5% de los niños durante el primer año, razón que puede justificar este dato tan reducido, además teniendo en cuenta la sobreestimación que suelen tener los padres respecto al diagnóstico de AA. En preadolescentes (10-14 años) (34) se encontró una prevalencia de alergia a los frutos secos del 2,3%, siendo de nuevo el anacardo el más alergénico (1,6%).

Con respecto a la alergia al cacahuete, algunos estudios lo incluyen dentro de los frutos secos, otros dentro de las legumbres y otros lo cuantifican de forma aislada. En esta tesis la alergia al cacahuete se considerará tanto dentro de la alergia al fruto seco como alimento aislado. La prevalencia de alergia al cacahuete es variable, pero parece rondar el 2%, con una edad de presentación mayor, a los 18 meses, debido al frecuente retraso en su introducción respecto a otros alimentos. Es más común en países occidentales que en asiáticos. El 3,4% de la población de alto riesgo (DA grave y/o alergia al huevo) desarrolló alergia al cacahuete (65). En Australia, la prevalencia de AA al cacahuete se encontró en el 3% el primer año de vida (30) y del 2,8% a los seis años (64), siendo en preadolescentes (entre 10 y 14 años) del 2,7% (34). Incluso dentro del mismo país, la prevalencia de alergia al cacahuete entre niños de 11 a 15 meses varió en función del nacimiento de los padres, siendo tres veces más frecuente en hijos de padres nacidos en el este asiático en vez de en Australia, con una prevalencia del 2,3% si ambos padres procedían de Australia, del 6,7% si un padre era

asiático y del 7,7% si ambos padres eran asiáticos, dando igual si era el padre o la madre (37,66). En Turquía en preadolescentes (de 11 a 15 años) encontraron una prevalencia del 0,05% (24). En Europa se estimó una prevalencia de alergia al cacahuete, considerando todas las edades, del 0,2-1,6% (12,18), siendo en España en los menores de 14 años del 28,5%, como se ha comentado previamente, siendo el segundo fruto seco más alergénico (61).

En Sudáfrica se describió una prevalencia de alergia al cacahuete en niños entre 1 y 3 años que vivían en un medio urbano del 1,2%, siendo el segundo alimento más frecuentemente implicado (42,44).

6.2.4. Prevalencia e incidencia de alergia al pescado y marisco

La mayoría de los estudios llevados a cabo en Estados Unidos y en Europa han basado los datos de la AA a estos alimentos en AA documentada mediante encuestas, pero no comprobada con una PPO (12). Por ello se ha estimado una prevalencia en niños menor del 0,2% para pescados y menor del 0,5% para mariscos, siendo mayor en adultos (5,59). Hay muy pocos estudios metodológicamente correctos, que se describirán a continuación.

Respecto al pescado, considerando todas las edades, se ha descrito una prevalencia del 0-0.3% en una revisión de 2016 (67). En Finlandia, a los seis años se encontró una AA del 1% (67,68), siendo del 0,6% en Islandia y del 0,3% en Suecia a los 18 meses (69). En una cohorte de más de 2000 niños turcos entre seis y nueve años se detectó un solo caso (70) y ninguno en niños ingleses de seis años (22). En Dinamarca tampoco se observó ningún niño menor de tres años con alergia al bacalao, pero sí un 0,2% de los adultos (71). En Tailandia se reflejó una AA en niños de tres a los siete años del 0,2% (39). En zonas urbanas de China en menores de dos años la prevalencia de alergia al pescado fue del 0,17%-0,21% (37,41).

Respecto al marisco, en una revisión de 2016 en la que se incluyeron todas las edades, se describió una prevalencia del 0-0,9% (67). En Dinamarca no se encontró AA al langostino en ningún niño en los primeros tres años de vida, siendo del 0,3% en adultos (71). En el sudeste asiático la prevalencia de AA al marisco en la infancia fue entre un 0,3 % (38) a un 0,9% en el caso del langostino (39) y un 0,2% al cangrejo

(39). En menores de dos años procedentes de zonas urbanas de China la prevalencia de alergia al langostino fue del 0,17%-0,42% (37,41). Parece que la AA al marisco es más prevalente en adultos que en niños, pero a día de hoy se necesitan más datos para confirmar esta observación (12).

6.2.5. Prevalencia e incidencia de alergia a la fruta

Los alimentos vegetales son la causa más frecuente de AA en mayores de cinco años (72). En nuestro país los más frecuentemente implicados han sido las frutas y los frutos secos, seguidos de las legumbres y las hortalizas (72). Además, más del 75% de estos pacientes son alérgicos a pólenes, lo cual se explica por la sensibilización a panalérgenos. Se trata de proteínas ampliamente extendidas en el reino vegetal, implicadas en funciones biológicas importantes (principalmente de defensa), manteniendo sus secuencias y estructuras muy conservadas (72). Los tres grupos mejor conocidos son los *Bet v 1*, las profilinas y las LTP (72).

El aumento de la sensibilización a pólenes en niños con alergia respiratoria y la reactividad cruzada con las frutas han podido ser una de las causas del aumento de la alergia a las frutas en los últimos años y por tanto, del aumento de AA a nivel global (46). Existen pocos datos en la literatura de estudios con PPO a estos alimentos. Junto con las verduras y las legumbres han constituido la AA más frecuente en adolescentes y adultos (73). Además, es uno de los alimentos más frecuentemente implicado en el síndrome LTP (73). Las frutas que suelen provocar AA se reducen a unas 12-15 (74), siendo predominantemente las rosáceas (75).

La prevalencia en la infancia y adolescencia en estudios del norte y oeste de Europa varía desde el 0,1% al 3,5% (22,62,63,76,77). En un estudio, realizado en adultos en Holanda, se halló una prevalencia de alergia a frutas y en concreto, al kiwi, del 0,1% (62,76). En otros países como Israel, la AA a la fruta representó el 2,1% de las AA en niños (78). En uno de los pocos estudios españoles (45), se estimó que en pacientes derivados a consulta de Alergia existía una prevalencia a lo largo de la vida de AA del 7,4%. El 33% correspondía a las frutas, siendo éstas los alimentos más frecuentemente implicados en la AA en los mayores de cinco años (45,73).

Concretamente, las frutas rosáceas, han sido los alimentos vegetales con mayor frecuencia implicados en reacciones alérgicas (75). Teniendo en cuenta la reactividad cruzada entre aeroalérgenos y alérgenos alimentarios, en Europa se han encontrado dos patrones bien diferenciados en relación con su alergia. En los países del norte y del centro, ricos en abedules, la alergia a las rosáceas se ha asociado debido a la reactividad cruzada con la polinosis del abedul. Los alérgenos implicados son los homólogos de Bet v 1. Entre ellos destaca en la manzana, Mal d 1 (75,79). Sin embargo, en zonas mediterráneas como España, con menor frecuencia de estos árboles, los alérgenos implicados en relación a las rosáceas han sido las LTP, destacando en el melocotón la LTP Pru p 3 (75,79,80). Además, en caso presentar polinosis asociada, la sensibilización en su mayor parte se produce por profilina (75).

Debido a esto la fruta podría ser la AA más frecuente de forma global, aumentando con la edad del niño, siendo la más frecuente en el centro y norte de Europa la manzana y en España el melocotón, seguido de la manzana o kiwi, el plátano y muy poco frecuente la fresa (59,74,75,81).

6.2.6. Prevalencia e incidencia de alergia a verduras y legumbres

Los datos en la literatura indican una prevalencia de alergia a verdura y legumbres en la infancia y la adolescencia menor del 0,5%, siendo mayor en adultos (20,62,63). Sin embargo, estos alimentos y en especial las legumbres, parecen jugar un papel relevante en el aumento de las AA por su alto contenido de proteínas (82). Además, las legumbres, son la principal fuente de proteínas en la dieta vegetariana, tan en boga recientemente (82).

En España, las legumbres más frecuentemente implicadas en la AA han sido por orden de frecuencia, la lenteja seguida del garbanzo. Además, presentan reactividad cruzada con otras legumbres (59,83), siendo, según algunos autores, el alimento que mayor grado de reactividad cruzada tiene con otros (1).

6.2.7. Alergia combinada

Los anticuerpos IgE, aunque son específicos, pueden reconocer antígenos distintos. Por ello al hablar de reactividad cruzada nos referimos al reconocimiento por un mismo anticuerpo IgE de distintos antígenos alergénicos alimentarios. Es aquí donde cobran un papel muy relevante los panalérgenos. Estas proteínas, ya mencionadas, y de las que posteriormente se hablará más detenidamente, suelen tener una homología estructural mayor al 70%, pudiendo ser la causa por tanto de la alergia combinada entre distintos alimentos (4,84). Como se ha mencionado, destacan las *lipid transfer proteins* (LTP), las profilinas o los análogos de Bet v1 (4).

En este apartado se describirán las asociaciones de AA más frecuentes entre los distintos alimentos.

De los niños con alergia al cacahuete con un año de vida, el 27% tienen alergia a los frutos secos con seis años en comparación con el 14% de los que tienen alergia al huevo. En cambio, los que tienen alergia al huevo y al cacahuete durante el primer año presentan con mayor frecuencia de alergia a los frutos secos a los seis años: 37% (64). Por tanto, más de un tercio de los niños con alergia combinada al cacahuete y al huevo en la infancia presentan alergia a los frutos secos a los seis años de vida. Los niños con alergia o sensibilización al huevo tienen mayor riesgo de presentar otras alergias alimentarias, entre ellas al cacahuete de forma significativa (85).

Otros estudios han encontrado que, de los niños con alergia a los frutos secos a la edad de seis años, el 43% tienen alergia al cacahuete a la misma edad. Más de la mitad, el 52,2%, tienen alergia a un solo fruto seco, el 26,7% a dos frutos secos, el 12,4% a tres y el 8,7% a más de tres. La alergia al fruto seco más frecuentemente relacionada con la alergia al cacahuete ha sido el anacardo (36,7%) (64).

En Australia, en niños entre 10 y 14 años, el 7,6% presentó alergia a más de un alimento. Además, el 41,5% de los alérgicos al cacahuete tenían además alergia a los frutos secos (34). Cifras mucho menores se encontraron en China, con una prevalencia de AA combinada del 0,7% en los dos primeros años de vida (15). Sin embargo, en España se ha publicado una prevalencia de AA a más de un alimento en el 33% de los niños menores de 14 años remitidos a la consulta de Alergología, cifra mucho mayor que los artículos previos (46).

6.3. Fisiopatología

Como se ha comentado, se define AA, como una reacción adversa a alimentos mediada por mecanismos inmunológicos. Si se clasifican en función del mecanismo inmunológico pueden ser *IgE mediada*, *no IgE mediadas* o *mixtas* si participan ambos mecanismos.

Se producen por una reacción exagerada de ciertos individuos a algunos antígenos que forman parte de ciertos alimentos y que, en condiciones normales, en la mayoría de la población no desarrollan una reacción patológica.

El siguiente apartado se centrará en las reacciones alérgicas.

6.3.1. Alergia alimentaria IgE mediada

Se desarrolla de forma progresiva precisando varias exposiciones a un antígeno alimentario determinado. Se trata de una reacción de hipersensibilidad inmediata (tipo 1) en la que se produce una respuesta Th2 que da como resultado la unión de IgE a los receptores Fcε de células efectoras como mastocitos o basófilos provocando la liberación de histamina y otros mediadores proinflamatorios, desencadenando la respuesta de forma rápida (minutos-horas tras la ingestión) (86). Esta reacción se presenta en tres fases (84):

- **Fase de sensibilización:** en ella las células presentadoras de antígenos (células dendríticas, macrófagos y linfocitos B (LB)) mediante determinadas citocinas (como las interleucinas (IL) 4 y 13) presentan el antígeno alimentario absorbido a los linfocitos T (LT) CD4+ vírgenes. Estos LT Th0 vírgenes se transforman en LT Th2, que a su vez intervienen en la transformación de los linfocitos B en células plasmáticas, que producen IgE específica frente al antígeno alimentario.
- **Fase efectora:** se desencadena una respuesta inmunológica mediante la liberación de mediadores inflamatorios como la histamina o los leucotrienos por

parte de los mastocitos y de los basófilos, debido a la exposición antigénica persistente que induce la unión de moléculas IgE a los receptores de alta afinidad para IgE que presentan estas células. Esta respuesta inmunológica desencadena la respuesta tisular que da lugar a la sintomatología característica (87). Los síntomas se inician de forma rápida, en las dos horas siguientes a la exposición al antígeno (generalmente los primeros 20 minutos), y en ocasiones se sigue de una fase tardía a las 2-24 horas tras la exposición (87,88).

- **Fase crónica:** tras numerosas fases tardías, ya sin que se produzca una nueva exposición al antígeno, las células, principalmente los eosinófilos y los linfocitos Th2, mantienen el proceso inflamatorio, produciendo cambios estructurales con fibrosis y disfunción orgánica (84).

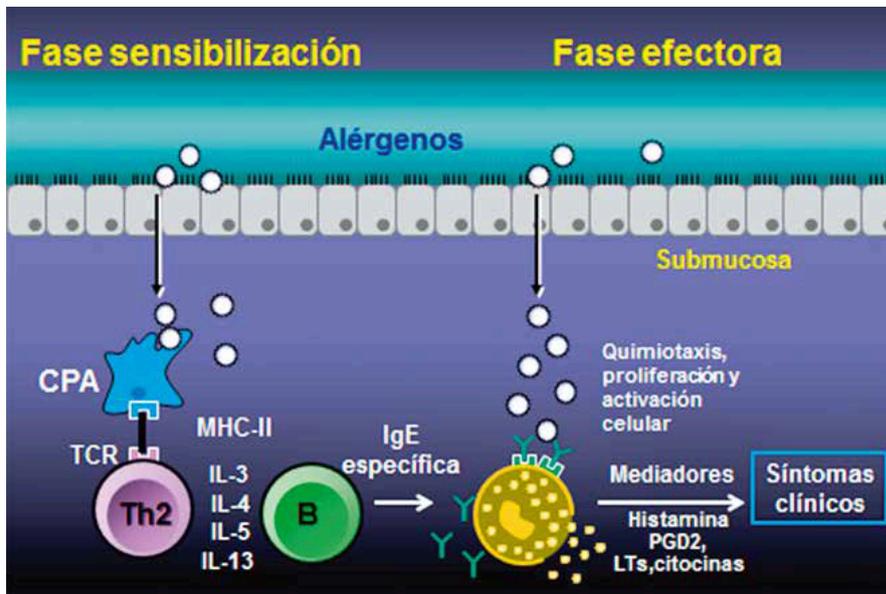


Figura 2. Fases de la respuesta inmune IgE mediada (84).

El nivel sanguíneo de IgE específica frente al alimento o el tamaño de la reacción cutánea en la prueba epicutánea, como se comentará posteriormente, no predice la gravedad de los síntomas, pero sí la probabilidad de aparición de los mismos, estando directamente relacionada (86).

6.3.2. Alergia alimentaria no IgE mediada

Se trata de una reacción de hipersensibilidad tipo IV. El mecanismo inmunopatogénico que interviene no está claramente definido, aunque parece estar mediado por células (88). Se debe a que el sistema inmune de la mucosa del tracto intestinal no funciona de forma adecuada en la tolerancia oral de determinados antígenos, desarrollando una respuesta alérgica anómala (89).

6.4. Factores de riesgo y factores protectores de alergia alimentaria

Una hipótesis del origen del desarrollo de la salud y de la enfermedad a largo plazo mantiene que el ambiente del niño desde su concepción hasta los 1000 primeros días de vida influye en gran medida en el riesgo que presenta esa persona de desarrollar una enfermedad crónica, incluidas las enfermedades alérgicas (90).

Como ya se ha comentado, muchos de los trabajos actuales se han estado centrando en el estudio de los factores de riesgo que puedan influir en el desarrollo de la AA. Entre ellos caben destacar los factores ambientales, ya que los genéticos no explican la forma tan rápida en la que estos cambios se están produciendo en las últimas décadas (91).

Algunos de los condicionantes más estudiados son los que tienen lugar en el periodo perinatal existiendo una gran dificultad para demostrar causalidad y no únicamente asociación entre muchos de los agentes conocidos y la enfermedad alérgica en estos pacientes (35).

6.4.1. En el niño

6.4.1.1. Al nacimiento

6.4.1.1.1. Edad gestacional. Prematuridad

La prematuridad suele ser considerado como un factor protector para el desarrollo de AA en la literatura. En un artículo de Mitselou et al. (7) se encontró que los recién nacidos prematuros por debajo de las 32 semanas parecían tener una asociación negativa con el desarrollo posterior de AA, lo cual no ocurría en los prematuros de las 32 a las 36 semanas, hecho que podría deberse a la introducción precoz de la alimentación complementaria como factor protector de AA. Esta hipótesis puede ser biológicamente plausible, ya que es muy probable que el sistema inmune del recién nacido prematuro no esté lo suficientemente desarrollado como para generar reacciones mediadas por IgE a los alérgenos ingeridos a través del aparato digestivo, dato ya observado en 1975 (92). De forma llamativa, el grupo de Gil et al. (93), describió que, en su estudio, sólo el 4,3% de los niños con APLV fueron prematuros, en contraposición con el 13,2% del grupo control, dato ya reflejado por Zachariassen et al. (94), donde al estudiar la incidencia de enfermedades alérgicas en prematuros extremos no se halló un solo caso de AA. Otra posible explicación podría ser la abundancia de ADNr bacteriano en el líquido amniótico de las madres que dan a luz de forma prematura, que colonizaría el tracto gastrointestinal de los niños antes de nacer. La colonización precoz podría contribuir a la maduración más temprana del sistema inmune en desarrollo, explicando de este modo el efecto protector de la prematuridad sobre el desarrollo de AA (95–97).

6.4.1.1.2. Sexo

La AA afecta a ambos sexos, con un ligero predominio en varones en la infancia, aunque en la mayor parte de las ocasiones no de forma significativa y depende asimismo de la edad y del tipo de alimento (29,46,98,99).

6.4.1.1.3. Peso al nacimiento

El bajo peso al nacimiento ha sido considerado en muchos estudios un factor protector de desarrollo de AA, o al menos, no un factor de riesgo. A continuación, se describe lo reflejado en la literatura.

La inmadurez del sistema inmune del intestino de los niños prematuros con un peso menor de 1500 g al nacimiento conlleva a una inhibición de la respuesta inmunitaria que se genera frente a los antígenos ingeridos por vía oral en los primeros meses de vida, haciendo que las células B sean más tolerantes a éstos (100).

En otros artículos se observó que los niños nacidos con un kg más de peso (3,5 kg frente a 2,5 kg por ejemplo) tenían un riesgo 1,4 veces mayor de tener AA a los dos años de edad (101), aunque no en edades superiores (101). Es posible que el efecto de la prematuridad sea especialmente importante en los alimentos cuya AA sea transitoria (101). Los niños con un crecimiento retardado en la gestación tenían, además, menor probabilidad de AA, pero no de sensibilización alimentaria (101).

En Japón los niños a los 18 meses de vida con un peso al nacimiento menor de 2500 g tenían de forma significativa menor AA que los de más de 2500 g al nacer (99). En Canadá no se encontró relación entre niños prematuros o con bajo peso al nacimiento (< 2500 g) y mayor riesgo de AA (29).

6.4.1.1.4. Tipo de parto

En algunos trabajos se relacionó el hecho de nacer por cesárea con el aumento de incidencia de AA (7,11,90,102). La hipótesis que se plantea es que los niños nacidos por esta vía no están expuestos a la microbiota vaginal y fecal de la madre, importante en la respuesta neonatal inmune T2 o TH2 que parece intervenir en el desarrollo posterior de AA y que se adquiere cuando el recién nacido pasa por el canal del parto (35). También se relaciona con una respuesta alterada al estrés, en la función inmunitaria y con cambios epigenéticos en la descendencia (103,104). Aun así, hay estudios en los que la cesárea urgente sí parecía aumentar el riesgo de AA, pero no si era una cesárea programada. Por todo ello, parece que deben de existir otros factores

no relacionados con la transferencia microbiana precoz que pueden asociar el tipo de parto con la AA (105).

De forma conjunta, el hecho de recibir LM exclusiva junto con el parto vaginal parecía mitigar la asociación entre atopia materna y sensibilización alérgica alimentaria del niño (103). Además, el grupo español de Gil et al. (93) sugirió que los cambios en la microflora asociados al parto por cesárea, junto con el consumo de antibiótico, podían actuar conjuntamente con el consumo precoz y aislado de fórmula adaptada (FA) al nacimiento, como factores predisponentes para el desarrollo de AA, y en concreto de APLV. Otros trabajos también han incidido en que la cesárea aumenta el riesgo de APLV de forma específica (106). Esto es relevante, ya que generalmente en la cesárea suele ser cuando se separa más tiempo al recién nacido de la madre, y por tanto cuando más frecuentemente toma el bebé fórmula de inicio (93). En otro estudio de 2016 (95) se observó un riesgo tres veces mayor de desarrollar AA los niños nacidos por cesárea y 10 veces mayor si tenían más de un padre con alergia. Los autores concluyeron que el efecto de la cesárea es más pronunciado en niños con predisposición alérgica.

6.4.1.2. Al nacimiento y de forma evolutiva

6.4.1.2.1. Microbiota y microbioma

En los últimos años se ha puesto de relevancia el posible efecto del **microbioma** y de la **microbiota** en la patogenia de algunas enfermedades, entre las que se encuentra la alergia. Se puede deber al efecto inmunomodulador que pueden presentar los microorganismos tanto de forma directa como indirecta (107,108). Los metabolitos de éstos y los componentes bacterianos ayudan a regular la respuesta inmune del huésped, y, por tanto, pueden afectar potencialmente al desarrollo de las enfermedades alérgicas. En este proceso, parecen intervenir las células T reguladoras, las células Th2, la IL-10 y el mantenimiento de la función de la barrera intestinal. El equilibrio entre estas funciones podría estar determinado por factores externos (dieta, fármacos como antibióticos, antiácidos; momento de introducción de la alimentación complementaria (AC), retirada de LM, etc) y factores internos (genética del huésped) (108–110).

La variabilidad y la composición de la microbiota parece determinarse ya en la infancia temprana, siendo especialmente relevante en el primer año de vida (108), e incluso las primeras seis semanas de vida (111). Su establecimiento en el niño comienza ya intraútero, continuando tras el nacimiento y con dos puntos de inflexión en la infancia. El primero ocurre de manera precoz tras el nacimiento, durante la lactancia, y resulta del predominio de la microbiota intestinal por *Bifidobacterium*. El segundo momento importante se produce tras el destete del lactante, al introducir la AC, que resulta en el establecimiento de la microbiota del tipo del adulto en el que predominan *Bacteroidetes* y *Firmicutes* (108).

Por lo tanto, el primer año de vida parece esencial el desarrollar una microbiota saludable, evitando en lo posible la disbiosis intestinal. Aun así, los cambios continúan hasta los tres años de edad, momento en el que el intestino humano adquiere una microbiota estable, llamada enterotipo, que es el conjunto de diferentes tipos y cantidades de bacterias con una combinación determinada en el intestino (108).

En relación con la asociación de la diferente composición de la microbiota del niño con la sensibilización alimentaria, la AA o incluso el hecho de que se resuelva la APLV a largo plazo, destacan algunos estudios que se describirán a continuación. El grupo de Azad et al. (112) resaltó la asociación del predominio de *Enterobacteriaceae/Bacteroidaceae* en la primera infancia con el desarrollo posterior de sensibilización alimentaria. Ling et al. (113) observaron que los niños con AA durante el primer año de vida presentaban menor proporción relativa de *Bacteroides* y *Clostridium* XVIII y mayor de *Clostridium sensu stricto* y *Anaerobacter*. En otra publicación encontraron menor número de bacterias productoras de ácido láctico y *Veillonella* en el periodo de lactancia y baja diversidad de *Enterobacteriaceae*, con colonización por *Clostridium paraputrificum* y *tertium* en niños con AA en los dos primeros años de vida (114). Por otra parte, Bunyavanich et al. (115) observaron que los niños con APLV resuelta con ocho años presentaban mayor prevalencia de bacterias *Firmicutes* y *Clostridiaceae* durante la lactancia, mientras que en los niños con persistencia de APLV se encontró una mayor presencia de *Bacteroides*.

6.4.1.2.2. Hipótesis higiénica

La respuesta inmune de las células Th2 se asocia con la producción de anticuerpos IgE y enfermedades atópicas y alergia, mientras que en la respuesta T1 o Th1, estas células antagonizan la respuesta IgE y el desarrollo de enfermedades alérgicas (116).

De forma natural durante el embarazo la respuesta inmune del feto es predominantemente T2 o Th2, para protegerse del rechazo, persistiendo durante los primeros meses de vida, cambiando posteriormente de manera gradual hacia una respuesta T1 (116). Sin embargo, esta evolución puede variar en función de los distintos factores ambientales (117).

La “hipótesis higiénica” pudiera ser una opción para explicar el aumento exponencial de enfermedades alérgicas y en concreto de AA, en las últimas tres o cuatro décadas, especialmente en los países desarrollados, como se ha comentado previamente (108). Esta hipótesis propone que una menor exposición a ciertos patógenos (parásitos, microorganismos), junto con una mayor higiene y asepsia, podría conducir a una respuesta inmune exagerada, produciendo cambios en la inmunidad humoral, con un desequilibrio entre las células Th1 y Th2, predominando el fenotipo T2. De hecho, se ha descrito una mayor prevalencia de enfermedades alérgicas en niños residentes en ciudades que en ambientes rurales (118,119). Concretamente en Sudáfrica se detectó cinco veces más prevalencia de AA en niños que residían en ambiente urbano (2,5%) que en el rural (0,5%) entre el primer y el tercer año (44). Como posibles razones de esta diferencia destacaría el estilo de vida de las ciudades, con mayor alimentación a base de comida rápida y menor toma de alimentos no procesados ricos en fibra, prebióticos, así como cambios en la exposición a infecciones y vacunas, lo que se refleja en una alteración del microbioma (42). Además, las infecciones por helmintos parecían tener un efecto protector en el desarrollo de alergias, siendo menos frecuentes en el medio urbano que en el rural (42). Como dato curioso, *Acinetobacter lwoffii* F78, aislado en un ambiente de agricultura, ha mostrado un potente efecto protector de alergia induciendo la polarización a respuesta T1 en el sistema respiratorio (120).

6.4.1.3. Evolutivamente

6.4.1.3.1. Lactancia materna

La **lactancia materna** (LM) ha sido el método preferido para la nutrición infantil a lo largo de la historia. La evidencia acumulada indica que puede disminuir el riesgo de morbilidad en enfermedades infecciosas, sobrepeso/obesidad y diabetes mellitus (121).

El efecto beneficioso de la LM en las enfermedades alérgicas ha sido debatido desde la publicación de un trabajo estadounidense en 1936, con más de 20 000 niños reclutados, en el que se describió la LM como factor protector para el desarrollo de eczema (122,123).

Actualmente existen datos contradictorios en relación a la LM y la AA (124).

La duración de la LM durante los primeros meses de vida ha sido considerada clásicamente como un factor protector para el desarrollo de alergias alimentarias, que pudiera ser debido, entre otros factores, a la presencia de varios componentes inmunoactivos como oligosacáridos, metabolitos y microorganismos, así como vitaminas y nutrientes, que alterarían el microbioma intestinal del niño y el desarrollo del sistema inmunitario (90,103). Aunque en los últimos años se han encontrado datos contradictorios al respecto (117,124), parece que la LM podría ejercer un papel protector, si su duración es superior a cuatro meses, en niños sin factores de riesgo de atopia (48,125). En otros artículos se ha hablado de factor protector si la duración es mayor a seis meses (103). De forma específica con respecto a la leche de vaca, se ha descrito que la LM exclusiva, durante al menos cuatro meses, disminuye significativamente la sensibilización a las PLV a los dos años de vida, con una disminución asimismo de los biomarcadores de atopia, como los eosinófilos totales y la IgE total, aunque estos últimos no de forma significativa (126).

Si se tiene en cuenta el cacahuete, los niños cuyas madres tomaron cacahuetes durante la LM y además les introdujeron el alimento durante el primer año de vida presentaron menor desarrollo de sensibilización al cacahuete que los que no los tomaron durante la LM o los que lo introdujeron más allá de los 12 meses de vida (127).

Estos resultados no coinciden con los obtenidos en los siguientes dos artículos, quizás por diferencias en la selección de la muestra, ya que en estas dos últimas cohortes se incluyeron niños de alto riesgo con historia familiar de atopia. En uno de ellos, se observó que la LM exclusiva al menos durante cinco meses aumentaba el riesgo de sensibilización al huevo (128) y en el otro, la LM exclusiva durante al menos tres meses aumentaba el riesgo de sensibilización al huevo, proteínas de la leche de vaca y cacahuete (129). Estos datos deben ser interpretados con cautela, ya que podría ocurrir no que la LM aumente el riesgo de enfermedades alérgicas, sino en las madres con atopia aumente el deseo y la duración de la LM respecto a otros grupos no de riesgo (122). En otra muestra de una cohorte de riesgo (hijos de madres con asma) no se halló asociación significativa entre la duración de la LM exclusiva y la sensibilización en los seis primeros años de vida. Por tanto, aunque es bien conocido que la LM es la fuente de alimentación óptima al nacimiento, estos hallazgos pueden subrayarse para prevenir la angustia y culpa de algunas madres con alergia/atopia que tienen dificultades de amamantamiento (122).

Además, Matsumoto et al. (130) objetivaron que la LM, especialmente el calostro, tenía un efecto profiláctico en el desarrollo de AA exclusivamente en niños con alto riesgo de DA, siendo mayor el efecto cuanto menor duración de la LM. Este estudio hace especial énfasis en el eczema, como papel importante en el desarrollo de la AA, debido a la teoría de la sensibilización percutánea junto con la hipótesis de exposición dual a alérgenos. En ella se sugiere que la ingesta oral de proteínas alimentarias promueve la tolerancia inmune, mientras que la exposición percutánea tiende a inducir sensibilización alérgica. Los niños con eczema perderían este equilibrio debido a una piel gruesa que hace de barrera, de forma que se beneficiarían de la LM, para mantener una tolerancia oral adecuada que podría prevenir el desarrollo de AA. De hecho, el calostro contiene numerosos factores inmunomoduladores, como la inmunoglobulina A, que pueden afectar al desarrollo y al mantenimiento de la regulación inmunológica intestinal relacionada con la tolerancia oral.

Por el contrario, la LM exclusiva o prolongada aumentaba el riesgo de AA entre niños sin eczema, y atenuaba el efecto profiláctico de desarrollo de AA, incluso entre algunos niños con DA (130). Este hecho podría ser debido a pautas conductuales de alimentación, como la introducción tardía de alimentos debido a LM exclusiva o prolongada (130).

En la revisión de la Academia Americana de Pediatría, publicada en 2019 (131), que sustituyó a la del 2008, se afirmó que la LM exclusiva durante tres o cuatro meses

disminuía la incidencia de DA durante los primeros dos años, pero no existía evidencia de que la LM exclusiva más allá de los tres o cuatro meses tuviera un efecto beneficioso en la prevención de la enfermedad atópica (132). Aun así, hay que tener cuidado con esta afirmación, ya que se basa en estudios metodológicamente mejorables. Además se describió que no se pueden sacar conclusiones sobre el papel de la LM ya sea para prevenir o retrasar la aparición de AA específicas (131).

Se precisan estudios más rigurosos para poder determinar el efecto de la LM a nivel de la AA dado los numerosos factores personales y familiares que pueden influir en su desarrollo.

6.4.1.3.2. Momento de introducción de alimentación complementaria

Otro posible factor en el desarrollo de la AA es el momento de la introducción de la alimentación complementaria o Beikost (cualquier alimento distinto a la leche materna o FA).

Ya se ha comentado que los recién nacidos prematuros puedan tener menor incidencia y prevalencia de AA, entre otros factores, por la introducción precoz del beikost (7). A continuación, se describirá la evidencia recogida en la literatura.

En el año 2000 la Asociación Americana de Pediatría, basándose en opiniones de expertos, recomendaba retrasar la introducción de los alimentos potencialmente alergénicos en los niños con alto riesgo de enfermedades alérgicas: las PLV al año de edad, el huevo a los dos años, el cacahuete y el marisco a los tres años (133). Posteriormente, se observó que esta estrategia no era beneficiosa y que incluso podría conllevar un aumento de AA. Ejemplos de ello son un estudio, en Reino Unido, en el que siguiendo esta recomendación se observó una prevalencia tres veces mayor de alergia al cacahuete (134), mientras que, en niños judíos residentes en Israel, que tomaban cacahuete desde el primer año de vida, presentaban una prevalencia de alergia al cacahuete diez veces menor que los niños judíos que vivían en Reino Unido y que no habían probado este alimento a esa edad (135,136). Por ello, en 2008 la AAP emitió una nueva directriz en la que afirmaba que no existía evidencia suficiente que demostrara que retrasar la introducción de la alimentación complementaria, incluyendo

el cacahuete, el huevo y el pescado, más allá de los cuatro o seis meses o antes de los cuatro meses de edad, tuviera un efecto protector en la prevención de AA. Esta afirmación era consistente con las recomendaciones de otros organismos, como la Academia Europea de Alergología e Inmunología Clínica (EAACI), la Sociedad Europea de Gastroenterología Pediátrica, Hepatología y Nutrición (ESPGHAN), y la Sociedad Australiana de Inmunología Clínica y Alergia (ASCIA) (137–140). En una revisión más reciente, de 2019 (131), la AAP añadió que la introducción precoz del cacahuete entre los cuatro y los seis meses, sí podría prevenir la AA al mismo en niños de alto riesgo (eczema grave y/o alergia al huevo) (65,141). En cambio, en niños de riesgo moderado (eczema moderado), la recomendación fue introducir el cacahuete a los 6 meses y en niños sin riesgo (no eczema y no AA), a partir de los 6 meses. Por ello, en Estados Unidos la recomendación actual es introducir precozmente el cacahuete (4-6 meses) en los niños con DA grave o alergia al huevo, para intentar reducir la alergia al cacahuete (142,143). El problema es que para poder llevar a cabo esta estrategia se precisa un diagnóstico temprano de la DA, ya que, en general el huevo se suele introducir después de los seis meses, por lo que a esa edad esta recomendación ya no tendría utilidad.

En otros estudios recientes se han observado resultados prometedores en la prevención de la AA en niños de alto riesgo, no sólo con la introducción precoz de alimentos como el cacahuete, sino también con la introducción precoz del huevo (144). En este sentido Perkin et al. (145) en una muestra de más de 1300 niños alimentados con LM, observaron que la introducción precoz de los alimentos entre los tres y los seis meses, se asociaba con menor riesgo de desarrollo de AA respecto a los que lo hacían más allá de los seis meses. La introducción precoz del cacahuete y del huevo en determinadas dosis (> 2 g a la semana) parecía tener resultados prometedores a la hora de disminuir la AA.

También en niños japoneses de alto riesgo atópico con DA, se observó que un consumo progresivo de huevo cocido en polvo de forma escalonada de los seis a los 12 meses (50 mg al día de los seis a los nueve meses y posteriormente 250 mg al día de los nueve a los 12 meses) resultó en un riesgo 30% menor de presentar alergia al huevo a los 12 meses de edad (146). En otra cohorte de riesgo, con casi 600 niños con historia familiar de atopia/alergia, en los que se inició la alimentación complementaria antes de los cuatro meses, se objetivó una disminución del riesgo de sensibilización al cacahuete y al huevo a los dos o tres años de edad (147). Sin embargo, los resultados obtenidos en otros estudios arrojan dudas acerca de cuál es

el momento idóneo para la introducción de la alimentación complementaria para reducir el riesgo posterior de AA (48,118,147).

En conclusión, no existe evidencia de que retrasar la introducción de cualquier alimento, incluso los potencialmente alergénicos, más allá de los seis meses prevenga la AA a dicho alimento. Está en estudio si la introducción precoz (entre los cuatro y los seis meses) de los alimentos potencialmente alergénicos, especialmente el cacahuete y el huevo en niños con alto riesgo de atopia, pudiera tener un efector protector en el desarrollo de AA posterior. Asimismo, parece que la ingestión de forma regular de un alimento nuevo es tan importante como el momento en el que se ingiere por primera vez (135).

La restricción de determinados alimentos en la dieta materna mientras dure la LM no ha demostrado eficacia en la prevención de AA, y puede ser causa de malnutrición y potencial perjuicio para el niño. En relación con la LM, algunos autores han propuesto iniciar la alimentación complementaria a las cuatro meses, manteniendo la LM al menos seis meses (135).

6.4.1.3.3. Fórmula adaptada

Asimismo, la toma de **lactancia artificial** también se ha asociado con resultados contradictorios en cuanto al desarrollo posterior de alergia, específicamente de APLV. En un artículo publicado por el grupo japonés de Urashima et al. (148) en una cohorte seleccionada de niños, con al menos un familiar con primer grado de atopia, la sensibilización a las PLV y a otros alimentos fue más frecuente en los niños que recibieron LM suplementada con FA desde el nacimiento hasta los cinco primeros meses, en contraposición a los que recibieron LM exclusiva o LM suplementada con fórmula elemental. Estos resultados no coincidían con los estudios previos en los que la administración de FA los primeros catorce días de vida disminuía el riesgo de APLV IgE mediada, recomendándose por tanto su suplementación de forma precoz (54). En otro estudio observacional, retrospectivo llevado a cabo en España, se encontró que la administración de dosis aisladas de FA al nacimiento, continuando posteriormente con LM exclusiva en el domicilio, era uno de los factores más intensamente relacionados con el desarrollo posterior de APLV IgE mediada (93).

La recomendación actual de 2019 de la Academia Americana de Pediatría, basándose en la literatura revisada hasta la fecha, es que existe una falta de evidencia de que la fórmula parcial o extensamente hidrolizada prevenga el desarrollo de enfermedad atópica, incluso en aquellos niños con alto riesgo de desarrollo de enfermedades alérgicas (131).

6.4.1.3.4. Tratamiento farmacológico

6.4.1.3.4.1. Tratamiento crónico: antiácidos

Un grupo de fármacos en el que se ha estudiado su posible relación con la alergia y de forma específica con la AA son los antiácidos.

Este tipo de fármacos reducen la digestión de las proteínas, pudiendo afectar al procesamiento de los antígenos ingeridos en el tracto digestivo. Además, en estudios con animales parece que la supresión ácida aumenta la IgE en respuesta a antígenos ingeridos vía oral, y se ha asociado con alergia a alimentos y medicamentos en humanos (109).

En un artículo de Seay et al. (149), en el que se siguió a casi 800 niños durante tres años se observó que la toma de fármacos antiácidos, tanto inhibidores de la bomba de protones (IBP) como antagonistas del receptor de histamina-2 (antiH2), durante los primeros seis meses de vida no se asociaba con el desarrollo de AA IgE mediada a los tres años de vida. Estos datos se contraponen con los obtenidos por Mitre et al. (109), en una cohorte mucho mayor, de más de 700 000 niños, en la que sí se observó que el consumo, tanto de IBPs como de antiH2 durante los primeros seis meses de vida, aumentaba el riesgo de AA de forma significativa y en una forma dosis dependiente.

6.4.1.3.4.2. Tratamiento agudo: antibióticos

Con respecto a los antibióticos, es importante tener en cuenta que su distribución a nivel mundial es muy heterogénea. Por una parte, la falta de antibióticos en países en vías de desarrollo causa más de cinco millones de muertes tratables anuales, mientras

que en los países desarrollados, su uso, en ocasiones excesivo e inadecuado, está produciendo un incremento de la resistencia a los mismos (150).

Además, son uno de los fármacos que más se prescriben en la primera infancia, momento clave en el desarrollo de la microbiota intestinal. Suponen alrededor del 30% de las prescripciones en los niños preescolares, en su mayoría por otitis media aguda, aunque un elevado porcentaje de éstas sean de causa vírica (151,152).

Una de las principales cuestiones en relación con el microbioma es cómo afecta el consumo de antibióticos durante el embarazo y durante los primeros años de la vida al desarrollo posterior de alergia. Varios estudios han sugerido que la exposición temprana a los antibióticos se asocia con un mayor riesgo de desarrollar alergia y atopía de forma evolutiva, aunque, como se comentará a continuación, los resultados son controvertidos (109). Aunque son varios los estudios en los que no se ha encontrado una asociación entre el consumo de antibióticos peri ni postnatal con el desarrollo posterior de AA (95,153,154), otros, llevados a cabo en cohortes de gran tamaño sí parecen encontrar asociación. Así, en un reciente estudio europeo, con más de 1000 pacientes incluidos, se observó que el consumo de antibióticos durante el embarazo se asociaba con mayor riesgo de DA y de AA sobre todo en el primer año de vida, y que el consumo de antibióticos durante el primer año parecía aumentar el riesgo de DA hasta los cuatro años de una forma dosis dependiente, aunque no el riesgo de AA a los seis años (155). En otra cohorte mucho mayor, con más de 700 000 niños sí se observó que el consumo de antibióticos en los primeros seis meses de vida aumentaba de manera global el riesgo de AA, aunque de forma específica, por alimentos, no se observó con el cacahuete ni con el marisco, pero sí con la leche de vaca y el huevo (109). En otra cohorte de más de 16 000 niños, también se asoció el consumo de antibióticos durante la gestación y en los primeros meses de vida postnatal con mayor frecuencia de APLV (156). En un metaanálisis de Ahmadizar et al. (157) también se encontró asociación significativa entre el consumo de antibióticos durante los primeros dos años de vida, y específicamente durante el primer año, con un mayor riesgo de desarrollar AA. En otro artículo, con más de 1500 niños (151), se describió también una asociación significativa entre haber recibido antibióticos en el primer año de vida y el desarrollo posterior de AA. El riesgo aumentaba con el número de ciclos de antibióticos, siendo máximo si el número era igual o superior a cinco y si estaban implicados cefalosporinas y sulfonamidas.

Recientemente, en 2020, Zven et al. (158) publicaron un estudio retrospectivo, en el que se incluyeron más de 790000 niños expuestos a antibióticos en los primeros seis

meses de vida, encontrando un riesgo mayor de desarrollar enfermedades alérgicas y de forma específica, AA, en comparación con los que no los recibieron. Además, el riesgo era mayor si habían recibido más de un tipo de antibiótico, independientemente de su duración. Aunque varios autores han destacado la importancia de este estudio, también han subrayado que no ha tenido en cuenta varios sesgos como la obesidad/sobrepeso, la carga genética o el hecho de que los niños que precisan antibióticos al inicio de su vida suelen presentar infecciones más graves, siendo todos ellos factores de riesgo independientes para el desarrollo de enfermedades alérgicas en la infancia (157-160).

Se han sugerido tres mecanismos por los que el consumo de antibióticos podría aumentar el riesgo de alergia en la primera infancia (155):

- a) En primer lugar, el tratamiento antibiótico cambia el curso de la infección, pudiendo provocar que el sistema inmune se desvíe hacia una vía predominantemente alérgica.
- b) En segundo lugar, algunos estudios han observado que ciertos tipos de antibióticos suprimen los mediadores de la respuesta T1, pudiendo desviar por tanto la respuesta a un fenotipo T2, y, por consiguiente, promoviendo el desarrollo de alergia como se ha comentado previamente.
- c) Por último, estudios en animales han demostrado que la exposición perinatal a la vancomicina repercute en la microbiota intestinal, aumentando la susceptibilidad para el desarrollo de asma.

Por otra parte, es razonable que cuanto mayor sea el número de ciclos de antibióticos recibidos, mayor sea el riesgo de disbiosis de la microbiota intestinal y, en consecuencia, mayor riesgo de desarrollo posterior de AA (90,151).

6.4.1.3.5. Animales

Numerosos trabajos han mostrado que la exposición prenatal o temprana a los mamíferos, incluyendo mascotas y ganado, está inversamente asociada con la alergia pediátrica. La teoría se relaciona con la hipótesis higiénica (90). Los animales de compañía pueden modificar el microbioma familiar (161). Un ejemplo es que el hecho de estar expuesto a mascotas con pelo aumenta de forma significativa dos bacterias:

Ruminococcus y *Oscillospira*, habiéndose asociado de forma negativa con enfermedades atópicas en la infancia (162).

Parece que el hecho de tener un animal doméstico en el domicilio puede no sólo no ser un factor de riesgo para el desarrollo de enfermedades alérgicas, sino incluso, actuar como un factor protector. Los animales que más frecuentemente conviven en el interior de los domicilios son los perros y los gatos. Podemos encontrar que en Europa el 5,4-35% de las viviendas tienen perros y el 7,2-35% gatos (163).

Los resultados obtenidos en varios estudios han mostrado que la convivencia con un perro durante el primer año de vida parecía ser un factor protector para el desarrollo de AA IgE mediada (19,91) y concretamente, para la alergia al huevo (164) y al cacahuete (37,66). Smejda et al. (165) demostraron también que tener perro en el domicilio antes y durante la gestación disminuía el riesgo de AA del niño durante el primer año de vida. Sin embargo, si en lugar de un perro, se trataba de cualquier otra mascota, gato, hámster, conejillo de indias o conejo, la frecuencia de AA no sólo no disminuía sino que incluso aumentaba (165). Con respecto a la AA durante el segundo año de vida, no se ha encontrado ninguna asociación con la presencia de cualquier mascota antes o durante la gestación (165).

En relación con la leche de vaca, se ha observado también un riesgo tres veces menor de APLV en el primer año de vida en niños que tenían animales de compañía en el domicilio en comparación con los que no los tenían (166).

6.4.1.3.6. Broncoespasmo

Dentro del concepto de la denominada “marcha atópica”, la relación entre la DA, los sibilantes recurrentes y la AA también ha supuesto un importante tema de estudio en los últimos años. Aunque existen pocos estudios en la literatura que estudien la relación de la AA con las sibilancias recurrentes, son numerosos los que evalúan la asociación de la AA y el asma.

Con respecto a las sibilancias recurrentes se ha comprobado que el diagnóstico de APLV en el primer año de vida de APLV es un factor de riesgo para el desarrollo de las mismas (106).

En relación con al asma y la AA, son dos enfermedades atópicas que tienen una estrecha relación y que coexisten en ocasiones. Entre el 4-8% de los niños asmáticos tienen AA (167) y un tercio de los niños con AA tienen asma (167), aunque la mitad de los niños con AA tienen reacciones alérgicas con síntomas respiratorios (168), siendo la manifestación pulmonar más común las sibilancias (167).

Se ha postulado que el mecanismo patogénico por el que la AA aumenta el riesgo de asma está mediado principalmente por la IgE (169). En presencia de las proteínas alergénicas de los alimentos de la dieta, la IgE activaría a los mastocitos, que liberarían mediadores inflamatorios como leucotrienos, histamina, etc. produciendo inflamación en las vías respiratorias con la consiguiente dificultad respiratoria y sibilancias (170). Aun así, no se sabe con precisión el mecanismo exacto por el que se relacionan (171,172). Ambas entidades pueden compartir factores de riesgo como antecedentes paternos de alergia o DA (173).

La AA se ha considerado un factor de riesgo para el desarrollo de asma, aumentando al menos dos veces el riesgo de presentarla (174). La AA también se ha asociado con mayor riesgo de crisis asmáticas graves y el asma, a su vez, se ha considerado también un factor de riesgo para presentar AA grave, con amenaza para la vida (171,175). Es decir, la coexistencia de ambos trastornos empeora la gravedad de cada uno de ellos, teniendo una influencia mutua negativa (169,172,173). La AA temprana en el primer año de vida puede preceder a la aparición de asma y otras enfermedades atópicas como la DA, rinitis alérgica (RA), etc. (173). La AA se ha asociado con riesgo de asma, tanto en niños menores como mayores de seis años, de forma más intensa si el paciente presenta AA a más de dos alimentos o AA grave (176). De forma específica, la sensibilización alimentaria y la AA temprana en los primeros años de vida al huevo, puede predecir la aparición de asma en la primera infancia (169,177). Casi la mitad de los niños con asma están sensibilizados a al menos uno de los siguientes alimentos: huevo, leche de vaca, soja, cacahuete, trigo o pescado (178).

Además, ya en 2009 Schroeder et al. (176) describieron que los niños con alergia a las PLV, al huevo, al cacahuete y a los frutos secos desarrollaban de forma más frecuente y precoz asma que los niños sin AA. En 2019 Di Palmo et al. (169) obtuvieron resultados similares observando que los alimentos más frecuentemente implicados en el desarrollo de asma eran el huevo, la leche de vaca y el cacahuete.

Por último, aunque el asma se relaciona de forma significativa con la AA IgE mediada, también se ha encontrado asociación, aunque en menor medida, con la AA no IgE mediada (169,172).

6.4.1.3.7. Dermatitis atópica

La DA suele ser la primera de las manifestaciones de la llamada “marcha atópica”, que se sigue entre otros por la AA. Ambas pueden estar vinculadas pues, por un mecanismo fisiopatológico común (117).

La incidencia de DA en la infancia se estima en un 10-20% en países desarrollados (179), siendo leve en el 80% de los casos (180). La prevalencia en los dos primeros años de vida a nivel global es del 21,5% (181), siendo en nuestro país en el primer año del 10,6% (182). Debuta en casi la mitad de los casos durante los primeros seis meses (144) y en un 60% de los casos en el primer año de vida (183). De los niños con debut en los dos primeros años, en el 43% desaparece a los tres años, el 38,3% tiene un patrón intermitente, y el 18,7% presenta síntomas todos los años (181).

Se sabe que la DA surge antes de que se produzca la sensibilización alimentaria (98). La exposición cutánea a alimentos a través de una piel alterada, como en el caso de la DA, es una vía importante para la sensibilización a los alérgenos alimentarios (184) y es complementaria a la sensibilización por vía digestiva (185). La DA parece estar relacionada con el aumento de la permeabilidad cutánea y el consiguiente incremento de exposición del sistema inmune a alérgenos alimentarios, resultando en mayor sensibilización a los mismos (185). Por ello se ha recomendado el cuidado precoz de la piel del recién nacido con emolientes para favorecer la tolerancia alimentaria (144). Los niños con DA y sensibilización alimentaria tienen un riesgo mucho mayor de desarrollar AA a los tres años de edad (186). Ya a los tres meses de vida, los niños alimentados con LM exclusiva que han presentado DA tienen más riesgo de sensibilización alimentaria a uno de los siguientes seis alimentos (leche de vaca, huevo, cacahuete, sésamo, trigo o bacalao) respecto a los que no la han tenido. Ello sugiere que esta sensibilización está mediada por células presentadoras de antígeno cutáneas en lugar o además de las intestinales (187).

Sí se ha descrito la DA como un factor de riesgo de desarrollar AA en niños (142). En este sentido, los niños con DA y sospecha de AA han tenido una alta tasa de positividad en la PPO, siendo en los casos leves del 53%, en los moderados del 52% y en los graves del 100% (185). El 30% de los niños con DA moderada y grave han desarrollado una AA IgE mediada (98), y asimismo, la presencia de AA se ha asociado con una DA de mayor gravedad y cronicidad (98). Además, se ha comprobado que la presencia de DA precoz y persistente también se ha relacionado con el desarrollo de AA (144) y que existe una mayor probabilidad de desarrollar AA en la primera infancia si se ha diagnosticado DA antes del año de vida (48) o antes de los seis meses (43).

En la cohorte Australiana de HealthNuts, con más de 4000 niños, se observó que la presencia de DA en la primera infancia se asociaba con un riesgo seis veces mayor de alergia al huevo y 11 veces mayor de alergia al cacahuete a los 12 meses de edad, en comparación con los niños que no presentaban eczema (188). De esta forma, uno de cada cinco niños australianos con DA tenían AA al cacahuete, a la clara del huevo o al sésamo en comparación con uno de cada 25 de los que no tenían DA (142,188). En otra cohorte de niños con DA antes del año y medio de vida, se observó que se desarrollaba AA a al menos un alimento en el 16% de los casos, siendo el alimento más frecuentemente implicado el cacahuete (6,6%), seguido de la leche de vaca (4%) y de la clara de huevo (4%), con unos niveles de IgE a estos alimentos mayores cuanto mayor era la gravedad de la DA (6), pero sin ser suficientes como para poder predecir el desarrollo de AA en esta población de riesgo (6).

Respecto a la alergia a las PLV y al huevo, es más frecuente la AA a estos alimentos en niños y adolescentes que tienen DA que en los que no tienen (189). Además, los niños presentan con mayor frecuencia APLV si el eczema es grave a nivel facial (189).

6.4.2. Familiares

La susceptibilidad genética por sí sola no explica las cifras globales de prevalencia de AA (190), pero sí la explica en gran medida en determinados individuos con algunas AA.

6.4.2.1. Atopia

Como ya se ha comentado previamente, en los últimos años ha habido un aumento significativo de la AA a nivel mundial, destacando inicialmente en los países desarrollados. Esto se puede deber principalmente a cambios epigenéticos debido a los factores ambientales, aunque la carga genética heredada de ambos progenitores sigue siendo fundamental (117).

A diferencia de los factores ambientales, cuya asociación con la AA se encuentra discutida, sí parece claro que la historia familiar de alergia/atopia, sobre todo en familiares de primer grado (46), y en especial en la madre, aumenta el riesgo de sensibilización alérgica y de enfermedades alérgicas en la infancia (93,103).

Según estudios recientes, los niños hasta los cuatro años con historia familiar de atopia, tanto en el padre como en la madre, tienen un riesgo casi 20 veces mayor de tener enfermedades atópicas, entre las que se incluye la AA (124). En cambio, si solo el antecedente materno de atopia está presente, ese riesgo es de 12,5 veces (124), que aunque sigue siendo elevado es algo menor. Por tanto, la historia materna de atopia resulta muy relevante para la historia de atopia del niño. Aunque la naturaleza exacta no se conoce bien (124), se supone que intervienen factores genéticos, intrauterinos y nutricionales de la madre (191). Liem et al. (29) observaron que la historia materna de asma y de AA aumentaba el riesgo de AA en el niño. Aun así, en un estudio de Venter et al. (191), en una muestra estadounidense de más de 1000 niños, no se encontró que el antecedente materno de asma o RA fueran factores de riesgo para el desarrollo del AA de sus hijos, pero sí para otras enfermedades atópicas como el asma, la DA o las sibilancias recurrentes. Se ha observado además que el riesgo de que el niño desarrolle AA cuando hay dos o más familiares de primer grado con enfermedades alérgicas es mayor que cuando sólo hay un familiar (odds ratio: 1,8 y 1,4 respectivamente) (192).

Es necesario entender la relación entre antecedentes familiares de alergia y AA (192) para poder informar a los padres del riesgo de sus hijos de desarrollar AA, así como para identificar grupos de alto riesgo de AA con el fin de intentar prevenir en lo posible su desarrollo. Aun así, parecen no tener la misma importancia los factores genéticos en todos los alimentos para el desarrollo de AA. Por ejemplo, pese a que la alergia al huevo se asocia con un factor genético importante, está más influenciada por el entorno (introducción más tardía del huevo en hermanos de niños alérgicos al huevo)

que el cacahuete (192). Este alto componente genético está en concordancia con lo reflejado en un estudio realizado en gemelos, en el que se observó mayor prevalencia de alergia al cacahuete en gemelos monocigotos que en dicigotos (193).

Además, hay que tener en cuenta que los factores ambientales, tanto de riesgo como protectores descritos hasta ahora, podrían no tener el mismo efecto en niños especialmente susceptibles a presentar enfermedades alérgicas. Un ejemplo es la escasa evidencia de que la utilización de fórmulas hidrolizadas en lugar de FA pudieran prevenir el desarrollo de AA en niños de riesgo (familiares primer grado de atopia) (135), a pesar de que los lactantes con un antecedente familiar de primer grado de atopia tuvieron más riesgo de presentar APLV (194), predominando la historia familiar de atopia en los niños cuyo debut de APLV ocurrió antes de los seis meses de vida (194). También, en un estudio australiano (91) que incluyó más de 600 niños con familiares de primer grado con enfermedades alérgicas (asma, eczema, RA o AA), en el que se valoró si la toma de tres tipos distintos de fórmulas infantiles tras la LM exclusiva (PLV, PLV parcialmente hidrolizadas o soja) podía influir en la incidencia posterior de enfermedad alérgica, se concluyó que ni la leche de soja ni la parcialmente hidrolizada disminuían la sensibilización alérgica a los dos años ni la presencia de asma o RA a los siete años. En un estudio de Jelding-Dannemand et al. (122) con una cohorte de riesgo, compuesta por hijos de madres con asma, no se encontró una asociación significativa entre la duración de la LM exclusiva y la sensibilización en los seis primeros años de vida. Por tanto, se podría concluir que se necesitan más estudios que aclaren si el tipo de alimentación, en los lactantes de alto riesgo de atopia, tiene alguna repercusión en el desarrollo posterior de AA (126).

Además, los niños con historia familiar de atopia en los que se detectan niveles de IgE elevados para alérgenos alimentarios, presentan un riesgo elevado de desarrollar AA, siendo importante el nivel de anticuerpos IgE (195).

6.4.2.2. Tabaquismo

El humo del tabaco contiene más de 5000 sustancias químicas, con casi 100 relacionadas con un perjuicio para la salud, siendo especialmente dañino en los niños, cuyos órganos y sistema inmune son relativamente inmaduros (90,196). Existen dudas respecto a la relación del tabaquismo perinatal y la AA. Aunque en algún estudio

parece que pudiera disminuir la AA (11), estudios más recientes indican que, aunque globalmente el tabaquismo pasivo en primera infancia aumenta el riesgo de sensibilización a alérgenos alimentarios hasta los 16 años, el tabaquismo gestacional no parece estar relacionado con la AA (197). En el estudio de Yao et al. (196) se encontró que la exposición al humo del tabaco en la primera infancia y en la adolescencia, medido objetivamente por los niveles de cotinina (metabolito de la nicotina) en sangre, se asociaba con la sensibilización mediada por IgE a algunos alimentos como la leche, el huevo, el cangrejo, el camarón, el cacahuete, la almendra, la soja, la patata, el ajo y el queso. Kulig et al. (198) también observaron que la exposición pre y postnatal al humo de tabaco aumentaba la sensibilización a alérgenos alimentarios. Sin embargo, McGowan et al. (118), no encontraron relación entre el tabaquismo pasivo en el domicilio y el desarrollo posterior de AA.

Existen varias hipótesis que podrían explicar el mecanismo por el que la exposición al humo del tabaco pudiera aumentar la sensibilización alimentaria:

- Podría aumentar la presentación del alérgeno a las células presentadoras de antígenos, ya sea causando modificaciones estructurales al alérgeno en sí mismo, o por absorción del alérgeno, provocando por tanto una exposición a alérgenos más sostenida en el tiempo (199).
- También podría ser responsable de daño en el epitelio, aumentando la permeabilidad del mismo, debilitando el aclaramiento mucociliar y facilitando por tanto la entrada del alérgeno a través del epitelio (200,201).
- El último mecanismo propuesto consiste en el aumento de la respuesta inmune al alérgeno, al incrementar la producción de numerosas citoquinas proalérgicas o proinflamatorias, como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), interleucinas (IL) 1, 6 y 8, entre otras, y disminuyendo la producción de citocinas antiinflamatorias, como la IL-10 (202,203).

6.4.2.3. Nivel socioeconómico

Clásicamente se ha considerado que los hijos de padres con mayor nivel educativo presentaban mayor prevalencia de trastornos atópicos y de forma específica de AA (29), siendo un factor protector el tener un nivel socioeconómico bajo (11).

Cuando se considera la educación paterna y materna por separado, la materna es la que mayor influencia tiene (204), siendo los hijos de madres con alto nivel educativo y mayores ingresos los que tienen mayor riesgo de desarrollar AA (48). Otros estudios han obtenido resultados similares, con mayor prevalencia de AA en hijos de madres con mayor nivel educativo (48), o de ambos padres (205), aunque no relacionándose con la gravedad de la AA (206). Teniendo en cuenta cualquier edad, incluyendo también pacientes adultos, se ha observado mayor prevalencia de AA en personas de mayor nivel educativo, en especial de la nuez (207).

Respecto a la APLV no IgE mediada en el primer año de vida, su frecuencia es seis veces mayor en hijos de padres con un alto nivel de ingresos (9%) en comparación con los de un nivel económico bajo (1,5%), asociándose el primer grupo con mayor edad y mayor nivel educacional por parte de ambos padres (57). Estos resultados se corroboraron en un estudio polaco (166) en el que las madres de niños con APLV durante el primer año de vida tenían con una frecuencia cuatro veces mayor estudios universitarios que las madres de niños sin APLV.

6.4.3. Diferencias en factores de riesgo y factores protectores entre alergia IgE y no IgE mediada

Hasta ahora se han valorado los factores de riesgo o protectores descritos en los estudios relacionados globalmente con la AA. La mayoría de ellos no especifican claramente si se trata de una AA IgE o no IgE mediada, aunque dado que en la mayoría de ellos se comenta el término de sensibilización alérgica se entiende que se trata de AA IgE mediada.

En el estudio realizado por Grimshaw et al. (19) se identificaron los factores de riesgo asociados con uno u otro tipo de alergia. Para las AA IgE mediadas encontraron como factores de riesgo el eczema y RA; y como factor de riesgo común a las IgE y no IgE mediadas, el momento de introducción de la alimentación complementaria. Los autores sugieren que la introducción de alimentos sólidos antes de los cuatro o seis meses de vida, en un intestino relativamente inmaduro, podría provocar cambios en el transporte a través de las mucosas y un aumento de permeabilidad intestinal.

Como factor protector común a ambos tipos de AA destacaba una dieta saludable, basada en frutas y verduras, siendo una fuente de oligosacáridos, así como de vitamina C, betacarotenos y ácido fólico, promoviendo la colonización de la microbiota por *Bifidobacterium*, con posibles efectos inmunomoduladores (208,209). Además, la comida casera parece tener una carga de microbiota más alta que los alimentos preparados comercialmente con el consiguiente efecto protector como sugiere la “hipótesis higiénica”. También como factor protector en la AA IgE mediada destacaba la presencia de perro en el domicilio y en la AA no IgE mediada el consumo materno de probióticos durante la lactancia (19).

6.4.4. Otros factores en estudio

Aunque aún no se han publicado muchos artículos al respecto, existen otros factores cuyo papel en el desarrollo de AA está siendo motivo de estudio.

6.4.4.1. Factores de riesgo

Los factores que podrían aumentar el riesgo de AA y/o sensibilización alérgica alimentaria son los siguientes: edad materna mayor de 35 años (11), nacimiento en las estaciones de otoño o invierno (grado de exposición al polen) (11), exceso o déficit de 25-OH Vitamina D en periodo neonatal/lactante (148), obesidad materna o del niño (160), test de Apgar bajo (menor de siete) a los cinco minutos de vida (7), recién nacidos grandes para la edad gestacional (7), dieta materna durante la gestación o de los lactantes rica en aceites vegetales, margarina, nueces o comida rápida (210) y residencia en medio urbano (29,118,119).

6.4.4.2. Factores protectores

Entre los factores con un posible papel protector destacan: gestación múltiple (11), cinco o más gestaciones previas (11), dieta materna durante la gestación o de los

lactantes rica en frutas, verduras, pescado (210), alimentos ricos en vitamina D, dieta mediterránea, etc. (210).

6.4.4.3. Otros

6.4.4.3.1. Ácidos grasos omega 3

Los ácidos grasos de cadena larga poliinsaturados omega-3 son encontrados principalmente en el pescado azul. Los niveles elevados de los mismos en el calostro parecen aumentar el riesgo de sensibilización a alérgenos alimentarios a los seis meses de vida (91).

Sin embargo y de forma específica, existe alguna evidencia de que su consumo, durante la gestación y la LM puede reducir la sensibilización alérgica al huevo (169).

6.4.4.3.2. Estrés perinatal

Aunque el estrés materno en la gestación e inmediatamente tras la misma se ha relacionado clásicamente con el desarrollo de enfermedades alérgicas respiratorias, como el asma, fue en 2015 cuando se demostró su relación con la AA (190). Se observó que el estrés sufrido por la madre durante el embarazo y el periodo perinatal del niño, ya sea un duelo u otro tipo de eventos se asociaba con hijos con más AA que sus hermanos, cuyas madres no tuvieron estos eventos durante sus embarazos (190). Se sugiere que estos acontecimientos estresantes pueden alterar el eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal e inmunológico, facilitando de esta forma una mayor respuesta alérgica (190).

6.4.4.3.3. Probióticos

Actualmente no existe evidencia para recomendar la ingesta de suplementos como probióticos para la prevención de la AA (144,169,211).

6.4.4.3.4. Niveles de IgE

Está en discusión si los niveles de IgE elevados pueden predecir el riesgo de desarrollar AA.

Aunque depende del tipo de alimento y de los antecedentes personales y familiares de atopia, la resolución de la AA es menor cuanto mayor es el nivel inicial de IgE específica al alimento. No obstante, no se puede afirmar que un determinado valor sérico de IgE específica frente a un alimento sea predictivo en todos los casos de la positividad de la PPO a dicho alimento. Aun así, existen valores muy orientativos para cada alimento o alérgeno. En la infancia una disminución de los niveles de IgE de forma evolutiva sugiere una tolerancia al alimento correspondiente.

De forma global, la sensibilización persistente a los alérgenos alimentarios entre los dos y los seis años de vida, así como la sensibilización temprana antes de los dos años, suponen un factor de riesgo para el desarrollo de AA a los seis años (195). Si los padres tienen historia de atopia, los niveles de IgE elevados frente a alérgenos alimentarios en el niño, aumentarían el riesgo de desarrollar AA, siendo además importante el nivel de IgE específica (195).

Considerando distintos alimentos, en la cohorte australiana de HealthNuts, con más de 5000 niños, se observó que niveles de IgE $\geq 1,7$ kU/L frente al huevo (no horneado) y ≥ 34 kU/L frente al cacahuete se asociaban con un valor predictivo positivo del 95% de desarrollar AA confirmada mediante PPO, pero no ocurría con otros alimentos (212). En cambio, cabe destacar que en el estudio de Du Toit et al. (65), los valores de IgE frente al cacahuete no predijeron el desarrollo de alergia al cacahuete.

Respecto al huevo, niveles iniciales bajos de IgE frente al huevo parecen relacionarse con una mayor probabilidad de resolución de la alergia (213). Sin embargo, niveles elevados, ≥ 50 kU/L, se han asociado con escasa probabilidad de superación de la alergia a los 18 años, siendo los niveles inversamente proporcionales a la adquisición de tolerancia (214). De forma específica, los niños con persistencia de la alergia al huevo cocido presentan inicialmente valores más elevados de IgE específica frente a la clara de huevo que aquellos que toleran posteriormente huevo cocido y/o crudo (215).

Respecto a la leche de vaca, sólo el 60% de los niños con IgE específica >50 kU/L ha superado la alergia a los 18 años (216), aunque según otros estudios, ya con niveles de IgE específica ≥ 13 kU/L existe una probabilidad menor de superar la alergia a PLV (217), siendo la relación entre niveles de IgE inversamente proporcionales a la adquisición de tolerancia a la leche (216). Asimismo, un diámetro de pápula ≥ 7 mm en el SPT se ha asociado con mayor riesgo de mantener la alergia a PLV (217). Parece que uno de los factores predictores más importantes de persistencia de APLV son los niveles de IgE específica tras la primera reacción alérgica (218).

Respecto a los frutos secos, valores elevados de IgE al fruto seco mayores de 10-20 kU/L se han relacionado con una baja probabilidad de superación de dicha alergia, aumentando la probabilidad de resolución de la misma hasta en el 63% si dichos valores son menores a ≤ 2 kU/L (219).

Respecto al cacahuete, los niveles bajos de IgE específica durante los dos primeros años de vida parecen ser un factor predictor de resolución de la alergia (220). Es poco probable la superación de esta alergia a los cuatro años si los niveles de IgE han sido ≥ 2.1 kU/L (174) o > 5.0 kU/L (85,221) en el primer año de vida. Por otro lado, los niveles elevados de IgE específica frente al cacahuete se han asociado, además de con mayor persistencia de la alergia, con mayor gravedad de las reacciones tras su ingesta (85,221).

6.5. Evolución natural de la alergia alimentaria

La evolución de la AA sugiere una alta tasa de resolución en la infancia, aunque varía considerablemente de un alimento a otro (222). En general, los alimentos que con más frecuencia se han relacionado con resolución espontánea son las PLV y el huevo, mientras que en el caso de los frutos secos o los cacahuetes, la evolución puede no ser tan favorable (222).

6.5.1. Evolución natural de la APLV

La alergia a las PLV tiene buen pronóstico a largo plazo, resolviéndose en su mayoría con el paso del tiempo, alcanzándose tolerancia en un porcentaje muy elevado en la infancia y adolescencia, sobre todo durante los tres primeros años. Menos del 20% se mantienen alérgicos durante un periodo más largo de tiempo (223), siendo una minoría los adultos alérgicos a este alimento (16,224).

La forma de APLV que con mayor frecuencia y de forma más temprana se supera es la no IgE mediada, acercándose al 100% al año de vida (50,225). En Europa, concretamente en Dinamarca, las tasas de resolución de APLV han sido del 56% al año de vida, del 77% a los dos años, del 87% a los tres años, del 92% entre los cinco y 10 años, y del 97% a los 15 años (51). En Polonia el 72,9% de los niños han superado la APLV IgE mediada a los cinco años, siendo más frecuente en los menores de tres años (80% de los mismos) (226). En Finlandia el 100% de la APLV no IgE mediada y el 74% de la IgE mediada se ha resuelto a los cinco años (227), siendo a los 8 del 85% en la IgE mediada. Dentro de Asia, en China, se ha encontrado una resolución 12 meses tras su diagnóstico en el 77,3% de los niños (55). En Singapur el 81,8% de los niños superaron la APLV con seis años de edad (217). No obstante, en otros estudios la tasa de resolución es mucho menor. Un ejemplo es la revisión de Savage et al. (222), en la que algo más del 50% de los pacientes superaron esta alergia a los 5-10 años de edad (222), siendo en Europa del 69% al año del diagnóstico (50), y de forma específica en Portugal de sólo el 43% a los 10 años de edad (225). En Estados Unidos la resolución a los cinco años fue de poco más del 50% (228,229) o según otros artículos del 19% a los cuatro años, 42% a los ocho años, 64% a los 12 años y 79% a los 16 años en (216). En Túnez se superó el 50% al año y el 90% de los casos a los seis años (230). Dentro de Asia, en Japón, se resolvió la APLV IgE mediada en el 32,6%, el 64,1% y el 84,8% de los niños a los tres, cinco y seis años respectivamente (231) y en Corea del Sur sólo el 50% de los niños superaron la APLV IgE mediada a los 8,7 años (218). En Israel se demostró una resolución de APLV IgE mediada del 57,4% a los cinco años de edad, resolviéndose la mayoría (70,9%) en los dos primeros años (232).

Como factores de riesgo de persistencia de la alergia destacan el hecho de presentar una reacción alérgica con la toma de menos de 10 ml de leche de vaca en la PPO, un tamaño más grande de la lesión habonosa en la prueba epicutánea (prick test), el

inicio de la alergia en el primer mes de vida (232) y niveles más elevados de IgE específica (216,217,225) especialmente frente a la caseína en el primer año de vida (231).

Los niveles de IgE parecen ser inversamente proporcionales a la adquisición de tolerancia a la leche (216). Uno de los factores pronósticos más importantes son los niveles de IgE específica con la primera reacción (218). Otros factores asociados con la persistencia de la APLV más allá de los dos años son la presentación de síntomas alérgicos inmediatos, la coexistencia de asma o de otras AA (225).

No se debe olvidar que el proceso de cocinar los alimentos puede alterar la estructura de algunos epítomos proteicos de forma que ya no sean reconocibles por las IgE específicas, disminuyendo por tanto su alergenicidad. De esta forma algunas proteínas de la leche de vaca son termolábiles como la lactoalbúmina y la lactoglobulina, pero otras como la caseína son termorresistentes, con lo cual el proceso de cocción no altera su estructura y por tanto no disminuye su alergenicidad (233).

6.5.2. Evolución natural de la alergia al huevo

Existen más de 40 proteínas en el huevo, siendo las más alergénicas las de la clara, entre las que destacan el ovomucoide y la ovoalbúmina. La primera, a diferencia de la segunda, es termoestable, por lo que la sensibilización al ovomucoide, especialmente con niveles altos frente al mismo, predice la reactividad con huevo cocido. De esta forma se explica que existan personas con alergia al huevo crudo y no al cocido, si el alérgeno implicado es una proteína termolábil, de forma que si el huevo se cocina a temperaturas elevadas se produce un cambio conformacional en las proteínas por el calor, con la consiguiente tolerancia. Alrededor del 50% de los niños con alergia al huevo lo toleran tras un año del diagnóstico, ingiriéndolo adecuadamente entre los dos y los nueve años de vida (58,213,222,234). Si no se resuelve, el 38% toleran algunos productos que llevan huevo cocido (16).

La resolución de la alergia al huevo con dos años es menor en los niños que han presentado alergia al huevo cocido al año de vida (13%) en comparación con los que sí han tolerado el huevo cocido, pero no el crudo al año (56%). Dentro del grupo de los que han tolerado el huevo cocido con un año de edad, su ingesta con una frecuencia

superior a cinco veces al mes, aumenta 3,5 veces la probabilidad de tolerancia al huevo a los dos años de edad, siendo además cuatro veces más rápida su resolución (222,234). Asimismo, los factores que parecen predecir la mayor probabilidad de resolución son los niveles iniciales bajos de IgE específica, así como la presentación como urticaria o angioedema como síntoma inicial (213). Los niños con niveles de IgE específica al huevo > 50 kU/L y los que han presentado inicialmente valores más elevados de IgE específica frente a la clara presentan baja probabilidad de superación de la alergia a los 18 años, siendo los niveles inversamente proporcionales a la adquisición de tolerancia (214,215,218).

6.5.3. Evolución natural de la alergia a los frutos secos y al cacahuete

A diferencia de la alergia a PLV y huevo, la tolerancia a los frutos secos en pacientes alérgicos no se resuelve frecuentemente con la edad, alcanzando tolerancia solo en el 10% de los casos (16,219,222). Los factores relacionados con menor probabilidad de resolución han sido los niveles de IgE específicos frente al fruto seco mayores de 10-20 kU/L, así como la alergia simultánea a varios frutos secos (219). El motivo de la alergia a varios frutos secos simultáneamente se ha relacionado con los panalérgenos, responsables de la reactividad cruzada, interviniendo de forma destacada las *lipid transfer proteins* (LTP). Cabe destacar que, en los pacientes que no han superado la alergia, ésta puede agravarse con el tiempo (219,235). En cambio, los valores de IgE específica ≤ 2 kU/L aumentan la probabilidad de resolución hasta en un 63% (219).

Respecto a la evolución natural de la alergia al cacahuete, al igual que con los frutos secos, sólo un pequeño grupo de niños superan esta alergia: alrededor del 20% a los cuatro años (222,236), siendo el porcentaje muy similar a los 20 años (16). Otros estudios también han obtenido datos similares, con una resolución a los seis años del 17,9% (237) y del 21% a los cinco años (220), siendo muy infrecuente la superación a partir de los 10 años de edad (237,238). La probabilidad de superar la alergia al cacahuete a los cuatro años es pequeña si en el primer año de vida los niveles de IgE específica han sido > 5.0 kU/L o si el diámetro de la pápula en el prick test cutáneo ha sido ≥ 13 mm (85,221,236). Como dato adicional, los niños de alto riesgo (DA grave y/o alergia al huevo) que han ingerido de manera precoz (4-11 meses) cacahuete

desarrollan alergia al mismo con menor frecuencia que los que no lo han tomado de forma temprana (65). Los niveles elevados de IgE específica al cacahuete, además de una mayor persistencia de la alergia, se han asociado con una mayor gravedad de las reacciones tras su ingesta (85,221). Los niveles bajos de IgE específica durante los dos primeros años de vida parecen ser un factor predictor de resolución de la alergia (220). Si se realiza el estudio por componentes moleculares de la IgE específica al cacahuete, los alérgenos más prevalentes en los niños han sido *Arachis hypogaea* (Ara) h 1, Ara h 2 y Ara h 3 (239). De entre ellos, tiene especial relevancia la proteína Ara h2, ya que niveles elevados de IgE específica frente a ella se han asociado con un mayor riesgo de reacción alérgica (238–241), así como reacciones más graves (241), en especial si se ha asociado también con niveles mayores de Ara h 6 (242,243). En algunos trabajos se ha observado que esta última proteína también es un buen predictor de alergia al cacahuete (240,243,244) debido a su alta homología en la estructura con Ara h 2. Aun así, es Ara h2 quién desencadena una mayor degranulación de los mastocitos (244). Por el contrario, niveles más altos de IgE frente a Ara h 2 no se han asociado con una mayor persistencia de la alergia (236). Esto es importante ya que el cacahuete ha sido la causa más frecuente de anafilaxia inducida por un alimento (5). De esta forma se podrían evitar riesgos innecesarios a la hora de realizar la PPO.

6.5.4. Evolución natural de la alergia al pescado y al marisco

Al igual que ocurre con otros alimentos como los frutos secos, la alergia al pescado y al marisco no suele ser transitoria (222), persistiendo hasta en el 80-90% de los casos (12,245,246).

6.5.5. Evolución natural de la alergia a frutas y vegetales

La historia natural de la alergia a las frutas y a los vegetales no se ha descrito de forma adecuada todavía en la literatura (222). Aun así, los pocos estudios existentes indican que suele ser un tipo de alergia persistente, con una resolución inferior al 20% en el caso de la fruta (73,78).

Como ocurre con otros alimentos, parece que la probabilidad de resolución de la alergia a las frutas y a las verduras es menor cuando el nivel inicial de IgE específica al alimento es elevado. En la infancia, una disminución de los niveles de IgE de forma evolutiva sugiere una tolerancia al alimento correspondiente.

6.6. Alérgenos alimentarios

Los alimentos contienen distintas proteínas y cada una de ellas puede actuar como alérgeno. Algunas proteínas son específicas de cada alimento mientras que otras son compartidas por otros alimentos de la misma especie o familia, o incluso de especies distintas. Los alimentos más frecuentemente implicados en la AA pediátrica son, como se ha comentado previamente, la leche de vaca, el huevo, el pescado, los frutos secos, las frutas y las verduras (4).

En cada alimento pueden identificarse *alérgenos mayores* y *menores* o *secundarios*. Se denomina alérgeno mayor a aquel frente al cual presenta IgE específica más del 50% de los enfermos alérgicos, y no implica mayor gravedad en la reacción alérgica. Por el contrario, alérgeno menor se refiere a aquel reconocido en menos del 50% de los pacientes alérgicos.

El progreso en las técnicas moleculares ha permitido conocer mejor los componentes proteicos de cada alimento, facilitando enormemente el diagnóstico y tratamiento de los pacientes con AA (4).

Se exponen a continuación los componentes de los principales alérgenos alimentarios (4).

Tabla 1. Componentes de los principales alérgenos alimentarios.

Leche de vaca	α -lactoalbúmina (Bos d 4), β -lactoglobulina (Bos d 5), caseína (Bos d 8), lactoferrina (Bos d)
Huevo	Ovoalbúmina (Gal d 1), ovomucoide (Gal d 2), conoalbúmina (Gal d 3), lisozima (Gal d 4)
Pescado	Parvalbúmina (Gad c 1), (Cyp c 1)
Cacahuete	Ara h 1, Ara h 2, Ara h 3, Ara h 8 (PR-10), Ara h 9 (LTP)
Avellana	Cor a 1 (PR-10), Cor a 8 (LTP), Cor a 2 (profilina), Cor a 9 (proteína almacenamiento), Cor a 14.
Gamba	Tropomiosina (Pen a 1)
Melocotón	Pru p 1 (PR-10), Pru p 3 (LTP), Pru p 4 (Profilina)
Trigo	Tri a 9, omega-5 gliadina

6.6.1. Panalérgenos

En la AA cobran especial importancia los ya mencionados panalérgenos y eualérgenos. Son alérgenos capaces de provocar reacciones cruzadas entre alimentos de diferentes especies y familias, tanto del reino animal como vegetal, relacionadas taxonómicamente o no. Comparten homologías en su estructura mayores al 70% y no suelen ser alérgenos mayores. Los más en boga actualmente son las LTP, los análogos de Bet v 1 o las profilinas (4).

6.6.1.1. Análogos homólogos de Bet v 1, PRP-10

Las PRP-10 (proteínas relacionadas con la patogénesis) o análogos de Bet v 1 son un grupo de proteínas de defensa lábiles y acuosas que se desnaturalizan con la digestión y el calor (59,75). Se caracterizan por ser alérgenos mayores en el norte y en el centro de Europa donde predomina el árbol del abedul. En estos países en

comparación con los de la cuenca mediterránea se produce con mayor frecuencia una sensibilización primaria vía inhalatoria al exponerse a su polen, encontrando alta homología del Bet v 1 con alérgenos de las rosáceas, entre las que destacan frutas como la manzana (Mal d 1), la pera (Pyr c 1), la cereza (Pru av 1) o frutos secos como la avellana (Cor a 1) (72,247). En esta familia predomina la clínica del síndrome de alergia oral (72) tras la ingestión de frutas frescas, tolerándose de forma adecuada si están cocinadas. Se caracteriza por la aparición en los primeros 15 minutos tras la ingestión de la fruta de prurito oral y orofaríngeo, eritema labial y perioral, y angioedema labial. Estos síntomas suelen ser leves, desapareciendo rápidamente.

6.6.1.2. Profilinas

Se trata de proteínas altamente conservadas en las células eucariotas, con una alta homología (> 75%) entre las distintas especies (59), interviniendo en la transmisión de señales y organización del citoesqueleto (72). Al igual que las PRP-10 son termolábiles y se desnaturalizan con la digestión gástrica (75), por lo que no suelen causar síntomas sistémicos ni graves (59).

En la alergia a alimentos vegetales en pacientes alérgicos al polen de abedul, por tanto, en su mayoría en el norte y centro de Europa, se comporta como un alérgeno menor. Sin embargo, en la alergia a rosáceas asociada a polinosis en España (en su mayoría por polen de gramíneas) se comporta como un alérgeno importante (72).

6.6.1.3. LTP

Las LTP (proteínas de transferencia de lípidos) son otra familia de panalérgenos muy importante en los alimentos vegetales y en los pólenes. Se trata de proteínas del reino vegetal con una importante homología, no relacionadas taxonómicamente (248), implicadas en la formación de la cutícula y en la defensa frente a patógenos, localizadas en las cubiertas exteriores de los vegetales (72). A diferencia de los dos grupos previos, son termoestables y resistentes a la digestión con pepsina, pudiendo asociar por tanto síntomas sistémicos y de mayor gravedad. Asimismo, las reacciones se producen tanto tras la ingesta de alimentos frescos como cocinados, pero

disminuyen con la ingesta de frutas peladas ya que las LTP se acumulan en la piel de las mismas (73).

En la cuenca mediterránea y en concreto en nuestro país son especialmente relevantes, por la sensibilización y/o reactividad cruzada que se produce con pólenes (no de abedul) (72) y/o alimentos como frutas rosáceas (destacando el melocotón), frutos secos, cacahuete, maíz y otras frutas y verduras (74). No obstante, son los únicos alérgenos en los pacientes alérgicos a rosáceas sin polinosis asociada (72). La clínica puede variar desde local (con alergia oral) a sistémica (59), aunque los niveles de IgE específica de LTP no explican claramente la gravedad de la reacción (249). La fruta más implicada en España en relación con la AA es el melocotón por su LTP (Pru p 3) (248). Existen pocos datos de AA por LTP en la infancia, siendo la mayoría de estudios en adultos (250).

6.7. Manifestaciones clínicas de la alergia alimentaria

Las manifestaciones clínicas dependen de si resulta ser la AA IgE mediada o no IgE mediada, ya que la forma de presentación difiere. Se van a describir cada una de ellas.

6.7.1. AA IgE mediada

La gravedad de los síntomas de la AA depende de diversos factores, algunos dependientes del paciente (grado de sensibilización), otros asociados al alimento (cantidad de éste, crudo o cocinado) y otros relacionados con las circunstancias de la ingesta (ejercicio físico).

La forma clínica de presentación más frecuente en la edad pediátrica es la afectación cutánea, que se manifiesta como urticaria-angioedema en el 63,5% de los casos, con síntomas orales el 33,6%. Tras ella la segunda forma de presentación es la clínica digestiva (24,7%), seguida de la anafilaxia (< 20%), el broncoespasmo (10%), la rinitis (10%) y la anafilaxia inducida por el ejercicio (< 5%) (4).

Los síntomas digestivos pueden manifestarse como náuseas, vómitos, dolor abdominal o diarrea. Los vómitos suelen ser de aparición más precoz que el resto de los síntomas digestivos. En los lactantes un síntoma relativamente frecuente es el rechazo del alimento, sobre todo en la alergia a las proteínas de leche de vaca y al huevo.

El síndrome de alergia oral, que se caracteriza por prurito oral o faríngeo, acompañado o no de eritema y edema labial y peribucal, suele aparecer tras la ingesta de frutas y de determinados vegetales.

Los síntomas respiratorios pueden afectar a las vías altas con rinitis, estornudos, congestión nasal, o bien a las vías aéreas inferiores con edema de glotis o broncoespasmo y son indicativos de afectación grave. El broncoespasmo aislado es poco frecuente y debe alertarnos sobre la posibilidad de que el paciente esté presentando una reacción anafiláctica.

La anafilaxia se define clásicamente como la afectación sistémica de dos o más órganos simultáneamente. Los últimos documentos de la EAACI y la Academia Americana de Alergia, Asma e Inmunología (AAAI) definen la anafilaxia como una reacción de hipersensibilidad grave que pone en riesgo la vida, independientemente de si se acompaña o no hipotensión arterial. Dentro de esta definición se engloban los pacientes con síntomas respiratorios graves aislados (afonía, tos repetitiva, dificultad para hablar, sibilantes) en relación con la ingesta de un alimento sospechoso, sin ningún otro órgano afecto (4). El 40% de las anafilaxias alimentarias se producen por los frutos secos, y si le añadimos el cacahuete, este porcentaje aumenta hasta casi el 90%, siendo fatal en algunos casos (60). De forma individual, el alimento que más frecuentemente produce anafilaxia es el cacahuete (5).

6.7.2. AA no IgE mediada

El alimento más implicado en este tipo de alergia es la leche de vaca, seguido de otros como el pescado o el huevo (88).

La clínica es de aparición más tardía que en la AA IgE mediada, apareciendo una o dos horas tras la ingesta del alimento o incluso días después. Los cuadros más habituales, a diferencia de las reacciones IgE mediadas que pueden ser más variados,

son los digestivos. Aunque se distinguen varias entidades bien definidas: proctocolitis alérgica, FPIES (enterocolitis por proteínas alimentarias, food protein-induced enterocolitis syndrome) y enteropatía por proteínas de la dieta, en ocasiones debuta en forma de cuadros más inespecíficos, como reflujo gastroesofágico, vómitos o estreñimiento sin respuesta adecuada a los tratamientos pautados de forma rutinaria (88).

A continuación, se describen dos de los cuadros más característicos, ya que más adelante, en el apartado de APLV, se describirá el resto.

6.7.2.1. Enterocolitis inducida por proteínas alimentarias (food protein-induced enterocolitis syndrome, FPIES)

Lo primero a destacar es que existen dos formas de FPIES, una forma aguda y una crónica. La forma aguda debuta no de forma inmediata tras la ingestión del alimento, sino como ya se ha comentado, de forma diferida (de una a cuatro horas después), pudiendo ser, a pesar de ello, una emergencia médica (251). Suele iniciarse con vómitos abundantes, palidez cutánea, letargia y en ocasiones diarrea, pudiendo llegar en casos extremos (15%) a la inestabilidad hemodinámica e hipotensión, en forma de shock hipovolémico (88,251). La forma crónica no es tan fácil de diagnosticar y suele ser un cuadro más larvado e inespecífico, afectando a niños menores de cuatro meses, generalmente alimentados con FA o de soja (251). Predomina en países asiáticos como Japón o Corea (251). Presentan vómitos intermitentes, diarrea acuosa siendo con sangre en ocasiones y afectación de los percentiles del peso y de la talla. Estos síntomas suelen aumentar progresivamente tanto en intensidad como en frecuencia. Una vez sospechada la FPIES, se retira el alimento sospechoso de la dieta y su posterior introducción accidental o antes de su resolución provoca un cuadro de FPIES agudo, confirmando de esta forma la FPIES crónica (88).

Aunque generalmente el alimento mayoritariamente implicado es la leche de vaca, esto puede variar según los países. En España el primer alimento involucrado es la leche de vaca (40%), siendo el pescado el alimento sólido más implicado (31,6%) seguido del huevo (10,8%), del arroz (10%) y de la soja (0,8%) (252). En cambio, en países como Australia, los alimentos implicados por orden de frecuencia son el arroz (45%), la leche de vaca (33%) y el huevo (12%) (253). Además, hay que tener en

cuenta que la FPIES inducida por pescado es relativamente común en Italia y en nuestro país, pero menos frecuente en cualquier otra parte del mundo (251,252). Respecto a los porcentajes de prevalencia de esta patología, en la literatura existen pocos datos, pero se estima una incidencia acumulada de FPIES por leche de vaca en Israel del 0,34% (254), siendo en Australia de 15,4/100.000 en niños menores de dos años (253). Con referencia al pronóstico parece que se puede resolver con el tiempo en un porcentaje importante de los casos, aunque hoy en día se desconoce cuánto se tarda en adquirir la tolerancia. Esto puede deberse a que, al asociarse con reacciones graves, frecuentemente se retrasan las provocaciones al alimento implicado. Aún con las limitaciones comentadas, los estudios existentes respecto a la FPIES de la leche de vaca indican que se suele resolver en un alto porcentaje de los casos (88), siendo al primer año de vida el 50%, a los 18 meses el 75%, a los dos años el 89% y a los 30 meses el 94,5% de los niños (254). Sin embargo, en el caso de otros alimentos suele ser más persistente, como ocurre con el huevo o el pescado, que de resolverse suele ser a mayor edad, incluso hasta los cinco años (88).

6.7.2.2. Proctocolitis

Se estima una prevalencia del 0,16% en niños sanos y del 64% en niños con sangre en las heces (255). Al igual que la FPIES, suele debutar en los primeros meses de vida. Se trata de la patología más benigna dentro de las AA no IgE mediadas y se suele superar. Es el resultado de la inflamación del tracto digestivo causado por el alérgeno implicado (89). Se inicia de forma característica como sangrado rectal asociando frecuentemente deposiciones blandas con mucosidad, aunque en ocasiones sólo son hebras de sangre aisladas con deposiciones normales. La cantidad del sangrado de las heces es variable, pudiendo ir desde gotas aisladas de sangre fresca hasta una rectorragia franca (88). No se altera la curva ponderoestatural ni hay afectación del estado general, aunque pueden presentar también otros síntomas como irritabilidad, dolor con la defecación, vómitos intermitentes, etc. (89). Se recomienda reintroducir el alimento de forma gradual tras la retirada del mismo de la dieta durante un periodo de tiempo variable, generalmente resolviéndose antes del año de edad salvo en niños con AA múltiples (88,89). El alimento más frecuentemente implicado, al igual que en la FPIES, es la leche de vaca (65%), seguido de otros como el huevo (19%), el maíz (6%), la soja (3%) o el trigo (255).

6.8. Diagnóstico de alergia alimentaria

El objetivo fundamental del diagnóstico es intentar establecer una asociación causal entre el alimento supuestamente implicado y las manifestaciones clínicas referidas por el paciente. También es de gran importancia intentar determinar cuál es el mecanismo inmunológico subyacente. Como en casi todos los ámbitos de la Medicina, el diagnóstico de la AA se basa principalmente en la realización de una buena historia clínica y exploración física y en la realización de algunas pruebas complementarias.

El diagnóstico de la AA debe ser preciso ya que implica dietas de evitación estrictas, la eliminación del alimento, la revisión del etiquetado de las comidas preparadas, el temor a ingerir alimentos elaborados por terceros y estar alerta ante el riesgo de una posible reacción adversa. Todo ello incide negativamente en la calidad de vida del niño y de su familia, por lo que es muy importante hacer un diagnóstico correcto que justifique la adopción de todas estas medidas. Los avances en el diagnóstico de la AA, sobre todo el diagnóstico molecular, permite conocer el perfil de sensibilización y explicar el fenómeno de reactividad cruzada (256).

6.8.1. Historia clínica y exploración física

El diagnóstico de AA es un reto para el alergólogo pediátrico y debe basarse en una buena historia clínica y exploración física, pruebas alérgicas y una PPO cuando esté indicada. Hay que determinar si el niño ha experimentado realmente un efecto adverso al alimento, comprobando si está implicado o no un mecanismo inmunológico IgE mediado y si la sensibilización a dicho alimento es la responsable de la clínica del paciente, bien sea mediante PPO abierta o doble ciego.

Dentro de la historia clínica es fundamental preguntar sobre los antecedentes personales entre los que destacan el tipo de parto, la presencia de DA, episodios de sibilancias previos, etc.; así como los antecedentes familiares, principalmente de atopia. Todo ello se comentará detenidamente en apartados posteriores.

Las reacciones alérgicas mediadas por IgE se caracterizan por un inicio agudo (los síntomas suelen aparecer a los pocos minutos de la ingesta del alimento, casi siempre

antes de una hora) y se pueden manifestar con síntomas cutáneos (eritema, prurito, urticaria y angioedema), síntomas respiratorios (sibilancias recurrentes, estridor, tos, rinoconjuntivitis), afectación del tracto gastrointestinal (dolor abdominal, náuseas, vómitos, diarreas), afectación sistémica (reacción alérgica grave potencialmente fatal (anafilaxia) o una combinación de varios de ellos. Estas reacciones se pueden desencadenar a través de la ingestión del alimento o incluso mediante la inhalación y contacto de la piel con el mismo. Es por tanto fundamental conocer los síntomas y signos que presentó el niño tras el contacto con el alimento, el contexto en el que sucedió la reacción (si el paciente tenía un proceso infeccioso intercurrente, si había realizado ejercicio físico, si pudiera haber otros alimentos, fármacos u otros factores implicados, etc.), el tipo de alimento, la cantidad y su preparación, el tiempo de latencia entre la ingesta del alimento y el inicio de los síntomas, la cantidad de alimento ingerido, si posteriormente volvió a comer el alimento sospechoso, cuándo sucedió la reacción alérgica y la presencia de cofactores (4).

6.8.2. Pruebas complementarias

El estudio alérgico está dirigido a comprobar si existe sensibilización IgE mediada frente a los alimentos sospechosos. Para ello se disponen de métodos diagnósticos *in vivo* e *in vitro*.

6.8.2.1. Estudios *in vivo*

Incluye las pruebas cutáneas (epicutáneas, *skin prick test* (SPT), *prick by prick* (PBP)) con extractos estandarizados de la proteína y sus fracciones proteicas, con el alimento en estado natural, en fresco o cocinado. Actualmente también pueden detectarse componentes proteicos como LTP o profilinas (4).

El *prick test* consiste en la reproducción de la reacción de hipersensibilidad tipo I, IgE mediada, tras introducir en la epidermis con una lanceta el extracto del alimento sospechoso. En caso de producirse la reacción, se desencadena la liberación de histamina de los mastocitos de la piel provocando una pápula y eritema en la zona

puncionada. En el caso de los alimentos, como es nuestro caso, adicionalmente existe la posibilidad de utilizar el alimento en estado natural o en fresco por la técnica PBP. Es primordial en alimentos como las frutas y las verduras. Se utiliza si no se dispone del extracto, se ha obtenido un resultado negativo con el extracto comercial (menos estables por oxidación) y/o se sabe que los alérgenos proteicos implicados son termolábiles y tenemos una alta sospecha de AA (257). Además, para una correcta interpretación se utilizan controles negativos y positivos, evitando errores en los resultados. Como control positivo se suele utilizar clorhidrato de histamina y como negativo el disolvente utilizado en la preparación del extracto o suero salino fisiológico (257).

6.8.2.2. Estudios in vitro

Se determinan en el laboratorio en la sangre del paciente la IgE total y la IgE específica al alimento, fracciones proteicas u otros componentes moleculares específicos que nos interese precisar. Esta determinación se puede realizar mediante CAP system (inmunoenzimático), RAST (radioalergoabsorbencia) o ELISA (enzimoinmunoanálisis de adsorción).

Con los avances en biología molecular, es posible ampliar el estudio mediante baterías estándar de componentes alérgicos (inmunoCAP-ISAC, inmunoCAP-ALEX), especialmente indicados cuando el diagnóstico es complejo por la gravedad de las reacciones y la dificultad para identificar el alérgeno implicado (4). Son herramientas de diagnóstico molecular que con volúmenes muy pequeños de suero detectan la sensibilización frente a un gran número de componentes alérgicos, realizando por tanto diagnósticos más precisos (256).

De forma específica, el sistema inmunoCAP-ISAC detecta anticuerpos IgE frente a varios componentes alérgicos, utilizando técnicas de biochip (estudio molecular) (258). De esta manera ofrece resultados para alrededor de 100 componentes procedentes de más de 50 fuentes alérgicas (258). En el caso de que la reacción alérgica fuese IgE mediada, el paciente, tendría una IgE específica positiva (≥ 0.35 kUI/L) o una SPT positiva (diámetro de la pápula ≥ 3 mm), lo que se conoce como sensibilización al alimento. Si no ha sido posible demostrar una sensibilización o respuesta IgE mediada ya sea mediante prick test o técnicas in vitro de detección de

IgE específica y la provocación oral es positiva al alimento, se podría hablar de AA no IgE mediada (19).

6.8.3. Prueba de provocación, exposición o tolerancia oral

Como prueba definitiva, patrón oro o “gold standard” a la hora de diagnosticar a un niño con AA se encuentra la PPO, previa realización de estudios *in vivo* e *in vitro*.

La PPO se puede realizar con tres fines. El primero consiste en administrar el alimento sospechoso o implicado en cantidades ascendentes de forma progresiva hasta alcanzar una ingesta adecuada a la edad del paciente y ver si se produce o no reacción (256). De esta forma se confirma o se descarta una alergia a un alimento concreto. Se debe realizar en un centro con unas condiciones específicas para tratar las posibles reacciones. Pueden ser abiertas (el paciente sabe que se le está dando el alimento en cuestión), con método ciego controlado con placebo (un día se le administra el alimento sospechoso y otro día placebo sin saber el paciente cuál es cuál) o método doble ciego controlado con placebo (DBPCFC) (similar a la PPO con método ciego, pero ni el paciente ni el médico saben qué día recibe el alimento implicado y qué día placebo). El último método es el ideal, pero sólo en una cantidad reducida de estudios lo utilizan (30). Deben de realizarse en la mayoría de las situaciones cuando se sospeche la alergia a un alimento aunque las pruebas complementarias (estudios *in vivo* e *in vitro*) sean negativas (4). Aun así, no es necesaria en todos los casos para diagnosticar a un paciente de AA a un alimento. En ocasiones el hecho de presentar valores muy elevados de IgE específica de componentes del alimento sospechoso en sangre y haber presentado una reacción grave reciente o de riesgo vital es suficiente para su diagnóstico.

Como ya se ha comentado, el principal fin a la hora de someter al niño a una PPO es el de diagnosticar la alergia a un alimento. Aun así este método se puede utilizar de la misma manera, con aumentos progresivos del alimento hasta una cantidad determinada para evaluar si se tolera el alimento una vez que se ha diagnosticado la alergia al mismo previamente (256). Y como última opción, sirve para ver si existe reactividad cruzada entre distintos alimentos en un mismo paciente. Por todo ello, es esencial, conocer si un niño presenta o no alergia a un alimento para evitar dietas restrictivas de forma innecesaria.

6.9. Tratamiento

El tratamiento de la AA es fundamentalmente de prevención, evitando la ingestión del alimento que produce la reacción alérgica, y en caso de que se ingiriera de forma fortuita, tratarse dicha reacción. Como se ha comentado anteriormente, es fundamental establecer previamente un diagnóstico de AA a un alimento para evitar dietas exentas del alimento y sus derivados implicados que puedan producir riesgo de malnutrición.

Actualmente, en la sociedad de hoy en día, es más fácil llevar a cabo este tipo de dietas y minimizar al máximo las transgresiones dietéticas gracias al etiquetado de los productos envasados. Existe un etiquetado obligatorio de alérgenos: gluten, crustáceos, moluscos, huevo, pescado, cacahuete, soja, leche, frutos de cáscara, apio, mostaza, sésamo, dióxido de azufre y sulfitos, altramuces (4). Aun así, esto no elimina el riesgo y de hecho hay reacciones alérgicas por ingesta accidental de alimentos con bastante frecuencia. Se ha de tener en cuenta que, aunque un niño tenga una AA, en determinados casos puede tolerar dicho alimento si se encuentra cocinado y horneado, así como tolerar otros alimentos del mismo grupo alimentario. Esto dependerá en gran medida de los componentes proteicos a los que sea alérgico, ya que en ocasiones su cocinado desnaturaliza determinadas proteínas siendo menos alergénicas. De este modo en estos pacientes las dietas podrían ser menos restrictivas. Para ello las PPO deberían de hacerse en primer lugar a los alimentos cocinados y en caso de que fueran negativas y no produjeran reacción, se realizarían a los alimentos en crudo con más probabilidad de producir reacción. En ocasiones además el hecho de tolerar alimentos cocinados puede inducir la adquisición posterior de tolerancia al alimento crudo (4).

Si por cualquier razón el paciente ingiere de forma accidental el alimento que le produce la reacción alérgica y presenta síntomas, el tratamiento es farmacológico. En función del tipo de reacción se puede tratar con antihistamínicos y/o glucocorticoides orales (urticaria, angioedema, clínica digestiva, rinoconjuntivitis...), broncodilatadores agonistas β_2 adrenérgicos inhalados/nebulizados (broncoespasmo) o adrenalina intramuscular si existe riesgo vital. Gracias a la implementación en los años 80 de los auto inyectores de adrenalina se ha facilitado enormemente el tratamiento inmediato de la AA grave de forma extrahospitalaria (256). Es esencial que los familiares, los cuidadores y el propio niño en caso de que sea mayor, sepan reconocer la reacción

alérgica, así como su tratamiento en función de los síntomas que presenten, generalmente dado por escrito en las consultas de alergología infantil. Además, es fundamental que sepan usar los auto inyectores de adrenalina y los lleven siempre consigo.

Como tercer pilar de tratamiento, con grandes avances en los últimos años, se encuentran la inmunoterapia oral (ITO) alérgeno-específica, aun habiéndose descrito ya en 1908 (256), y la administración de anticuerpos monoclonales anti-IgE como alérgeno inespecífico (4). La ITO es un subtipo de ITA (inmunoterapia específica a alérgenos) y se basa en la administración vía oral de forma progresiva del alimento que produce la reacción alérgica en dosis crecientes partiendo de dosis mínimas hasta alcanzar una determinada dosis de mantenimiento (256). El objetivo es aumentar la dosis umbral de reactividad al alérgeno que produce la reacción y desensibilizar al niño, induciendo tolerancia y memoria inmunológica que se consigue con la ingesta regular y prolongada, evitando las reacciones alérgicas graves en un 60-90% de los casos (256), aunque depende del alimento implicado. Otro objetivo, que sería ideal, consiste en la ausencia de reactividad tras el fin del tratamiento, conocido como arreactividad mantenida, presente en el 27,5-50% después de dos a cuatro años de tratamiento (256). De esta forma parece que su actividad inmunomoduladora está relacionada con la disminución de la activación de mastocitos y basófilos, el incremento de IgG4 específica, la disminución de IgE alérgeno-específica y la generación de células T y B reguladoras (256). Aun así se describen efectos adversos como son reacciones alérgicas leves, anafilaxia (6-30%) y esofagitis eosinofílica (2,7%) (256,259,260). En el 2017, la EAACI publicaba las guías de práctica de ITA a alimentos, recomendándose desde los cuatro-cinco años para el tratamiento de alergia IgE mediada persistente a leche, cacahuete y huevo (261), aunque actualmente se están ensayando con otros alimentos como la merluza o la avellana (4). En España en 2018 la tasa de ITO a alimentos en niños con AA se encontraba según el estudio de Alergológica en un 9% (46).

En los niños que presentan reacciones alérgicas graves durante la ITO se podría valorar asociar omalizumab (OM) como coadyuvante esta indicación no está aún incluida en la ficha técnica del producto y se emplearía como uso compasivo, *off-label*. Omalizumab es un anticuerpo monoclonal humano IgG que se une a la IgE libre e impide su unión al receptor celular de la IgE, disminuyendo por tanto las reacciones alérgicas durante la ITO sin disminuir la capacidad antigénica (4).

Por todo ello, el objetivo principal de nuestro estudio ha sido determinar la prevalencia e incidencia de AA a la leche de vaca, el huevo, el pescado, las legumbres, los frutos secos, el marisco y las frutas durante los primeros cuatro años de vida. Otros objetivos incluyeron el estudio de la relación entre la presencia de AA y determinados factores perinatales y el análisis de la prevalencia e incidencia de la DA y los episodios de sibilancias recurrentes en estos mismos pacientes.

7. JUSTIFICACIÓN DE LA LÍNEA DE INVESTIGACIÓN

Las personas con AA desarrollan síntomas tras la ingestión de alimentos que forman parte de la dieta saludable de la mayoría de la población. La única manera para que estos individuos no tengan reacciones alérgicas es evitar la ingestión de los alimentos que les provocan la reacción alérgica.

El nivel de alerta para evitar la ingestión de estos alimentos perjudica la calidad de vida de estas personas. Además, el impacto se extiende también a las personas de su círculo más cercano (familia, amigos, profesores...), que tienen que evitar que estos sujetos ingieran el alimento que les desencadenará una reacción alérgica.

No se puede conocer la extensión del problema si no se conoce el porcentaje de población con AA. Por ello, es de vital importancia conocer tanto la prevalencia como la incidencia de AA con el fin de planificar la asistencia y los recursos necesarios en estos pacientes. En España prácticamente no existen estudios que reflejen estos datos.

La mayoría de los estudios utilizan cuestionarios preguntando a la población si creen haber tenido una reacción alérgica a un alimento. Diferentes preguntas pueden dar distintos resultados. Como se ha comentado, los estudios que analizan la percepción subjetiva de la población de haber tenido una reacción alérgica a un alimento tienden a sobreestimar los resultados.

Nuestro objetivo, por tanto, ha sido determinar de forma fehaciente, la prevalencia e incidencia de AA en una población amplia, no seleccionada, de recién nacidos a lo largo de sus primeros cuatro años de vida.

8. OBJETIVOS

8.1. Objetivo principal

Determinar la incidencia acumulada de AA IgE mediada de los niños nacidos entre el 14/04/2015 y el 13/04/2016, en el Hospital Universitario Severo Ochoa, a lo largo de los cuatro primeros años de vida.

8.2. Objetivos secundarios

Determinar la incidencia acumulada y la prevalencia de AA IgE mediada de forma específica a cada uno de los alimentos: leche, huevo, pescado, marisco, legumbres, fruta y frutos secos.

Evaluar los factores de riesgo asociados con la presencia de AA IgE mediada en los cuatro primeros años de vida de los niños.

Determinar la incidencia acumulada de AA no IgE mediada.

Determinar la incidencia acumulada y la prevalencia de AA no IgE mediada de forma específica a cada uno de los alimentos: leche, huevo, pescado, marisco, legumbres, fruta y frutos secos.

Evaluar los factores de riesgo asociados con la presencia de AA no IgE mediada en los cuatro primeros años de vida de los niños.

9. MÉTODOS

Se trata de un estudio prospectivo descriptivo longitudinal.

9.1. Criterios de inclusión

Se han incluido a los recién nacidos del Hospital Universitario Severo Ochoa de Leganés, durante el año comprendido entre el 14 de abril del 2015 y el 13 de abril del 2016, ambos inclusive, cuyos padres o tutores aceptaron participar en el estudio.

9.2. Criterios de exclusión

- Negativa de los padres o tutores a participar en el estudio.
- Incapacidad de los padres o tutores para continuar un seguimiento vía telefónica por no conocer suficientemente la lengua castellana o carecer de habilidades de comunicación suficientes para ello.

9.3. Comunicación a los pediatras de atención primaria

Previo al inicio del estudio se notificó media una carta (Anexo 3), la realización de éste a los pediatras de Atención Primaria de los centros de salud de Leganés solicitando su colaboración, para que, en la medida de lo posible, remitieran a los participantes con sospecha de AA, con el fin de realizar su valoración y seguimiento en la consulta de alergia infantil.

9.4. Evaluaciones realizadas

Para cada uno de los participantes se recogieron los siguientes datos (Anexo 2):

Al nacimiento:

- Antecedentes familiares de primer grado de atopia: asma, RA, AA y DA.
- Tabaquismo durante el embarazo por parte de la madre (no fumadora, fumadora de uno a nueve cigarrillos al día, ≥ 10 cigarrillos al día).
- Nivel de estudios de la madre: primaria, secundaria, bachillerato, formación profesional o carrera universitaria.
- Gestaciones previas de la madre (número).
- Fecha de nacimiento.
- Sexo.
- Edad gestacional.
- Peso al nacimiento.
- Tipo de parto: cesárea, instrumental, eutócico.

Asimismo, para cada uno de los participantes incluidos en el estudio se han recogido, vía telefónica con llamadas a los dos, cuatro, seis, nueve, 12, 18, 24 y 36 meses los siguientes datos (Anexo 2):

- Sospecha de reacción de AA a los siguientes alimentos: leche, huevo, pescado, marisco, legumbres, frutas y frutos secos.
- Duración de la LM exclusiva y de LM.
- Tipo de lactancia: LM exclusiva, mixta o FA.
- Edad de introducción de cada alimento de la alimentación complementaria.
- Animales en el domicilio.

- Tratamiento crónico: inhibidores de bomba de protones, antagonistas del receptor de histamina-H2, antagonista de los receptores de leucotrienos, corticoides inhalados...
- Ciclos de antibióticos el primer año de vida.
- Momento de inicio de guardería.
- Tabaquismo pasivo postnatal el primer año de vida por parte de la madre, padre u otro conviviente habitual en el domicilio.
- Ingreso por episodio de broncoespasmo los 24 primeros meses.
- Presencia de DA en el paciente los tres primeros años de vida.
- Presencia de sibilancias recurrentes en el paciente los tres primeros años de vida.

9.5. Definiciones

- Alergia alimentaria global: se ha incluido en ella la AA IgE mediada y la AA no IgE mediada.
- Alimentación complementaria (Beikost): alimento y/o bebida (líquidos, semisólidos y sólidos) distintos de la leche materna, fórmula infantil adaptada y leche de vaca, consumida el primer año de vida, que proporcionan al niño micro y macronutrientes, incluyendo energía.
- Atopia: predisposición personal o familiar a producir anticuerpos IgE en respuesta a dosis bajas de alérgenos, confirmada mediante SPT positiva.
- “Biberón pirata”: niños que reciben tomas de FA al nacimiento en el hospital, pero que posteriormente se alimentan a base de LM exclusiva los seis primeros meses de vida.
- Dermatitis atópica (eccema): enfermedad cutánea inflamatoria crónica, caracterizada por prurito, de aparición comúnmente en la primera infancia, asociada a menudo con historia personal o familiar de otras enfermedades atópicas.
- Disbiosis intestinal: alteración de la relación simbiótica entre el huésped y la microbiota intestinal comensal, con disminución de la diversidad microbiana.

- Enfermedad atópica: enfermedad clínica caracterizada por atopia. Engloba la DA, el asma, la RA y la AA.
- Fórmula extensamente hidrolizada: fórmula que contiene sólo péptidos con un peso molecular inferior a 3000 Da.
- Fórmula parcialmente hidrolizada: fórmula que contiene oligopéptidos con un peso generalmente menor a 5000 Da.
- Frutas rosáceas: frutas entre las que destacan el melocotón, la manzana, la cereza, el albaricoque, la ciruela, la nectarina, la fresa, la pera, los arándanos, el níspero, etc.
- Frutos secos: se refiere a los alimentos vegetales de distintas familias botánicas cuya composición natural (sin manipulación humana) tiene menos de un 50% de agua. En nuestro estudio se engloba al cacahuete dentro de los frutos secos.
- Hipoalergénico: capacidad reducida de producir una respuesta alérgica, de estimular una respuesta IgE e inducir reacciones mediadas por IgE.
- Incidencia: se refiere al número de casos de reciente diagnóstico en la población en un periodo de tiempo determinado.
- Microbioma: conjunto del genoma de todos los microorganismos que viven y conviven dentro o en la superficie del cuerpo humano, y que contiene 150 más genes que los 23000 genes codificadores de proteínas del ser humano.
- Microbiota: conjunto de todos los microorganismos que pueblan las superficies internas y externas del cuerpo humano (incluidos virus, hongos, protozoos, bacterias...).
- Niños de alto riesgo de desarrollo de enfermedades alérgicas: a pesar de que varía ampliamente esta definición entre los estudios presentes en la literatura, de forma global se estableció como los niños con al menos un familiar de primer grado con enfermedad alérgica documentada.
- Prevalencia: se refiere al número de casos con un determinado diagnóstico en un momento determinado. Se determina por la incidencia y la duración de la patología/porcentaje de resolución de ésta. Por ejemplo, si la tasa de recuperación de una determinada enfermedad o patología es rápida, la prevalencia refleja de forma más precisa la incidencia y se mantendrá estable a lo largo del tiempo. En cambio, si

no se suele resolver, se acumularán casos a lo largo del tiempo, lo que dará tasas de prevalencia mayores.

- Recién nacido a término: niño que nace con 37 o más semanas de gestación.
- Recién nacido prematuro tardío: niño que nace entre las 34 y las 36+6 semanas de gestación.
- Recién nacido prematuro moderado: niño que nace entre las 32 y las 33+6 semanas de gestación.
- Recién nacido gran prematuro: niño que nace entre las 28 y las 31+6 semanas de gestación.
- Sensibilización a alimentos: se define como la presencia de anticuerpos IgE frente a un alérgeno alimentario específico, demostrándose mediante una prueba epicutánea o detectándolo en suero. Sensibilización no es sinónimo de reacción alérgica.

9.6. Diagnóstico

En el apartado de introducción se ha comentado de forma detallada como se llega al diagnóstico de alergia a un alimento. En este apartado se va a describir la metodología utilizada en nuestro estudio una vez el paciente acudía a la consulta de Alergia pediátrica por sospecha de AA. Se han llevado a cabo las siguientes determinaciones:

9.6.1. Pruebas cutáneas

Se realizaron con los extractos utilizados en la práctica clínica habitual, tanto de *skin prick test* (SPT) como de *prick by prick* (PBP) en caso de que fuera necesario. Se consideró positivo cuando la semisuma entre el diámetro mayor y menor era igual o superior a 3 mm.

9.6.2. Ig E total y específica

Se determinó a nivel sanguíneo por ImmunoCAP, mediante el sistema ImmunoCAP-ISAC, Thermo Fisher Scientific Inc.

9.6.3. Prueba de provocación oral abierta

En el centro en el que se ha realizado nuestro trabajo se ha llevado a cabo la provocación oral con un fin diagnóstico de forma abierta. El motivo es, por un lado, por cuestión de tiempo e infraestructura, es decir, se reducen a la mitad el número de pruebas. Por otro lado, sobre todo en pacientes pediátricos como es nuestro caso, el componente subjetivo de las reacciones es menos importante que en el adulto o niño mayor.

Con los resultados del PRICK e immunoCAP se realizó la PPO abierta a todos los participantes incluidos en el estudio con sospecha de AA a los alimentos descritos previamente, excepto aquellos que hubieran sufrido reacciones anafilácticas o en aquellos que hubieran presentado una clínica muy sugestiva y además asociaban sensibilización a componentes marcadores de gravedad. El fin de la PPO era el diagnóstico de AA principalmente, aunque en algunos casos se ha llevado a cabo para evaluar si existía reactividad cruzada entre distintos alimentos.

Si el fin era el de diagnosticar la AA el procedimiento era el siguiente:

- Si en las pruebas cutáneas y de IgE específica se obtenía un resultado negativo, se realizaba la PPO abierta, aumentando la cantidad de alimento de forma progresiva hasta alcanzar una dosis adecuada a su edad.
- Si las pruebas cutáneas y de IgE específica eran positivas, se realizaba la prueba aumentando la cantidad de alimento de forma progresiva y a intervalos de tiempos mayores que los que tardó en iniciarse la reacción (si es que se produjo por historia clínica). La provocación se completaba con las cantidades adecuadas a la edad del paciente.

Una vez conocida la AA de un paciente a un alimento, si el fin era el de determinar la reactividad cruzada con otros alimentos, el procedimiento era similar, aunque en la

PPO se administraba los posibles alimentos conocidos que tuvieran reactividad cruzada con el inicial.

Para realizar dicha prueba el participante había de cumplir los siguientes requisitos:

- El niño había de estar asintomático.
- Los participantes con sibilancias recurrentes, debían estar en fase estable.
- La PPO se realizaba en el Hospital de Día, donde se disponía de los medios de reanimación necesarios, en caso de reacción. Se realizaba siempre bajo supervisión médica y con el personal adecuadamente entrenado. La prueba de provocación se consideraba positiva cuando se presentaban signos objetivos: urticaria, angioedema, vómitos, dolor abdominal, rinitis, taquicardia, disfonía, disfagia, estridor, hipoventilación, sibilancias...

9.6.4. Prueba de provocación oral doble ciego

En el trabajo realizado en nuestro centro no se ha llevado a cabo la PPO doble ciego. Como se ha comentado ya previamente, aparte de por cuestión de tiempo e infraestructura, el motivo más relevante es que en los pacientes pediátricos en sus primeros años de vida el componente subjetivo de las reacciones es mucho menor que en el adulto o niño mayor.

9.7. Análisis estadístico

Para el cálculo del tamaño muestral se estimó que el porcentaje poblacional sería alrededor del 3%. Con una confianza del 95% y una precisión de +/- 1 unidades porcentuales, sería necesaria una muestra de 1117 individuos.

Inicialmente se realizó un análisis estadístico descriptivo de las variables recogidas de los pacientes durante los cuatro primeros años de vida. Las variables continuas se han descrito utilizando media, mediana, máximo, mínimo y desviación estándar (DS). Las variables categóricas se han descrito utilizando frecuencias absolutas y relativas.

Posteriormente se compararon las diferentes variables según la presencia o no de AA. Para ello se utilizó, en las variables cuantitativas la prueba χ^2 , excepto en los casos con frecuencia esperada menor de cinco en al menos una casilla de las tablas de contingencia, en los que se empleó el test exacto de Fisher. También se calcularon los valores de riesgo relativo (RR) con intervalos de confianza del 95% (IC 95%).

En las variables cuantitativas, se comprobó la distribución normal de las mismas mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Si cumplían criterios de normalidad se determinó la T de Student para muestras independientes. En los casos en los que no se cumplía el requisito de normalidad se empleó la U de Mann-Whitney para muestras independientes.

En los casos en los que la variable cuantitativa a contrastar presentaba más de dos categorías y no cumplían el criterio de normalidad, se empleó la prueba de Kruskal-Wallis (prueba no paramétrica). Cuando sí se cumplía el criterio de normalidad se empleó el test de análisis de la varianza (ANOVA).

Finalmente, se utilizó el análisis multivariante (regresión logística) para analizar la asociación independiente entre los distintos factores de riesgo de AA, controlando así los terceros factores que pudieran actuar como factores de confusión.

Se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$ para un contraste bilateral.

Para el análisis estadístico se ha empleado el programa IBM SPSS Statistics 21.0. La representación gráfica de los resultados se ha realizado mediante los paquetes gráficos de Microsoft Word e IBM SPSS.

10. RESULTADOS TESIS

10.1. Descripción general de la serie

10.1.1. Distribución de los casos. Alergia alimentaria

Se inició el estudio con 1199 pacientes que nacieron en el Hospital Universitario Severo Ochoa y cuyos padres accedieron a participar en el mismo, en el periodo comprendido entre el 14 de abril de 2015 al 13 de abril del 2016, ambos inclusive.

El 90,6% (1086/1199) se siguieron durante el primer año de vida. El 83,9% (1006/1199) de los niños se siguieron hasta los cuatro años de vida.

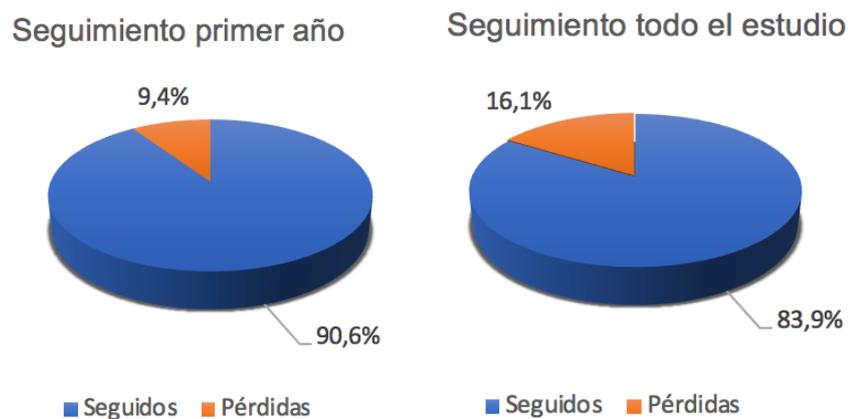


Figura 3a. Porcentaje de niños con seguimiento al año y durante todo el estudio.



Figura 3b. Causas de pérdida de seguimiento.

De las pérdidas, la causa más frecuente fue no contestar al teléfono en el 74,1% (143/193) de los casos, seguido por no existir ya dicho teléfono en el 16,1% (31/193), otras razones en el 7,3% (14/193), por dificultad idiomática en el 2,1% (4/193) y finalmente por fallecimiento en el 0,5% (1/193).

10.1.2. Características descriptivas de los niños a su inclusión en el estudio

En la siguiente tabla se representan las características que los niños presentaron cuando se incluyeron en el estudio.

Tabla 2. Características descriptivas de los niños a su inclusión en el estudio.

Características descriptivas de los niños a su inclusión en el estudio	Niños (%) (N=1006)
Edad gestacional media (semanas)*	38,9 ± 1,9
Recién Nacido a término (≥ 37 semanas de edad gestacional)	921 (91,6%)
Recién Nacido prematuros tardíos (34+0 a 36+6 semanas de edad gestacional)	64 (6,4%)
Recién Nacido prematuros moderados (32+0 a 33+6 semanas de edad gestacional)	12 (1,2%)
Recién Nacido gran prematuros (< 32 semanas de edad gestacional)	9 (0,9%)
Varones	542 (53,9%)
Mujeres	464 (46,1%)
Peso al nacimiento ≤ 2500 g	107 (10,6%)
Peso al nacimiento 2501-3999 g	858 (85,3%)
Peso al nacimiento ≥ 4000 g	41 (4,1%)
Parto eutócico	676 (67,2%)
Parto instrumental	8,3 (83%)
Cesárea	247 (24,5%)

*: variables cuantitativas: se expresan como media ± desviación estándar.

10.1.2.1. Edad gestacional

La edad gestacional media de los recién nacidos fue de 38,9 ± 1,9 semanas. El rango de edades osciló entre las 28 y las 42 semanas. El 91,6% fueron recién nacidos a

término (921/1006). El 8,4% (85/1006) fueron niños prematuros, de los cuales el 6,4% (64/1006) fueron prematuros tardíos, el 1,2% (12/1006) prematuros moderados y el 0,9% (9/1006) gran prematuros.

Clasificación de los niños por grupos en función de la edad gestacional

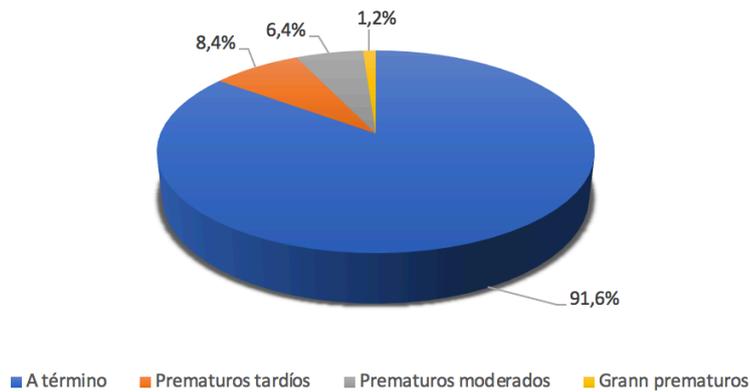


Figura 4. Clasificación de los niños por grupos en función de la edad gestacional.

10.1.2.2. Sexo

El 53,9% (542/1006) fueron varones y el 46,1% (464/1006) mujeres.



Figura 5. Clasificación de los niños por sexo.

10.1.2.3. Peso

El 10,6% (107/1006) de los niños nacieron con un peso ≤ 2.500 g, el 85,3% (858/1006) con un peso entre 2501 y 3999 g, y un 4,1% (41/1006) con un peso ≥ 4000 g.

Clasificación de los niños por rangos de peso

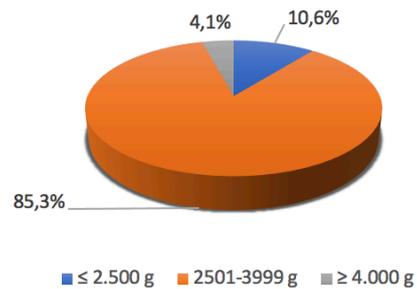


Figura 6. Clasificación de los niños por rangos de peso.

10.1.2.4. Tipo de parto

El 67,2 % (676/1006) de los niños nacieron por parto eutócico, el 24,5% (247/1006) mediante cesárea, y un 8,3 % (83/1006) mediante parto instrumental.



Figura 7. Clasificación de los niños por tipo de parto.

10.1.3. Características descriptivas y sociodemográficas de los familiares de primer grado de los niños a su inclusión en el estudio

En la siguiente tabla se representan las características que presentaron los padres, madres y/o hermanos de los niños cuando se incluyeron en el estudio.

Tabla 3. Características descriptivas y sociodemográficas de los familiares de primer grado de los niños a su inclusión en el estudio.

Características de los familiares de primer grado a su inclusión en el estudio	Niños (%) (N=1006)
Antecedentes familiares de primer grado de atopia	572 (56,9%)
Antecedentes familiares de primer grado de asma	203 (20,2%)
Padre con asma	74 (7,4%)
Madre con asma	97 (9,7%)
Hermanos con asma	45 (4,5%)
Antecedentes familiares de primer grado de dermatitis atópica	229 (22,8%)
Padre con dermatitis atópica	46 (4,6%)
Madre con dermatitis atópica	94 (9,4%)
Hermanos con dermatitis atópica	117 (11,6%)
Antecedentes familiares primer grado de rinitis alérgica	386 (38,4%)
Padre con rinitis alérgica	197 (19,6%)
Madre con rinitis alérgica	206 (20,5%)
Hermanos con rinitis alérgica	30 (3,0%)
Antecedentes familiares de primer grado de alergia alimentaria	119 (11,8%)
Padre con alergia alimentaria	34 (3,4%)
Madre con alergia alimentaria	56 (5,6%)
Hermanos con alergia alimentaria	33 (3,3%)
Tabaquismo materno en la gestación	205 (20,5%)
Estudios maternos: primaria, secundaria, bachillerato, formación profesional, carrera universitaria	40 (4,1%), 168 (17,1%), 181 (18,4%), 250 (25,4%), 345 (35,1%)

10.1.3.1. Atopia

El 56,9% (572/1005) de los niños presentaron antecedentes familiares de primer grado atopia, respecto al 43,1% (572/1005) que no tuvieron.

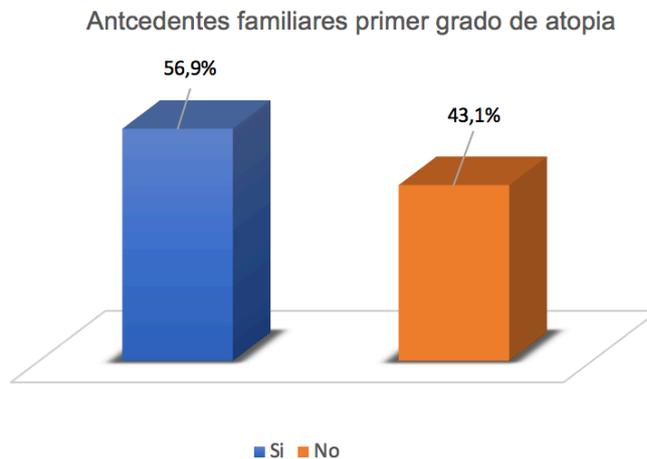


Figura 8. Porcentaje de niños con antecedentes familiares de primer grado de atopia.

10.1.3.2. Asma

El 20,2% (203/1005) de los niños presentaron al menos un AF de primer grado de asma: paterna en el 7,4% (74/1003), materna en el 9,7% (97/1005) y de los hermanos en el 4,5% (45/1005) de los niños.

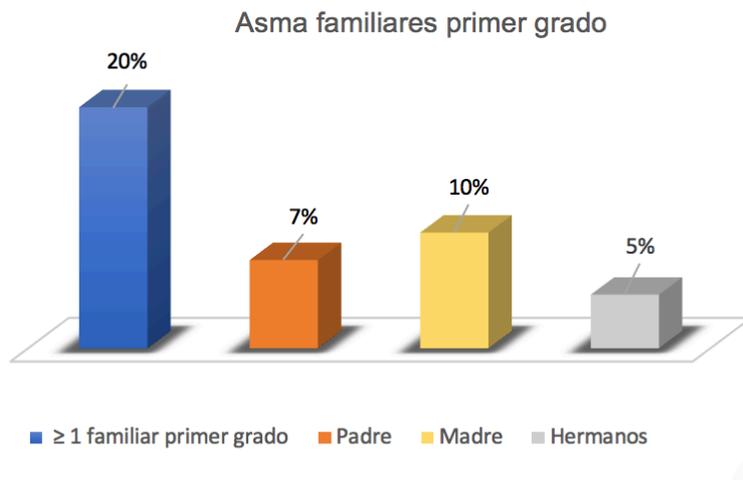


Figura 9. Porcentaje de niños con antecedentes familiares de primer grado de asma.

10.1.3.3. Dermatitis atópica

El 22,8% (229/1005) de los niños presentaban al menos un AF de primer grado de DA paterna en el 4,6% (46/1003), materna en el 9,4% (94/1005) y de los hermanos en el 11,6% (117/1005) de los niños.

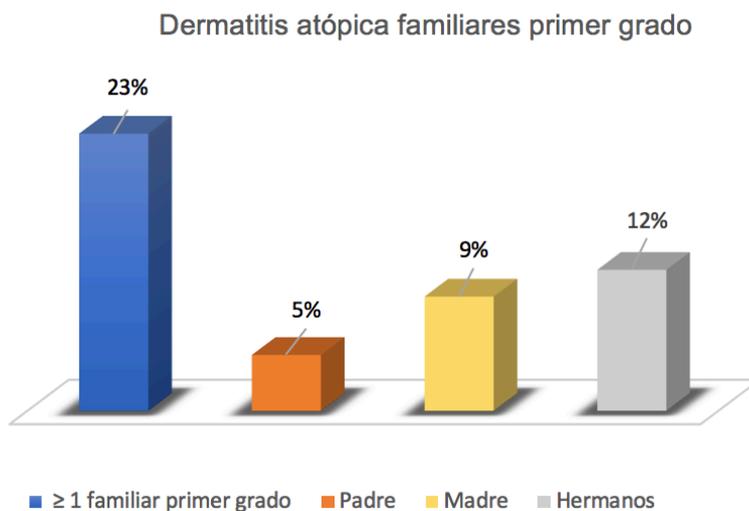


Figura 10. Porcentaje de niños con antecedentes familiares de primer grado de dermatitis atópica.

10.1.3.4. Rinitis alérgica

El 38,4% (386/1005) de los niños presentaban al menos un AF de primer grado de RA paterna en el 19,6% (197/1003), materna en el 20,5 % (206/1005) y de los hermanos en el 3% (30/1005) de los niños.

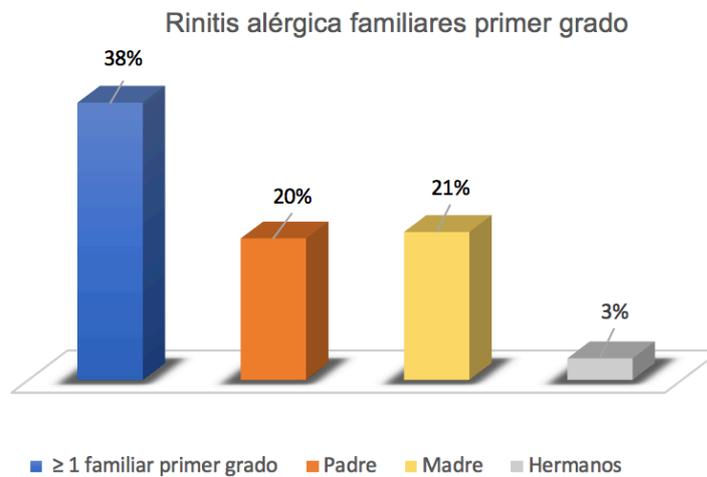


Figura 11. Porcentaje de niños con antecedentes familiares de primer grado de rinitis alérgica.

10.1.3.5. Alergia alimentaria

El 11,8% (119/1005) de los niños presentaban al menos un AF de primer grado de AA paterna en el 3,4% (34/1003), materna en el 5,6 % (56/1005) y de los hermanos en el 3,3% (33/1005) de los niños.

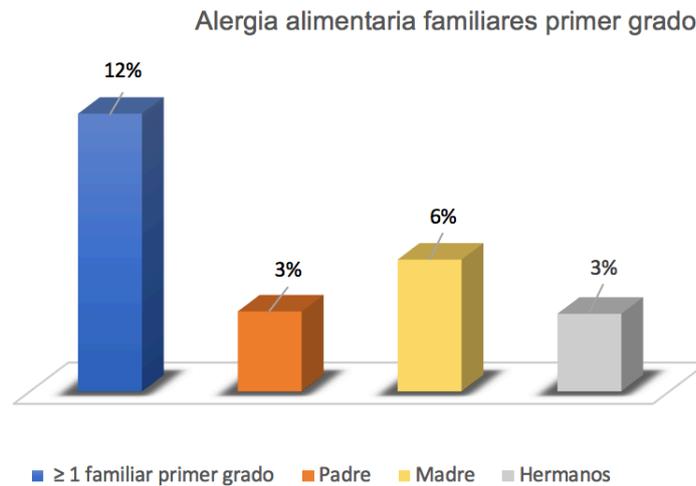


Figura 12. Porcentaje de niños con antecedentes familiares de primer grado de alergia alimentaria.

10.1.3.6. Tabaquismo de la madre en la gestación

El 79,6% (798/1003) de las madres no fumaron durante el embarazo, pero sí lo hicieron el 20,5% (205/1003). De las madres que consumieron tabaco, el 16,2% (163/1003) fumaban de uno a nueve cigarrillos al día y el 4,2% (42/1003) 10 o más cigarrillos al día.

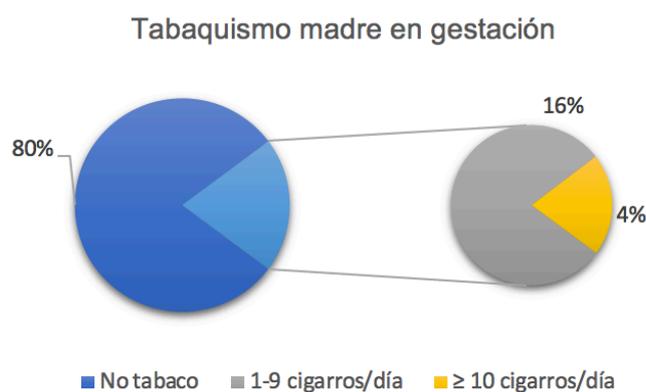


Figura 13. Porcentaje de madres que fumaron tabaco durante la gestación y número de cigarrillos.

10.1.3.7. Nivel de estudios de la madre

El 4,1% (40/984) de las madres finalizaron la enseñanza primaria, el 17,1% (168/984) la enseñanza secundaria, el 18,4% (181/984) bachillerato, el 25,4% (250/984) formación profesional y el 35,1% (345/984) realizó una carrera universitaria.

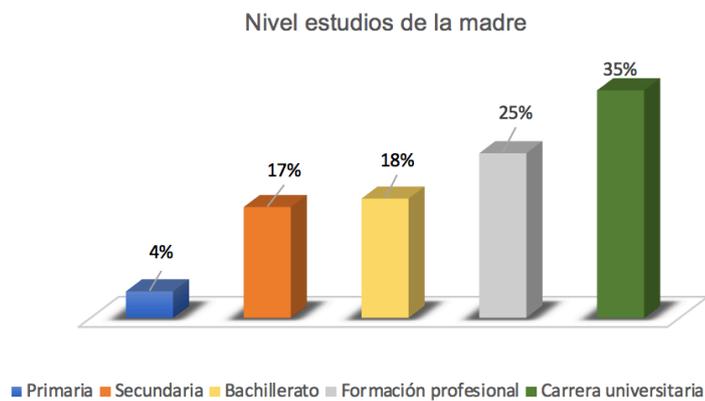


Figura 14. Nivel de estudios de la madre.

10.1.4. Características descriptivas de los niños y de los familiares de primer grado de forma evolutiva durante el estudio.

En la siguiente tabla se representan las características que presentaron, tanto los niños, como sus padres y madres de forma evolutiva durante el estudio.

Tabla 4. Características descriptivas de los niños y de los familiares de primer grado de forma evolutiva durante el estudio.

Características evolutivas de los niños y familiares de primer grado	Niños (%) (N=1006)
Lactancia materna en algún momento	884 (88,0%)
Fórmula adaptada desde el nacimiento	120 (12,0%)
Duración media de lactancia materna* y de lactancia materna exclusiva (meses)*	10,5 ± 10,6; 3,2 ± 2,7
Edad media de introducción de proteínas de leche de vaca (meses)*	5,4 ± 4,9
Edad media de introducción de huevo (meses)*	10,0 ± 1,4
Edad media de introducción de pescado (meses)*	8,7 ± 1,3
Edad media de introducción de frutos secos (meses)*	27,9 ± 8,6
Edad media de introducción de legumbres (meses)*	11,2 ± 2,2
Edad media de introducción de marisco (meses)*	25,9 ± 8,9
Tratamiento crónico	310 (30,8%)
Tratamiento con inhibidores de la bomba de protones, antihistamínicos antiH2 y otros tratamientos crónicos	25 (2,5%), 64 (6,4%), 121 (12%)
Antibióterapia durante el primer año, edad antibióterapia*	228 (22,7%); 8,2 ± 3,1
Número de ciclos de antibiótico durante el primer año*	1,5 ± 1,0
Animales en algún momento en los tres primeros años	360 (35,9%)
Perro en algún momento en primeros tres años	213 (21,2%)
Gato en el primer año de vida	90 (9%)

Guardería, edad media de inicio (meses)*	736 (73,4%); 14,8 ± 8,6
Dermatitis atópica en algún momento	226 (22,5%)
Tabaquismo materno y paterno en el primer año	203 (20,3%); 307 (31,1%)

*: variables cuantitativas: se expresan como la media ± la desviación estándar.

10.1.4.1. Lactancia materna

El 87,8% (884/1006) de los niños recibieron LM en algún momento en los 3 primeros años de vida. En cambio, el 11,9% (120/1006) fueron alimentados desde el nacimiento con FA.

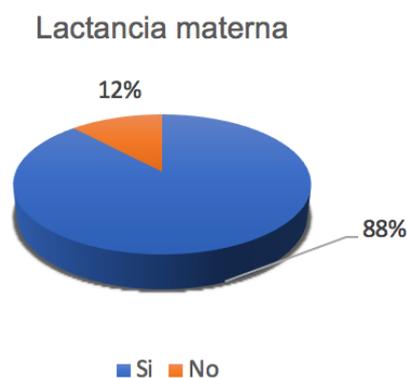


Figura 15. Clasificación de los niños en función de si recibieron o no lactancia materna.

La duración media de la LM fue de 10,5 ± 10,7 meses. La duración media de LM exclusiva fue de 3,2 ± 2,7 meses.

El 6,9% (69/1005) de los niños recibieron al menos alguna toma de FA en el hospital y posteriormente durante los seis primeros meses sólo tomaron LM exclusiva. A esto se conoce popularmente como “biberones pirata”.

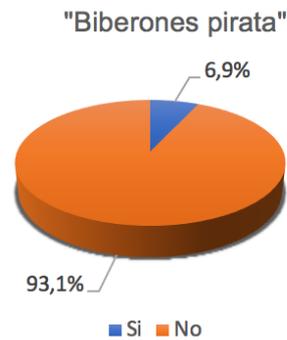


Figura 16. Clasificación de los niños en función de si recibieron “biberones pirata” o no el hospital.

El 20,6% (207/1006) de los niños tomaron LM exclusiva desde el nacimiento hasta los seis primeros meses.

El 60,6% (608/1003) de los niños recibieron lactancia mixta durante los seis primeros meses en algún momento o de forma continuada.

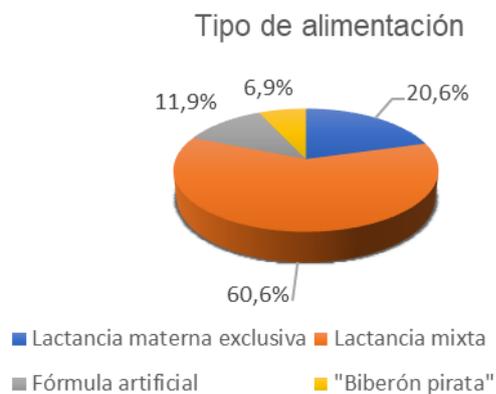


Figura 17. Clasificación de los niños en función del tipo de alimentación que recibieron durante los seis primeros meses de vida.

10.1.4.2. Edad de introducción de alimentos

La edad media de introducción de cada uno de los alimentos fue: las PLV a los $5,4 \pm 4,9$ meses, el huevo a los $9,9 \pm 1,4$ meses, el pescado a los $8,7 \pm 1,3$ meses, los frutos secos a los $27,9 \pm 8,6$ meses, las legumbres a los $11,2 \pm 2,2$ y el marisco a los $25,9 \pm 8,9$ meses.

No todos los alimentos se introdujeron en todos los niños durante el estudio. Ejemplo de ello son los frutos secos y el marisco, habiéndose introducido durante el seguimiento en el 83,9% y el 80,8% de los niños respectivamente. Los datos descritos se expresan en la tabla 5.

Tabla 5. Edad media de introducción de cada alimento.

Alimentos	Edad introducción (meses)
Proteínas de leche de vaca	$5,4 \pm 4,9$
Huevo	$9,9 \pm 1,4$
Pescado	$8,7 \pm 1,3$
Frutos secos	$27,9 \pm 8,6$
Legumbres	$11,2 \pm 2,2$
Marisco	$25,9 \pm 8,9$

10.1.4.3. Tratamiento crónico

El 30,8 % (310/1006) de los niños recibieron algún tipo de tratamiento crónico, en comparación con el 69,2% (696/1006) que no lo habían tomado.

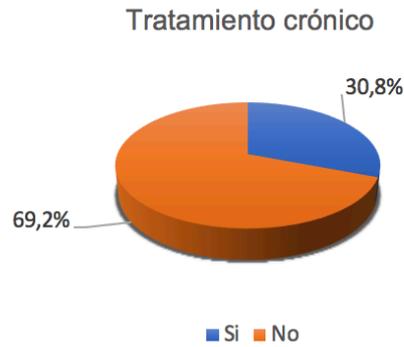


Figura 18. Clasificación de los niños en función de si recibieron o no tratamiento crónico.

En relación con cada tipo de tratamiento crónico, el 2,5% (25/1006) de los niños recibieron IBP, el 6,4% (64/1006) antiH2, el 10,3% (140/1006) GC inhalados, el 7,3% (73/1006) montelukast y el 12% (121/1006) otros tipos de tratamientos crónicos.

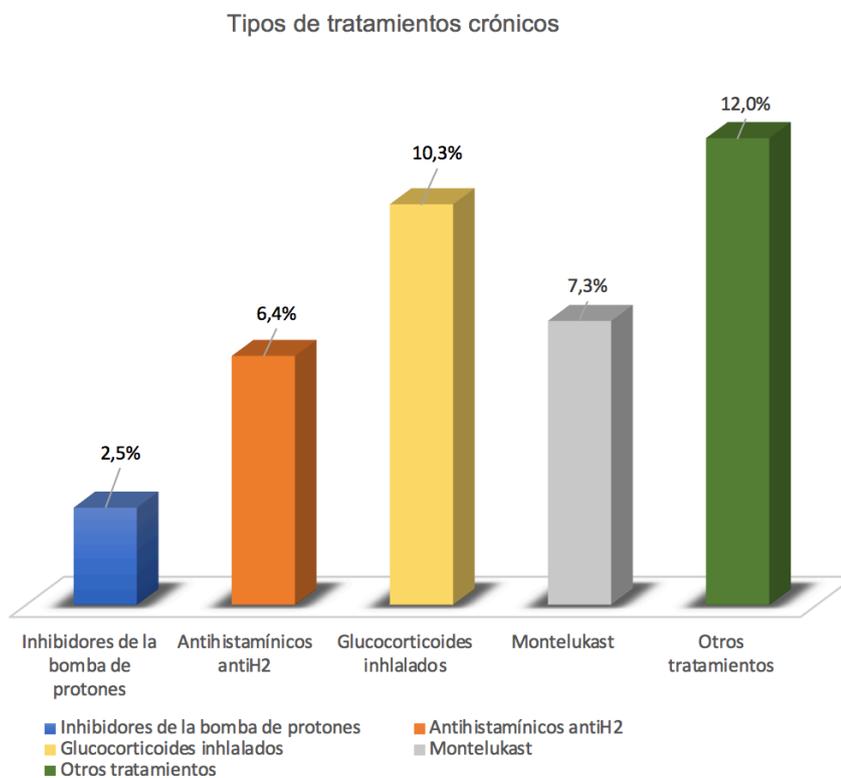


Figura 19. Porcentaje de tipos de tratamientos crónicos recibidos.

10.1.4.4. Tratamiento agudo: antibióticos

El 22,7% (228/1003) de los niños tomaron tratamiento antibiótico (ATB) en el primer año de vida. La media de edad de recibirlos fue de $8,2 \pm 3,1$ meses. De los niños que recibieron antibiótico la media de número de ciclos recibidos fue de $1,5 \pm 1,0$.

10.1.4.5. Animales

El 35,9% (360/1003) de los niños tuvieron en algún momento animales en el domicilio. En cambio, el 64,1% (643/1003) no tuvieron animal de compañía en ningún momento.

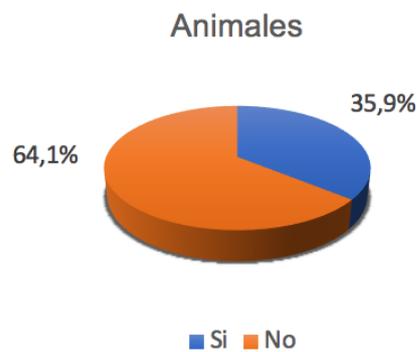


Figura 20. Clasificación de los niños en función de si tenían o no animales en el domicilio.

El animal de compañía más frecuente fue el perro, conviviendo en el 20,5% (206/1003) de los hogares en el primer año de vida, siendo en el 21,2% (213/1003) en algún momento durante los tres primeros años. El segundo animal más frecuente en el domicilio fue el gato, presente en el 9% (90/1003) de las viviendas en el primer año de vida.

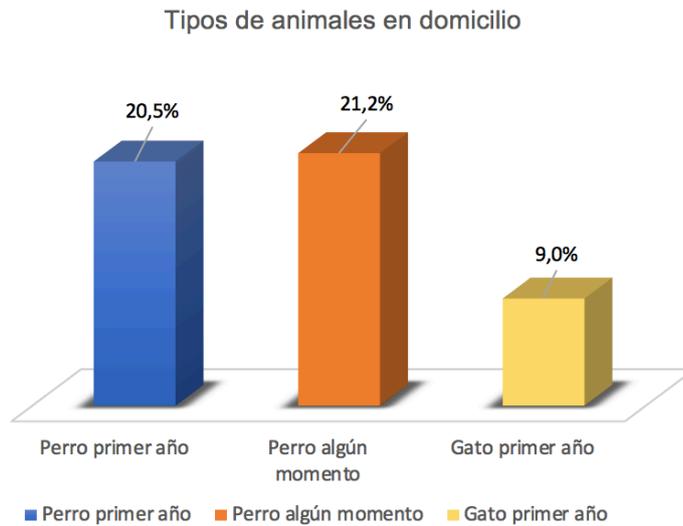


Figura 21. Clasificación de los niños en función de si tenían perro en el primer año, perro en algún momento durante los primeros tres años o gato en el primer año en el domicilio.

10.1.4.6. Guardería

El 73,4% de los niños acudieron a guardería (736/1003) frente al 26,6% (267/1003) que no lo hicieron.



Figura 22. Clasificación de los niños en función de si habían acudido o no a la guardería.

La edad media de inicio de la guardería fue de $14,8 \pm 8,6$ meses. El rango de edades osciló entre los 3 y los 35 meses.

10.1.4.7. Dermatitis atópica

Se analizó la presencia de DA a los 6, 12, 24 y 36 meses de edad. El porcentaje de niños con esta patología fue respectivamente 21,8% (219/1004), 22,5% (226/1003), 22,6% (226/1001), 22,6% (226/1000).

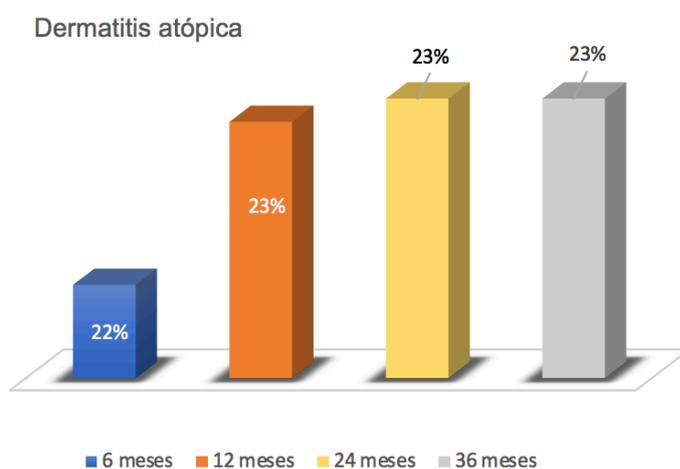


Figura 23. Porcentaje de niños con diagnóstico de dermatitis atópica en función de la edad.

10.1.4.8. Tabaquismo de los convivientes en el primer año de vida del niño

Las madres que fumaron durante el primer año de vida del niño fueron alrededor del 20% (200/1003), haciéndolo el 12,8% (128/1003) de uno a nueve cigarros al día y el 7,2% (72/1003) ≥ 10 cigarros al día.

En la siguiente figura se detalla la evolución temporal.

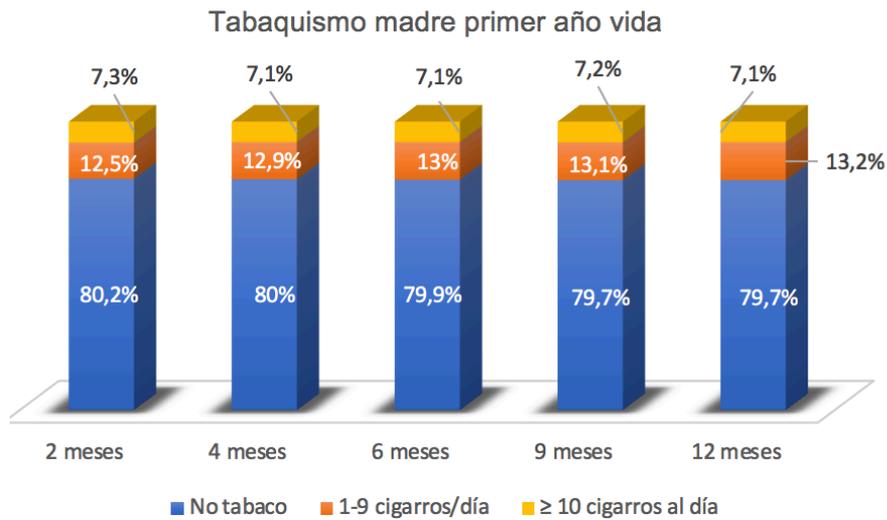


Figura 24. Porcentaje de tabaquismo materno el primer año de vida del niño.

Los padres que fumaron durante el primer año de vida del niño fueron el 32% (316/990), haciéndolo un 14,7% (145/990) de uno a nueve cigarrillos al día y en torno a un 17,3% (170/990) \geq 10 cigarrillos al día.

En la siguiente figura se detalla la evolución temporal.

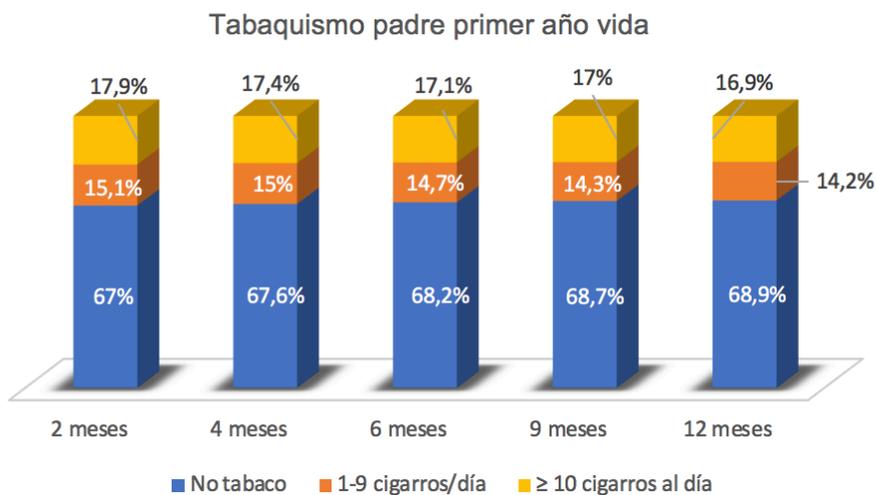


Figura 25. Porcentaje de tabaquismo paterno el primer año de vida del niño.

10.1.5. Evolución respiratoria de los niños durante el estudio

En la siguiente tabla se representan las características respiratorias que presentaron los niños de forma evolutiva durante el estudio.

Tabla 6. Evolución respiratoria de los niños durante el estudio.

Evolución respiratoria	Niños (%) (N=1006)
Tratamiento con glucocorticoides inhalados	140 (10,3%)
Tratamiento con montelukast	73 (7,3%)
≥ Un episodio broncoespasmo en algún momento de la evolución	390 (38,8%)
≥ Un episodio broncoespasmo en el primer año	326 (32,4%)
≥ Un episodio broncoespasmo en el segundo año	339 (33,8%)
≥ Un episodio broncoespasmo en el tercer año	310 (30,9%)
Ingreso por broncoespasmo en algún momento de la evolución	138 (13,7%)
Ingreso por broncoespasmo en el primer año	106 (10,5%)
Ingreso por broncoespasmo en el segundo año	31 (3,1%)
Ingreso por broncoespasmo en el tercer año	13 (1,3%)

10.1.5.1. Tratamiento respiratorio crónico

En relación con los tratamientos respiratorios crónicos, como ya se ha comentado, el 10,3% (140/1006) de los niños recibieron GC inhalados y el 7,3% (73/1006) montelukast.

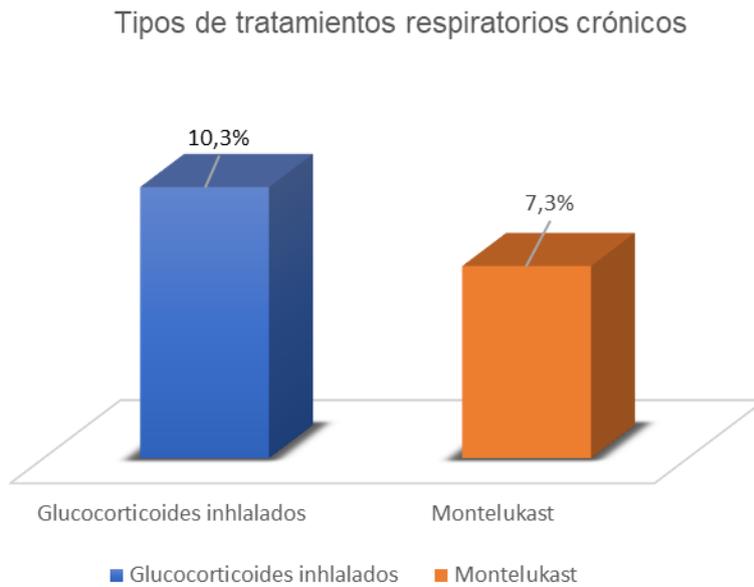


Figura 26. Porcentaje de tipos de tratamientos respiratorios crónicos.

10.1.5.2. Episodios de broncoespasmo

En el primer año de vida el 32,8% (330/1006) de los niños tuvieron al menos un episodio de broncoespasmo, siendo en el segundo y en el tercer año de vida el 36,2% (363/1002) y 38,9% (390/1002) de los niños respectivamente.

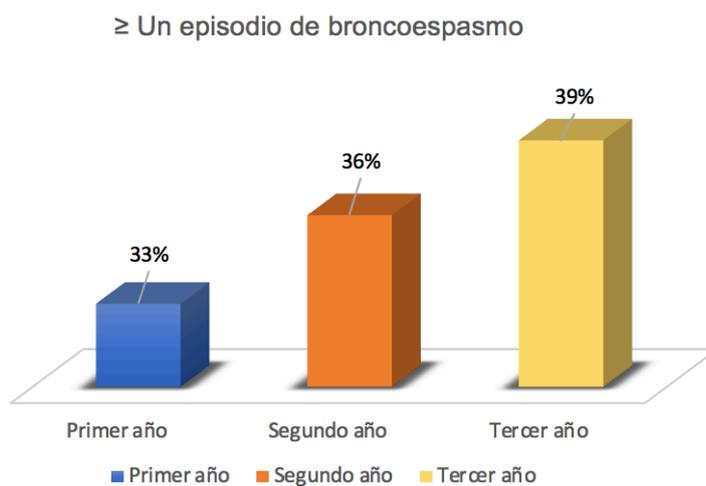


Figura 27. Porcentaje de niños con al menos un episodio de broncoespasmo el primer, segundo y tercer años de vida.

10.1.5.3. Ingreso por broncoespasmo

El 13,7% (138/1006) de los niños ingresaron en algún momento durante los primeros tres años de vida por episodios de broncoespasmo, siendo en el primer año un 10,5% (106/1006), en el segundo año un 3,1% (31/1003) y en el tercer año un 1,3% (13/1003).

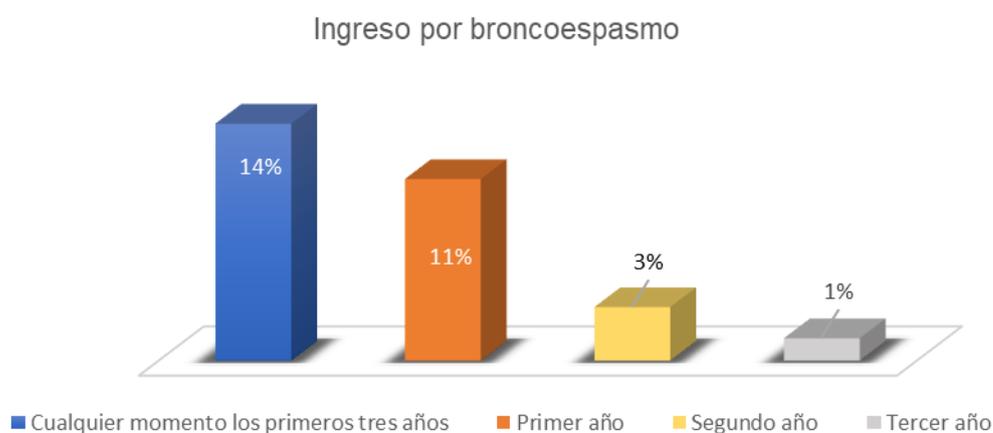


Figura 28. Porcentaje de niños que ingresaron al menos una vez por un episodio de broncoespasmo, en función de la edad.

10.1.6. Incidencia acumulada de AA

La incidencia acumulada de niños que desarrollaron alergia al menos a un alimento al finalizar el periodo de seguimiento fue del 7,2% (72/1006).

El 80,5% de ellos (58/72) presentaron AA sólo a un alimento, el 13,9% (10/72) a dos alimentos y el 5,6% (4/72) a tres o más alimentos, de los cuales 4,2% (3/72) a tres alimentos, siendo sólo un niño (1,4%) (1/72) alérgico a cuatro alimentos.

De esta forma se encontraron 72 niños (7,2%) con AA con un total de 91 alergias alimentarias.

De los 91 casos de AA, el 65,9% (60/91) se diagnosticaron durante el primer año, el 18,7% (17/91) en el segundo año, el 9,9% (9/91) en el tercero y el 5,5% (5/91) en el cuarto año.

Edad al diagnóstico de los casos nuevos de alergia alimentaria

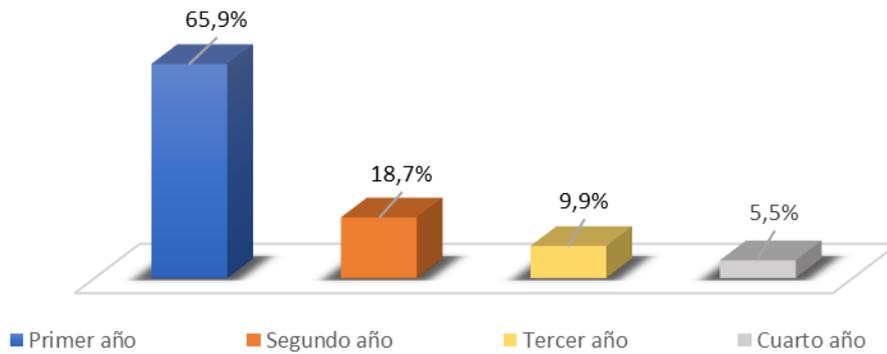


Figura 29. Edad al diagnóstico de los casos nuevos de alergia alimentaria.

De esta forma la incidencia acumulada de AA en el primer año de vida fue del 5,9% (60/1006), en el segundo año del 7,7% (77/1006), en el tercer año del 8,5% (86/1006) y en el cuarto del 9% (91/1006).

Incidencia acumulada de alergia alimentaria por años de vida

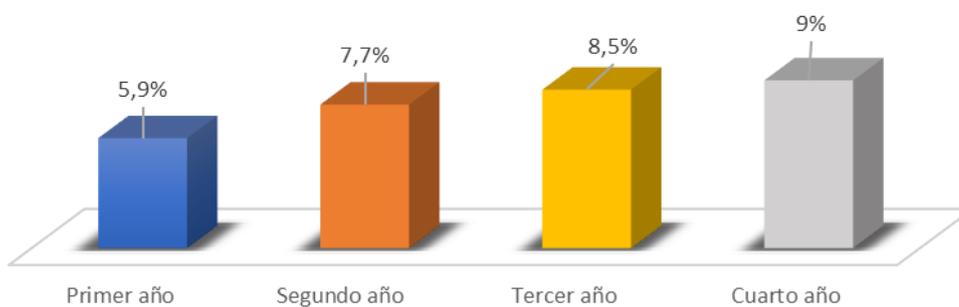


Figura 30. Incidencia acumulada de alergia alimentaria por años de vida.

El porcentaje de niños con sospecha de AA no confirmada o descartada fue del 11,4% (115/1006), siendo el 61,5% (115/187) de los niños que se estudiaron con posible AA.

Porcentaje de niños con alergia alimentaria confirmada, descartada

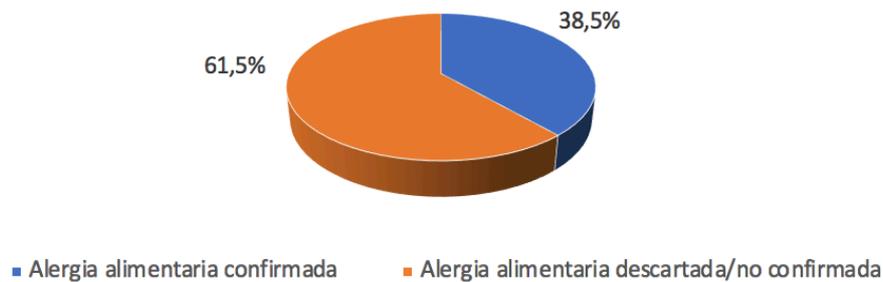


Figura 31. Porcentaje de niños con alergia alimentaria confirmada o no confirmada/descartada.

La incidencia acumulada de niños con AA IgE mediada fue del 4,8% (48/1006) y la de no IgE mediada del 2,9% (29/1006). De esta forma, de los niños con AA, el 62,3% (48/77) tuvieron una AA IgE mediada, siendo el 37,7% (29/77) no IgE mediada. Cinco niños tuvieron ambas formas de AA.

Porcentaje de niños con alergia alimentaria IgE y no IgE mediada

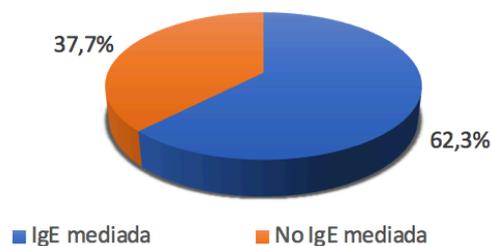


Figura 32. Porcentaje de niños con alergia alimentaria IgE y no IgE mediada.

La incidencia acumulada de AA IgE mediada a cada uno de los alimentos fue, por orden de frecuencia: 2,3% (23/1006) al huevo, 1,6% (16/1006) a los frutos secos, 0,9% (9/1006) a las PLV, 0,7% (7/1006) a la fruta, 0,5% (5/1006) al cacahuete, 0,4% (4/1006) a las legumbres, 0,3% (3/1006) al pescado, 0,2% (2/1006) a la leche de oveja y 0,1% (1/1006) al marisco y a la leche de cabra.

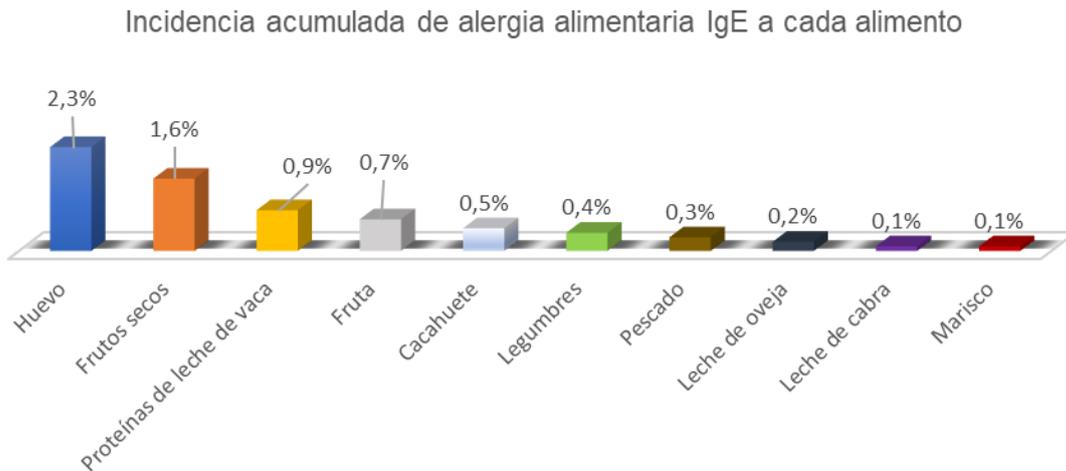


Figura 33. Incidencia acumulada de alergia alimentaria IgE mediada a cada alimento.

La incidencia acumulada de AA no IgE mediada a cada uno de los alimentos por orden de frecuencia fue 2,4% (24/1006) a las PLV, 0,3% (3/1006) al pescado y 0,1% (1/1006) al huevo. No se detectaron AA no IgE mediadas causadas al resto de los alimentos.



Figura 34. Incidencia acumulada de alergia alimentaria no IgE mediada a cada alimento.

De forma específica, la incidencia acumulada de FPIES fue del 0,8% (8/1006), siendo el 50% (4/8) a las PLV, el 37,5% (3/8) al pescado y el 12,5% (1/8) al huevo.

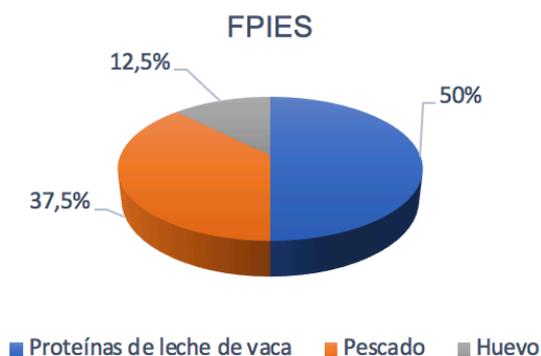


Figura 35. Incidencia acumulada de FPIES por alimentos.

Los dos alimentos más frecuentemente implicados en la AA por orden de frecuencia fueron, la leche de vaca con un 3% (30/1006) de los casos, seguido por el huevo con un 2,4% (24/1006). El resto de los alimentos presentaron porcentajes menores de alergia: frutos secos (incluyendo cacahuete) 1,6% (16/1006), fruta 0,7% (7/1006), pescado 0,6% (6/1006), legumbres 0,4% (4/1006), leche de oveja 0,2% (2/1006) y

finalmente marisco y leche de cabra 0,1% (1/1006). De forma aislada el cacahuete supuso el 0,5% de los casos de AA (5/1006).

Dentro de la alergia a los frutos secos y al cacahuete, se implicaron por orden de frecuencia: la nuez en el 62,5% (10/16), el cacahuete en el 31,3% (5/16), el anacardo en el 25% (4/16) y por último la avellana, el pistacho y el piñón en el 12,5% (2/16) de los casos de frutos secos.

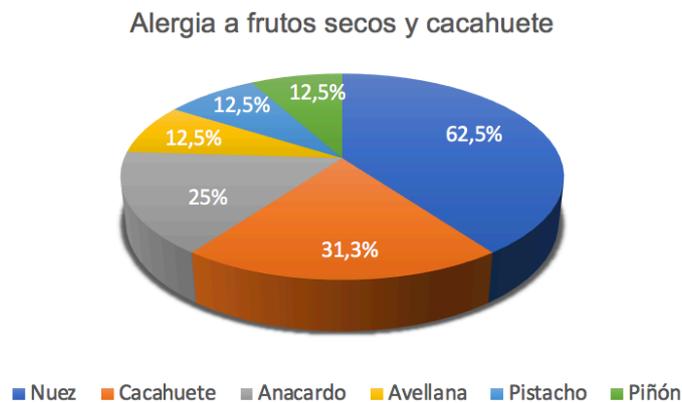


Figura 36. Porcentajes de tipos de frutos secos y cacahuete implicados en la alergia a los frutos secos y al cacahuete.

Dentro de la alergia a la fruta, el alimento más implicado fue el melocotón: 71,4% (5/7), seguido a mucha distancia por el plátano 28,6% (2/7) y finalmente el kiwi, el melón, la uva y la piña en un 14,3% (1/7).

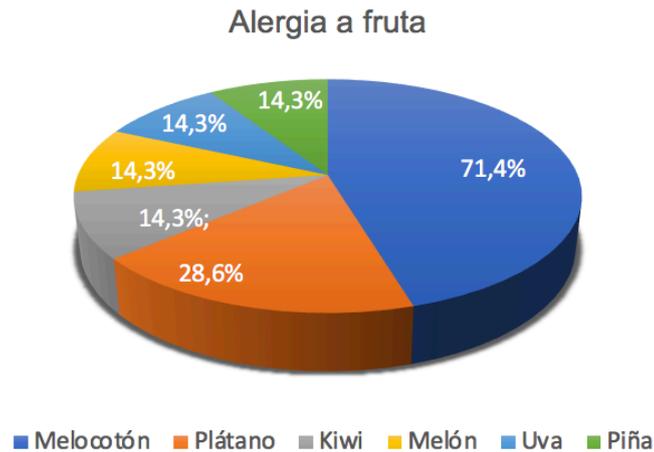


Figura 37. Porcentajes de tipos de frutas implicados en la alergia a las frutas.

Incidencia acumulada de alergia alimentaria a cada tipo de alimento

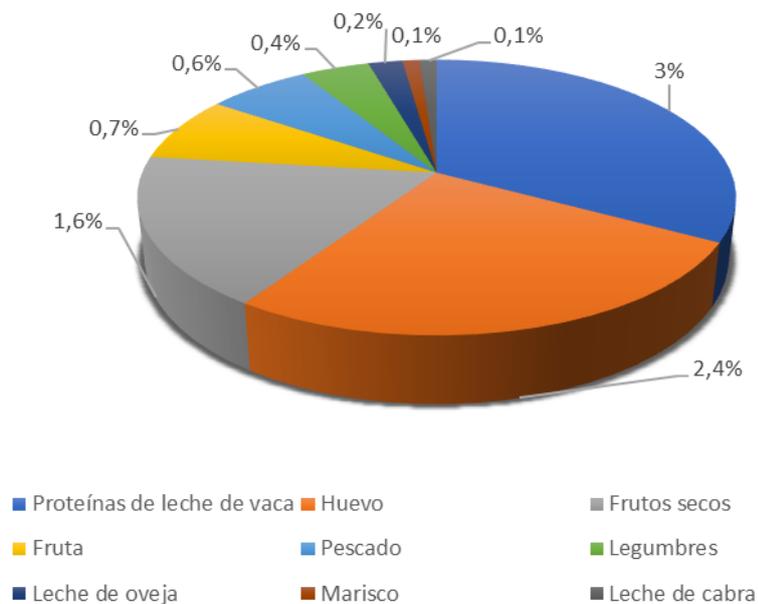


Figura 38. Incidencia acumulada de alergia alimentaria a cada tipo de alimento.

De los 30 niños con APLV, el 20% (6/30) fue IgE mediada, el 70% (21/30) no IgE mediada y el 10% (3/30) mixta (tanto IgE como no IgE mediada). Si se incluyen las formas mixtas dentro de la forma no IgE mediada, el 16,7% (4/24) debutaron como FPIES, el 20,8% (5/24) como proctocolitis y el 62,5% (15/24) restante como otras

formas enteropatía, con cuadros más inespecíficos, como reflujo gastroesofágico, vómitos, etc.

La edad media de presentación de alergia a los distintos alimentos fue la siguiente: PLV $3,3 \pm 1,6$ meses, huevo $10,2 \pm 1,8$ meses, pescado $13 \pm 6,1$ meses, marisco 24 meses, legumbres $21 \pm 10,4$ meses, frutos secos $32,1 \pm 10,4$ meses, fruta $22 \pm 8,1$ meses y leche de oveja 18 meses.

Además, dentro de la AA a los alimentos, se halló que el 0,7% (7/1006) presentaron alergia a las proteínas LTP, de las cuales el 85,7% (6/7) tuvieron alergia a las frutas y el 42,9% (3/7) a los frutos secos.

En la siguiente tabla se expresan los datos previos:

Tabla 7. Tasas de incidencia acumulada de alergia alimentaria.

Incidencia acumulada de Alergia Alimentaria (AA)	Niños (%) (N=1006)
AA global	72 (7,2%)
AA IgE mediada	48 (4,8%)
AA no IgE mediada	29 (2,9%)
FPIES	8 (0,8%)
AA global primer año	60 (5,9%)
AA global segundo año	77 (7,7%)
AA global tercer año	86 (8,5%)
AA global cuarto año	91 (9,0%)
AA global, IgE y no IgE mediada a las proteínas de la leche de vaca	30 (3%), 9 (0,9%) y 24 (2,4%)
AA global, IgE y no IgE mediada al huevo	24 (2,4%), 23 (2,3%) y 1 (0,1%)
AA global, IgE y no IgE mediada a frutos secos (incluido cacahuete)	16 (1,6%), 16 (1,6%) y 0%
AA global, IgE y no IgE mediada a cacahuete	5 (0,5%), 5 (0,5%) y 0%
AA global, IgE y no IgE mediada a fruta	7 (0,7%), 7 (0,7%) y 0%
AA global, IgE y no IgE mediada a pescado	6 (0,6%), 3 (0,3%) y 3 (0,3%)
AA global, IgE y no IgE mediada a legumbres	4 (0,4%), 4 (0,4%) y 0%
AA global, IgE y no IgE mediada a leche de oveja	2 (0,2%), 2 (0,2%) y 0%
AA global, IgE y no IgE mediada a marisco	1 (0,1%), 1 (0,1%) y 0%
AA global, IgE y no IgE mediada a leche de cabra	1 (0,1%), 1 (0,1%) y 0%

10.1.7. Evolución natural y prevalencia de alergia alimentaria

Si se analiza la evolución natural de la AA teniendo en cuenta el total de AA y no de niños con AA, el 45% de las AA (41/91) se resolvieron a lo largo de los cuatro años. El primer año lo hicieron el 17,6% (16/91), el segundo año el 12% (11/91), el tercer año el 8,8% (8/91) y el cuarto año el 6,6% (6/91).

Resolución de alergia alimentaria por años de vida

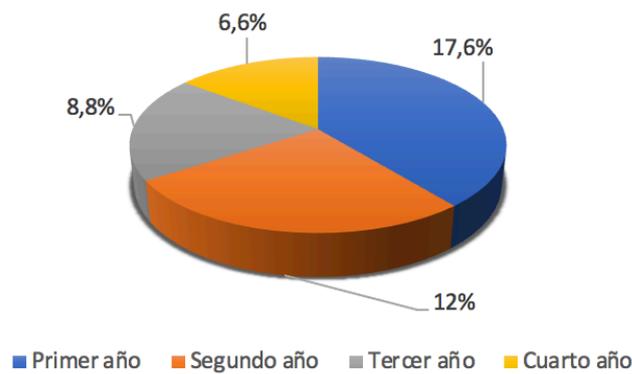


Figura 39. Evolución natural cronológica de la alergia alimentaria.

Las AA que se resolvieron en el primer año fueron todas alergia a APLV, en el segundo año fueron el 45,5% (5/11) a APLV y en el 54,5% (6/11) a huevo. En el tercer año fueron el 37,5% (3/8) a APLV, el 50% (4/8) a huevo y el 12,5% (1/8) a legumbres, y en el cuarto año fueron el 16,7% a APLV (1/6) y a frutas (1/6) y el 66,6% (4/6) a huevo.

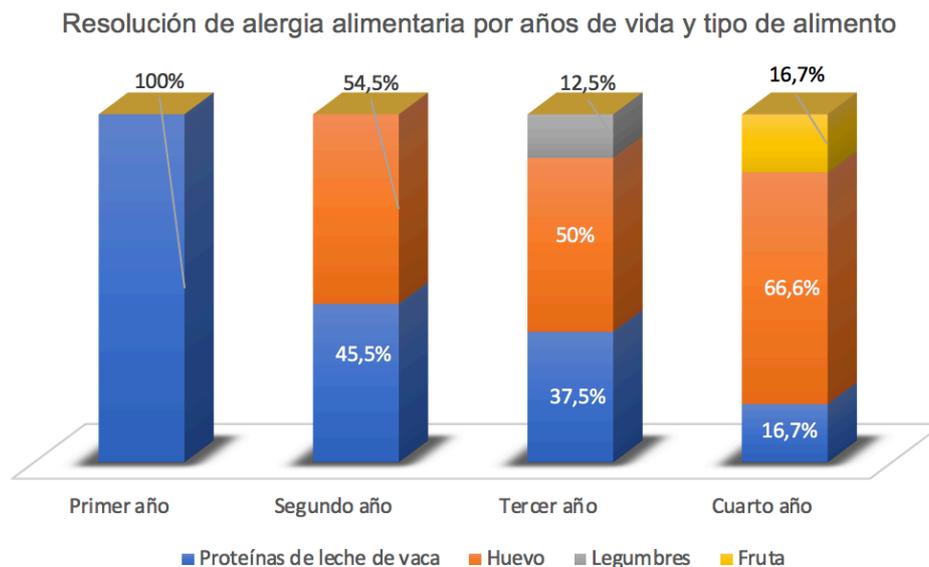


Figura 40. Evolución natural de la alergia alimentaria. Resolución de la alergia alimentaria en función del alimento por años de vida.

Considerando de forma global la alergia a los distintos tipos de alimentos, el alimento en el que con más frecuencia se resolvió la alergia fueron las PLV: 86,7% (26/30) a una edad media de $15,6 \pm 9,8$ meses, siendo en las IgE mediadas puras del 50% (3/6), en las no IgE mediadas puras del 95,2% (20/21) y en las formas mixtas del 100% (3/3). Si se incluyen las formas mixtas a la hora de analizar la evolución de la APLV IgE y no IgE mediada, se observó que las formas de APLV no IgE mediadas se resolvieron en el 95,8% de los casos (23/24) y en las IgE mediadas en el 66,7% (6/9). Le siguieron el huevo con un 58,3 % (14/24) a una edad media de $31,2 \pm 8,7$ meses y las legumbres 25% (1/4) a la edad de 29 meses y de la fruta 14,3% (1/7) con 42 meses. Los niños con alergia al marisco, al pescado y a los frutos secos no superaron la alergia en ningún caso durante los cuatro años de seguimiento del estudio.

De forma específica, al analizar la resolución de la alergia a los dos alimentos más frecuentes se observó que ningún caso de alergia al huevo se resolvió en el primer año. En cambio, en el segundo el año se resolvió el 25% (6/24) y en el tercer año el 33,3% (8/24). En el caso de la alergia a las PLV se observó diferente evolución dependiendo de si la alergia había sido IgE mediada, no IgE mediada o mixta. Así, se encontró que la resolución de la APLV IgE mediada fue en el primer año de 0,07% (2/30), en el segundo año de 0,03% (1/30), en el tercer y cuarto año de 0% (0/30). En los casos de APLV mixta, en el primer, tercer y cuarto año se resolvió el 0,33% (1/30),

y ningún caso en el segundo año. Por último, en la APLV no IgE mediada en el primer año se resolvió el 0,43% (13/30), en el segundo año el 0,13% (4/30), en el tercer año el 0,067% (2/30), en el cuarto año el 0% (0/30) y en el quinto año el 0,13% (1/30).

Resolución de alergia alimentaria en función del alimento

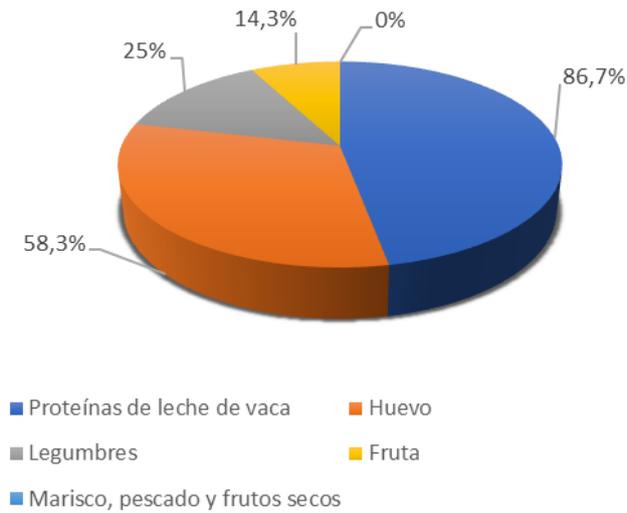


Figura 41. Evolución natural de la alergia alimentaria. Resolución de la alergia alimentaria a lo largo de los cuatro años de seguimiento en función del alimento.

Evolución natural de la alergia a las proteínas de la leche de vaca

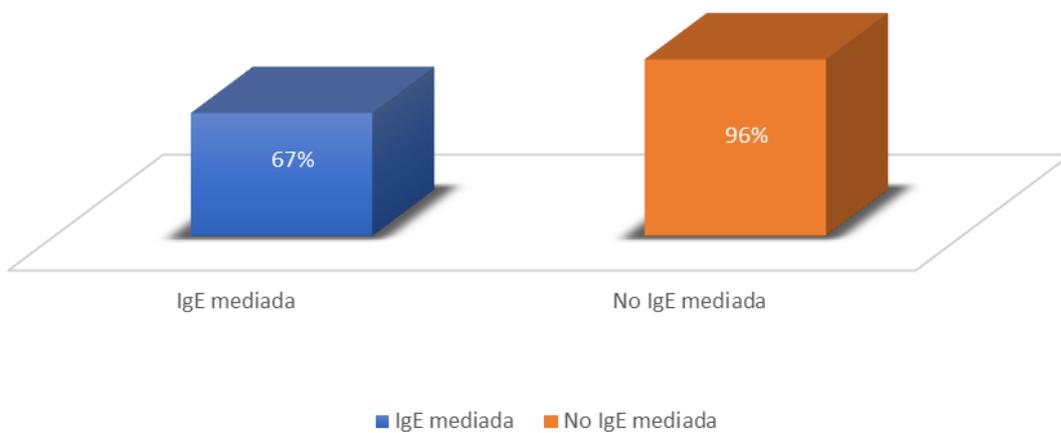


Figura 42. Evolución natural de la alergia a las proteínas de la leche de vaca. Porcentaje de resolución de los tipos de alergia a las proteínas de la leche de vaca teniendo en cuenta formas IgE y no IgE mediadas.

De esta forma, la tasa de prevalencia de AA al final del primer año de vida fue del 4,4% (44/1006), al final del segundo año del 5% (50/1006), al final del tercer año del 5,1% (51/1006) y al final del cuarto año del 5% (50/1006).

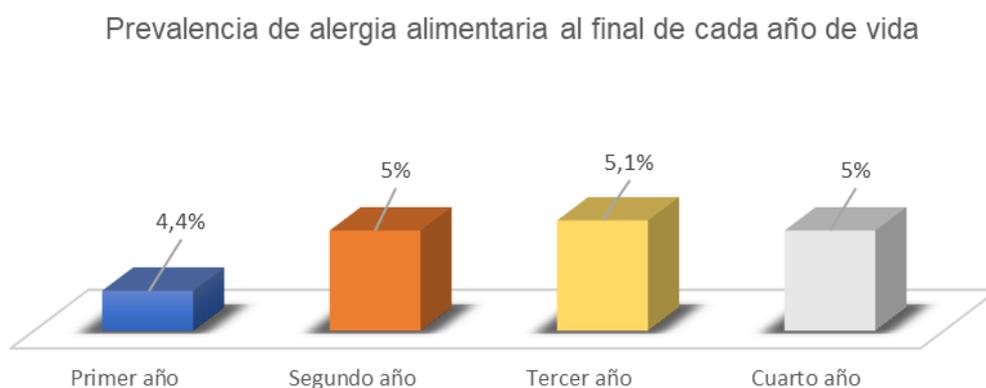


Figura 43. Tasa de prevalencia de alergia alimentaria al final de cada año de vida.

Evaluando los alimentos en los que más se resolvió la AA, se observaron las siguientes prevalencias al final de cada año: para el huevo, el primer año el 2,4%, el segundo año el 1,8% y el tercer año el 0,99%. Para las PLV el primer año el 1,6% (0,6% IgE mediada y 1% no IgE mediada), el segundo año el 0,9% (0,5% IgE mediada y 0,4% no IgE mediada), el tercer año el 0,7% (0,4% IgE mediada y 0,3% no IgE mediada) y el cuarto año el 0,5% (0,3% IgE mediada y 0,2% no IgE mediada).

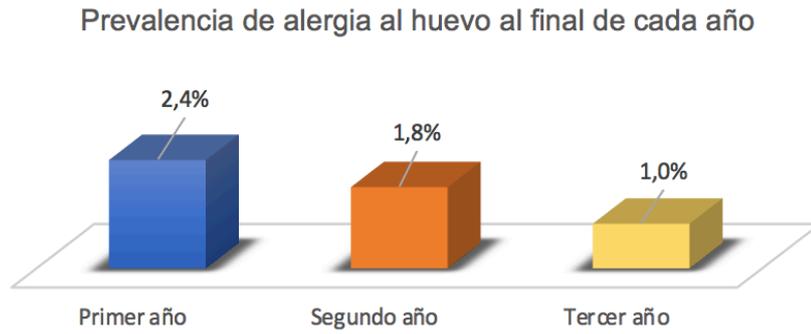


Figura 44. Tasa de prevalencia de alergia al huevo al final de cada año de vida.

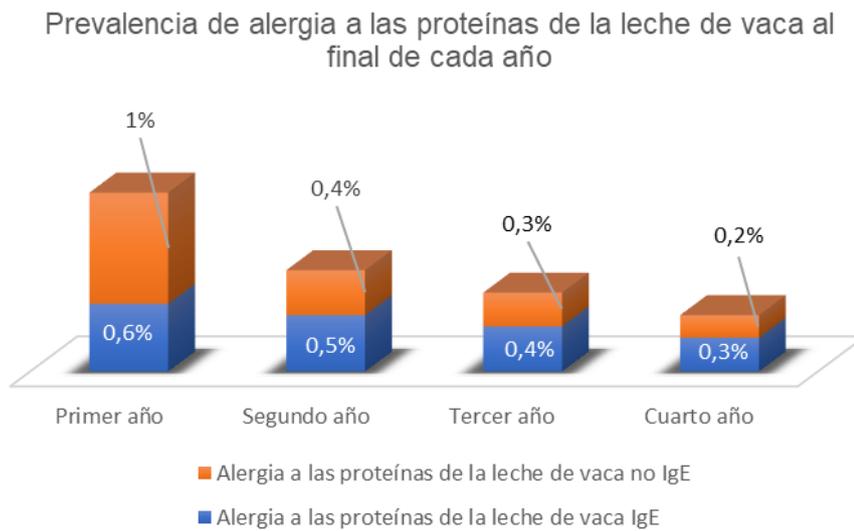


Figura 45. Tasa de prevalencia de alergia a las proteínas de la leche de vaca al final de cada año de vida.

En la siguiente tabla se expresan las tasas de prevalencia de AA.

Tabla 8. Tasas de prevalencia de alergia alimentaria.

Prevalencia de Alergia Alimentaria (AA)	Niños (%) (N=1006)
AA global al final del primer año	44 (4,4%)
AA global al final del segundo año	50 (5,0%)
AA global al final del tercer año	51 (5,1%)
AA global al final del cuarto año	50 (5,0%)
AA al final del primer año de alergia las proteínas de la leche de vaca global, IgE y no IgE	16 (1,6%), 6 (0,6%), 10 (1%)
AA al final del segundo año de alergia las proteínas de la leche de vaca global, IgE y no IgE	9 (0,9%), 5 (0,5%), 4 (0,4%)
AA al final del tercer año de alergia las proteínas de la leche de vaca global, IgE y no IgE	7 (0,7%), 4 (0,4%), 4 (0,3%)
AA al final del cuarto año de alergia las proteínas de la leche de vaca global, IgE y no IgE	5 (0,5%), 3 (0,3%), 2 (0,2%)
AA al final del primer año de huevo	24 (2,4%)
AA al final del segundo año de huevo	18 (1,8%)
AA al final del tercer año de huevo	10 (1%)

Además, hay que tener en cuenta que no todos los alimentos se introdujeron en los tres primeros años de vida. En ese periodo los porcentajes de introducción de cada uno de los alimentos fueron, por orden de frecuencia: PLV 99,3% (999/1006), huevo 98,4% (990/1006), pescado 98,1% (987/1006), legumbres 97,0% (976/1006), frutos secos 82,9% (834/1006) y marisco 80,8% (813/1006).

10.1.8. Alergia alimentaria múltiple

Teniendo en cuenta que el 1,4% de los niños (14/1006) tuvieron AA a dos o más alimentos, los alimentos más frecuentemente implicados en la AA combinada fueron los frutos secos, estando presentes en el 71,4% (10/14) de niños con este tipo de alergia. Tras ellos se encontraron por orden de frecuencia el huevo en el 64,3% (9/14), las PLV en el 28,6% (4/14), el pescado en el 21,4% (3/14), la fruta y las legumbres en el 14,3% (2/14), y por último la leche de vaca y la leche de oveja en el 7,1% (1/14).

Dentro del 1% (10/1006) de los niños con alergia a dos alimentos, la asociación más frecuente fue la de los frutos secos y el huevo en el 60% (6/10), siendo en los casos restantes las PLV y el huevo 20% (2/10), el pescado y los frutos secos 10% (1/10) y la fruta y los frutos secos 10% (1/10).

Considerando el 0,4% (4/1006) de los niños con alergia a tres alimentos o más, el 25% (1/4) de los pacientes presentaron alergia al pescado, a las legumbres y a los frutos secos; el 25% (1/4) a las PLV, al huevo y al pescado; el 25% (1/4) a las PLV, a la leche de cabra y a la leche de oveja; y el 25% (1/4) a las legumbres, a los frutos secos, a las frutas y a la leche de oveja.

La frecuencia de resolución de la AA en los niños con AA a un solo alimento fue del 62% (36/58). En cambio, en ningún caso, en los niños con AA múltiple se resolvieron todas sus alergias, 0% (0/14), siendo estadísticamente significativo, con $p < 0,001$, $OR = 1,64$, $IC_{95\%} = 1,26-2,12$. Específicamente, en los niños con AA a dos alimentos, aunque no se superaron ambas alergias, sí se resolvió al menos una de las mismas en el 30% de los casos (3/10). En los niños con AA a tres alimentos tampoco se resolvieron la AA a todos los alimentos, pero sí lo hicieron a al menos uno de ellos en el 66,7% (2/3) de los casos. En el niño con AA a cuatro alimentos no se resolvió ninguna de sus alergias.

10.1.9. Anafilaxia

Respecto a la anafilaxia como forma de debut de la AA, el 5,9% (6/1006) de los niños la presentaron. El alimento más implicado en este tipo de reacción fueron los frutos secos en el 66,7% (4/6) y en especial la nuez, presente en todas las reacciones por

frutos secos. De forma aislada los alimentos menos implicados fueron las legumbres, el pescado (gallo) y la leche de cabra y oveja en el 16,7% (1/6) de los casos.

10.2. Alergia alimentaria IgE y no IgE mediada y asociación con los antecedentes personales

10.2.1. Edad gestacional

No se encontraron diferencias significativas en la distribución de niños con AA IgE mediada y no IgE mediada respecto a la edad gestacional, considerando recién nacidos a término y niños prematuros ($p=0.301$ y $p=0.165$ respectivamente). Aun así, ninguno de los gran prematuros ni los prematuros moderados tuvieron AA y ningún prematuro tuvo AA no IgE mediada. Estos datos se reflejan en las siguientes tablas:

Tabla 9. Comparación de los distintos tipos de alergia alimentaria en niños nacidos a término o prematuros.

	A término (n=921)	Prematuros (n=85)	P (valor)	OR IC (95%)
AA IgE mediada	42 (4,6%)	6 (7,1%)	0,301	0,6 (0,3-1,5)
AA no IgE mediada	29 (3,1%)	0% (0)	0,165	1,0 (1,0-1,0)

Tabla 10. Distintos tipos de alergia alimentaria en niños nacidos a término, prematuros tardíos, prematuros moderados o gran prematuros.

	A término (n=921)	Prematuros tardíos (n=64)	Prematuros moderados (n=12)	Gran prematuros (n=9)	P (valor)
AA IgE mediada	42 (4,6%)	6 (9,4%)	0 (0%)	0 (0%)	0,248
AA no IgE mediada	29 (3,1%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0,431

10.2.2. Sexo

No se objetivaron diferencias significativas en la distribución por sexo en función de la AA IgE mediada ($p=0.219$) o de la AA no IgE mediada ($p=0.887$). Estos datos se expresan en la siguiente tabla:

Tabla 11. Comparación de los distintos tipos de alergia alimentaria en función del sexo.

	Varones (n=542)	Mujeres (n=464)	P (valor)	OR IC (95%)
AA IgE mediada	30 (5,5%)	18 (3,9%)	0,219	1,452 (0,798-2,640)
AA no IgE mediada	16 (3%)	13 (2,8%)	0,887	1,055 (0,502-2,217)

10.2.3. Peso

No se encontraron diferencias significativas en la AA IgE mediada ($p=0.658$) ni en la AA no IgE mediada ($p=0.847$) en función de los distintos grupos de peso al nacimiento (≤ 2.500 g, 2501-3999 g y ≥ 4.000 g). Estos datos se reflejan en la siguiente tabla:

Tabla 12. Comparación de los distintos tipos de alergia alimentaria en función del peso al nacimiento.

	≤ 2.500 g (n=107)	2501-3999 g (n=858)	≥ 4.000 g (n=41)	P (valor)
AA IgE mediada	7 (6,5%)	39 (4,5%)	2 (4,9%)	0,658
AA no IgE mediada	4 (3,7%)	24 (2,8%)	1 (2,4%)	0,847

10.2.4. Tipo de parto

La frecuencia de AA, tanto IgE mediada como no IgE mediada, fue similar en los niños nacidos por parto eutócico en comparación con los nacidos por parto instrumental o los nacidos por cesárea ($p=0.828$ y $p=0.521$ respectivamente). Estos datos se expresan en la siguiente tabla:

Tabla 13. Comparación de los distintos tipos de alergia alimentaria en función del tipo de parto.

	Eutócico (n=676)	Cesárea (n=247)	Instrumental (n=83)	P (valor)
AA IgE mediada	32 (4,7%)	13 (5,3%)	3 (3,6%)	0,828
AA no IgE mediada	19 (2,8%)	6 (2,4%)	4 (4,8%)	0,521

Asimismo, al incluir a los niños nacidos por parto eutócico y parto instrumental en el grupo de parto de no cesárea, y comparándolo con los nacidos por cesárea, tampoco se encontraron diferencias significativas en la frecuencia de AA IgE mediada ($p=0.676$) o de AA no IgE mediada ($p=0.624$). Dichos datos se expresan en la siguiente tabla:

Tabla 14. Comparación de los distintos tipos de alergia alimentaria en función de si nacieron o no por cesárea.

	Cesárea (n=247)	No cesárea (n=759)	P (valor)	OR IC (95%)
AA IgE mediada	13 (5,3%)	35 (4,6%)	0,676	1,149 (0,598-2,209)
AA no IgE mediada	6 (2,4%)	23 (3%)	0,624	0,797 (0,321-1,980)

10.2.5. Lactancia materna

Los siguientes resultados se describen teniendo en cuenta que todos los casos de APLV debutaron en el primer año de vida del niño.

No se observaron diferencias significativas entre el desarrollo de APLV IgE mediada al año de edad y las siguientes variables: administración de FA en el hospital, administración de FA de forma exclusiva los seis primeros meses (inclusive en el hospital), administración de FA en el hospital con posterior administración de LM exclusiva los seis primeros meses (“biberones pirata”), administración de LM exclusiva en los seis primeros meses, administración de LM mixta en algún momento o durante todos los seis primeros meses de vida y por último administración de LM mixta en algún momento o durante todos los seis primeros meses de vida y/o FA exclusiva los seis primeros meses, $p=1.000$, $p=0.610$, $p=0.463$, $p=1.000$, $p=0.495$ y $p=1.000$ respectivamente.

De la misma manera, tampoco se encontraron diferencias significativas entre el desarrollo de APLV no IgE mediada el primer año de vida y las variables previamente descritas, $p=0.474$, $p=0,758$, $p=1.000$, $p=0.801$, $p=0,299$ y $p=0.468$ respectivamente.

Los datos previamente descritos se reflejan en las siguientes tablas:

Tabla 15. Comparación de los distintos tipos de alergia a las proteínas de la leche de vaca en el primer año de vida en función de si recibieron o no fórmula adaptada en el hospital.

	Sí tomas de fórmula adaptada en el hospital	No tomas de fórmula adaptada en el hospital	P (valor)	OR IC (95%)
Alergia a las proteínas de la leche de vaca IgE mediada el primer año	3 (0,7%) (n=420)	6 (0,9%) (n=662)	1,000	0,787 (0,196-3,162)
Alergia a las proteínas de la leche de vaca no IgE mediada el primer año el primer año	11 (2,8%) (n=391)	13 (2,1%) (n=617)	0,474	1,345 (0,596-3,033)

Tabla 16. Comparación de los distintos tipos de alergia a las proteínas de la leche de vaca el primer año en función de si recibieron o no fórmula adaptada durante los primeros seis meses, incluyendo el hospital.

	Sí fórmula adaptada los seis primeros meses	No fórmula adaptada los seis primeros meses	P (valor)	OR IC (95%)
Alergia a las proteínas de la leche de vaca IgE mediada el primer año	0 (0%) (n=133)	9 (0,9%) (n=951)	0,611	
Alergia a las proteínas de la leche de vaca no IgE mediada el primer año	2 (1,7%) (n=121)	22 (2,5%) (n=887)	0,758	0,661 (0,153-2,846)

Tabla 17. Comparación de los distintos tipos de alergia a las proteínas de la leche de vaca el primer año en función de si recibieron o no fórmula adaptada en el hospital y posteriormente lactancia materna exclusiva los seis primeros meses (“biberones pirata”).

	Sí “biberones pirata”	No “biberones pirata”	P (valor)	OR IC (95%)
Alergia a las proteínas de la leche de vaca IgE mediada el primer año	1 (1,4%) (n=72)	8 (0,8%) (n=1011)	0,463	1,766 (0,218-14,316)
Alergia a las proteínas de la leche de vaca no IgE mediada el primer año	1 (1,4%) (n=69)	23 (2,5%) (n=938)	1,000	0,585 (0,078-4,398)

Tabla 18. Comparación de los distintos tipos de alergia a las proteínas de la leche de vaca el primer año en función de si recibieron o no lactancia materna exclusiva los seis primeros meses.

	Sí lactancia materna exclusiva seis primeros meses	No lactancia materna exclusiva seis primeros meses	P (valor)	OR IC (95%)
Alergia a las proteínas de la leche de vaca IgE mediada el primer año	1 (0,5%) (n=216)	8 (0,9%) (n=868)	1,000	0,500 (0,062-4,019)
Alergia a las proteínas de la leche de vaca no IgE mediada el primer año	4 (1,9%) (n=207)	20 (2,5%) (n=801)	0,801	0,769 (0,260-2,276)

Tabla 19. Comparación de los distintos tipos de alergia a las proteínas de la leche de vaca el primer año en función de si recibieron o no lactancia mixta en algún momento o durante todos los seis primeros meses.

	Sí lactancia mixta seis primeros meses	No lactancia mixta seis primeros meses	P (valor)	OR IC (95%)
Alergia a las proteínas de la leche de vaca IgE mediada el primer año	7 (1,1%) (n=662)	2 (0,5%) (n=419)	0,495	2,228 (0,461-10,778)
Alergia a las proteínas de la leche de vaca no IgE mediada el primer año	17 (2,8%) (n=609)	7 (1,8%) (n=396)	0,299	1,596 (0,656-3,884)

Tabla 20. Comparación de los distintos tipos de alergia a las proteínas de la leche de vaca el primer año en función de si recibieron o no lactancia mixta en algún momento o durante todos los seis primeros meses y/o fórmula adaptada exclusiva los seis primeros meses.

	Sí lactancia mixta y/o fórmula adaptada los seis primeros meses	No lactancia mixta y/o fórmula adaptada los seis primeros meses	P (valor)	OR IC (95%)
Alergia a las proteínas de la leche de vaca IgE mediada el primer año	7 (0,9%) (n=794)	2 (0,7%) (n=287)	1,000	1,267 (0,262-6,137)
Alergia a las proteínas de la leche de vaca no IgE mediada el primer año	19 (2,6%) (n=730)	5 (1,8%) (n=275)	0,468	1,443 (0,534-3,903)

De forma específica se analizó si en los niños con APLV IgE mediada era significativa la diferencia entre los que tenían antecedentes familiares de primer grado de atopia que tomaron “biberones pirata” y los que no lo recibieron, no siendo significativa, $p=1,000$. Estos resultados se reflejan en la siguiente tabla:

Tabla 21. Niños con alergia a las proteínas de la leche de vaca IgE mediada. Comparación de niños con antecedentes familiares de primer grado de atopia que tomaron “biberones pirata” y los que no lo recibieron.

Alergia a las proteínas de la leche de vaca IgE mediada (n=9)	Sí antecedentes familiares primer grado de atopia (n=8)	No antecedentes familiares primer grado de atopia (n=1)	P (valor)	OR IC (95%)
Si “biberón pirata”	1 (11,1%)	0 (0%)	1,000	-
No “biberón pirata”	7 (77,8%)	1 (11,1%)		

Asimismo, si en vez de analizar la posible asociación de las variables con la APLV IgE o no IgE mediada el primer año lo llevamos a cabo con la AA IgE o no IgE mediada durante todo el estudio se obtuvieron los siguientes datos:

No se observaron diferencias significativas entre el desarrollo de AA IgE mediada durante los cuatro primeros años y las variables previamente descritas, $p=0,853$, $p=0.260$, $p=0.565$, $p=0.293$, $p=0.204$ y $p=0.585$ respectivamente.

De igual forma, tampoco se encontraron diferencias significativas entre el desarrollo de AA no IgE mediada en los cuatro primeros años y las variables previamente descritas, $p=0,925$, $p=0,565$, $p=0.715$, $p=0.630$, $p=0.584$ y $p=0.984$ respectivamente. Estos datos se expresan en las siguientes tablas:

Tabla 22. Comparación de los distintos tipos de alergia alimentaria en función de si recibieron o no fórmula adaptada en el hospital.

	Sí tomas de fórmula adaptada en hospital (n=390)	No tomas de fórmula adaptada en hospital (n=616)	P (valor)	OR IC (95%)
AA IgE mediada	18 (4,6%)	30 (4,9%)	0,853	0,945 (0,519-1,720)
AA no IgE mediada	11 (2,8%)	18 (2,9%)	0,925	0,964 (0,450-2,064)

Tabla 23. Comparación de los distintos tipos de alergia alimentaria en función de si recibieron o no fórmula adaptada durante los primeros seis meses, incluyendo durante su estancia en el hospital al nacimiento.

	Sí fórmula adaptada los seis primeros meses (n=120)	No fórmula adaptada los seis primeros meses (n=886)	P (valor)	OR IC (95%)
AA IgE mediada	3 (2,5%)	45 (5,1%)	0,260	0,479 (0,147-1,567)
AA no IgE mediada	2 (1,7%)	27 (3,0%)	0,565	0,539 (0,127-2,297)

Tabla 24. Comparación de los distintos tipos de alergia alimentaria en función de si recibieron o no fórmula adaptada en el hospital y posteriormente lactancia materna exclusiva durante los seis primeros meses (“biberones pirata”).

	Sí “biberones pirata” (n=69)	No “biberones pirata” (n=936)	P (valor)	OR IC (95%)
AA IgE mediada	4 (5,8%)	44 (4,7%)	0,565	1,248 (0,435-3,580)
AA no IgE mediada	1 (1,4%)	28 (3,0%)	0,715	0,477 (0,064-3,559)

Tabla 25. Comparación de los distintos tipos de alergia alimentaria en función de si recibieron o no lactancia materna exclusiva durante los seis primeros meses.

	Sí lactancia materna exclusiva los seis primeros meses (n=207)	No lactancia materna exclusiva los seis primeros meses (n=799)	P (valor)	OR IC (95%)
AA IgE mediada	7 (3,4%)	41 (5,1%)	0,293	0,647 (0,286-1,464)
AA no IgE mediada	7 (3,4%)	22 (2,8%)	0,630	1,236 (0,521-2,935)

Tabla 26. Comparación de los distintos tipos de alergia alimentaria en función de si recibieron o no lactancia mixta en algún momento o durante todos los seis primeros meses.

	Sí lactancia mixta los seis primeros meses (n=608)	No lactancia mixta los seis primeros meses (n=395)	P (valor)	OR IC (95%)
AA IgE mediada	32 (5,3%)	14 (3,5%)	0,204	1,512 (0,796-2,871)
AA no IgE mediada	19 (3,1%)	10 (2,5%)	0,584	1,242 (0,571-2,700)

Tabla 27. Comparación de los distintos tipos de alergia alimentaria en función de si recibieron o no lactancia mixta en algún momento o durante todos los seis primeros meses y/o fórmula adaptada exclusiva los seis primeros meses.

	Sí lactancia mixta y/o fórmula adaptada los seis primeros meses (n=728)	No lactancia mixta y/o fórmula adaptada los seis primeros meses (n=275)	P (valor)	OR IC (95%)
AA IgE mediada	35 (4,8%)	11 (4,0%)	0,585	1,212 (0,607-2,422)
AA no IgE mediada	21 (2,9%)	8 (2,9%)	0,984	0,991 (0,434-2,265)

Considerando cada alimento por separado, se obtuvieron los siguientes datos al estudiar el desarrollo de AA IgE mediada a cada uno de ellos y analizarlo en función de las variables enumeradas a continuación: administración de FA de forma exclusiva los seis primeros meses (incluido en el hospital), administración de “biberones pirata”, administración de LM exclusiva los seis primeros meses, administración de LM mixta en algún momento o durante todos los seis primeros meses de vida y por último administración de LM mixta en algún momento o durante todos los seis primeros meses de vida y/o FA de forma exclusiva los seis primeros meses. No fue en ningún caso significativo:

- Huevo: con $p=0.509$, **$p=0,067$** , $p=0.799$, $p=0.684$ y $p=0.203$ respectivamente.
- Pescado: $p=1.000$, $p=1.000$, $p=0.499$, $p=1.000$ y $p=1.000$ respectivamente.
- Legumbres: $p=1.000$, $p=1.000$, $p=0.587$, $p=0.158$ y $p=0.580$ respectivamente.
- Fruta: $p=1.000$, $p=1.000$, $p=0.356$, $p=0.163$ y $p=0.331$ respectivamente.
- Frutos secos: $p=1.000$, $p=0.619$, $p=0.547$, $p=0.427$ y $p=0.380$ respectivamente.

Estos datos se reflejan en las tablas 28-32.

Tabla 28. Comparación de la alergia alimentaria IgE mediada a cada alimento en función de si recibieron o no fórmula adaptada de forma exclusiva durante los primeros seis meses, incluyendo en el hospital.

	Sí fórmula adaptada los seis primeros meses (n=120)	No fórmula adaptada los seis primeros meses (n=886)	P (valor)	OR IC (95%)
Alergia huevo IgE	1 (0,8%)	22 (2,5%)	0,509	0,330 (0,044-2,471)
Alergia pescado IgE	0 (0%)	3 (0,3%)	1,000	
Alergia legumbres IgE	0 (0%)	4 (0,5%)	1,000	
Alergia fruta IgE	0 (0%)	7 (0,8%)	1,000	
Alergia frutos secos IgE	2 (1,7%)	14 (1,6%)	1,000	1,056 (0,237-4,703)

Tabla 29. Comparación de la alergia alimentaria IgE mediada a cada alimento en función de si recibieron o no “biberones pirata”.

	Sí “biberones pirata” (n=69)	No “biberones pirata” (n=936)	P (valor)	OR IC (95%)
Alergia huevo IgE	4 (5,8%)	19 (2,0%)	0,067	2,970 (0,982-8,987)
Alergia pescado IgE	0 (0%)	3 (0,3%)	1,000	
Alergia legumbres IgE	0 (0%)	4 (0,4%)	1,000	
Alergia fruta IgE	0 (0%)	7 (0,7%)	1,000	
Alergia frutos secos IgE	0 (0%)	16 (1,7%)	0,619	

Tabla 30. Comparación de la alergia alimentaria IgE mediada a cada alimento en función de si recibieron o no lactancia materna exclusiva los seis primeros meses.

	Sí lactancia materna exclusiva los seis primeros meses (n=207)	No lactancia materna exclusiva los seis primeros meses (n=799)	P (valor)	OR IC (95%)
Alergia huevo IgE	5 (2,4%)	18 (2,3%)	0,799	1,074 (0,394-2,928)
Alergia pescado IgE	1 (0,5%)	2 (0,3%)	0,499	1,934 (0,175-21,438)
Alergia legumbres IgE	0 (0%)	4 (0,5%)	0,587	
Alergia fruta IgE	0 (0%)	7 (0,9%)	0,356	
Alergia frutos secos IgE	2 (1,0%)	14 (1,8%)	0,547	0,547 (0,123-2,426)

Tabla 31. Comparación de la alergia alimentaria IgE mediada a cada alimento en función de si recibieron o no lactancia mixta en algún momento o durante todos los seis primeros meses.

	Sí lactancia mixta los seis primeros meses (n=608)	No lactancia mixta los seis primeros meses (n=395)	P (valor)	OR IC (95%)
Alergia huevo IgE	13 (2,1%)	10 (2,5%)	0,684	0,841 (0,365-1,937)
Alergia pescado IgE	2 (0,3%)	1 (0,3%)	1,000	1,300 (0,118-14,388)
Alergia legumbres IgE	4 (0,7%)	0 (0%)	0,158	
Alergia fruta IgE	5 (0,8%)	0 (0%)	0,163	
Alergia frutos secos IgE	11 (1,8%)	4 (1,0%)	0,427	1,801 (0,569-5,696)

Tabla 32. Comparación de la alergia alimentaria IgE mediada a cada alimento en función de si recibieron o no lactancia mixta en algún momento o durante todos los seis primeros meses y/o fórmula adaptada exclusiva los seis primeros meses.

	Sí lactancia mixta y/o fórmula adaptada los seis primeros meses (n=728)	No lactancia mixta y/o fórmula adaptada los seis primeros meses (n=275)	P (valor)	OR IC (95%)
Alergia huevo IgE	14 (1,9%)	9 (3,3%)	0,203	0,580 (0,248-1,355)
Alergia pescado IgE	2 (0,3%)	1 (0,4%)	1,000	0,755 (0,068-8,358)
Alergia legumbres IgE	4 (0,5%)	0 (0%)	0,580	
Alergia fruta IgE	5 (0,7%)	0 (0%)	0,331	
Alergia frutos secos IgE	13 (1,8%)	2 (0,7%)	0,380	2,482 (0,556-11,070)

10.2.6. Edad de introducción de alimentos

Al analizar la relación entre la edad de introducción de cada uno de los alimentos con la presencia o no de alergia a dichos alimentos no se detectaron diferencias estadísticamente significativas en relación a los frutos secos $p=0.912$, al pescado $p=0.259$, a las legumbres $p=0.694$, a las PLV de forma global $p=0.884$, a la APLV IgE y no IgE mediada, $p=0.823$ y $p=0.987$ respectivamente ni al huevo, $p=0.263$.

Respecto al marisco al haber sólo un niño con alergia al mismo no tuvo sentido llevar a cabo ningún análisis estadístico. Estos datos se reflejan en las siguientes tablas:

Tabla 33. Comparación de la edad media de introducción de cada alimento con el desarrollo posterior de alergia global a cada uno de ellos.

Alimentos	Edad de introducción y alergia al alimento P (valor)
Proteínas de la leche de vaca	0,884
Proteínas de la leche de vaca IgE mediada	0,823
Proteínas de la leche de vaca no IgE mediada	0,987
Huevo	0,263
Pescado	0,259
Frutos secos	0,912
Legumbres	0,694
Marisco	-

10.2.7. Tratamientos recibidos

10.2.7.1. Tratamiento crónico

De forma significativa los niños que recibieron tratamiento crónico tuvieron más probabilidades de presentar AA IgE, **p=0,009, OR=2,151, IC95%=1,20-3,85** y AA no IgE, **p=0,039, OR=2,15, IC95%=1,02-4,50**, en comparación con los que no lo habían recibido. Estos datos se reflejan en la siguiente tabla:

Tabla 34. Comparación de los distintos tipos de alergia alimentaria en función de si recibieron o no tratamiento crónico.

	Sí tratamiento crónico (n=310)	No tratamiento crónico (n=696)	P (valor)	OR IC (95%)
AA IgE mediada	23 (7,4%)	25 (3,6%)	0,009	2,151 (1,201-3,853)
AA no IgE mediada	14 (4,5%)	15 (2,2%)	0,039	2,147 (1,023-4,505)

En los siguientes apartados se analizan cada uno de los subgrupos de tratamiento crónico y su relación con la AA: IBP, anti-H2, GCI, montelukast, otros tratamientos crónicos.

10.2.7.1.1. Inhibidores de la bomba de protones

Los niños que recibieron tratamiento con IBP los tres primeros años de vida tuvieron más probabilidades de desarrollar AA no IgE mediada de forma significativa: **p<0,001, OR=9,97, IC95%=3,45-28,79**, pero no AA IgE mediada (p=0.627). Dichos datos se reflejan a continuación en la siguiente tabla:

Tabla 35. Comparación de los distintos tipos de alergia alimentaria en función de si recibieron o no tratamiento con inhibidores de la bomba de protones IBP los tres primeros años de vida.

	Sí inhibidores de la bomba de protones (n=25)	No inhibidores de la bomba de protones (n=981)	P (valor)	OR IC (95%)
AA IgE mediada	0 (0%)	48 (4,9%)	0,627	1,051 (1,037-1,066)
AA no IgE mediada	5 (20%)	24 (2,4%)	<0,001	9,969 (3,452-28,785)

10.2.7.1.2. Antagonistas del receptor H2

Los niños que recibieron tratamiento con anti-H2 los tres primeros años de vida tuvieron más probabilidades de desarrollar AA no IgE mediada de forma significativa: **p=0,032, OR=3,24, IC95%=1,19-8,80**, pero no de AA IgE mediada, p=0.223. Estos datos se reflejan en la siguiente tabla:

Tabla 36. Comparación de los distintos tipos de alergia alimentaria en función de si recibieron o no tratamiento con antagonistas del receptor H2.

	Sí antagonistas del receptor H2 (n=64)	No antagonistas del receptor H2 (n=942)	P (valor)	OR IC (95%)
AA IgE mediada	5 (7,8%)	43 (4,6%)	0,223	1,772 (0,676-4,640)
AA no IgE mediada	5 (7,8%)	24 (2,5%)	0,032	3,242 (1,194-8,801)

10.2.7.1.3. Glucocorticoides inhalados

Los niños que recibieron tratamiento con GCI los tres primeros años de vida presentaron más probabilidades de desarrollar AA IgE de forma significativa: **p=0,007, OR=2,43 IC95%=1,25-4,72**, pero no de AA no IgE mediada, p=0.585. Estos datos se expresan en la siguiente tabla:

Tabla 37. Comparación de los distintos tipos de alergia alimentaria en función de si recibieron o no tratamiento con glucocorticoides inhalados.

	Sí glucocorticoides inhalados (n=140)	No glucocorticoides inhalados (n=866)	P (valor)	OR IC (95%)
AA IgE mediada	13 (9,3%)	35 (4%)	0,007	2,430 (1,252-4,718)
AA no IgE mediada	5 (3,6%)	24 (2,8%)	0,585	1,299 (0,487-3,464)

10.2.7.1.4. Montelukast

No se encontraron diferencias significativas en cuanto al desarrollo de AA IgE mediada o AA no IgE mediada en relación con la necesidad o no de recibir tratamiento con montelukast, $p=0,386$ y $p=0,462$ respectivamente. Estos datos se reflejan en la siguiente tabla:

Tabla 38. Comparación de los distintos tipos de alergia alimentaria en función de la necesidad de tratamiento con montelukast.

	Sí montelukast (n=73)	No montelukast (n=933)	P (valor)	OR IC (95%)
AA IgE mediada	5 (6,8%)	43 (4,6%)	0,386	1,522 (0,584-3,968)
AA no IgE mediada	3 (4,1%)	26 (2,8%)	0,462	1,495 (0,442-5,062)

10.2.7.1.5. Tratamientos crónicos

No se encontraron diferencias significativas en el desarrollo de AA IgE mediada o de AA no IgE mediada en función de la necesidad de recibir otros tipos de tratamiento crónico respecto a los pacientes que no lo recibieron, $p=0,209$, $p=0,311$ y $p=0,381$ respectivamente. Entre estos tratamientos destacaron la feroterapia oral, la Eueptina^R u otros laxantes, seguidos en menor medida por la domperidona, la levotiroxina, el levetiracetam, la desloratadina, etc. Estos datos se reflejan en la tabla 39.

Tabla 39. Comparación de los distintos tipos de alergia alimentaria en función de si recibieron o no tratamiento con otros tratamientos crónicos.

	Sí tratamientos (n=121)	No tratamientos (n=885)	P (valor)	OR IC (95%)
AA IgE mediada	8 (6,6%)	40 (4,5%)	0,311	1,496 (0,683-3,276)
AA no IgE mediada	5 (4,1%)	24 (2,7%)	0,381	1,546 (0,579-4,132)

10.2.7.2. Tratamiento agudo: antibióticos

Si se clasifican a los niños entre los que recibieron o no antibióticos en el primer año y se analiza su posible asociación en función de la AA IgE mediada o de la AA no IgE mediada, no se encontraron diferencias significativas, $p=0.869$ y $p=0.855$ respectivamente. Estos datos se reflejan en la siguiente tabla:

Tabla 40. Comparación de los distintos tipos de alergia alimentaria en función de si recibieron o no tratamiento con antibióticos en el primer año de vida.

	Sí antibióticos (n=228)	No antibióticos (n=775)	P (valor)	OR IC (95%)
AA IgE mediada	10 (4,4%)	36 (4,6%)	0,869	0,942 (0,460-1,928)
AA no IgE mediada	7 (3,1%)	22 (2,8%)	0,855	1,084 (0,457-2,571)

10.2.8. Animales

No se detectaron diferencias significativas en la frecuencia de AA IgE mediada o no IgE mediada en los niños con o sin mascotas en el domicilio, $p=0.962$ y $p=0.704$. Estos datos se reflejan en la siguiente tabla:

Tabla 41. Comparación de los distintos tipos de alergia alimentaria en función de si había o no animales en el domicilio.

	Sí animales (n=360)	No animales (n=643)	P (valor)	OR IC (95%)
AA IgE mediada	4,4% (16)	4,5% (29)	0,962	0,942 (0,460-1,928)
AA no IgE mediada	3,1% (11)	2,6% (17/)	0,704	1,084 (0,457-2,571)

Si se analiza la presencia del animal de compañía más frecuente, el perro, durante el primer año de vida, no se obtuvieron diferencias significativas en cuanto a la presencia o no de AA IgE mediada, $p=0,927$, o AA no IgE mediada, $p=0,906$, respecto al resto de la población. Lo mismo ocurrió al tener en cuenta la presencia del perro en algún momento durante los tres primeros años, con relación a la AA IgE mediada, $p=0,836$ y a la AA no IgE mediada, $p=0,980$. Estos datos se reflejan en las tablas 42-43.

Tabla 42. Comparación de los distintos tipos de alergia alimentaria en función de si había o no perro en el domicilio el primer año de vida.

	Sí perro primer año (n=206)	No perro primer año (n=797)	P (valor)	OR IC (95%)
AA IgE mediada	9 (4,4%)	36 (4,5%)	0,927	0,966 (0,458-2,038)
AA no IgE mediada	6 (2,9%)	22 (2,8%)	0,906	1,057 (0,423-2,641)

Tabla 43. Comparación de los distintos tipos de alergia alimentaria en función de si había o no perro en el domicilio en algún momento durante los tres primeros años de vida del niño.

	Sí perro tres primeros años (n=213)	No perro tres primeros años (n=790)	P (valor)	OR IC (95%)
AA IgE mediada	9 (4,2%)	36 (4,6%)	0,836	0,924 (0,438-1,950)
AA no IgE mediada	6 (2,8%)	22 (2,8%)	0,980	1,012 (0,405-2,528)

El segundo animal más frecuente en el domicilio fue el gato. Tampoco se hallaron diferencias significativas en cuanto a su presencia o no en relación con la AA IgE mediada, $p=0,591$, o con la AA no IgE mediada, $p=0,307$. Dichos datos se expresan en la siguiente tabla:

Tabla 44. Comparación de los distintos tipos de alergia alimentaria en función de si había o no gato en el domicilio el primer año de vida.

	Sí gato primer año (n=90)	No gato primer año (n=913)	P (valor)	OR IC (95%)
AA IgE mediada	5 (5,6%)	40 (4,4%)	0,591	1,284 (0,494-3,340)
AA no IgE mediada	4 (4,4%)	24 (2,6%)	0,307	1,012 (0,584-5,080)

10.2.9. Guardería

Asimismo, no se encontró una asociación significativa entre la asistencia a guardería y la AA IgE mediada, $p=0.486$.

Por el contrario, los niños que acudieron a la guardería tuvieron menos probabilidades de desarrollar AA no IgE mediada que los que no fueron, **$p=0,049$, OR= 0,47 (IC95% 0,22-1,01)**. Estos datos se reflejan en la siguiente tabla:

Tabla 45. Comparación de los distintos tipos de alergia alimentaria en función de si habían o no acudido a la guardería.

	Sí guardería (n=736)	No guardería (n=267)	P (valor)	OR IC (95%)
AA IgE mediada	31 (4,2%)	14 (5,2%)	0,486	0,795 (0,416-1,518)
AA no IgE mediada	16 (2,2%)	12 (4,5%)	0,049	0,472 (0,220-1,012)

10.2.10. Broncoespasmo

10.2.10.1. Episodios de broncoespasmo

No se encontraron diferencias significativas en el desarrollo de AA no IgE mediada y la presencia de episodios de broncoespasmo en algún momento durante los tres primeros años de vida del niño, $p=0.665$.

Sin embargo, la AA IgE mediada fue significativamente más frecuente, en los niños que presentaron algún episodio de broncoespasmo durante los tres primeros años de vida, $p=0,030$, $OR=1,94$, $(IC95\%=1,06-3,56)$. Estos datos se reflejan en la siguiente tabla:

Tabla 46. Comparación de los distintos tipos de alergia alimentaria en función de si habían o no presentado al menos un episodio de broncoespasmo en los primeros tres años de vida.

	Sí broncoespasmo los tres primeros años (n=390)	No broncoespasmo los tres primeros años (n=612)	P (valor)	OR IC (95%)
AA IgE mediada	24 (6,2%)	20 (3,3%)	0,030	1,941 (1,057-3,564)
AA no IgE mediada	12 (3,1%)	16 (2,6%)	0,665	1,183 (0,553-2,527)

10.2.10.2. Ingreso por broncoespasmo

Los niños que precisaron ingreso por broncoespasmo en los primeros tres años de vida tuvieron un riesgo significativamente mayor de desarrollar AA IgE mediada en comparación con los que no precisaron ingreso, $p<0,001$, $OR=3,09$, $IC95\%=1,63-5,85$.

En cambio, no se objetivaron diferencias en la frecuencia de AA no IgE mediada y los ingresos por broncoespasmo en los primeros tres años de vida, $p=1,000$. Estos datos se reflejan en la siguiente tabla:

Tabla 47. Comparación de los distintos tipos de alergia alimentaria en función de si habían ingresado o no por al menos un episodio de broncoespasmo en los primeros tres años de vida.

	Ingreso por broncoespasmo en los tres primeros años (n=138)	No ingreso por broncoespasmos en algún momento (n=868)	P (valor)	OR IC (95%)
AA IgE mediada	15 (10,9%)	33 (3,8%)	<0,001	3,086 (1,629-5,846)
AA no IgE mediada	4 (2,9%)	25 (2,9%)	1,000	1,007 (0,345-2,938)

10.2.11. Dermatitis atópica

La presencia de DA a los seis meses o a cualquier edad hasta los tres años se asoció de forma estadísticamente significativa con el hecho de desarrollar AA IgE mediada, $p<0,001$, **OR=6,15**, **IC95%=3,38-11,21** y $p<0,001$, **OR=8,38**, **IC95%=4,45-15,78** respectivamente. Sin embargo, con la AA no IgE mediada solo se asoció de forma estadísticamente significativa a los seis meses, $p=0,010$, **OR=2,62**, **IC95%=1,23-5,57** pero no a cualquier edad, $p=0,090$. Estos datos se reflejan en las tablas 48-49:

Tabla 48. Comparación de los distintos tipos de alergia alimentaria en función de si se habían diagnosticado de dermatitis atópica en los primeros seis meses de edad.

	Sí dermatitis atópica con seis meses (n=219)	No dermatitis atópica con seis meses (n=785)	P (valor)	OR IC (95%)
AA IgE mediada	29 (13,2%)	19 (2,4%)	<0,001	6,153 (3,377-11,211)
AA no IgE mediada	12 (5,5%)	17 (2,2%)	0,010	2,619 (1,231-5,571)

Tabla 49. Comparación de los distintos tipos de alergia alimentaria en función de si se habían diagnosticado de dermatitis atópica o no en cualquier momento durante los tres primeros años de vida.

	Sí dermatitis atópica (n=226)	No dermatitis atópica (n=777)	P (valor)	OR IC (95%)
AA IgE mediada	32 (14,2%)	15 (1,9%)	<0,001	8,379 (4,448-15,784)
AA no IgE mediada	10 (4,4%)	18 (2,3%)	0,090	1,952 (0,888-4,291)

10.3. Alergia alimentaria IgE y no IgE mediada y antecedentes familiares de los niños

10.3.1. Asma

La presencia de asma en familiares de primer grado se relacionó de forma estadísticamente significativa con el hecho de desarrollar AA IgE mediada, **p<0,001, OR=3,14, IC95%=1,72-5,72.**

Si se considera por separado cada familiar conviviente en el domicilio el hecho de que, tanto la madre como el padre por separado tuvieran asma, se asoció de forma significativa con el desarrollo de AA IgE mediada en el niño, **p<0,001, OR=3,98, IC95%=2,02-7,83** y **p=0,043, OR=2,32, IC95%=1,002-5,38** respectivamente.

En ningún caso el AF de asma se asoció con el desarrollo de AA no IgE mediada, ni en familiares de primer grado considerados globalmente, ni de forma específica en la madre, en el padre o en los hermanos, **p=0,869, p=0,180, p=1,000** y **1,000** respectivamente. Estos datos se reflejan en las tablas 50-53.

Tabla 50. Comparación de los distintos tipos de alergia alimentaria en función de si los pacientes tenían al menos algún antecedente familiar de primer grado de asma.

	Sí antecedentes familiares de primer grado de asma (n=203)	No antecedentes familiares de primer grado de asma (n=802)	P (valor)	OR IC (95%)
AA IgE mediada	20 (9,9%)	27 (3,4%)	<0,001	3,137 (1,721-5,717)
AA no IgE mediada	6 (3%)	22 (2,7%)	0,869	1,080 (0,432-2,699)

Tabla 51. Comparación de los distintos tipos de alergia alimentaria en función de si las madres de los pacientes tenían asma.

	Sí asma materna (n=97)	No asma materna (n=908)	P (valor)	OR IC (95%)
AA IgE mediada	13 (13,4%)	34 (3,7%)	<0,001	3,978 (2,021-7,831)
AA no IgE mediada	5 (5,2%)	23 (2,5%)	0,180	2,091 (0,777-5,632)

Tabla 52. Comparación de los distintos tipos de alergia alimentaria en función de si los padres de los pacientes tenían asma.

	Sí asma paterna (n=74)	No asma paterna (n=929)	P (valor)	OR IC (95%)
AA IgE mediada	7 (9,5%)	40 (4,3%)	0,043	2,322 (1,002-5,381)
AA no IgE mediada	2 (2,7%)	26 (2,8%)	1,000	0,965 (0,224-4,146)

Tabla 53. Comparación de los distintos tipos de alergia alimentaria en función de si los hermanos de los pacientes tenían asma.

	Hermanos con asma (n=45)	No hermanos con asma (n=960)	P (valor)	OR IC (95%)
AA IgE mediada	3 (6,7%)	44 (4,6%)	0,463	1,487 (0,444-4,985)
AA no IgE mediada	1 (2,2%)	27 (2,8%)	1,000	0,785 (0,104-5,913)

10.3.2. Dermatitis atópica

La presencia de DA en familiares de primer grado se asoció de forma estadísticamente significativa con el hecho de desarrollar AA IgE mediada, **p=0,009, OR=2,20, IC95%=1,20-4,04**. Si se considera por separado cada familiar conviviente en el domicilio, sólo el hecho de que la madre tuviera DA se asoció de forma significativa con el desarrollo de AA IgE en el niño, **p=0,018, OR=2,43, IC95%=1,14-5,20**, pero no el padre ni los hermanos, p=0,059 y p=0,239 respectivamente.

En cambio, AA no IgE mediada no se asoció de forma significativa con los antecedentes familiares de DA considerados globalmente o por separado la madre, el padre o los hermanos, p=0,862, p=0,507, p=1,000 y p=0,057 respectivamente. Estos datos se reflejan en las tablas 54-57.

Tabla 54. Comparación de los distintos tipos de alergia alimentaria en función de si los pacientes tenían al menos algún antecedente familiar de primer grado de dermatitis atópica.

	Sí antecedentes familiares de primer grado de dermatitis atópica (n=229)	No antecedentes familiares de primer grado de dermatitis atópica (n=776)	P (valor)	OR IC (95%)
AA IgE mediada	18 (7,9%)	29 (3,7%)	0,009	2,197 (1,197-4,035)
AA no IgE mediada	6 (2,6%)	22 (2,8%)	0,862	0,922 (0,369-2,302)

Tabla 55. Comparación de los distintos tipos de alergia alimentaria en función de si las madres de los pacientes tenían dermatitis atópica.

	Sí dermatitis atópica materna (n=94)	No dermatitis atópica materna (n=911)	P (valor)	OR IC (95%)
AA IgE mediada	9 (9,6%)	38 (4,2%)	0,018	2,433 (1,138-5,201)
AA no IgE mediada	1 (1,1%)	27 (3%)	0,507	0,352 (0,047-2,620)

Tabla 56. Comparación de los distintos tipos de alergia alimentaria en función de si los padres de los pacientes tenían dermatitis atópica.

	Sí dermatitis atópica paterna (n=46)	No dermatitis atópica paterna (n=957)	P (valor)	OR IC (95%)
AA IgE mediada	5 (10,9%)	42 (4,4%)	0,059	2,65 (0,999-7,069)
AA no IgE mediada	1 (2,2%)	27 (2,8%)	1,000	0,765 (0,102-5,760)

Tabla 57. Comparación de los distintos tipos de alergia alimentaria en función de si los hermanos de los pacientes tenían dermatitis atópica.

	Sí dermatitis atópica en los hermanos (n=117)	No dermatitis atópica en los hermanos (n=888)	P (valor)	OR IC (95%)
AA IgE mediada	8 (6,8%)	39 (4,4%)	0,239	1,598 (0,728-3,508)
AA no IgE mediada	4 (3,4%)	24 (2,7%)	0,057	1,274 (0,434-3,739)

10.3.3. Rinitis alérgica

En referencia a la AA IgE mediada, tanto la presencia de RA en familiares de primer grado como de forma independiente en la madre o en el padre, se asoció de forma estadísticamente significativa con el hecho de desarrollar AA IgE mediada en el niño, **p=0,015, OR=2,06, IC95%=1,14-3,71, p=0,018, OR=2,09, IC95%=1,12-3,89 y p=0,003, OR=2,44, IC95%=1,32-4,53** respectivamente. En cambio, no se observó asociación con RA en los hermanos, p=0,394.

Respecto a la AA no IgE mediada, no se observó asociación con los antecedentes familiares de RA, globalmente de forma específica maternos, paternos o los hermanos, p=0,623, p=0,549, p=0,228 y p=1,000 respectivamente. Se reflejan estos datos en las tablas 58-61.

Tabla 58. Comparación de los distintos tipos de alergia alimentaria en función de si los pacientes tenían al menos algún antecedente familiar de primer grado de rinitis alérgica.

	Sí antecedentes familiares de primer grado de rinitis alérgica (n=386)	No antecedentes familiares de primer grado de rinitis alérgica (n=619)	P (valor)	OR IC (95%)
AA IgE mediada	26 (6,7%)	21 (3,4%)	0,015	2,057 (1,140-3,709)
AA no IgE mediada	12 (3,1%)	16 (2,6%)	0,623	1,209 (0.566-2,584)

Tabla 59. Comparación de los distintos tipos de alergia alimentaria en función de si las madres de los pacientes tenían rinitis alérgica.

	Sí rinitis alérgica materna (n=206)	No rinitis alérgica materna (n=799)	P (valor)	OR IC (95%)
AA IgE mediada	16 (7,8%)	31 (3,9%)	0,018	2,086 (1,118-3,893)
AA no IgE mediada	7 (3,4%)	21 (2,6%)	0,549	1,303 (0,546-3,109)

Tabla 60. Comparación de los distintos tipos de alergia alimentaria en función de si los padres de los pacientes tenían rinitis alérgica.

	Sí rinitis alérgica paterna (n=197)	No rinitis alérgica paterna (n=806)	P (valor)	OR IC (95%)
AA IgE mediada	17 (8,6%)	30 (3,7%)	0,003	2,443 (1,319-4,526)
AA no IgE mediada	8 (4,1%)	20 (2,5%)	0,228	1,663 (0,722-3,835)

Tabla 61. Comparación de los distintos tipos de alergia alimentaria en función de si los hermanos de los pacientes tenían rinitis alérgica.

	Sí rinitis alérgica en los hermanos (n=117)	No rinitis alérgica en los hermanos (n=888)	P (valor)	OR IC (95%)
AA IgE mediada	0 (0%)	47 (4,8%)	0,394	
AA no IgE mediada	0 (0%)	28 (2,9%)	1,000	

10.3.4. Alergia alimentaria

La presencia de AA en familiares de primer grado global o aisladamente en la madre, en el padre o en los hermanos no se asoció con el hecho de desarrollar AA IgE mediada en el niño, $p=0,507$, $p=0,178$, $p=0,400$ y $p=0,664$ respectivamente.

Ocurrió lo mismo con la AA no IgE mediada, $p=0,564$, $p=0,666$, $p=0,620$ y $p=0,233$ respectivamente. Estos resultados se expresan en las tablas 62-65.

Tabla 62. Comparación de los distintos tipos de alergia alimentaria en función de si los pacientes tenían al menos algún antecedente familiar de primer grado de alergia alimentaria.

	Sí antecedentes familiares de primer grado de alergia alimentaria (n=119)	No antecedentes familiares de primer grado de alergia alimentaria (n=886)	P (valor)	OR IC (95%)
AA IgE mediada	7 (5,9%)	40 (4,5%)	0,507	1,322 (0,578-3,022)
AA no IgE mediada	4 (3,4%)	24 (2,7%)	0,564	1,249 (0,426-3,665)

Tabla 63. Comparación de los distintos tipos de alergia alimentaria en función de si las madres de los pacientes tenían alergia alimentaria.

	Sí alergia alimentaria materna (n=56)	No alergia alimentaria materna (n=949)	P (valor)	OR IC (95%)
AA IgE mediada	5 (8,9%)	42 (4,4%)	0,178	2,117 (0,803-5,580)
AA no IgE mediada	2 (3,6%)	26 (2,7%)	0,666	1,315 (0,304-5,685)

Tabla 64. Comparación de los distintos tipos de alergia alimentaria en función de si los padres de los pacientes tenían alergia alimentaria.

	Sí alergia alimentaria paterna (n=34)	No alergia alimentaria paterna (n=969)	P (valor)	OR IC (95%)
AA IgE mediada	0 (0%)	47 (4,9%)	0,400	
AA no IgE mediada	0 (0%)	28 (2,9%)	0,620	

Tabla 65. Comparación de los distintos tipos de alergia alimentaria en función de si los hermanos de los pacientes tenían alergia alimentaria.

	Sí alergia alimentaria en los hermanos (n=33)	No alergia alimentaria en los hermanos (n=972)	P (valor)	OR IC (95%)
AA IgE mediada	2 (6,1%)	45 (4,6%)	0,664	1,329 (0.308-5,728)
AA no IgE mediada	2 (6,1%)	26 (2,7%)	0,233	2,347 (0.533-10,333)

10.3.5. Tabaquismo

10.3.5.1. Tabaquismo de la madre en la gestación

No se encontraron diferencias significativas en la incidencia de AA IgE mediada y no IgE mediada en función de si la madre fumó o no en la gestación, $p=0.495$ y $p=0.279$ respectivamente. Tampoco se observaron diferencias en función del número de cigarrillos que fumó, $p=0.458$ y $p=0.126$ respectivamente. Estos resultados se expresan en las tablas 66-67.

Tabla 66. Comparación de los distintos tipos de alergia alimentaria en función del tabaquismo materno durante el embarazo.

	Sí tabaco en la gestación (n=205)	No tabaco en la gestación (n=798)	P (valor)	OR IC (95%)
AA IgE mediada	11 (5,4%)	34 (4,3%)	0,495	1,274 (0,634-2,560)
AA no IgE mediada	8 (3,9%)	20 (2,5%)	0,279	1,580 (0,686-3,640)

Tabla 67. Comparación de los distintos tipos de alergia alimentaria en función del tabaquismo materno y de su cantidad durante el embarazo.

	No tabaco en la gestación (n=798)	1-9 cigarros al día en la gestación (n=163)	≥ 10 cigarros al día en la gestación (n=42)	P (valor)
AA IgE mediada	34 (4,3%)	10 (6,1%)	1 (2,4%)	0,458
AA no IgE mediada	20 (2,5%)	8 (4,9%)	0 (0%)	0,126

10.3.5.2. Tabaquismo de los convivientes en el primer año de vida del niño

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de AA IgE mediada en función del tabaquismo materno a los seis y 12 meses de edad del niño, $p=0.716$, $p=0.743$. Tampoco se encontraron diferencias en función del número de cigarros que fumase a esas edades del niño, $p=0.542$ y $p=0.536$ respectivamente.

Tampoco se encontraron diferencias en el desarrollo de la no IgE mediada, $p=0.859$, $p=0.880$; y $p=0.979$, $p=0.985$ respectivamente. Estos resultados se reflejan en las tablas 68-71.

Tabla 68. Comparación de los distintos tipos de alergia alimentaria en función de si la madre fumaba o no a los seis meses de edad del niño.

	Sí tabaquismo materno a los 6 meses de edad del niño (n=201)	No tabaquismo materno a los 6 meses de edad del niño (n=799)	P (valor)	OR IC (95%)
AA IgE mediada	10 (5,0%)	35 (4,4%)	0,716	1,143 (0,556-2,349)
AA no IgE mediada	6 (3,0%)	22 (2,8%)	0,859	1,087 (0,435-2,717)

Tabla 69. Comparación de los distintos tipos de alergia alimentaria en función de si la madre fumaba o no a los 12 meses de edad del niño.

	Sí tabaquismo materno a los 12 meses de edad del niño (n=203)	No tabaquismo materno a los 12 meses de edad del niño (n=797)	P (valor)	OR IC (95%)
AA IgE mediada	10 (4,9%)	35 (4,4%)	0,743	1,128 (0,549-2,318)
AA no IgE mediada	6 (3,0%)	22 (2,8%)	0,880	1,073 (0,429-2,682)

Tabla 70. Comparación de los distintos tipos de alergia alimentaria en función del grado de tabaquismo materno a los seis meses de vida del niño.

	No tabaquismo materno a los 6 meses de edad del niño (n=799)	1-9 cigarros/día por parte de la madre a los 6 meses de edad del niño (n=130)	≥ 10 cigarros/día por parte de la madre a los 6 meses de edad del niño (n=71)	P (valor)
AA IgE mediada	35 (4,4%)	5 (3,8%)	5 (7,0%)	0,542
AA no IgE mediada	22 (2,8%)	4 (3,1%)	2 (2,8%)	0,979

Tabla 71. Comparación de los distintos tipos de alergia alimentaria en función del grado de tabaquismo materno a los 12 meses de vida del niño.

	No tabaquismo materno a los 12 meses de edad del niño (n=797)	1-9 cigarros/día por parte de la madre a los 12 meses de edad del niño (n=132)	≥ 10 cigarros/día por parte de la madre a los 12 meses de edad del niño (n=71)	P (valor)
AA IgE mediada	35 (4,4%)	5 (3,8%)	5 (7,0%)	0,536
AA no IgE mediada	22 (2,8%)	4 (3,0%)	2 (2,8%)	0,985

Considerando el tabaquismo paterno, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de AA IgE mediada en función de que fumase a los seis y 12 meses de edad del niño, p=0.914 y p=0.997 respectivamente. Tampoco se

encontraron diferencias en función del número de cigarrillos que fumase a esas edades del niño, $p=0.407$ y $p=0.424$ respectivamente.

Tampoco se encontraron diferencias en la incidencia de AA no IgE mediada en función del tabaquismo paterno ni en el número de cigarrillos diarios consumidos, $p=0.154$, $p=0.130$; y $p=0.077$, $p=0.070$ respectivamente. Estos resultados se reflejan en las tablas 72-75.

Tabla 72. Comparación de los distintos tipos de alergia alimentaria en función de si el padre fumaba o no a los seis meses de edad del niño.

	Sí tabaquismo paterno a los 6 meses de edad del niño (n=314)	No tabaquismo paterno a los 6 meses de edad del niño (n=672)	P (valor)	OR IC (95%)
AA IgE mediada	14 (4,5%)	31 (4,6%)	0,914	0,965 (0,506-1,841)
AA no IgE mediada	12 (3,8%)	15 (2,2%)	0,154	1,740 (0,805-3,763)

Tabla 73. Comparación de los distintos tipos de alergia alimentaria en función de si el padre fumaba o no a los 12 meses de edad del niño.

	Sí tabaquismo paterno a los 12 meses de edad del niño (n=307)	No tabaquismo paterno a los 12 meses de edad del niño (n=679)	P (valor)	OR IC (95%)
AA IgE mediada	14 (4,6%)	31 (4,6%)	0,997	0,999 (0,523-1,906)
AA no IgE mediada	12 (3,9%)	15 (2,2%)	0,130	1,801 (0,833-3,894)

Tabla 74. Comparación de los distintos tipos de alergia alimentaria en función del grado de tabaquismo paterno a los seis meses de vida del niño.

	No tabaquismo paterno a los 6 meses de edad del niño (n=672)	1-9 cigarros/día por parte del padre a los 6 meses de edad del niño (n=145)	≥ 10 cigarros/día por parte del padre a los 6 meses de edad del niño (n=169)	P (valor)
AA IgE mediada	31 (4,6%)	4 (2,8%)	10 (5,9%)	0,407
AA no IgE mediada	15 (2,2%)	3 (2,1%)	9 (5,3%)	0,077

Tabla 75. Comparación de los distintos tipos de alergia alimentaria en función del grado de tabaquismo paterno a los 12 meses de vida del niño.

	No tabaquismo paterno a los 12 meses de edad del niño (n=679)	1-9 cigarros/día por parte del padre a los 12 meses de edad del niño (n=140)	≥ 10 cigarros/día por parte del padre a los 6 meses de edad del niño (n=167)	P (valor)
AA IgE mediada	31 (4,6%)	4 (2,9%)	10 (6%)	0,424
AA no IgE mediada	15 (2,2%)	3 (2,1%)	9 (5,4%)	0,070

10.3.6. Nivel de estudios materno

Se ha catalogado el nivel de estudios de la madre en función de si finalizaron primaria, secundaria, bachillerato, formación profesional o carrera universitaria y se ha

analizado la posible asociación con la AA global del niño, sin haberse detectado diferencias significativas, $p=0.066$, así como tampoco en función de la AA IgE mediada como de la AA no IgE mediada, $p=0.131$ y $p=0.596$ respectivamente. Estos datos se reflejan en la siguiente tabla:

Tabla 76. Comparación de los distintos tipos de alergia alimentaria en función del nivel de estudios de la madre.

	Primaria (n=40)	Secundaria (n=168)	Bachillerato (n=181)	Formación profesional (n=250)	Carrera universitaria (n=345)	P (valor)
AA global	0 (0%)	13 (7,7%)	6 (3,3%)	22 (8,8%)	28 (8,1%)	0,066
AA IgE mediada	0 (0%)	9 (5,4%)	3 (1,7%)	13 (5,2%)	20 (5,8%)	0,131
AA no IgE mediada	0 (0%)	4 (2,4%)	4 (2,2%)	10 (4%)	10 (2,9%)	0,596

Igualmente, si se agrupaba a las madres en función de si acudieron o no a la universidad y se examinaba en referencia a la AA global, a la AA IgE mediada y a la AA no IgE mediada del niño tampoco se hallaron diferencias significativas, $p=0.319$, $p=0.177$ y $p=0.941$ respectivamente. Estos datos se expresan en la tabla 77.

Tabla 77. Comparación de los distintos tipos de alergia alimentaria en función de si la madre había acudido o no a la universidad.

	Sí universidad materna (n=345)	No universidad materna (n=639)	P (valor)	OR IC (95%)
AA global	28 (8,1%)	41 (6,4%)	0,319	1,288 (0,782-2,123)
AA IgE mediada	20 (5,8%)	25 (3,9%)	0,177	1,511 (0,827-2,763)
AA no IgE mediada	10 (2,9%)	18 (2,8%)	0,941	1,030 (0,470-2,256)

De la misma manera, si se agrupaba a las madres en función de si realizaron estudios básicos (primaria, secundaria) o estudios medios y superiores (bachillerato, formación profesional o universidad) y se examinaba en referencia a la AA global, a la AA IgE mediada y a la AA no IgE mediada del niño tampoco se hallaron diferencias significativas, $p=0.628$, $p=0.848$ y $p=0.484$ respectivamente. Estos datos se reflejan en la tabla 78.

Tabla 78. Comparación de los distintos tipos de alergia alimentaria en función de si la madre cursó estudios básicos o estudios medios y superiores.

	Educación primaria y/o secundaria materna (n=208)	Bachillerato, formación profesional y/o universidad materna (n=776)	P (valor)	OR IC (95%)
AA global	13 (6,3%)	56 (54,4%)	0,628	0,857 (0,459-1,599)
AA IgE mediada	9 (4,3%)	36 (4,6%)	0,848	0,930 (0,440-1,962)
AA no IgE mediada	4 (1,9%)	24 (3,1%)	0,484	0,614 (0,211-1,791)

En cambio, si se agrupada a las madres en función de si realizaron sólo al colegio (primaria, secundaria o bachillerato) o formación profesional o carrera universitaria y se examinaba en referencia de la AA del niño, se halló que las madres que continuaron con sus estudios más allá del colegio tuvieron más probabilidades de que sus hijos presentaran AA global de forma significativa respecto a las que acudieron al colegio, **p=0,035, RR=1,79 IC95%=1,04-3,08**, pero no era así si se analizaba en función de la AA IgE mediada y de la AA no IgE mediada, p=0.071 y p=0.229 respectivamente. Estos datos se reflejan en la tabla 79.

Tabla 79. Comparación de los distintos tipos de alergia alimentaria en función de si la madre había acudido al colegio (primaria, secundaria o bachillerato) o había realizado estudios medios o superiores (formación profesional o carrera universitaria).

	Formación profesional y/o universidad materna (n=595)	Enseñanza obligatoria y/o bachillerato materno (n=389)	P (valor)	OR IC (95%)
AA global	50 (8,4%)	19 (4,9%)	0,035	1,787 (1,036-3,079)
AA IgE mediada	33 (5,5%)	12 (3,1%)	0,071	1,845 (0,941-3,618)
AA no IgE mediada	20 (3,4%)	8 (2,1%)	0,229	1,657 (0,722-3,799)

10.3.7. Embarazos previos

Evaluando el número de gestaciones totales, de abortos y de hijos previos de la madre cuyas distribuciones no son normales, se analizaron sus posibles asociaciones con el desarrollo de AA en los hijos.

En referencia a las gestaciones totales y su relación con la AA IgE mediada y la AA no IgE mediada no se encontraron diferencias significativas en ninguno de los grupos, $p=0.187$ y $p=0.767$ respectivamente.

En referencia a los abortos previos y su relación con la AA IgE mediada y la AA no IgE mediada asimismo no se hallaron diferencias significativas en ninguno de los grupos, $p=0.506$ y $p=0.559$ respectivamente.

En referencia a los hijos vivos previos y su relación con la AA IgE mediada y la AA no IgE mediada tampoco se detectaron diferencias significativas en ninguno de los

grupos, $p=0,705$ y $p=0.992$ respectivamente. Estos datos se reflejan en la siguiente tabla:

Tabla 80. Comparación de los distintos tipos de alergia alimentaria en función de las gestaciones, abortos o hijos vivos previos de la madre.

	Gestaciones (n=1000) P (valor)	Abortos (n=1000) P (valor)	Vivos (n=1000) P (valor)
AA IgE mediada	0,187*	0,506*	0,705*
AA no IgE mediada	0,767*	0,559*	0,992*

*: U de Mann Whitney.

10.4. Análisis multivariante. Regresión logística binaria

Se realizó un análisis multivariante, por regresión logística binaria, teniendo en cuenta los factores que se relacionaban de forma estadísticamente significativa en primer lugar con la AA IgE mediada y en segundo lugar con la AA no IgE mediada.

Con respecto a la AA IgE mediada, las variables con las que se asoció de forma independiente fueron las siguientes: algún tipo de tratamiento crónico, tratamiento con GCI, al menos un episodio de broncoespasmo en los tres primeros años de vida, al menos un ingreso por broncoespasmo en los tres primeros años, DA a los seis meses, DA en algún momento en los primeros tres años, AF de primer grado de asma, antecedente paterno de asma, antecedente materno de asma, AF de primer grado de DA, antecedente materno de DA, AF de primer grado de RA, antecedente materno de RA y antecedente paterno de RA.

Las variables asociadas de manera independiente con el diagnóstico de AA no IgE mediada, fueron las siguientes: algún tipo de tratamiento crónico, tratamiento con IBP, tratamiento con antiH2, no haber acudido a la guardería y DA a los seis meses.

10.4.1. Alergia alimentaria IgE mediada

Tras llevar a cabo la regresión logística binaria, los factores que se asociaron de forma independiente con la presencia de AA IgE mediada fueron los siguientes:

- Algún ingreso por broncoespasmo durante el seguimiento, **p=0,034**.
- Diagnóstico de DA en algún momento del seguimiento, **p<0,001**.
- Antecedente materno de asma, **p=0,011**.
- Antecedente paterno de RA, **p=0,008**.

Los datos descritos se reflejan en la tabla 81.

Tabla 81. Regresión logística binaria. Factores que se asocian de forma independiente con la presencia de alergia alimentaria IgE mediada a los cuatro años.

	Sig.	OR ajustada	IC 95%	
			Inferior	Superior
Algún ingreso por broncoespasmo	0,034	2,371	1,069	5,257
Dermatitis atópica en algún momento	<0,001	7,524	3,771	15,009
Antecedentes de asma materno	0,011	3,129	1,300	7,530
Antecedentes de rinitis alérgica paterna	0,008	2,795	1,314	5,945

10.4.2. Alergia alimentaria no IgE mediada

Tras llevar a cabo la regresión logística binaria, los factores que se asociaron de forma independiente con la presencia de AA no IgE mediada fueron los siguientes:

- Tratamiento crónico con IBP, **p<0,001**.
- No acudir a la guardería, **p=0,020**.
- DA con seis meses, **p=0,022**.

Los datos descritos se reflejan en la tabla 82.

Tabla 82. Regresión logística binaria. Factores que se asocian de forma independiente con la presencia de alergia alimentaria no IgE mediada a los cuatro años.

	Sig.	OR ajustada	IC 95%	
			Inferior	Superior
Tratamiento con inhibidores de la bomba de protones	<0,001	8,958	2,886	27,807
No guardería	0,020	2,578	1,163	5,715
Dermatitis atópica con seis meses	0,022	2,515	1,144	5,526

11. DISCUSIÓN

11.1. Prevalencia e incidencia de alergia alimentaria global a lo largo del estudio

Nuestro estudio es el primero realizado en España hasta el momento que ha evaluado la tasa de incidencia y prevalencia de AA, diferenciando si es IgE o no IgE mediada, en una cohorte no seleccionada de niños, para cada uno de los alimentos más alergénicos, como son la leche de vaca, el huevo, los frutos secos, el pescado, las legumbres, la fruta y el marisco.

En nuestra serie se comprobó la alta tasa de AA real en nuestro medio, confirmada mediante una PPO. De esta forma, se ha observado una IA de AA al menos a un alimento en los cuatro primeros años del 7,2%, una IA de alergia a alimentos en el primer año del 5,9%, en el segundo año del 7,7%, en el tercer año del 8,5% y en el cuarto año del 9%. Estos datos son ligeramente superiores a los descritos en Inglaterra, donde obtuvieron una IA de AA a los dos años del 5% (19), quizás debido a que en dicho estudio el diagnóstico de AA se realizó mediante PPO doble ciego y no de forma abierta como en el nuestro. No obstante, nuestras cifras han sido claramente menores a las del país con mayor incidencia de AA del mundo como es Australia, donde Osborte et al. (30), describieron una IA en el primer año de vida mayor del 10%. En este caso, a pesar de emplear una metodología similar a la nuestra, con una PPO abierta, el grupo de Melbourne incluyó una cohorte de niños sin reacción previa a alimentos, a los que realizó una prueba epicutánea y si era positiva, una PPO, a diferencia de nuestro estudio, en el que se seleccionó únicamente a los niños que habían presentado una reacción a algún alimento. Por ello detectaron una frecuencia muy elevada de sensibilización a algunos alimentos como el cacahuete y el huevo, pudiendo de esta manera influir en una mayor IA de AA. Además, obtuvieron un porcentaje levemente mayor de DA durante el primer año (26,7%) a lo observado por nosotros (22,5%), justificable quizás por diferencias étnicas.

De forma específica, nuestros datos han mostrado una IA de AA IgE mediada del 4,8% y no IgE mediada del 2,9%. Estos valores son también algo mayores a lo

observado en otros países como Inglaterra, con una IA de la AA IgE mediada en los dos primeros años de vida del 2,6% y de AA no IgE mediada del 2,4% (19). Estas diferencias podrían ser debidas a que, dado que el seguimiento en la serie inglesa se prolongó solo hasta los dos primeros años y no hasta los cuatro como en la nuestra, algunos alimentos como los frutos secos, el cacahuete o los mariscos, no habrían sido introducidos a edades tan tempranas y por tanto los niños no habrían podido presentar aún reacciones alérgicas a los mismos. Nuestra IA de AA también fue superior a la observada en Alemania, donde incluyendo pacientes de todas las edades, incluso adultos, observaron una IA de AA IgE mediada del 2,5% y no IgE mediada del 1,1% (27). De nuevo la edad pudiera ser un factor importante a la hora de explicar estas diferencias, ya que muchos de los casos de AA IgE mediada y, sobre todo, la no IgE mediada, se resuelven antes de llegar a la edad adulta, por lo que, si se comparan globalmente adultos y niños, la incidencia total lógicamente será menor que si únicamente se incluye población pediátrica. En Tailandia la AA IgE mediada en niños de tres a siete años fue del 1,11% (39), también menor a la observada en nuestra cohorte, quizá también porque entre otros factores, la edad de los niños incluidos era significativamente mayor que la nuestra, con la consiguiente resolución espontánea de algunos casos de AA con la edad.

Cuando se consideraron las AA resueltas al final de cada año en nuestra serie, es decir, la prevalencia de AA, se observó de manera global, que la prevalencia al final del primer año de vida era del 6,4%, al final del segundo año del 5%, al final del tercero 5,1% y del 5% al final del cuarto año. Estos resultados son similares a los de otros países europeos como Inglaterra, con una prevalencia de AA del 5-6% a los tres años (20–22), aunque superiores a países como Brasil con una prevalencia de AA del 1,9% en los dos primeros años (17). Probablemente el diseño del estudio brasileño, transversal, en lugar de prospectivo y longitudinal como el nuestro, contribuye a la menor prevalencia, al no contabilizar a los niños cuya AA se ha resuelto antes de ser incluidos en el estudio. En países como Dinamarca, Inglaterra, Canadá, Turquía o Alemania, se ha descrito una prevalencia de AA a los seis años del 1,2%, 2,5%, 4,2% y en preadolescentes-adolescentes del 0,15-0,16%, o en todas las edades del 3,6% (22–25,27,29). Sin embargo, existen algunas excepciones, como Australia, donde las cifras de AA siguen siendo realmente altas en niños mayores, con un 4,5% a los 10-14 años (34). Una razón podría ser el elevado porcentaje de AA a alimentos cuya alergia no se supera con la edad, como son el cacahuete y los frutos secos, que, en nuestra serie, con un seguimiento hasta los cuatro años, aún no se habrían introducido.

Probablemente, si continuáramos el seguimiento durante más tiempo obtendríamos datos similares a nuestros países vecinos.

Es destacable que, en países con un nivel científico tan notable como Estados Unidos, la mayoría de los estudios realizados para evaluar AA, no incluyen en su diseño la PPO para realizar el diagnóstico, por lo que la validez de sus datos, en cuanto a la incidencia y prevalencia de AA, está muy comprometida (12,28).

Al unificar los escasos estudios existentes con metodología correcta para el diagnóstico de AA, se comprueba que existen diferencias significativas entre distintos países e incluso, dentro del mismo país, en distintos periodos de tiempo. Estos resultados no se pueden explicar desde un punto de vista exclusivamente genético, sino también mediante factores ambientales. Entre ellos se destacaría la gran velocidad del desarrollo económico y el cambio de costumbres ambientales, con mayor higienización, lo que podría contribuir al aumento de las enfermedades alérgicas en general y de la AA en particular (108), pudiendo justificar el notable incremento de la AA observada a nivel mundial en las últimas décadas. Tanto en China como en España se ha demostrado este incremento en los últimos años. Como ya se ha comentado, en zonas urbanas de China la prevalencia de AA en los dos primeros años de vida se ha duplicado, pasando del 3,5% en 1999 al 7,7% en 2009 (15); y en España, según el estudio Alergológica, en el que se incluyeron pacientes derivados a consultas de Alergia, la prevalencia de AA estimada ha pasado del 7,4% en 2009 (45) al 11,4% en 2018 (46).

11.2. Prevalencia e incidencia de alergia alimentaria específica por alimentos

11.2.1. Alergia a las proteínas de la leche de vaca

En nuestra serie la leche de vaca fue el alimento más frecuentemente implicado en la AA, información ya descrita en la literatura (18). Se observó una IA de APLV en los cuatro primeros años del 3%. Estas cifras fueron mayores que las encontradas en el gran estudio europeo de Schoemaker et al. (50) que incluyó nueve países, con una incidencia del 0,54% en los dos primeros años, aunque con importantes variaciones entre los distintos países, desde el 1% en Holanda e Inglaterra a menos del 0,3% en

países como Alemania, Grecia o Lituania. Estas diferencias con respecto a nuestros datos se podrían deber a varios factores. Por un lado, distinta metodología utilizada en este artículo, con criterios diagnósticos de APLV más estrictos (no considerar como síntomas de APLV síntomas subjetivos repetidos como cólicos, cambios conductuales como irritabilidad durante o tras la PPO, o síntomas objetivos distintos del empeoramiento del eccema dos horas tras la PPO). Por otro, el elevado porcentaje (30%) de niños con sospecha de APLV cuyos padres decidieron no realizar la PPO, especialmente relevante en países como Lituania. Por último, el retraso en la realización de la PPO o la falta de asistencia a la misma por parte de los padres, ya que al ser la PPO doble ciego, se necesitaban varias visitas al hospital. Todo ello puede haber contribuido a la infraestimación de la cifra real de APLV en ese estudio. En cambio, nuestros datos fueron similares a los de un estudio danés con una incidencia en el primer año del 2,2% (51).

En nuestra cohorte el tipo más frecuente de APLV fue la no IgE mediada, representando el 70% de todas las APLV, seguido por la IgE mediada con el 20%, y finalmente la APLV mixta con el 10%. Estas cifras son mucho mayores que el 23,6% de APLV no IgE mediada referido por Schoemaker et al. (50) posiblemente por los diferentes criterios diagnósticos ya descritos, pero se acerca al 50% publicado en países como Reino Unido y Holanda, siendo menor que en otros países con resultados más extremos como Chile (57), donde el total de los casos fueron no IgE mediados.

Respecto a la APLV IgE mediada, si se incluyen también las formas mixtas, nuestra IA fue del 0,89% (9/1006), aunque si solo se incluye la APLV exclusivamente IgE mediada, la IA se redujo al 0,59% (6/1006). En cualquier caso, nuestras cifras son prácticamente similares a países como Israel (54) con una IA de 0,5% en los dos primeros años de vida.

Como se ha descrito en la AA de forma global, la frecuencia de APLV no es una excepción y también se ha incrementado en los últimos años, como reflejan las cifras observadas hace dos décadas en la Comunidad Valenciana, con una incidencia del 0,36% en el primer año de vida (47) o en Argentina, donde se ha triplicado la IA de APLV desde 2004 a 2014, pasando del 0,4% al 1,2% (56). Este aumento notable de la APLV, podría deberse, al igual que en el caso de la AA global, no solo a factores genéticos, sino sobre todo a factores ambientales, entre los que destacaría el estilo de vida moderno, un mayor desarrollo económico y una mayor higienización (108).

En nuestra cohorte se detectó una prevalencia de APLV al final del primer año del 1,6% (0,6% IgE mediada y 1% no IgE mediada), al final del segundo año del 0,9% (0,5% IgE mediada y 0,4% no IgE mediada) y al final del tercer año del 0,7% (0,4% IgE mediada y 0,3% no IgE mediada). Es destacable la alta prevalencia de APLV no IgE mediada en Chile en el primer año (9,2%) en hijos de padres con un alto nivel de ingresos, siendo seis veces mayor a la prevalencia (1,5%) de hijos de padres con un nivel de ingresos bajos (57). Nuestros datos estarían más en consonancia con estos últimos, aunque hay que tener en cuenta que nuestra muestra no es una población seleccionada según nivel de ingresos de los padres. Nuestra cohorte presentaba resultados similares a los de estudios de otros países como Turquía con una prevalencia de APLV IgE mediada en los dos primeros años de vida del 0,16% (53), de Brasil con una prevalencia de APLV en el primer año del 1% (17) o de Noruega con una prevalencia del 1,1% a los dos años y medio de edad (52). Cabe destacar una revisión de Savage et al. de 2015 (16), en la que la prevalencia media de APLV en los tres primeros años fue del 2,5% (incluyendo formas mediadas y no IgE mediada) o un estudio en el sur de China con una prevalencia de APLV del 2,7% el primer año (55). Estas cifras son mayores a las nuestras, quizás por diferencias en la metodología utilizada, definiendo por ejemplo en el estudio chino, como niños con APLV a algunos pacientes con síntomas y niveles de IgE elevados, pero sin haberse realizado PPO.

11.2.2. Alergia al huevo

En nuestra serie el 2,4% de los niños se diagnosticaron de alergia al huevo a lo largo de los cuatro años de seguimiento, con una prevalencia del 2,4%, 1,8% y 1% el primer, el segundo y por el último el tercer y cuarto años de vida respectivamente. Como ya se ha descrito, todos los casos fueron mediados por IgE salvo uno que debutó como FPIES a la yema de huevo a los siete meses.

Al igual que ocurre en los países occidentales y a diferencia de Sudáfrica (44) o países asiáticos como Japón o China, donde el huevo es el alimento más frecuentemente implicado (58), en nuestra serie fue el segundo, tras la leche de vaca.

Nuestras cifras de incidencia de alergia al huevo se situaron ligeramente por encima de la media europea, con una incidencia en los dos primeros años de vida del 1,2% y muy por encima de la de los países mediterráneos como Grecia con un 0,07%, aunque similares a los países del noroeste de Europa como el Reino Unido siendo del

2,2% (12,58). Las diferencias podrían atribuirse a hábitos nutricionales diferentes, factores genéticos o incluso condiciones socioeconómicas distintas entre las poblaciones.

En relación a la prevalencia, se obtuvieron cifras similares a las de algunas ciudades urbanas de China, con una prevalencia en el primer año de 2,5% (40), o Sudáfrica con 1,8% en niños entre 1-3 años (44). Sin embargo, nuestros porcentajes fueron ligeramente más elevados que los observados en países como Turquía o Brasil, con una prevalencia a los dos años del 1,3% y del 0,8% respectivamente (17,53). En cambio la prevalencia de alergia al huevo fue, en nuestra serie, claramente inferior a la de otras ciudades de la propia China, con una prevalencia en los menores de dos años del 3-4,4% (37,41) o del 5% (15), posiblemente en relación con el acelerado cambio económico y de determinados hábitos alimentarios, de higiene, etc. de ese país. Al igual que con otros alimentos, nuestros porcentajes fueron menores a los de Australia, donde la prevalencia en el primer año de vida fue del 8,9% (30), pudiendo estar en el contexto de las elevadas cifras de otras enfermedades alérgicas, como el asma o la DA existentes en este país.

11.2.3. Alergia a los frutos secos y al cacahuete

En nuestro estudio ninguno de los niños superó la alergia a este grupo de alimentos, al igual que ocurrió con la AA al pescado y al marisco. Por ello, la incidencia acumulada refleja la prevalencia al final del estudio.

En referencia a los frutos secos, en nuestra serie, la incidencia acumulada fue del 1,6%. Existen muy pocos datos de alergia a este grupo de alimentos en la literatura en este grupo etario, ya que casi todos los estudios incluyen niños más mayores. En la revisión de McWilliam et al. (60), que incluyó estudios sobre todo en Europa, Reino Unido y Estados Unidos, se detectó una prevalencia de alergia en la infancia y la adolescencia menor del 2% (0-1.4%), dato similar al nuestro. En 2019 el mismo grupo australiano, en el estudio Healthnuts, obtuvo una prevalencia a los seis años, del 3,3% (64), claramente mayor que la nuestra, al igual que se observó con el resto de alimentos previamente descritos.

El fruto seco más frecuentemente implicado en nuestro estudio fue la nuez, con un 62,5% de los casos, seguido del cacahuete (31,3%) y del anacardo (25%). Menos

frecuentes fueron la avellana, el piñón y el pistacho, con un 12,5% de los casos cada uno de ellos. Se han encontrado datos similares en el reciente estudio Español AFRUSEN, donde, en niños menores de 14 años, el fruto seco más alergénico al debut fue la nuez, en el 36,5% de los casos, seguido por el cacahuete (28,5%), el anacardo (10,4%), la avellana (8,5%), el pistacho (5,4%) y la almendra (5%) (61). En cambio, en otros países los frutos secos más comúnmente implicados son otros, como por ejemplo en Alemania la avellana (62,63) o en Australia el anacardo (64). Estas diferencias pueden deberse a distintas dietas y a la exposición a distintos pólenes según el área geográfica, pudiendo provocar diversos mecanismos de sensibilización y reactividad cruzada (262,263). Por ejemplo, en Alemania, donde predomina el árbol del abedul, podría haber una mayor sensibilización primaria vía inhalatoria a su polen, encontrando una alta homología de algunos homólogos de Bet v 1 (PRP-10) con frutos secos como la avellana (Cor a 1), de ahí que sea el fruto seco más alergénico en ese país.

Si se examina de forma específica la alergia al cacahuete, nuestros datos de prevalencia e incidencia acumulada del 0,5% a los cuatro años son claramente menores a los de cualquier otro país: siendo en Australia por ejemplo del 3% y del 2,8% en el primer (30) y sexto año (64) respectivamente, e incluso mayores si los padres son emigrantes asiáticos, llegando hasta un 7,7% (37,66). Otro ejemplo es el continente Europeo, donde la prevalencia, considerando todas las edades, es del 0,2-1,6% (12,18) o Sudáfrica con una prevalencia en niños entre uno y tres años del 1,2% (42,44). Esto podría deberse a la mayor ingesta de este alimento en estos otros países, y al modo de ingesta del mismo, ya que el cacahuete tostado es más alergénico que el crudo (136,264), así como a los diferentes componentes alergénicos del propio cacahuete que varíen entre etnias y áreas geográficas y su reactividad cruzada con distintos pólenes.

11.2.4. Alergia al pescado

Con una prevalencia de alergia al pescado a los cuatro años del 0,6%, nuestros resultados han sido similares a los de otros países europeos como Islandia, con una prevalencia a los 18 meses del 0,6%. Sin embargo, nuestras cifras son mayores que las de otros países como Suecia, con una prevalencia del 0,3% a los 18 meses (69), Turquía, con el 0,04 % entre los seis y los nueve años (70) o países como Inglaterra o

Dinamarca, donde ninguno de los niños estudiados desarrolló alergia al pescado a los seis (22) y a los tres años (71) respectivamente. Lo esperable en estos países, dado el elevado consumo de pescado, sería un porcentaje mayor de alergia, similar al nuestro o a Islandia, pero no fue así. No está claro a qué puede ser debida esta diferencia, más allá de las diferencias étnicas o el momento de introducción del pescado en la dieta de los bebés, ya que los estudios son metodológicamente correctos. Asimismo, en otros países no europeos también se han observado porcentajes menores de prevalencia de alergia al pescado, como en Tailandia, con un 0,2% en niños de tres a siete años (39), posiblemente por el menor desarrollo de este país, o en zonas urbanas de China: 0,17-0,21% en menores de dos años (37,41). Uno de los pocos países con prevalencia mayor que la nuestra es Finlandia, siendo del 1% a los seis años (67,68), pudiendo estar en relación con la distinta metodología empleada, realizando la PPO en domicilio y por tanto pudiendo sobreestimar los resultados.

11.2.5. Alergia al marisco

La IA de alergia al marisco en nuestra serie fue de solo el 0,1%, aunque hay que tener en cuenta que a la edad de tres años no todos los niños habían introducido este alimento en su dieta, de hecho, solo el 81% lo habían hecho.

Estos datos son muy similares a los observados en países como Dinamarca, con un 0% a los tres años, y ligeramente menores a zonas urbanas de China donde la alergia al langostino a los dos años de vida se sitúa entre el 0,2-0,4% (37,41). Asimismo, nuestra IA es menor a la de otros países del sudeste asiático, donde la alergia al marisco en la infancia es del 0,3% (38) y al langostino y al cangrejo, del 0,9% y 0,2% (39) respectivamente. En estos estudios la alergia al marisco se detectó sobre todo en niños de entre tres y siete años, es decir, a una edad en la que el seguimiento de nuestros pacientes casi había finalizado. Por ello, sería necesario un seguimiento más prolongado de nuestra cohorte para poder valorar con más precisión la IA real de alergia al marisco en la población pediátrica española.

11.2.6. Alergia a la fruta

En nuestro estudio se detectó un 0,7% de niños con alergia a frutas, resolviéndose sólo en un caso (14,3%), en el que el plátano era el alimento implicado. Existen muy pocos estudios en la literatura que evalúen el diagnóstico de alergia a frutas mediante PPO. Nuestra incidencia es una de las más bajas de Europa, ya que en la infancia y la adolescencia la prevalencia en el norte y oeste de Europa oscila entre el 0,1% al 3,5% (22,62,63,76,77). Numerosos casos de alergia a la fruta en estos estudios se diagnostican a partir de los tres años, con lo cual, al igual que ocurre con otros alimentos como el marisco, es posible que, si se prolongara el seguimiento de nuestra cohorte, los valores de incidencia podrían ser mayores.

En España hay muy pocas publicaciones en la que se evalúe la alergia a frutas y la mayoría de ellas han evaluado la alergia a lo largo de la vida, detectándola en el 2,4% de los pacientes derivados a una consulta de Alergia, suponiendo un tercio de los casos de las AA (45,73). Se trata del alimento más frecuentemente implicado en los niños mayores de cinco años. Donde nuestros resultados sí coinciden con los de otros artículos, es que en España el melocotón es la fruta más alérgica (59,74,75,81), a diferencia de los países del centro y norte de Europa donde prima la manzana. Como se ha comentado, estos datos se podrían explicar por la menor cantidad de abedules en nuestro país, implicados en la reactividad cruzada con los homólogos de Bet v 1, y destacando la Mal d 1 de la manzana en dichos países, mientras que en España las LTP son predominantes, en especial la LTP Pru p 3 del melocotón (75,79,80).

11.2.7. Alergia a las legumbres

En nuestra serie se identificó un 0,4% de niños con alergia a las legumbres, resolviéndose la alergia, al igual que en la fruta, sólo en un caso. Hallamos cifras similares en la literatura, donde se describe una prevalencia en la infancia y la adolescencia menor del 0,5% (82). Aun así, existen muy pocos estudios respecto a la alergia a este alimento como para poder garantizar la validez de los resultados.

11.2.8. Alergia combinada

En nuestra cohorte se detectó que el 1,4% de los niños presentaban alergia a más de un alimento, siendo el 1% a dos alimentos y el 0,4% a tres o más. Estas cifras son mayores que las descritas en países como China, con una prevalencia de AA combinada del 0,7% durante los dos primeros años de vida (15). De hecho, en este estudio que comparó la prevalencia de AA en una misma ciudad china en 1999 y en 2009 se observó que, aunque la prevalencia de AA se duplicó a los 10 años, no lo hizo en los niños con AA a más de un alimento, siendo en éstos la incidencia menor en el segundo estudio. Una posible explicación es que en los niños con alergia a varios alimentos puede influir más el componente genético, sin depender tanto de los factores ambientales. Al igual que la alergia a cada uno de los alimentos de forma individual, la prevalencia de alergia combinada en Australia fue mayor que en nuestro estudio, siendo del 7,6% en niños entre 10 y 14 años (34). Uno de los factores que podría estar influyendo es que en nuestra serie solo el 83,9% de los niños introdujeron los frutos secos durante el seguimiento. Sin embargo, en el estudio australiano, los niños preadolescentes ya los habían ingerido, siendo además el alimento implicado en la mayoría de las AA combinadas en ese estudio. Por ello, si continuáramos nuestro seguimiento, muy probablemente se obtendrían cifras de AA combinada mayores. Otros estudios realizados en España (82) observaron AA a más de un alimento en el 33% de los niños menores de 14 años, dato probablemente sesgado ya que se refiere a pacientes remitidos a una consulta de Alergología.

Dentro de los alimentos más frecuentemente implicados en este tipo de alergia combinada en nuestro estudio se han encontrado los frutos secos y el huevo, con un 71,4% y 64,3% respectivamente. Este dato coincide con lo publicado por Kattan et al. (85), en el que los niños con alergia o sensibilización al huevo tuvieron mayor riesgo de presentar otras alergias alimentarias, así como con el estudio australiano (34), como ya se ha comentado. Otros artículos han publicado datos similares a los nuestros, con elevada frecuencia de la asociación de alergia al huevo, al cacahuete y a los frutos secos (64,85), siendo la asociación entre el huevo y los frutos secos la más relevante (60%) en los niños con alergia a dos alimentos.

11.3. Evolución natural de las AA en función del alimento

11.3.1. Alergia a las proteínas de la leche de vaca

Este tipo de alergia es una de las de mejor pronóstico, resolviéndose en la mayoría de los casos en la infancia (16,224). En nuestra serie se resolvió en el 86,7% de los casos sobre todo al final del primer e inicio del segundo año de vida, con una edad media de $15,6 \pm 9,8$ meses. En primer lugar, lo hicieron las formas no IgE mediadas, en un 95,8% de los niños y en menor proporción las formas IgE mediadas, en un 66,7% de los casos.

Respecto a los estudios que diferencian entre APLV IgE y no IgE mediada, la mayoría coinciden en que la APLV no IgE mediada se suele resolver en casi el 100% de los casos (50,223,225), y de forma más temprana que la IgE mediada. Estos datos están en consonancia con los obtenidos en nuestra serie. Respecto a la evolución de la APLV IgE mediada, las cifras de resolución son más variables y en general, menores. En nuestro estudio se encontraron porcentajes similares a los de Israel, con una resolución a los cuatro años del 65% (232), pero más bajas que los de otros países europeos como Dinamarca, Polonia o Finlandia, con una resolución de este tipo de alergia a los tres años del 87% (51), a los cinco años del 72,9% (226) y del 74% (227) respectivamente. Nuestro estudio tiene, en este sentido, una limitación consistente en que solo se han seguido a nueve niños con esta alergia, a diferencia de los estudios mencionados, donde la muestra osciló entre 39 y 118 niños, pudiendo ser uno de los factores que influya en los resultados.

En cambio, nuestras cifras fueron mayores que las de países asiáticos como Japón o Corea del Sur con una resolución a los tres años del 32,6% (231) y a los 8,7 años del 50% (218). Hay que destacar que estos estudios difieren del nuestro claramente en su metodología, ya que son estudios retrospectivos.

11.3.2. Alergia al huevo

El huevo fue en nuestra serie, el alimento más frecuentemente implicado en la alergia con mecanismo mediado por IgE y fue, tras la leche de vaca, el alimento con mayor frecuencia de resolución. El 58,3 % de los niños superaron esta alergia sobre todo en

el tercer año de vida, con una edad media de resolución de $31,2 \pm 8,7$ meses. Aunque en nuestra cohorte no se pudo corroborar, la resolución espontánea suele ser más frecuente en los niños con alergia solo al huevo crudo comparado con los que también son alérgicos al huevo cocido. Este hecho se debe a que algunas proteínas del huevo, como la ovoalbúmina, son termolábiles (265), y se desnaturalizan al ser sometidas a altas temperaturas, con la consiguiente tolerancia cuando el huevo se ingiere cocido. En cambio, las proteínas termoestables como el ovomucoide, mantienen su estructura tras la exposición al calor, por lo que sigue produciendo reacciones alérgicas cuando se ingiere cocinado. En algunos países como Australia se ha observado una resolución de alergia al huevo cocido al año de vida del 13% y del 56% al huevo crudo (58,213,222,234).

Al comparar nuestra serie con otros estudios a largo plazo, nuestros datos son prácticamente similares a lo descrito en la revisión de Savage et al. (16,222) donde refieren que alrededor del 50% de los niños toleraban el huevo con seis años. Resultados similares se observaron en otros estudios (58,213,222,234) donde también el 50% de los niños lo toleraron un año después del diagnóstico. No obstante, si la alergia al huevo no se superaba, al menos el 38% de los pacientes eran capaces de tolerar algunos productos que contienen huevo cocido (16,222).

11.3.3. Alergia a los frutos secos y al cacahuete

Los frutos secos son uno de los tres alimentos de nuestro estudio, junto con el pescado y el marisco, en los que no se superó la alergia en ningún caso. Este dato es bastante inferior a lo reflejado por Savage et al. (16,222) y Fleischer et al. (219) cuyo porcentaje de resolución es del 9-10%. Estos estudios difieren del nuestro en, por una parte, tener muestras claramente mayores a la nuestra, con entre 100 y 200 niños con alergia a los frutos secos, así como un mayor periodo de seguimiento (incluso hasta etapa adulta), pudiendo, por tanto, tener más tiempo para la resolución de la AA. Además, uno de los estudios es retrospectivo, pudiendo sobreestimar los resultados. Wainstein et al. (235) en Australia, incluyeron también una muestra pequeña, de 26 niños, pero con un porcentaje de resolución de alergia a estos alimentos y al cacahuete del 39%, muy superior a nuestras cifras. Sin embargo, las edades de los niños incluidos fueron mayores (de entre cuatro y once años) a las nuestras, habiendo tenido un mayor periodo de tiempo para su resolución.

Considerando específicamente el cacahuete, en todos los estudios revisados, al menos en un porcentaje pequeño de los casos, se resolvió la alergia, dato que no se objetivó en nuestra cohorte. Como ejemplo, ocurrió en el 20% de los niños a los cuatro años (222,236), en el 21% a los cinco años (220) o en el 17,9% a los seis años (237). En todos estos estudios el tamaño muestral era mayor que el nuestro (156, 202 y 267 niños), siendo por tanto más representativos de la población. Sin embargo, todos solían coincidir en que a partir de los 10 años de vida, es muy poco frecuente que se supere este tipo de AA (237,238).

Se ha descrito que el cacahuete es la causa más frecuente de anafilaxia por un alimento (5). En cambio, en nuestro estudio fue más frecuente la nuez, implicada en el 66,7% de la anafilaxia de los niños con AA, aunque ello depende también del grado de consumo de los frutos secos en cada zona geográfica.

11.3.4. Alergia al pescado y al marisco

Ningún niño de nuestra serie superó la alergia al pescado ni al marisco, de forma similar a lo ya documentado en otros estudios, en los que la alergia a estos alimentos persiste hasta en el 80-90% de los casos (12,222,245,246).

11.3.5. Alergia a las frutas y a los vegetales

El 25% de los niños superaron la alergia a las legumbres y un 14,3% a la fruta. La historia natural de la alergia a estos alimentos no está aún bien caracterizada (222). De las escasas publicaciones disponibles parece desprenderse que, al igual que con los frutos secos, el cacahuete, el marisco y el pescado, la alergia a frutas y a los vegetales se trata, en la mayoría de los casos, de una alergia persistente. Concretamente la alergia a la fruta parece superarse en menos del 20% de los pacientes (73,78). A pesar de la escasez de estudios, estas cifras fueron similares a las nuestras.

11.4. Factores de riesgo y factores protectores de alergia alimentaria

11.4.1. Edad gestacional. Prematuridad

Aunque en nuestra población no se encontraron diferencias significativas en la frecuencia de AA en los niños a término comparados con los prematuros, sí es destacable que ninguno de los prematuros moderados ni de los grandes prematuros desarrollaron AA IgE o no IgE mediada. El grupo de Zachariassen et al. (94) tampoco encontró ningún caso de AA en los prematuros extremos. Mitselou et al. (7) también describieron esta asociación, siendo la prematuridad menor de 32 semanas un factor protector. En nuestro país Gil et al. (93) encontraron una prevalencia tres veces menor de APLV en niños prematuros que en niños nacidos a término. Hay diversas teorías sobre la causa de estos resultados. La más antigua, ya descrita en 1975 (92), sugirió que el sistema inmune del niño prematuro no es lo suficientemente maduro como para generar reacciones mediadas por IgE. Otras más recientes han descrito que la introducción precoz de la alimentación complementaria pudiera ser un factor protector (7), o que la colonización precoz del sistema digestivo de estos niños maduraría de forma más temprana el sistema inmune (95–97), constituyendo un factor protector de AA. Sea como fuere, está claro que la mayoría de los grupos de investigación, incluido el nuestro, han llegado a conclusiones similares a este respecto.

11.4.2. Sexo y peso

Ni en nuestra serie, ni en ninguna de las revisadas, se ha descrito una prevalencia global de AA diferente en función del sexo del lactante. Tampoco hemos observado diferencias en la distribución por sexo en función de la AA IgE o no IgE mediada.

Los artículos publicados, más que por el peso al nacimiento, han evaluado la posible asociación de la AA con la edad gestacional del lactante (29,99), y al igual que con el sexo, en nuestra muestra no se han obtenido diferencias en la distribución por grupos de peso en función de la AA IgE o no IgE mediada.

11.4.3. Tipo de parto

En el estudio de Papathoma et al. (95), realizado en Grecia, se observó un riesgo tres veces mayor de desarrollar AA en los niños nacidos por cesárea. Es importante destacar que este artículo definió la AA basándose en pruebas epicutáneas y niveles de IgE específicos en sangre, pero no se utilizó la PPO. Otros artículos observaron resultados similares (7,11,90,102), aunque tampoco en todos ellos se definió claramente el diagnóstico de AA mediante una PPO. Específicamente, se observó un aumento del riesgo de APLV (266) en un estudio transversal, de casos y controles. Adeyeye et al. (105) en Estados Unidos fueron un paso más allá y observaron que los niños nacidos por cesárea urgente sí tenían mayor riesgo de AA, pero esta asociación desaparecía si la cesárea era programada. Sin embargo, este estudio cuenta con una metodología no demasiado clara, con una dudosa definición de AA, ya que se basó en cuestionarios a los padres, con el riesgo de sesgo que ello conlleva. Aun así, se ha evaluado esta posible asociación entre el nacimiento por cesárea y el aumento de la AA, ya que en este tipo de parto podrían intervenir factores como la no exposición a la microbiota vaginal y fecal de la madre al no pasar por el canal del parto (35), muy importante en el desarrollo TH2 del sistema inmune. Otros autores han propuesto que deben existir, además, otros factores no relacionados con la transferencia microbiana precoz (105) como el hecho de que estos recién nacidos suelen ser alimentados con fórmula de inicio con más frecuencia que LM en las primeras horas tras el parto (93). En nuestra serie, en cambio, no se confirmaron estos resultados. Aunque en nuestro caso no se recogió el dato de si la cesárea fue programada o urgente, sí se analizó la posible asociación entre el tipo de parto (cesárea, parto vaginal o parto instrumental) con la AA IgE o no IgE mediada, no encontrando diferencias significativas. No obstante, se precisan más estudios con una metodología y una definición claras de AA y con muestras amplias de pacientes para aclarar este punto.

11.4.4. Lactancia materna y fórmula adaptada

El efecto beneficioso de la LM en las enfermedades alérgicas ha sido motivo de debate desde 1936, tras la aparición de un trabajo estadounidense, con más de 20 000 niños reclutados, en el que se describió la LM como factor protector para el desarrollo de eczema (122,123). En nuestra serie no se observó que los niños que

tomaron LM exclusiva, FA o LM mixta durante los seis primeros meses de vida tuvieron diferente riesgo de APLV IgE mediada, APLV no IgE mediada, AA IgE mediada de forma global, AA no IgE de forma global o AA IgE a cada alimento por separado. Nuestros resultados están en consonancia con algunos artículos publicados en los últimos años, en los que no existe suficiente evidencia respecto a si la LM pudiera ser o no un factor protector o un factor de riesgo (105,118,125). En este sentido, en la última revisión de 2019, la Academia Americana de Pediatría, afirma que no se pueden extraer conclusiones firmes acerca del papel de la LM, ya sea para prevenir o retrasar la aparición de AA específicas (131). Sin embargo, algunos estudios sí hallaron que la duración de la LM durante los primeros meses de vida actuaba como factor protector para el desarrollo de alergias alimentarias (90,103). Como ejemplo, Sitarik et al. (103) observaron que la LM durante más de seis meses era un factor protector de AA. Luccioli et al. (48) describieron que la LM durante cuatro o más meses, en niños sin factores de riesgo atópico, actuaba como factor protector frente a AA en general y a las PLV en particular (126). En Japón, Matsumoto et al. (130) refirieron que el calostro tenía un efecto profiláctico en el desarrollo de AA, aunque sólo en niños de alto riesgo con DA. Curiosamente este efecto disminuía en los casos en que se prolongaba la duración de la LM. Por otra parte, en algunos artículos se ha descrito la LM como factor de riesgo de AA (128,129). De hecho, el mismo grupo de Matsumoto et al. (130) detectó que la LM exclusiva o prolongada aumentaba el riesgo de AA en los niños sin eczema. Es verdad que muchos de estos estudios son cohortes seleccionadas de niños con factores de riesgo de atopia, aunque no todos, y aun así se observan resultados contradictorios. Recordamos que nuestra serie no es una cohorte seleccionada de niños con alto riesgo de atopia. Además, tanto los artículos en los que la LM parece un factor de riesgo o un factor protector tienen diferentes metodologías entre ellos y diferente a la nuestra. Muchos no llegan a realizar una PPO, pese al sesgo tan grande que ello conlleva, basándose en su mayoría en cuestionarios cumplimentados por los padres, la determinación de IgE específica en sangre o mediante pruebas epicutáneas (prick test). Por tanto, los resultados obtenidos son difícilmente comparables.

Con respecto a la suplementación de la LM con FA desde el nacimiento o la utilización de fórmulas hidrolizadas en lugar de fórmulas adaptadas para intentar prevenir el desarrollo de AA en niños con familiares de primer grado de atopia, existe aún controversia. Respecto a la utilización de fórmulas elementales o hidrolizados en lugar de FA (125, 133) las recomendaciones actuales de la AAP, indican una falta de evidencia de que este tipo de fórmulas prevengan el desarrollo de enfermedad

atópica, incluso en aquellos niños con alto riesgo de desarrollo de enfermedades alérgicas (131). En nuestro estudio ningún niño de los que tomaron FA desde el nacimiento desarrolló APLV IgE mediada. Este resultado tendría especial relevancia a nivel clínico, ya que la ingesta continuada de proteínas lácteas podría servir para prevenir la aparición de alergia futura a este alimento. Otros estudios también han observado disminución del riesgo de APLV IgE mediada en los niños que recibieron FA durante los primeros 14 días de vida (54). En cambio, en una cohorte seleccionada de niños japoneses (148) con AF de primer grado de atopia, los niños en los que se suplementó la LM con FA durante los cinco primeros meses de vida, en lugar de tomar LM exclusiva o suplementada con fórmula elemental, se observó mayor riesgo de sensibilización a las PLV y mayor riesgo de AA (incluyendo APLV). En este estudio la ingesta diaria de FA era de 40 ml al día durante los cinco primeros meses. Estos datos generan ciertas dudas acerca de si la cantidad ingerida de PLV fue suficiente y si una cantidad mayor hubiera cambiado los resultados. Se precisan por tanto más estudios en muestras seleccionadas de niños con AF de primer grado de atopia y en cohortes no sesgadas para confirmar o descartar el efecto protector de la FA administrada desde el nacimiento y cuál sería la cantidad diaria necesaria para ello.

En relación con los denominados “biberones piratas” de FA, administrados de manera puntual durante los primeros días de vida, en nuestra serie no se asociaron con mayor riesgo de desarrollar APLV IgE o no IgE mediada, AA IgE o no IgE de forma global o AA IgE mediada a cada alimento por separado. Hay muy poca literatura al respecto. En un estudio publicado en España en 2017, por el grupo de Gil et al., se encontró un aumento significativo de desarrollo posterior de APLV IgE mediada en los niños que habían recibido dosis aisladas de FA en el hospital al nacimiento, continuando posteriormente con LM en domicilio (93). A diferencia del nuestro, el estudio de Gil et al., es retrospectivo, lo que puede reducir la validez de los datos. En el futuro se deberían diseñar estudios metodológicamente correctos, estableciendo cohortes seleccionadas de niños con alto riesgo de atopia, así como muestras no seleccionadas, determinando si reciben o no alguna toma de FA durante su estancia en el hospital al nacimiento, su número y el desarrollo posterior tanto de AA como de APLV. Otro dato interesante observado en nuestro estudio a nivel clínico es que los niños que tomaron “biberones piratas” podrían presentar mayor riesgo de desarrollar AA IgE mediada al huevo, aunque probablemente debido al escaso número de casos la asociación no fue significativa. Estos resultados estarían en contraposición a lo descrito por el grupo de Wetzig et al. (128), en el que se relacionó la LM exclusiva al menos cinco meses (no los “biberones piratas”) con un aumento de sensibilización al

huevo o el de Míhrshahi et al. (129) en el que la LM exclusiva al menos tres meses aumentaba la sensibilización también al huevo, a las PLV y al cacahuete. No obstante, se debe tener en cuenta que estos dos últimos estudios incluyeron también una cohorte sesgada con niños de alto riesgo con historia familiar de atopia. Una posible explicación podría ser no que la duración prolongada de la LM sea la causa del aumento de la AA, sino que en las madres con atopia aumente el deseo y la duración de la LM respecto a otros grupos no de riesgo (122).

En resumen, pese a que indiscutiblemente la LM exclusiva es la mejor fuente de alimentación al nacimiento, es necesario informar a las madres de niños con factores de riesgo para el desarrollo de alergia y/o atopia de la evidencia disponible hasta la fecha para seleccionar el tipo de alimentación a administrar a sus hijos en los primeros meses de vida (122). Además, se precisan estudios más rigurosos, teniendo en cuenta sobre todo factores personales y familiares de atopia, para poder determinar el efecto protector o de riesgo de la LM, de la FA13%, de las fórmulas hidrolizadas o de los “biberones piratas” a nivel del desarrollo de AA.

11.4.5. Edad de introducción de la alimentación complementaria

No se hallaron diferencias en nuestra serie entre la edad de introducción de cada uno de los alimentos (PLV, huevo, pescado, frutos secos, marisco y legumbres) y el desarrollo posterior de alergia IgE o no IgE mediada a cada uno de ellos, datos ya descritos en la literatura (48,118,147). Las recomendaciones sobre la edad de introducción del beikost han ido variando a lo largo del tiempo. A principios del siglo XXI la AAP recomendaba retrasar la ingesta de los alimentos potencialmente alergénicos como las PLV al año, el huevo a los dos años y el cacahuete y el marisco a los tres años de vida en niños con alto riesgo de enfermedades alérgicas (133). Sin embargo, en los últimos años, se ha observado que estas recomendaciones podrían incrementar la frecuencia de AA en lugar de disminuirla (134–136). Por ello, la AAP, la EAACI, la ESPGHAN y la ASCIA aconsejan no retrasar la introducción de la alimentación complementaria más allá de los cuatro o de los seis meses (137–140). Un ejemplo es el cacahuete, para el que la AAP (131) recomienda su introducción precoz, ya que podría actuar incluso como factor protector en niños de alto riesgo (eczema grave y/o alergia al huevo) (65,141), estando recomendado a los seis meses

en niños de riesgo moderado y a partir de los seis meses en niños sin riesgo (sin eczema ni AA). Asimismo, los resultados de estudios prometedores en niños de alto riesgo, han sugerido que la introducción precoz del huevo podría ser también un factor protector de alergia a dicho alimento (144). Además se ha de considerar que la ingestión de forma regular de un alimento nuevo es tan importante como el momento en el que se ingiere por primera vez (135,146).

Resulta al menos sorprendente que, las recomendaciones en cuanto a la introducción de la alimentación complementaria de 2013, justo antes de iniciarse nuestro estudio, aconsejaban no retrasar más allá del primer semestre de vida la alimentación complementaria, e incluso entre los cuatro y los seis meses de edad mientras se mantenía la LM (135). En cambio, en nuestro estudio, sólo las PLV, el pescado, el huevo y las legumbres se introdujeron en el primer año, mientras que los frutos secos y el marisco se retrasaron hasta el tercer año. Este retraso podría deberse al desconocimiento de las últimas publicaciones, aunque también influye en gran medida el miedo fundado de los padres a atagantamientos de alimentos como pudieran ser los frutos secos si se ingieren enteros sin triturar.

11.4.6. Tratamiento crónico

En nuestra serie casi uno de cada tres niños recibió algún tipo de tratamiento crónico durante el seguimiento. El hecho de haberlo tomado se asoció con el desarrollo de AA IgE mediada y de AA no IgE mediada, aumentando un 1,2-3,8 y un 1,02-4,5 veces cada una de las AA respectivamente. De forma específica, los IBPs y los anti-H2 parecían aumentar el riesgo de AA no IgE mediada, de 3,5 a 28,8, y de 1,2 a 8,8 veces respectivamente. En cambio, la administración de GC inhalados se asoció a un aumento de la frecuencia de AA IgE mediada. Otros tratamientos crónicos, entre los que destaca el montelukast, no parecieron estar relacionados con el desarrollo de AA. En el análisis multivariante, solo los IBPs mantuvieron su asociación independiente con el desarrollo de AA, en este caso de AA no IgE mediada, aumentando el riesgo de 2,9 a 27,8 veces. Esto podría deberse a que la AA no IgE mediada no se define por criterios analíticos o de pruebas cutáneas, sino por criterios clínicos, que en ocasiones son similares a los asociados al reflujo gastroesofágico. Por ello, algunos niños con AA no IgE mediada, especialmente si presentan mala evolución, pueden ser

diagnosticados de reflujo y recibir tratamiento con IBPs, pudiendo actuar esta variable como un factor confusor.

Nuestros resultados coinciden con los obtenidos por Mitre et al. (109) en una cohorte de casi 800 000 niños, donde observaron que, tanto el consumo de IBPs como el de antiH2 durante los primeros seis meses de vida, aumentaba el riesgo de AA de forma significativa, siendo además dosis dependiente. Otra posible explicación pudiera ser que este grupo de fármacos reducen la digestión de los alimentos y de sus proteínas, pudiendo afectar al procesamiento de los antígenos ingeridos en el tracto digestivo. En cambio, con respecto a la AA IgE mediada, el grupo de Seay et al. (149) en una cohorte de 797 niños, en un estudio también prospectivo, aunque con una definición de AA diferente a la nuestra, no encontró asociación entre la toma de IBP o de antiH2 durante los primeros seis meses con el desarrollo de este tipo de AA a los tres años de vida. Aunque estos resultados son similares a los nuestros, es muy recomendable que se realicen estudios unificando los criterios de AA y la metodología para poder compararse de forma adecuada.

En nuestro estudio, la administración de GC inhalados se asoció, en el análisis univariante, con el riesgo de desarrollar AA IgE mediada. Esto podría ser una asociación espuria, ya que muchos niños con AA tienen también sibilancias recurrentes en los primeros años de vida, en lo que se ha dado en llamar “marcha atópica”. Por ello, muchos de ellos, con AA y sibilancias recurrentes, reciben tratamiento con GC inhalados, explicando esta asociación muy probablemente no causal. De hecho, esta asociación no ha sido reportada hasta ahora en la literatura.

Otros tratamientos como montelukast o la ferroterapia oral no mostraron, en nuestro estudio, ninguna asociación significativa con el desarrollo de AA. No se ha encontrado ningún estudio en el que se haya evaluado la asociación de otros tratamientos con el desarrollo de la AA.

11.4.7. Tratamiento agudo: antibióticos

En nuestro trabajo no se observó que los niños a los que se administró tratamiento antibiótico durante el primer año de vida tuvieran mayor o menor riesgo de presentar AA. Tampoco se observó asociación al evaluar el número de ciclos recibidos. En la literatura los resultados son contradictorios (109). Por una parte, algunos estudios no

han encontrado asociación entre el consumo de antibióticos en la primera infancia y el desarrollo posterior de AA (94,151-153), mientras que otros, en cambio, sí lo han hecho. (108,149,154-156). Algunos de ellos han referido que esta relación no es dosis dependiente (109), pero otros han afirmado que sí lo es (151), incrementándose el riesgo si toman más de un tipo de antibiótico (158). Asimismo, para algunos autores (109) esta asociación se produce sólo con algunos alimentos como las PLV o el huevo, pero no con otros como el marisco o el cacahuete. Ello podría deberse al mayor componente genético de la AA en estos últimos (192,193). Sea como fuere, como es habitual, no existe uniformidad en la metodología de estos estudios, siendo muchos de ellos retrospectivos y definiendo la AA de forma diferente, en algunos casos mediante cuestionarios, en otros mediante pruebas epicutáneas y niveles de IgE específica en sangre y solo en uno mediante PPO abierta. Por todo ello es muy difícil extraer conclusiones que puedan ser generalizables. Aun así podría ser biológicamente plausible que este grupo de fármacos pudiera aumentar la AA y hacerlo de forma dosis dependiente, por el mayor riesgo de disbiosis intestinal (155), produciendo un cambio en la respuesta inmune hacia una vía predominantemente alérgica, ya sea por retraso en la colonización temprana de la microbiota intestinal del niño y, por tanto, interfiriendo en la maduración de su sistema inmune, como produciendo un cambio a nivel epigenético (156) o incluso por otros factores todavía desconocidos.

11.4.8. Animales

Alrededor de uno de cada tres niños de nuestra serie ha tenido animales en el domicilio en algún momento durante los tres primeros años. En nuestro trabajo no se han observado diferencias en la prevalencia e incidencia de AA entre los niños que han tenido animales de compañía y los que no, en los primeros tres años. Además, considerando específicamente los dos animales más frecuentes, el perro, que residía en una de cada cinco viviendas y el gato, presente en casi una de cada 10, tampoco se ha encontrado que sean un factor de riesgo o un factor protector para el desarrollo de AA.

Nuestros datos no coinciden con algunos estudios previos en los que la presencia de un animal doméstico en el domicilio pudiera no sólo no ser un factor de riesgo para el desarrollo de enfermedades alérgicas, sino en realidad, actuar como un factor

protector. Este hecho se relacionaría con la teoría de la hipótesis higiénica (90). Grimshaw et al. (19) y Lowe et al. (91) observaron que la convivencia con un perro en la vivienda actuaba como factor protector en la AA IgE mediada, y Koplin et al. (164) indicaron que la exposición al perro en el primer año disminuía el desarrollo de alergia al huevo (164), y podía tener cierto efecto protector en el desarrollo de la alergia al cacahuete (37,66). Tanto el estudio de Grimshaw et al., como el de Koplin et al., en Australia, con más de 5000 niños, se realizaron con metodología adecuada, siendo ambos prospectivos y utilizando la PPO para el diagnóstico de AA y sin embargo obtuvieron resultados distintos a los nuestros. Resultados similares se obtuvieron en el estudio de Sardecka et al. (166) donde, en una muestra mucho mayor a la nuestra (con 138 niños con APLV), se detectó un riesgo tres veces menor de APLV el primer año en niños con animales de compañía en el domicilio (166). Smejda et al. (165), recientemente han ido un paso más allá y han descrito que el tener perro previo a la gestación y durante todos los trimestres de la misma reduciría el riesgo de AA en el niño el primer año de vida, no siendo así a partir del segundo año ni con el resto de animales de compañía. En el caso de nuestra cohorte, probablemente el tamaño muestral puede haber sido insuficiente para detectar la magnitud de este efecto. La presencia de mascotas antes y durante la gestación no fue recogida en nuestro estudio, pero a la luz de los resultados de Smejda et al., parecen variables que deberían ser evaluadas en futuros estudios, ya que la presencia del perro podría cambiar el microbioma y la microbiota del hogar, la de la madre y por tanto la del feto, disminuyendo la probabilidad de desarrollo posterior de AA.

11.4.9. Ingreso por broncoespasmo y episodios de broncoespasmo

En nuestro estudio el 13,7% de los niños ingresaron en algún momento durante el seguimiento por un episodio de broncoespasmo, siendo en el primer año un 10,5%, en el segundo un 3,1% y en el tercero un 1,3% de los niños. Los niños que precisaron ingreso por broncoespasmo en los primeros tres años de vida tuvieron un riesgo significativamente mayor de desarrollar AA IgE mediada, con una OR de 3,1. No se observó, en cambio, ninguna asociación con la AA no IgE mediada. Asimismo, presentar algún episodio de broncoespasmo, sin requerir ingreso, en algún momento en los tres primeros años, se asociaba con más probabilidad de desarrollar AA IgE mediada, con una OR de 1,94. En cambio, tampoco se observó asociación con el

desarrollo de AA no IgE mediada. Tras el análisis multivariante, solo el ingreso por broncoespasmo durante los primeros tres años de vida mantuvo su asociación independiente con la AA, aumentando su probabilidad en 2,4 veces. Estos resultados se explicarían por el mecanismo fisiopatogénico común de la mayoría de las enfermedades atópicas, entre las que se encuentran la AA y el asma (169,170).

Se han encontrado pocos estudios que relacionen la AA y las sibilancias recurrentes, aunque clásicamente se consideraba que la APLV en el primer año era un factor de riesgo para el desarrollo de sibilancias recurrentes (106), aunque sin concretar si era IgE o no IgE mediada. Además, se ha observado que el riesgo era mayor si se presenta AA a más de dos alimentos o si las AA eran graves (176), como se objetivó en nuestra serie. No obstante, son mucho más numerosas las publicaciones que relacionan la AA y el asma del niño mayor. De hecho, la AA se ha considerado que aumenta por dos el riesgo de desarrollar asma, además de asociarse con episodios de asma grave (171,174,175). Por tanto, esta tesis puede ser un punto de partida para nuevos estudios que evalúen la asociación de la AA y las sibilancias, no sólo teniendo en cuenta alimentos específicos, como la leche de vaca.

11.4.10. Guardería

En nuestro estudio, casi tres de cada cuatro niños acudieron a la guardería entre los tres y los 36 meses de edad. Se detectó que los niños que no acudieron a la guardería tenían al menos dos veces más probabilidades de desarrollar AA no IgE mediada, tanto en el análisis uni como en el multivariante. Una posible explicación podría ser la hipótesis higiénica, ya que estos niños estarían expuestos a menos antígenos, generando una posible disregulación del sistema inmune de la mucosa del tracto gastrointestinal, aunque no fuera IgE mediada. Revisando la literatura no hemos encontrado otros estudios en los que se haya evaluado la posible asociación entre asistencia a guardería y AA en la infancia.

11.4.11. Dermatitis atópica

En nuestra serie se observó que los niños con DA a los seis meses o que habían sido diagnosticados de DA en algún momento durante los tres primeros años, tenían mayor riesgo de presentar AA IgE mediada, con una OR de 6,2 y de 8,4 respectivamente. En cambio, considerando sólo la AA no IgE mediada, se observaron resultados similares únicamente con la presencia de DA a los seis meses, aumentando por 2,6 el riesgo de este tipo de alergia. Esta asociación se mantuvo tras realizar el análisis multivariante.

Nuestros datos concuerdan con lo reflejado en la literatura, donde la DA se ha mostrado como factor de riesgo para la AA (142), especialmente en los casos graves de DA (185). Datos similares encontró el grupo de Luccioli et al. (48), con mayor probabilidad de AA si se presentaba la DA antes del año de vida. Además, el grupo de Gray et al. (43), tras realizar un estudio prospectivo con PPO, observó que el diagnóstico precoz de DA (antes de los seis meses) era un factor de riesgo para la AA IgE mediada. En el estudio de Kawada et al. (189) aunque fue retrospectivo y sin PPO, se detectó que la AA IgE mediada (de forma específica a las PLV y al huevo) en la infancia y la adolescencia era mayor en niños con DA y, en especial, si se trataba de afectación cutánea grave a nivel facial. Aunque se necesitan más estudios, con una metodología uniforme y una definición adecuada y similar de la AA, se han observado resultados similares a los nuestros. La asociación entre estas dos entidades puede deberse a que en la sensibilización alimentaria y por tanto, el desarrollo posterior de la AA, intervienen células presentadoras de antígeno cutáneas además de las intestinales (187), y se vería propiciada por el daño producido en la piel en la DA.

11.4.12. Antecedentes familiares de atopía

Se ha de tener en cuenta que los factores ambientales podrían no tener el mismo efecto en niños especialmente susceptibles a presentar enfermedades alérgicas. Además, esto puede variar en función del alimento debido a la especial relevancia del componente genético en algunos casos como puede ser el cacahuete (192,193), Por ello es necesario conocer la relación entre AF de atopía y AA, ya que, identificando los grupos de alto riesgo, se podría intentar prevenir en la medida de lo posible el desarrollo de AA en la infancia (192). En relación con la AA IgE mediada, en nuestra serie, los AF que se asociaron con mayor frecuencia con este tipo de alergia fueron el

asma, la DA y la RA en familiares de primer grado, multiplicando por 3,1, por 2,2 y por 2,1 el riesgo respectivamente. Tras realizar el análisis multivariante, sólo el antecedente materno de asma y el paterno de RA siguieron comportándose como factores de riesgo independientes para el desarrollo de AA IgE mediada, aumentando en 3,1 y 2,8 el riesgo respectivamente. Es destacable el hecho de que precisamente los antecedentes familiares de AA no parecían influir en el desarrollo de AA en el niño. Ello podría deberse a un sesgo de memoria por el que los padres no recuerden si tuvieron o no AA en la infancia o incluso de que no supieran que la tuvieron si se resolvió de forma precoz. Este hecho ocurre muy frecuentemente con algunos alimentos como la leche de vaca o el huevo. Otro dato destacable en nuestra serie es que los AF de atopia parecían no influir en el desarrollo de AA no IgE mediada. A la luz de estos resultados, parece probable que en la AA no IgE mediada pueda haber una mayor influencia de los factores ambientales que de los genéticos.

Otros estudios han informado también de que la historia familiar de atopia aumentaba el riesgo de enfermedades alérgicas en los niños, entre las que se encontraba la AA (93,103) y al igual que lo observado en nuestra serie, se describía sobre todo si el familiar afecto era la madre (124). Aun así en algún estudio (191) no se observó asociación entre el asma o RA de la madre y la AA en el niño, pero sí con otras enfermedades atópicas como el asma o la DA. Este dato puede no ser muy valorable quizás también porque el diagnóstico de enfermedad atópica en la madre se basó en cuestionarios. En nuestro caso sí que parece claro que el antecedente materno de asma y el paterno de RA aumentaba el riesgo de AA IgE mediada de forma específica.

11.4.13. Antecedentes de tabaquismo materno en la gestación y tabaquismo en domicilio el primer año de vida

En relación con el tabaquismo materno gestacional, en nuestro estudio no se ha encontrado asociación entre el mismo y el desarrollo posterior de AA IgE mediada ni de AA no IgE mediada, tanto si se clasificaban a las gestantes en función de si fumaban o no, como en función del número de cigarrillos que fumaban al día. Datos similares describió el grupo de McGowan et al. (118), en el que no se encontró relación entre el tabaquismo materno durante la gestación y el desarrollo posterior de AA. El grupo de Thacher et al. (197) observó que el tabaquismo materno gestacional no estaba relacionado con la sensibilización alimentaria a los 16 años de edad. Sin

embargo en un artículo más antiguo, de 1999, Kulig et al. (198) sí observaron que la exposición prenatal al humo de tabaco aumentaba la incidencia de sensibilización a alérgenos alimentarios a los tres años de vida, quizás por ser a una edad más temprana. En cualquier caso, en estas dos últimas publicaciones se habla de sensibilización alimentaria, pero no de AA, por lo que no se pueden comparar con nuestra serie.

Respecto al tabaquismo por parte de algún conviviente durante el primer año de vida del niño, no se ha detectado en nuestro trabajo que el tabaquismo materno o paterno ni el grado de este, aumente el riesgo de cualquier tipo de AA en el niño. El grupo de McGowan et al. (118) tampoco encontró relación entre la exposición al tabaquismo en domicilio en la primera infancia con el desarrollo posterior de AA, al igual que en nuestra serie. En el resto de literatura publicada al respecto, al igual que en el apartado anterior, no se evaluó la AA como tal, sino la sensibilización alimentaria. En este sentido, Kulig et al. (198), Wegienka et al. (90) y Yao et al. (196) observaron que la exposición postnatal al tabaco en la primera infancia y, en ocasiones en la adolescencia, aumentaba la sensibilización a alérgenos alimentarios. Existen varias hipótesis de por qué el tabaquismo pasivo pudiera aumentar la sensibilización alimentaria. Como se ha comentado en el apartado de introducción podría ser por un aumento de la presentación del alérgeno a las células presentadoras de antígenos. En segundo lugar, dañando el epitelio y por tanto produciendo un aumento de permeabilidad de éste. Por último, produciendo un aumento de la respuesta inmune al alérgeno, debido al incremento de la producción de numerosas citocinas proalérgicas o proinflamatorias (199–203). Se precisan más estudios con una metodología adecuada e intentando relacionar la exposición al tabaco en la gestación y de forma postnatal con la AA y no con la sensibilización a determinados alérgenos alimentarios para poder llegar a una conclusión.

11.4.14. Nivel de estudios de la madre

Resulta interesante que en nuestro trabajo se ha hallado una mayor probabilidad de que los hijos de madres con formación profesional y estudios universitarios desarrollen AA global, aumentando por 1,8 el riesgo, en comparación con los hijos de madres que acudieron al colegio (primaria, secundaria y bachillerato). Este aumento de AA pudiera estar en relación con la AA IgE mediada, ya que a pesar de que la asociación no

alcanzó significación estadística, sí mostró una tendencia clara (OR 0,9-3,6). Otros estudios también han reportado que el mayor nivel educativo de los padres parecía asociarse con aumento de la prevalencia de trastornos atópicos y de forma específica de AA (29,205), siendo un factor protector el tener un nivel socioeconómico bajo (11). Curiosamente, es el nivel educativo de las madres el que se asociaba en mayor medida con la AA (48,204). Al considerar algún alimento de forma específica, como las PLV por ejemplo, Sardecka et al. (166) describieron que las madres de niños con APLV en el primer año de vida tenían estudios universitarios con una frecuencia cuatro veces mayor que las madres de niños sin APLV. Arancibia et al. (57) encontraron que la frecuencia de APLV no IgE mediada en el primer año de vida era seis veces mayor en hijos de padres con un nivel alto de ingresos frente a los de un nivel económico bajo, asociándose el primer grupo con mayor edad y mayor nivel educacional paterno. Además el grupo de Metsälä et al. (266) describió también que el estatus socioeconómico bajo materno actuaba como factor protector de APLV.

Nuestros resultados y los de la literatura son congruentes. Una posible explicación sería la hipótesis higiénica, donde los hijos de padres con un nivel socioeconómico bajo y/o un nivel de estudios no superiores estarían más expuestos a alérgenos, al no seguir de forma tan estricta las recomendaciones en cuanto a las medidas higiénicas, con el consiguiente menor desarrollo de AA.

11.4.15. Embarazos previos

No se han encontrado diferencias significativas en cuanto al número total de gestaciones, abortos e hijos vivos de la madre y el desarrollo de cualquier tipo de AA en el niño, aunque según algunos autores como Metsälä et al. (266) el haber tenido varias gestaciones previas (cinco o más) sí se asociaba con un menor riesgo de APLV. En nuestro caso, al ser una muestra relativamente pequeña (1000 niños aproximadamente) en comparación con la de Metsälä et al. (más de 16000) no hubo suficientes madres con cinco o más gestaciones como para poder tener resultados significativos.

12. CONCLUSIONES

1. La incidencia acumulada de AA a los 4 años de vida fue del 7,2%, siendo del 4,8% en el caso de la AA IgE mediada y del 2,9% en la AA no IgE mediada.
2. La prevalencia de AA al final del primer, segundo, tercer y cuarto años de vida fue del 4,4%, 5%, 5,1% y 5% respectivamente.
3. El alimento más frecuentemente implicado en la AA, globalmente considerada, fue la leche de vaca, seguido del huevo, los frutos secos, la fruta, el pescado, las legumbres, la leche de oveja, el marisco, la leche de cabra y por último el cacahuete.
4. El alimento que con más frecuencia se asoció con AA IgE mediada fue el huevo seguido de los frutos secos y la leche de vaca.
5. En el caso de la AA no IgE mediada, los alimentos más frecuentes fueron la leche de vaca, y en mucho menor porcentaje el pescado, siendo el último el huevo. El resto de los alimentos no se asociaron con este tipo de alergia.
6. La nuez fue el fruto seco más alergénico en nuestro medio y el melocotón la fruta más alergénica.
7. Los frutos secos fueron el alimento que con mayor frecuencia se asoció con anafilaxia, destacando entre ellos la nuez.
8. La alergia a las PLV es la que presentó mayor tasa de resolución espontánea, ocurriendo en más del 90% de las no IgE mediadas y casi en el 70% de las IgE mediadas.
9. Casi el 60% de los niños superaron la alergia al huevo. En cambio, en ningún caso se resolvió la alergia al marisco, al pescado ni a los frutos secos.
10. Los antecedentes familiares de atopia no parecieron influir en el desarrollo de AA no IgE mediada en el niño. Probablemente, la influencia de la carga genética parece ser menos importante que en la AA IgE mediada.

11. El factor de riesgo que con más intensidad se asoció con el desarrollo de AA IgE mediada fue la presencia de DA, seguido por el antecedente materno de asma.
12. Otros factores también asociados con el desarrollo de AA IgE mediada fueron la hospitalización por un episodio de broncoespasmo, las sibilancias recurrentes, el antecedente materno de DA o asma y el antecedente paterno de RA o asma.
13. La variable que con más intensidad se asoció con el desarrollo de AA no IgE mediada fue el tratamiento continuado con IBP, seguido por no haber acudido a la guardería y finalmente por la DA a los 6 meses de edad.
14. Los hijos de madres con un nivel de estudios más elevados (universidad y formación profesional) tuvieron más riesgo de desarrollar AA, de predominio IgE mediada, que los hijos de madres que acudieron al colegio.
15. El diagnóstico de AA, siempre que sea posible, ha de basarse en una PPO. Los cuestionarios telefónicos pueden sobreestimar la AA percibida por los padres.

13. BIBLIOGRAFÍA

1. Crespo JF, Pascual C, Burks AW, Helm RM, Esteban MM. Frequency of food allergy in a pediatric population from Spain. *Pediatr Allergy Immunol.* 1995;6(1):39–43.
2. Johansson SGO, Hourihane JOB, Bousquet J, Brujnzeel-Koomen C, Dreborg S, Haahtela T, et al. A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2001;56(9):813–24.
3. Brujnzeel-Koomen C, Ortolani C, Aas K, Bindslev-Jensen C, Björkstén B, Moneret-Vautrin D WB. Adverse reactions to food. European Academy of Allergology and Clinical Immunology Subcommittee. *Allergy.* 1995;50(8):623–35.
4. Valdesoiro-Navarrete L, Vila-Sexto L. Alergia a alimentos mediada por IgE. *Protoc diagn ter pediatr.* 2019. p. 2:185-94.
5. Venter C, Arshad SH. Epidemiology of Food Allergy. *Pediatr Clin North Am.* 2011;58(2):327–49.
6. Spergel JM, Boguniewicz M, Schneider L, Hanifin JM, Paller AS, Eichenfield LF. Food allergy in infants with atopic dermatitis: Limitations of food-specific IgE measurements. *Pediatrics.* 2015;136(6):e1530–8.
7. Mitselou N, Hallberg J, Stephansson O, Almqvist C, Melén E, Ludvigsson JF. Cesarean delivery, preterm birth, and risk of food allergy: Nationwide Swedish cohort study of more than 1 million children. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;142(5):1510-1514.e2.
8. Johansson SGO, Bieber T, Dahl R, Friedmann PS, Lanier BQ, Lockey RF, et al. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;113(5):832–6.
9. Sackeyfio A, Senthinathan A, Kandaswamy P, Barry PW, Shaw B BM. Diagnosis and assessment of food allergy in children and young people: summary of NICE guidance. *BMJ.* 2011;342:747.
10. Bock S. Diagnostic evaluation. *Pediatrics.* 2003;111:1638–44.
11. McBride D, Keil T, Grabenhenrich L, Dubakiene R, Drasutiene G, Fiocchi A, et al. The EuroPrevall birth cohort study on food allergy: Baseline characteristics of 12,000 newborns and their families from nine European countries. *Pediatr*

- Allergy Immunol. 2012;23(3):230–9.
12. Dunlop JH, Keet CA. Epidemiology of Food Allergy. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2018;38(1):13–25.
 13. Prescott SL, Pawankar R, Allen KJ, Campbell DE, Sinn JKH, Fiocchi A, et al. A global survey of changing patterns of food allergy burden in children. *World Allergy Organ J*. 2013;6(1):1–12.
 14. Devdas JM, Mckie C, Fox AT RV. Food Allergy in Children: An Overview. *Indian J Pediatr*. 2018;85(5):369–74.
 15. Hu Y, Chen J, Li H. Comparison of food allergy prevalence among Chinese infants in Chongqing, 2009 versus 1999. *Pediatr Int*. 2010;52(5):820–4.
 16. Savage J, Johns CB. Food Allergy: Epidemiology and Natural History. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2015;35(1):45–59.
 17. Gonçalves LCP, Guimarães TCP, Silva RM, Cheik MFA, de Ramos Nápolis AC, Barbosa e Silva G, et al. Prevalence of food allergy in infants and pre-schoolers in Brazil. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2016;44(6):497–503.
 18. Nwaru BI, Hickstein L, Panesar SS, Roberts G, Muraro A, Sheikh A. Prevalence of common food allergies in Europe: A systematic review and meta-analysis. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2014;69(8):992–1007.
 19. Grimshaw KEC, Bryant T, Oliver EM, Martin J, Maskell J, Kemp T, et al. Incidence and risk factors for food hypersensitivity in UK infants: Results from a birth cohort study. *Clin Transl Allergy*. 2016;6(1):1–13.
 20. Venter C, Pereira B, Grundy J, Clayton CB, Roberts G, Higgins B, et al. Incidence of parentally reported and clinically diagnosed food hypersensitivity in the first year of life. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117(5):1118–24.
 21. Venter C, Pereira B, Voigt K, Grundy J, Clayton CB, Higgins B, et al. Prevalence and cumulative incidence of food hypersensitivity in the first 3 years of life. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2008;63(3):354–9.
 22. Venter C, Pereira B, Grundy J, Clayton CB, Arshad SH, Dean T. Prevalence of sensitization reported and objectively assessed food hypersensitivity amongst six-year-old children: A population-based study. *Pediatr Allergy Immunol*. 2006;17(5):356–63.
 23. Kjaer HF, Eller E, Høst A, Andersen KE, Bindslev-Jensen C. The prevalence of allergic diseases in an unselected group of 6-year-old children. The DARC birth cohort study. *Pediatr Allergy Immunol*. 2008;19(8):737–45.
 24. Kaya A, Erkoçoğlu M, Civelek E, Çakir B, Kocabaş CN. Prevalence of confirmed IgE-mediated food allergy among adolescents in Turkey. *Pediatr Allergy Immunol*. 2013;24(5):456–62.

25. Mustafayev R, Civelek E, Orhan F, Yüksel H, Boz AB, Şekerel BE. Similar prevalence, different spectrum: IgE-mediated food allergy among Turkish adolescents. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2013;41(6):387–96.
26. Pereira B, Venter C, Grundy J, Clayton CB, Arshad SH, Dean T. Prevalence of sensitization to food allergens, reported adverse reaction to foods, food avoidance, and food hypersensitivity among teenagers. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;116(4):884–92.
27. Zuberbier T, Edenharter G, Worm M, Ehlers I, Reimann S, Hantke T, et al. Prevalence of adverse reactions to food in Germany - A population study. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2004;59(3):338–45.
28. Gupta RS, Warren CM, Smith BM, Blumenstock JA, Jiang J, Davis MM NK. The Public Health Impact of Parent-Reported Childhood Food Allergies in the United States. *Pediatrics*. 2018;142(6).
29. Liem JJ, Kozyrskyj AL, Huq SI, Becker AB. The risk of developing food allergy in premature or low-birth-weight children. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;119(5):1203–9.
30. Osborne NJ, Koplin JJ, Martin PE, Gurrin LC, Lowe AJ, Matheson MC, et al. Prevalence of challenge-proven IgE-mediated food allergy using population-based sampling and predetermined challenge criteria in infants. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127(3):668-676.e2.
31. Loh W, Tang MLK. The epidemiology of food allergy in the global context. *Int J Environ Res Public Health*. 2018;15(9).
32. Peters RL, Koplin JJ, Gurrin LC, Dharmage SC, Wake M, Ponsonby AL, et al. The prevalence of food allergy and other allergic diseases in early childhood in a population-based study: HealthNuts age 4-year follow-up. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140(1):145-153.e8.
33. Warren CM, Jiang J, Gupta RS. Epidemiology and Burden of Food Allergy. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2020;20(2):1–9.
34. Sasaki M, Koplin JJ, Dharmage SC, Field MJ, Sawyer SM, McWilliam V, et al. Prevalence of clinic-defined food allergy in early adolescence: The SchoolNuts study. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141(1):391-398.e4.
35. Warner JO, Warner JA. Fetal and early-life origins of allergy. *Pediatr Allergy Immunol*. 2014;25(1):7–8.
36. Rosling H, Rosling O, Rosling A. Factfulness. 2018. 17–18 p.
37. Arakali SR, Green TD, Dinakar C. Prevalence of food allergies in South Asia. *Ann Allergy, Asthma Immunol*. 2017;118(1):16–20.
38. Santadusit S, Aththapaisalsarudee S, Vichyanond P. Prevalence of adverse food

- reactions and food allergy among Thai children. *J Med Assoc Thai*. 2005;88 Suppl 8:S27-32.
39. Lao-Araya M, Trakultivakorn M. Prevalence of food allergy among preschool children in northern Thailand. *Pediatr Int*. 2012;54(2):238–43.
 40. Chen J, Hu Y, Allen KJ, Ho MHK, Li H. The prevalence of food allergy in infants in Chongqing, China. *Pediatr Allergy Immunol*. 2011;22(4):356–60.
 41. Chen J, Liao Y, Zhang HZ, Zhao H, Chen J LH. Prevalence of food allergy in children under 2 years of age in three cities in China. *Zhonghua Er Ke Za Zhi*. 2012;50(1):5–9.
 42. Gray CL. Food Allergy in South Africa. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2017;17(6).
 43. Gray CL, Levin ME, Zar HJ, Potter PC, Khumalo NP, Volkwyn L, et al. Food allergy in South African children with atopic dermatitis. *Pediatr Allergy Immunol*. 2014;25(6):572–9.
 44. Basera W, Botha M, Gray CL, Lunjani N, Watkins ASM, Venter C, et al. The South African Food Sensitisation and Food Allergy population-based study of IgE-mediated food allergy: Validity, safety, and acceptability. *Ann Allergy, Asthma Immunol*. 2015;115(2):113–9.
 45. Fernandez-Rivas M. Food Allergy in *Alergológica* -2005. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2009;19:37–44.
 46. Ojeda PM, Ibáñez MD, Olaguibel JM, Sastre J, Chivato T. *Alergológica* 2015: A national survey on allergic diseases in the Spanish pediatric population. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2018;28(5):321–9.
 47. Sanz-Ortega J, Martorell-Aragonés A, Michavila-Gómez A, Nieto-García A, Abadía-Rodríguez C, García-López M, et al. Estudio de la incidencia de alergia mediada por IgE frente a la proteína de la leche de vaca en el primer año de vida. *An Esp Pediatr*. 2001;54(6):536–9.
 48. Luccioli S, Zhang Y, Verrill L, Ramos-Valle M, Kwegyir-Afful E. Infant feeding practices and reported food allergies at 6 years of age. *Pediatrics*. 2014;134(September):S21–8.
 49. Rona RJ, Keil T, Summers C, Gislason D, Zuidmeer L, Sodergren E, et al. The prevalence of food allergy: A meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120(3):638–46.
 50. Schoemaker AA, Sprickelman AB, Grimshaw KE, Roberts G, Grabenhenrich L, Rosenfeld L, et al. Incidence and natural history of challenge-proven cow's milk allergy in European children - EuroPrevall birth cohort. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2015;70(8):963–72.
 51. Høst A, Halken S, Jacobsen HP, Christensen AE, Herskind AM, Plesner K.

- Clinical course of cow's milk protein allergy/intolerance and atopic diseases in childhood. *Pediatr Allergy Immunol Suppl.* 2002;13(15):23–8.
52. Eggesbø M, Botten G, Halvorsen R, Magnus P. The prevalence of CMA/CMPI in young children: The validity of parentally perceived reactions in a population-based study. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2001;56(5):393–402.
53. Zeyrek D, Koruk I, Kara B, Demir C CA. Prevalence of IgE mediated cow's milk and egg allergy in children under 2 years of age in Sanliurfa, Turkey: the city that isn't almost allergic to cow's milk. *Minerva Pediatr.* 2015;67(6):465–72.
54. Katz Y, Rajuan N, Goldberg MR, Eisenberg E, Heyman E, Cohen A, et al. Early exposure to cow's milk protein is protective against IgE-mediated cow's milk protein allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;126(1):77-82.e1.
55. Yang M, Tan M, Wu J, Chen Z, Long X, Zeng Y, et al. Prevalence, Characteristics, and Outcome of Cow's Milk Protein Allergy in Chinese Infants: A Population-Based Survey. *J Parenter Enter Nutr.* 2019;43(6):803–8.
56. Mehaudy R, Parisi CAS, Petriz N, Eymann A, Jaureguie MB, Orsi M. Prevalence of cow's milk protein allergy among children in a university community hospital. *Arch Argent Pediatr.* 2018;116(3):219–23.
57. Arancibia ME, Lucero Y, Miquel I, Marchant P, Rodriguez L, Alliende F, et al. Association of Cow's Milk Protein Allergy Prevalence With Socioeconomic Status in a Cohort of Chilean Infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2020;71(3):e80–3.
58. Xepapadaki P, Fiocchi A, Grabenhenrich L, Roberts G, Grimshaw KEC, Fiandor A, et al. Incidence and natural history of hen's egg allergy in the first 2 years of life - The EuroPrevall birth cohort study. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2016;71(3):350–7.
59. Blasco JL, José S, Teruel Q, Gibert MP. Alergia a frutos secos. Alergia a legumbres y frutas. Alergia a pescados y mariscos. *Protoc diagn ter en pediatr.* 2019;2(1):237–58.
60. McWilliam V, Koplin J, Lodge C, Tang M, Dharmage S, Allen K. The Prevalence of Tree Nut Allergy: A Systematic Review. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2015;15(9).
61. Ibáñez-Sandin MD, del rodríguez RP, Alvarado MI, García BE, Garriga-Baraut T, Reche FM, et al. Onset of Nut Allergy in a Pediatric Cohort: Clinical and Molecular Patterns in the AFRUSEN Study. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2022;32(4):270–81.
62. Zuidmeer L, Goldhahn K, Rona RJ, Gislason D, Madsen C, Summers C, et al. The prevalence of plant food allergies: A systematic review. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;121(5).

63. Roehr CC, Edenharter G, Reimann S, Ehlers I, Worm M, Zuberbier T, et al. Food allergy and non-allergic food hypersensitivity in children and adolescents. *Clin Exp Allergy*. 2004;34(10):1534–41.
64. McWilliam V, Peters R, Tang MLK, Dharmage S, Ponsonby AL, Gurrin L, et al. Patterns of tree nut sensitization and allergy in the first 6 years of life in a population-based cohort. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;143(2):644-650.e5.
65. Du Toit G, Roberts G, Sayre PH, Bahnson HT, Radulovic S, Santos AF, Brough HA, Phippard D, Basting M, Feeney M, Turcanu V, Sever ML, Gomez-Lorenzo M, Plaut M LG. Randomized trial of peanut consumption in infants at risk for peanut allergy. *N Engl J Med*. 2015;372(9):803–13.
66. Koplin JJ, Peters RL, Ponsonby AL, Gurrin LC, Hill D, Tang MLK, et al. Increased risk of peanut allergy in infants of Asian-born parents compared to those of Australian-born parents. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2014;69(12):1639–47.
67. Moonesinghe H, Mackenzie H, Venter C, Kilburn S, Turner P, Weir K, et al. Prevalence of fish and shellfish allergy: A systematic review. *Ann Allergy, Asthma Immunol*. 2016;117(3):264-272.e4.
68. Kajosaari M. Food allergy in Finnish children aged 1 to 6 years. *Acta Paediatr Scand*. 1982;71(5):815–9.
69. Kristjansson I, Ardal B, Jonsson JS, Sigurdsson JA, Foldevi M, Björkstén B. Adverse reactions to food and food allergy in young children in Iceland and Sweden. *Scand J Prim Health Care*. 1999;17(1):30–4.
70. Orhan F, Karakas T, Cakir M, Aksoy A, Baki A, Gedik Y. Prevalence of immunoglobulin E-mediated food allergy in 6-9-year-old urban schoolchildren in the eastern Black Sea region of Turkey. *Clin Exp Allergy*. 2009;39(7):1027–35.
71. Osterballe M, Hansen TK, Mortz CG, Høst A, Bindslev-Jensen C. The prevalence of food hypersensitivity in an unselected population of children and adults. *Pediatr Allergy Immunol*. 2005;16(7):567–73.
72. Fernández-Rivas M. Reactividad cruzada en frutas y vegetales. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2003;31(3):141–6.
73. Fernández-Rivas M. Fruit and vegetable allergy. *Chem Immunol Allergy*. 2015;101:162–70.
74. Hassan AKG, Venkatesh YP. An overview of fruit allergy and the causative allergens. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2015;47(6):180–7.
75. Fernández-Rivas M, Bolhaar S, González-Mancebo E, Asero R, van Leeuwen A, Bohle B, et al. Apple allergy across Europe: How allergen sensitization profiles determine the clinical expression of allergies to plant foods. *J Allergy*

- Clin Immunol. 2006;118(2):481–8.
76. Jansen JJ, Kardinaal AF, Huijbers G, Vlieg-Boerstra BJ, Martens BP OT. Prevalence of food allergy and intolerance in the adult Dutch population. *J Allergy Clin Immunol.* 1994;93(2):446–56.
 77. Zuberbier T, Pfrommer C, Specht K, Vieths S, Bastl-Borrmann R, Worm M, et al. Aromatic components of food as novel eliciting factors of pseudoallergic reactions in chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol.* 2002;109(2):343–8.
 78. Aaronov D, Tasher D, Levine A, Somekh E, Serour F, Dalal I. Natural history of food allergy in infants and children in Israel. *Ann Allergy, Asthma Immunol.* 2008;101(6):637–40.
 79. Lyons SA, Clausen M, Knulst AC, Ballmer-Weber BK, Fernandez-Rivas M, Barreales L, et al. Prevalence of Food Sensitization and Food Allergy in Children Across Europe. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020;8(8):2736-2746.e9.
 80. Popescu F-D. Cross-reactivity between aeroallergens and food allergens. *World J Methodol.* 2015;5(2):31.
 81. Cuesta-Herranz J, Lázaro M, Martínez A, Figueredo E, Palacios R, De-Las-Heras M, et al. Pollen allergy in peach-allergic patients: Sensitization and cross-reactivity to taxonomically unrelated pollens. *J Allergy Clin Immunol.* 1999;104(3 II):688–94.
 82. Vitaliti G, Pavone P, Spataro G, Giunta L, Guglielmo F, Falsaperla R. Legumes steam allergy in childhood: Update of the reported cases. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2015;43(2):196–202.
 83. San Ireneo MM, Ibáñez MD, Sánchez JJ, Carnés J, Fernández-Caldas E. Clinical features of legume allergy in children from a Mediterranean area. *Ann Allergy, Asthma Immunol.* 2008;101(2):179–84.
 84. Macías-Iglesias EM. Alergia a los alimentos. *Pediatr Integr.* 2018;22(2):87–93.
 85. Kattan J. The Prevalence and Natural History of Food Allergy. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2016;16(7):47.
 86. Anvari S, Miller J, Yeh C, Davis CM. IgE-Mediated Food Allergy. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2019;57(2):244–60.
 87. Macfarlane AJ, Kon OM, Smith SJ, Zeibecoglou K, Khan LN, Barata LT, et al. Basophils, eosinophils, and mast cells in atopic and nonatopic asthma and in late-phase allergic reactions in the lung and skin. *J Allergy Clin Immunol.* 2000;105(1 Pt1):99–107.
 88. Claver-Monzón A, Pinto-Fernández C. Alergia alimentaria no mediada por IgE. *Protoc diagn ter pediatr.* 2019;2:195–206.
 89. Domínguez-Ortega G, Rodríguez-Manchón S. Alergia gastrointestinal no

- mediada por IgE en Pediatría. *Pediatr Integr*. 2020;24(3):139–50.
90. Wegienka G, Zoratti E, Johnson CC. The Role of the Early-Life Environment in the Development of Allergic Disease. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2015;35(1):1–17.
 91. Lowe AJ, Lodge CJ, Allen KJ, Abramson MJ, Matheson MC, Thomas PS, et al. Cohort Profile: Melbourne Atopy Cohort study (MACS). *Int J Epidemiol*. 2017;46(1):1–9.
 92. Rieger CHL, Rothberg RM. Development of the capacity to produce specific antibody to an ingested food antigen in the premature infant. *J Pediatr*. 1975;87(4):515–8.
 93. Gil F, Amezcua A, Martínez D, Aznal E, Etayo V, Durá T, et al. Association between Caesarean Delivery and Isolated Doses of Formula Feeding in Cow Milk Allergy. *Int Arch Allergy Immunol*. 2017;173(3):147–52.
 94. Zachariassen G, Faerk J, Esberg BH, Fenger-Gron J, Mortensen S, Christesen HT, et al. Allergic diseases among very preterm infants according to nutrition after hospital discharge. *Pediatr Allergy Immunol*. 2011;22(5):515–20.
 95. Papathoma E, Triga M, Fouzas S, Dimitriou G. Cesarean section delivery and development of food allergy and atopic dermatitis in early childhood. *Pediatr Allergy Immunol*. 2016;27(4):419–24.
 96. DiGiulio DB, Romero R, Amogan HP, Kusanovic JP, Bik EM, Gotsch F, et al. Microbial prevalence, diversity and abundance in amniotic fluid during preterm labor: A molecular and culture-based investigation. *PLoS One*. 2008;3(8):1–10.
 97. Mshvildadze M, Neu J, Shuster J, Theriaque D, Li N, Mai V. Intestinal Microbial Ecology in Premature Infants Assessed Using Non-Culture Based Techniques. *J Pediatr*. 2010;156(1):20–5.
 98. Cartledge N, Chan S. Atopic Dermatitis and Food Allergy: A Paediatric Approach. *Curr Pediatr Rev*. 2018;14(3):171–9.
 99. Hikino S, Nakayama H, Yamamoto J, Kinukawa N, Sakamoto M, Hara T. Food allergy and atopic dermatitis in low birthweight infants during early childhood. *Acta Paediatr Int J Paediatr*. 2001;90(8):850–5.
 100. Siltanen M, Kajosaari M, Savilahti EM, Pohjavuori M, Savilahti E. IgG and IgA antibody levels to cow's milk are low at age 10 years in children born preterm. *J Allergy Clin Immunol*. 2002;110(4):658–63.
 101. Wooldridge AL, McMillan M, Kaur M, Giles LC, Marshall HS, Gatford KL. Relationship between birth weight or fetal growth rate and postnatal allergy: A systematic review. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;144(6):1703–13.
 102. Gerlich J, Benecke N, Peters-Weist AS, Heinrich S, Roller D, Genuneit J, et al.

- Pregnancy and perinatal conditions and atopic disease prevalence in childhood and adulthood. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2018;73(5):1064–74.
103. Sitarik AR, Kasmikha NS, Kim H, Wegienka G, Havstad S, Ownby D, et al. Breast-feeding and delivery mode modify the association between maternal atopy and childhood allergic outcomes. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;142(6):2002-2004.e2.
 104. Cho CE, Norman M. Cesarean section and development of the immune system in the offspring. *Am J Obstet Gynecol.* 2013;208(4):249–54.
 105. Adeyeye TE, Yeung EH, McLain AC, Lin S, Lawrence DA, Bell EM. Wheeze and Food Allergies in Children Born via Cesarean Delivery. *Am J Epidemiol.* 2019;188(2):355–62.
 106. Ngamphaiboon J. Food allergy and wheezing. *Southeast Asian J Trop Med Public Health.* 2014;45 Suppl 1:95–9.
 107. Untersmayr E, Bax HJ, Bergmann C, Bianchini R, Cozen W, Gould HJ, et al. AllergoOncology: Microbiota in allergy and cancer—A European Academy for Allergy and Clinical Immunology position paper. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2019;74(6):1037–51.
 108. Tanaka M, Nakayama J. Development of the gut microbiota in infancy and its impact on health in later life. *Allergol Int.* 2017;66(4):515–22.
 109. Mitre E, Susi A, Kropp LE, Schwartz DJ, Gorman GH, Nylund CM. Association between use of acid-suppressive medications and antibiotics during infancy and allergic diseases in early childhood. *JAMA Pediatr.* 2018;172(6).
 110. Hirata S ichiro, Kunisawa J. Gut microbiome, metabolome, and allergic diseases. *Allergol Int.* 2017;66(4):523–8.
 111. Madan JC, Hoen AG, Lundgren SN, Farzan SF, Cottingham KL, Morrison HG, et al. Association of cesarean delivery and formula supplementation with the intestinal microbiome of 6-week-old infants. *JAMA Pediatr.* 2016;170(3):212–9.
 112. Azad MB, Konya T, Guttman DS, Field CJ, Sears MR, Hayglass KT, et al. Infant gut microbiota and food sensitization: Associations in the first year of life. *Clin Exp Allergy.* 2015;45(3):632–43.
 113. Ling Z, Li Z, Liu X, Cheng Y, Luo Y, Tong X, et al. Altered fecal microbiota composition associated with food allergy in infants. *Appl Environ Microbiol.* 2014;80(8):2546–54.
 114. Tanaka M, Korenori Y, Washio M, Kobayashi T, Momoda R, Kiyohara C, et al. Signatures in the gut microbiota of Japanese infants who developed food allergies in early childhood. *FEMS Microbiol Ecol.* 2017;93(8):1–11.
 115. Bunyavanich S, Shen N, Grishin A, Wood R, Burks W, Dawson P, et al. Early-

- life gut microbiome composition and milk allergy resolution. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;138(4):1122–30.
116. McFadden JP, Thyssen JP, Basketter DA, Puangpet P, Kimber I. T helper cell 2 immune skewing in pregnancy/early life: Chemical exposure and the development of atopic disease and allergy. *Br J Dermatol.* 2015;172(3):584–91.
 117. Mastroianni C, Caffarelli C, Hoffmann-Sommergruber K. Food allergy and atopic dermatitis: Prediction, progression, and prevention. *Pediatr Allergy Immunol.* 2017;28(8):831–40.
 118. McGowan EC, Bloomberg GR, Gergen PJ, Visness CM, Jaffee KF, Sandel M, et al. Influence of early-life exposures on food sensitization and food allergy in an inner-city birth cohort. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;135(1):171-178.e4.
 119. Majkowska-Wojciechowska B, Pełka J, Korzon L, Kozłowska A, Kaczała M, Jarzębska M, et al. Prevalence of allergy, patterns of allergic sensitization and allergy risk factors in rural and urban children. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2007;62(9):1044–50.
 120. Debarry J, Hanuszkiewicz A, Stein K, Holst O, Heine H. The allergy-protective properties of *Acinetobacter lwoffii* F78 are imparted by its lipopolysaccharide. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2010;65(6):690–7.
 121. Victora CG, Bahl R, Barros AJD, França GVA, Horton S, Krasevec J, et al. Breastfeeding in the 21st century: Epidemiology, mechanisms, and lifelong effect. *Lancet.* 2016;387(10017):475–90.
 122. Jelding-Dannemand E, Malby Schoos AM, Bisgaard H. Breast-feeding does not protect against allergic sensitization in early childhood and allergy-associated disease at age 7 years. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;136(5):1302-1308.e13.
 123. Grulee CG, Sanford HN H. The influence of breast and artificial feeding on infantile eczema. *J Pediatr.* 1936;9:223–5.
 124. Crnković HT, Bendelja K, Klarić AŠ, Rajić MT, Drkulec V, Aberle N. Family history and cord blood eosinophil count as predictors for atopic manifestations. *Cent Eur J Public Health.* 2019;27(4):267–71.
 125. Lossius AK, Magnus MC, Lunde J, Størdal K H. Prospective Cohort Study of Breastfeeding and the Risk of Childhood Asthma. *J Pediatr.* 2018;195:182–9.
 126. Liao SL, Lai SH, Yeh KW, Huang YL, Yao TC, Tsai MH, et al. Exclusive breastfeeding is associated with reduced cow's milk sensitization in early childhood. *Pediatr Allergy Immunol.* 2014;25(5):456–61.
 127. Pitt TJ, Becker AB, Chan-Yeung M, Chan ES, Watson WTA, Chooniedass R, et al. Reduced risk of peanut sensitization following exposure through breastfeeding and early peanut introduction. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;141(2):620-

- 625.e1.
128. Wetzig H, Schulz R, Diez U, Herbarth O, Viehweg B, Borte M. Associations between duration of breast-feeding, sensitization to hens' eggs and eczema infantum in one and two year old children at high risk of atopy. *Int J Hyg Environ Health*. 2000;203(1):17–21.
 129. Mhrshahi S, Ampon R, Webb K, Almqvist C, Kemp AS, Hector D, et al. The association between infant feeding practices and subsequent atopy among children with a family history of asthma. *Clin Exp Allergy*. 2007;37(5):671–9.
 130. Matsumoto N, Yorifuji T, Nakamura K, Ikeda M, Tsukahara H, Doi H. Breastfeeding and risk of food allergy: A nationwide birth cohort in Japan. *Allergol Int*. 2020;69(1):91–7.
 131. Greer FR, Sicherer SH, Wesley Burks A, Abrams SA, Fuchs GJ, Kim JH, et al. The effects of early nutritional interventions on the development of atopic disease in infants and children: The role of maternal dietary restriction, breastfeeding, hydrolyzed formulas, and timing of introduction of allergenic complementary foods. *Pediatrics*. 2019;143(4).
 132. Lodge C, Tan D, Lau M, Dai X, Tham R, Lowe A, et al. Breastfeeding and asthma and allergies: A systematic review and meta-analysis. *Acta Paediatr Int J Paediatr*. 2015;104:38–53.
 133. American Academy of Pediatrics. Committee on Nutrition H. Hypoallergenic infant formulas. *Pediatrics*. 2000;106(2 Pt 1):346–9.
 134. Hourihane JOB, Aiken R, Briggs R, Gudgeon LA, Grimshaw KEC, DunnGalvin A, et al. The impact of government advice to pregnant mothers regarding peanut avoidance on the prevalence of peanut allergy in United Kingdom children at school entry. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;119(5):1197–202.
 135. Chan ES, Cummings C; Canadian Paediatric Society, Community Paediatrics Committee and Allergy Section H. Dietary exposures and allergy prevention in high-risk infants: A joint statement with the Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology. *Paediatr Child Heal*. 2013;18(10):545–54.
 136. Du Toit G, Katz Y, Sasieni P, Mesher D, Maleki SJ, Fisher HR, et al. Early consumption of peanuts in infancy is associated with a low prevalence of peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;122(5):984–91.
 137. Greer FR, Sicherer SH, Burks AW, Baker RD, Bhatia JJS, Daniels SR, et al. Effects of early nutritional interventions on the development of atopic disease in infants and children: The role of maternal dietary restriction, breastfeeding, timing of introduction of complementary foods, and hydrolyzed formulas. *Pediatrics*. 2008;121(1):183–91.

138. Høst A, Halken S, Muraro A, Dreborg S, Niggemann B, Aalberse R, et al. Dietary prevention of allergic diseases in infants and small children: Amendment to previous published articles in *Pediatric Allergy and Immunology* 2004, by an expert group set up by the Section on Pediatrics, European Academy of Allergology and Clinical. *Pediatr Allergy Immunol.* 2008;19(1):1–4.
139. Agostoni C, Decsi T, Fewtrell M, Goulet O, Kolacek S, Koletzko B, et al; ESPGHAN Committee on Nutrition H. Complementary feeding: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2008;46(1):99–110.
140. Prescott SL, Tang ML AS of CI, and Allergy T. The Australasian Society of Clinical Immunology and Allergy position statement: Summary of allergy prevention in children. *Med J Aust.* 2005;182(9):464–7.
141. Fleischer DM, Sicherer S, Greenhawt M, Campbell D, Chan ES, Muraro A, et al. Consensus communication on early peanut introduction and the prevention of peanut allergy in high-risk infants. *Allergy, Asthma Clin Immunol.* 2015;11(1):1–4.
142. Samady W, Warren C, Kohli S, Jain R, Bilaver L, Mancini AJ, et al. The prevalence of atopic dermatitis in children with food allergy. *Ann Allergy, Asthma Immunol.* 2019;122(6):656-657.e1.
143. Togias A, Cooper SF, Acebal ML, Assa'ad A, Baker JR, Beck LA, et al. Addendum guidelines for the prevention of peanut allergy in the United States: Report of the National Institute of Allergy and Infectious Diseases–sponsored expert panel. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;139(1):29–44.
144. Domínguez O, Plaza AM, Alvaro M. Relationship Between Atopic Dermatitis and Food Allergy. *Curr Pediatr Rev.* 2020;16(2):115–22.
145. Perkin MR, Logan K, Tseng A, Raji B, Ayis S, Peacock J, et al. Randomized Trial of Introduction of Allergenic Foods in Breast-Fed Infants. *N Engl J Med.* 2016;374(18):1733–43.
146. Natsume O, Kabashima S, Nakazato J, Yamamoto-Hanada K, Narita M, Kondo M, et al. Two-step egg introduction for prevention of egg allergy in high-risk infants with eczema (PETIT): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2017;389(10066):276–86.
147. Joseph CLM, Ownby DR, Havstad SL, Woodcroft KJ, Wegienka G, MacKechnie H, et al. Early complementary feeding and risk of food sensitization in a birth cohort. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127(5):1203-1210.e5.
148. Urashima M, Urashima M, Mezawa H, Okuyama M, Urashima T, Hirano D, et al. Primary Prevention of Cow's Milk Sensitization and Food Allergy by Avoiding

- Supplementation with Cow's Milk Formula at Birth: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatr.* 2019;173(12):1137–45.
149. Seay HL, Martin V, Virkud Y V., Keet C, Shreffler WG, Yuan Q. Acid Suppression in Infancy is not Prospectively Associated with Childhood IgE-Mediated Food Allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;143(2):AB252.
 150. Frost I, Craig J, Joshi J, Faure K, Laxminarayan R. 2019. Access Barriers to Antibiotics. Washington, DC: Center for Disease Dynamics, Economics & Policy.
 151. Love BL, Mann JR, Hardin JW, Lu ZK, Cox C, Amrol DJ. Antibiotic prescription and food allergy in young children. *Allergy, Asthma Clin Immunol.* 2016;12(1):1–8.
 152. Hicks LA, Bartoces MG, Roberts RM, Suda KJ, Hunkler RJ, Taylor TH, et al. US outpatient antibiotic prescribing variation according to geography, patient population, and provider specialty in 2011. *Clin Infect Dis.* 2015;60(9):1308–16.
 153. Karpa KD, Paul IM, Leckie JA, Shung S, Carkaci-Salli N, Vrana KE, et al. A retrospective chart review to identify perinatal factors associated with food allergies. *Nutr J.* 2012;11(1):1–8.
 154. Mai XM, Kull I, Wickman M, Bergström A. Antibiotic use in early life and development of allergic diseases: Respiratory infection as the explanation. *Clin Exp Allergy.* 2010;40(8):1230–7.
 155. Metzler S, Frei R, Schmaußer-Hechfellner E, von Mutius E, Pekkanen J, Karvonen AM, et al. Association between antibiotic treatment during pregnancy and infancy and the development of allergic diseases. *Pediatr Allergy Immunol.* 2019;30(4):423–33.
 156. Metsälä J, Lundqvist A, Virta LJ, Kaila M, Gissler M, Virtanen SM. Mother's and offspring's use of antibiotics and infant allergy to cow's milk. *Epidemiology.* 2013;24(2):303–9.
 157. Ahmadizar F, Vijverberg SJH, Arets HGM, de Boer A, Lang JE, Garssen J, et al. Early-life antibiotic exposure increases the risk of developing allergic symptoms later in life: A meta-analysis. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2018;73(5):971–86.
 158. Zven SE, Susi A, Mitre E, Nylund CM H. Association Between Use of Multiple Classes of Antibiotic in Infancy and Allergic Disease in Childhood. *JAMA Pediatr.* 2020;174(2):199–200.
 159. Khosrow-Khavar F, Ganjizadeh-Zavareh S, Etminan M H. Multiple Classes of Antibiotic Use in Infancy and Allergic Disease in Childhood. *JAMA Pediatr.* 2020;174(10):1002–3.
 160. Xiao K, Liang S, Liu Y M. Multiple Classes of Antibiotic Use in Infancy and

- Allergic Disease in Childhood. *JAMA Pediatr.* 2020;174(10):1002.
161. Gern JE. Promising candidates for allergy prevention. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;136(1):23–8.
162. Tun HM, Konya T, Takaro TK, Brook JR, Chari R, Field CJ, et al. Exposure to household furry pets influences the gut microbiota of infants at 3-4 months following various birth scenarios. *Microbiome.* 2017;5(1):1–14.
163. Eller E, Roll S, Chen CM, Herbarth O, Wichmann HE, Von Berg A, et al. Meta-analysis of determinants for pet ownership in 12 European birth cohorts on asthma and allergies: A GA2LEN initiative. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2008;63(11):1491–8.
164. Koplin JJ, Dharmage SC, Ponsonby AL, Tang MLK, Lowe AJ, Gurrin LC, et al. Environmental and demographic risk factors for egg allergy in a population-based study of infants. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2012;67(11):1415–22.
165. Smejda K, Polanska K, Stelmach W, Majak P, Stelmach I. Dog keeping at home before and during pregnancy decreased the risk of food allergy in 1-year-old children. *Postepy Dermatol Alergol.* 2020;37(2):255–61.
166. Sardecka I, Los-Rycharska E, Ludwig H, Gawryjołek J, Krogulska A. Early risk factors for cow's milk allergy in children in the first year of life. *Allergy Asthma Proc.* 2018;39(6):e44–54.
167. Bird JA, Burks AW. Food allergy and asthma. *Prim Care Respir J.* 2009;18(4):258–65.
168. James JM. Respiratory manifestations of food allergy. *Pediatrics.* 2003;111(6 Pt3):1625–30.
169. Di Palma E, Gallucci M, Cipriani F, Bertelli L, Giannetti A, Ricci G. Asthma and food allergy: Which risks? *Med.* 2019;55(9):1-12.
170. Platts-Mills TAE. The role of immunoglobulin E in allergy and asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164(8 Pt2): S1-5.
171. Roberts G, Lack G. Food allergy and asthma - What is the link? *Paediatr Respir Rev.* 2003;4(3):205–12.
172. Foong R-X, du Toit G, Fox AT. Mini Review - Asthma and Food Allergy. *Curr Pediatr Rev.* 2018;14(3):164–70.
173. Caffarelli C, Garrubba M, Greco C, Mastrotrilli C, Dascola CP. Asthma and food allergy in children: Is there a connection or interaction? *Front Pediatr.* 2016;5:4:34.
174. Branum AM, Lukacs SL H. Food allergy among U.S. children: trends in prevalence and hospitalizations. *NCHS Data Brief.* 2008;10:1–8.

175. Zhou H, Dai C, Pan J. Pediatric Asthma and Food Allergy. *Indian J Pediatr.* 2017;84(8):585–90.
176. Schroeder A, Kumar R, Pongracic JA, Sullivan CL, Caruso DM, Costello J, et al. Food allergy is associated with an increased risk of asthma. *Clin Exp Allergy.* 2009;39(2):261–70.
177. Tariq SM, Matthews SM, Hakim EA, Arshad SH. Egg allergy in infancy predicts respiratory allergic disease by 4 years of age. *Pediatr Allergy Immunol.* 2000;11(3):162–7.
178. Wang J, Visness CM, Sampson HA. Food allergen sensitization in inner-city children with asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;115(5):1076–80.
179. Deckers IAG, McLean S, Linssen S, Mommers M, van Schayck CP, Sheikh A. Investigating international time trends in the incidence and prevalence of atopic eczema 1990-2010: A systematic review of epidemiological studies. *PLoS One.* 2012;7(7).
180. Ballardini N, Kull I, Söderhäll C, Lilja G, Wickman M, Wahlgren CF. Eczema severity in preadolescent children and its relation to sex, filaggrin mutations, asthma, rhinitis, aggravating factors and topical treatment: A report from the BAMSE birth cohort. *Br J Dermatol.* 2013;168(3):588–94.
181. Illi S, Von Mutius E, Lau S, Nickel R, Grüber C, Niggemann B, et al. The natural course of atopic dermatitis from birth to age 7 years and the association with asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;113(5):925–31.
182. Draaisma E, Garcia-Marcos L, Mallol J, Solé D, Pérez-Fernández V, Brand PLP, et al. A multinational study to compare prevalence of atopic dermatitis in the first year of life. *Pediatr Allergy Immunol.* 2015;26(4):359–66.
183. Kay J, Gawkrödger DJ, Mortimer MJ, Jaron AG H. The prevalence of childhood atopic eczema in a general population. *J Am Acad Dermatol.* 1994;30(1):35–9.
184. Sugita K, Akdis CA. Recent developments and advances in atopic dermatitis and food allergy. *Allergol Int.* 2020;69(2):204–14.
185. Roerdink EM, Flokstra-De Blok BMJ, Blok JL, Schuttelaar MLA, Niggemann B, Werfel T, et al. Association of food allergy and atopic dermatitis exacerbations. *Ann Allergy, Asthma Immunol.* 2016;116(4):334–8.
186. Tran MM, Lefebvre DL, Dharma C, Dai D, Lou WYW, Subbarao P, et al. Predicting the atopic march: Results from the Canadian Healthy Infant Longitudinal Development Study. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;141(2):601-607.e8.
187. Flohr C, Perkin M, Logan K, Marrs T, Radulovic S, Campbell LE, et al. Atopic dermatitis and disease severity are the main risk factors for food sensitization in

- exclusively breastfed infants. *J Invest Dermatol*. 2014;134(2):345–50.
188. Martin PE, Eckert JK, Koplin JJ, Lowe AJ, Gurrin LC, Dharmage SC, et al. Which infants with eczema are at risk of food allergy? Results from a population-based cohort. *Clin Exp Allergy*. 2015;45(1):255–64.
189. Kawada S, Futamura M, Hashimoto H, Ono M, Akita N, Sekimizu M, et al. Association between sites and severity of eczema and the onset of cow's milk and egg allergy in children. *PLoS One*. 2020;15(10 October):1–8.
190. Polloni L, Ferruzza E, Ronconi L, Lazzarotto F, Toniolo A, Bonaguro R, et al. Perinatal stress and food allergy: A preliminary study on maternal reports. *Psychol Heal Med*. 2015;20(6):732–41.
191. Venter C, Palumbo MP, Sauder KA, Glueck DH, Liu AH, Yang I V., et al. Incidence and timing of offspring asthma, wheeze, allergic rhinitis, atopic dermatitis, and food allergy and association with maternal history of asthma and allergic rhinitis. *World Allergy Organ J*. 2021;14(3):1–14.
192. Koplin JJ, Allen KJ, Gurrin LC, Peters RL, Lowe AJ, Tang MLK, et al. The impact of family history of allergy on risk of food allergy: A population-based study of infants. *Int J Environ Res Public Health*. 2013;10(11):5364–77.
193. Sicherer SH, Furlong TJ, Maes HH, Desnick RJ, Sampson HA, Gelb BD. Genetics of peanut allergy: A twin study. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;106(1 Pt1):53–6.
194. Kalach N, Bellaïche M, Elias-Billon I, Dupont C. Family history of atopy in infants with cow's milk protein allergy: A French population-based study. *Arch Pediatr*. 2019;26(4):226–31.
195. Schnabel E, Sausenthaler S, Schaaf B, Schäfer T, Lehmann I, Behrendt H, et al. Prospective association between food sensitization and food allergy: Results of the LISA birth cohort study. *Clin Exp Allergy*. 2010;40(3):450–7.
196. Yao TC, Chang SW, Hua MC, Liao SL, Tsai MH, Lai SH, et al. Tobacco smoke exposure and multiplexed immunoglobulin e sensitization in children: A population-based study. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2016;71(1):90–8.
197. Thacher JD, Gruzieva O, Pershagen G, Neuman, Van Hage M, Wickman M, et al. Parental smoking and development of allergic sensitization from birth to adolescence. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2016;71(2):239–48.
198. Kulig M, Luck W, Lau S, Niggemann B, Bergmann R, Klettke U, et al. Effect of pre- and postnatal tobacco smoke exposure on specific sensitization to food and inhalant allergens during the first 3 years of life. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 1999;54(3):220–8.
199. Rumold R, Jyrala M, Diaz-Sanchez D. Secondhand Smoke Induces Allergic

- Sensitization in Mice. *J Immunol.* 2001;167(8):4765–70.
200. Gangl K, Reininger R, Bernhard D, Campana R, Pree I, Reisinger J, et al. Cigarette smoke facilitates allergen penetration across respiratory epithelium. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2009;64(3):398–405.
201. Dye JA, Adler KB. Effects of cigarette smoke on epithelial cells of the respiratory tract. *Thorax.* 1994;49(8):825–34.
202. Nakamura Y, Miyata M, Ohba T, Ando T, Hatsushika K, Suenaga F, et al. Cigarette smoke extract induces thymic stromal lymphopoietin expression, leading to TH2-type immune responses and airway inflammation. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;122(6):1208–14.
203. Arnson Y, Shoenfeld Y, Amital H. Effects of tobacco smoke on immunity, inflammation and autoimmunity. *J Autoimmun.* 2010;34(3):J258–65.
204. Dom S, Droste JHJ, Sariachvili MA, Hagendorens MM, Bridts CH, Stevens WJ, et al. The influence of parental educational level on the development of atopic sensitization, wheezing and eczema during the first year of life. *Pediatr Allergy Immunol.* 2009;20(5):438–47.
205. Leung TF, Yung E, Wong YS, Lam CWK, Wong GWK. Parent-reported adverse food reactions in Hong Kong Chinese pre-schoolers: Epidemiology, clinical spectrum and risk factors. *Pediatr Allergy Immunol.* 2009;20(4):339–46.
206. Branum AM, Simon AE, Lukacs SL. Among children with food allergy, do sociodemographic factors and healthcare use differ by severity? *Matern Child Health J.* 2012;16(Suppl1 01):44–50.
207. Ben-Shoshan M, Harrington DW, Soller L, Fragapane J, Joseph L, Pierre Y St., et al. Demographic Predictors of Peanut, Tree Nut, Fish, Shellfish, and Sesame Allergy in Canada. *J Allergy.* 2012;2012:1–6.
208. Rosenlund H, Kull I, Pershagen G, Wolk A, Wickman M, Bergström A. Fruit and vegetable consumption in relation to allergy: Disease-related modification of consumption? *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127(5):1219–25.
209. Kukkonen K, Savilahti E, Haahtela T, Juntunen-Backman K, Korpela R, Poussa T, et al. Probiotics and prebiotic galacto-oligosaccharides in the prevention of allergic diseases: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;119(1):192–8.
210. Netting MJ, Middleton PF, Makrides M. Does maternal diet during pregnancy and lactation affect outcomes in offspring? A systematic review of food-based approaches. *Nutrition.* 2014;30(11–12):1225–41.
211. Muraro A, Halken S, Arshad SH, Beyer K, Dubois AEJ, Du Toit G, et al. EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines. Primary prevention of food allergy.

- Allergy Eur J Allergy Clin Immunol. 2014;69(5):590–601.
212. Peters RL, Allen KJ, Dharmage SC, Tang MLK, Koplin JJ, Ponsonby AL, et al. Skin prick test responses and allergen-specific IgE levels as predictors of peanut, egg, and sesame allergy in infants. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;132(4):874–80.
213. Sicherer SH, Wood RA, Vickery BP, Jones SM, Liu AH, Fleischer DM, et al. The natural history of egg allergy in an observational cohort. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(2):492-499.e8.
214. Savage JH, Matsui EC, Skripak JM, Wood RA. The natural history of egg allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120(6):1413–7.
215. Leonard SA, Sampson HA, Sicherer SH, Noone S, Moshier EL, Godbold J, et al. Dietary baked egg accelerates resolution of egg allergy in children. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130(2):17–9.
216. Skripak JM, Matsui EC, Mudd K, Wood RA. The natural history of IgE-mediated cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120(5):1172–7.
217. Chong KW, Goh SH, Saffari SE, Loh W, Sia I, Seah S, et al. IgE-mediated cow's milk protein allergy in Singaporean children. *Asian Pacific J Allergy Immunol*. 2022;40:65-71.
218. Kim M, Lee JY, Yang HK, Won HJ, Kim K, Kim J, et al. The Natural Course of Immediate-Type Cow's Milk and Egg Allergies in Children. *Int Arch Allergy Immunol*. 2020;181(2):103–10.
219. Fleischer DM, Conover-Walker MK, Matsui EC, Wood RA. The natural history of tree nut allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;116(5):1087–93.
220. Ho MHK, Wong WHS, Heine RG, Hosking CS, Hill DJ, Allen KJ. Early clinical predictors of remission of peanut allergy in children. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;121(3):731–6.
221. Neuman-Sunshine DL, Eckman JA, Keet CA, Matsui EC, Peng RD, Lenehan PJ, et al. The natural history of persistent peanut allergy. *Ann Allergy, Asthma Immunol*. 2012;108(5):326-331.e3.
222. Savage J, Sicherer S, Wood R. The Natural History of Food Allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016;4(2):196–203.
223. Benhamou AH, Schächli Tempia MG, Belli DC, Eigenmann PA. An overview of cow's milk allergy in children. *Swiss Med Wkly*. 2009;139(21–22):300–7.
224. Mousan G, Kamat D. Cow's Milk Protein Allergy. *Clin Pediatr (Phila)*. 2016;55(11):1054–63.
225. Santos A, Dias A, Pinheiro JA. Predictive factors for the persistence of cow's milk allergy. *Pediatr Allergy Immunol*. 2010;21(8):1127–34.

226. Kaczmarek M, Wasilewska J, Cudowska B, Semeniuk J, Klukowski M, Matuszewska E. The natural history of cow's milk allergy in north-eastern Poland. *Adv Med Sci.* 2013;58(1):22–30.
227. Saarinen KM, Pelkonen AS, Mäkelä MJ, Savilahti E. Clinical course and prognosis of cow's milk allergy are dependent on milk-specific IgE status. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;116(4):869–75.
228. Wood RA, Sicherer SH, Vickery BP, Jones SM, Liu AH, Fleischer DM, et al. The natural history of milk allergy in an observational cohort. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;131(3):805-812.e4.
229. Spergel JM. Natural history of cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;131(3):813–4.
230. Mazigh S, Yahiaoui S, Ben Rabeh R, Fetni I, Sammoud A. Diagnostic et prise en charge de l'allergie aux protéines de lait de vache chez le nourrisson. *Tunis Med.* 2015;93(4):205–11.
231. Koike Y, Sato S, Yanagida N, Asaumi T, Ogura K, Ohtani K, et al. Predictors of Persistent Milk Allergy in Children: A Retrospective Cohort Study. *Int Arch Allergy Immunol.* 2018;175(3):177–80.
232. Elizur A, Rajuan N, Goldberg MR, Leshno M, Cohen A, Katz Y. Natural course and risk factors for persistence of IgE-mediated cow's milk allergy. *J Pediatr.* 2012;161(3):482-487.e1.
233. Giannetti A, Toschi Vespasiani G, Ricci G, Miniaci A, di Palmo E, Pession A. Cow's Milk Protein Allergy as a Model of Food Allergies. *Nutrients.* 2021;13(5):1–21.
234. Peters RL, Dharmage SC, Gurrin LC, Koplin JJ, Ponsonby AL, Lowe AJ, et al. The natural history and clinical predictors of egg allergy in the first 2 years of life: A prospective, population-based cohort study. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133(2):485-491.e6.
235. Wainstein BK, Saad RA . Repeat oral food challenges in peanut and tree nut allergic children with a history of mild/moderate reactions. *Asia Pac Allergy.* 2015;5(3):170–6.
236. Peters RL, Allen KJ, Dharmage SC, Koplin JJ, Dang T, Tilbrook KP, et al. Natural history of peanut allergy and predictors of resolution in the first 4 years of life: A population-based assessment. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;135(5):1257-1266.e2.
237. Bégin P, Paradis L, Paradis J, Picard M, Des Roches A. Natural resolution of peanut allergy: A 12-year longitudinal follow-up study. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2013;1(5):528-530.e4.

238. Seth D, Poowutikul P, Pansare M, Kamat D. Food allergy: A review. *Pediatr Ann.* 2020;49(1):e50–8.
239. Zambrano-Ibarra G, Fuentes-Aparicio V, Infante-Herrero S, Blanca M, Zapatero-Remon L. Peanut Allergy in Spanish Children: Comparative Profile of Peanut Allergy versus Tolerance. *Int Arch Allergy Immunol.* 2019;178(4):370–6.
240. Kansen HM, van Erp FC, Knulst AC, Ehlers AM, Lyons SA, Knol EF, et al. Accurate Prediction of Peanut Allergy in One-Third of Adults Using a Validated Ara h 2 Cutoff. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021;9(4):1667-1674.e3.
241. Greenhawt M, Shaker M, Wang J, Oppenheimer JJ, Sicherer S, Keet C, et al. Peanut allergy diagnosis: A 2020 practice parameter update, systematic review, and GRADE analysis. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;146(6):1302–34.
242. Kukkonen AK, Pelkonen AS, Mäkinen-Kiljunen S, Voutilainen H, Mäkelä MJ. Ara h 2 and Ara 6 are the best predictors of severe peanut allergy: A double-blind placebo-controlled study. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2015;70(10):1239–45.
243. Van Erp FC, Knol EF, Pontoppidan B, Meijer Y, van der Ent CK, Knulst AC. The IgE and basophil responses to Ara h 2 and Ara h 6 are good predictors of peanut allergy in children. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;139(1):358-360.e8.
244. Hemmings O, Du Toit G, Radulovic S, Lack G, Santos AF. Ara h 2 is the dominant peanut allergen despite similarities with Ara h 6. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;146(3):621-630.e5.
245. Tsabouri S, Triga M, Makris M, Kalogeromitros D, Church MK, Priftis KN. Fish and shellfish allergy in children: Review of a persistent food allergy. *Pediatr Allergy Immunol.* 2012;23(7):608–15.
246. Ruethers T, Taki AC, Johnston EB, Nugraha R, Le TTK, Kalic T, et al. Seafood allergy: A comprehensive review of fish and shellfish allergens. *Mol Immunol.* 2018;100(May):28–57.
247. Jahn-Schmid B, Radakovics A, Lüttkopf D, Scheurer S, Vieths S, Ebner C, et al. Bet v 1142-156 is the dominant T-cell epitope of the major birch pollen allergen and important for cross-reactivity with Bet v 1-related food allergens. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;116(1):213–9.
248. Pascal M, Muñoz-Cano R, Reina Z, Palacín A, Vilella R, Picado C, et al. Lipid transfer protein syndrome: Clinical pattern, cofactor effect and profile of molecular sensitization to plant-foods and pollens. *Clin Exp Allergy.* 2012;42(10):1529–39.
249. Pascal M, Vazquez-Ortiz M, Folque MM, Jimenez-Feijoo R, Lozano J, Dominguez O, et al. Asymptomatic LTP sensitisation is common in plant-food

- allergic children from the Northeast of Spain. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2016;44(4):351–8.
250. Asero R, Antonicelli L, Arena A, Bommarito L, Caruso B, Crivellaro M, et al. EpidemAAITO: Features of food allergy in Italian adults attending allergy clinics: A multi-centre study. *Clin Exp Allergy*. 2009;39(4):547–55.
251. Nowak-Węgrzyn A, Chehade M, Groetch ME, Spergel JM, Wood RA, Allen K, et al. International consensus guidelines for the diagnosis and management of food protein-induced enterocolitis syndrome: Executive summary—Workgroup Report of the Adverse Reactions to Foods Committee, American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139(4):1111-1126.e4.
252. Díaz JJ, Espín B, Segarra O, Domínguez-Ortega G, Blasco-Alonso J, Cano B, et al. Food Protein-induced Enterocolitis Syndrome: Data from a Multicenter Retrospective Study in Spain. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2019;68(2):232–6.
253. Mehr S, Frith K, Barnes EH, Campbell DE, Allen K, Barnes E, et al. Food protein-induced enterocolitis syndrome in Australia: A population-based study, 2012-2014. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140(5):1323–30.
254. Katz Y, Goldberg MR, Rajuan N, Cohen A, Leshno M. The prevalence and natural course of food protein-induced enterocolitis syndrome to cow's milk: A large-scale, prospective population-based study. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127(3):647-653.e3.
255. Mennini M, Fiocchi AG, Cafarotti A, Montesano M, Mauro A, Villa MP, et al. Food protein-induced allergic proctocolitis in infants: Literature review and proposal of a management protocol. *World Allergy Organ J*. 2020;13(10):100471.
256. Escarrer-Jaume M, Juliá-Benito JC, Quevedo-Teruel S, Prieto del-Prado A, Sandoval-Ruballos M, Quesada-Sequeira F, et al. Cambios en la epidemiología y en la práctica clínica de la alergia mediada por IgE en pediatría. *An Pediatría*. 2021;95(1):56.e1-56.e8.
257. Mart RA, Talamantes S, Ninet VZ, Alamar VO. Prick-test en el diagnóstico de alergia cutánea. *Enfermería Dermatológica*. 2012;17:23–33.
258. Ridao-Redondo M. Metodología diagnóstica en Alergología Pediátrica. *Pediatr Integral* 2018;XXII (2):102.e1-102.e8.
259. Martorell A, Alonso E, Echeverría L, Escudero C, García-Rodríguez R, Blasco C, et al. Oral immunotherapy for food allergy: A Spanish guideline. Egg and milk immunotherapy Spanish guide (ITEMS GUIDE). Part 2: Maintenance phase of cow milk (CM) and egg oral immunotherapy (OIT), special treatment dosing

- schedules. *Models of dosing schedules o. Allergol Immunopathol (Madr)*. 2017;45(5):508–18.
260. Burks AW, Sampson HA, Plaut M, Lack G, Akdis CA. Treatment for food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141(1):1–9.
261. Pajno GB, Fernandez-Rivas M, Arasi S, Roberts G, Akdis CA, Alvaro-Lozano M, et al. EAACI Guidelines on allergen immunotherapy: IgE-mediated food allergy. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2018;73(4):799–815.
262. Flinterman AE, Akkerdaas JH, Knlsta AC, Van Ree R, Pasmans SG. Hazelnut allergy: From pollen-associated mild allergy to severe anaphylactic reactions. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2008;8(3):261–5.
263. Sathe SK, Sharma GM, Roux KH. Tree nut allergens. *Tree Nuts Compos Phytochem Heal Eff*. 2008;65–83.
264. Maleki SJ, Chung SY, Champagne ET, Raufman JP. The effects of roasting on the allergenic properties of peanut proteins. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;106(4):763–8.
265. Echeverria-Zudaire L, Garcia-Magan C, Del Río-Camacho G. Alergia a huevo de gallina. *Protoc diagnósticos y Ter en Pediatría*. 2019;(2):217–35.
266. Metsälä J, Lundqvist A, Kaila M, Gissler M, Klaukka T, Virtanen SM. Maternal and perinatal characteristics and the risk of cow's milk allergy in infants up to 2 years of age: A case-control study nested in the finnish population. *Am J Epidemiol*. 2010;171(12):1310–6.

14. ANEXOS

14.1. Anexo 1- Autorización del CEIC del Hospital Universitario Severo Ochoa.



Dña. Ana López Martín Secretaria del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario Severo Ochoa de Leganés (Madrid)

CERTIFICA

Que este Comité ha evaluado el Proyecto de Investigación con código Estudio PREVALE, y título:

"Prevalencia e incidencia de alergia alimentaria en la población de Leganés". (Estudio PREVALE)

y considera que:

Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.

La capacidad del investigador y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

Son adecuados tanto el procedimiento para obtener el consentimiento informado como la compensación prevista para los sujetos por daños que pudieran derivarse de su participación en el ensayo.

El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.

Y que este Comité ha valorado la respuesta a las aclaraciones solicitadas en el Acta 02/15 (25/02/2015), y acepta en su reunión de fecha 25 de marzo de 2015, que dicho proyecto de investigación sea llevado a cabo por el Dr. Jorge García Ezquiaga del Servicio de Pediatría del Hospital Universitario Severo Ochoa, como investigador principal.

Además, se hace constar que:

1º. El CEIC, tanto en su composición, como en los PNTs cumple las normas de BPC (CPMP/ICH/135/95) y con el RD 223/2004.

2º. La composición actual del CEIC es la siguiente:

Dª Mª Amparo Lucena Campillo	Presidente, adjunta del Servicio de Farmacia
Dª Beatriz Medina Bustillo	Vicepresidente, Farmacéutica Atención Primaria Dirección Asistencial Sur
Dª Ana López Martín	Secretario, adjunta del servicio de Oncología.
Dª Ana I. Martín Cuesta	Vocal, miembro lego, Administrativa del CEIC
D. Carlos González Juárez	Vocal, adjunto de Psiquiatría
D. Adolfo Ramos Luengo	Vocal adjunto del servicio de Anestesiología
Dª. Magdalena Gutiérrez Camacho	Vocal, enfermera, Supervisora del servicio de Diálisis
Dª. Mª Teresa Rodríguez Monje	Vocal, médico de Atención Primaria.
D. Miguel Cervero Jiménez	Vocal, Presidente de la Comisión de Investigación
Dª. Lucía Llanos Jiménez	Vocal, Farmacóloga Clínica
D. Sergio Quevedo Teruel	Vocal, adjunto de Pediatría y Áreas Específicas.
D. José Ignacio Rodríguez González	Vocal lego, Doctor en Derecho, ajeno a la institución

Lo que firmo en Leganés a 9 de abril de 2015



Fdo.: Ana López Martín

14.2. Anexo 2- Cuestionario de datos clínicos al nacimiento y de seguimiento.

NÚMERO DE IDENTIFICACIÓN DEL PARTICIPANTE:

1- Antecedentes familiares de primer grado de atopia: diagnóstico confirmado por el médico:

ASMA	DERMATITIS ATÓPICA	ALERGIA ALIMENTARIA	RINITIS ALÉRGICA
Padre	Padre	Padre	Padre
Madre	Madre	Madre	Madre
Hermanos	Hermanos	Hermanos	Hermanos

2- TABAQUISMO: MADRE: fumar \geq un cigarro al día diariamente en cualquier momento del embarazo, por parte de la madre.

NO

SI \rightarrow 1-9 cigarros

SI \rightarrow \geq 10 cigarros

3- NIVEL DE ESTUDIOS de la MADRE

Primaria	Secundaria	Bachillerato	Formación profesional	Carrera Universitaria
----------	------------	--------------	-----------------------	-----------------------

4-GESTACIONES PREVIAS

G:	A:	V:
----	----	----

5- EDAD GESTACIONAL: _____ semanas.

6- TIPO DE PARTO

Eutócico	Cesárea	Instrumental
----------	---------	--------------

7- PESO AL NACIMIENTO: _____ gramos.

8- ¿Ha ingresado el paciente en la Unidad de Neonatología?

NO

SI → Patología Neonatal: Diagnósticos:

9- Ha recibido tomas de fórmula adaptada durante su estancia en el Hospital Severo Ochoa:

NO

SI → Número de tomas:

Cuestionario telefónico

SOSPECHA DE ALERGIA ALIMENTARIA

	Alimento/s implicado/s	Edad de aparición	Síntomas
2 meses			
4 meses			
6 meses			
9 meses			
12 meses			
18 meses			
24 meses			
36 meses			

(leche / huevo / pescado / marisco / legumbres / frutos secos)

LACTANCIA

	2 meses	4 meses	6 meses	9 meses	12 meses	18 meses	24 meses	36 meses
EXCLUSIVA								
MIXTA								
ADAPTADA								

Duración de lactancia materna exclusiva: _____ meses.

Duración de lactancia materna: _____ meses.

TABAQUISMO

	2 meses	4 meses	6 meses	9 meses	12 meses
Madre	No 1-9 ≥10	No 1-9 ≥10	No 1-9 ≥10	No 1-9 ≥10	No 1-9 ≥10
Padre	No 1-9 ≥10	No 1-9 ≥10	No 1-9 ≥10	No 1-9 ≥10	No 1-9 ≥10
Otros	No 1-9 ≥10	No 1-9 ≥10	No 1-9 ≥10	No 1-9 ≥10	No 1-9 ≥10

EDAD DE INTRODUCCIÓN DEL BEIKOST

	Alimento/s implicado/s	Edad de introducción
2 meses		
4 meses		
6 meses		
9 meses		
12 meses		
18 meses		
24 meses		
36 meses		

TRATAMIENTO CRÓNICO DEL NIÑO

	FÁRMACOS
2 meses	
4 meses	
6 meses	
9 meses	
12 meses	
18 meses	
24 meses	
36 meses	

MASCOTAS EN DOMICILIO

	2 meses	4 meses	6 meses	9 meses	12 meses	18 meses	24 meses	36 meses
SI/NO								
Animal								

INGRESO POR BRONQUIOLITIS

2 meses	4 meses	6 meses	9 meses	12 meses	18 meses	24 meses	36 meses
SI/NO	SI/NO	SI/NO	SI/NO	SI/NO	SI/NO	SI/NO	SI/NO

ASISTENCIA A GUARDERÍA

2 meses	4 meses	6 meses	9 meses	12 meses	18 meses	24 meses	36 meses
SI/NO	SI/NO	SI/NO	SI/NO	SI/NO	SI/NO	SI/NO	SI/NO

DERMATITIS ATÓPICA

1. ¿Ha tenido su hijo/a manchas rojas en la piel que pican y desaparecen en cualquier parte de su cuerpo excepto alrededor de la boca y de la nariz y excepto en el área del pañal?

6 meses	12 meses	24 meses	36 meses
SI/NO	SI/NO	SI/NO	SI/NO

2. ¿Ha sido diagnosticado de eczema o dermatitis atópica por un pediatra o dermatólogo?

6 meses	12 meses	24 meses	36 meses
SI/NO	SI/NO	SI/NO	SI/NO

SIBILANCIAS RECURRENTES

1. ¿Alguna vez ha tenido su hijo/a silbidos o pitidos en el pecho?

12 meses	24 meses	36 meses
SI/NO	SI/NO	SI/NO

2. En los últimos 12 meses, ¿ha tenido su hijo/a silbidos o pitidos en el pecho?

12 meses	24 meses	36 meses
SI/NO	SI/NO	SI/NO

3. En los últimos 12 meses, ¿cuántos episodios de silbidos o pitidos en el pecho ha tenido su hijo?

12 meses	24 meses	36 meses
Ninguno 1-2 ≥ 3	Ninguno 1-2 ≥ 3	Ninguno 1-2 ≥ 3

14.3. Anexo 3- Carta a los pediatras de atención primaria.

Carta a los pediatras de Atención Primaria**“ESTUDIO DE PREVALENCIA E INCIDENCIA
DE ALERGIA ALIMENTARIA EN LA POBLA-
CIÓN DE LEGANÉS”**

Se va a comenzar un estudio prospectivo descriptivo longitudinal en el H.U. Severo Ochoa de Leganés. En dicho estudio se incluirá en una cohorte, a los recién nacidos vivos de dicho hospital, que acepten su inclusión en el estudio, durante un año a partir de la fecha del inicio.

Se pretende determinar la prevalencia e incidencia de alergia alimentaria **Ig E mediada**, dermatitis atópica y sibilancias, así como su distribución por edades, en los 3 primeros años de vida. Se investigará la alergia alimentaria a los siguientes alimentos: **leche, huevo, cereales, pescado, marisco, legumbres y frutos secos.**

Rogamos su colaboración, de manera que ante cualquier sospecha de alergia alimentaria **IgE mediada** a los alimentos previamente mencionados, **contacten** de manera precoz con la secretaria de Pediatría del hospital para realizar su seguimiento inmediato en las consultas de **Alergia Pediátrica de este hospital.**

Los diagnósticos de dermatitis atópica y sibilancias se llevará a cabo mediante cuestionarios realizados vía telefónica sin precisar valoración en la consulta de Alergia Pediátrica

Teléfono de contacto de la Secretaría del H.U. Severo Ochoa: 91 481 84 60

Horario de atención al público: de lunes a viernes, de 08:30-15:00h.

Preguntar por los profesionales responsables del estudio:

- Luis Echeverría Zudaire
- Jorge García Ezquiaga
- Sergio Quevedo Teruel
- Patricia Torija Berzal
- Teresa Bracamonte Bermejo
- Nieves Martínez Guardia
- Maite Beato Merino

Muchas gracias de antemano a tod@s.

Un saludo.

FDO: Dr Luis Echeverría

En Leganés, a 14 de Abril de 2015

14.4. Anexo 4- Consentimiento informado para los padres de los niños participantes en el estudio.

CONSENTIMIENTO INFORMADO/INFORMACIÓN SOBRE EL ESTUDIO

“ESTUDIO DE PREVALENCIA E INCIDENCIA DE ALERGIA ALIMENTARIA EN LA POBLACIÓN DE LEGANÉS”

1. INTRODUCCIÓN

Se le está invitando a participar en un estudio que se está llevando a cabo en los recién nacidos de Hospital Universitario Severo Ochoa de Leganés. Antes de que decida si desea participar, es importante que entienda por qué se está efectuando este protocolo y qué implicaciones tiene. Tómese su tiempo para leerlo y consúltelo si lo desea. Pregúntenos si hay algo que no le queda claro ó si desea más información.

2. EL PROPÓSITO DE ESTE ESTUDIO

Queremos conocer la prevalencia e incidencia de alergia alimentaria a la leche, huevo, pescado, marisco, legumbres y frutos secos, en los 3 primeros años de vida en nuestro medio, con el fin de realizar un diagnóstico y tratamiento precoz en nuestros pacientes.

Queremos saber cuáles son los alimentos más frecuentemente implicados en las alergias alimentarias en los primeros 3 años de vida. Además, deseamos conocer qué tipo de factores durante el embarazo, parto y postnatalmente pueden influir en la aparición de una alergia alimentaria, con su correspondiente beneficio para las generaciones venideras, al intentar prevenir los factores de riesgo modificables.

3. ¿DEBERÍAMOS PARTICIPAR?

Queda a su elección la decisión de participar o no. Si decide no hacerlo, no tiene que explicar el motivo y, desde luego, nadie se molestará por ello. Si decide participar, se le pedirá que firme el formulario de consentimiento adjunto. Se les dará una copia de la hoja de información y del formulario de consentimiento informado firmado para que los guarde.

En caso de que participe, podrá igualmente dejar de hacerlo en cualquier momento y sin dar ninguna explicación. Esto no afectará a la atención que vaya a recibir su hijo en el hospital. Además, tiene derecho a requerir los resultados de los análisis que se hayan podido realizar.

4. ¿QUÉ TIPO DE SEGUIMIENTO SE REALIZARÁ?

Si usted acepta participar en el estudio, se le realizará un cuestionario, vía telefónica, a los 2, 4, 6, 9, 12, 18, 24 y 36 meses de edad, para valorar la existencia de una posible alergia alimentaria a los alimentos anteriormente descritos. El tiempo estimado de cada entrevista telefónica será de 3 minutos. Las llamadas telefónicas se realizarán en horario de 15:00-20:30 horas, los días laborables. En caso de que este horario no sea compatible con su disponibilidad, se les llamará en otro momento en que puedan atendernos. Las preguntas que se les realizarán se refieren a la alimentación, síntomas y medicación de su hijo/a.

Asimismo les facilitaremos un número de teléfono al que pueden llamar en caso de que ustedes mismos sospechen una reacción alérgica tras la ingestión de un alimento.

En caso de que se sospeche una alergia alimentaria, se les citará en la Consulta de Alergia Infantil. El seguimiento se realizará mediante visitas en las consultas externas según la práctica clínica habitual.

INFORMACIÓN ACERCA DE VENTAJAS E INCONVENIENTES O RIESGOS

Su participación en el estudio no va a obtener un beneficio inmediato para su hijo, pero sí para mejorar nuestra práctica clínica diaria respecto al diagnóstico y tratamiento de las próximas generaciones. Los participantes en el estudio no recibirán compensación económica por su inclusión en el mismo.

5. CONFIDENCIALIDAD DE DATOS PERSONALES

El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los sujetos participantes se ajustará a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre de protección de datos de carácter personal. De acuerdo a lo que establece la legislación mencionada, usted puede ejercer los derechos de acceso, modificación, oposición y cancelación de datos, para lo cual deberá dirigirse al médico del estudio.

Los datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código y solo el médico del estudio/colaboradores podrán relacionar dichos datos con su hijo/a y con su historia clínica. Por lo tanto, la identidad de su hijo/a no será revelada a persona alguna salvo excepciones, en caso de urgencia médica o requerimiento legal.

Sólo se transmitirán a terceros y a otros países los datos recogidos para el estudio que en ningún caso contendrán información que le pueda identificar directamente, como nombre y apellidos, iniciales, dirección, nº de la seguridad social, etc. En el caso de que se produzca esta cesión, será para los mismos fines del estudio descrito y garantizando la confidencialidad como mínimo con el nivel de protección de la legislación vigente en nuestro país.

El acceso a la información personal de su hijo quedará restringido al médico del estudio/colaboradores, al Comité Ético de Investigación Clínica y personal autorizado por el promotor, cuando lo precisen para comprobar los datos y procedimientos del estudio, pero siempre manteniendo la confidencialidad de los mismos de acuerdo a la legislación vigente.

INFORMACIÓN DE CONTACTO:

Dirección: Hospital Universitario Severo Ochoa. Avenida Orellana, s/n. CP: 28911. Leganés. Madrid.

Horario de atención al público: de lunes a viernes, de 08:30-15:00h. Teléfono de la secretaría de Pediatría del H. U. Severo Ochoa: 91 481 84 60

Preguntar por los profesionales responsables del estudio:

- Luis Echeverría Zudaire
- Jorge García Ezquiaga
- Sergio Quevedo Teruel
- Patricia Torija Berzal.

- Teresa Bracamonte Bermejo.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

TÍTULO: “PREVALENCIA E INCIDENCIA DE ALERGIA ALIMENTARIA EN LA POBLACIÓN DE LEGANÉS”

Nombre del personal sanitario que le ha facilitado la información:

1. Confirmando que he leído y entendido la Hoja de información para el estudio citado. He tenido tiempo suficiente para considerar la información y hacer consultas. He tenido la oportunidad de formular preguntas y he recibido respuestas satisfactorias.
2. Entiendo que está invitando a participar a mi hijo/a en un estudio de investigación. Entiendo sus ventajas y posibles inconvenientes y doy libremente mi consentimiento para participar en el estudio descrito en este formulario, en las condiciones establecidas en él.
3. Entiendo que la participación es voluntaria y puedo rehusar a participar o retirarme en cualquier momento sin dar un motivo y sin que resulte afectada la futura atención médica o derechos de mi hijo.
4. Entiendo que el personal del estudio, el Comité Ético de Investigación Clínica y cualquier autoridad competente pueda tener acceso a la historia clínica para revisar el estudio, y doy mi permiso para que estas personas tengan acceso a la historia. Todos los datos personales se tratarán de forma **ESTRICTAMENTE CONFIDENCIAL** según la Ley Orgánica 15/99 de Protección de Datos Personales.
5. Estoy informado de que recibiré una copia firmada de esta Hoja de Información y del Consentimiento firmado, para que la conserve.

Rellene los nombres (en mayúsculas) y la fecha y firme a continuación:

Madre o Padre o Tutor/a (mayúsculas)

Sujeto Participante

Fecha:

Firma:

Personal sanitario que le ha facilitado la información

Fecha:

Firma: