

## Prevención de la alergia alimentaria y dieta del recién nacido y lactante

J. C. VITORIA CORMENZANA

### INTRODUCCIÓN

La alergia a alimentos es un síndrome clínico producido por una reacción inmunológica, que puede ser de tipo humoral (IgE, IgG, IgA), celular o bien mediada por ambos mecanismos y que se desarrolla después de la ingestión de un producto dietético (1). Esto hay que diferenciarlo de la intolerancia a alimentos, donde se incluyen todas las reacciones adversas a estos, en las que no se ha podido demostrar una reacción inmunológica responsable y que responden a etiologías muy variables.

La alergia presenta una gran morbilidad en los países industrializados, afectando aproximadamente a un tercio de la población (2, 3). Se han dado en la literatura cifras muy variables de la prevalencia de alergia a alimentos, pero parece razonable considerar que la prevalencia de alergia a la leche está alrededor del 2-7 % (4, 5, 6) y puede llegar a ser tan alta como el 25 %, en aquellos pacientes con eczema atópico (7, 8).

Existe una gran controversia acerca de si la restricción dietética puede prevenir, reducir o retrasar la alergia alimentaria (9, 10). Desde el primer estudio de Grulee y Sanford en 1936 (11) en que demostraron en un grupo de 2000 niños, que la lactancia materna en relación a la leche de vaca,

reducía 7 veces el desarrollo de eczema, se han intentado numerosos estudios de prevención dietética para tratar de confirmar sus hallazgos. Sin embargo, estos estudios han producido conclusiones conflictivas, unas afirmando (11-20), y otros negando (21-25) los beneficios de la restricción dietética en el desarrollo de la enfermedad atópica en la infancia.

Como se ha revisado recientemente (9, 10), muchos de estos estudios se han puesto en duda en base a unos diseños incorrectos. No obstante, éstos y otros estudios sugieren que existen una serie de factores dietéticos que pueden estar implicados en la patogénesis de la alergia alimentaria: sensibilización intrauterina a alimentos (26), efecto protector de la leche de madre en la sensibilización alérgica a alimentos (11-20), potencial capacidad de sensibilización de los alérgenos alimentarios presentes en la leche de madre producido por el consumo materno de alimentos alergénicos (27-30), beneficios de la introducción tardía de los sólidos en la dieta (31-32), y las relativas propiedades no sensibilizantes de las fórmulas en base a hidrolizados proteicos (33-35).

Existen dos razones muy importantes que han estimulado el reciente interés en la prevención de la alergia a alimentos. La primera, es el aumento de la prevalencia

de la enfermedad atópica, que en algunas ocasiones puede ser debida a alergia a alimentos. La segunda, es que el manejo de las enfermedades alérgicas implica considerables costos, tanto de tipo financiero como de otras clases.

En los países industrializados la enfermedad atópica es una causa muy corriente de morbilidad, y es un factor significativo en la mortalidad. Las razones para el rápido aumento de las enfermedades alérgicas no están muy claras. Algunos factores pueden ser: el aumento de la polución en las grandes ciudades, el consumo de alimentos preparados y el stress. La segunda razón para pensar en la prevención son los costes del tratamiento de los enfermos atópicos. Algunos de estos costes son valorables en dinero, sin embargo otros, como son las pérdidas de tiempo escolar y el aislamiento físico y emocional de los pacientes, no son valorables en términos económicos (36).

#### IDENTIFICACIÓN DE LOS NIÑOS CON RIESGO DE ATOPIA

La primera etapa en todo programa de prevención es la identificación de los niños con alto riesgo de desarrollar la enfermedad atópica. En este aspecto, la historia

familiar de atopia tiene una gran importancia (Tabla I). Si uno de los padres tiene la enfermedad, el riesgo de que su descendencia desarrolle la misma es de aproximadamente el 20-40 %. Si ambos padres están afectados, este riesgo aumenta hasta el 40-60 % y si además presentan las mismas manifestaciones el riesgo alcanza el 50-80 %. Si solamente hay un hermano alérgico el riesgo es de 25-35 % (37).

Aparte de la historia familiar se ha considerado como test adicional, la IgE en la sangre del cordón umbilical del recién nacido. Se han considerado distintas cifras, según los autores (18, 19, 38, 39, 40, 41), por encima de las cuales se considera elevada la IgE en sangre de cordón, pero estas oscilan entre 0,5-1 KU/L. Si en la sangre de cordón la IgE está elevada, hay un alto riesgo independiente de la historia familiar positiva o negativa, pero si además presenta una historia familiar positiva el riesgo aún se incrementa más. Por el contrario, con la IgE del cordón baja, el riesgo es relativamente menor (Tabla II). De forma similar, aquellos lactantes que desarrollan enfermedades atópicas en la infancia, muestran una reducción en el número de células supresoras CD 8+ en los primeros días de la vida, independientemente también de la historia familiar (42). Esto puede ser debido al importante

TABLA I. INFLUENCIA DE LA HERENCIA EN LA ALERGIA

Historia familiar	Riesgo de alergia en el niño %
Ninguna alergia constatada	5-15
Un hermano es alérgico	25-35
El padre o la madre es alérgico	20-40
Ambos padres son alérgicos	40-60
El padre y la madre son alérgicos y presentan las mismas manifestaciones	50-80

papel inmunorregulador de estas células en la producción de IgE. Si se combinan estos tests mejora la predicción tanto positiva como negativa, hasta casi el 95 % (36).

llamar la atención sobre 3 puntos: 1.º El beneficio es obvio en aquellos niños que son de alto riesgo a causa de que tienen una historia familiar y/o una elevada IgE en sangre de cordón. 2.º que la protec-

TABLA II. VALOR PREDICTIVO DE LA IgE EN SANGRE DE CORDÓN

	CRONER Y COLS. (38)	BOUSQUET Y COLS. (39)	BUSINCO Y COLS. (18)	KJELLMAN Y COLS. (40)
N.º de pacientes	1071	281	102	1651
Atopia (%)				
IgE baja	5	11	21	13
IgE elevada	70	61	52	82
No atopia familiar	12	16	—	—
Atopia familiar	43	45	—	40
Atopia familiar + IgE elevada	78	74	—	88

## MÉTODOS PARA LA PREVENCIÓN

### 1.— *Lactancia Materna*

Una vez que hemos identificado los niños que tienen alto riesgo de padecer enfermedad atópica, hay varios métodos que pueden ser considerados para la prevención. Obviamente, uno es la lactancia materna (43). Algunas de las razones por las cuales la lactancia materna puede reducir la incidencia de enfermedades atópicas son: Reduce la exposición a proteínas alimentarias que estarían presentes en las fórmulas; mejora la maduración de la barrera intestinal, y por lo tanto reduce la absorción de macromoléculas; reduce la frecuencia de infecciones, las cuales pueden actuar como un coadyuvante, y finalmente, por la presencia de factores antiinflamatorios en la leche humana (44).

La lactancia materna se ha visto que tiene un efecto parcialmente protector en la incidencia del eczema atópico en los niños de riesgo (19). Sin embargo, hay que

ción es tanto mayor cuanto más prolongada es la lactancia materna, y 3.º que a menudo, entre aquellos pacientes que son lactados exclusivamente al pecho durante largo tiempo, todavía hay una incidencia significativa de enfermedad atópica. Esto nos lleva a considerar el papel que juega la dieta materna durante el embarazo y la lactancia (36).

Se ha especulado que la sensibilización del niño es posible durante el embarazo y la lactancia (20, 45, 46, 47, 48). En muestras de fluido amniótico se han observado pequeñas pero detectables, y quizá inmunogénicas, cantidades de proteínas de la dieta. Como el feto es capaz de incrementar la IgE y otras respuestas inmunológicas tan temprano como en la decimoprimer semana de gestación (49) es posible la sensibilización fetal por proteínas de la dieta materna durante el primer trimestre del embarazo (20). Por esta razón, se ha sugerido en diversos trabajos que la manipulación dietética durante el embarazo junto a otras medidas, puede colaborar a prevenir

la alergia alimentaria en los niños (20, 48). Sin embargo en un reciente estudio controlado (50), no se ha confirmado que la manipulación de la dieta de las madres durante el embarazo, ejerza influencia sobre el desarrollo de enfermedades alérgicas en niños genéticamente predispuestos, por lo que establecer dietas restrictivas a las gestantes en estas circunstancias, como ha sido recomendado en algunos estudios (20, 48), no implica más que un aumento en los costes de la dieta, un riesgo de malnutrición y además es un factor de aislamiento de las madres embarazadas.

También es conocido desde hace algún tiempo, cómo pueden aparecer proteínas de la dieta materna en la leche de madre (45). Se ha visto que los hijos de las madres que toman precauciones durante el embarazo y la lactancia, con dietas de eliminación de leche, pescado, huevos y cacahuets, tienen una prevalencia significativamente inferior de eczema atópico, urticaria y síntomas gastrointestinales (20, 46, 47, 48); la prevalencia de la rinitis alérgica o el asma no parece que se vea afectada (48). Asimismo, la severidad del eczema parece ser también menor en el grupo de pacientes cuyas madres han sido sometidas a restricción dietética (36). El efecto preventivo demostrado en estos estudios donde se ha combinado una dieta durante el embarazo y la lactancia, se ha establecido probablemente durante el período de la lactancia, como ha sido sugerido por algunos autores (48, 50).

## 2.— *Hidrolizados proteicos*

En los niños que no pueden ser lactados al pecho, se ha visto que cuando son alimentados con una fórmula semielemental a base de un hidrolizado de caseína de alto grado, la incidencia de dermatitis atópica, urticaria y manifestaciones gastrointestinales de alergia son menores, que cuando son alimentados con fórmula a ba-

se de proteínas de leche de vaca (46, 48). Zeiger R. y cols. (48) pusieron estos hallazgos de manifiesto en un estudio randomizado, realizado a lo largo de dos años. Estos autores comprobaron además, que a los dos años había unas diferencias estadísticamente significativas en el porcentaje de niños con test cutáneos positivos (16,5 % vs 29,4 %;  $p = 0.019$ ) entre los grupos tratados profilácticamente con un hidrolizado y aquellos que no lo fueron. Este hallazgo estaba condicionado sobre todo por los escasísimos test positivos a la leche de vaca (1 %). No obstante en este estudio no sabemos que parte de los resultados es debida a la utilización de los hidrolizados ya que también se tomaron otras medidas dietéticas. Chandra y cols. (46) en un estudio randomizado pusieron de manifiesto, que de 43 niños con alto riesgo de padecer alergia en base a su historia familiar, y que fueron alimentados con un hidrolizado de caseína, solo 9 desarrollaron eczema, mientras que 28 de 40 alimentados con leche de vaca y 26 de 41 alimentados con una fórmula de soja padecieron esta enfermedad, siendo además su score de gravedad significativamente mayor. Las fórmulas de soja no proporcionan protección alguna (46, 51), aunque algunos autores defienden su uso (52).

## 3.— *Hidrolizados parciales de proteínas del suero de leche*

Recientemente, se han empezado a utilizar fórmulas a base de un hidrolizado parcial de proteínas de suero de leche (HA) que son más económicas y de mejor sabor y sobre las cuales recientemente el comité de nutrición de la ESPGAN (53) ha realizado diversos comentarios y recomendaciones. Los primeros resultados obtenidos en los estudios realizados con estas fórmulas (54-59), sugieren que pueden representar un efecto beneficioso en lo que respecta a la protección de las enfermedades atópicas en la infancia.

La experiencia clínica y la evidencia experimental indican, que los primeros días de la vida de un niño son especialmente importantes para el desarrollo de respuestas inmunitarias a los antígenos alimentarios en los niños. El biberón que se da inadvertidamente en la maternidad, a los niños que posteriormente son lactados al pecho, ha sido objeto de preocupación de muchos pediatras. En un estudio no randomizado (55) se ha mostrado, que la administración de estas fórmulas, cuya capacidad antigénica se ha reducido mediante una hidrólisis parcial (HA), durante los primeros 5 días de vida, en niños con alto riesgo alérgico, no conduce a ninguna reacción adversa cuando se reintroduce después de 4-6 meses de lactancia materna exclusiva, la lactancia artificial. En algunos estudios se ha sugerido que la administración en la maternidad de biberones de fórmulas con proteínas de leche de vaca, aumenta el riesgo de padecer síntomas alérgicos en los niños con antecedentes familiares de atopía (6, 60), sin embargo, estos resultados no han sido comprobados en otros estudios (61) e incluso Lindford y Enocksson (62) han mostrado resultados completamente opuestos.

Recientemente Schmitz J. y cols. (63) en un estudio controlado estudiaron a los 5, 90, 150 y 365 días dos grupos de niños, no seleccionados previamente, a los que se administró de forma randomizada una fórmula adaptada o una fórmula HA durante los primeros días de vida, como suplemento de la Lactancia Materna. Sus resultados muestran que la prevalencia de síntomas clínicos y la respuesta de la IgE total y específica no presenta diferencias entre ambos grupos. Sin embargo, los niños alimentados con el hidrolizado tenían medias de títulos de IgG específica anti proteínas de leche de vaca, más bajos que los alimentados con fórmulas adaptadas, lo que indica que las fórmulas parcialmen-

te hidrolizadas (HA) son menos antigénicas que las que contienen sus proteínas intactas.

El papel protector frente a la atopía de las fórmulas HA, ha sido demostrado en los grupos de riesgo en diversos trabajos (Tabla III). Chandra (57), encuentra una menor incidencia de síntomas de atopía durante los primeros seis meses de vida (5 de 68) en los niños alimentados con fórmulas HA, que en aquellos que habían sido alimentados con fórmulas adaptadas (24 de 67), o fórmulas a base de soja (25 de 68). El efecto favorable de las fórmulas parcialmente hidrolizadas, ha sido confirmado a los 12 y 18 meses, y la incidencia de eczema y otros síntomas de alergia, ha sido un 50 % más bajo en este grupo que en los grupos alimentados con leche de vaca o soja; no se han observado diferencias entre los niños alimentados al pecho o con las fórmulas HA (59). En el estudio de Vandenplas (54) se obtienen unos resultados similares. A los 6 meses 2 de 32 (6,3 %) niños de alto riesgo alimentados con una fórmula parcialmente hidrolizada (HA), sí: habían desarrollado síntomas de atopía, mientras que estos síntomas aparecieron en 14 de 35 (40 %) niños que habían recibido fórmulas convencionales. A la edad de 1 año el 21.9 % (7/32) de los niños alimentados con fórmulas HA habían desarrollado síntomas atópicos, mientras que en el grupo de niños alimentados con fórmulas convencionales, los síntomas de atopía aparecieron en el 48.6 % (17/35) de los casos.

La efectividad de las fórmulas parcialmente hidrolizadas (HA) ha sido puesto de manifiesto por Marini y cols. (58) en un peculiar programa de prevención de la atopía. Estos autores encuentran que a los 2 años de edad los niños de alto riesgo alérgico, tanto los lactados al pecho cuyas madres habían realizado algunas restricciones dietéticas durante la lactancia, como

TABLA III. INCIDENCIA DE SÍNTOMAS DE ATOPIA A LOS 6, 12 ó 18 MESES DE EDAD EN NIÑOS DE ALTO RIESGO ATÓPICO TRATADOS CON FÓRMULAS CON LAS PROTEÍNAS PARCIALMENTE HIDROLIZADAS (HA) Y FÓRMULAS CONVENCIONALES

N.º de niños con signos de Atopia	Chandra RK (59)	Vandenplas Y (54)	TOTAL
<b>Fórmulas parcialmente hidrolizadas (HA)</b>			
A los 6 meses	5/68 (7,4 %)	2/32 (6,3 %)	7/100 (7 %)
> 12 meses	12/68 (17,6 %)**	7/32 (21,9 %)*	19/100 (19 %)
<b>Fórmulas convencionales</b>			
A los 6 meses	24/67 (35,8 %)	13/35 (40 %)	37/102 (36,3 %)
> 12 meses	24/67 (35,8 %)**	17/35 (48,6 %)*	41/102 (40,2 %)

\* A los 12 meses

\*\* A los 18 meses.

los niños alimentados con fórmulas HA, presentaban un prevalencia de manifestaciones alérgicas mucho más baja que la esperada, sin diferencias estadísticas entre ambos grupos.

Las fórmulas parcialmente hidrolizadas (HA) recientemente comercializadas como hipoalérgicas o hipoantigénicas tienen indudablemente, una cantidad de antígenos y alérgenos menor que las fórmulas adaptadas convencionales, y han mostrado su eficacia en la prevención de las manifestaciones de alergia a los alimentos sobre todo de los síntomas cutáneos y gastrointestinales. Sin embargo, son necesarios más trabajos para poder confirmar definitivamente estos resultados.

#### 4.— *Eficacia nutricional y tolerancia metabólica de las fórmulas HA*

En lo que respecta a la eficacia nutricional de estas fórmulas parcialmente hidrolizadas, existe todavía poca literatura, como ha sido reconocido en el informe de la ESPGAN (53). No obstante, y basados en los datos que hasta ahora se tienen, podemos decir que no presentan grandes dife-

rencias con respecto a las fórmulas convencionales. En lo que respecta a la concentración total de proteínas plasmáticas: prealbúmina, proteína transportadora de retinol, transferrina, creatinina, calcio, fósforo e IgG, no se han encontrado diferencias entre los grupos de niños alimentados al pecho, con fórmulas convencionales y con estas fórmulas. Con excepción de la treonina, el perfil de los aminoácidos plasmáticos de los niños alimentados al pecho y con estas fórmulas, fue similar y no se han observado en niños efectos tóxicos por la elevación de la treonina en plasma (64). La biodisponibilidad del zinc, cobre, manganeso y calcio es similar en las fórmulas parcialmente hidrolizadas y en la leche de madre, y mucho más alta que la que se encuentra en las fórmulas de soja (53). Estas fórmulas han demostrado en algunos trabajos, que producen unas tasas adecuadas de crecimiento en lo que respecta al peso, talla y circunferencia craneal (58, 65).

El reemplazamiento de las proteínas intactas por hidrolizados o mezclas de aminoácidos, no parece alterar los paráme-

tros tróficos y morfológicos de la mucosa intestinal de la rata, así como el contenido en proteínas de la mucosa o la actividad enzimática del borde en cepillo. Por ello, es poco probable que el reemplazamiento de las proteínas intactas por hidrolizados proteicos en las fórmulas infantiles, puedan causar problemas digestivos importantes (66).

Agosti y cols. (67) han estudiado la influencia de las fórmulas a base de hidrolizados proteicos sobre las hormonas gastrointestinales de los recién nacidos a término, y encuentran que los niños lactados al pecho y alimentados con fórmulas a base de hidrolizados, presentan niveles más bajos de motilina y neurotensina después de las comidas, en comparación con los niños alimentados con fórmulas adaptadas, lo que sugiere un patrón diferente de regulación del tránsito intestinal. Serían deseables estudios sobre la motilidad gastrointestinal de neonatos y lactantes alimentados con estas fórmulas, así como estudios doble ciego de niños alimentados con fórmulas convencionales que presentan Cólicos y compararlos con el comportamiento de la Motilina y Neurotensina. El polipéptido pancreático presentaba niveles más elevados y había una disminución en la secreción de enteroglucagón en los niños alimentados con fórmulas a base de proteínas hidrolizadas, esto probablemente es debido a la escasa necesidad de activar las enzimas proteolíticas pancreáticas y no parece tener repercusiones en la práctica.

##### 5.— *Introducción tardía de los sólidos en la dieta*

La introducción precoz de los sólidos en la dieta de los lactantes, puede actuar

como predisponente en los niños susceptibles en la aparición de un eczema crónico y recurrente. En el trabajo de Ferguson y cols. (68), se puede ver como los niños que se hallaron expuestos a 4 o más tipos de alimentos sólidos antes de los 4 meses de edad, presentaron un riesgo de padecer un eczema crónico recurrente 2,9 veces más elevado que aquellos pacientes que no estuvieron expuestos. En este trabajo se pudo observar que el riesgo estaba más asociado a la diversificación de la dieta que a la presencia o ausencia de alimentos específicos en la dieta. Zeiger y cols. (48) también encuentran que si se evita la exposición temprana a los antígenos alimentarios (leche de vaca, soja, maíz, trigo, cítricos, huevos, cacahuets y pescado) reduce significativamente el riesgo de eczema en niños de padres atópicos.

En resumen, podríamos decir que para prevenir el riesgo de alergia alimentaria, sería necesario adoptar una serie de medidas ambientales, tales como establecer una lactancia materna prolongada, por supuesto con una restricción de alérgenos a la madre, y en su defecto utilizar hidrolizados proteicos, tales como los modernos hidrolizados parciales de proteínas lácticas (HA), que desde un punto de vista nutritivo reúnen mejores condiciones que los clásicos, presentan un mejor sabor, son más baratos, y al parecer para la profilaxis de la enfermedad atópica son perfectamente adecuados. Asimismo, se debe retrasar la introducción de sólidos en la dieta y, sobre todo aquellos de reconocido potencial alergénico, y por supuesto, deberemos disminuir la exposición a factores coadyuvantes, como son el tabaco, los riesgos de infecciones o los inhalantes.

## BIBLIOGRAFIA

1. AMERICAN ACADEMY OF ALLERGI AND IMMUNOLOGY: *Adverse Reactions o Foods*. Washington National Institute of Allergy and Infectious Diseases, 1984, NIH Publ. 84-2442, p. 4.
2. BOUSQUET, J.; MICHEL, F. B.: *Predictive value of blood immunoglobulin E in childhood allergy*. In: Hamburger RN, ed. *Food intolerance in Infancy: allergology, immunology and gastroenterology*. Carnation Nutrition Education Serie. 1989. Vol. 1. New York, Raven Press Lts. 93-103.
3. BUSINCO, L.; CANTANI, A.: *Epidemiology of childhood atopy*, *Allergologie*, 1989; 12: S 171-5.
4. BOCK, S. A.: *Prospective appraisal of complaints of adverse reactions to foods in children during the first 3 years of life*. *Pediatrics*, 1987; 79: 683-8.
5. FORGET, P.; LECLERCQ-FOUCART, J.; D'HONDT, C.; HALD, C.: *Intolérance au lait chez le nourrisson: étude réalisée dans la région liégeoise*. *Rev. Med. Liège*, 1988; 43: 257-60.
6. HØST, A.; HUSBY, S.; ØSTERBALLE, O.: *A prospective study of cow's milk allergy in exclusively breast-fed infants. Incidence, pathogenetic role of early inadvertent exposure to cow's milk formula, and characterization of bovine milk protein in human milk*. *Acta Paediatr Scand*, 1988; 77: 663-70.
7. ATHERTON, D. J.: *Diet and atopic eczima*. *Clin Allergy* 1988; 18: 215-228.
8. SAMPSON, H. A.: *Role of immediate food hypersensitivity in the pathogenesis of atopic dermatitis*. *J. Allergy Clin. Immunol* 1983; 71: 473-480.
9. KRAMER, M. S.: *Does breast-feeding help protect against atopic disease?. Biology, methodology, and a golden jubilee of controversy*. *J. Pediatr*. 1988; 112: 181-90.
10. ZEIGER, R. S.: *Development and prevention of allergic disease in childhood*. In: Middleton, E. Jr.; Reed, C. E.; Ellis, E. F.; Adkinson, N. F. Jr.; Yunginger, J. W., eds. *Allergy: principles and practice*. St. Louis: CV Mosby, 1988: 930-68.
11. GRULEE, C. G.; SANFORD, H. N.: *The influence of breast and artificial feeding on infantile eczema*. *J. Pediatr*. 1936; 9: 223-5.
12. JUTO, P.; BJORKSTEN, B.: *Serum IgE in infants and influence of type of feeding*. *Clin. Allergy* 1980; 10: 593-600.
13. JOHNSTONE, D. E.; DUTTON, A. M.: *Dietary prophylaxis of allergic diseases in children*. *N. Engl. J. Med*. 1966; 274: 715-9.
14. MATTHEW, D. J.; TAYLOR, B.; NORMAN, A. P. et al.: *Prevention of eczema*. *Lancet* 1977; 1: 321-4.
15. CHANDRA, R. K.: *Prospective studies of the effect of breast feeding on incidence of infection and allergy*. *Acta Paediatr. Scand*. 1979; 68: 691-4.
16. SAARINEN, U. M.; BACKMAN, A.; KAJOSSARI, M.; SIMES, M.: *Prolonged breast-feeding as prophylaxis for atopic disease*. *Lancet* 1979; II: 163-6.
17. GRUSKAY, F. L.: *Comparison of breast, cow, and soy feeding in the prevention of onset of allergic disease! a 15-year prospective study*. *Clin. Pediatr*. 1982; 21: 486-91.
18. BUSINCO, L.; MARCHETTI, F.; PELLIGRINI, G.; BERLINI, R.: *Predictive value of cord blood IgE levels in «at-risk» newborn babies and influence of type of feeding*. *Clin. Pediatr*. 1983; 13: 503-8.
19. CHANDRA, R. K.; PURI, S.; CHEEMA, P. S.: *Predictive value of cord blood IgE in the development of atopic disease and role of breast feeding in its prevention*. *Clin Allergy* 1985; 15: 517-522.
20. CHANDRA, R. K.; PURI, S.; SURAIYA, C.; CHEEMA, P. S.: *Influence of maternal food antigen avoidance during pregnancy and lactation on incidence of atopic eczema in infants*. *Clin. Allergy* 1986; 16: 563-71.
21. HALPERN, S. R.; SELLARS, W. A.; JOHNSON, R. B. et al.: *Development of childhood allergy in infants fed breast, soy, or cow milk*. *J. Allergy Clin. Immunol* 1973; 51: 139-51.
22. KAUFMAN, H. S.; FRICK, O. L.: *The development of allergy in infants of allergic parents: a prospective study concerning the role of heredity*. *Ann Allergy* 1976; 37: 410-5.
23. GORDON, R. R.; WARD, A. M.; NOBEL, D. A.; ALLEN, R.: *Immunoglobulin E and the eczema asthma syndrome in early childhood*. *Lancet* 1982; 1: 72-4.
24. VAN ASPEREN, P. P.; KEMP, A. S.; MELLIS, C. M.: *Relationship of diet in the development of atopy in infancy*. *Clin Allergy* 1984; 14: 525-32.
25. HIDE, D. W.; GUYER, B. M.: *Clinical manifestations of allergy related to breast-and cow's milk feeding*. *Pediatrics* 1985; 76: 973-5.
26. MICHEL, F. B.; BOUSQUET, J.; GREILLIER, P. et al.: *Comparison of cord blood immunoglobulin E and maternal allergy for the prediction of atopic disease in infancy*. *J. Allergy Clin. Immunol* 1980; 65: 422-30.
27. STUART, C. A.; TWISELTON, R.; NICHOLAS, M. F.; HIDE, D. W.: *Passage of cow's milk protein in breast milk*. *Clin. Allergy* 1984; 14: 533-5.



28. CANT, A.; NARSDEN, R. A.; KILSHAW, P. J.: *Egg and cow's milk hypersensitivity in exclusively breast-fed infants with eczema, and detection of egg protein in breast milk*. Br. Med. J. 1985; 291: 932-5.
29. MACHTINGER, S.; MOSS, R.: *Cow's milk allergy in breast-fed infants: the role of allergen and maternal secretory IgA antibody*. J. Allergy Clin Immunol 1986; 77: 341-7.
30. VAN ASPEREN, P. P.; KEMP, A. S.; MELLIS, C. M.: *Immediate food hypersensitivity reactions on the first known exposure to the food*. Arch. Dis. Child. 1983; 58: 253-6.
31. FERGUSSON, D. M.; HORWOOD, L. J.; BEAUBRIAS, A. L. *et al.*: *Eczema and infant diet*. Clin. Allergy 1981; 11: 325-31.
32. KAJOSAARI, M.; SAARINEN, U. M.: *Prophylaxis of atopic disease by six months' total solid food elimination*. Arch. Paediatr. Scand 1983; 72: 411-4.
33. EASTHAM, E. J.; LICHAUCO, T.; DRADY, M. I.: *Antigenicity of infant formulas: role of immature intestine on protein permeability*. J. Pediatr. 1978; 93: 561-4.
34. KNIGHTS, R. J.: *Processing and evaluation of the antigenicity of protein hydrolysates*. Clin. Dis. Pediatr. Nutr. 1985; 4: 105-15.
35. ZEIGER, R. S.; HELLER, S.; MELLON, M. *et al.*: *Effectiveness of dietary manipulation in the prevention of food allergy in infants (Symposium)*. J. Allergy Clin. Immunol 1986; 78: 224-38.
36. CHANDRA, R. K.: *Food allergy and food intolerance; Lessons from the past and hopes for the 21st century*. In Somogyi, J. C.; Müller, H. R.; Ockhuizen, Th. (eds.): *Food Allergy and Food Intolerance*. Nutritional Aspects and Developments. Bibl. Nutr. Dieta, Basel, Karger, 1991, No 48, pp. 149-156.
37. BOUSQUET, J.; KJELLMAN, N.-I. M.: *Predictive value of tests in childhood allergy*. J. Allergy Clin. Immunol 1986; 78: 1019-22.
38. CRONER, S.; KJELLMAN, N.-I. M.; ERIKSSON, B.; ROTH, A.: *IgE screening in 1701 newborn infants and the development of atopic diseases during infancy*. Arch. Dis. Child. 1982; 57: 364-368.
39. BOUSQUET, J.; MENARDO, J. L.; VIALA, J. L.; MICHEL, F. B.: *Predictive value of cord serum IgE determination in the development of «early-onset» atopy*. Ann Allergy 1983; 51: 291-5.
40. KJELLMAN, N.-I. M.; CRONER, S.: *Cord blood IgE determination for allergy prediction-a follow-up to seven years of age in 1651 children*. Ann. Allergy 1984; 53: 167-71.
41. VARONIER, H. S.; LACOURT, G. C.; ASSIMACOPoulos, A.: *Cord serum IgE and early detection of the atopic phenotype: suitable for routine screening?* Eur. J. Pediatr. 1991; 150: 844-6.
42. CHANDRA, R. K.; BAKER, M.: *Numerical and functional deficiency of suppressor T cells precedes the development of atopic eczema*. Lancet 1983; ii: 1393-1394.
43. BURR, M. L.: *Does infant feeding affect the risk of allergy?* Arch. Dis. Child. 1983; 58: 561-65.
44. CHANDRA, R. K.: *Immunological aspects of human milk*. Nutr. Rev. 1978; 36: 265-72.
45. JAKOBSON, I.; LINDBERG, T.; BENEDIKTSSON, B.; HANSSON, B. G.: *Dietary bovine betaglobulin is transferred to human milk*. Acta Paediatr. Scand. 1985; 74: 341-45.
46. CHANDRA, R. K.; PURI, S.; HAMED, A.: *Influence of maternal diet during lactation and use of formula feeds on development of atopic eczema in high risk infants*. Br. Med. J. 1989; 299: 228-30.
47. HATTEVIG, G.; KJELLMAN, B.; SIGURS, N.; BJORKSTEN, B.; KJELLMAN, N.-I. M.: *The effect of maternal avoidance of eggs, cow's milk and fish during lactation upon allergic manifestations in infants*. Clin. Allergy 1989; 19: 27-32.
48. ZEIGER, R.; HELLER, S.; MELLON, M.; FOWSYTHE, A. *et al.*: *Effect of combined maternal and infant food-allergen avoidance on development of atopy in early infancy: A randomized study*. J. Allergy Clin. Immunol 1989; 84: 72-89.
49. MILLER, D. L.; HIRVONIN, T.; GITLIN, D.: *Synthesis of IgE by the human conceptus*. J. Allergy Clin. Immunol. 1973; 52: 182-8.
50. FÄLTH-MAGNUSSON, K.; KJELLMAN, N.-I. M.: *Allergy prevention by maternal elimination diet during late pregnancy - A 5-year follow-up of randomized study*. J. Allergy Clin. Immunol 1992; 89: 709-13.
51. KJELLMAN, N.-I. M.; JOHANSSON, S. G. A.: *Soy versus cow's milk in infants with biparental history of atopic disease: development of atopic disease and immunoglobulins from birth to 4 years of age*. Clin Allergy 1979; 9: 347-58.
52. BUSINCO, L.; BUNO, G.; GIAMPRIETO, P. G.; CATANI, A.: *Allergenicity and nutritional adequacy of soy proteins formulas*. J. Pediatr. 1992; 121S: 21-27.
53. AGGETT, P. J.; HASCHKE, F.; HEINE, W.; HERNELL, O.; KOLETZKO, B.; REY, J.; RUBINO, A.; SCHÖCH, G.; SENTERRE, J.; STROBEL, S.; TORMO, R.: *ESPGAN Committee on Nutrition. Comment on antigen-reduced infant formulae*. Acta Paediatr. 1993; 82: 314-19.
54. VANDENPLAS, Y.; HAUSER, B.; VANDENBORRE, C. *et al.*: *The effect of feeding a whey hydroly-*

- sateedformula on the long termprophylaxis of atopicdisease in high risk infants. Ann. Allergy* 1992; 68: 419-24.
55. GERKE, R.; REINHARDT, D.; SCHMIDT, E.: *Hypoallergenic formula: a feeding trial in newborn infants from atopic families*. In: Schmidt, E. ed *Food Allergy*. Nestlé Nutrition Workshop Series, vol. 17. New York: Raven Press Ltd. 1988: 209-213.
  56. SCHMIDT, E.; EDEN-KÖHLER, J.: *International experience with a new hypoallergenic formula, Federal Republic of Germany, I. N.; Hamburger, R. N. ed Food intolerance in infancy: Allergology, Immunology and Gastroenterology*. Carnation. Nutrition Education Series, Vol 1. New York: Raven Press Ltd., 1989: 279-81.
  57. CHANDRA, R. K.; SINGH, G. K.; SHRIDHARA, B.: *Effect of feeding whey hydrolysate soy and conventional cow milk formulas on incidence of atopic disease in high risk infants. Ann Allergy* 1989; 63: 102-106.
  58. MARINI, A.; AGOSTI, M.; MOTTA, G.: *A dietary prevention program including whey hydrolyzed formula for high risk atopic babies: 0-24 months follow-up*. *Dev. Physiopath and Clin.* 1990; 1: 131-41.
  59. CHANDRA, R. K.; HAMED, A.: *Cumulative incidence of allergic disorders in high-risk infants fed whey hydrolysate, soy and conventional cow milk formulas. Ann. Allergy* 1991; 67: 129-32.
  60. LUCAS, A.; BROOKE, O. G.; MORLEY, R.; COLE, T. J.; BAMFORD, M. F.: *Early diet of preterm infants and development of allergic or atopic disease: Randomised prospective study. BMJ* 1990; 300: 837-40.
  61. GUSTAFSSON, D.; LÖWHAGEN, T.; ANDERSSON, K.: *Risk of developing atopic disease after early feeding with cows' milk based formula. Arch. Dis. Child.* 1992; 67: 1008-10.
  62. LINDFORDS, A.; ENOCKSSON, E.: *Development of atopic disease after early administration of cow milk formula. Allergy* 1988; 43: 11-6.
  63. SCHMITZ, J.; DIGEON, B.; CHASTANG, C.; DUPOUY, D.; LEROYX, B.; ROBILLARD, P.; STROBEL, S.: *Effects of brief early exposure to partially hydrolyzed and whole cow milk proteins. J. Pediatr.* 1992; 121S: 85-9.
  64. RIGO, J.; VERLOES, A.; SENTERRE, J.: *Plasma amino acid concentrations in term infants fed human milk, a whey-predominant formula, or a whey hydrolysate formula. J. Pediatr.* 199; 115: 752-5.
  65. MORÁN, J. E.: *Effects of prolonged exposure to partially hydrolyzed milk protein, J. Pediatr.* 1992; 121S: 90-4.
  66. MOUGHAN, P. J.; PEDRAZA, M.; SMITH, W. C. *et al.*: *An evaluación with piglets of bovine milk, hydrolyzed bovine milk, and isolated soybean proteins included in infant milk formulas. I. effect on organ development, digestive enzyme activities, and aminoacid digestibility. J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 1990; 10: 385-94.
  67. AGOSTI, M.; REGAZZONI, M.; SAROTTI, M.; MARINI, A.: *Influence of protein hydrolyzed formulas feeding on gastrointestinal hormones in full term neonates. Dev Physiopath and Clin.*, 1991; 2: 143-50.
  68. FERGUSSON, D. M.; HORWOOD, J.; SHANNON, F. T.: *Early solid feeding and recurrent Childhood eczema: A 10- year longitudinal study. Pediatrics* 1990; 86: 541-546.