

Alergia a la proteína de la leche de vaca; nuevos conocimientos desde una visión multidisciplinaria

Cow's milk protein allergy; new knowledge from a multidisciplinary perspective

- a. Servicio de Gastroenterología Hepatología y Trasplante Hepatointestinal Pediátrico, Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina.
- b. Consultorio interdisciplinario de Alergia Alimentaria, Departamento de Pediatría, Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina.
- c. Servicio de Alimentación, Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina
- d. Instituto de Lactología Industrial, Facultad de Ingeniería Química, Universidad Nacional del Litoral, Argentina.
- e. Servicio de Gastroenterología, Hospital Sor María Ludovica, La Plata, Argentina.
- f. Facultad de Medicina, Universidad del Salvador, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.
- g. Sección Alergia Pediátrica, Servicio de Clínica Pediátrica, Departamento de Pediatría, Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina.
- h. Instituto para la Cooperación Científica en Ambiente y Salud, Argentina.

Romina Mehaudy^{a,b} , María B. Jáuregui^{b,c} , Gabriel Vinderola^d ,
Luciana Guzmán^e , Jorge Martínez^f , Marina Orsi^g , Claudio Parisi^{b,g,h} 

RESUMEN

En las últimas décadas, se ha observado una mayor prevalencia, persistencia y gravedad de la alergia a la proteína de leche de vaca (APLV). Se han postulado diversas hipótesis respecto a posibles mecanismos responsables, con énfasis en el papel de la microbiota en la inducción y el mantenimiento de la tolerancia inmunitaria, así como la importancia del establecimiento temprano de una microbiota saludable a través de la promoción de la lactancia materna, el parto por vía vaginal, el uso racional de antibióticos e inhibidores de la bomba de protones, junto con la introducción temprana y variada de alimentos. La utilización de probióticos y la inmunoterapia específica para alérgenos (ITA) emergen como las estrategias terapéuticas con más evidencia a favor para la adquisición de tolerancia. El objetivo de esta revisión ha sido describir la información actual respecto a los mecanismos inmunitarios involucrados en la APLV, el papel de la microbiota y las perspectivas futuras en el tratamiento.

Palabras clave: alimentos, hipersensibilidad, tolerancia, microbiota, tratamiento.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022.200>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022.eng.200>

Correspondencia:
Claudio A. Parisi:
claudioparisi@gmail.com

Financiamiento:
Ninguno.

Conflicto de intereses: Mead Johnson Nutrition Argentina facilitó los encuentros y detalles técnicos del trabajo. El manuscrito fue escrito de forma independiente con la colaboración de todos los autores, sin tener la empresa control editorial alguno con respecto al resultado final. Los autores declaran que su única relación con Mead Johnson Nutrition fue haber participado de conferencias en simposios organizados por la empresa, de la misma forma que lo han hecho para otras empresas.

Cómo citar: Mehaudy R, Jáuregui MB, Vinderola G, Guzmán L, et al. Alergia a la proteína de la leche de vaca; nuevos conocimientos desde una visión multidisciplinaria. *Arch Argent Pediatr* 2022;120(3):200-208.

INTRODUCCIÓN

La alergia a la proteína de la leche de vaca (APLV) es una de las causas más frecuentes de alergia alimentaria en los primeros años de vida, aunque puede observarse también en niños en edad escolar y adolescentes.¹⁻⁶ Es causada por una respuesta inmunomediada y reproducible ante exposiciones subsiguientes a las proteínas de la leche. Según el mecanismo inmunitario involucrado, los signos y síntomas pueden aparecer de inmediato, dentro de las 2 horas posteriores a la ingesta, o retardada, hasta tres semanas más tarde.⁷⁻⁹

En las últimas décadas se ha observado una mayor prevalencia de la APLV, con manifestaciones clínicas más graves y mayor riesgo de persistencia,^{1,2,10} lo que la convierte en un problema de salud pública. El diagnóstico correcto y el tratamiento adecuado son importantes para prevenir el efecto negativo de la enfermedad.¹¹⁻¹⁸

El objetivo de esta revisión es describir la información actual acerca de los procesos inmunitarios, el papel de la microbiota y las perspectivas futuras en el tratamiento. Para ello, un equipo multidisciplinario realizó una búsqueda bibliográfica en Pubmed y seleccionó los artículos más relevantes correspondientes a su campo de conocimiento.

Epidemiología

La prevalencia estimada de APLV es del 0,5 % al 3 % en los países

industrializados,¹⁹⁻²³ con los valores más bajos en niños amamantados.^{9,24} La incidencia varía del 2 % al 7,5 % en el primer año de vida.²⁴

En Argentina, se estima que la prevalencia de alergias alimentarias por diagnóstico médico es del 0,84 %, y que, entre ellas, la APLV es la más frecuente.² Un estudio de cohorte retrospectivo en recién nacidos incluidos en un programa de atención médica evidenció que la prevalencia de APLV se triplicó en la última década: pasó del 0,4 % en 2004 al 1,4 % en 2014.¹

Causas de la alergia alimentaria

El desarrollo de una alergia alimentaria depende de la predisposición individual a la atopia y de fenómenos de disrupción de la tolerancia debido a una alteración de la respuesta inmunitaria, que puede no establecerse en etapas tempranas o verse interrumpida más tarde.^{25,26}

Existen diversos actores involucrados en los procesos inmunitarios de la tolerancia, como las células dendríticas que procesan y presentan antígenos a los linfocitos T vírgenes e inducen su diferenciación en células T regulatorias (CTR).²⁷ Las CTR ubicadas en la lámina propia intestinal inhiben la sensibilización a los alérgenos alimentarios.

Otras células importantes son los macrófagos CX3CR1+ y los linfocitos B secretores de inmunoglobulina (Ig) A en el lumen intestinal,²⁸ que juntos con la IgG4 pueden inhibir la respuesta alérgica y, de esta manera, contribuyen a la tolerancia.²⁹

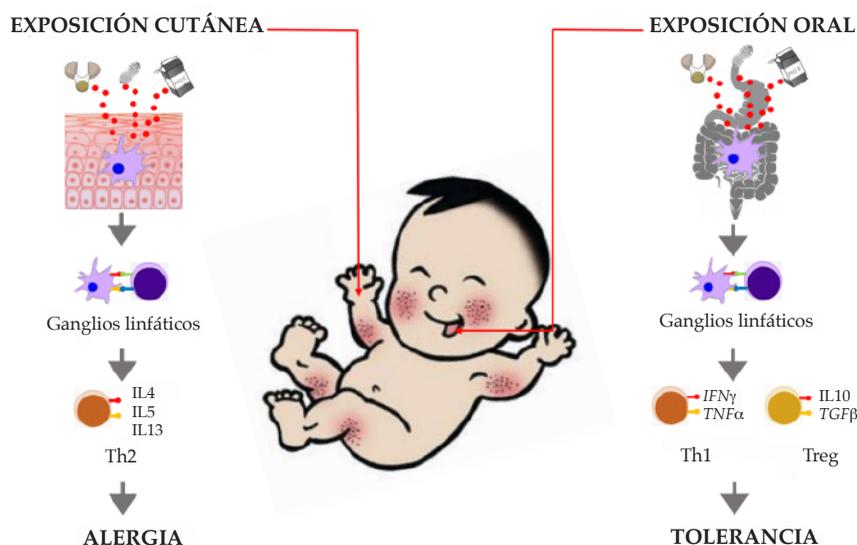
Mecanismos que intervienen en la disrupción de la tolerancia

Las células epiteliales constituyen la primera barrera de defensa. Ante una disfunción anatómica y/o funcional, estas células participan en los mecanismos de sensibilización alérgica, fenómeno que sucede tanto en la piel como en la mucosa intestinal.²⁹⁻³¹

La barrera epitelial intestinal defectuosa promueve el contacto con el antígeno y la producción de citocinas proinflamatorias como las interleucinas (IL) 33 y 25 y la linfoproteína derivada del estroma tímico (TSLP, por su sigla en inglés)^{32,33} que reprograman a las células presentadoras de antígenos para que medien en la diferenciación de los linfocitos T vírgenes a linfocitos T *helper* 2 (Th2) productores de IL4 e IL13 en detrimento de las CTR.³⁴⁻³⁷

La IL4 induce la expansión de los eosinófilos y los mastocitos en la mucosa, así como el cambio

FIGURA 1. Hipótesis de exposición dual a alérgenos: sugiere que la exposición a alérgenos en la vida temprana a través de la piel causa una desviación de las células T hacia un tipo alérgico Th2 (IL4, IL5, IL13) y una alergia alimentaria posterior, mientras que la exposición oral temprana causa una desviación de las células T hacia la tolerancia (subtipos Th1 y Treg IFN γ , TNF α , IL10, TGF β).



Adaptado de: Yu W, et al.²⁷

¿Figura en color o byn?

de isotipo en los linfocitos B locales hacia la producción de IgE con propagación posterior de los linfocitos Th2.

Por otro lado, la hipótesis de sensibilización dual postula que el contacto del alimento con una barrera cutánea defectuosa puede sobrepasar la respuesta tolerogénica normal del intestino.³⁸ Así, las células dendríticas de la piel promueven la inflamación Th2.^{39,40} (Figura 1).

La microbiota cumple un papel importante en el mantenimiento de la función de barrera y en la inducción y el mantenimiento de la tolerancia.^{41,42} Los factores de riesgo para desarrollar alergias alimentarias, entre ellos el parto por cesárea,^{43,44} la ausencia de lactancia materna,⁴⁵ el uso precoz de antibióticos⁴⁶ e inhibidores de la bomba de protones, el déficit de la vitamina D,⁴⁷ los hábitos dietarios y el número de hermanos,^{48,49} entre otros, son capaces de alterar la adquisición y la composición de una microbiota saludable.⁵⁰

Papel de la microbiota

La microbiota intestinal parece ser un actor clave. En los niños con APLV se ha descrito una menor diversidad microbiana, lo que generaría un desequilibrio o disbiosis, cuya modificación puede considerarse un objetivo terapéutico.⁵¹

Una flora intestinal saludable favorece el equilibrio inmunitario de las células Th1 y Th2, mientras que una alteración en ella se asocia a una respuesta Th2 que promoverá manifestaciones alérgicas.⁵²

Los bióticos son componentes nutricionalmente activos que, administrados en cantidades suficientes, pueden conferir un beneficio.⁵³ Entre ellos se encuentran los probióticos, que son microorganismos vivos.⁵⁴ La cepa con mayor evidencia es el *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG).⁵⁵⁻⁵⁸ La presencia de LGG en fórmulas infantiles, productos lácteos fermentados o suplementos dietarios ha sido evaluada en numerosos estudios clínicos realizados en embarazadas, recién nacidos, adultos y personas mayores, en los que se demostró su seguridad.^{59,60}

Un estudio comparativo efectuado en 260 niños de 1 a 12 meses con APLV (42,7 % mediada por IgE) utilizó distintas fórmulas con y sin LGG para evaluar la adquisición de tolerancia e informó que la fórmula con proteínas extensamente hidrolizadas adicionada con LGG indujo tasas de tolerancia más tempranas (78,9 %) que aquellas sin LGG (43,6 %).⁶¹ Otra publicación describió que la fórmula extensamente

hidrolizada con LGG redujo la incidencia de otras enfermedades alérgicas y promovió el desarrollo de tolerancia oral en pacientes con APLV mediada por IgE.⁶²

Se define como prebiótico a “un sustrato que es utilizado selectivamente por los microorganismos del huésped, lo que confiere un beneficio para la salud”.⁶³ La ingesta de prebióticos puede modular la microbiota colónica y aumentar el número de bacterias benéficas. La inulina, los galactooligosacáridos (GOS) y los fructooligosacáridos (FOS) son los más utilizados, aunque la rafinosa y la povidexrosa están comenzando a utilizarse como nuevos prebióticos.^{64,65}

El término sinbiótico ha sido recientemente redefinido como “una mezcla de microorganismos vivos y sustrato/s que utilizado selectivamente por los microorganismos del huésped confieren un beneficio para su salud”.⁶⁶

Estudios realizados con fórmulas extensamente hidrolizadas y a base de aminoácidos con la adición de sinbióticos (una mezcla de FOS, GOS y *Bifidobacterium breve* M-16 V) mostraron que su uso es seguro y que logra una modulación de la microbiota intestinal, con aumento de microorganismos beneficiosos como las bifidobacterias y menor porcentaje de las bacterias del género *Clostridium*.⁶⁷⁻⁶⁹

Opciones terapéuticas disponibles

El tratamiento avalado para las alergias alimentarias es evitar la exposición al alérgeno involucrado. La leche materna es adecuada para la mayoría de los lactantes con APLV. Por eso, es importante que las madres continúen amamantando mientras realizan la dieta de exclusión, la cual debe estar supervisada para evitar deficiencias nutricionales.^{23,70-73}

En circunstancias donde la lactancia materna no es exclusiva o se ha interrumpido por completo, es necesario recurrir a un sustituto adecuado desde el punto de vista nutricional.

Por definición, las fórmulas hipoalérgicas son aquellas toleradas por el 90 % de los niños con APLV con un intervalo de confianza del 95 % (IC95%). Se dividen en fórmulas extensamente hidrolizadas (FEH), las cuales contienen péptidos cortos (la mayoría por debajo de 1500 Da), y fórmulas elementales, a base de aminoácidos libres (FAA).⁷¹

Las FEH son la primera línea de tratamiento para las formas leves o moderadas de APLV. Las FAA son el tratamiento de elección en

los casos graves. Asimismo, las FAA pueden emplearse como alternativas en aquellos casos que no responden al tratamiento con hidrolizados extensos.⁷⁰⁻⁷² En la *Tabla 1* se resumen las indicaciones de los diferentes tipos de fórmulas según la presentación clínica.

Las fórmulas a base de hidrolizados de arroz y de soja han demostrado ser seguras y bien toleradas en los niños con APLV y aparecen como alternativa en los países donde se encuentran disponibles. Sin embargo, diversos documentos recomiendan no utilizar la fórmula de soja en lactantes con APLV durante los primeros 6 meses de vida.^{71,74-78}

Efecto de la introducción temprana de los alimentos

En la década del 90, la estrategia utilizada para la prevención primaria consistía en retrasar la incorporación de alimentos potencialmente alergénicos en todo paciente considerado de alto riesgo.⁷⁹⁻⁸³

Estudios recientes sugieren que la incorporación temprana (entre los 4 y 6 meses) de los potenciales alérgenos podría ser efectiva en la prevención de las alergias alimentarias.⁶⁰⁻⁸⁸ Esto se sustenta en que el primer año de vida es un período clave para el establecimiento de la microbiota intestinal y, con ello, el desarrollo de la tolerancia oral.

Al iniciar la alimentación complementaria, deben considerarse los hábitos familiares y culturales y el desarrollo psicomotor de los niños, y mantener la lactancia materna el mayor tiempo

posible, preferentemente hasta los 2 años de vida.⁸⁹⁻⁹¹

Otro factor importante es la variedad de alimentos en la dieta (vegetales, frutas, legumbres, pescados, entre otros), que permite el desarrollo de un microbioma diverso favoreciendo la integridad de la barrera intestinal y la regulación del sistema inmunitario.^{92,93}

Productos horneados

Diferentes estudios sostienen que aproximadamente el 75 % de los pacientes con alergia mediada por IgE toleran productos horneados (*muffins*, tortas y galletitas, entre otros).⁹⁴⁻⁹⁸

Los epitopes reconocidos por el sistema inmunitario pueden presentarse en la estructura lineal o en la conformacional de las proteínas alimentarias. Las proteínas se desnaturalizan con el calor y cambia su estructura tridimensional; de esa manera algunos epitopes dejan de ser reconocidos por el sistema inmunitario por lo que se modifica su alergenicidad.⁹⁴ Entre los principales alérgenos, la caseína representa el 80 % del contenido proteico total y es termoestable, mientras que las proteínas del suero se alteran por efecto del calor. La sensibilización a caseína representa un factor de riesgo de reacción independientemente de la cocción.^{99,100}

La alergenicidad de las proteínas no depende solo de su comportamiento frente al calor. Existe evidencia relacionada con el papel que cumple la matriz en la que se hornean los productos. Las interacciones con proteínas, grasas o azúcares

Tabla 1. Indicaciones para las fórmulas en función de las presentaciones clínicas

Presentación clínica	1ª opción	2ª opción	3ª opción
Anafilaxia	FAA	FEH	FS
Alergia gastrointestinal inmediata	FEH	FAA/FS	
SEIPA	FAA	FEH	
Asma y rinitis	FEH	FAA/FS	
Urticaria aguda/angioedema	FEH	FAA/FS	
Dermatitis atópica	FEH	FAA/FS	
Reflujo gastroesofágico	FEH	FAA	
Esofagitis eosinofílica alérgica	FAA		
Enteropatía inducida por proteínas de la leche	FEH	FAA	
Estreñimiento	FEH	FAA	
Irritabilidad grave (cólicos)	FEH	FAA	
Gastroenteritis y proctocolitis	FEH	FAA	
Síndrome de Heiner (enfermedad crónica pulmonar inducida por proteínas de leche)			

SEIPA: síndrome de enterocolitis inducido por proteínas alimentarias; FEH: fórmula extensamente hidrolizada;

FAA: fórmula elemental a base de aminoácidos; FS: fórmula a base de soja.

Adaptado de: Hill C, et al.⁵⁴

en una matriz alimentaria como el trigo resultan igual de importantes que la temperatura y podrían reducir la exposición de epítopes específicos al sistema inmunitario.¹⁰¹⁻¹⁰³

Algunas publicaciones describen que el consumo de productos con leche horneada aceleraría el proceso de resolución de la alergia;^{95,96,104,105} sin embargo, en otros estudios no se constató este hecho.^{97,106} Vale destacar que la inclusión de estos productos en la dieta tiene un efecto positivo en la nutrición y en la calidad de vida. Esta indicación debe ser evaluada de manera cuidadosa y en conjunto por el equipo tratante.

Inmunomodulación e inmunoterapia

La inmunoterapia específica con alimentos (ITA) apunta a restaurar la tolerancia inmunitaria a través de la administración de dosis crecientes de los mismos.

Los cambios inmunitarios iniciales causados por la ITA causan una disminución de la actividad y de la capacidad de respuesta de las células efectoras, como los mastocitos y basófilos^{107,108} y un aumento de la Ig G4 específica, que se une al alérgeno antes de permitir que este interactúe con la IgE.

Luego ocurren cambios en la modulación de la respuesta de los linfocitos T, una disminución de células Th2 y sus citocinas y, por último, la tolerancia oral.¹⁰⁹

Inmunoterapia específica para la leche

El tratamiento de la APLV se puede administrar por diferentes vías (*Tabla 2*).

Inmunoterapia oral

La inmunoterapia oral (ITO) con leche se asoció con una mejor tolerancia y reducción de los síntomas.¹¹⁰ Sin embargo, alrededor del 90 % de los participantes tuvieron reacciones adversas, con un número significativo de efectos secundarios graves¹¹¹ como la anafilaxia y la esofagitis eosinofílica.¹¹² Dos revisiones sistemáticas sugirieron que no se debería recomendar como tratamiento de rutina.^{113,114} A la luz de su beneficio potencial en pacientes cuidadosamente seleccionados, debe administrarse solo en centros especializados, con personal experto, equipo adecuado, y de acuerdo con los protocolos clínicos aprobados por los comités de ética locales.

Inmunoterapia sublingual

La inmunoterapia sublingual (ITSL) utiliza extractos de alérgenos menos concentrados que la ITO.¹¹⁵ Datos actuales apoyan un modelo en el que los antígenos administrados por ITSL son captados por una población de células dendríticas mieloides en la mucosa oral, las células de Langerhans orales. Esto conduce a la liberación de IL-10, que promueve la producción de citocinas tolerogénicas por las células T (IL-10 y TGF- β).^{116,117}

Inmunoterapia epicutánea

La inmunoterapia epicutánea (ITEC) ha surgido recientemente como un método alternativo de administración de alérgenos, colocados en un recipiente que se adhiere a

TABLA 2. Vías de administración de la inmunoterapia: ventajas, limitaciones y posibles eventos adversos

Ruta de administración	Efectos inmunitarios	Reacciones adversas	Limitaciones
Oral (ITO)	<ul style="list-style-type: none"> • Reduce la respuesta en las pruebas epicutáneas • Aumenta IgG4 • Disminuye la IgE específica • Activa las CTR 	<ul style="list-style-type: none"> • Frecuentes • Ocasionalmente reacción sistémica que requiere adrenalina 	<ul style="list-style-type: none"> • Seguridad • Resultados variables en la tolerancia a largo plazo
Sublingual (ITSL)	<ul style="list-style-type: none"> • Reduce la respuesta en las pruebas epicutáneas • Aumenta IgG4 • Reduce la activación de basófilos • Desviación de citocinas Th2 hacia Th1 	<ul style="list-style-type: none"> • Menos frecuentes • Suelen ser locales • Aparecen en el inicio del tratamiento 	<ul style="list-style-type: none"> • Baja eficacia en comparación con la ITO • Falta de estudios de tolerancia a largo plazo
Epicutánea (ITEC)	<ul style="list-style-type: none"> • Evidencia de inducción de células T regulatorias • Cambio de producción de citocinas hacia Th1 	<ul style="list-style-type: none"> • Menos frecuentes aún • Solo reacciones cutáneas locales 	<ul style="list-style-type: none"> • Mecanismo poco claro • Falta de estudios controlados aleatorizados

la piel intacta.¹¹⁸ Como la epidermis no está vascularizada, la ITEC previene las reacciones sistémicas causadas por la circulación de alérgenos. Se cree que sus efectos preventivos se modulan a través de las células de Langerhans en la epidermis.¹¹⁹

Tratamientos con biológicos

Son fármacos producidos por organismos vivos que tienen como blanco diferentes vías moleculares involucradas en los procesos inflamatorios. Podrían utilizarse como monoterapia o como adyuvante a la ITA para disminuir el riesgo de reacciones adversas.¹²⁰

Se han comenzado a evaluar para alergias alimentarias en los últimos años. El omalizumab, anticuerpo anti IgE, utilizado junto a la ITA para alergias a la leche, huevo o maní, demuestra un aumento de la seguridad y eficacia en comparación con el placebo^{121,122}; utilizado junto a la ITO con leche, se podrían alcanzar dosis más altas y en períodos más cortos, con mayor seguridad y eficacia.¹²³

El dupilumab es un anticuerpo dirigido contra la cadena α del receptor de IL4 e IL-13.¹²⁴ Actualmente, se encuentra en investigación para este tipo de patologías.

Otros blancos terapéuticos se encuentran en estudio para otros alimentos.¹²⁵

CONCLUSIONES

La APLV es una enfermedad cuya prevalencia está en aumento y es motivo de preocupación a nivel mundial. Los nuevos conocimientos sobre la fisiopatología destacan el papel de los mecanismos de barrera y la microbiota. Por ello, todas las medidas dirigidas al desarrollo de la microbiota normal tienen un papel importante desde el momento del nacimiento.

Estudios con probióticos dirigidos a corregir la disbiosis durante los primeros años de vida tienen resultados promisorios, pero algunos son contradictorios, probablemente debido a su heterogeneidad, las diferentes cepas, la duración del tratamiento, las dosis y el momento en el cual el tratamiento debe ser establecido, entre otros factores.

La ITA tiene el potencial de balancear la respuesta inmunitaria; sin embargo, presenta algunas desventajas relacionadas con sus efectos adversos y a su efectividad en el tiempo que requieren aún más estudios para considerarse una terapia sistemática.

El uso de medicamentos biológicos aparece

como una alternativa, pero aún faltan estudios y consensos para su utilización en APLV y otras alergias alimentarias, y se debe sumar el hecho del alto costo de este tipo de tratamientos.

Los datos actuales son alentadores, pero se necesitan más investigaciones para encontrar nuevas y mejoradas herramientas terapéuticas que redunden en el beneficio de nuestros pacientes y sus familias en un futuro inmediato. ■

REFERENCIAS

1. Mehaudy R, Parisi CAS, Petriz N, Eymann A, et al. Prevalencia de alergia a la proteína de la leche de vaca en niños en un hospital universitario de comunidad. *Arch Argent Pediatr*. 2018;116(3):219-23.
2. Petriz NA, Antonietti C, Parente C, Mehaudy R, et al. Estudio epidemiológico de alergia alimentaria en una población de niños argentinos. *Arch Argent Pediatr*. 2020;118(6):418-22.
3. Pouessel G, Beaudouin E, Tanno LK, Drouet M, et al. Food-related anaphylaxis fatalities: analysis of the Allergy Vigilance Network® database. *Allergy*. 2019;74(6):1193-6.
4. Bock SA. Prospective appraisal of complaints of adverse reactions to foods in children during the first 3 years of life. *Pediatrics*. 1987;79(5):683-8.
5. Schrandt JJ, van den Bogart JP, Forget PP, Schrandt-Stumpel CT, et al. Cow's milk protein intolerance in infants under 1 year of age: a prospective epidemiological study. *Eur J Pediatr*. 1993;152(8):640-4.
6. Beltrán-Cárdenas CE, Granda-Restrepo DM, Franco-Aguilar A, Lopez-Teros V, et al. Prevalence of Food-Hypersensitivity and Food-Dependent Anaphylaxis in Colombian Schoolchildren by Parent-Report. *Medicina (Kaunas)*. 2021;57(2):146.
7. Savage J, Johns CB. Food allergy: Epidemiology and natural history. *Immunol. Allergy Clin North Am*. 2015;35(1):45-59.
8. Venter C, Arshad SH. Epidemiology of food allergy. *Pediatr Clin North Am*. 2011;58(2):327-49.
9. Rona RJ, Keil T, Summers C, Gislason D, et al. The prevalence of food allergy: A meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120(3):638-46.
10. Bierman CW, Shapiro GG, Christie DL, Van Arsdell PP Jr, et al. Allergy grand round: eczema, rickets, and food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 1978;61(2):119-27.
11. Cohen BL, Noone S, Muñoz-Furlong A, Sicherer SH. Development of a questionnaire to measure quality of life in families with a child with food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114(5):1159-63.
12. Springston EE, Smith B, Shulruff J, Pongracic J, et al. Variations in quality of life among caregivers of food allergic children. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2010;105(4):287-94.
13. Shemesh E, Annunziato RA, Ambrose MA, Ravid NL, et al. Child and parental reports of bullying in a consecutive sample of children with food allergy. *Pediatrics*. 2013;131(1):e10-7.
14. Goldberg MR, Nachshon L, Sinai T, Epstein-Rigbi N, et al. Risk factors for reduced bone mineral density measurements in milk-allergic patients. *Pediatr Allergy Immunol*. 2018;29(8):850-6.
15. Beken B, Celik V, Gokmirza Ozdemir P, Sut N, et al. Maternal anxiety and internet-based food elimination in suspected food allergy. *Pediatr Allergy Immunol*. 2019;30(7):752-9.
16. Fong AT, Katelaris CH, Wainstein BK. Bullying in Australian children and adolescents with food allergies. *Pediatr Allergy Immunol*. 2018;29(7):740-6.
17. Avery NJ, King RM, Knight S, Hourihane JO. Assessment

- of quality of life in children with peanut allergy. *Pediatr Allergy Immunol.* 2003;14(5):378-82.
18. King RM, Knibb RC, Hourihane JO. Impact of peanut allergy on quality of life, stress and anxiety in the family. *Allergy.* 2009;64(3):461-8.
 19. Lifshitz C, Szajewska H. Cow's milk allergy: Evidence-based diagnosis and management for the practitioner. *Eur J Pediatr.* 2015;174(2):141-50.
 20. Dunlop JH, Keet CA. Epidemiology of food allergy. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2018;38(1):13-25.
 21. Kattan JD, Cocco RR, Jarvinen KM. Milk and soy allergy. *Pediatr Clin North Am.* 2011;58(2):407-26.
 22. Gupta RS, Springston EE, Warrier MR, Smith B, et al. The prevalence, severity, and distribution of childhood food allergy in the United States. *Pediatrics.* 2011;128(1): e9-17.
 23. Boyce JA, Assa'a A, Burks AW, Jones SM, et al. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: Summary of the NIAID-sponsored expert panel report. *Nutrition.* 2011;27(2):253-67.
 24. Sicherer SH. Epidemiology of food allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127(3):594-602.
 25. Rutter B, Shreffler WG. Innate immunostimulatory properties of allergens and their relevance to food allergy. *Semin Immunopathol.* 2012;34(5):617-32.
 26. Nowak-Wegrzyn A, Szajewska H, Lack G. Food allergy and the gut. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2017;14(4):241-57.
 27. Yu W, Hussey Freeland DM, Nadeau KC. Food allergy: Immune mechanisms, diagnosis and immunotherapy. *Nat Rev Immunol.* 2016;16(12):751-65.
 28. Sampath V, Tupa D, Graham MT, Chatila TA, et al. Deciphering the black box of food allergy mechanisms. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2017;118(1):21-7.
 29. Eiwegger T, Hung L, San Diego KE, O'Mahony L, Upton J. Recent developments and highlights in food allergy. *Allergy.* 2019;74(12):2355-67.
 30. Schmiechen ZC, Weissler KA, Frischmeyer-Guerrero PA. Recent developments in understanding the mechanisms of food allergy. *Curr Opin Pediatr.* 2019;31(6):807-14.
 31. Johnston LK, Chien KB, Bryce PJ. The Immunology of Food Allergy. *J Immunol.* 2014;192(6):2529-34.
 32. Huang YJ, Marsland BJ, Bunyavanich S, O'Mahony L, et al. The microbiome in allergic disease: Current understanding and future opportunities—2017 PRACTALL document of the American Academy of Allergy, Asthma, Immunology and the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;139(4):1099-110.
 33. De Martinis M, Sirufo MM, Viscido A, Ginaldi L. Food Allergy Insights: A Changing Landscape. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz).* 2020;68(2):8.
 34. Yu LC. Intestinal epithelial barrier dysfunction in food hypersensitivity. *J Allergy.* 2012;2012:596081.
 35. Iweala OI, Nagler CR. The Microbiome and Food Allergy. *Annu Rev Immunol.* 2019;37:377-403.
 36. Nakajima-Adachi H, Shibahara K, Fujimura Y, Takeyama J, et al. Critical role of intestinal interleukin-4 modulating regulatory T cells for desensitization, tolerance, and inflammation of food allergy. *PLoS One.* 2017;12(2):e0172795.
 37. Leyva-Castillo JM, Galand C, Kam C, Burton O, et al. Mechanical skin injury promotes food anaphylaxis by driving intestinal mast cell expansion. *Immunity.* 2019;50(5):1262-75.
 38. Cabanillas B, Brehler AC, Novak N. Atopic dermatitis phenotypes and the need for personalized medicine. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2017;17(4):309-15.
 39. Kim JE, Kim JS, Cho DH, Park HJ. Molecular mechanisms of cutaneous inflammatory disorder: Atopic dermatitis. *Int J Mol Sci.* 2016;17(8):1234.
 40. Lack G. Update on risk factors for food allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;129 (5):1187-97.
 41. Morrison DJ, Preston T. Formation of short chain fatty acids by the gut microbiota and their impact on human metabolism. *Gut Microbes.* 2016;7(3):189-200.
 42. Smolinska S, Groeger D, O'Mahony L. Biology of the Microbiome 1: Interactions with the Host Immune Response. *Gastroenterol Clin North Am.* 2017;46(1):19-35.
 43. Paphoma 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.
 44. Mitselou N, Hallberg J, Stephansson O, Almgvist C, et al. 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):1510-4.
 45. von Berg A. Dietary interventions for primary allergy prevention—what is the evidence? *World Rev Nutr Diet.* 2013;108:71-8.
 46. Hirsch AG, Pollak J, Glass TA, Poulsen MN, et al. Early Life Antibiotic Use and Subsequent Diagnosis of Food Allergy and Allergic Diseases. *Clin Exp Allergy.* 2017;47(2):236-44.
 47. Suaini NHA, Zhang Y, Vuillermin PJ, Allen KJ, Harrison LC. Immune modulation by vitamin D and its relevance to food allergy. *Nutrients.* 2015;7(8):6088-108.
 48. Koplin JJ, Dharmage SC, Ponsonby AL, Tang ML, et al. Environmental and demographic risk factors for egg allergy in a population-based study of infants. *Allergy.* 2012;67(11):1415-22.
 49. Neeland MR, Andorf S, Manohar M, Dunham D, et al. Mass cytometry reveals cellular fingerprint associated with IgE+ peanut tolerance and allergy in early life. *Nat Commun.* 2020;11(1):1091.
 50. Francino MP. Early development of the gut microbiota and immune health. *Pathogens.* 2014;3(3):769-90.
 51. Navia-López LA, Ignorosa-Arellano KR, Zárate-Mondragón FE, Cervantes Bustamante R, et al. Microbiota gastrointestinal y su relación con la alergia. *Acta Pediatr Méx.* 2020;41(3):135-47.
 52. Mennini M, Reddel S, Del Chierico F, Gardini S, et al. Gut Microbiota Profile in Children with IgE-Mediated Cow's Milk Allergy and Cow's Milk Sensitization and Probiotic Intestinal Persistence Evaluation. *Int J Mol Sci.* 2021;22(4):1649.
 53. Salminen S, Szajewska H, Knol J. Essential Knowledge Briefing: The biotics family in early life. Chichester: Wiley; 2019.
 54. Hill C, Guarner F, Reid G, Gibson GR, et al. Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2014;11(8):506-14.
 55. Pace F, Pace M, Quartarone G. Probiotics in digestive diseases: focus on Lactobacillus GG. *Minerva Gastroenterol Dietol.* 2016;1(4):273-92.
 56. Dronkers TMG, Ouweland AC, Rijkers GT. Global analysis of clinical trials with probiotics. *Heliyon.* 2020;6(7):e04467.
 57. Majamaa H, Isolauri E, Saxelin M, Vesikari T. Lactic acid bacteria in the treatment of acute rotavirus gastroenteritis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1995;20(3):333-8.
 58. Stage M, Wichmann A, Jørgensen M, Vera-Jiménez NI, et al. Lactobacillus rhamnosus GG Genomic and Phenotypic Stability in an Industrial Production Process. *Appl Environ Microbiol.* 2020;86(6):e02780-19.
 59. Basu S, Paul DK, Ganguly S, Chatterjee M, Chandra PK. Efficacy of high-dose Lactobacillus rhamnosus GG in controlling acute watery diarrhea in Indian children: a randomized controlled trial. *J Clin Gastroenterol.*

- 2009;43(3):208-13.
60. Szajewska H, Hojsak I. Health benefits of *Lactobacillus rhamnosus* GG and *Bifidobacterium animalis* subspecies *lactis* BB-12 in children. *Postgrad Med.* 2020;132(5):441-51.
 61. Berni Canani R, Nocerino R, Terrin G, Frediani T, et al. Formula selection for management of children with cow's milk allergy influences the rate of acquisition of tolerance: a prospective multicenter study. *J Pediatr.* 2013;163(3):771-7.
 62. Berni Canani R, Di Costanzo M, Bedogni G, Amoroso A, et al. Extensively hydrolyzed casein formula containing *Lactobacillus rhamnosus* GG reduces the occurrence of other allergic manifestations in children with cow's milk allergy: 3-year randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;139(6):1906-13.e4.
 63. Gibson GR, Hutkins R, Sanders ME, Prescott SL, et al. Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2017;14(8):491-502.
 64. Cresci GAM, Lampe JW, Gibson G. Targeted Approaches for In Situ Gut Microbiome Manipulation. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2020;44(4):581-8.
 65. Swanson KS, de Vos WM, Martens EC, Gilbert JA, et al. Effect of fructans, prebiotics and fibres on the human gut microbiome assessed by 16S rRNA-based approaches: a review. *Benef Microbes.* 2020;11(2):101-29.
 66. Swanson KS, Gibson GR, Hutkins R, Reimer RA, et al. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of synbiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2020;17(11):687-701.
 67. van der Aa LB, Hyemans HS, van Aalderen WM, Sillevs Smitt JH, et al. Effect of a new synbiotic mixture on atopic dermatitis in infants: a randomized-controlled trial. *Clin Exp Allergy.* 2010;40(5):795-804.
 68. Candy DCA, van Ampting MTJ, Oude Nijhuis MM, Wopereis H, et al. A synbiotic-containing amino-acid-based formula improves gut microbiota in non-IgE-mediated allergic infants. *Pediatr Res.* 2017;83(3):677-86.
 69. Fox A, Bird JA, Fiocchi A, Knol J, et al. The potential for pre-, pro- and synbiotics in the management of infants at risk of cow's milk allergy or with cow's milk allergy: An exploration of the rationale, available evidence and remaining questions. *World Allergy Organ J.* 2019;12(5):100034.
 70. Luyt D, Ball H, Makwana N, Green MR, et al. BSACI guideline for the diagnosis and management of cow's milk allergy. *Clin Exp Allergy.* 2014;44(5):642-72.
 71. Comité Nacional de Alergia. Alergia alimentaria en pediatría: recomendaciones para su diagnóstico y tratamiento. *Arch Argent Pediatr.* 2018;116 Supl 1:51-19.
 72. Espín BJ, DíazMartín JJ, Blesa Baviera LC, Claver Monzón A, et al. Alergia a las proteínas de la leche de vaca no mediada por IgE: documento de consenso de la Sociedad Española de Gastroenterología (SEGHN), la Asociación Española de Pediatría Primaria (AEPAP), la Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria y Atención Primaria (SEPEAP) y la Sociedad Española de Inmunología Clínica, Alergología y Asma Pediátrica (SEICAP). *An Pediatr (Engl Ed).* 2019;90(3):193.e1-11.
 73. Fiocchi A, Brozek J, Schünemann H, Bahna SL, et al. World Allergy Organization (WAO) Diagnostic and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guidelines. *Pediatr Allergy Immunol.* 2010;21(Suppl 21):1-125.
 74. Fiocchi A, Dahda I, Dupont C, Campoy C, et al. Cow's milk allergy: Towards an update of DRACMA Guidelines. *World Allergy Organ J.* 2016;9(1):35.
 75. Bocquet A, Dupont C, Chouraqui JP, Darmaun D, et al. Efficacy and Safety of Hydrolyzed Rice-Protein Formulas for the Treatment of Cow's Milk Protein Allergy. *Arch Pediatr.* 2019;26(4):238-46.
 76. Koletzko S, Niggemann B, Arato A, Dias JA, et al. Diagnostic Approach and Management of Cow's-Milk Protein Allergy in Infants and Children: ESPGHAN GI Committee Practical Guidelines. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012;55(2):221-9.
 77. Vandenplas Y. Prevention and Management of Cow's Milk Allergy in Non-Exclusively Breastfed Infants. *Nutrients.* 2017;9(7):731.
 78. D'Auria E, Salvatore S, Acunzo M, Peroni D, et al. Hydrolysed Formulas in the Management of Cow's Milk Allergy: New Insights, Pitfalls and Tips. *Nutrients.* 2021;13(8):2762.
 79. American Academy of Pediatrics. Committee on Nutrition. Hypoallergenic infant formulas. *Pediatrics.* 2000;106(2 Pt 1):346-9.
 80. Wershil BK, Butzner D, Sabra A, Savilahti E, et al. Allergy and immunologic disease: Working Group Report of the First World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2002;35 Suppl 2:S74-7.
 81. Baumgart K, Brown S, Gold M, Kemp A, et al. Australian Society of Clinical Immunology and Allergy Anaphylaxis Working Party. ASCIA guidelines for prevention of food anaphylactic reactions in schools, preschools and child-care centres. *J Paediatr Child Health.* 2004;40(12):669-71.
 82. Fiocchi A, Assa'ad A, Bahna S. Food allergy and the introduction of solid foods to infants: A consensus document. Adverse Reactions to Foods Committee, American College of Allergy, Asthma and Immunology. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2006;97(1):10-20.
 83. Caffarelli C, Di Mauro D, Mastroianni C, Bottau P, et al. Solid Food Introduction and the Development of Food Allergies. *Nutrients.* 2018;10(11):1790.
 84. Chan ES, Abrams EM, Hildebrand KJ, Watson W. Early introduction of foods to prevent food allergy. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2018;14(Suppl 2):57.
 85. Ferraro V, Zanonato S, Carraro S. Timing of Food Introduction and the Risk of Food Allergy. *Nutrients.* 2019;11(5):1131.
 86. Comberiati P, Costagliola G, D'Elios S, Peroni D. Prevention of Food Allergy: The Significance of Early Introduction. *Medicina (Kaunas).* 2019;55(7):323.
 87. Corica D, Aversa T, Caminiti L, Lombardo F, et al. Nutrition and Avoidance Diets in Children With Food Allergy. *Front Pediatr.* 2020;8:518.
 88. Perkin MR, Logan K, Marrs T, Radulovic S, et al. Enquiring About Tolerance (EAT) study: Feasibility of an early allergenic food introduction regimen. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;137(5):1477-86.e8.
 89. Perkin MR, Logan K, Tseng A, Raji B, et al. Randomized Trial of Introduction of Allergenic Foods in Breast-Fed Infants. *N Engl J Med.* 2016;374(18):1733-43.
 90. World Health Organization. Global Strategy for Infant and Young Child Feeding. Geneva: WHO; 2003.
 91. Martínón N, Picáns R, Leis R. Recomendaciones de alimentación complementaria según los comités de Nutrición de la AAP, ESPGHAN y AEP. *Acta Pediatr Esp.* 2020;78(3-4):48-53.
 92. Roduit C, Frei R, Depner M, Schaub B, et al. Increased food diversity in the first year of life is inversely associated with allergic diseases. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133(4):1056-64.
 93. Nwaru BI, Takkinen HM, Kaila M, Erkkola M, et al. Food diversity in infancy and the risk of childhood asthma and

- allergies. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(4):1084-91.
94. Nowak-Węgrzyn A, Bloom KA, Sicherer SH, Shreffler WG, et al. Tolerance to extensively heated milk in children with cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;122(2):342-7.
 95. Kim JS, Nowak-Węgrzyn A, Sicherer SH, Noone S, et al. Dietary baked milk accelerates the resolution of cow's milk allergy in children. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128(1):125-31.e2.
 96. Leonard SA. Debates in allergy medicine: baked milk and egg ingestion accelerates resolution of milk and egg allergy. *World Allergy Organ J*. 2016;9:1.
 97. Upton J, Nowak-Węgrzyn A. The impact of baked egg and baked milk diets on IgE and non IgE mediated allergy. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2018;55(2):118-38.
 98. Leonard SA, Caubet JC, Kim JS, Groetch M, Nowak-Węgrzyn A. Baked Milk- and Egg-Containing Diet in the Management of Milk and Egg Allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2015;3(1):13-23.
 99. Bu G, Luo Y, Chen F, Liu K, Zhu T. Milk processing as a tool to reduce cow's milk allergenicity: a mini-review. *Dairy Sci Technol*. 2013;93(3):211-23.
 100. Tordesillas L, Berin MC, Sampson HA. Immunology of food allergy. *Immunity*. 2017;47(1):32-50.
 101. Nowak-Węgrzyn A, Fiocchi A. Rare, medium, or well done? The effect of heating and food matrix on food protein allergenicity. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2009;9(3):234-7.
 102. Thomas K, Herouet-Guicheney C, Ladics G, Bannon G, et al. Evaluating the effect of food processing on the potential human allergenicity of novel proteins: international workshop report. *Food Chem Toxicol*. 2007;45(7):1116-22.
 103. Miceli Sopo S, Greco M, Monaco S, Bianchi A, et al. Matrix effect on baked milk tolerance in children with IgE cow milk allergy. *Allergol Immunophatol (Madrid)*. 2016;44(6):517-23.
 104. Leonard SA, Sampson HA, Sicherer SH, Noone S, et al. Dietary baked egg accelerates resolution of egg allergy in children. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130(2):473-80.e1.
 105. Huang F, Nowak-Węgrzyn A. Extensively heated milk and egg as oral immunotherapy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2012;12(3):283-92.
 106. Lambert R, Grimshaw KE, Ellis B, Jaitly J, Roberts G. Evidence that eating baked egg or milk influences egg or milk allergy resolution: a systematic review. *Clin Exp Allergy*. 2017;47(6):829-37.
 107. Kulis M, Wright BL, Jones SM, Burks AW. Diagnosis, management, and investigational therapies for food allergies. *Gastroenterology*. 2015;148(6):1132-42.
 108. Akdis CA, Akdis M. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127(1):18-27.
 109. Chen Y, Inobe J, Marks R, Gonnella P, et al. Peripheral deletion of antigen-reactive T cells in oral tolerance. *Nature*. 1995;376(6536):177-80.
 110. de Silva D, Geromi M, Panesar SS, Muraro A, et al. Acute and long-term management of food allergy: systematic review. *Allergy*. 2014;69(2):159-67.
 111. Keet CA, Wood RA, Matsui EC. Limitations of reliance on specific IgE for epidemiologic surveillance of food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130(5):1207-9.e10.
 112. Cianferoni A. Eosinophilic esophagitis as a side effect of food oral immunotherapy. *Medicina (Kaunas)*. 2020;56(11):618.
 113. Fisher HR, du Toit G, Lack G. Specific oral tolerance induction in food allergic children: is oral desensitisation more effective than allergen avoidance?: a meta-analysis of published RCTs. *Arch Dis Child*. 2011;96(3):259-64.
 114. Schneider Chafen JJ, Newberry SJ, Riedl MA, Bravata DM, et al. Diagnosing and managing common food allergies: a systematic review. *JAMA*. 2010;303(18):1848-56.
 115. Moran TP, Vickery BP, Burks AW. Oral and sublingual immunotherapy for food allergy: current progress and future directions. *Curr Opin Immunol*. 2013;25(6):781-7.
 116. Moingeon P, Mascarell L. Induction of tolerance via the sublingual route: mechanisms and applications. *Clin Dev Immunol*. 2012;2012:623474.
 117. Allam JP, Peng WM, Appel T, Wenghoefer M, et al. Toll-like receptor 4 ligation enforces tolerogenic properties of oral mucosal Langerhans cells. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;121(2):368-74.e1.
 118. Mondoulet L, Dioszeghy V, Puteaux E, Ligouis M, et al. Intact skin and not stripped skin is crucial for the safety and efficacy of peanut epicutaneous immunotherapy (EPIT) in mice. *Clin Transl Allergy*. 2012;2(1):22.
 119. Gomez de Agüero M, Vocanson M, Hacini-Rachinel F, Taillardet M, et al. Langerhans cells protect from allergic contact dermatitis in mice by tolerizing CD8(+) T cells and activating Foxp3(+) regulatory T cells. *J Clin Invest*. 2012;122(2):1700-11.
 120. Fiocchi A, Vickery B, Robert A, Wood R. The use of biologics in food allergy. *Clin Exp Allergy*. 2021;51(8):1006-18.
 121. MacGinnitie AJ, Rachid R, Gragg H, Little SV, et al. Omalizumab facilitates rapid oral desensitization for peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139(3):873-81.e8.
 122. Fiocchi A, Artesani MC, Riccardi C, Mennini M, et al. Impact of Omalizumab on food allergy in patients treated for asthma: a real-life study. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7(6):1901-9.e5.
 123. Nadeau KC, Schneider LC, Hoyte L, Borrás I, Umetsu DT. Rapid oral desensitization in combination with omalizumab therapy in patients with cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127(6):1622-4.
 124. Rial MJ, Barroso B, Sastre J. Dupilumab for treatment of food allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7(2):673-4.
 125. Chinthrajah S, Cao S, Liu C, Lyu SC, et al. Phase 2a randomized, placebo-controlled study of anti-IL-33 in peanut allergy. *JCI Insight*. 2019;4(22):e131347.