

Colección

Conferencias Relevantes

Serie

Microbiota Intestinal y Alergia a los Alimentos



Pascal Roy, «Pez rojo», óleo sobre tela, 2008.

Relación entre la microbiota intestinal y la aparición de alergia a los alimentos

Dr. Jon A. Vanderhoof

Profesor Emérito en Pediatría, University of Nebraska College of Medicine, Omaha; Harvard Medical School, Cambridge; Doctor en Division of GI/Nutrition, Boston Children's Hospital, Boston; Senior Medical Advisor, Mead Johnson Nutrition, EE.UU. Pág. 3

Microbiota y su posible impacto en el pronóstico de la alergia a las proteínas de la leche de vaca

Dr. Jorge Higuera Benítez

Pediatra Gastroenterólogo, Máster en Ciencias Médicas, Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Ciudad de México, México; Director Médico asociado para Mead Johnson Nutrition Latinoamérica. Pág. 7



Sociedad Iberoamericana
de Información Científica

Relación entre la microbiota intestinal y la aparición de alergia a los alimentos



Conferencia dictada por

Dr. Jon A. Vanderhoof

En la Semana Panamericana de las Enfermedades Digestivas, Simposio Microbiota Intestinal y Alergia a los Alimentos: ¿Qué hay de nuevo?

Celebrado en la Ciudad de Buenos Aires el 6 de octubre de 2014

Dr. Jon A. Vanderhoof

Profesor emérito en Pediatría, University of Nebraska College of Medicine, Omaha; Harvard Medical School, Cambridge; doctor en Division of GI/Nutrition, Boston Children's Hospital, Boston; Senior Medical Advisor, Mead Johnson Nutrition, EE.UU.

Actualmente está surgiendo mucha información acerca de cómo las bacterias intestinales y los cambios en éstas impactan sobre las alergias alimentarias. Como gastroenterólogos, sabemos que hay alergias alimentarias diferentes que afectan al intestino, las cuales pueden ser clasificadas como mediadas por la IgE y no mediadas por IgE. Las mediadas por IgE son aquellas en las cuales comemos algo, por ejemplo, crustáceos o maní, e inmediatamente sentimos cierto malestar, dificultad en la respiración, vómitos o síntomas gastrointestinales y edema. Esta es la reacción típica mediada por IgE y los anticuerpos a ciertos alimentos. Si se efectúa una prueba cutánea, podría apoyarse la presencia de alergia. Por su parte, existen reacciones no mediadas por IgE o bien mixtas, las cuales, lamentablemente, son los cuadros con los que debemos enfrentarnos, diagnosticar y, por ende, tratar. En términos generales, las situaciones no mediadas por IgE, o sea, aquellas más vinculadas con las células T, son cuadros que habitualmente no presentan anticuerpos anti-IgE, por lo que no podemos hacer pruebas cutáneas ni séricas para predecir el tipo de alimento que provoca la alergia. Además, estos cuadros demoran más tiempo en reaccionar y su tratamiento es, por lo tanto, más lento. Por ello, llevar a cabo una prueba de provocación, efectuar el diagnóstico o eliminar nutrientes de la dieta y verificar si el paciente mejora o no, es más complicado. Son, como dijimos, situaciones complicadas de abordar, por lo que creo que es muy importante, al avanzar en el tema, entender qué son estos cuadros, qué está pasando y cómo podemos reconocerlos y tratarlos (Figura 1).

Este apartado trata, entonces, sobre qué es lo que está provocando esta epidemia de alergia a los alimentos y cómo usar esta información en nuestro provecho, con el fin de tener una mayor perspectiva terapéutica. Si consideramos las alergias en general, observamos que la incidencia de asma y de rinitis alérgica ha aumentado muchísimo en los últimos 50 años; se comprueban muchos más casos de alergias que antes, principalmente en países como la Argentina o los EE.UU. También se están incrementando los casos de intestino irritable y de otras enfermedades autoinmunes. La diabetes tipo 1 y la enfermedad celíaca, por ejemplo, son cuadros asociados con la regulación inmunitaria y están aumentando muchísimo; es decir, hay



Figura 1.

algo que ha cambiado que no permite adaptar el sistema inmunitario con respecto a los antígenos alimentarios; por lo tanto, la alergia es mucho más común en los países posindustrializados. Por ejemplo, si nos remitimos a lo que ocurre en los estados del norte de los EE.UU. o Europa del norte –Finlandia, Suecia y Noruega–, se observa una incidencia enorme de alergia. Estos casos han aumentado últimamente, quizás en relación con los cambios de estilo de vida y, en especial, de hábitos alimentarios.

De esta forma, la pregunta es: hoy, ¿vinculamos todo lo que pasa con el microbioma? Entonces, ¿todo esto estaría relacionado con el microbioma? Esto nos remite a una investigación de Erika von Mutius y su equipo, de Alemania, en la que analizaron la incidencia de alergia, asma y enfermedades respiratorias en niños nacidos y criados en el campo, en comparación con los criados en la ciudad; es decir, la vieja forma y la nueva forma. Observaron que la incidencia de alergias era mucho más alta en los niños de la ciudad que en los chicos del campo. En un niño criado en el campo, con un vínculo tan estrecho con los animales en el establo y que bebía leche recién ordeñada, la incidencia de alergia fue menor. Si comparamos esto con los cambios que se han estado produciendo en el microbioma, verificamos una correlación muy estrecha entre la biodiversidad, es decir, la cantidad de tipos diferentes de bacterias del intestino, y la alergia. O sea, la biodiversidad en el mundo posindustrial está aumentando a nivel mundial y, por lo tanto, la alergia también. Esto nos lleva a plantear la hipótesis de la higiene madura. Los

datos obtenidos por el grupo de von Mutius indicaban que uno de los problemas es que no nos exponemos a los patógenos en los primeros años de vida y no tenemos ese *priming* (sensibilización) o cebado inmunológico para incentivar al sistema inmunitario para atacar a los patógenos y a los alérgenos. Actualmente, se plantea la hipótesis de la higiene, según la cual un estilo de vida occidental excesivamente higiénico reduce la exposición al microbioma intestinal y altera la colonización temprana del intestino pediátrico; por lo tanto, hay patógenos presentes que alteran el microbioma, en gran parte del mundo. Ahora bien, ¿qué es un microbioma? Como sabemos, en el tracto gastrointestinal hay un trillón de bacterias, con 7 a 10 familias diferentes representadas, 500 especies presentes y 100 veces más genes del microbioma que genes humanos. Así, tenemos 10 veces más células en el intestino que en todo el cuerpo, debido a la cantidad de bacterias de dicho órgano, y hoy ya se está hablando de un genoma dentro del tracto gastrointestinal. Estos genes del microbioma son tan activos como los genes del cuerpo; producen compuestos, reaccionan con las células inmunitarias del intestino y proliferan de una manera muy veloz. A la edad de 3 años, el microbioma del niño es estable, pero en los primeros 2 años de vida, incluso en el primer año, el microbioma sufre alteraciones, se vuelve más maduro, y es en este período de formación durante el cual los cambios del estilo de vida tendrán el efecto más importante. Hace muchos años, el sistema inmunitario intestinal del ser humano estaba en armonía junto con los microbios, pero a partir de la Revolución industrial y en la época de la posindustrialización, lo que comemos, cómo comemos y cómo procesamos los alimentos ha cambiado drásticamente. Esto se ha modificado de manera más rápida que el sistema inmunitario, el cual no se ha podido adaptar a igual velocidad. El intestino humano no se ha adaptado a los cambios dietarios, por lo que padecemos enfermedades atópicas diferentes, que no teníamos antes, y que hoy, vemos con más frecuencia. Entonces, ¿cómo ha cambiado la dieta? Estamos comiendo hidratos de carbono más simples, carbohidratos complejos y también hidratos de carbono de digestión más lenta, además de granos diferentes. Para el ser humano, como especie en evolución, el grano no era parte de la ingesta, mientras que hoy, gran parte de la ingesta calórica se basa en granos; todo ello, gracias a la agricultura y a los cambios dietarios que se han ido dando. Como se puede pensar, las bacterias han respondido a esto y se han adaptado. Actualmente, tenemos menos bacterias relacionadas con la digestión compleja del almidón, la cual fue reemplazada por otros órganos. En este sentido, recomiendo un trabajo del equipo del Dr. Gordon, de la *Washington University* en Saint Louis, quienes estudiaron poblaciones indígenas de Perú y de Malawi y algunas poblaciones nativas indígenas de los EE.UU. Compararon la diversidad del microbioma en estos grupos nativos y observaron que los indígenas peruanos y los de Malawi eran iguales, mientras que los indígenas de EE.UU. eran diferentes. Si vemos qué ocurre

con poblaciones del mundo desarrollado en realidad prácticamente todas han perdido diversidad en el microbioma, asociado con el tipo de vida de una sociedad moderna.

¿Cómo afecta todo ello a la aparición de la alergia? En una investigación interesante llevada a cabo en Finlandia, se demostró que los bebés, cuyo intestino fue colonizado tempranamente con lactobacilo, tendrán menor incidencia de alergia que aquellos no colonizados. La colonización temprana con ciertas bacterias repercute de manera más favorable en la aparición de alergia que otras; este efecto fue independiente del antecedente familiar, lo importante fue la colonización microbiana.

En otro trabajo se analizó la diversidad del microbioma en la diabetes tipo 1. Los sujetos con diabetes tipo 1—otra enfermedad autoinmune—tenían una menor biodiversidad de bacterias intestinales que las personas sin diabetes. Con respecto a las alergias alimentarias, se efectuaron algunos estudios en niños con colitis. Se verificó que estos niños tenían colonización con ciertas bacterias, en comparación con aquellos que no presentaron colitis alérgica. También se comprobó una diferencia entre las alergias mediadas por IgE y las no mediadas; aparentemente, el microbioma era lo que motivaba estos cambios. En otro trabajo se observó que la incidencia de *Clostridium difficile* en la niñez se asocia con mayor riesgo de eccema cutáneo y con sensibilización a los alérgenos alimentarios y al asma. Cuando este microorganismo está presente, favorece por cierto un cuadro de alergia puntual (Figura 2).

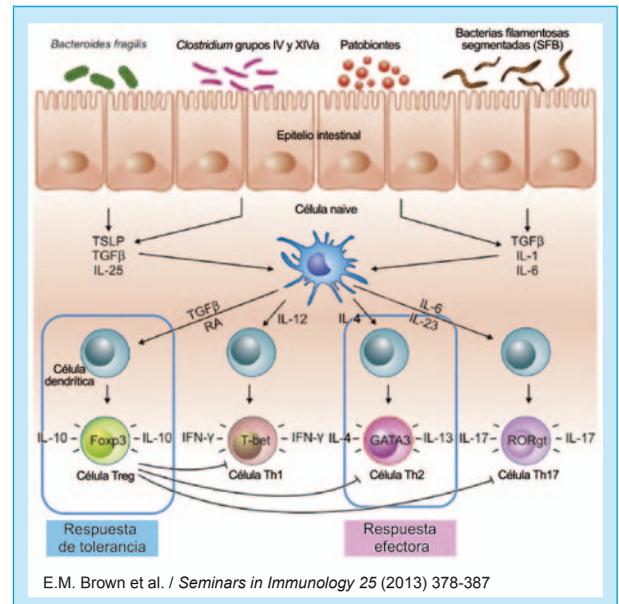


Figura 2.

Ahora bien, ¿cómo podemos relacionar el microbioma intestinal y alterarlo tanto?, ¿qué le hacemos a los bebés en realidad? Por un lado, les administramos antibióticos, los cuales, en sí, son devastadores para la microbiota

intestinal. También estas sustancias afectan de manera adversa muchísimos parámetros inmunitarios. Por otro lado, la práctica de cesáreas. La tasa de cesáreas es del 25%, un porcentaje increíble, que en algunos países es mayor aun. Los bebés que nacen por cesárea son colonizados de otra manera; cuando nace un bebé, su primera exposición a los microorganismos es durante su paso por el canal del parto, al tragar los contenidos vaginales. Si no tiene esta oportunidad, es colonizado por los microorganismos que se encuentran en el ambiente de neonatología o de la *nursery*. Por lo tanto, la forma de colonización es diferente, lo que trae como consecuencia que los niños nacidos por cesárea tengan mayor incidencia de asma y de alergias.

Así, puede decirse que el microbioma y el sistema inmunitario “conversan” todo el tiempo, y esta conversación cruzada es fundamental para ayudarnos a desarrollar una respuesta inmune adecuada gracias a la interacción entre las bacterias y la microbiota intestinal, la cual se da de diferentes maneras. El sistema inmunitario ha podido interactuar con bacterias tanto patógenas como convencionales; existen los llamados receptores de reconocimiento de patógenos innatos, que son receptores pequeños que pueden diferenciar una bacteria de otra a partir de la conformación de la pared celular y, de esta forma, identificar un patógeno respecto de otro. También pueden interactuar directamente por medio de células dendríticas y de células M y transmitir información antigénica y, por cierto, crear anticuerpos contra varios antígenos alimentarios. Muchas bacterias han desarrollado la posibilidad de cebar estas células dendríticas inmunitarias e incrementar la síntesis y la producción de algunos mediadores.

Básicamente, tenemos una serie de factores que afectan a la microbiota intestinal y que pueden predisponer al organismo a una respuesta tolerante o efectora. La respuesta efectora es la que genera actividad inmunológica, como la que se desencadena con las enfermedades autoinmunes y las alergias, mientras que la respuesta tolerante es aquella que surge del sistema inmunitario, el cual analiza la situación y genera lo siguiente: “Sé lo que es, pero no voy a reaccionar”. Esta respuesta inmunotolerante es la que evita que presentemos tantas alergias. Como vemos, si contamos con las bacterias adecuadas, que interactúan de la manera adecuada, estimulan las células T reguladoras y generan citoquinas, estas últimas son las que nos permiten desarrollar tolerancia inmune y no reaccionar. Sin embargo, si tenemos la bacteria equivocada, se produce una respuesta efectora, en la que las células Th2 generan otro tipo de citoquinas y activan una respuesta alérgica. Todo esto está relacionado con la flora intestinal del tracto gastrointestinal; allí se encuentran numerosos compuestos producidos por las células inmunitarias, que desencadenan algunas respuestas preinflamatorias, es decir, que estimulan la inflamación, como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa) que aparece en el caso de la enfermedad de Crohn, y también hay respuestas antiinflamatorias o

inmunosupresoras, como la interleuquina 10 y el factor transformador de crecimiento beta (TGF-beta). Por lo tanto, el equilibrio entre los dos tipos de respuestas depende, en gran medida, del tipo de bacterias presentes en el intestino y de cómo interactúan a nivel gastrointestinal. La microbiota intestinal, además de reaccionar frente al sistema inmunitario y, de hecho, controlarlo, lleva a cabo otras funciones. Por ejemplo, puede controlar la permeabilidad intestinal gracias a la presencia de proteínas que abren y cierran las uniones estrechas. También, existen otras bacterias que podrían aumentar la secreción de mucina, sustancia que constituye una barrera importante para impedir que los gérmenes patógenos entren en contacto con el sistema inmunitario, así como algunos organismos más convencionales, como el lactobacilo GG y otros lactobacilos que pueden, de alguna manera, hacer que se segregue más mucina. Si ésta es digerida por otros microorganismos corriente abajo (*down stream*), la microbiota se alteraría totalmente produciendo compuestos que pueden ser reabsorbidos, lo cual podría tener consecuencias y funciones inmunológicas importadas. La microbiota intestinal también produce compuestos antiinflamatorios muy importantes, como el butirato. Por lo tanto, si el sustrato es el equivocado, no podremos tratarlo en forma correcta.

Básicamente, lo que sucede en realidad es que hubo una repuesta Th2 manipulada por los antígenos, con presencia de inflamación crónica, que es el resultado de una colonización por bacterias que han afectado la diversidad bacteriana. Así, observamos cada vez más respuestas efectoras que se alejan de la respuesta de las células reguladoras. Por ello nos preguntamos: ¿qué podemos hacer al respecto? De acuerdo con los datos que surgen, está claro que podemos intervenir. Si bien hay factores que juegan en contra, como las cesáreas y los antibióticos, también contamos con ciertos elementos que podrían estar a nuestro favor, como los probióticos y los prebióticos. Además, existe un patrón dietario y de distribución geográfica, lo que nos sugiere que, de alguna manera, el microbioma puede ser modificado en forma temprana en la vida. Por ejemplo, como en el caso del parto por cesárea, observamos que la colonización temprana es muy importante. Con respecto a los antibióticos y el embarazo, sabemos que si administramos estos fármacos durante dicho estado, el riesgo de alergias y de enfermedades inmunitarias podría incrementarse. En un estudio que llevamos a cabo con mi equipo de colaboradores, administramos lactobacilo GG a algunas mujeres durante el embarazo, con lo que logramos colonizar a los bebés y recuperar lactobacilo en heces hasta los 24 meses. Modificando la microbiota de la madre se pudo cambiar la microbiota intestinal del bebé. En este sentido, contamos con datos que muestran que si se colonizan bebés prematuros con lactobacilo GG, un probiótico muy común, se reduce la incidencia de llanto por medio de un mecanismo antiinflamatorio. En una investigación realizada en Finlandia, la administra-

ción de lactobacilo GG a bebés logró reducir la gravedad y la incidencia de dermatitis atópica. Estos resultados son congruentes con lo observado en otros estudios que demostraron que algunos probióticos ejercen un efecto protector en cuanto a la dermatitis atópica del bebé. En otro ensayo, la administración de lactobacilo GG en bebés con colitis alérgica produjo la disminución de la incidencia de sangre oculta en heces a las 4 semanas de vida e indujo una tolerancia más rápida; por lo tanto, es posible modificar la microbiota intestinal y, de esta forma, afectar el perfil alérgico. Con respecto a los probióticos, es importante entender el concepto de especificidad de la cepa; *Lactobacillus acidophilus*, *L. graminis* o bifidobacterias son algunas especies y géneros de estas sustancias, pero dentro de cada especie hay cepas diferentes que son muy distintas unas de otras. Al hacer referencia a los probióticos, se debe hablar de la cepa puntual que se utilizó en un estudio en particular. En relación con el lactobacilo GG, creo que es el probiótico del que se tiene más datos, no sabemos si es el mejor, pero es el lactobacilo más nombrado. En él aparecen estructuras con aspecto de flagelos, que están codificados por esta parte del genoma. El lactobacilo GG es una cepa especial de *Lactobacillus rhamnosus*, y todas las otras cepas de *L. rhamnosus* no presentan estos pequeños flagelos, por lo que éste podría ser el mecanismo por el cual el lacto-

bacilo GG podría comunicarse con las células inmunitarias subyacentes.

Hay otros temas interesantes con respecto a los lactobacilos; si tratamos a una población de niños con lactobacilo GG y los analizamos años más tarde, comprobaremos que presentan un sinnúmero de microorganismos: bifidobacterias, otras especies y cepas de lactobacilos, las cuales no se observan en los niños que no recibieron lactobacilo GG. Vemos, así, que los lactobacilos no sólo interactúan con el sistema inmunitario, sino que también modifican la microbiota intestinal. En cambio, si se administra lactobacilos a niños de 3 años, este efecto no se verifica; sólo se comprueba ante el aporte de lactobacilos cuando son bebés.

¿Cómo podemos interpretar, entonces, toda esta información? Creo que las poblaciones de la microbiota intestinal nos programan para ser más susceptibles a alergias o para generar autoinmunidad. Estos cambios de la microbiota intestinal son responsables, quizás, de algunas de las modificaciones epidemiológicas que se observan en estas enfermedades desreguladoras, como la alergia. Así, podríamos alterar la microbiota intestinal con el fin de disminuir el riesgo de aparición de estos cuadros, pero la oportunidad ideal es hacerlo temprano en la vida, tratando de favorecer el parto natural y los hábitos dietarios saludables.

Microbiota y su posible impacto en el pronóstico de la alergia a las proteínas de la leche de vaca



Conferencia dictada por

Dr. Jorge Higuera Benítez

En la Semana Panamericana de las Enfermedades Digestivas, Simposio Microbiota Intestinal y Alergia a los Alimentos: ¿Qué hay de nuevo?

Celebrado en la Ciudad de Buenos Aires

el 6 de octubre de 2014

Dr. Higuera Benítez

Pediatra gastroenterólogo, máster en Ciencias Médicas, Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Ciudad de México, México; Director Médico asociado para Mead Johnson Nutrition Latinoamérica

Este artículo trata sobre el impacto que pueden tener estas bacterias sobre el pronóstico, específicamente de la alergia a la proteína de la leche de vaca. Sin embargo, antes de tocar el tema específico, me gustaría también comentar algunas situaciones que enfrentamos actualmente en diferentes países de Latinoamérica, sobre los factores de riesgo que ya fueron analizados por el Dr. Vanderhoof.

La tolerancia es un término que puede ser confuso. Contamos con una tolerancia "natural" a los alimentos, que normalmente todo ser humano desarrollan a medida que va incorporando los alimentos y aceptándolos y absorbiéndolos sin problema. Sin embargo, en algunas ocasiones no se desarrolla tolerancia a algunas proteínas de los alimentos, generando alergias, como la alergia a la proteína de la leche de vaca. Hay factores que ayudan, justamente, a desarrollar esa tolerancia.

Cuando estamos en el vientre de nuestra madre, sabemos que existe una tendencia natural a una diferenciación de los linfocitos de la mucosa en Th2, protegiéndonos, ya que los linfocitos Th1 se asocian con el rechazo de órganos. El tracto digestivo del bebé, durante el embarazo, aparentemente es estéril; sin embargo, cuando el niño nace, necesita desarrollar tolerancia, por lo que, a partir del estímulo de los alimentos, de sus proteínas y de las bacterias, va a ir comenzando a desarrollar otras líneas de linfocitos, como Th1 y, mejor aún, Th3, que es el linfocito regulador (Treg) que se asocia con la generación de tolerancia oral y con la producción de inmunoglobulina A, la cual ayuda a protegernos contra infecciones y a prevenir enfermedades (Figura 1).

Existen factores que están asociados con el desarrollo de la microbiota, tanto genéticos como ambientales. Si bien no es mucho lo que podemos hacer desde el punto de vista genético, la microbiota pertenece específicamente al ámbito ambiental, y es por ello que aquí es donde podemos actuar ya al comienzo de la vida de nuestros niños, de manera que se genere una adecuada tolerancia natural a los alimentos. Para que a partir de la microbiota pueda desarrollarse tolerancia oral, en primer lugar debemos pensar en el ambiente intrauterino. Siempre se ha afirmado que, en este ambiente, el tubo digestivo es estéril y el niño va a tener sus primeros estímulos bacterianos al momento del nacimiento. Sin embargo, algunas

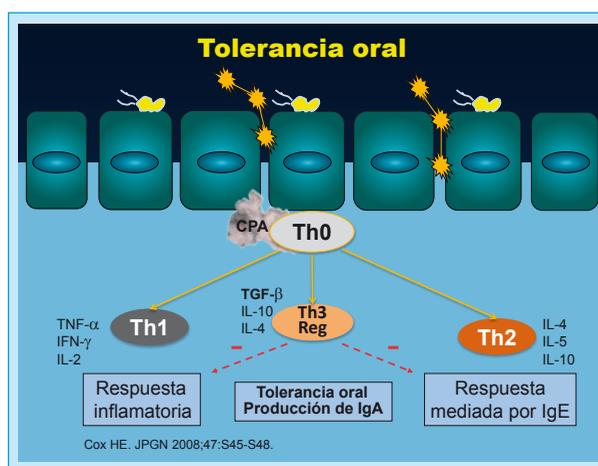


Figura 1.

investigaciones han demostrado que existen bacterias intracelulares en el útero, por lo que en él podría haber un pequeño estímulo bacteriano. No obstante, durante la etapa del nacimiento, la microbiota que se desarrolla de los niños que nacen por cesárea es muy diferente de aquella que surge en el parto por vía vaginal. En este último caso, la microbiota bacteriana es muy parecida a la presente en las regiones de la vagina y perianal de la madre, mientras que cuando el nacimiento es por cesárea, esta microbiota es similar a la de su piel. En este sentido, ya se ha descrito desde hace tiempo una asociación entre el nacimiento por vía cesárea y el incremento de la incidencia de alergias.

En Latinoamérica hay un incremento de los partos por cesárea; en México, casi el 50% de los nacimientos, tanto en instituciones privadas como públicas, son por esta vía; pero si sólo tenemos en cuenta el ámbito privado, este porcentaje se eleva hasta el 70%. En Argentina también hubo un aumento de las cesáreas, situación que incrementa el riesgo de alterar la microbiota y, por ejemplo, generar alergia a la proteína de la leche de vaca, entre otras.

Otra fase interesante es la adquisición de la inmunidad a través de los alimentos. El primer alimento es la leche materna, rico en prebióticos y probióticos: el tercer componente más abundante de la leche materna son los prebióticos, por lo que representa un fomentador de

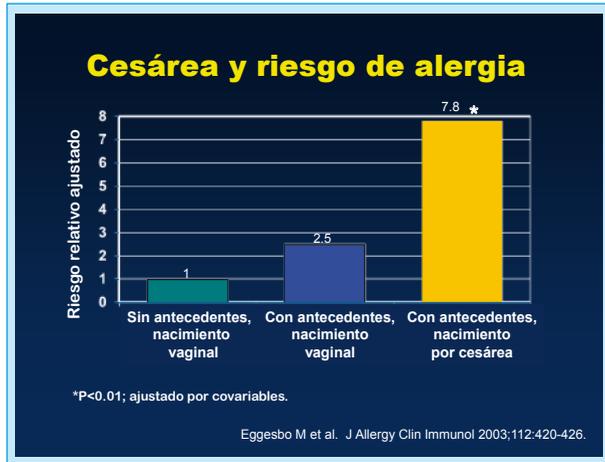


Figura 2.

vida bacteriana en el tubo digestivo, además de proveer probióticos y factores inmunológicos. En el niño que toma fórmula infantil, sin prebióticos ni probióticos, la microbiota es totalmente diferente. En este sentido, se ha comprobado que el tipo de bacterias que tienen los niños alérgicos es muy similar a la que desarrollan los niños que se alimentan con fórmula infantil, y muy diferente a las de aquellos que toman leche materna. Por lo tanto, el consumir leche materna puede impactar en esta diferenciación de la microbiota intestinal y vincularse con la aparición de procesos alérgicos.

Cuando el niño crece, y ya no toma leche materna y se integra a la dieta familiar, también presenta factores de riesgos asociados. La fibra es un ingrediente de los alimentos que no se digiere y sirve de alimento para las bacterias intestinales que producirán, a su vez, una fermentación que permitirá disminuir el pH local. Estos cambios fomentan el crecimiento de bacterias benéficas y limitan el crecimiento de organismos patógenos. Si se compara la alimentación en una ciudad de África de bajos recursos con la de una ciudad de Europa con un nivel económico más alto, observamos que se genera una microbiota muy diferente. Sabemos que en África se consume una mayor cantidad de fibra, mientras que en Europa el consumo es escaso. Esto parece impactar en el desarrollo de las diferentes bacterias intestinales. Asimismo, los niños que viven en zonas menos industrializadas desarrollan una microbiota diferente a la de aquellos que nacen y viven en otro tipo de ciudades, con más cuidados y más limitados desde el punto de vista bacteriano, lo cual también se asocia con la aparición de alergias. Si comparamos lo que consume, por ejemplo, un grupo familiar en Alemania, con lo que consume una familia en África, observamos que en este último país se ingiere una gran cantidad de fibra pero nada de proteína animal, la cual es una buena fuente de ácido docosahexaenoico (DHA) y otros nutrientes que también pueden actuar como inmunomoduladores.

Hasta aquí hemos visto cuáles son los factores que permiten desarrollar una microbiota alterada, la cual se asocia

con la aparición de alergia, y cuáles son los factores que llevan a desarrollar una microbiota sana, que colabore en la protección contra las alergias. También sabemos que existen otros puntos que son importantes en este sentido, como el nacimiento por cesárea, el consumo de pescado, el contacto con animales, el ser miembro de una familia con varios integrantes, entre otros factores. El hecho de ser hijo único, hace que se le brinden, en general, mayores cuidados y se lo mantenga a veces aislado, como si estuviera en una burbuja de cristal. El poco contacto con bacterias puede estar asociado con la transición epidemiológica que, por una parte, disminuye la incidencia de infecciones, pero, por otra parte, incrementa la de las enfermedades inflamatorias.

En un reciente estudio de revisión se señala el hecho de que, al recibir la madre probióticos por vía oral, pueden modificarse las características de la microbiota intestinal del bebé. El consumo de prebióticos y probióticos, idealmente, debe ser de manera natural.

Un tema también importante asociado con los alimentos es el de los nutrientes inmunomoduladores, como por ejemplo el DHA, un componente de la serie de ácidos omega-3. Este compuesto es fundamental para el desarrollo del sistema inmunitario gastrointestinal y, en general, sabemos que el DHA forma parte estructural de los fosfolípidos de las membranas. Esta característica contribuye a la fluidez de la membrana, a la comunicación intracelular y a una mejor transducción genética. ¿Qué quiere decir esto?, que produce un impacto, desde el punto de vista epigenético, en la aparición o en el bloqueo de enfermedades alérgicas. Una buena fuente de DHA es el pescado. Esto representa un problema, debido a que el consumo de omega-3 está disminuyendo en nuestra comunidad, mientras que el de omega-6 está en aumento. Este último se vincula con procesos proinflamatorios, mientras que el omega-3 se asocia con procesos antiinflamatorios e incluso con protección contra las alergias. También hay un exceso de consumo de grasas *trans*, lo cual trae como consecuencia problemas cardiovasculares. Otra situación muy importante es la deficiencia de vitamina D que se está reportando en varios países de Latinoamérica, lo cual también está asociado con problemas inmunológicos. Como sabemos, cada vez más estudios muestran que la vitamina D impacta en la aparición de alergias. Esta vitamina ayuda a modular el balance Th1 y Th2. En poblaciones con deficiencia de vitamina D, favorece una modulación Th1/Th2 alterada, lo que puede asociarse con trastornos inmunológicos. Por lo tanto, no debemos sorprendernos por el incremento en la incidencia de alergias o de problemas inmunológicos. Si bien mucho de esto tiene que ver con el ambiente y con la genética, existen aspectos sobre los que podemos actuar, de manera de dar un mejor comienzo a la vida a nuestros niños.

Asimismo, el consumo de pescado está muy por debajo de lo recomendado. En la Argentina, por ejemplo, el 66% de la población sólo come pescado una vez por semana, cuando la recomendación es de 2 a 3 porciones semanales.

Así, la cantidad de DHA que ingiere la población está también por debajo de lo establecido. Por otra parte, también el pescado es una fuente importante de vitamina D. Así, la transición se hace evidente: menos infecciones, más problemas inmunológicos, y uno de los más frecuentes es la alergia a la proteína de la leche de vaca.

Lo que voy a presentar a continuación está basado en normativas internacionales, tanto de alergia como de gastroenterología, y en consensos latinoamericanos que intentan aportar conceptos más acordes con nuestra realidad. Estos consensos incluyen médicos de diferentes partes de Latinoamérica, que aportan su conocimiento y razonamiento local de cada uno de los países. Asimismo, se elaboró una guía diagnóstico-terapéutica, que se publicará próximamente, que incluye la opinión no sólo de gastroenterólogos, sino también de neonatólogos, dermatólogos, inmunólogos y alergólogos, que trabajaron en equipo tratando de establecer recomendaciones en ese mismo sentido. Un tema coincidente es que debemos mejorar el inicio de la vida de nuestros pacientes para disminuir los factores de riesgo de desarrollar alergia a la proteína de la leche de vaca. Para prevenir las alergias, el niño debe consumir leche materna, prebióticos y probióticos, además de inmunomoduladores. Todas las guías concuerdan que el mejor tratamiento para el niño con alergia a la proteína de la leche de vaca es el consumo de leche materna, sólo que la madre debe evitar alimentos alergénicos para que éstos no lleguen a la circulación enteroepática y, de allí, a la leche. Se han encontrado algunas proteínas alergénicas en la leche materna, las cuales fueron consumidas por vía oral, que después pasan al niño.

En cuanto al uso de fórmulas infantiles, las normativas son claras en este sentido: en un paciente con alergia a la proteína de la leche de vaca, la fórmula que se recomienda debe haber probado ser hipoalérgica; las más estudiadas son las extensamente hidrolizadas y las de aminoácidos libres. No debemos confundirnos con respecto a esto, ya que no es lo mismo hipoalérgico que hipoantigénico. Las fórmulas parcialmente hidrolizadas HA hablan de hipoantigenicidad, no de hipoalergenidad. El término alérgico es muy claro y tiene que ver con la eficacia; una fórmula hipoalérgica debe tener una eficacia mínima del 90%, categoría que alcanzan aquellas extensamente hidrolizadas y las de aminoácidos libres. En general, las directrices indican que justamente los pacientes deben recibir como primera opción, en la mayor parte de los casos, una fórmula extensamente hidrolizada, con preferencia de origen lácteo. La de aminoácidos libres debe ser usada en casos graves, problemas eosinofílicos o en aquellos casos que no responden a una fórmula extensamente hidrolizada. Esto se debe, por una parte, al costo y, por otra, a los péptidos inmunomoduladores residuales que van a ayudar a generar tolerancia. Las fórmulas extensamente hidrolizadas tienen péptidos y también tienen aminoácidos, pero hay péptidos inmunomoduladores y son de origen lácteo; si son de caseína o de suero, son de origen lácteo. Los niños con alergia inicialmente no

desarrollan en forma natural tolerancia a la proteína sino que lo hacen progresivamente. Una manera de lograrlo es a través de la leche materna, que conforme la mujer está ingiriendo diferentes alimentos, pasa a su hijo estímulos peptídicos. Si el niño toma una fórmula infantil, sería muy conveniente que fuera una fórmula hipoalérgica de origen lácteo (péptidos inmunomoduladores) para favorecer la tolerancia. Los aminoácidos libres no tienen péptidos inmunomoduladores.

De acuerdo con lo que vimos hasta ahora, el paciente alérgico necesita abandonar el alérgeno, lo cual puede lograrse alimentándolo con leche materna, por medio de la dieta de la mujer que está lactando o con fórmulas hipoalérgicas, de manera de eliminar los síntomas lo más pronto posible. También debemos ayudarlo a generar tolerancia a la proteína de la leche de vaca; de lo contrario, el hecho de consumir fórmulas o llevar una dieta estricta afecta su calidad de vida. Los niños alérgicos tienen limitaciones, ya que no pueden comer tortas, galletas, cereales o golosinas que contengan proteínas de la leche de vaca, por lo que se debe ser muy cuidadoso y selectivo con respecto a los alimentos de esos niños.

Existen varias líneas de investigación: péptidos inmunomoduladores, probióticos, que actúan tanto a nivel de la luz del intestino como en la mucosa, es decir, directamente en la barrera, pero que también pueden actuar directamente en el tejido linfóide asociado con el intestino o GALT (*gut-associated lymphoid tissue*). Uno de estos probióticos es *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG). El LGG tiene más de 331 variedades de proteínas en sus vellosidades, las que le confieren una particularidad específica desde el punto de vista inmunológico: favorece una respuesta inmune asociada con las citoquinas, como la interleucina (IL) 10 y el factor de necrosis tumoral beta (TGF-beta), que ayudan a generar Th3 y producir IgA, y al mismo tiempo bloquea la síntesis de IL-E4, la cual ayuda a desarrollar la cascada de la IgE. Entonces, pareciera ser que específicamente el LGG pueda actuar desde el punto de vista inmunológico a generar tolerancia.

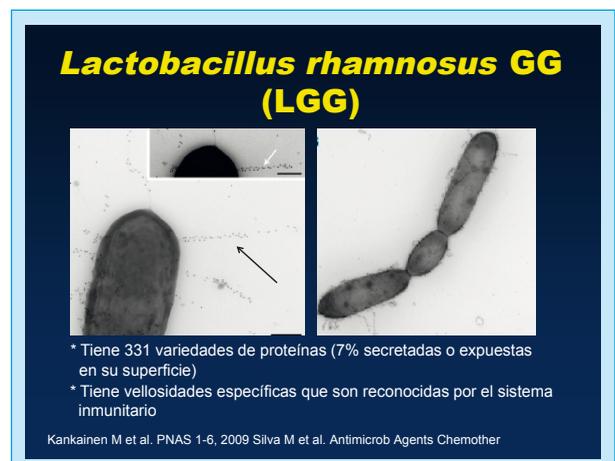


Figura 3.

Para probar esta teoría se llevaron a cabo varios estudios. Uno de ellos fue el del Dr. Berni Canani y col., quienes investigaron niños con sospecha de alergia a la proteína de la leche de vaca. En primer lugar, se los sometió a una prueba de tolerancia para verificar la presencia de alergia a la proteína de la leche de vaca; se les administró una fórmula extensamente hidrolizada sin LGG y la misma fórmula extensamente hidrolizada de caseína, pero con LGG. Luego de un año de tratamiento, observaron una aceleración de la tolerancia a la proteína de la leche de vaca con el uso de la fórmula extensamente hidrolizada de caseína con LGG; la diferencia fue estadísticamente significativa.

En 2013, este mismo grupo de profesionales lleva a cabo otra investigación para intentar corroborar lo encontrado en el estudio recién descrito. En este trabajo, de tipo prospectivo, fueron analizados 329 pacientes con alergia a la proteína de la leche de vaca, de pediatras de diferentes regiones, sin incluir a los niños que habían tenido alergias graves o a aquellos eosinofílicos. Así, sólo fueron considerados los niños con alergias leves y moderadas. Sin embargo, al momento de incorporar a los pacientes, el grupo de Berni Canani los somete a una prueba de provocación para verificar que fueran alérgicos y los regresa a las fórmulas que ya estaban utilizando: fórmula de aminoácidos libres, de soja, hidrolizada de arroz, fórmula extensamente hidrolizada de caseína con LGG y fórmula extensamente hidrolizada sin LGG. Los participantes fueron seguidos en el tiempo y sometidos a una nueva prueba de provocación a los 6 y a los 12 meses, con el fin de verificar si habían desarrollado tolerancia. Al año, observaron los mismos resultados que en la investigación anterior, es decir, el grupo que recibió la fórmula extensamente hidrolizada con LGG fue el que generó una mayor tolerancia en menor tiempo que aquel tratado con una fórmula extensamente hidrolizada sin LGG. Sin embargo, llama la atención que los grupos que consumían fórmula de soja, de arroz o de aminoácidos libres, tardaron más tiempo

en desarrollar tolerancia. Las hipótesis para explicar esto son que ninguna de estas tres fórmulas contiene péptidos inmunomoduladores de leche de vaca, pero tampoco contienen el probiótico LGG que ayudara a estimular la diferenciación hacia Th3.

Entonces, observamos que una fórmula de origen lácteo extensamente hidrolizada, que contiene péptidos de origen lácteo más LGG, además de ayudar a modificar la microbiota, puede por sí misma ejercer estímulos inmunológicos y puede ayudar a modular el sistema inmunitario para que genere tolerancia, de manera de colaborar a que estos pacientes tengan una mejor calidad de vida.

Para finalizar, quiero recordar que hay factores de riesgo que están presentes en la comunidad latinoamericana –México, Argentina y prácticamente todos los países–, como el bajo consumo de fibras, DHA y vitamina D. Sabemos que un paciente pediátrico debe consumir cuanto menos 5 raciones de frutas y verduras al día, ya que constituyen una fuente de fibra. También es importante el consumo de prebióticos, probióticos, vitamina D y DHA, así como los nacimientos por vía vaginal. Como región, si queremos un mejor inicio en la vida de nuestros pacientes, son aspectos sobre los que debemos trabajar. Si bien todos lo sabemos, algo está pasando porque las cifras no son nada halagadoras.

En conclusión, el desarrollo de la microbiota intestinal puede impactar en la salud de nuestros niños. ¿Podemos hacer algo para mejorar? Sí, podemos hacer varias cosas: si el paciente tiene alergia o ésta se quiere prevenir, la leche materna, sin duda, es el mejor alimento; si deben utilizar una fórmula láctea, asegurémonos que sea hipoaérgica, con datos científicos que lo respalden. También debemos reflexionar sobre la existencia de cada vez más información acerca de que los probióticos anexados a una fórmula extensamente hidrolizada, como el LGG, parecieran colaborar en la aceleración de la tolerancia a la proteína de la leche de vaca en pacientes previamente alérgicos a esta proteína.

La disertación original titulada **Microbiota y su posible impacto en el pronóstico de la alergia a las proteínas de la leche de vaca** fue auspiciada por Mead Johnson Nutrition. El Departamento Editorial de SIIC realizó la supervisión científica, aplicación y adecuación de imágenes, diseño y adaptación literaria a esta versión impresa que reproduce con objetividad la exposición del conferencista, responsable de las opiniones vertidas en ella. Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica, 2015



Sociedad Iberoamericana de
Información Científica (SIIC)

SIIC, Consejo de Dirección:
Edificio Calmer, Avda. Belgrano
430 (C1092AAR),
Buenos Aires, Argentina
Tel.: +54 11 4342 4901
comunicaciones@siicsalud.com
www.siic.info

Las disertaciones de Conferencias Relevantes (CR) Serie Microbiota Intestinal y Alergia a los Alimentos fueron seleccionadas por Mead Johnson Nutrition SRL. El Departamento Editorial de SIIC realizó la supervisión científica, aplicación y adecuación de imágenes, diseño y adaptación literaria a esta versión impresa que reproduce con fidelidad y objetividad las exposiciones originales de los conferencistas (patrocinadas por Mead Johnson Nutrition SRL), responsables de las opiniones vertidas en ellas. Prohibida la reproducción total o parcial por cualquier medio o soporte editorial sin previa autorización expresa de SIIC. Impreso en la República Argentina, marzo de 2015. Colección Conferencias Relevantes (CR), Registro Nacional de la Propiedad Intelectual en trámite. Hecho el depósito que establece la Ley N° 11723.