

Anafilaxia por alimentos

Food anaphylaxis

María Isabel Rojo-Gutiérrez,¹ Marilyn Valentín-Rostan,² Patricia Latour-Staffeld,³ Edgardo José Jares⁴

¹ Pediatra, Alergóloga e Inmunóloga; profesora de Alergia pediátrica, Facultad de Medicina; Presidenta electa de la Sociedad Latinoamericana de Alergia, Asma e Inmunología (SLAAI) Montevideo, Uruguay.

² Alergóloga e Inmunóloga clínica, Máster en Ciencias y Educación; Miembro de la Mesa Directiva de SLAAI; miembro activo del Colegio Mexicano de Inmunología Clínica y Alergia; Directora de Alergología en la Unidad Médica Zúrich, Ciudad de México.

³ Doctora en Medicina, Inmunóloga y Alergóloga Clínica, Directora Médica del Centro Avanzado de Alergia y Asma de Santo Domingo; Profesora Asociada en la Universidad Nacional Pedro Henríquez Ureña, República Dominicana.

⁴ Alergólogo e Inmunólogo; Jefe de sección de Alergia e inmunología, CMP Buenos Aires, Argentina.

Recibido: 01-08-2023

Aceptado: 29-10-2023

Publicado: 31-12-2023

Correspondencia

Marilyn Valentín Rostan
dramarilynvalentin@gmail.com

DOI: 10.29262/ram.v70i4.1341

ORCID

María Isabel Rojo Gutiérrez

0000-0003-4562-4477

Marilyn Valentín Rostan

0000-0002-0782-9386

Patricia Latour Staffeld

0000-0001-5110-3788

Edgardo José Jares

0000-0001-9411-0582

Resumen

La anafilaxia, una reacción potencialmente mortal, se caracteriza por la aparición aguda de síntomas que afectan diversos sistemas y requiere intervención médica inmediata. Aunque la tasa de mortalidad general es baja, la anafilaxia inducida por alimentos y fármacos ha experimentado un aumento. Los alimentos, fármacos y veneno de himenópteros son desencadenantes comunes. La epidemiología varía según la región y la edad, con una incidencia global de 50-112 episodios anuales por cada 100,000 personas. Los alimentos más implicados varían según la edad y la región, y los desencadenantes más comunes son cacahuets y nueces. Se reconocen dos mecanismos de anafilaxia: mediado por IgE y no mediado por IgE. El diagnóstico se basa en criterios clínicos y niveles de triptasa sérica. El tratamiento incluye epinefrina, oxígeno y líquidos intravenosos. Se aborda la anafilaxia inducida por ejercicio dependiente de alimentos, donde el ejercicio, en combinación con ciertos alimentos, desencadena reacciones anafilácticas. La comprensión y el manejo adecuados son cruciales para mitigar riesgos.

Palabras clave: Alergia alimentaria; Anafilaxia; Veneno de himenópteros; Epidemiología; Mecanismo mediado por IgE; Mecanismo no mediado por IgE; Anafilaxia inducida por ejercicio dependiente de alimentos.

Abstract

Anaphylaxis, a potentially life-threatening reaction, is characterized by acute symptoms affecting various systems and requires immediate medical intervention. While the overall mortality rate is low, anaphylaxis induced by foods and drugs has seen an increase. Common triggers include foods, drugs, and Hymenoptera venom. Epidemiology varies by region and age, with a global incidence of 50-112 episodes per 100,000 people annually. Implicated foods vary by age and region, with peanuts and nuts being common triggers. Two mechanisms of anaphylaxis are recognized: IgE-mediated and non-IgE-mediated. Diagnosis is based on clinical criteria and serum tryptase levels. Treatment includes epinephrine, oxygen, and intravenous fluids. Exercise-induced food-dependent anaphylaxis is addressed, where exercise, combined with certain foods, triggers anaphylactic reactions. Proper understanding and management are crucial to mitigate risks.

Key words: Food allergy; Anaphylaxis; Hymenoptera venom; IgE-mediated mechanism; non-IgE-mediated mechanism; Exercise-induced food-dependent anaphylaxis.

La anafilaxia es una reacción potencialmente mortal, caracterizada por la aparición aguda de síntomas que afectan diferentes sistemas u órganos, y requiere de intervención médica inmediata. Todos los profesionales de la salud deben estar familiarizados con su reconocimiento y tratamiento. La tasa de mortalidad por anafilaxia es baja; no obstante, la anafilaxia inducida por alimentos y fármacos se ha incrementado en los últimos años. Los alimentos y otros desencadenantes (fármacos y veneno de himenópteros) son los más comunes.¹

Epidemiología

Existen pocos datos acerca de la epidemiología de la anafilaxia y los que se encuentran disponibles son difíciles de comparar.²

Los alimentos más frecuentemente implicados en la anafilaxia demuestran variaciones según la edad; por ejemplo, en adultos se incluyen las frutas, frutos secos, mariscos y pescado, y en niños comprende el huevo, leche, frutos secos, pescados y mariscos. En América Latina existe menor sensibilización al cacahuate comparada con la población europea o norteamericana, sobre todo con el pescado y las frutas.^{1,3}

La incidencia global de anafilaxia varía de 50 a 112 episodios anuales por cada 100,000 personas, mientras que la prevalencia estimada es de 0.3 a 5.1%. En niños, la incidencia de anafilaxia varía de 1 a 761 por cada 100,000 personas por año. La mortalidad estimada de anafilaxia por alimentos es de 0.03 a 0.32 por cada millón de habitantes al año.⁴

Una revisión sistemática que evaluó la mortalidad por anafilaxia encontró que el cacahuate y las nueces son los desencadenantes más comunes, implicados en el 87% de los casos; no obstante, la leche y los mariscos también fueron causa importante de mortalidad en algunos países.

El registro europeo de anafilaxia revisó 1970 casos de niños de 17 años, y encontró que los alimentos fueron el desencadenante principal en el 66% de las reacciones, sobre todo la leche y el huevo en niños muy pequeños, y los frutos secos en los niños mayores; sin embargo, el cacahuate representó el desencadenante más frecuente en las reacciones en general, afectando

al 28% de los niños, informando además 11% de las reacciones a frutas y verduras, 4% a especias y 5% a legumbres distintas del cacahuate y la soya.⁵ **Cuadro 1**

Fisiopatología

Se reconocen dos mecanismos asociados con la anafilaxia: mediados y no mediados por IgE.

- El mediado por IgE es el más frecuente y sucede cuando el alérgeno es reconocido por la IgE unida a su receptor de alta afinidad (FcεRI) en la superficie de las células cebadas (mastocitos, basófilos), induciendo la liberación de mediadores preformados (triptasa, histamina, prostaglandinas) y produciendo los mediadores de neoformación (leucotrienos, prostaglandinas, tromboxanos).^{2,6}
- La anafilaxia no mediada por IgE puede ser inmunológica o no inmunológica.
- Mecanismos inmunológicos no mediados por IgE: pueden implicar la activación de la vía del complemento (anafilatoxinas, C3a y C5a).
 - Activación del sistema de coagulación.
 - Anafilaxia mediada por IgG.
 - Mecanismos no inmunológicos que inducen la liberación de mediadores.
 - Etanol.
 - Factores físicos (ejercicio: mecanismos que no están completamente aclarados).
 - Los mastocitos pueden activarse través de los receptores MRGPRX2 por ciertos fármacos (agentes bloqueadores neuromusculares y fluoroquinolonas).

La anafilaxia se clasifica en idiopática cuando no puede identificarse un desencadenante, y representa del 6.5% al y 35% de los casos⁴

Cuadro 1. Causas de anafilaxia, adaptado de referencia³

Medicamentos y medios de contraste diagnósticos	30. 9-32
Alimentos	22.6-34.2
Picaduras de insectos	8.6-14.9
Factores físicos	3.4-4
Idiopática	3.4-21.7

En los últimos años se reconoció que varias observaciones, aparentemente independientes, estaban relacionadas y resultaron en la producción de anticuerpos contra un carbohidrato, es decir, fracciones de galactosa-alfa-1,3-galactosa (“alfa-gal”), situados en la membrana celular de diversos organismos. Este carbohidrato es una barrera inmunológica reconocida en el xenotrasplante, de hecho, los anticuerpos xenorre-activos dirigidos contra los restos de alfa-gal, situados en el tejido de mamíferos no primates, suelen estar implicados en el rechazo agudo de órganos. Dentro del área de la alergia alimentaria y la anafilaxia, este descubrimiento sugirió que la IgE contra alfa-gal se relacionaba con alergia alimentaria retardada a la carne de mamíferos (res, cerdo, cordero). Esos estudios no solo han abierto investigaciones de cómo la respuesta de IgE hacia alfa-gal es diferente de las respuestas de IgE típicas dirigidas contra los alérgenos de proteínas, sino que también han aumentado la conciencia mundial y el reconocimiento de las reacciones tardías a la carne roja en diferentes zonas geográficas. Actualmente se ha señalado que la picadura de garrapatas es el evento de sensibilización que conduce al desarrollo de anticuerpos IgE al oligosacárido alfa-gal, lo que resulta en pérdida de tolerancia a la carne de mamíferos no primates y productos alimentarios relacionados en algunos individuos.⁶ **Cuadro 2**

Diagnóstico

La anafilaxia representa una urgencia clínica, por lo que el diagnóstico debe establecerse rápidamente. La investigación sugiere que los criterios clínicos del Instituto Nacional de Alergias y Enfermedades Infecciosas y la Red de Alergias Alimentarias y Anafilaxia (NIAID/FAAN, por sus siglas en inglés) tienen una alta sensibilidad.¹ La sensibilidad, especificidad, VPP y VPN ponderados de los criterios NIAID/FAAN son: 93.4, 72.7, 65.1 y 95.9%, respectivamente.⁷ **Cuadro 3**

El grupo de trabajo de la EAACI sugiere la determinación de triptasa sérica entre 30 minutos y dos horas después del inicio de la reacción, y triptasa basal al menos 24 horas después de la desaparición o control completa de los síntomas, para confirmar el diagnóstico de anafilaxia.

La concentración elevada de triptasa sérica puede asociarse con alguna alteración de los mastocitos o alfa

triptasemia, por lo que es importante comparar los resultados con la concentración basal 24 horas después de la desaparición completa de la reacción. Además, la triptasa sérica no siempre está elevada en la anafilaxia, especialmente en niños y con desencadenantes alimentarios en pacientes de cualquier edad. Por lo tanto, no encontrar concentraciones elevadas de triptasa no descarta la anafilaxia.^{1,2}

Tratamiento

El tratamiento exitoso de la anafilaxia requiere su reconocimiento rápido, seguido de la eliminación inmediata de cualquier desencadenante sospechoso, además de la evaluación de la circulación sanguínea, vías respiratorias, frecuencia cardíaca y respiratoria, piel y peso. Los pacientes deben colocarse en posición supina, excepto si ésta empeora su estado respiratorio, porque la postura erguida se relaciona con malos desenlaces.⁸ No debe provocarse el vómito en caso de anafilaxia originada por alimentos, pero es necesario retirar los restos de alimento de la boca.²

Un estudio reciente documentó un caso de anafilaxia casi mortal provocada por el consumo de leche en un paciente de 15 años, quien pareció mejorar después de colocarle una sonda nasogástrica y drenaje gástrico, a pesar del tratamiento rápido y agresivo con múltiples dosis de epinefrina intramuscular, seguida de infusión intravenosa continua, intubación, soporte respiratorio y reanimación con líquidos intravenosos. Si bien el drenaje gástrico no forma parte del tratamiento recomendado de la anafilaxia, se sugiere evitar la exposición al factor desencadenante (suspender la infusión de un fármaco intravenoso). Cuando los alimentos ingeridos permanecen en el estómago y la absorción continúa, entonces el drenaje gástrico puede detener la exposición continua a los alérgenos.⁸

Aunque la epinefrina por vía intramuscular (adrenalina) es el fármaco de primera línea para el tratamiento de la anafilaxia, su aplicación sigue siendo subóptima. La dosis recomendada es de 0.01 mg/kg de peso corporal, con una dosis total máxima de 0.5 mg, administrada por vía intramuscular, incluso puede simplificarse como se muestra en el **Cuadro 4**. La dosis debe repetirse cada 5-15 minutos en caso de que los síntomas persistan. La epinefrina administrada por vía intramuscular suele ser bien tolerada por los pacientes.⁴

Cuadro 2. Criterios de anafilaxia (adaptado de referencia 1)**La anafilaxia es muy probable cuando se cumple cualquiera de los siguientes tres criterios:**

1. Inicio agudo de la enfermedad (de minutos a varias horas) con afectación de la piel, el tejido mucoso o ambos (p. ej., urticaria generalizada, prurito o enrojecimiento, hinchazón de labios, lengua, úvula y al menos uno de los siguientes):

a. Afectación respiratoria (p. ej., sibilancias-bronqueospasmo, estridor, PEF reducido e hipoxemia)

b. Tensión arterial reducida o síntomas asociados de disfunción de órganos diana (p. ej., hiponía [colpaso], síncope e hipoxemia)

2. Dos o más de los siguientes ocurren rápidamente después de la exposición a un alérgeno probable para ese paciente (minutos a varias horas):

a. Afectación del tejido cutáneo-mucoso (p. ej., urticaria generalizada, rubor con picor, hinchazón, de labios-lengua-úvula)

b. Afectación respiratoria (p. ej., disnea, sibilancias-bronqueospasmo, estridor, PEF reducido, hipoxemia)

c. Tensión arterial reducida o síntomas asociados (por ejemplo, hipotonía [colpaso] síncope, incontinencia)

d. Síntomas gastrointestinales persistentes (por ejemplo, dolor abdominal tipo cólico, vómitos)

3. Tensión arterial reducida después de la exposición a un alérgeno conocido para ese paciente (minutos a varias horas):

a. Lactantes y niños: tensión arterial sistólica baja (específica de la edad) o disminución > 30% de la PA sistólica*

b. Adultos: tensión arterial sistólica < 90 mmHg > 30% de disminución de la inicial

*La presión arterial sistólica baja para niños se define como < 70 mmHg de 1 mes a 1 año, menos de (70 mmHg + [2 x edad]) de 1 a 10 años y < 90 mmHg de 11 a 17 años

PEF: flujo respiratorio máximo; PA: presión arterial.

Cuadro 3. Recomendaciones para anafilaxia inducida por ejercicio dependiente de alimentos (adaptado de referencia 10)

Tenga disponible un autoinyector de epinefrina y un teléfono móvil en todos los entornos del ejercicio

¿Quién llevará el autoinyector y dónde estará (paciente, profesor, entrenador, acompañante)? Esa persona debe estar capacitada sobre cómo y cuándo administrar y ser capaz de reconocer los primeros signos y síntomas. Los corredores pueden ser reacios a llevar autoinyectores y teléfonos móviles, que pueden resultarles voluminosos. Los autoinyectores no deben dejarse en casilleros o automóviles lejos del paciente

Detenga el esfuerzo inmediatamente si manifiesta algún síntoma

¿Hay situaciones en las que el paciente se resista o no pueda parar? En los adolescentes que participan en deportes de equipo, puede haber renuencia a detenerse por temor a decepcionar a los demás o interrumpir un juego. Esto debe discutirse y elaborar un plan con el entrenador. En pacientes realizan alta actividad, es posible que sea necesario modificar las condiciones de trabajo. En el personal militar o los pilotos, es posible que sea necesario evitar por completo el alimento causante

Evitar el alimento casual durante 4-6 horas antes del ejercicio, al menos inicialmente. El tiempo puede reducirse en el futuro, aunque la mayoría de los pacientes deben evitar la comida durante un mínimo de 2 horas

Los pacientes en la escuela o cuyas comidas y actividades están estructuradas deben planear tener alimentos "seguros" disponibles. La planificación de listas de alimentos seguros con los padres / cuidadores es particularmente útil para niños y adolescentes

Evite los posibles factores de aumento y preste mucha atención a las circunstancias que rodean los síntomas para detectar otros factores que puedan ser importantes

Proporcione al paciente una lista de posibles factores potenciadores y revísela periódicamente, especialmente si aparecen nuevos síntomas. Cuando aparecen nuevos síntomas, indique al paciente que se comunique con la clínica y revise las circunstancias que rodean los síntomas mientras los detalles están frescos en la memoria del paciente

Haga ejercicio con otras personas informadas, al menos inicialmente hasta que quede claro para el paciente y el médico que las situaciones que inducen los síntomas se pueden evitar con éxito

Haga ejercicio con un compañero, en un gimnasio o con la supervisión de un entrenador o preparador físico al que se le haya enseñado a reconocer los primeros signos y administrar epinefrina de manera adecuada

Debe informarse a los pacientes adultos los riesgos de ciertos medicamentos a largo plazo, como los betabloqueantes y los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, y consultar con el alergólogo si otro médico los receta

Proporcionar educación al paciente y tener comunicación con otros médicos. Revise la lista de medicamentos del paciente regularmente para asegurarse de que no hayan agregado otros fármacos

Cuadro 4. Reportes de sensibilización por alfa-gal (adaptado de referencia 5)

Región	Especie de garrapata	Tiempo de reacción (horas)	Alimentos implicados
Australia		1-6	Carne de mamíferos no primates, canguro, caballo, gelatina
Francia		0.5-5	Carne de mamíferos no primates, riñón de cerdo, caballo
Alemania	<i>Ixodes holocuculus</i>	0.25-5	Carne de mamíferos no primates, riñón de cerdo, gelatina
España		2-6	Carne de mamíferos no primates
Suecia		1.5-6	Carne de mamíferos no primates, alce
EE.UU	<i>Amblyomma americanum</i>	2-6	Carne de mamíferos no primates, ardilla, gelatina
Panamá	<i>Amblyoma cajennense</i>	1.5-6	Carne de mamíferos no primates

Debe administrarse oxígeno de alto flujo (8 a 10 L/min a través de una máscara facial) y reanimación con líquidos intravenosos (10 a 20 mL/kg de solución salina al 0.9 % durante 5 a 10 minutos) cuando sea necesario. Está indicada la vigilancia continua de signos vitales, incluida la oximetría de pulso, y si no existe adecuada respuesta deberá iniciarse la reanimación cardiopulmonar.⁸ Los medicamentos de segunda línea incluyen: agonistas beta2-adrenérgicos, glucocorticoides y antihistamínicos. Los antihistamínicos H1 en el tratamiento de la anafilaxia suponen utilidad limitada, pero se indican en caso de síntomas cutáneos. Los antihistamínicos de segunda generación se recomiendan para evitar efectos secundarios no deseados, como la sedación, que puede ser contraproducente en la anafilaxia; sin embargo, los antihistamínicos H1 de primera generación son actualmente los únicos fármacos disponibles para uso parenteral (clorfeniramina, difenhidramina). La administración intravenosa rápida de antihistamínicos de primera generación, como la clorfenamina, puede causar hipotensión. Los glucocorticosteroides suelen prescribirse en casos de anafilaxia, con el objetivo de prevenir los síntomas prolongados, particularmente en pacientes con asma, incluso para prevenir reacciones bifásicas. La administración parenteral de glucagón puede indicarse en pacientes con anafilaxia sin respuesta óptima de epinefrina (adrenalina), sobre todo en quienes reciben betabloqueadores, a pesar de la evidencia limitada; cuando el paciente sufre broncoespasmo también se recomienda el uso de (SABA) broncodilatadores de acción corta.⁴

Anafilaxia inducida por el ejercicio dependiente de alimentos

Entre el 2 y 15% de los episodios de anafilaxia se originan o asocian con el ejercicio. La anafilaxia inducida por el ejercicio es una alteración poco frecuente, potencialmente mortal, que ocurre exclusivamente en asociación con algunos alimentos y el ejercicio. Puede afectar a pacientes de ambos géneros y la edad de inicio puede ser extremadamente variable y oscilar entre los 4 y 74 años. Afecta a deportistas y personas que realizan ejercicio esporádico, pero es más frecuente en individuos con atopia. Un cofactor común es la comida; esta asociación se conoce como anafilaxia inducida por el ejercicio dependiente de alimentos.⁹

Los estudios previos demuestran que el ejercicio no es un factor decisivo en el inicio de los síntomas, pues la reacción puede originarse cuando se ingiere suficiente comida (responsable) y a menudo algunos factores adicionales son el alcohol o el ácido acetilsalicílico, que pueden acelerar el fenómeno; no obstante, en algunos casos los síntomas también pueden inducirse en reposo.¹⁰

Las reacciones de anafilaxia inducida por alimentos y ejercicio pueden originarse por proteínas vegetales y animales, pero los alimentos más comunes informados incluyen el trigo, omega-5-gliadina, mariscos y nueces. La gliadina omega-5 es un componente proteico del gluten, y representa un alérgeno importante en este trastorno, así como en la alergia al trigo, que

causa anafilaxia independiente del ejercicio. El análisis de proteínas de trigo purificadas demuestra que el 80% de los pacientes expresan IgE contra la gliadina omega-5 y el 20% a la glutenina de alto peso molecular.¹⁰

El mecanismo exacto no se comprende completamente, pero se han sugerido varias hipótesis. La más común sugiere que el ejercicio reduce el umbral de los mastocitos para degranularse y de esta forma provocar la liberación de mediadores asociados con la reacción alérgica. Algunas investigaciones demuestran que el ejercicio de alta intensidad o de larga duración puede alterar la permeabilidad intestinal e ingresar moléculas más grandes (alérgenos), y así causar una reacción anafiláctica.⁹

Es posible que se requieran modificaciones en la elección de actividades del paciente; por lo tanto, se recomiendan precauciones en torno al ejercicio.¹⁰

REFERENCIAS

1. Muraro A, Worm M, Alviani A, et al. European Academy of Allergy and Clinical Immunology, Food Allergy, Anaphylaxis Guidelines Group (2022). EAACI guidelines: Anaphylaxis (2021 update). *Allergy* 2022; 77: 357-377. <https://doi.org/10.1111/all.15032>.
2. Cardona V, Chicato T, et al. Guía de actuación en anafilaxia 2022. Sociedad Española de Alergia e Inmunología Clínica. *Rev Alergia Méx* 2022; 66: 1-39. <https://guiagalaxia.com>.
3. Cardona V, Álvarez-Perea A, et al. Guía de Actuación en Anafilaxia en Latinoamérica. *Galaxia-Latam. Rev Alergia Méx* 2019; 66 (6): 1-39. <https://doi.org/10.29262/ram.v66i6.588>
4. Cardona V, Ansotegui I, et al. World Allergy Organization Anaphylaxis Guidance 2020. *World Allergy Org J* 2020; 13: 100472. doi:10.1016/j.waojou.2020.1004.
5. Skypala IJ. Food-Induced Anaphylaxis: Role of Hidden Allergens and Cofactors. *Front Immunol* 2019; 10. doi: 10.3389/fimmu.2019.00673.
6. Commins SP, Jerath MR, et al. Delayed anaphylaxis to alpha-gal, an oligosaccharide in mammalian meat. *Allergol Int* 2016; 65: 16-20.
7. Ad J, Jeffery M, et al. Validation of the revised National Institute of Allergy and Infectious Disease / Food Allergy and Anaphylaxis Network diagnostic criteria in em. *J Allergy Clinical Immunol* 2021; 147: AB240. doi: 10.1016/j.jaci.2020.12.021.
8. Parrish CP, Kim H. Food-Induced Anaphylaxis: an Update. *Curr Allergy Asthma Rep* 2018; 18. doi: 10.1007/s11882-018-0795-5.
9. Foong RX, Giovannini M, du Toit G. Food-dependent exercise-induced anaphylaxis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2019; 19 (3): 224-228.
10. Feldweg A. MFood-Dependent, Exercise-Induced Anaphylaxis: Diagnosis and Management in the Outpatient Setting. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 5: 283-288. doi: 10.1016/j.jaip.2016.11.022.
11. Fleischer DM, Chan ES, et al. A Consensus Approach to the Primary Prevention of Food Allergy Through Nutrition: Guidance from the American Academy of Allergy, Asthma, and Immunology; American College of Allergy, Asthma, and Immunology; and the Canadian Society for Allergy and Clinical. *J Allergy Clin Immunol* 2021; 9: 22-43.
12. Du Toit G, Tsakok T, et al. Prevention of food allergy. *Allergy Clin Immunol* 2016; 137: 998-1010.
13. De Silva D, Halken S, et al. Preventing food allergy in infancy and childhood: Systematic review of randomised controlled trials. *Pediatr Allergy Immunol* 2020; 31: 813-826.
14. Halken S, Muraro A, et al. EAACI guideline: Preventing the development of food allergy in infants and young children. *Pediatr Allergy Immunol* 2021; 32 (5): 843-858.
15. Si-Hang Wang, Ya-Gang Zuo. Thymic Stromal Lymphopoietin in Cutaneous Immune-Mediated Diseases. *Front Immunol* 2021; 24: 698522.
16. Ralf GH. Food Allergy Prevention and Treatment by Targeted Nutrition. *Nutr Metab* 2018; 72: 33-45.
17. Ulfman L, Tsuang A, et al. Relevance of Early Introduction of Cow's Milk Proteins for Prevention of Cow's Milk Allergy. *Nutrients* 2022; 14: 2659.
18. Tianwei Di, Lihua Chen A narrative review of vitamin D and food allergy in infants and children. *Transl Pediatr* 2021; 10: 2614-2620.
19. Renz H, Skevaki Ch. Early life microbial exposures and allergy risks: opportunities for prevention. *Nat Rev Immunol* 2021; 21: 177-191.
20. Probiotics, Prebiotics, and Synbiotics: Implications and Beneficial Effects against Irritable Bowel Syndrome. *Nutrients* 2021; 13: 2112.