

Alergia alimentaria

Prevención primaria y tolerancia inmunológica: Rol de microbiota



HOSPITAL
ITALIANO
de BUENOS AIRES



DEPARTAMENTO
DE PEDIATRIA

CARLOS H. LIFSCHITZ, M.D.

Médico Asociado,

**Gastroenterología, Hepatología y Trasplante,
Hospital Italiano, Buenos Aires, Argentina**

Ex Profesor Asociado,

Baylor College of Medicine, Houston, Texas

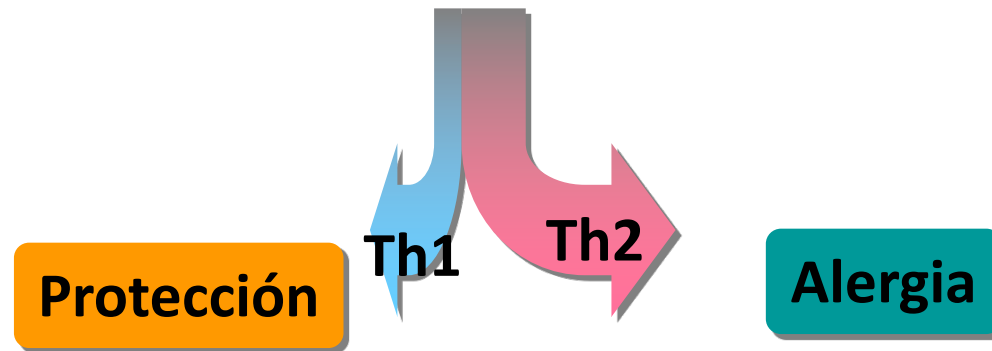
ESTRATEGIAS DE PREVENCIÓN

<p>PREVENCIÓN PRIMARIA</p>	<ul style="list-style-type: none">• Intenta evitar el desarrollo de la enfermedad alérgica.• Se concentra en evitar la sensibilización.• Dirigida al lactante de riesgo alérgico.
<p>PREVENCIÓN SECUNDARIA</p>	<ul style="list-style-type: none">• Intenta evitar la expresión de la enfermedad alérgica a pesar de existir una sensibilización.• Dirigida al lactante alérgico que ha desarrollado enfermedad alérgica o que no ha expresado manifestación clínica.
<p>PREVENCIÓN Terciaria</p>	<ul style="list-style-type: none">• Intenta controlar los factores que causan los síntomas.• Dirigida al lactante alérgico que ha desarrollado enfermedad alérgica.

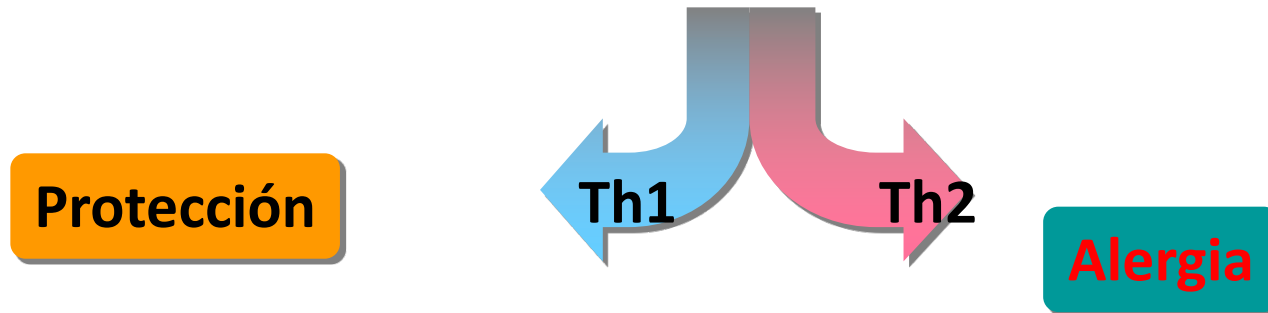
Sistema Inmunológico Adquirido

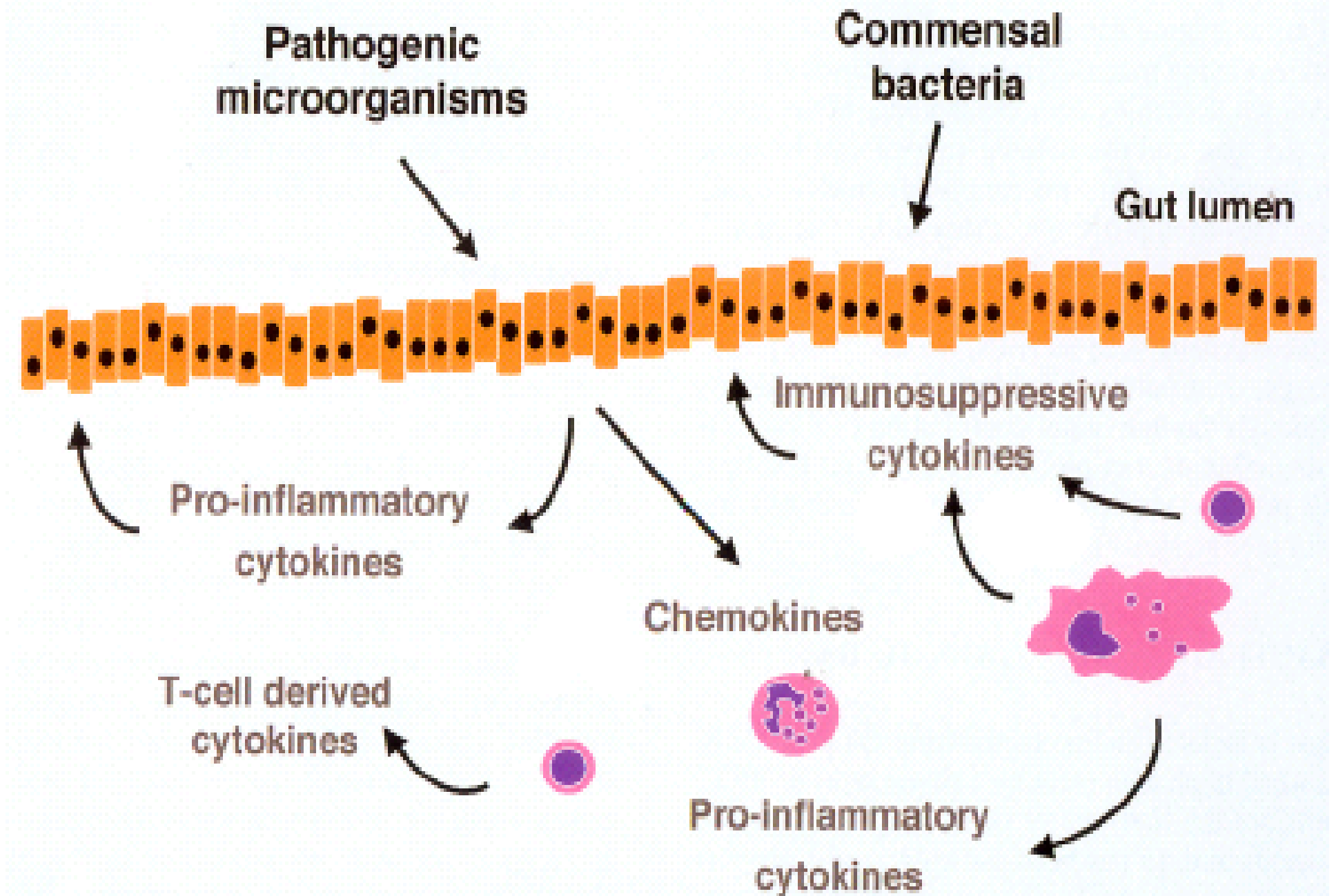
Reacciones Inmunológicas Posibles

Respuestas inmunes inmaduras del recién nacido: predominio Th2



Respuesta inmunológica madura: balance Th1/Th2





The microbiota regulates type 2 immunity through ROR γ ⁺ T cells

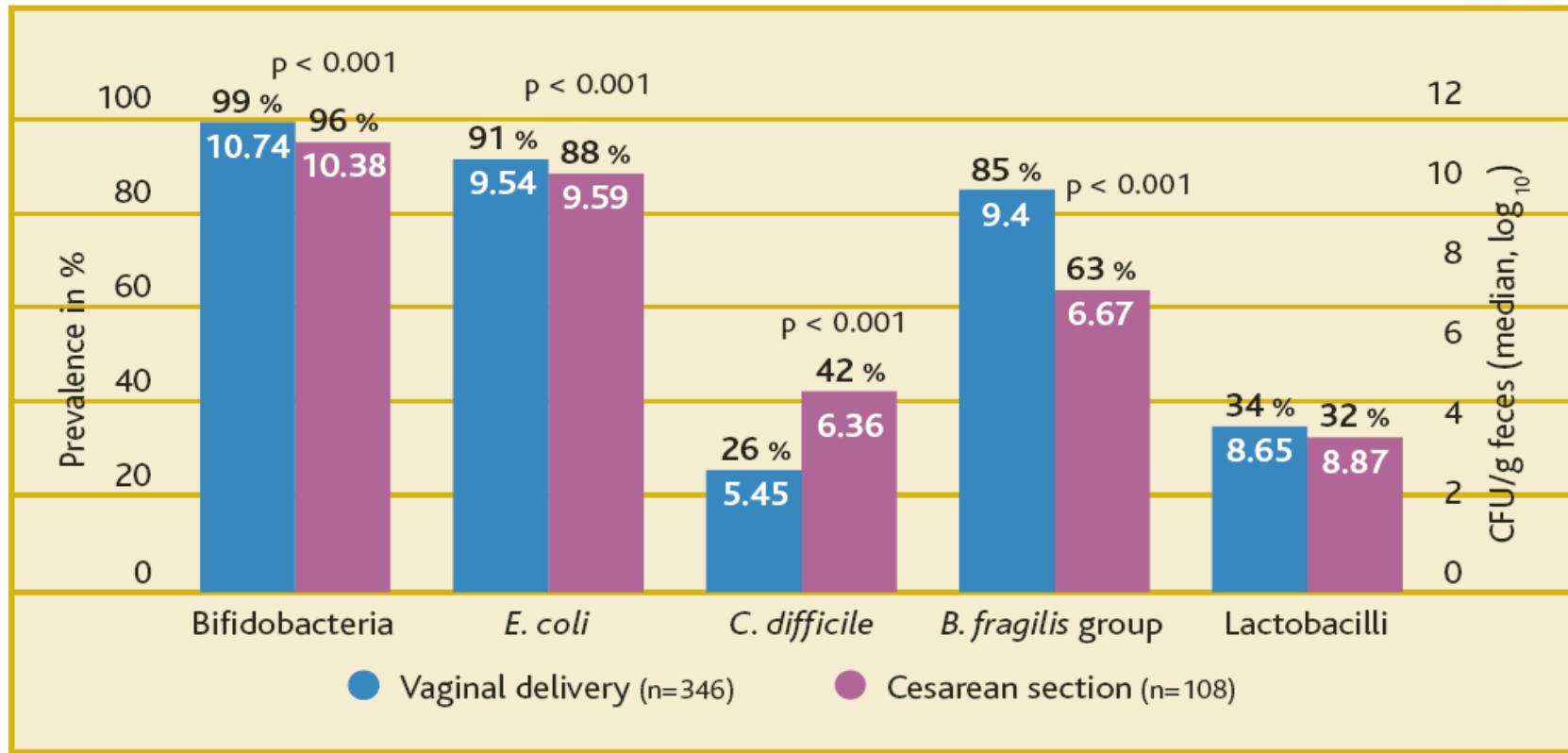
Caspar Ohnmacht^{1,*†}, Joo-Hong Park^{1,*}, Sascha Cording¹, James B. Wing², Koji Atarashi^{3,4}, Yuuki Obata⁵, Valérie Gabo..

+ See all authors and affiliations

Science 28 Aug 2015:
Vol. 349, Issue 6251, pp. 989-993
DOI: 10.1126/science.aac4263

- No está claro cómo la microbiota regula la inmunidad tipo 2, pero es un fuerte inductor de células
 - T helper proinflamatorias 17 (T (H) 17) y
 - T reguladoras (T (regs)) en el intestino.

Más baja colonización y recuento de Bifidobacteria y *Bacteroides fragilis* más alta para *C.difficile* y *E.coli* al mes de vida.



Allergy Asthma Immunol Res. 2016 September;8(5):471-477.



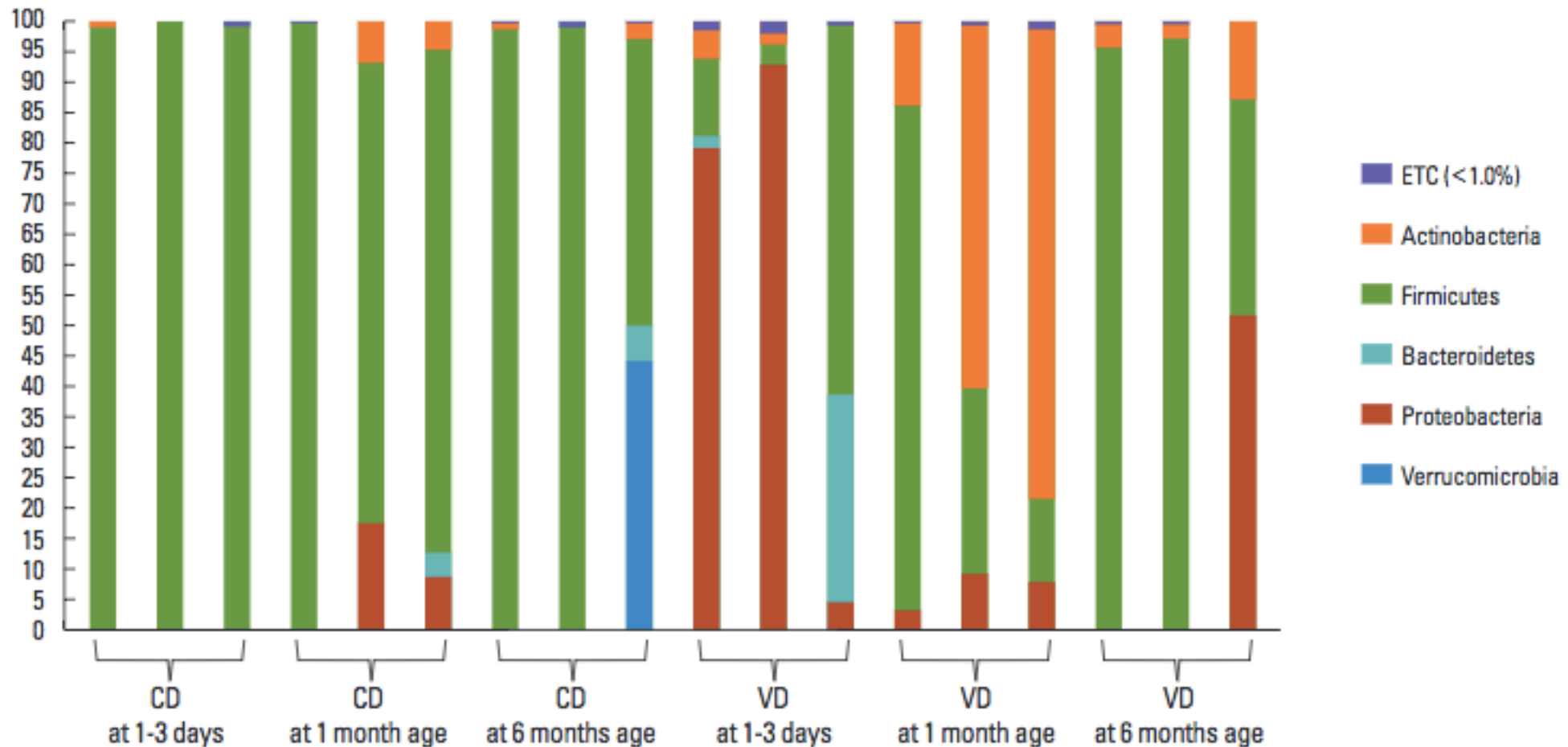
<http://dx.doi.org/10.4168/aair.2016.8.5.471>
pISSN 2092-7355 • eISSN 2092-7363

AAIR
Allergy, Asthma & Immunology Res

Dynamics of Gut Microbiota According to the Delivery Mode in Healthy Korean Infants

Eun Lee,¹ Byoung-Ju Kim,^{1,2} Mi-Jin Kang,³ Kil Yong Choi,⁴ Hyun-Ju Cho,⁵ Yeongho Kim,⁵ Song I Yang,⁶ Young-Ho Jung,⁷ Hyung Young Kim,⁸ Ju-Hee Seo,⁹ Ji-Won Kwon,¹⁰ Hyo-Bin Kim,¹¹ So-Yeon Lee,⁶ Soo-Jong Hong^{5*}

Relative abundance of bacterial 16S rRNA genes from fecal samples of the three vaginally delivered and 3 cesarean delivered infants at the phylum level by age.



Mode and place of delivery, gastrointestinal microbiota, and their influence on asthma and atopy

Frederika A. van Nimwegen, MSc, John Penders, PhD, Ellen E. Stobberingh, PhD, Dirkje S. Postma, MD, PhD, Gerard H. Koppelman, MD, PhD, Marjan Kerkhof, MD, PhD, Naomi E. Reijmerink, MD, PhD, Edward Dompeling, MD, PhD, Piet A. van den Brandt, PhD, Isabel Ferreira, PhD, Monique Mommers, PhD, Carel Thijs, MD, PhD

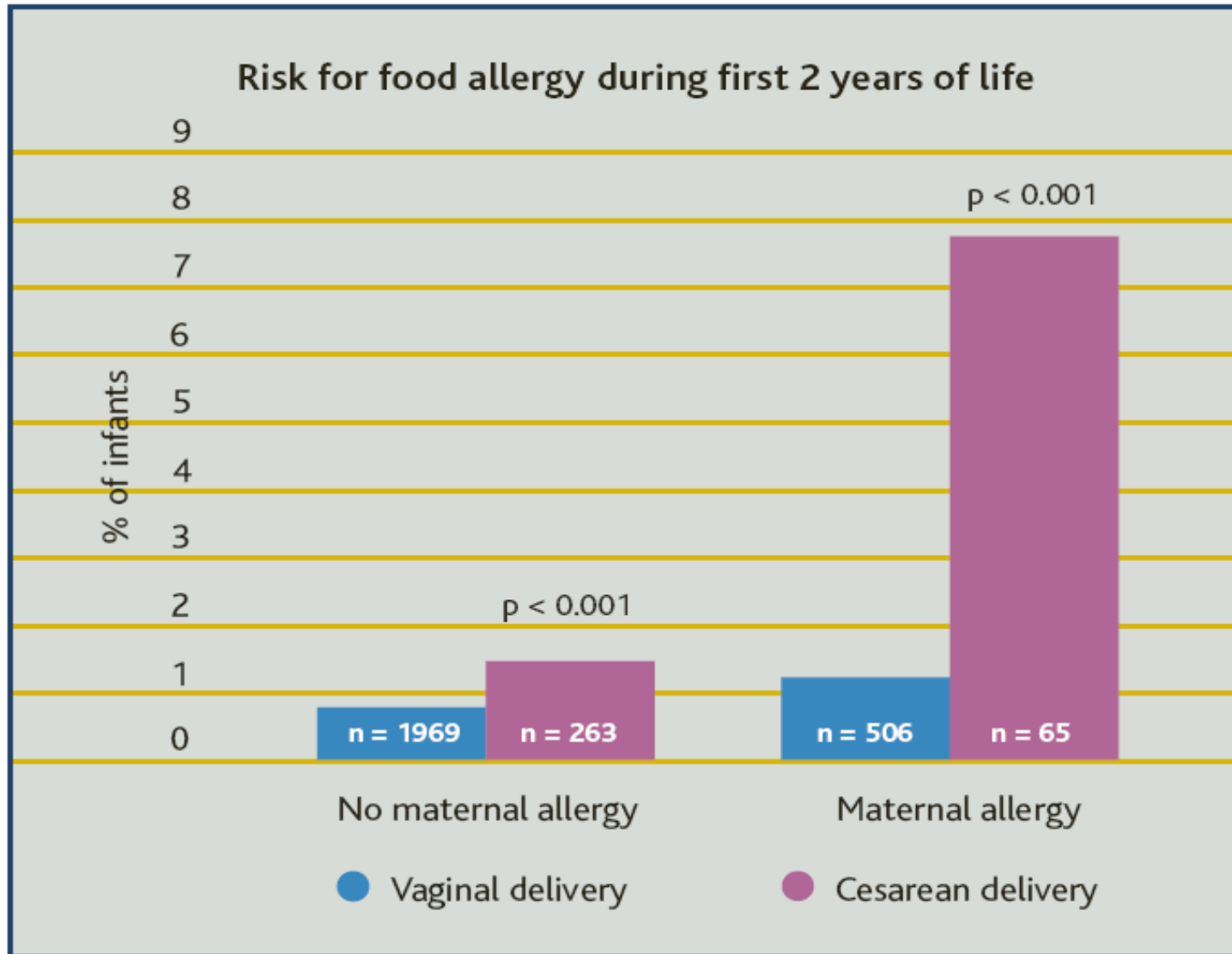
Journal of Allergy and Clinical Immunology
Volume 128, Issue 5, Pages 948-955.e3 (November 2011)
DOI: 10.1016/j.jaci.2011.07.027



- Colonización por *Clostridium difficile* a la edad de 1 mes. asociada con sibilancias y eccema a lo largo de los primeros 6- 7 años de vida y con asma a los 6 a 7 años de edad.
- El parto vaginal domiciliario, en comparación con el parto vaginal hospitalario se asoció con un menor riesgo de eccema, sensibilización a los alérgenos alimentarios y asma.
- El análisis de mediación mostró que los efectos del modo y lugar de parto en los resultados de atopía fueron mediados por la colonización de *Clostridium difficile*.

Risk for food allergy.

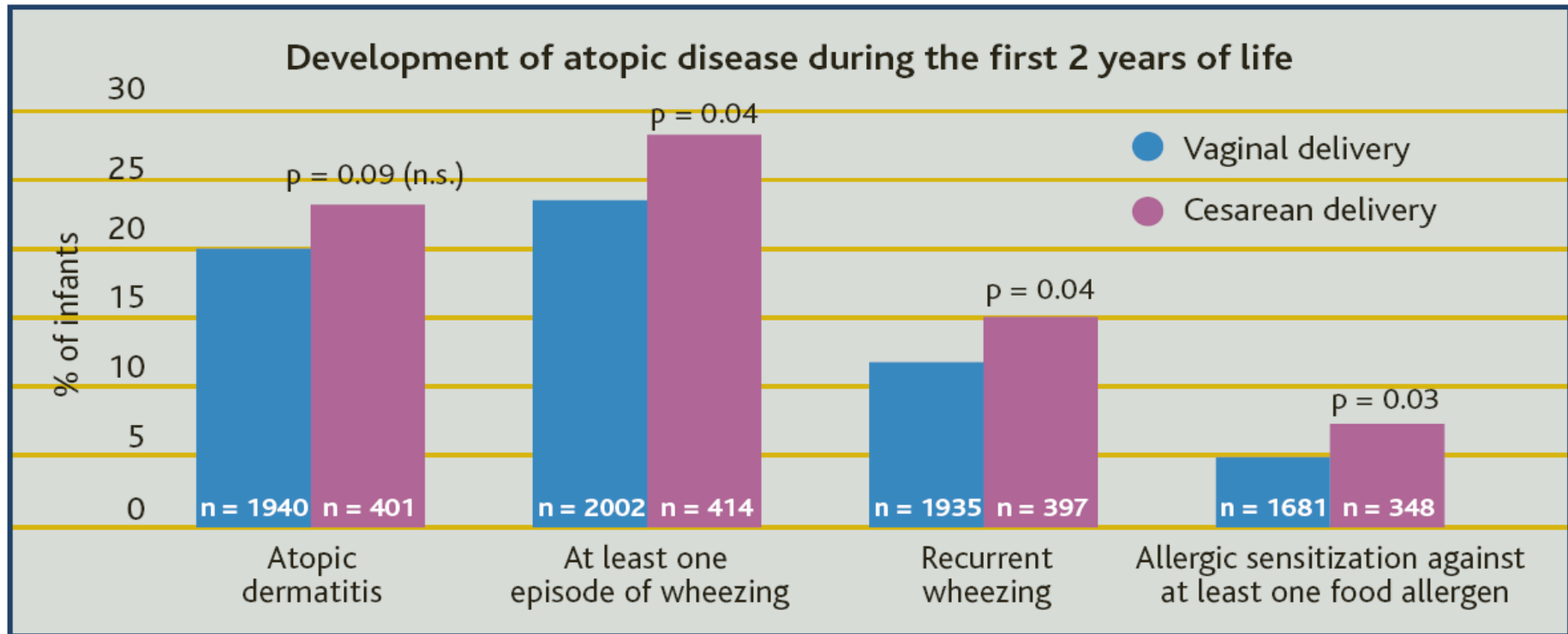
Eggesbø M et al. *J Allerg Clin Immunol* 2003



Mode of delivery and development of atopic disease during the first 2 yr of life.

Negele K et al. Allerg Immunol 2004

Estudio prospectivo en Alemania, n=2,500

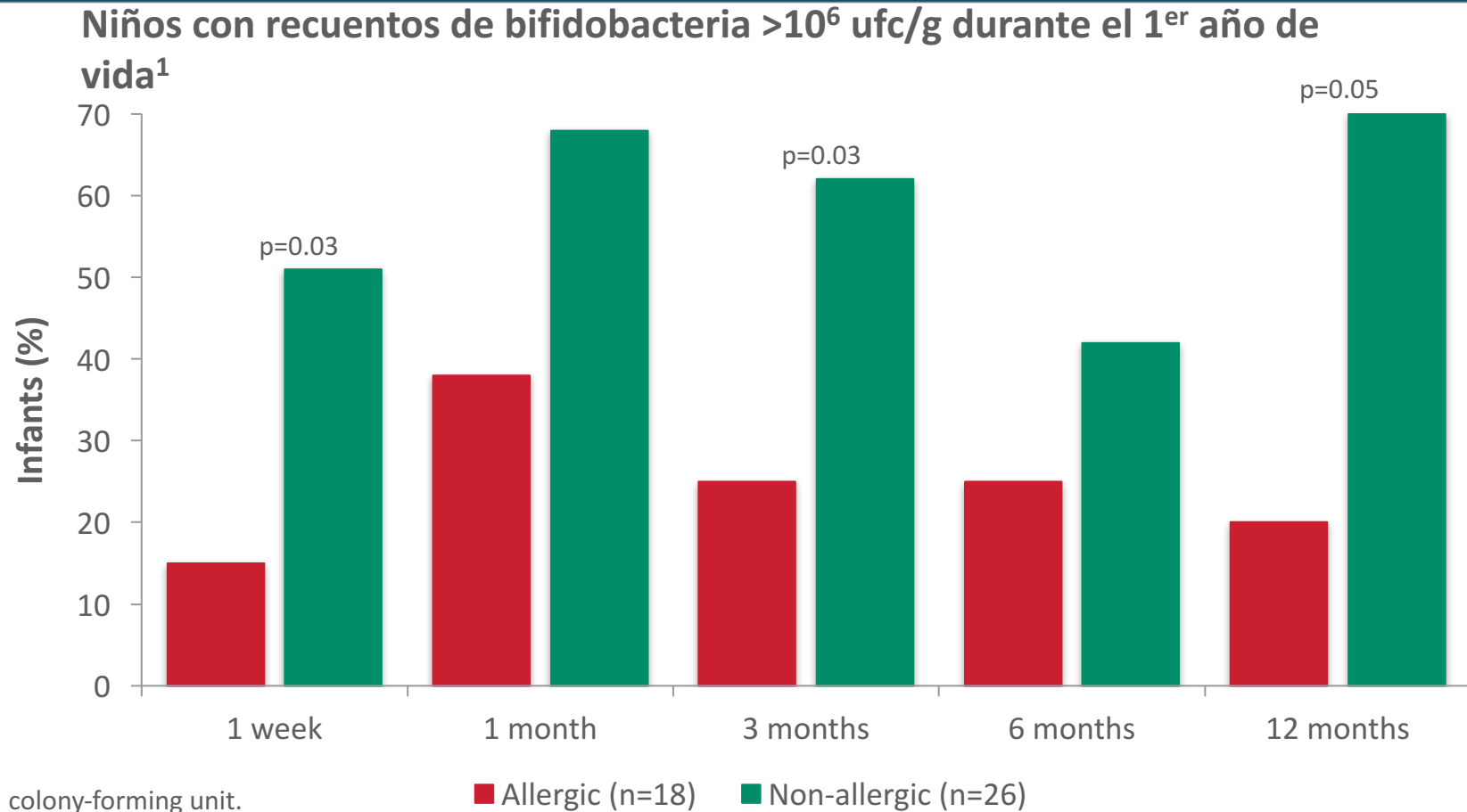


Low diversity of the gut microbiota in infants with atopic eczema.

Abrahamsson TR et al. J Allergy Clin Immunol. 2012;129:434

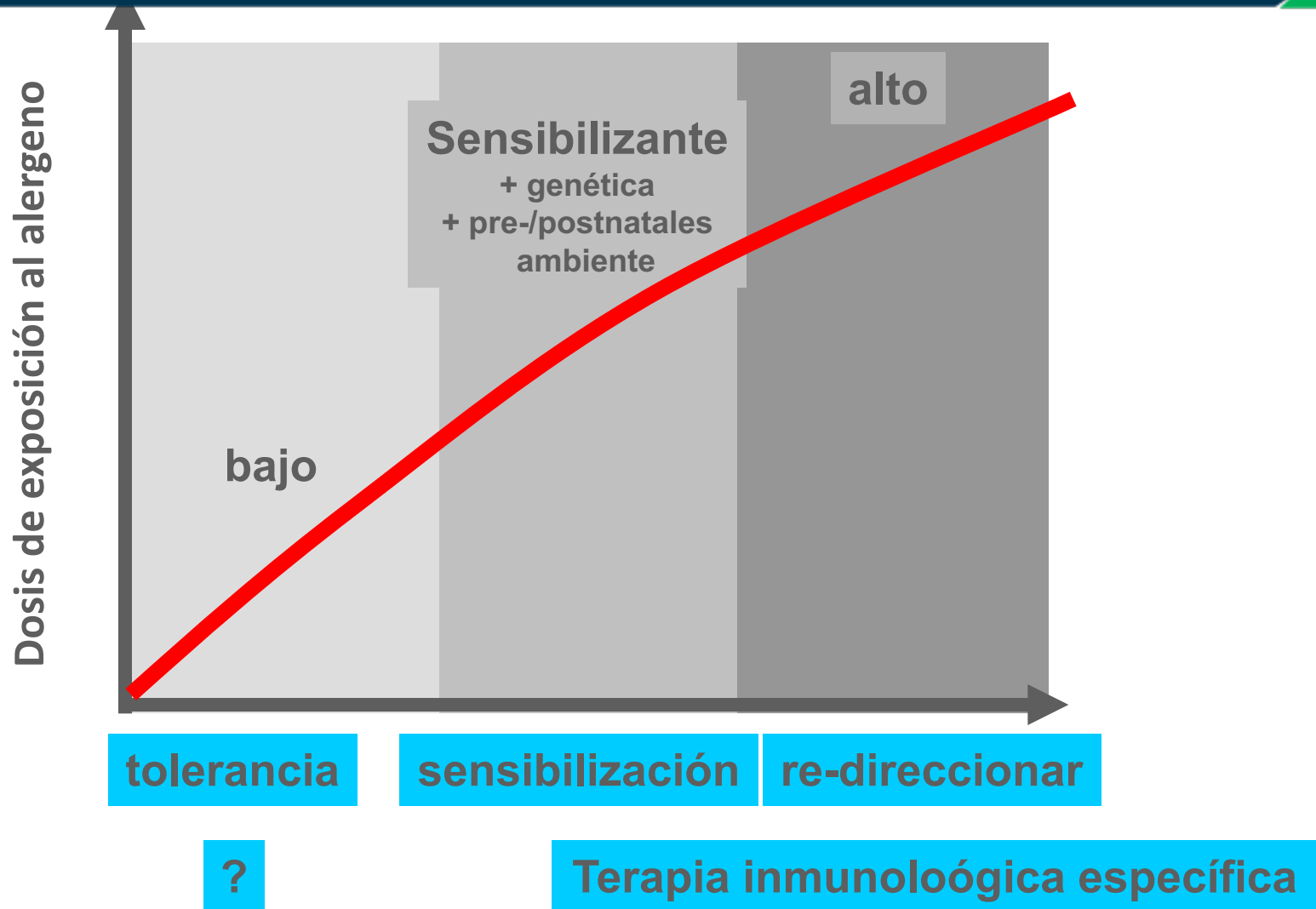
- **Bebés con eccema asociado a IgE tuvieron una menor diversidad de la microbiota total a 1 mes ($P = 0,004$) y una menor diversidad del filo bacteriano Bacteroidetes y del género Bacteroides al mes ($P = 0,02$ y $P = 0,01$) y el phylum Proteobacteria a los 12 meses de edad ($p = 0,02$).**

Altered gut microbiota is associated with increased risk of allergy



Infants with a bifidobacteria-predominant gut microbiota are significantly less likely to be allergic than infants with low bifidobacteria counts¹

Cuánto alérgeno es demasiado?



Exposición temprana a proteínas de leche de vaca

Los estudios prospectivos de cohorte desde el nacimiento indican que la alimentación con fórmulas convencionales a base de leche de vaca durante los primeros días de vida está asociada con un mayor riesgo de desarrollar APLV, especialmente en lactantes con predisposición atópica.

40 - 860 ml the first 5 days:	39 / 1539	developed CMA*
No formula the first 5 days:	0 / 210	developed CMA

40 ml CM formula	~400 mg BLG	~8000 l human milk
40 ml whole cow's milk	~120 mg BLG	~2400 l human milk

Posible efecto preventivo de la leche humana

- El régimen dietético más eficaz es lactancia materna exclusiva durante al menos 4-6 meses

Por evitar o reducir la exposición a leche de vaca?

- **Componentes beneficiosos en leche humana?**
- **O ambos?**

Sensibilización Postnatal

- La lactancia materna exclusiva NO asegura evitar completamente las proteínas foráneas
- La β -globulina se detecta en leche materna en 95% de madres en pruebas consecutivas 0,9 - 150 ng / ml, mediana 4,0 ng / ml

Estrategias de prevención: Estudios prospectivos

- **Observacionales:**
 - **Saarinen y cols. (1994-95).**
 - **Prospectivo con n= 6.209.**
 - **Suplementó leche humana, con:**
 - **Leche adaptada.**
 - **Leche materna pasteurizada.**
 - **Fórmula altamente hidrolizada.**
 - **Resultados:**
 - **2,4% APLV en suplementados con leche adaptada.**
 - **1,7% en suplementados con leche materna pasteurizada.**
 - **1,5% en suplementados con fórmula extensamente hidrolizada.**

Estrategias de prevención: Estudios prospectivos intervencionistas

- Zeiger y cols 1996.
- n= 288.
 - Intervención:
 - Dieta materna durante el último trimestre y durante la lactancia exenta de PLV, huevo y maní.
 - Lactancia materna y si precisa suplemento, fórmula altamente hidrolizada de caseína hasta el año.
 - Resultados:
 - Menor incidencia acumulada de manifestaciones atópicas incluyendo dermatitis atópica a expensas de menor sensibilización a alimentos.
 - Las diferencias desaparecieron a los 7 años.

Estrategias de prevención: Estudios prospectivos

- **Estudios intervencionistas en la dieta materna:**
 - **Herrmann y cols (1996).**
 - **Intervención: Dieta durante el último trimestre del embarazo.**
 - **Resultados: No demuestra prevención en el desarrollo de la enfermedad alérgica.**

Estrategias de prevención: Estudios prospectivos intervencionistas

- Oldæus G, Arch Dis Child 1997; 77:4-10.
- n=155
 - Intervención:
 - Fórmula de bajo grado de hidrólisis o fórmula altamente hidrolizada, sin leche hasta los 9 meses, ni huevos ni pescado hasta los 12 meses.
 - Las madres dieta exenta de leche, huevos y pescado.
 - Resultados:
 - Menor incidencia de síntomas atópicos en los lactantes alimentados con fórmula altamente hidrolizada de caseína:
 - a los 6, 9, 12 y 18 meses comparándolos con los de fórmula adaptada.
 - y solo a los 6 y 9 meses comparándolos con los de fórmula de bajo grado de hidrólisis.

Estrategias de prevención: Estudios prospectivos intervencionistas

- **Intervención en alimentación del lactante**
 - **Halken (Pediatr Allergy Immunol. 2000;11:149)**
 - **n=478.**
 - **Suplemento con FPPH, FPAH-S, FPAH-C o LM exclusiva.**
 - **Resultados:**
 - » **4,6% APLV con FPPH**
 - » **1,3% APLV con LM.**
 - » **0,6% APLV con FPAH-C o S.**



Distribution of 2,252 infants in four feeding groups in the GINI study^{1,2}

	CMF	pHF-W	eHF-W	eHF-C	Breast milk
Initial random allocation	556	557	559	580	–
Received study formula	328	315	302	304	889
Compliant – 12-month follow up	256	241	238	210	865
3-year follow up	245	229	230	200	543

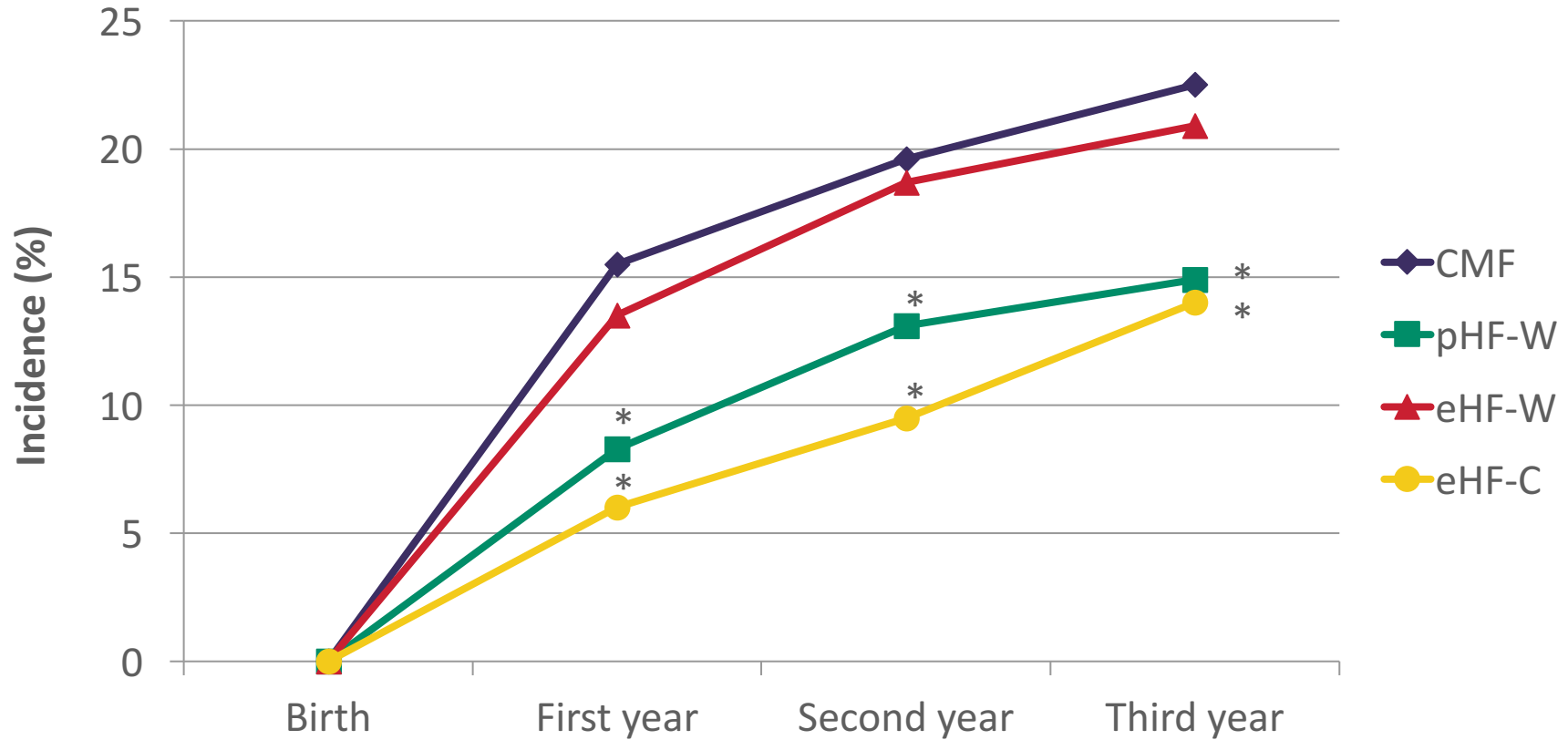
Adapted from von Berg A et al. 2003¹ and 2007²

CMF, cow’s milk formula; pHF-W, partially hydrolysed whey-based formula; eHF-W, extensively hydrolysed whey-based formula; eHF-C, extensively hydrolysed casein-based formula.

1. von Berg A et al. Allergy Clin Immunol 2003; 111:533–40; 2. von Berg A et al. J Allergy Clin Immunol 2007; 119:718–25.



Cumulative incidence of AD



Adapted from von Berg A et al. 2007¹

*p<0.05 for pHF-W and eHF-C vs CMF.

CMF, cow's milk formula; pHF-W, partially hydrolysed whey-based formula;

eHF-W, extensively hydrolysed whey-based formula; eHF-C, extensively hydrolysed casein-based formula.



Summary GINI study until 15 years

After 4 months' intervention with hydrolysates in at-risk children:¹⁻³

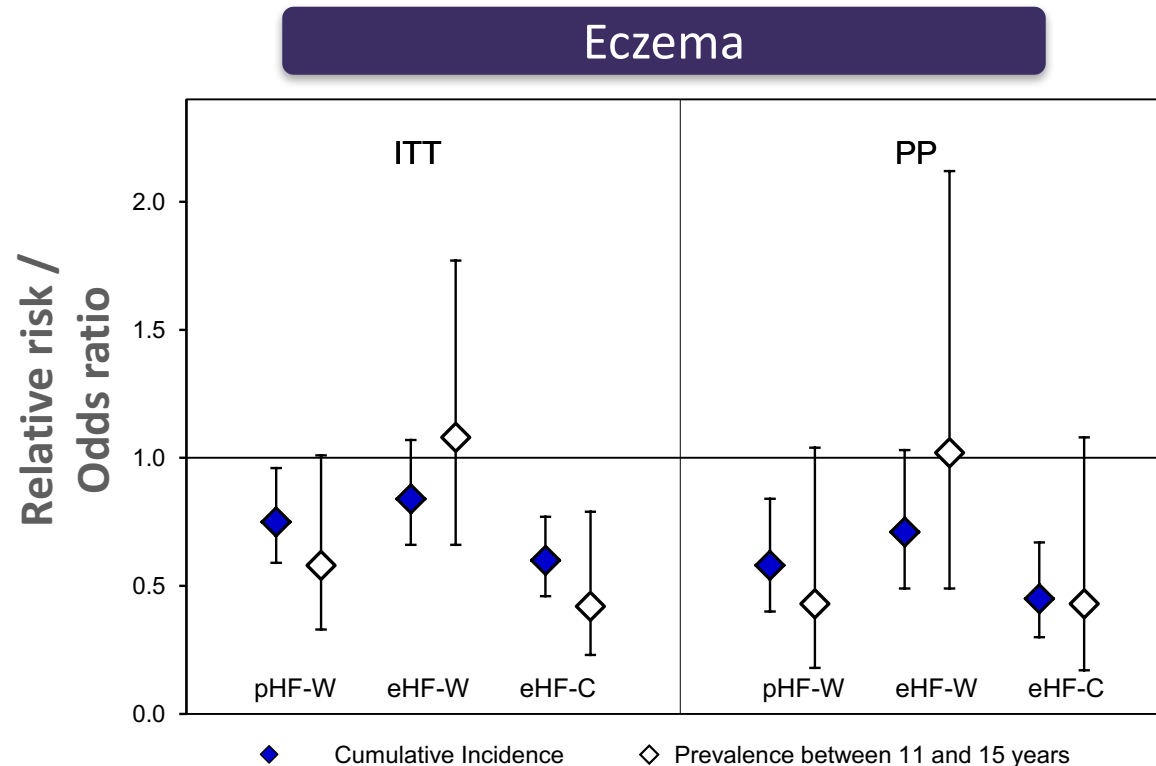
- Early onset of effect – first 4–6 months
- Risk reduction for atopic eczema (cumulative incidence):

	eHF-W	pHF-W	eHF-C
To 6 years by ¹	26%	36%	45%
To 10 years by ²	23%	33%	42%
To 15 years by ³	29%	42%	55%

No rebound effect
No significant effect on respiratory allergy

Eczema: incidence and prevalence

Relative risks for cumulative incidence from birth to 15 years \blacklozenge
and odds ratios for period prevalence between 11 and 15 years \diamond
for the hydrolysed formula compared with cow's milk formula¹

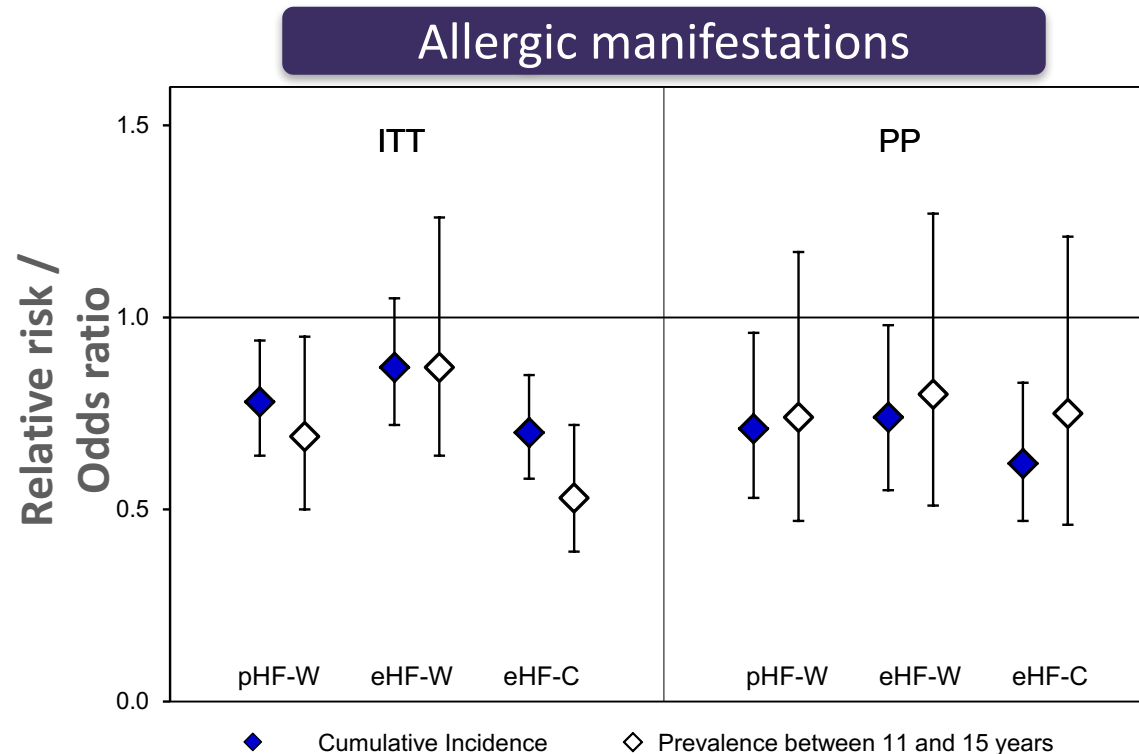


In the PP population, relative risks and odds ratios are adjusted for family history of disease, heredity of family allergy, sex, study region, siblings and parental education.
ITT, intention to treat; PP, per protocol.

Adapted from von Berg A et al. 2016¹

Allergic manifestation: incidence and prevalence

Relative risks for cumulative incidence from birth to 15 years ◆
and odds ratios for period prevalence between 11 and 15 years
for the hydrolysed formula compared with cow's milk formula¹



In the PP population relative risks and odds ratios are adjusted for family history of disease, heredity of family allergy, sex, study region, siblings and parental education.

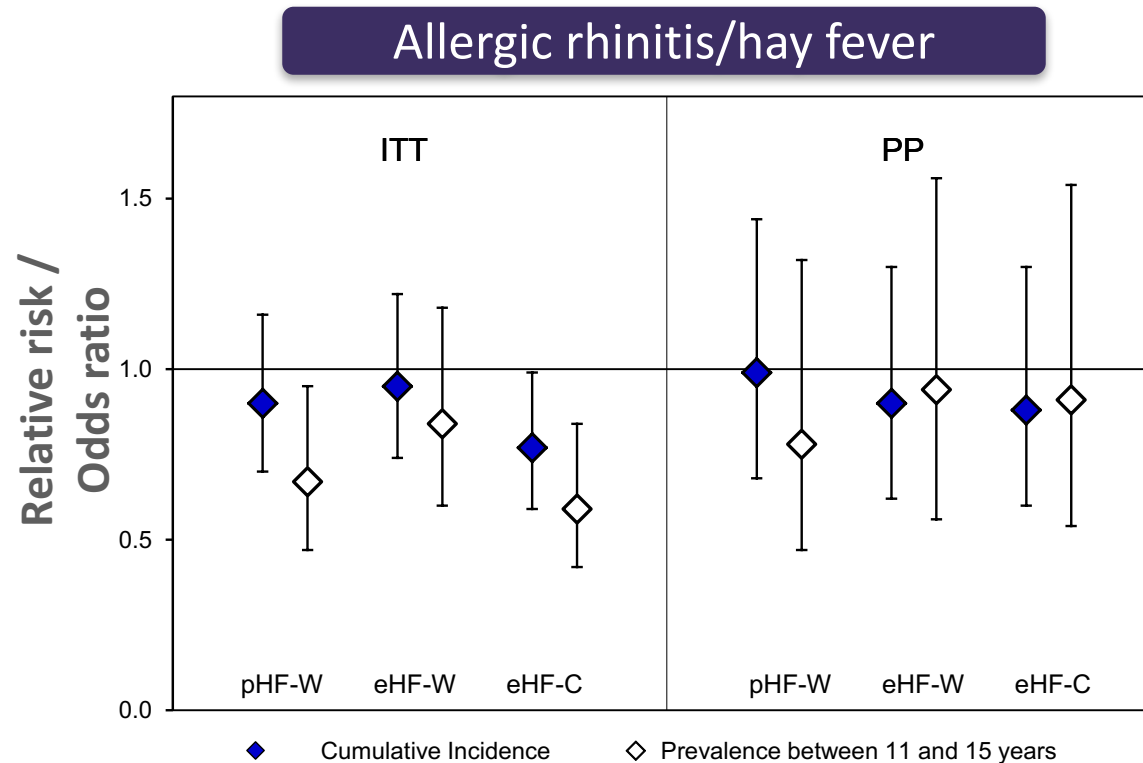
Allergic manifestation: defined by any of doctor diagnosis of either eczema, urticarial, food allergy, asthma and allergic rhinitis.

ITT, intention to treat; PP, per protocol.

Adapted from von Berg A et al. 2016¹

Allergic rhinitis/hay fever: incidence and prevalence

Relative risks for cumulative incidence from 4 to 15 years ◆
and odds ratios for period prevalence between 11 and 15 years ◇
for the hydrolysed formula compared with cow's milk formula¹

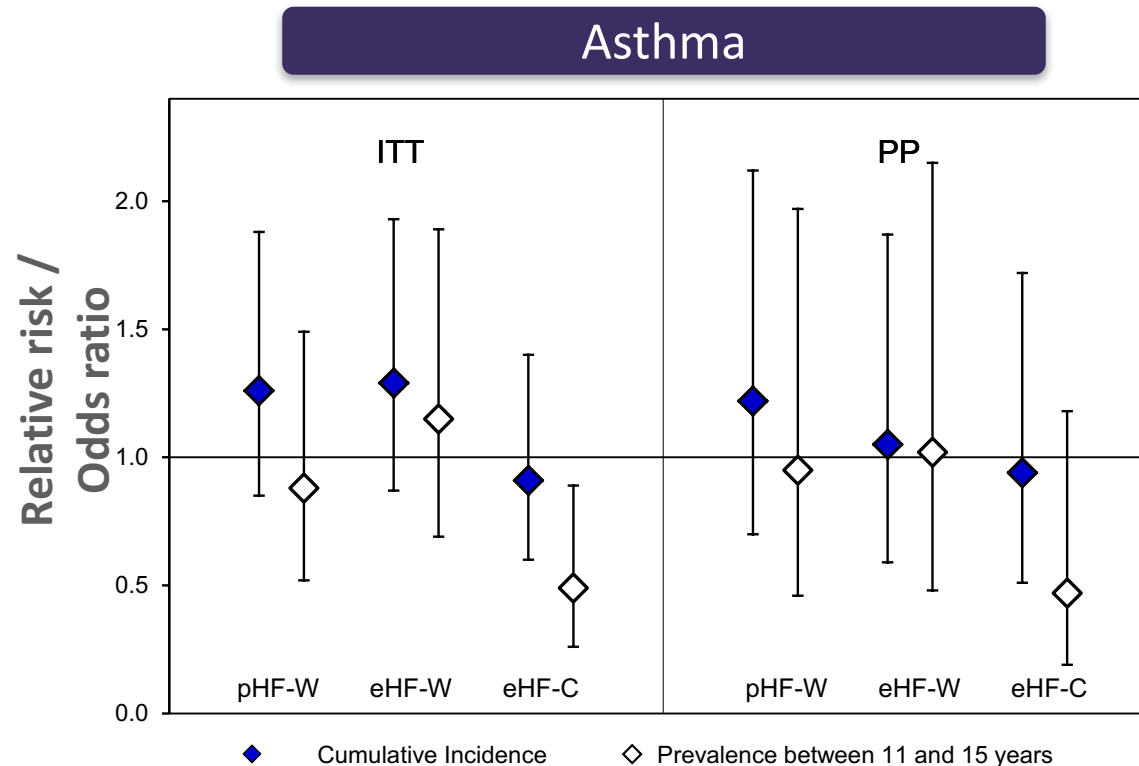


In the PP population relative risks and odds ratios are adjusted for family history of disease, heredity of family allergy, sex, study region, siblings and parental education.
ITT, intention to treat; PP, per protocol.

Adapted from von Berg A et al. 2016¹

Asthma: incidence and prevalence

Relative risks for cumulative incidence from 3 to 15 years ◆
and odds ratios for period prevalence between 11 and 15 years ◇
for the hydrolysed formula compared with cow's milk formula¹



In the PP population relative risks and odds ratios are adjusted for family history of disease, heredity of family allergy, sex, study region, siblings and parental education.
ITT, intention to treat; PP, per protocol.

Adapted from von Berg A et al. 2016¹

Estrategias de prevención: Estudios prospectivos

- **Estudios intervencionistas en la dieta materna:**
 - Rautava y cols (2001)
 - n=62
 - Suplemento materno con LGG el último mes de embarazo y los primeros 3 meses de lactancia materna.
 - **Resultados:**
 - Riesgo de desarrollar eczema atópico:
 - 15% lactantes cuya madre recibió suplemento LGG.
 - 47% lactantes de madre sin suplemento.

ESTRATEGIAS DE PREVENCIÓN: ESTUDIOS PROSPECTIVOS INTERVENCIONISTAS (V)

- **Intervención en alimentación del lactante (3):**
Kalliomaki y cols. (2003)
n=156
 - ***Lactobacillus GG* a las madres las 4 últimas semanas de gestación.**
 - **a los niños de 6 m con lactancia materna con o sin suplemento de *Lactobacillus GG*.**
- **Resultados:**
 - **A los 4 años de edad:**
 - **DA 26% en niños con LGG.**
 - **DA 46% en niños sin LGG.**

Indicaciones para fórmulas de soja

- intolerancia a la lactosa persistente y grave (si fórmulas libres de L no está disponible)
- galactosemia
- motivo religioso o éticos u
- otras consideraciones que estipulan evitar fórmulas a base de leche de vaca y
- tratamiento de algunos casos de APLV (más de 6 meses de edad)

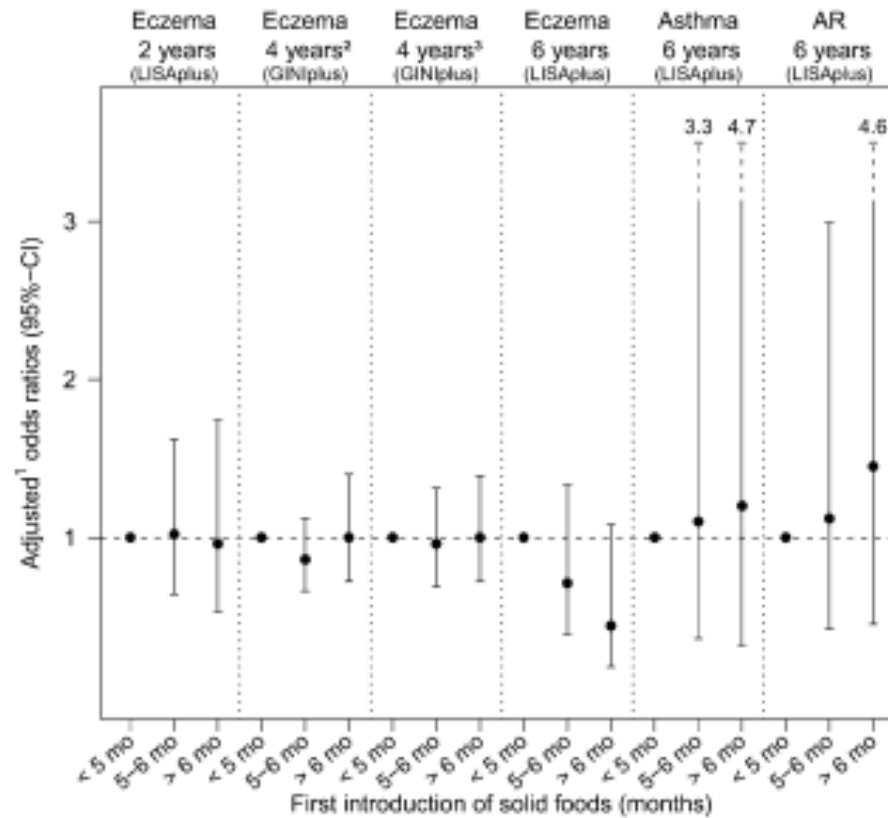
- **NO para prevenir alergia**

Early diet and the risk of allergy: what can we learn from the prospective birth cohort studies GINIplus and LISAplus?¹⁻⁵



Stefanie Sausenthaler, Joachim Heinrich, and Sibylle Koletzko for the GINIplus and LISAplus Study Groups

Am J Clin Nutr 2011;94(suppl):2012S-7S.

Asociación entre el momento de la primera introducción de alimentos sólidos y diagnóstico médico de enfermedades alérgicas hasta la edad de 6 años.



World Allergy Organization-McMaster University Guidelines for Allergic Disease Prevention (GLAD-P): Prebiotics

[Carlos A. Cuello-Garcia](#) , [Alessandro Fiocchi](#)[†], [Ruby Pawankar](#)[†], [Juan José Yepes-Nuñez](#), [Gian Paolo Morgano](#), [Yuan Zhang](#), [Kangmo Ahn](#), [Suleiman Al-Hammadi](#), [Arnav Agarwal](#), [Shreyas Gandhi](#), [Kirsten Beyer](#), [Wesley Burks](#), [Giorgio W. Canonica](#), [Motohiro Ebisawa](#), [Rose Kamenwa](#), [Bee Wah Lee](#), [Haiqi Li](#), [Susan Prescott](#), [John J. Riva](#), [Lanny Rosenwasser](#), [Hugh Sampson](#), [Michael Spigler](#), [Luigi Terracciano](#), [Andrea Vereda](#), [Susan Waserman](#), [Holger J. Schünemann](#)  and [Jan L. Brożek](#)

[†] Contributed equally

World Allergy Organization Journal 2016 9:10 | DOI: 10.1186/s40413-016-0102-7 | © Cuello-Garcia et al. 2016

Based on GRADE evidence to decision frameworks, the WAO guideline panel suggests using prebiotic supplementation in not-exclusively breastfed infants and not using prebiotic supplementation in exclusively breastfed infants. Both recommendations are conditional and based on very low certainty of the evidence. We found no experimental or observational study of prebiotic supplementation in pregnant women or in breastfeeding mothers. Thus, the WAO guideline panel chose not to provide a recommendation about prebiotic supplementation in pregnancy or during breastfeeding, at this time.

Estrategias de prevención: Conclusiones

- **No hay evidencia de efecto preventivo de una dieta materna durante el embarazo ni en el período de lactancia.**
- **La alimentación exclusiva con lactancia materna durante al menos 4 meses, ha demostrado una menor incidencia de APLV hasta los 18 meses.**

Estrategias de prevención: Conclusiones

- **No hay evidencia de efecto preventivo de la dieta después de los 4-6 meses, aunque son necesarios más estudios.**
- **Este efecto preventivo sólo se ha demostrado en los lactantes de riesgo alérgico.**
- **Recientes estudios están demostrando que probióticos, como LGG, presentan en niños de alto riesgo efecto preventivo en DA precoz.**

Estrategias de prevención: Conclusiones

- **Incorporación de alimentación complementaria entre los 4 y 6 meses de edad.**
- **No retrasar incorporación de gluten**