

## Tratamiento y prevención de la alergia a alimentos

**Sergio L. Porcel Carreño,<sup>1</sup> Antonio Martorell Aragonés<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Servicio de Alergia. Complejo Hospitalario de Cáceres, Cáceres. <sup>2</sup> Servicio de Alergia. Hospital General Universitario, Valencia.

### Tratamiento de la alergia a alimentos

El tratamiento principal de la alergia alimentaria, hoy por hoy, lo constituye la eliminación de la dieta del alimento responsable.

Aun cuando la mayoría de las reacciones alérgicas por alimentos se producen con la ingesta, también pueden producirse tras exposición al alimento por otras vías. Así, determinados pacientes pueden desarrollar síntomas tras inhalación de partículas alimentarias y tras contacto cutáneo directo o a través de objetos contaminados. En este sentido, es bien conocida la capacidad sensibilizante de las harinas de cereales,<sup>1</sup> leguminosas,<sup>2,3</sup> pescados (los estudios demuestran que hasta el 40% de niños alérgicos a pescado desarrollan síntomas tras la inhalación de sus partículas)<sup>4,5</sup> y otros alimentos como la leche, el huevo, mariscos, etc.<sup>6</sup> En un estudio reciente, se comenta la importancia que los alimentos tienen en su comportamiento como aeroalergenos generados en vapores de cocción, lo que sugiere la necesidad de un control ambiental sobre la exposición a determinados alergenos alimentarios, además de la supresión del alimento de la dieta.<sup>7</sup>

La eliminación del alimento de la dieta debe reconsiderarse periódicamente en algunos casos, sobre todo en niños con alergia a la leche o al huevo, ya que suelen conseguir un alto grado de tolerancia en años sucesivos en más del 80% de los casos. También en adultos en ocasiones se consigue una pérdida de sensibilidad al primer o segundo año de la evitación del alimento, que se traduce en su posterior tolerancia,<sup>8,9</sup> aunque existen determinados alimentos, como los frutos secos o el marisco, en los que raramente se pierde dicha sensibilidad.

Las recomendaciones de la EAACI<sup>10</sup> para el tratamiento de la alergia a alimentos incluyen:

- La correcta identificación del alérgeno causal.
- El conocimiento de las fuentes de exposición inadvertidas.
- El conocimiento de reactividades cruzadas: incluiríamos reactividades cruzadas con otros alimentos de la misma familia o diferentes.

- La supervisión de las dietas de eliminación y el cumplimiento de los requerimientos dietéticos, sobre todo en lo que se refiere a la alimentación del lactante, en el cual la leche materna o fórmulas adaptadas suponen el único aporte proteico.

Las dietas de eliminación muy restrictivas, en niños con múltiples alergias a alimentos o en las que estén implicados alimentos muy ubicuos, suponen en muchas ocasiones un cambio completo en las condiciones de vida del paciente y de su entorno familiar, y con frecuencia necesitan apoyo psicológico. El comer fuera del domicilio habitual, la preparación de la comida diaria o la simple elaboración de la lista de la compra somete al entorno familiar a un estrés continuo y un importante deterioro de la calidad de vida.<sup>11</sup>

Es de mucha utilidad a este respecto la existencia de asociaciones, como la Asociación Española de Padres y Niños Alérgicos a Alimentos y Látex (AEPNAAL), que permite el intercambio de información con otros niños y familiares con los mismos problemas. Esta asociación va a promover la formación en diferentes aspectos de la alergia a alimentos, con elaboración de cursos, talleres y charlas informativas dirigidos a estas familias, además de suponer una fuente de apoyo psicológico importante. También se encarga de establecer relaciones con estamentos sanitarios, entidades públicas y privadas, laboratorios y fabricantes de productos alimenticios, y participación en congresos y conferencias. Con este tipo de asociaciones se cubre en parte la problemática social de estos pacientes, que no estaba siendo satisfecha por el sistema sanitario y que da lugar a aislamiento y situaciones de ansiedad debido a la continua falta de información.

En el segundo punto de las recomendaciones de la EAACI se hace referencia al conocimiento de las fuentes de exposición inadvertidas. Para ello, es preciso un correcto entrenamiento del paciente y de los familiares en el conocimiento de los alimentos preparados que puedan contener el ingrediente al que se es alérgico, y de manera muy importante en la correcta identificación del etiquetado de los productos manufacturados. Se concluye de estudios recientes que gran parte de los padres de niños alérgicos a alimentos no son capaces de identificar correctamente el etiquetado de productos de uso frecuente. La leche, el cacahuete y el huevo son los alimentos más difíciles de identificar, generalmente debido al uso de términos poco familiares o la coetilla “trazas de alérgeno” al lado del etiquetado principal de manera poco visible.<sup>12</sup>

Otro punto importante a este respecto deriva de la presencia de alérgenos ocultos en alimentos procesados industrialmente por diferentes fallos en la cadena de producción o en el etiquetado. La FDA retiró, en el año 1999, 238 productos debido a la presencia de alérgenos no declarados, dentro de los cuales el huevo, la leche y el cacahuete son los más implicados, en productos como caramelos, chocolates, bollería, aperitivos, sándwiches, etc.<sup>13</sup> Los tres factores más importantes en la existencia de estos alérgenos ocultos son:

- Omisión del ingrediente o error en el etiquetado (supone el 60% de los casos).
- Contaminación durante el proceso de manufacturación, debido al uso de las mismas cadenas de producción para diferentes alimentos, con un mecanismo de lavado insuficiente al cambio del producto.
- Errores en la declaración por parte de los proveedores de la materia prima o derivados de los propios trabajadores de la fábrica (en pocas ocasiones).

En este sentido, la legislación vigente en la UE tampoco ayuda, ya que sólo es obli-

gatorio declarar aquellos ingredientes que supongan al menos el 25% del producto total, con lo que muchos pacientes se encuentran indefensos frente a muchos alimentos manufacturados.

### **Tratamientos médicos disponibles**

En pacientes con historia de reacciones severas o anafilácticas por alimentos, así como en aquéllos con múltiples alergias alimentarias o por alimentos muy ubi- cuos con múltiples fuentes ocultas y en los cuales las dietas de eliminación son muy difíciles, se recomienda instruir al paciente para la autoadministración de adrenalina inyectable. Esta medida puede salvar la vida del paciente, ya que la mayoría de las reacciones fatales por alimentos son consecuencia de la ingesta inadvertida de los mismos.

El tratamiento con Cromoglicato Disódico (CGDS) en alergia a alimentos ha sido ampliamente descrito en la literatura, con resultados contradictorios.

En general, la falta de protocolos estandarizados, con diferencias en cuanto a la duración del tratamiento y de dosis, junto con la falta de aleatoriedad y enmascaramien- to, son las causas principales de estas discrepancias. Además, los diferentes estudios al respecto valoran a niños que tienen dermatitis atópica con alergia alimentaria asociada y los efectos que las dietas de eliminación (en la mayoría no existen provocaciones ora- les doble ciego controladas con placebo), junto con el CGDS, tienen sobre el control de los brotes de DA y la severidad de las lesiones.<sup>14,15</sup> No se ha demostrado en estudios controlados beneficio del CGDS en el tratamiento de niños con dermatitis atópica e hipersensibilidad alimentaria.<sup>15</sup>

Por lo tanto, de los estudios hasta la fecha no se pueden extraer conclusiones posi- tivas y el CGDS no está recomendado actualmente para el tratamiento de la alergia alimen- taria; únicamente podría considerarse en pacientes seleccionados con múltiples alergias alimentarias comprobadas por provocación y en las cuales la eliminación completa es difícil o imposible de conseguir.<sup>10</sup>

El ketotifeno ha demostrado *in vitro* su capacidad para la supresión de la res- puesta proliferativa de células mononucleares de sangre periférica, en respuesta a alergen- os alimentarios en niños con dermatitis atópica y alergia alimentaria a huevo.<sup>16</sup>

Aunque existen estudios que demuestran un control parcial de los síntomas de alergia alimentaria tras tratamiento con ketotifeno, dichos estudios no están adecuadamente con- trolados y los que sí lo están no han demostrado una clara eficacia.<sup>17,18</sup> Por lo tanto, el ketotifeno tampoco supone una alternativa de tratamiento médico para la alergia a ali- mentos en la actualidad.

Se ha ensayado con diversos antihistamínicos H<sub>1</sub>, como el astemizol, con resultados poco alentadores.<sup>17,19</sup>

### **Probióticos**

Los probióticos son suplementos alimentarios, en forma de colonias de bacterias, con capacidad para fijarse a la mucosa del intestino y formar parte de la flora bacteriana habi- tual. Sus funciones en el colon incluyen la participación en el control de microorganismos

patógenos, producción de nutrientes, eliminación de sustancias tóxicas y estimulación del sistema inmune.<sup>20</sup>

Los más utilizados son los *lactobacilli* y se ha descrito su uso para la prevención y tratamiento de diversas diarreas de origen vírico.<sup>21,22</sup>

En un estudio reciente aleatorizado doble ciego, se ha demostrado que en niños con dermatitis atópica y alergia a Proteínas de Leche de Vaca (PLV), confirmada por provocación, el suplemento de las fórmulas hidrolizadas con *lactobacillus* durante un mes mejora la severidad de la afectación cutánea de manera significativa, en comparación con el grupo placebo sólo tratado con hidrolizados de PLV.<sup>23</sup> Además, en ese mismo estudio, se observa como los probióticos son capaces de disminuir los marcadores de inflamación mucosa (TNF $\alpha$ ,  $\alpha$ -1 antitripsina) inducida por la leche de vaca y analizados en las heces.<sup>23</sup>

Otro estudio analiza el efecto de los probióticos sobre la respuesta inflamatoria inducida por leche de vaca en pacientes alérgicos a PLV, mediante la medición de marcadores de inflamación en leucocitos de sangre periférica, demostrando una disminución significativa de estos marcadores tras el tratamiento.<sup>24</sup>

La barrera mucosa del intestino se ha demostrado alterada en pacientes con dermatitis atópica,<sup>25</sup> lo cual supone un aumento de la absorción de antígenos completos. El tratamiento con probióticos va a reforzar esta barrera a través del aporte de flora bacteriana y mediante el control de los mecanismos de inflamación mucosa, como hemos visto.

Por ello, los probióticos, en este caso, podrían ser usados como una medida complementaria al tratamiento con hidrolizados, en niños alérgicos a PLV, produciendo un mejor control de la enfermedad, debido a que incluso los hidrolizados extensos pueden contener proteínas intactas que atravesarían la barrera mucosa alterada.

Los probióticos también se han ensayado con resultados prometedores para la prevención primaria de las enfermedades alérgicas, tema que será tratado en la siguiente parte de este capítulo.

### **Inmunoterapia**

Existen pocos estudios de inmunoterapia para el tratamiento de la alergia a alimentos. Teóricamente, tendría indicación en aquellos pacientes que han sufrido reacciones anafilácticas o con alergia a alimentos difíciles de evitar.

Se ha ensayado en varios estudios inmunoterapia convencional parenteral con extractos acuosos de cacahuete<sup>26,27</sup> y se ha conseguido alcanzar dosis de mantenimiento y una reducción en los síntomas tras provocación controlada, pero a costa de una elevada proporción de reacciones sistémicas, lo que ha hecho que se abandone su uso y que, de momento, no esté recomendado para el tratamiento de la alergia a alimentos en la práctica clínica.

Se ha descrito como el tratamiento con inmunoterapia convencional frente a diversos pólenes es capaz de producir una mejoría en el control del síndrome de alergia oral por frutas que presentan reactividad cruzada con dichos pólenes.<sup>28,29</sup> No obstante, aunque constituye un efecto beneficioso, no es el objetivo ni la indicación de este tipo de inmunoterapia.

Un estudio reciente demuestra la posible aplicación de protocolos de desensibilización oral con la administración progresiva de mínimas cantidades de alimentos (leche, huevos

y pescado) en 12 niños durante un periodo de cuatro meses, con los que se consiguió alcanzar tolerancia en todos sus pacientes.<sup>30</sup> También el grupo español de Martorell y colaboradores<sup>31</sup> aplica una pauta *rush* de desensibilización propuesta por Bauer<sup>32</sup> en casos de niños alérgicos a leche de vaca con resultados satisfactorios. En este caso, tras administración progresiva de leche de vaca desde diluciones 1/100, se consigue administrar 200 ml de leche de vaca pura al quinto día. No obstante, el número de pacientes tratados con estas técnicas de desensibilización es muy pequeño y son pocos los alimentos ensayados, lo que hace que se necesiten más estudios para considerar el uso de esta técnica en el tratamiento de la alergia a alimentos.

Recientemente, se viene experimentando en inmunización con vacunas de ADN en modelos animales. Este tipo de inmunoterapia consiste en la administración de plásmidos con la secuencia de ADN que es capaz de codificar una determinada proteína alergénica. Este plásmido es fagocitado por las células presentadoras de antígeno y ese ADN, una vez integrado en el sistema de la célula, es capaz de transcribirse y generar la producción endógena de ese alérgeno, que posteriormente sería presentado en la superficie de la célula junto con el complejo mayor de histocompatibilidad, con la capacidad para inducir una respuesta TH<sub>1</sub>.<sup>33</sup> Se ha ensayado con inmunoterapia parenteral y oral, como es el caso de un estudio en ratones, de inmunoterapia con plásmidos que codifican el alérgeno mayor del cacahuete. En este estudio, se observó protección frente a la respuesta anafiláctica tras la provocación con cacahuete.<sup>34</sup> Esta puede ser una futura forma para la administración de inmunoterapia en procesos de alergia alimentaria, aunque todavía no se dispone de estudios en humanos.

El tratamiento con anti-IgE, que ha demostrado eficacia para el control de la rinitis y el asma alérgico,<sup>35-37</sup> podría ser una opción, sobre todo en aquellos pacientes con alergia a inhalantes y a alimentos asociada, al actuar sobre un mecanismo patogénico común. También podría utilizarse como prevención de la respuesta anafiláctica inducida por inmunoterapia con alérgenos alimentarios.<sup>33</sup> No obstante, todavía no se ha ensayado este tipo de terapia para el tratamiento de la alergia a alimentos en humanos.

### ***Actitud terapéutica en niños durante los primeros años de vida***

Este grupo de pacientes, sobre todo durante el primer año de vida, requiere unas consideraciones especiales, ya que la leche materna y su complemento o sustitución en su caso con fórmulas adaptadas constituyen la fuente principal y casi exclusiva de aporte proteico en la dieta.

El primer alimento con el que suele entrar en contacto un lactante, aparte de la leche materna, es la fórmula adaptada de leche de vaca. En muchas ocasiones, cuando la lactancia materna no es suficiente o no se puede realizar, estas fórmulas constituyen la base de la alimentación en estos niños.

Se estima en aproximadamente el 2% la incidencia de reacciones adversas a proteínas de leche de vaca en lactantes sanos a término,<sup>38</sup> aunque los datos que aporta la literatura internacional son muy variables, debido a diferencias conceptuales, metodología diagnóstica, edades estudiadas y oscilan entre el 0,3 y el 7,5%. En un estudio prospectivo realizado en la Comunidad Valenciana, se observó una incidencia del 0,36% en el primer año de vida<sup>39</sup> y, en un posterior estudio realizado con una metodología similar en la comarca

que atiende el Hospital General de Manresa, se observó una incidencia del 0,67%,<sup>40</sup> cifras inferiores a las observadas recientemente en los nacidos en el Hospital Infantil La Paz a lo largo de un año, para los que calculan una incidencia de, al menos, 1,9%.<sup>41</sup> Por todo ello, la alergia a proteínas de la leche de vaca supone el problema de alergia alimentaria más frecuente en este grupo de edad, con la peculiaridad de ser un alimento imprescindible en la dieta del niño durante el primer año de vida.

Se ha constatado la presencia de pequeñas cantidades de PLV, huevo y gliadina en la leche materna.<sup>42,43,44</sup> Estas pequeñas cantidades de proteínas son capaces de sensibilizar a niños genéticamente predispuestos, lo cual explicaría el porqué de las reacciones alérgicas en niños alimentados exclusivamente con lactancia materna tras la primera toma de una fórmula adaptada.<sup>45</sup> También podría haber otras vías de sensibilización y se ha propuesto la vía inhalada o por contacto cutáneo con objetos contaminados.<sup>46</sup>

Las recomendaciones de ESPACI y ESPGHAN para el tratamiento de reacciones alérgicas a alimentos,<sup>47</sup> así como las de la Asociación Española de Pediatría,<sup>48</sup> incluyen:

- La exclusión completa del alimento cuya alergia ha sido confirmada.
- La prolongación de la lactancia materna, que constituye el mejor tratamiento de la alergia a PLV.
- La eliminación también del alimento implicado en la dieta de la madre durante la lactancia materna exclusiva.
- Los niños con alergia a las PLV que no puedan recibir lactancia materna, o sea insuficiente, recibirán productos basados en la hidrólisis extensa de PLV o, en casos seleccionados, con dietas elementales a base de aminoácidos.
- Las dietas basadas en proteínas no modificadas (leche de cabra, oveja) y los hidrolizados parciales de proteínas no se deben usar para el tratamiento de la alergia a PLV.
- Las fórmulas a base de proteínas de soja pueden utilizarse en caso de alergia a PLV, salvo en caso de que concurren manifestaciones digestivas y hay que procurar evitarlas en los primeros 12 meses de vida.

Por lo tanto, en niños con alergia a PLV que deban recibir una fórmula alternativa de lactancia, sólo se recomiendan las que son consideradas hipoalérgicas, que, según la definición de la Academia Americana de Pediatría, son aquéllas en las que las proteínas se han modificado para reducir la antigenicidad con la intención de ser bien toleradas en el 90% de los pacientes alérgicos a dichas proteínas.

Las fórmulas hidrolizadas que cumplen estos criterios se obtienen a través de la hidrólisis extensa de las proteínas (caseína o proteínas del suero) mediante métodos enzimáticos y consiguen reducir el tamaño de los péptidos a un PM <1.500 Da con la consiguiente reducción de su alergenidad.<sup>49</sup>

Los hidrolizados extensos de PLV han demostrado su hipoalergenidad en diversos estudios *in vivo*,<sup>50,51</sup> así como tras una larga experiencia clínica con su uso para el tratamiento de niños con alergia o intolerancia a las PLV en las últimas décadas.

No obstante, ninguna fórmula hidrolizada es no alérgica. Se ha detectado la presencia de epitopos inmunorreactivos en fórmulas de hidrolizados extensos,<sup>52</sup> así como incluso la presencia de proteínas intactas,<sup>53,54</sup> lo cual puede explicar el hecho de que existan reacciones alérgicas a estas fórmulas en niños muy sensibles.<sup>55,56</sup> Se estiman en el 8% las reacciones con hidrolizados extensos de caseína y en el 9% con hidrolizados de proteínas

del suero.<sup>57</sup> Por ello, la ESPACI recomienda una prueba en *prick* con muestra en fresco y, si la prueba es positiva, una provocación oral abierta antes de la instauración de este tipo de fórmulas.<sup>58</sup>

Posteriormente, salieron al mercado fórmulas de hidrolizados parciales de PLV, cuya ventaja es su menor coste y mejor sabor, y que en un principio fueron denominadas hipoalergénicas. Sin embargo, presentan un número significativo de péptidos con PM >15.000 Da y también tienen un número más elevado de proteínas intactas que los hidrolizados extensos.<sup>59</sup> Debido a ello, es de suponer que conservan una capacidad alérgica elevada y, a este respecto, se ha descrito que hasta el 50% de los niños con alergia a PLV presentan reacciones alérgicas tras la administración de hidrolizados parciales.<sup>45,60</sup> Por lo tanto, en la actualidad, este tipo de fórmulas están contraindicadas para el tratamiento de niños con alergia a PLV.<sup>10,48</sup>

Las fórmulas a base de proteínas de soja se han venido utilizando durante muchos años como fórmulas sustitutivas y son seguras desde el punto de vista alérgico para el tratamiento de la alergia a leche de vaca mediada por IgE.

Aunque no se ha demostrado reactividad cruzada entre la soja y las PLV, la capacidad alérgica y antigénica de estas proteínas es muy alta.<sup>61</sup> Se ha observado que pacientes con intolerancia a las PLV asociada o no a enteropatía desarrollan también una intolerancia a las proteínas de soja hasta en el 50% de los casos.<sup>62,63</sup> Por lo tanto, no está indicado el uso de este tipo de fórmulas en el caso de reacciones alérgicas no mediadas por IgE frente a proteínas de leche de vaca, en las cuales se supone un mecanismo inmunológico (aunque no demostrado), se han venido agrupando clásicamente bajo el nombre de intolerancia alimentaria y se han caracterizado por su afectación digestiva. Sería el caso de cuadros de enterocolitis, colitis, proctocolitis o enteropatías inducidas por proteínas de la leche de vaca, en los cuales, el aporte de proteínas intactas supone un fuerte estímulo antigénico sobre una mucosa dañada.

Por otro lado, las fórmulas hidrolizadas extensas están indicadas en todo tipo de alergia a PLV, incluyendo cuadros de intolerancia a PLV, que constituyen el tratamiento de primera elección.

Las dietas elementales son fórmulas a base de L-aminoácidos con capacidad sensibilizante nula. Estas fórmulas están indicadas en niños que no toleran las fórmulas hidrolizadas extensas o de soja. Este tipo de pacientes tiene unas características especiales, como son la intolerancia persistente a las PLV a los cuatro años y una mayor incidencia de nuevas sensibilizaciones a otros alimentos, en comparación con pacientes que toleran las fórmulas hidrolizadas.<sup>64</sup>

Tanto las fórmulas hidrolizadas como las elementales pueden tener problemas desde el punto de vista nutricional. Se ha observado una disminución en la ganancia de peso, talla, perímetro cefálico y absorción de nitrógeno con algunas fórmulas hipoalergénicas.<sup>65,66</sup> También existen diferencias con respecto al número de aminoácidos totales y esenciales aportados por las fórmulas hidrolizadas, en comparación con la leche materna. Las fórmulas de soja en principio son adecuadas desde el punto de vista nutricional.<sup>48</sup>

En consecuencia, aunque la mayoría de los niños alimentados con estas fórmulas alternativas no presenten alteraciones en su desarrollo, deben vigilarse convenientemente desde el punto de vista nutricional por las alteraciones anteriormente descritas.

## Prevención de la alergia a alimentos

Este es un tema muy controvertido, que ha generado un gran debate en los últimos 60 años, desde la aparición de los primeros trabajos que describían los efectos beneficiosos de la lactancia materna frente al desarrollo de enfermedades atópicas.<sup>67</sup>

Se han descrito resultados contradictorios entre los diferentes autores con respecto al efecto preventivo de la lactancia materna, las dietas de eliminación en madres y en lactantes, así como el uso de fórmulas sustitutivas, respecto al desarrollo de las enfermedades alérgicas. Estas discrepancias tienen su origen en diferencias en cuanto al diseño de los diversos estudios, con falta de aleatoriedad en muchos de ellos, enmascaramiento, tamaño de la muestra, duración de la lactancia materna, criterios diagnósticos diferentes, falta de confirmación inmunológica, falta de documentación de cumplimiento, etc., lo que hace que no sean comparables unos con otros y que sea difícil sacar conclusiones prácticas.<sup>68,69</sup>

En este capítulo nos vamos a centrar en la prevención primaria, dirigida a evitar la sensibilización a alimentos, que es la forma principal de prevención y a la cual se han dirigido todos los esfuerzos en los últimos años.

Las medidas adoptadas para dicha prevención primaria deberán tener lugar, como es lógico, en el periodo perinatal y durante el primer año de vida del niño, ya que constituye la época en la cual se va a tener el primer contacto con los alimentos más importantes de la dieta. Por tanto, aquí es donde los lactantes con cierta predisposición genética hacia el desarrollo de enfermedades atópicas van a tener más riesgo de sensibilización a determinados alérgenos alimentarios. Además, se ha demostrado que las dietas de exclusión alimentaria tienen un mayor efecto preventivo si se realizan en el periodo neonatal y en los primeros meses de vida, en lugar de esperar a la introducción de los alimentos sólidos y las dietas mixtas.<sup>70</sup>

Las principales fuentes de exposición a los alérgenos alimentarios durante el periodo prenatal y en la primera infancia son a través de la placenta, la lactancia materna y la alimentación sólida. Se ha descrito una sensibilización a alérgenos alimentarios intraútero,<sup>71</sup> aunque no parece una vía importante de sensibilización alérgica, ya que los esfuerzos encaminados a reducir la exposición antigénica por esta vía no han demostrado efectos beneficiosos en la prevención de las enfermedades atópicas, como comentaremos posteriormente. También se han descrito fuentes de exposición alternativas, a través de la inhalación de partículas alimentarias presentes en el polvo doméstico o por el contacto cutáneo con manos u objetos contaminados con dichas partículas, que podrían ser el origen de la sensibilización correspondiente.<sup>46</sup>

La prevención primaria de la alergia a alimentos sólo se recomienda en los niños con predisposición para el desarrollo de enfermedades atópicas,<sup>47</sup> que son aquéllos con más posibilidades de sensibilizarse tras el primer contacto con los alérgenos alimentarios. Por ello, se han realizado muchos esfuerzos en la búsqueda de indicadores válidos para la identificación precoz perinatal de estos niños.

Existen muchos marcadores con carácter predictivo sobre las enfermedades alérgicas descritos en diversos estudios. En una revisión de todos ellos, sólo la historia familiar de atopía en uno o dos de los padres y la IgE total elevada en sangre del cordón umbilical al nacimiento pueden considerarse útiles, aunque sean marcadores con baja sensibilidad y especificidad.<sup>72,73</sup>



Para un manejo práctico, la historia familiar de atopia podría servirnos a la hora de establecer o no medidas preventivas en el recién nacido. Se ha establecido un riesgo de entre el 50 y el 80% si los dos padres presentan la misma enfermedad atópica, entre el 40 y el 60% si los dos padres son atópicos con distintas manifestaciones, entre el 20 y el 40% si sólo uno de los padres es atópico y entre el 5 y el 15% si ninguno de los padres es atópico.<sup>74,75</sup>

La IgE total en sangre de cordón umbilical también es un buen predictor de atopia<sup>76,77</sup> y se ha relacionado con manifestaciones más severas y crónicas de las enfermedades alérgicas.<sup>76</sup> Niveles elevados de IgE total en sangre del cordón se han relacionado con un aumento en la prevalencia de dermatitis atópica y alergia a alimentos en los dos primeros años de vida,<sup>72</sup> y de sensibilización a inhalantes al séptimo año de vida.<sup>78</sup> No obstante, es un método con bajo valor predictivo positivo<sup>79</sup> y se reserva solamente para inclusión en estudios de investigación, por no ser una técnica asequible para su aplicación rutinaria en la práctica clínica diaria.

Otro marcador de predicción de alergopatías es el descrito por Kjellman y colaboradores en relación con el aumento de la IgE total en la primera infancia, encontrando que hasta el 75% de los niños con IgE total elevada en el primer año de edad desarrollaban manifestaciones atópicas.<sup>80</sup>

También se ha relacionado la presencia de IgE específica a determinados alérgenos alimentarios, como es el caso del huevo, con el desarrollo de dermatitis atópica a los 18 meses y asma y rinitis alérgica a los siete años.<sup>78,81</sup>

Las medidas de prevención encaminadas a reducir la exposición a alimentos considerados con mayor poder alergénico tienen un efecto beneficioso en la prevención de alergia a alimentos, que en la mayoría de los casos se limita a los primeros años de vida mientras se mantienen dichas medidas, y son responsables más de un retraso en la sensibilización al alimento que ha sido retirado de la dieta<sup>82</sup> que de una acción realmente preventiva del desarrollo de alergia a dichos alimentos.<sup>78,83</sup>

Como la leche de vaca constituye el primer suplemento a la lactancia materna y en ocasiones constituye la única fuente de aporte proteico durante los primeros meses de vida, muchas de las medidas preventivas han estado dirigidas a reducir la exposición antigénica a las proteínas de la leche de vaca mediante la promoción de la lactancia materna exclusiva y el uso de fórmulas sustitutivas hipoalergénicas.

A continuación, pasaremos a analizar las acciones más importantes descritas en la literatura para la prevención de las enfermedades alérgicas en general y de la alergia a alimentos en particular.

### ***Medidas de promoción de la lactancia materna en la prevención de alergia a alimentos***

Existen muchos trabajos al respecto y con resultados contradictorios, debido a diferencias metodológicas entre ellos, tal como se ha comentado anteriormente. Generalmente, el problema más importante surge de la falta de estudios aleatorios debido a las implicaciones éticas que supone el no permitir lactancia materna a recién nacidos en los cuales no exista contraindicación.

Además, existen variables de confusión, como por ejemplo el hecho de que los estudios a favor de la lactancia materna tengan un periodo de lactancia materna mayor de cuatro meses e introducción tardía de alimentos sólidos (variables que se han asociado con un efecto beneficioso en la prevención de enfermedades alérgicas), mientras que los estudios en contra tienen periodos de lactancia materna más breves (<3 meses) e introducción precoz de alimentos sólidos.<sup>72,84</sup>

En la mayoría de los estudios, se analiza la prevalencia de dermatitis atópica<sup>85-87</sup> o de enfermedades alérgicas en general, sin documentación inmunológica en muchos casos.<sup>88-90</sup>

A este respecto, un estudio prospectivo realizado por Saarinen y colaboradores<sup>91</sup> demuestra un efecto protector de la lactancia materna prolongada durante al menos seis meses sobre la prevalencia de dermatitis atópica al año, la alergia alimentaria a los tres años y la alergia respiratoria a los 17 años. En este estudio, el diagnóstico de alergia alimentaria se basa en la historia clínica y cuestionarios realizados a los padres, sin documentación inmunológica de sensibilización. Además, el efecto preventivo sobre la alergia a alimentos es transitorio y a los 17 años existe la misma prevalencia de alergia a alimentos en el grupo con lactancia materna prolongada que en el grupo sin lactancia materna o durante menos de un mes.

Cabría preguntarse si el efecto protector de la lactancia materna es por sí mismo o derivado de la introducción tardía de fórmulas adaptadas de leche de vaca. Se ha descrito que la introducción precoz de la leche de vaca en el lactante puede asociarse a un aumento de reacciones adversas a Proteínas de Leche de Vaca (PLV), aunque se incluyen muchas manifestaciones clínicas que difícilmente estarían producidas por un mecanismo IgE.<sup>92,93</sup> El efecto protector que tendría la lactancia materna sobre el desarrollo de alergia a PLV sería alérgeno-específico y sólo se ejercería sobre dicho alimento que se ha evitado, como sucede con otros alérgenos que se evitan durante la lactancia materna.<sup>57,82</sup>

La exposición inadvertida a biberones de fórmulas adaptadas, que en muchas ocasiones se administran durante los primeros días de vida en las maternidades, se ha asociado a un aumento del riesgo de sensibilización a la leche de vaca.<sup>94-96</sup> Sin embargo, estudios recientes aleatorios no encuentran efecto promotor de atopia con los llamados *biberones pirata*.<sup>97</sup> Incluso se ha propuesto que la administración temprana de fórmulas adaptadas durante los primeros días de vida y en grandes cantidades pueden inducir tolerancia más que sensibilización.<sup>98</sup>

Se sabe que la exposición intermitente a pocas cantidades de alérgeno es más sensibilizante que la exposición continuada a grandes cantidades del mismo. Este primer tipo de exposición es la que ocurre con el paso de pequeñas cantidades de alérgenos alimentarios a través de la leche materna y explicaría el hecho del desarrollo de síntomas alérgicos tras la primera toma de una fórmula adaptada después del periodo de lactancia materna.<sup>96,99</sup> Además, se ha observado que los niños alimentados con fórmulas adaptadas desde el inicio tienen menor prevalencia de sensibilización a PLV que los que han recibido lactancia materna exclusiva.<sup>100,101</sup>

Incluso en estudios recientes, se implica la lactancia materna como un factor de riesgo para el desarrollo de enfermedad atópica y alergia a PLV.<sup>102,103</sup>

Podríamos resumir que la lactancia materna tiene un efecto protector frente al desarrollo de alergia alimentaria, limitado a niños con alto riesgo atópico, que suele ser transitorio y que actúa sobre aquellos alérgenos que son evitados durante la lactancia materna exclusiva.

No obstante, la lactancia materna tiene muchas ventajas en relación con las fórmulas adaptadas con respecto a sus valores nutritivos, protección inmunológica y beneficios psicológicos, lo que hace que deba ser recomendada en todos los recién nacidos siempre que sea posible. Además, la Sociedad Europea de Alergia Pediátrica e Inmunología Clínica (ESPACI)<sup>47</sup> y la Academia Europea de Alergología e Inmunología Clínica (EAACI)<sup>10</sup> en sus normas para la prevención de alergia a alimentos recomiendan como primera medida la lactancia materna exclusiva durante al menos cuatro o seis meses, por su capacidad para reducir la prevalencia de enfermedades alérgicas en niños de alto riesgo atópico.

### ***Medidas encaminadas a reducir la exposición alérgica mediante dietas de eliminación***

Estas medidas se han empleado con el objetivo de disminuir la exposición antigénica del feto y del neonato, mediante la eliminación de alimentos con mayor capacidad alérgica de la dieta de la madre durante el embarazo y la lactancia, así como de la dieta del neonato, favoreciendo la lactancia materna exclusiva y la introducción tardía de alimentos sólidos.

#### ***Dietas de eliminación de alimentos alérgicos durante el embarazo***

A pesar de haberse demostrado una respuesta inmunológica IgE en el feto frente a determinados alérgenos alimentarios, las medidas encaminadas a reducir la exposición alérgica por esta vía mediante la restricción dietética en madres durante el tercer trimestre del embarazo no ha demostrado tener efecto beneficioso sobre la reducción de las enfermedades atópicas, tal como se ha descrito en estudios aleatorios prospectivos recientes.

No se ha demostrado efecto sobre la prevalencia de dermatitis atópica, sensibilización a alérgenos alimentarios ni patología respiratoria alérgica en seguimiento a los 18 meses de vida<sup>104,105</sup> y a los cinco años de edad.<sup>106</sup>

Por lo tanto, no se recomienda este tipo de restricciones dietéticas sobre la madre gestante, que de otro modo podrían llevar a un déficit nutricional tanto para la madre como para el feto.

#### ***Dietas restrictivas en la madre durante la lactancia***

Ya se ha comentado en este capítulo la presencia de pequeñas cantidades de alérgenos de alimentos en la leche materna, lo cual puede ser responsable de la sensibilización del neonato a dichos alimentos. En niños con lactancia materna exclusiva, se han descrito reacciones alérgicas por alimentos presentes en la leche materna.<sup>102,107</sup> Por ello, las madres de lactantes alérgicos a un determinado alimento deben eliminar dicho alimento de su dieta, ya que pasará a través de la lactancia materna.

La capacidad de la leche materna para vehicular estos alérgenos ha hecho pensar que una dieta en la madre sin los alimentos más alérgicos puede tener un efecto preventivo en la alergia a alimentos.

Diferentes estudios hablan de una disminución de la prevalencia de dermatitis atópica en los primeros meses de vida en niños de madres con dieta de exclusión de leche, huevos y pescado durante la lactancia,<sup>108,109</sup> persistiendo este beneficio incluso hasta los cuatro años de edad.<sup>110</sup>

En otro estudio prospectivo no aleatorizado, se detecta una menor existencia de IgE específica frente a huevo y leche a los tres meses de edad en niños cuyas madres habían hecho dieta restrictiva de estos alimentos.<sup>111</sup>

No obstante, en otros estudios no se han confirmado dichos efectos preventivos, tanto en la prevalencia de dermatitis atópica como en la sensibilización a alérgenos alimentarios,<sup>112,113</sup> al menos con lo que a la leche, al huevo y al pescado se refiere.

Son pocos los estudios en los que se realice una dieta de exclusión en la madre lactante de manera exclusiva, sin acompañarse de otras medidas dietéticas. Nuevamente, existen controversias en este tema y las diferencias de metodología de los diferentes estudios hacen que no sean comparables entre sí. La ESPACI no incluye la recomendación de evitar dichos alimentos en la dieta de la madre durante la lactancia, por dichas discrepancias.<sup>47</sup>

Por lo tanto, no es una medida que deba recomendarse para la prevención de alergia a alimentos. En todo caso, sus efectos se limitan a los niños de alto riesgo y a los primeros meses de vida.<sup>112</sup>

Parece existir, sin embargo, una fuerte asociación entre la ingesta de cacahuete en las madres durante el embarazo y la lactancia, con el riesgo de sensibilización y reacciones alérgicas al cacahuete en el recién nacido.<sup>68</sup> Con lo cual, parece recomendable evitar este alimento en la dieta materna durante la lactancia de niños con alto riesgo atópico, ya que, además, tampoco constituye un alimento importante para una dieta adecuada.

### ***Introducción tardía de alimentos sólidos en el lactante***

Existe poca bibliografía al respecto. En la mayoría de los casos, sus efectos se analizan en conjunción con la realización de otras medidas preventivas. Los estudios se centran en el efecto sobre la presencia de dermatitis atópica en los primeros años de vida y no se analizan los efectos que podría tener sobre la sensibilización a esos alimentos que son pospuestos en la dieta del lactante.

En estudios prospectivos no aleatorios, se ha demostrado un incremento en la prevalencia de dermatitis atópica durante los primeros años de vida,<sup>91</sup> incluso en niños hasta los 10 años,<sup>114</sup> con la introducción de alimentos sólidos antes de los cuatro meses de edad.

Por otra parte, hay otros estudios que combinan las dietas de eliminación en el embarazo y la lactancia, junto con la introducción tardía de alimentos sólidos,<sup>78,83,115,116</sup> con lo que se evidencia una disminución de la prevalencia de eccema en el primer año de vida, junto con la sensibilización a alérgenos alimentarios, de carácter transitorio y que no se mantiene en seguimientos evolutivos hasta los siete años de edad.

No está analizada convenientemente esta medida en la prevención de alergia a alimentos. No obstante y en cuanto se disponga de estudios aleatorios y con grandes grupos de

población para alcanzar conclusiones, se seguirán las recomendaciones de la ESPACI,<sup>47</sup> que promueve no introducir los alimentos sólidos (Beikost) en la dieta del lactante al menos hasta los cinco meses de edad, por su capacidad para prevenir la dermatitis atópica recurrente en niños con alto riesgo atópico.

### ***Utilización de fórmulas sustitutivas de la lactancia materna para la prevención en el niño con predisposición atópica***

Las medidas de prevención deben ir encaminadas hacia el lactante durante los primeros meses de vida como se ha comentado anteriormente; de momento, la mejor medida en prevención para la alergia a alimentos (aunque con sus reservas, como ya hemos comentado anteriormente) es la promoción de la lactancia materna.

En los niños con predisposición atópica que no podían recibir lactancia materna o ésta debía ser suplementada, sólo existía la posibilidad de alimentarles con fórmulas adaptadas de leche de vaca, que constituyen el único alimento adecuado durante este periodo de vida. Debido a ello, surgieron varias fórmulas sustitutivas con la intención de disminuir la alergenicidad y reducir el estímulo antigénico que suponían las fórmulas habituales.

Los productos que se han utilizado en diferentes estudios para la prevención de enfermedades alérgicas derivan de las proteínas de la leche de vaca (como la caseína o las proteínas del suero), las cuales son sometidas a diferentes procesos de hidrólisis, desnaturalización por calor y ultrafiltración. También se han estudiado con estos fines la utilidad de las fórmulas a base de proteínas de soja, que aparecieron con anterioridad a los hidrolizados de PLV.

#### ***Hidrolizados de proteínas de leche de vaca***

Los hidrolizados extensos de proteínas de leche de vaca son verdaderamente hipoalérgicos, como ya se ha comentado en la primera parte de este capítulo, y constituyen la primera opción de tratamiento en niños lactantes con alergia o intolerancia a las PLV si no se puede realizar lactancia materna.

Diversos estudios muestran un efecto preventivo similar de la lactancia materna y los hidrolizados extensos sobre el desarrollo de dermatitis atópica y alergia alimentaria.<sup>117, 118, 119</sup> La ESPACI<sup>47</sup> y el Comité de Nutrición de la Asociación Española de Pediatría<sup>48</sup> recomiendan su uso en niños con alto riesgo de atopia, que precisan lactancia artificial, cuando la lactancia materna sea impracticable o insuficiente, porque pueden reducir la incidencia de reacciones adversas a alimentos.

La instauración de este tipo de fórmulas sustitutivas debe ser lo más precoz posible para que ejerzan su efecto preventivo, ya que se ha descrito menor efecto con su introducción durante el segundo semestre del primer año de vida.<sup>70, 120</sup>

No obstante, también existen controversias sobre el tema y el efecto preventivo de estas fórmulas sobre el desarrollo de alergia a PLV no está claramente demostrado. La mayoría de los estudios realizados incluyen como diagnóstico de atopia cuadros de rinoconjuntivitis, dermatitis atópica o alergias gastrointestinales en niños pequeños por lo general durante el primer año de vida, en los cuales probablemente no está implicado un mecanismo IgE.

Posteriormente, aparecieron los hidrolizados parciales de PLV, que tenían menor coste y mejor sabor que los anteriores, pero que no han demostrado ser hipoalergénicos según los criterios de la Academia Americana de Pediatría. Sin embargo, también se ha documentado, en algunos estudios aleatorios, un cierto efecto preventivo de los hidrolizados parciales sobre el desarrollo de enfermedades atópicas<sup>121,122</sup> y alergia a PLV.<sup>123</sup>

A pesar de dichos estudios, tanto la ESPACI como la Asociación Española de Pediatría<sup>47,48</sup> establecen dudas en cuanto a la metodología de los mismos y no recomiendan estas fórmulas para su uso en prevención de alergia a alimentos. Además, se ha demostrado su alergenicidad en diversos estudios y no es segura su administración en niños alérgicos a leche de vaca ni, incluso, en niños con predisposición atópica cuando se han usado como tratamiento preventivo.<sup>124</sup>

Existe también algún estudio que compara los hidrolizados extensos con los parciales y se demuestra un mayor efecto beneficioso de los primeros en cuanto a la prevención de alergia a las PLV en los primeros meses de vida.<sup>125</sup>

En una revisión sistemática reciente sobre estudios prospectivos y aleatorios que evalúan el efecto preventivo de estas fórmulas hidrolizadas sobre el desarrollo de enfermedades alérgicas en niños de alto riesgo, se establece que, debido a las amplias diferencias en los diseños de los diferentes estudios existentes, no se pueden alcanzar conclusiones definitivas al respecto.<sup>126</sup>

Siguen apareciendo estudios que intentan aclarar este tema, como uno reciente de Chan y colaboradores<sup>127</sup> a favor de los hidrolizados parciales, en comparación con las fórmulas adaptadas convencionales, en cuanto a su efecto preventivo sobre la dermatitis atópica a los dos años de edad, aunque no existen diferencias en cuanto a los niveles de IgE específica frente PLV.

Desde otro punto de vista y precisamente por su poder inmunógeno, se ha demostrado la capacidad de los hidrolizados parciales para la producción de tolerancia inmunológica a PLV, si se produce un aporte continuo y de grandes cantidades,<sup>128</sup> la cual no se consigue con los hidrolizados extensos ni con la lactancia materna. Esto, al igual que se ha observado con la lactancia a base de fórmulas adaptadas desde el nacimiento (ya que estos niños raramente desarrollan alergia a la leche de vaca), cambia el planteamiento actual sobre la prevención de la alergia a alimentos. Esta prevención estaría dirigida a la inducción de tolerancia a los alimentos, mediante la introducción precoz de cantidades moderadas del alimento de manera mantenida, en vez del retraso en la introducción del mismo en la dieta del lactante. Bien es cierto que, para el caso, sería lo mismo dar fórmulas convencionales que fórmulas parciales y que, debido a su alergenicidad, de momento no se aconsejan para niños con alto riesgo atópico si han de sustituir la lactancia materna.

### **Fórmulas de soja**

Las fórmulas a base de soja, a pesar de cumplir con los requerimientos nutricionales adecuados, tienen una importante capacidad inmunógena y alérgica, al menos tan importante como la de las PLV, y no se recomienda su uso para la prevención de la alergia a alimentos y otras enfermedades atópicas según las normas de la ESPACI,<sup>47</sup> la Asociación Española de Pediatría<sup>48</sup> y el Comité de Nutrición de la Academia Americana de Pediatría.<sup>63</sup>

También existe controversia en este tema y encontramos estudios en contra del efecto preventivo de la soja en comparación con la leche de vaca<sup>129,130</sup> y estudios, principalmente realizados por el grupo de Businco y colaboradores, que establecen dudas a este respecto y que encuentran efectos beneficiosos de este tipo de fórmulas en la prevención de alergopatías.<sup>131-32</sup>

No obstante, se necesitan más estudios aleatorios, prospectivos y controlados, en niños de alto riesgo, que determinen mediante medidas objetivas la prevención de alergia a alimentos, sobre todo a soja y leche de vaca.<sup>68,72</sup>

### ***Papel de los probióticos en la prevención primaria de las enfermedades atópicas***

Se ha descrito, en relación con la teoría higiénica, que el estímulo inmunológico procedente de la microflora intestinal es más potente que el que puede suponer la exposición a agentes microbianos causantes de infecciones en la infancia y sería la verdadera responsable de la desviación hacia una respuesta inmunológica tipo TH<sub>1</sub>, con la consecuente protección frente al desarrollo de la respuesta de tipo alérgico.<sup>134</sup> La microflora comensal se empieza a desarrollar desde los primeros días de vida del niño y constituye un estímulo precoz, permanente y de gran intensidad para el sistema inmunológico, ya que engloba billones de microorganismos.

Así, se han descrito diferencias en la composición de esta flora comensal entre niños alérgicos y no alérgicos, así como en niños de diferentes poblaciones con diferentes niveles socioeconómicos y diferente prevalencia de enfermedades atópicas, lo que sugiere que la composición de la flora intestinal, ya desde el periodo neonatal, puede predisponer hacia el desarrollo de las enfermedades alérgicas.<sup>135,136</sup>

Los probióticos que se han utilizado en los diversos trabajos son *Lactobacillus*, que se han demostrado como una de las bacterias deficitarias en la microflora de las poblaciones con mayor prevalencia de atopía. Regulando, por tanto, la composición de la microflora con el aporte de este tipo de colonias bacterianas, se pretende evidenciar la capacidad preventiva de los probióticos sobre las enfermedades alérgicas.

Sus funciones en el colon, como ya se ha comentado, incluyen la participación en el control de microorganismos patógenos, producción de nutrientes, eliminación de sustancias tóxicas y estimulación del sistema inmune.<sup>20</sup>

En un estudio reciente prospectivo y aleatorio, los probióticos han demostrado efecto preventivo sobre la dermatitis atópica hasta los dos años de edad, tras administrarse a la madre entre dos y cuatro semanas antes del parto y posteriormente durante seis meses de lactancia (a la madre si es lactancia materna y al niño si no lo es).<sup>137</sup> Sin embargo, en este mismo estudio no se demostró efecto sobre la sensibilización a antígenos alimentarios o inhalantes más comunes, determinada mediante pruebas cutáneas y CAP-Pharmacia.

Se postula que dicho efecto preventivo sea debido a la estimulación de la producción del *Transforming Growth factor-β2* (TGF-β). Éste se encuentra elevado al tercer mes de tratamiento en la leche de las madres que recibieron probióticos con diferencias significativas, en comparación con el grupo placebo. Además, estas diferencias se hacían más patentes en leche materna de los niños con una IgE total elevada en sangre del cordón umbilical y, por lo tanto, con mayor riesgo atópico.<sup>138</sup>

El TGF- $\beta$  se ha descrito como un factor fundamental en la inducción de tolerancia oral y en la secreción de IgA.<sup>139</sup> La concentración de TGF- $\beta$ 1 y TGF- $\beta$ 2 en calostro es menor en aquellas madres cuyos niños desarrollan dermatitis atópica precoz durante la lactancia y es mayor en madres cuyos niños presentan células productoras de IgA específica frente a antígenos alimentarios comunes.<sup>140</sup> Con lo cual, el aumento de TGF- $\beta$  transitorio en el calostro durante las primeras tomas del recién nacido puede prevenir el desarrollo de dermatitis atópica precoz y favorecer la inducción de tolerancia a antígenos alimentarios mediante la producción de IgA específica. Esta IgA, por lo tanto, se va a suministrar al niño, a través de la lactancia materna, durante sus primeros días de vida hasta que éste sea capaz de producir su propia IgA de manera endógena.

## Bibliografía

1. ARMENTIA A, QUINTERO A, FERNÁNDEZ A ET AL. Prevalencia de sensibilización alérgica ocupacional de cereales en la provincia de Valladolid. Estudio epidemiológico y revisión de la literatura. *Rev Esp Alergol Inmunol Clin* 1989; 4: 145-53.
2. IGEA JM, FERNÁNDEZ M, QUIRCE S, DE LA HOZ B, DÍEZ GÓMEZ ML. Green bean hypersensitivity: an occupational allergy in a homemaker. *J Allergy Clin Immunol* 1994; 94: 33-5.
3. MARTÍN J, COMPAIRED J, DE LA HOZ B ET AL. Asma bronquial inducido por leguminosas. *Rev Esp Alergol Inmunol Clin* 1992; 5 (3): 99.
4. CRESPO JF, PASCUAL C, DOMÍNGUEZ C, OJEDA I, MUÑOZ FM, ESTEBAN MM. Allergic reactions associated with airborne fish particles in IgE-mediated fish hypersensitive patients. *Allergy* 1995; 50: 257-61.
5. DOMÍNGUEZ C, OJEDA I, CRESPO JF, PASCUAL C, OJEDA A, MARTÍN-ESTEBAN M. Allergic reactions following skin contact with fish. *Allergy Asthma Proc* 1996; 17: 83-87.
6. VEGA F. Alergia a alimentos: clínica por inhalación y por contacto. *Allergol Immunopathol* 24 Suppl 1: 50-8.
7. ROBERTS G, GOLDBERGER N, LACK G. Bronchial challenges with aerosolized food in asthmatic, food-allergic children. *Allergy* 2002; 57: 713-17.
8. SAMPSON HA. Adverse reactions to foods. In Middleton R Jr, Reed CE, Ellis EF, Adkinson NF Jr, Yunginger JW, Busse WW eds. *Allergy: Principles and Practice*. St Louis: Mosby; 1998: 1.162-82.
9. PASTORELLO E, STOCCHI L, PRAVETTONI V ET AL. Role of the elimination diet in adults with food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 84: 475-83.
10. BRUIJNZEEL C, ORTOLANI C, AAS K ET AL. Adverse reactions to food. *Allergy* 1995; 50: 623-35.
11. PRIMEAU MN, KAGAN R, JOSEPH L, LIM H, DUFRESNE C, DUFFY C, PRHICAL D, CLARKE A. The psychological burden of peanut allergy as perceived by adults with peanut allergy and the parents of peanut-allergic children. *Clin Exp Allergy* 2000; 30: 1.135-43.
12. JOSHI P, MOFIDI S, SICHERER SH. Interpretation of commercial food ingredient labels by parents of food-allergic children. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109 (6): 1.019-21.
13. VIERK K, FALCI K, WOLYNIAC C, KLONTZ KC. Recalls of foods containing undeclared allergens reported to the US Food and Drug Administration, fiscal year 1999. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109: 1.022-6.
14. BUSINCO L, CANTANI A. Food allergy in children: diagnosis and treatment with sodium cromoglycate. *Allergol Immunopathol* 1990; 18 (6): 339-48.
15. BURKS AW, SAMPSON HA. Double-blind placebo-controlled trial of oral cromolyn in children



- with atopic dermatitis and documented food hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 81: 417-23
16. KONDO N, FUKUTOMI O, KAMEYAMA T, NISHIDA T, LI GP, AGATA H, SHINBARA M, SHINODA S, YANO M, ORII T. Suppression of proliferative responses of lymphocytes to food antigens by an anti-allergic drug, ketotifen fumarate, in patients with food-sensitive atopic dermatitis. *Int Arch Allergy Immunol* 1994; 103: 234-38.
  17. CIPRANDI G, SCORDAMAGLIA A, BAGNASCO M, CANONICA GW. Pharmacologic treatment of adverse reactions to foods: comparison of different protocols. *Ann Allergy* 1987; 58 (5): 341-3.
  18. BONER A, RICHELLI C, ANTOLINI I. The efficacy of ketotifen in a controlled double-blind food challenge study in patients with food allergy. *Ann Allergy*; 1986; 57 (1): 61-4.
  19. BINDSLEV C, VIBITS A, STAHL S ET AL. Oral allergy syndrome: the effect of astemizole. *Allergy* 1991; 46: 610-13.
  20. CAPURSO L. Probiotics and prebiotics and food intolerance. *Allergy* 2001; 56 (67): 125-6.
  21. OKSANEN PJ, SALMINEN S, SAXELIN M, HAMALAINEN P, IHANTOLA-VORMISTO A, MUURASNIEMI-ISOVITA L, NIKKARI S, OKSANEN T, PORSTI I, SALMINEN E ET AL. Prevention of travellers' diarrhoea by *Lactobacillus GG*. *Ann Med* 1990; 22: 53-56.
  22. SIITONEN S, VAPAATALO H, SALMINEN S ET AL. Effect of *Lactobacillus GG* yoghurt in prevention of antibiotic associated diarrhoea. *Ann Med* 1990; 22: 57-9.
  23. MAJAMAA H, ISOLAURI E. Probiotics: A novel approach in the management of food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99: 179-85.
  24. PELTO L, ISOLAURI E, LILJUS E ET AL. Probiotic bacteria down-regulate the milk induced inflammatory response in milk-hypersensitive subjects but have an immunostimulatory effect in healthy subjects. *Clin exp Allergy* 1998; 28: 1474-79.
  25. MAJAMAA H, ISOLAURI E. Evaluation of the gut mucosal barrier: evidence for increased antigen transfer in children with atopic eczema. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 97: 985-90.
  26. OPPENHEIMER J, NELSON H, BOJCI A ET AL. Treatment of peanut allergy with rush immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 90: 256-62.
  27. NELSON H, LAHR J, RULE R ET AL. Treatment of anaphylactic sensitivity to peanuts with injections of aqueous peanut extract. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99: 744-51.
  28. ASERO R. Effects of birch pollen-specific immunotherapy on apple allergy in birch pollen-hypersensitive patients. *Clin Exp Allergy* 1998; 28: 1.368-73.
  29. ASERO R. Fennel, cucumber, and melon allergy successfully treated with pollen specific injection immunotherapy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000; 84: 460-2.
  30. PATRIARCA G, SCHIAVINO D, NUCERA E ET AL. Food Allergy in children: Results of a standardized protocol for oral desensitization. *Hepatogastroenterology* 1998; 45: 52-8.
  31. MARTORELL A, PÉREZ C, CERDÁ J ET AL. Inducción de tolerancia clínica en alérgicos a leche de vaca. *Allergol Immunopathol* 2002; 10: 183.
  32. BAUER A, EKANAYAKE S, WIGGER W ET AL. Oral rush desensitization to milk. *Allergy* 1999; 54: 894-5.
  33. BURKS W, BANNON G, LEHRER S. Classic specific immunotherapy and new perspectives in specific immunotherapy for food allergy. *Allergy* 2001; 56 (67): 121-4.
  34. ROY K, MAO H, HUANG S. Oral gene delivery with chitosan-DNA nanoparticles generates immunologic protection in a murine model of peanut allergy. *Nat Med* 1995; 5: 387-91.
  35. MILGROM H, FICK RB JR, SU JQ ET AL. Treatment of allergic asthma with monoclonal anti-IgE antibody. *rhuMAB-E25 Study Group*. *N Engl J Med* 1999; 304: 1.966-71.
  36. NAYAK A, LAFORCE C, ROWE M ET AL. RhuMab-E25 improves quality of life in patients with seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: s49.
  37. BABU KS, ARSHAD SH, HOLGATE ST. Anti-IgE treatment: an update. *Allergy* 2001; 56: 1.121-8.
  38. HOST A, HALKEN S. A prospective study of cow's milk allergy in Danish infants during the first two years of life. *Allergy* 1990; 45: 587-96.

39. SANZ ORTEGA J, MARTORELL A, MICHAVILLA A, NIETO A Y GRUPO DE TRABAJO PARA ALERGIA ALIMENTARIA. Estudio de la incidencia mediada por IgE frente a la proteína de leche de vaca en el primer año de vida. *An Esp Pediatr* 2001; 53: 536-539.
40. CASAS R, TAPIA J GINESTA J, Y COLS. Alergia a la proteína de la leche de vaca en el primer año de vida: incidencia y forma de presentación. *Allergol Immunopathol* 2001; 29: 167.
41. GARCÍA ARA MC, BOYADO MT, DÍAZ PEÑA JM Y COLS. Incidencia de Alergia a leche de vaca y su repercusión en el consumo de hidrolizados en la Comunidad de Madrid. *An Esp Pediatr* 2003; 56: 100-105.
42. STUART C, TWISELTON R, NICHOLA M, HIDE D. Passage of cow's milk proteins in breast milk. *Clin Allergy* 1984; 14: 551-9.
43. CANT A, NARSDEN R, KILSHAW P. Egg and cow's milk hypersensitivity in exclusively breast-fed infants with eczema, and detection of egg protein in breast milk. *Br Med J* 1985; 291: 932-5.
44. TRONCONE R, SCARCELLA A, DONATIello A ET AL. Pasaje de gliadin into human breast milk. *Acta Paediatr Scand* 1987; 76: 453-6.
45. ELLIS M, SHORT J, HEINER D. Anaphylaxis after ingestion of a recently introduced hydrolyzed whey protein formula. *J Pediatr* 1991; 118: 74-7
46. WITTEMAN A, VAN LEEUWEN J, VAN DERZEE J ET AL. Food allergens in house dust. *Int Arch Allergy Immunol* 1995; 107: 566-8.
47. HOST A, KOLETZKO B, DREBORG S ET AL. Dietary products used in infants for treatment and prevention of food allergy. *Arch Dis Child* 1999; 81: 80-84.
48. BALLABRIGA A, MOYA M, MARTÍN M ET AL. Recomendaciones sobre el uso de fórmulas para el tratamiento y prevención de las reacciones adversas a proteínas de leche de vaca. *An Esp Pediatr* 2001; 54 (4): 372-79.
49. AMERICAN ACADEMY PEDIATRICS. COMMITTEE ON NUTRITION. *Pediatrics* 2000; 106: 346-49.
50. GIAMPIETRO P, KJELLMAN N, OLDAEUS G ET AL. Hypoallergenicity of an extensively hydrolyzed whey formula. *Pediatr Allergy Immunol* 2001; 12: 83-6.
51. SCHWARTZ RH, AMONETTE MS. Cow milk protein hydrolysate infant formulas not always "hypoallergenic". *J Pediatr* 1991; 119: 839-40.
52. VAN BERESTEIJN E, MEIJER R, SCHMIDT D ET AL. Residual antigenicity of hypoallergenic infants formulas and the occurrence of milk specific IgE antibodies in patients with clinical allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 96: 365-74.
53. MAKINEN S, SORVA R. Bovine beta-lactoglobulin levels in hydrolysed protein formulas for infant feeding. *Clin Exp Allergy* 1993; 23: 287-91.
54. CHIANCONE E, GATTONI M, GIAMPIETRO P ET AL. Detection of undegraded Beta-lactoglobulin and evaluation of the molecular weigh of peptides in hydrolysate cow's milk formulae. *J Invest Allergol Clin Immunol* 1995; 5: 228-31.
55. BUSINCO L, CANTANI A, LONGHI MA, GIAMPIETRO PG. Anaphylactic reactions to a cow's milk whey protein hydrolysate (Alfa-Re, Nestle) in infants with cow's milk allergy. *Ann Allergy* 1989; 62: 333-35.
56. SAMPSON H, BERNHISEL J, YANG E. Safety of casein hydrolysate formula in children with cow milk allergy. *J Pediatr* 1991; 118: 520-5.
57. BUSINCO L, BRUNO G, GIAMPIETRO P. Prevention and management of food allergy. *Acta Paediatr* 1999: 104-9.
58. EUROPEAN SOCIETY OF PEDIATRIC ALLERGY AND CLINICAL IMMUNOLOGY. Hydrolysed cow's milk formulae. Allergenicity and use in treatment and prevention. *Pediatr Allergy Immunol* 1993; 4: 101-11.
59. RAGNO V, GIAMPIETRO PG, BRUNO G, BUSINCO L. Allergenicity of milk protein hydrolysate formulae in children with cow's milk allergy. *Eur J Pediatr* 1993; 152: 760-62.
60. OLDAEUS G, BJORKSTEN B. Antigenicity and allergenicity of cow's milk hydrolysates intended for infant feeding. *Paediatr Allergy Immunol* 1991; 2: 156-60.

61. AGGETT PJ, HASCHKE F, HEINE W ET AL. Comment on the composition of soy protein based infant and follow-up formulas. ESPGAN Committee on Nutrition. *Acta Paediatr Scand* 1990; 79: 1.001-5.
62. ZEIGER R, SAMPSON H, BOCK S ET AL. Soy Allergy in infants and children with IgE associated cow's milk allergy. *J Pediatr* 1999; 134: 614-622.
63. AMERICAN ACADEMY PEDIATRICS. Committee on Nutrition. Soy protein-based formulas: Recommendations for use in infants feeding. *Pediatrics* 1998; 101: 148-53.
64. CARROCCIO A, CAVATAIO F, MONTALTO G. Intolerance to hydrolysed cow's milk proteins in infants: clinical characteristics and dietary treatment. *Clin exp Allergy* 2000; 30: 1.597-1.603.
65. RIGO J, SALLE B, PICAUD J ET AL. Nutritional evaluation of protein hydrolysate formulas. *Eur J Clin Nutr* 1995; 49: 26-38.
66. RIGO J, SALLE B, PUTET G ET AL. Nutritional evaluation of various protein hydrolysate formulae in term infants during y the first month of live. *Acta Paediatr* 1994; 83: 100-4.
67. GRULEE C, SANDFROD H. The influence of breast and artificial feeding on infantile eczema. *J Pediatr* 1936; 9: 223-5.
68. ZEIGER R. Dietary aspects of food allergy prevention in infants and children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 30: 77-86.
69. BJÖRKSTEIN B, KJELLMAN N, ZEIGER R. Development and prevention of atopic disease in childhood. In Middleton R Jr, Reed CE, Ellis EF, Adkinson NF Jr, Yunginger JW, Busse WW eds. *Allergy: Principles and Practice*. St Louis: Mosby; 1998: 816-37.
70. HALKEN S, HOST A. Prevention of allergic disease. Exposure to food allergenes and dietetic intervention. *Pediatr Allergy Immunol* 1996; 7 (9): 102-7.
71. MICHEL FB, BOUSQUET J, GREILLIER P ET AL. Comparison of cord blood immunoglobulin E concentrations and maternal allergy for the prediction of atopic diseases in infancy. *J Allergy Clin Immunol*; 65: 422-30.
72. ZEIGER R. Prevention of food Allergy in infancy. *Ann Allergy* 1990; 65: 430-41.
73. MARTÍN ESTEBAN M, PASCUAL C, GARCÍA M. Prevención de la alergia alimentaria. *Allergol Immunopathol* 1998; 26: 97-101.
74. BOUSQUET J, KJELLMAN N. Predictive value of tests in childhood allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1986; 78: 1.019-22.
75. KJELLMAN N. Atopic disease in seven year old children: incidence in relation to family history. *Acta Paediatr Scand* 1997; 66: 465-71.
76. KJELLMAN N, CORNER S. Cord blood IgE determination for allergy prevention- a follow up to seven years in 1651 children. *Ann Allergy* 1984; 53: 167-71.
77. MAGNUSSON C. Cord serum IgE in relation to family history and as a predictor of atopic disease in early infancy. *Allergy* 1988; 43: 241-51.
78. ZEIGER R, HELLER S. The development and prediction of atopy in high risk children: Follow up a age seven years in a prospective randomized study of combined maternal and infant food allergen avoidance. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 95: 1.179-90.
79. WARNER JO. Peanut allergy: a major public health issue. *Pediatr Allergy Immunol* 1999; 10: 14-20.
80. KJELLMAN N. Predictive value of high IgE levels in children. *Acta Paediatr Scand* 1976; 65: 465-71.
81. HATTEVIG G, KJELLMAN B, BJORKSTEN B. Clinical symptoms and IgE responses to common food proteins and inhalants in the first 7 years of life. *Clin Allergy* 1987; 17: 571-8.
82. SAARINEN M, KAJOAARI M. Does dietary elimination in infancy prevent or only postpone a food allergy. *Lancet* 1980; 1: 166-7.
83. ZEIGER R, HELLER S, MELLON M. Effect of combined maternal and infant food-allergen avoidance on development of atopy in early infancy: A randomized study. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 84: 72-89.

84. HOST A, HALKEN S. Epidemiology and prevention of cow's milk allergy. *Allergy* 1998; 53 (46): 111-13.
85. SAARINEN UM, BACKMAN A, KAJOSAARI M ET AL. Prolonged breastfeeding as prophylaxis for atopic disease. *Lancet* 2; 1979: 163-66
86. CHANDRA RK. Prospective studies of the effect of breast feeding on incidence of infection and allergy. *Acta Paediatr Scand* 1979; 68: 691-4.
87. VAN ASPEREN P, KEMP S, MELLIS C. Relationship of diet in the development of atopy in infancy. *Clin Allergy* 1984; 14: 525-32.
88. HIDE D, GUYER B. Clinical manifestations of allergy related to breast and cow's milk feeding. *Arch Dis Child* 1981; 56: 172-5
89. GRUSKAY F. Comparison of breast, cow, and soy feeding in the prevention of onset of allergic disease. *Clin Pediatr* 1982; *Clin Pediatr* 21: 486-91.
90. HALPERN S, SELLARS W, JOHNSON R ET AL. Development of childhood allergy in infants fed breast, soy or cow milk. *J Allergy Clin Immunol* 1973; 51: 139-51.
91. SAARINEN UM, KAJOSAARI M. Breastfeeding as prophylaxis against atopic disease: prospective follow-up study until 17 years old *Lancet* 1995; 346: 1065-69.
92. BUISSERET P. Common manifestations of cow's milk allergy in children. *Lancet* 1978; 1: 304-6.
93. STINZING G, ZETTERSTROM R. Cow's milk allergy, incidence and pathogenetic role of early exposure to cow's milk formula. *Acta Paediatr Scand* 1979; 68: 383-7.
94. LUCAS A, BROOKE OG, MORLEY R ET AL. Early diet of preterm infants and development of allergic or atopic disease: randomised prospective study. *BM J* 1990; 300: 837-40.
95. SAARINEN K, JUNTUNEN K, JARVENPAA A ET AL. Early feeding of cow's milk formula- a risk for cow's milk allergy. *J Pediatr Gast Nutr* 1997; 24: 461.
96. HOST A, HUSBY S, OSTERBALLE O. A prospective study of cow's milk allergy in exclusively breast-fed infants. Incidence, pathogenetic role of early inadvertent exposure to cow's milk formula, and characterization of bovine milk protein in human milk. *Acta Paediatr Scand* 1988; 77: 663-70.
97. DE JONG M, SCHARP V, AALBERSE R ET AL. Randomised controlled trial of brief neonatal exposure to cow's milk on the development of atopy. *Arch Dis Child* 1998; 79: 126-30.
98. FIRER M, HOSKING C, HILL D. Effect of antigen load on development of milk antibodies in infants allergic to milk. *Br Med J* 1981; 283: 693-6.
99. VAN ASPEREN P, KEMP S, MELLIS C. Cow's milk immediate food hypersensitivity reactions on the first known exposure to the food. *Arch Dis Child* 1983; 58: 253-6.
100. SAVILAHTI E, TUOMIKOSKI P, JARVENPAA A ET AL. Early feeding of preterm infants and allergic symptoms during childhood. *Acta Paediatr* 1993; 82: 340-43
101. MARTIN ESTEBAN M, PASCUAL C, GARCÍA M ET AL. Influencia de la lactancia en la aparición de alergia inmediata a proteínas de leche de vaca. *Rev Esp Alergol Immunol Clin* 1986; 1: 63-7.
102. BERGMAN R, DIEPGEN T, KUSS O ET AL. Breastfeeding duration is a risk factor of atopic eczema. *Clin Exp Allergy* 2002; 32: 205-9.
103. SAARINEN KM, JUNTUNEN K, JARVENPAA A. Supplementary feeding in maternity hospitals and the risk of cow's milk allergy. A prospective study of 6209 infants. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 457-61.
104. FALTH MAGNUSSON K, KJELLMAN N. Development of atopic disease in babies whose mothers were receiving exclusion diet during pregnancy-a randomized study. *J Allergy Clin Immunol* 1987; 80: 868-75.
105. LJA G, DANNAEUS A, FALTH MAGNUSSON K ET AL. Immune response of the atopic woman and fetus: effects of high and low dose food allergen intake during late pregnancy. *Clin Allergy* 1988; 18: 131-2.

106. FALTH MAGNUSSON, KJELLMAN N. Allergy prevention by maternal elimination diet during late pregnancy-A 5 year follow-up of a randomized study. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 89: 709-13.
107. GERRARD J. Allergy in breast-feed babies to ingredients in breast milk. *Ann Allergy* 1979; 42: 69-72.
108. HATTEVIG G, KJELLMAN, SIGURS N. Effects of maternal avoidance of eggs, cow's milk and fish during lactation upon allergic manifestations in infants. *Clin Exp Allergy* 1989; 19: 27-32
109. CHANDRA R, SHAKUNTLA P, HAMED A. Influence of maternal diet during lactation an use of formula feeds on development of atopic eczema in high risk infants. *Br Med J* 1989; 299: 228-30.
110. SIGURS N, HATTEVIG G, KJELLMAN B. Maternal avoidance of eggs, cow's milk, and fish during lactation: effect on allergic manifestations, skin-prick test, and specific IgE antibodies in children at age 4 years. *Pediatrics* 1992; 89: 735-9.
111. HATTEVIG G, KJELLMAN, SIGURS N. The effect of maternal avoidance of eggs, cow's milk and fish during lactation on the development of IgE, IgG, and IgA antibodies in infants. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 85: 108-15.
112. HATTEVIG G, SIGURS N, KJELLMAN B. Effects of maternal dietary avoidance during lactation on allergy in children at 10 years of age. *Acta Paediatr* 1999; 88: 7-12.
113. HERMANN M, DANNEMAN A, GRUTERS A ET AL. Prospective study on the atopy preventive effect of maternal avoidance of milk and eggs during pregnancy and lactation. *Eur J Pediatr* 1996; 155: 770-4.
114. FERGUSSON D, HORWOOD L, SHANNON F. Early solid feeding and recurrent childhood eczema. A 10-year longitudinal study. *Pediatrics* 1990; 86: 541-6.
115. CHANDRA R, PURI S, SURAIYA C ET AL. Influence of maternal food antigen avoidance during pregnancy and lactation on the incidence of atopic eczema in infants. *Clin Allergy* 1986; 16: 563-71.
116. LOVEGROVE JA, HAMPTON SM, MORGAN JB. The immunological and long-term atopic outcome of infants born to women following a milk-free diet during late pregnancy and lactation: a pilot study.. *Br J Nutr* 1994; 71: 223-38.
117. BUSINCO L, DREBORG S, EINARSSON R ET AL. Hydrolysed cow's milk formulae. Allergenicity and use in treatment and prevention. An ESPACI position paper. European Society of Pediatric Allergy and Clinical Immunology. *Pediatr Allergy Immunol* 1993; 4: 101-11.
118. HALKEN S, HOST A, HANSEN L. Preventive effect of feeding high risk infants a casein hydrolysate formula or an ultrafiltrated whey hydrolysate formula: A prospective randomized comparative clinical study. *Pediatr Allergy Immunol* 1993; 4: 173-81.
119. MALLET E, HENOCQ A. Long-term prevention of allergic diseases by using protein hydrolysate formula in at-risk infants. *J Pediatr* 1992; 89: 709-13.
120. ODELRAM H, VANTO T, JACOBSEN L ET AL. Whey hydrolysate compared with cow's milk based formula for weaning ata about 6 months of age in high allergy-risk infants. *Allergy* 1996; 51: 192-5.
121. CHANDRA R. Five years follow-up of high risk infants with family history of allergy exclusively breast-fed or fed partial whey hydrolysate, soy, and conventional cow's milk formulas. *J Pediatr Gast Nutr* 1997; 24: 380-8.
122. VANDENPLAS Y, HOUSER B, VAN DEN BORRE C ET AL. Effect of a whey hydrolysate prophylaxis of atopic disease. *Ann Allergy* 1992; 68: 419-24.
123. MARINI A, AGOSTI M, MOTTA G ET AL. Effect of a dietary and environmetal prevention programme on the incidence of allergic symptoms in high atopic risk infants. *Acta Paediatr Scand* 1996; 414: 1-22.
124. BUSINCO L, LUCENTI P, ARCESE G ET AL. Immunogenicity of a so-called hypoallergenic formula in at-risk babies: two case reports. *Clin Exp Allergy* 1994; 24: 42-5.

125. HALKEN S, SKANSTRUP K, JACOBSEN H ET AL. Comparison of a partially hydrolysed infant formula with two extensively hydrolyzed formulas for allergy prevention. A prospective, randomized study. *Pediatr Allergol Immunol* 2000; 11: 149-61.
126. SCHOETZAU A, GEHRING U, WICHMANN H. Prospective cohort studies using hydrolysed formulas for allergy prevention in atopy-prone newborns: a systematic review. *Eur J Pediatr* 2001; 160: 323-32.
127. CHAN Y, SHEK L, AW M ET AL. Use of hypoallergenic formula in the prevention of atopic disease among Asian children. *J Paediatr Child Health* 2002; 38 (1): 84-88.
128. NETWICH I, MICHKOVA E, NEVORAL J ET AL. Cow's milk specific cellular and humoral immune responses and atopy skin symptoms in infants from atopic families fed a partially or extensively hydrolysed infant formula. *Allergy* 2001; 56: 1.144-56.
129. KJELLMAN N, JOHANSSON S. Soy versus cow's milk in infants with a biparental history of atopic disease: development of atopic disease and immunoglobulins from birth to 4 years of age. *Clin Allergy* 1979; 9: 347-58.
130. MISKELLY FG, BURR ML, VAUGHAN-WILLIAMS E ET AL. Infant feeding and allergy. *Arch Dis Child* 1988; 63: 388-93.
131. BUSINCO L, BRUNO G, GIAMPIETRO , ET AL. Allergenicity and nutritional adequacy of soy protein formulas. *J Pediatr*. 1992; 121: 21-8.
132. BUSINCO L, CANTANI A. Prevention of childhood allergy by dietary manipulation. *Clin Exp Allergy* 1990; 20: 9-14.
133. BRUNO G, MILITA O, FERRARA M ET AL. Prevention of atopic diseases in high risk babies (long-term follow-up). *Allergy Proc* 1993; 14: 181-7.
134. BJÖRKSTEIN B, SEPP E, JULGE K ET AL. Allergy development and the intestinal microflora during the first year of life. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: 516-20.
135. BJÖRKSTEIN B, NAABER P, SEPP E, MIKELSAAR M. The intestinal microflora in allergic Estonian and Swedish 2 years old children. *Clin Exp Allergy* 1999; 29: 342-6.
136. KALLIOMAKI M, KIRJAVAINEN P, ESCROLA E ET AL. Distinct patterns of neonatal gut microflora in infants in whom atopy was and was not developing. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 129-34.
137. KALLIOMAKI M, SALMINEN S, ARVILOMMI H ET AL. Probiotic in the primary prevention of atopic diseases: A randomized, placebo controlled trial. *Lancet* 2001; 357: 1.076-79.
138. RAUTAVA S, KALLIOMAKI M, ISOLAURI E. Probiotics during pregnancy and breast feeding might confer immunomodulatory protection against atopic disease in the infant. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109: 119-21.
139. STAUNEZER J. Regulation of antibody production and class switching by TGF-beta. *J Immunol* 1995; 155: 1.647-51.
140. KALLIOMAKI M, OUWEHAND A, ARVILOMMI H ET AL. Transforming growth factor-beta in breast milk: A potential regulator of atopic disease at an early age. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104 (6): 1.251-7.