

¿Existe una asociación entre la concentración de vitamina D y la alergia a la proteína de la leche de vaca durante la lactancia?

Is there an association between vitamin D levels and cow's milk protein allergy at infancy?

Dra. Nazli Ercan^a, Dra. İlknur B. Bostancı^b, Prof. Asoc. Dra. Serap Ozmen^b y Dr. Mustafa A. Tekindal^c

RESUMEN

Objetivo. La alergia alimentaria es un problema de salud pública. Los objetivos fueron determinar la asociación entre la alergia a la proteína de la leche de vaca (APLV) y la vitamina 25(OH)D en los lactantes diagnosticados con APLV y la asociación entre la 25(OH)D y (a) tamaño de la zona indurada en la prueba intraepidérmica, (b) IgE específica para leche y (c) IgE específica para caseína.

Métodos. Estudio de casos y controles prospectivo, observacional con niños < 2 años con APLV confirmada mediante prueba de exposición oral al alimento. Se incluyó a lactantes sanos como controles. La concentración sérica de 25(OH)D se obtuvo en ambos grupos. Se estudió la correlación entre la vitamina D y la APLV.

Resultados. Entre los pacientes (n: 56), el 41,1 % (n: 23) tenía alergia mediada por la IgE y el 58,9 % (n: 33), alergia no mediada por la IgE. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos con APLV y de referencia (n: 55) en la 25(OH)D (33,85 ± 16,18 ng/ml, 30,70 ± 14,90 ng/ml; respectivamente, p = 0,289). No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos según la 25(OH)D (adecuada, insuficiencia, deficiencia; p = 0,099). Con la prueba intraepidérmica, se determinó una correlación negativa sin significancia estadística entre la zona indurada del antígeno de la leche y la 25(OH)D (p: 0,794; r = -0,037).

Conclusiones. No se observaron diferencias significativas en la 25(OH)D entre ambos grupos. Estos resultados no respaldan la solicitud de rutina de análisis de 25(OH)D en los lactantes con APLV.

Palabras clave: alergia a la leche, alergia alimentaria, vitamina D.

- a. Universidad de Ciencias de la Salud, Hospital de Formación e Investigación de Gülhane, Departamento de Alergia e Inmunología Pediátricas.
- b. Hospital de Formación e Investigación en Salud Infantil y Enfermedades Pediátricas, Ginecología y Obstetricia Dr. Sami Ulus, Departamento de Alergia e Inmunología Pediátricas.
- c. Escuela de Medicina de Başkent Üniversitesi, Departamento de Bioestadística. Ankara, Turquía.

Correspondencia:
Dra. Nazli Ercan:
drnazliercan@gmail.com

Financiamiento:
Ninguno.

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 29-7-2018
Aceptado: 11-3-2019

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.306>
Texto completo en inglés:
<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.eng.306>

Cómo citar: Ercan N, Bostancı İB, Ozmen S, Tekindal MA. ¿Existe una asociación entre la concentración de vitamina D y la alergia a la proteína de la leche de vaca durante la lactancia?. *Arch Argent Pediatr* 2019;117(5):306-313.

INTRODUCCIÓN

Las alergias alimentarias constituyen la mayoría de las reacciones alérgicas durante la niñez temprana. En el grupo etario pediátrico (especialmente en los pacientes menores de 3 años), su prevalencia es del 6 % en comparación con la prevalencia del 3,5 %-4 % observada en la población general.¹ Las causas más frecuentes de alergias alimentarias varían según la región geográfica, la genética de la población, la cultura alimentaria con métodos específicos de cocción y la introducción de alimentos nuevos a los lactantes.² Las principales causas de las alergias alimentarias (80 %) son la proteína de la leche de vaca (PLV), el huevo, la soja, el maní y la harina de trigo. La alergia a la proteína de la leche de vaca (APLV) es un problema de salud importante, en especial en los primeros dos años de vida, y es una de las alergias alimentarias más frecuentes.³ Una explicación posible de las reacciones relacionadas con los alimentos podría ser el aumento de la deficiencia de vitamina D [25(OH)D] durante la niñez, que se considera sincrónica con la alergia alimentaria.⁴

Las primeras pistas que respaldan la asociación entre las alergias alimentarias y la deficiencia de vitamina D surgieron a partir de las diferencias informadas en las prescripciones de EpiPen (inyección de epinefrina, USP) entre las regiones del norte y del sur de los Estados Unidos de América, que se consideraron causadas por diferencias en la exposición a la

radiación ultravioleta B.⁵ Estos mismos hallazgos se replicaron y ampliaron a los ingresos por anafilaxia en los departamentos de emergencia en diferentes latitudes de Australia.⁶ Osborne NJ y col. informaron que la prevalencia de alergia alimentaria y eccema, pero no de asma, está fuertemente relacionada con la latitud del lugar de residencia. Este estudio respaldó la hipótesis de que la irradiación solar y sus efectos asociados sobre el estado con respecto a la vitamina D podrían actuar sobre el aumento de la prevalencia de alergia alimentaria y eccema. Las diferencias en la latitud también se observaron en los estudios de prevalencia de alergia alimentaria.⁷ Asimismo, se ha sugerido que las diferencias estacionales en la exposición a los rayos ultravioletas contribuirían al desarrollo de alergias alimentarias durante la niñez temprana. En estudios recientes, se ha demostrado que los pacientes con alergia alimentaria a menudo experimentan niveles bajos de rayos ultravioletas en el ambiente y, en consecuencia, tienen fuentes menores de vitamina D, especialmente aquellos nacidos durante el otoño y el invierno.^{8,9}

La deficiencia de vitamina D podría provocar la destrucción de las defensas, como la función de barrera de la mucosa o de las catelicidinas, lo que causa anomalías en la flora microbiana. Esto podría llevar al desarrollo de infecciones gastrointestinales; como resultado de esto, el sistema inmunitario podría quedar fácilmente expuesto a los alérgenos alimentarios. Por lo tanto, con la destrucción de la tolerancia inmunitaria y otros efectos posibles de la deficiencia de vitamina D sobre la respuesta inmunitaria, podrían ocurrir otras alergias alimentarias.¹⁰

En este estudio, proponemos la hipótesis de que la vitamina D podría actuar sobre la patogenia de la APLV. El objetivo principal de este estudio fue determinar la asociación posible entre la concentración de 25(OH)D y los lactantes que tienen APLV al momento del diagnóstico inicial. El objetivo secundario fue determinar la asociación entre la concentración de 25(OH)D y (a) el tamaño de la zona indurada en la prueba intraepidérmica, (b) la IgE específica para la leche y (c) la IgE específica para la caseína.

POBLACIÓN Y MÉTODOS

Este estudio de casos y controles se llevó a cabo en el Departamento de Alergia e Inmunología Pediátricas del Hospital de Formación e Investigación en Salud Infantil y Enfermedades Pediátricas, Ginecología y Obstetricia Dr. Sami

Ulus en Angora, Turquía, a lo largo de un año. El estudio estuvo aprobado (número: 223-2013, <http://akeah.gov.tr>) por el comité de ética de los centros de investigación clínica del Ministerio de Salud de Turquía. Se obtuvo el consentimiento informado de las familias de todos los lactantes antes de su inscripción en el estudio.

El criterio de inclusión del grupo del estudio fue edad menor a 2 años al momento del primer ingreso al Departamento de Alergia e Inmunología Pediátricas con sospecha de APLV. Entre los 92 lactantes, se incluyó a 56 en el grupo del estudio y recibieron el diagnóstico definitivo de APLV con la prueba de exposición oral al alimento. El grupo de referencia (n = 55) se formó a partir de los niños que asistían a los consultorios ambulatorios de atención preventiva, con lactantes ingresados para un chequeo de rutina sin antecedentes de alergias. Para garantizar la homogeneidad de los grupos, se hicieron coincidir las fechas de nacimiento de los controles con los pacientes del estudio según la estación. Ningún paciente requirió hospitalización durante el estudio.

No se incluyó en el estudio a los lactantes con enfermedades crónicas conocidas (por ejemplo, enfermedad pulmonar crónica, cardiopatía congénita, insuficiencia renal crónica, inmunodeficiencia y desnutrición, etc.), niños que estuvieran realizando una dieta de eliminación por sospecha de APLV (debido a la posibilidad de deficiencia de vitamina D existente) ni aquellos que ya tuvieran diagnóstico de APLV. Se recolectaron los datos iniciales de los grupos del estudio y de referencia, especialmente los siguientes: (1) datos demográficos; (2) concentración sérica de 25(OH)D, calcio, fósforo, fosfatasa alcalina, IgE total y (3) resultados de las pruebas intraepidérmicas. Al momento del diagnóstico, se estudiaron todas las muestras de suero mediante inmunoensayo de quimioluminiscencia para determinar la concentración de 25(OH)D con el analizador SHIMADZU-API LC-MS-API 32000. Como describieron Holick y col.,¹¹ la concentración de vitamina D se consideró deficiente si era ≤ 20 ng/ml, insuficiente si era de 21 ng/ml a 29 ng/ml, y suficiente si era ≥ 30 ng/ml.

Se realizó la prueba intraepidérmica directamente sobre la piel de la espalda o del antebrazo, a una distancia regular de 2 centímetros, con una lanceta Stallerpoint (Stallergenes®) con los antígenos de leche, yema de huevo, clara de huevo, harina de trigo, gato,

papa, control negativo e histamina (ALK, Abello, Copenhague, Dinamarca) y, para la leche fresca, se usó la prueba de punción intraepidérmica. Como aeroalérgeno, se utilizó solo el antígeno epitelial de gato dada su elevada actividad alérgica.¹² Se evaluó la prueba 20 minutos más tarde, y se consideró que una zona indurada de >3 mm constituía un resultado positivo.

El diagnóstico definitivo de APLV se estableció siguiendo los pasos de antecedentes médicos, examen físico y prueba de exposición oral al alimento, como se describió anteriormente.^{13,14} Por lo tanto, a todo el grupo del estudio se le realizaron las siguientes pruebas: (1) prueba intraepidérmica, (2) IgE específica para la leche de vaca y la caseína (para ambos parámetros, se consideró como positivo un valor de $\geq 0,35$ kU/l; Dr. Fooke-Achterrath Laboratorien GmbH, Habichtweg 16, D41468 Neuss, Alemania), (3) dieta de eliminación diagnóstica y, por último, (4) prueba de exposición oral al alimento. La prueba de exposición oral al alimento estuvo contraindicada en el caso de los niños con antecedentes de anafilaxia en el último año, confirmada por un resultado positivo en la prueba intraepidérmica o IgE específica, y también en los lactantes con desnutrición como manifestación tardía de la APLV. El diagnóstico de alergia alimentaria múltiple se confirmó mediante la prueba de exposición oral con todos los alimentos sospechosos en los pacientes con alergia a la leche de vaca. Se dividió a los pacientes con diagnóstico de APLV en dos subgrupos, como describieron anteriormente Allen KJ y col.:¹⁵ alergia mediada por la IgE ($n = 23$; 41,1 %) (incluye urticaria, angioedema, anafilaxia, sibilancias y conjuntivitis) o no mediada por la IgE ($n = 33$; 58,9 %) (incluye dermatitis atópica, enteropatía inducida por proteínas alimentarias, enterocolitis y proctocolitis).

En primer lugar, se comparó la concentración de 25(OH)D de los grupos del estudio y de referencia al momento del diagnóstico y se evaluó estadísticamente su relación con el desarrollo de APLV. En segundo lugar, se realizó un análisis de subgrupo (subgrupos de alergia mediada por la IgE y no mediada por la IgE). Dado que este fue un estudio limitado en el tiempo y que las diferencias estacionales podrían haber generado un sesgo, se distribuyó a los niños de manera equitativa en el grupo del estudio y el grupo de referencia según la estación. En un principio, se estimó un tamaño de la muestra de 92 niños, con una potencia del 80 % y un nivel de

significación de $p = 0,05$. Se utilizó el programa SPSS para Windows, versión 15.0 (SPSS, Inc., Chicago, IL) para el análisis estadístico. Se usó la prueba de Kolmogorov-Smirnov para una muestra para analizar la normalidad de las variables continuas, y la prueba de la U de Mann-Whitney para comparar las variables continuas. Los datos se describieron como mediana (mín.-máx.) y media \pm desviación estándar, cantidad y porcentaje, según el tipo de variable. Para los análisis de correlación, se realizó la prueba de correlación de Spearman.

RESULTADOS

En la *Figura 1*, se muestra el diagrama de flujo del estudio. En la *Tabla 1*, se describen los parámetros clínicos y demográficos de los grupos del estudio y de referencia. No se observaron diferencias significativas entre el grupo del estudio y el de referencia en cuanto a los factores de riesgo independientes que podrían tener un efecto sobre la concentración de vitamina D en los lactantes. Algunos de ellos son: estilo de vestimenta de las madres ($p: 0,390$), uso de protectores solares ($p: 0,345$), duración de la suplementación con vitamina D durante el embarazo ($p: 0,406$) o durante la lactancia ($p: 0,545$), duración de la lactancia ($p: 0,350$). Como era previsible, la APLV fue más frecuente en el primer hijo de las familias del grupo del estudio ($p: 0,003$) (*Tabla 1*).

No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de APLV y el grupo de referencia en cuanto a la concentración sérica de 25(OH)D inicial al momento del diagnóstico ($33,85 \pm 16,18$ ng/ml, $30,70 \pm 14,90$ ng/ml, respectivamente; $p = 0,289$). Además, no se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos con respecto a la concentración sérica de calcio, fósforo y fosfatasa alcalina ($p = 0,403$, $p = 0,300$ y $p = 0,369$, respectivamente) (*Tabla 2*). En la *Tabla 3*, se muestra la clasificación de la concentración de vitamina 25(OH)D. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de APLV y el de referencia en relación con el sistema de clasificación de la vitamina D ($p = 0,099$) (*Tabla 3*).

El diagnóstico de los pacientes del grupo de APLV correspondió principalmente a lactantes con dermatitis atópica ($n: 27$, 48 %), seguida de enfermedades mediadas por la IgE (urticaria, angioedema, anafilaxia, sibilancias y conjuntivitis) en 23 pacientes (41,1 %). No

se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los subgrupos diagnósticos de APLV (mediada y no mediada por la IgE) en relación con la concentración de 25(OH)D ($p = 0,587$). Se compararon los lactantes con APLV ($n: 20$), los que tenían proctocolitis sin prueba intraepidérmica positiva ($n: 10$) y los que tenían APLV y alergias alimentarias múltiples ($n: 26$) según la concentración de 25(OH)D. No se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos ($p = 0,766$).

Otro objetivo del estudio era determinar la asociación entre la concentración sérica de 25(OH)D y (a) el tamaño de la zona indurada en la prueba intraepidérmica, (b) la IgE específica para la leche y (c) la IgE específica para la caseína en los lactantes con APLV. En el grupo del estudio, se estableció una débil correlación negativa sin significancia estadística entre la concentración de vitamina D y el diámetro de la zona indurada de la prueba intraepidérmica con antígenos de la leche ($p = 0,794$) ($r = -0,037$). Asimismo, no se estableció una correlación significativa entre la concentración sérica de 25(OH)D y el diámetro de la zona indurada obtenida con leche de vaca fresca ($p = 0,902$; $r = -0,017$). No se halló una correlación significativa entre la IgE

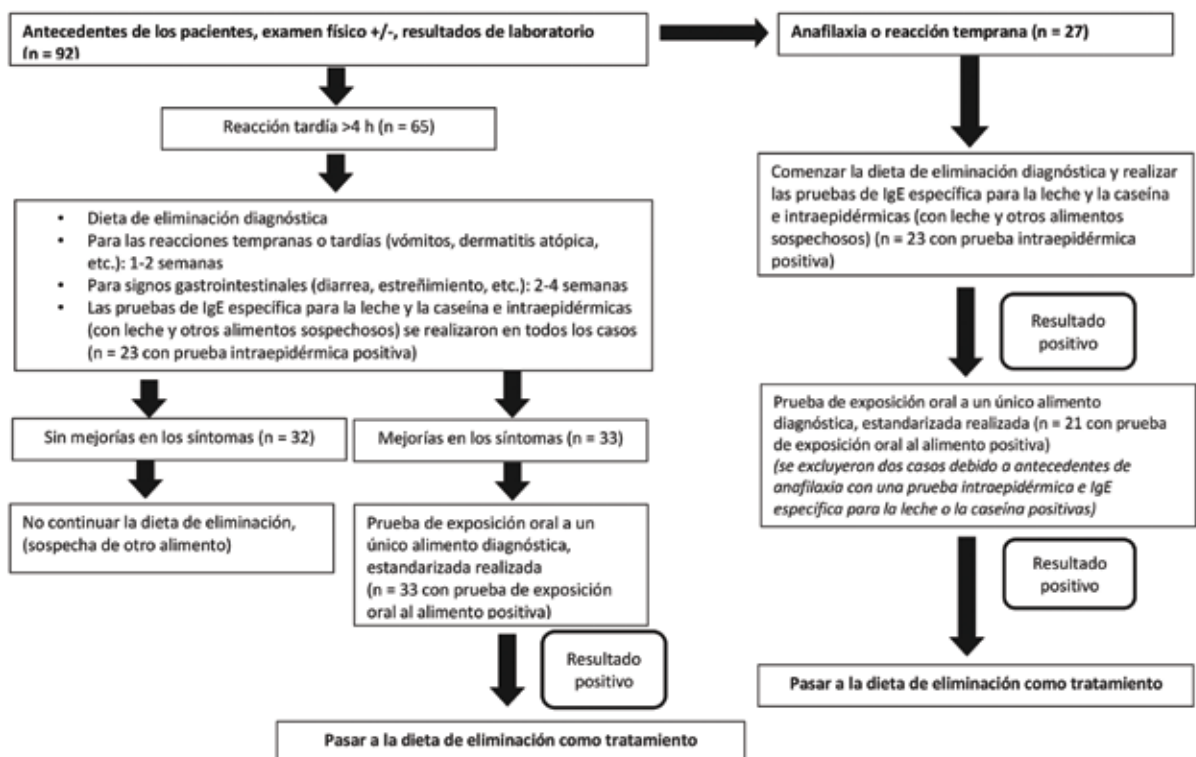
específica para la leche y la concentración de 25(OH)D ($p = 0,47$; $r = +0,1$). Se detectó una débil correlación negativa entre la IgE específica para la caseína y la concentración de 25(OH)D ($p = 0,706$; $r = -0,052$).

DISCUSIÓN

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en términos de la concentración de vitamina D entre el grupo del estudio y el de referencia. Al clasificar la concentración de 25(OH)D en adecuada, deficiencia o insuficiencia, no se hallaron diferencias significativas entre el grupo de APLV y el grupo de referencia. Se investigaron los posibles factores de riesgo independientes que podrían actuar sobre la aparición de APLV en ambos grupos. Salvo por el orden de nacimiento de los lactantes, todas las variables fueron similares en el grupo del estudio y en el de referencia.

En la bibliografía se encontraron pocos estudios publicados que investigaran la relación entre la concentración de vitamina D y la alergia o sensibilización alimentaria.¹⁶⁻²⁴ Según los resultados de la Encuesta Nacional de Examen de Salud y Nutrición (*National Health and Nutrition Examination Survey*, NHANES), después

FIGURA 1. Diagrama de flujo del estudio



del ajuste multivariado, la sensibilización al maní definida según la valoración de la IgE específica era dos veces más probable en los niños y adolescentes cuya concentración de 25(OH)D era de <15 ng/ml en comparación con aquellos que tenían una concentración de 25(OH)D de >30 ng/ml.²⁰ No obstante, en el mismo estudio, no se informó una asociación significativa entre la sensibilización a la leche de vaca y la concentración de vitamina D. Asimismo, no se informó una correlación significativa entre la concentración de vitamina D y los síntomas de alergia, como el eccema. Los investigadores concluyeron que la deficiencia de vitamina D

está asociada con una mayor sensibilización a la IgE en los niños y adolescentes, y señalaron otros estudios sobre el mismo tema.²⁰

Evidencia adicional de una conexión entre la deficiencia de vitamina D y la alergia alimentaria se publicó recientemente a partir de un estudio de cohorte poblacional en lactantes menores de 1 año realizado en Melbourne/Australia.²² Los lactantes nacidos de padres australianos, pero no de padres nacidos en el extranjero, y que tenían insuficiencia de vitamina D (≤ 50 nmol/l) tenían más posibilidades de tener alergia al maní ($P = 0,006$) o al huevo ($P = 0,025$) que aquellos con una concentración adecuada de

TABLA 1: Características demográficas y parámetros clínicos del estudio

	Grupo de APLV (n = 56)	Grupo de referencia (n = 55)	Valor p
Edad (meses) [media \pm DE]	7,25 \pm 3,92	7,82 \pm 4,20	0,463
Sexo (n, %)			
Femenino	24 (42,9)	19 (34,5)	
Masculino	32 (57,1)	36 (65,5)	0,369
Orden de nacimiento [mediana]	1	2	0,003
Edad gestacional (n, %)			
Nacimiento a término	51 (91)	54 (98,2)	
Nacimiento prematuro	5 (8,9)	1 (1,8)	0,098
Edad de la madre al momento del parto (años)			
Media \pm DE	27,63 \pm 4,79	26,82 \pm 5,12	0,393
Duración de la suplementación con vitaminas durante el embarazo (meses)			
Media \pm DE	5,42 \pm 2,11	5,00 \pm 1,82	0,406
Inicio de suplementación con vitamina D durante la lactancia (meses) (400 UI/día)			
Mediana de meses (mín.-máx.)	1 (1-6)	1 (1-10)	0,645
Duración de la suplementación con vitamina D durante la lactancia (meses)			
Media \pm DE	5,58 \pm 4,16	6,06 \pm 3,80	0,545
Nutrición del lactante durante los primeros seis meses (n, %)			
Lactancia materna	43 (76,8)	45 (81,8)	
Lactancia materna + leche maternizada	11 (19,6)	7 (12,7)	0,570
Leche maternizada	2 (3,6)	3 (5,4)	
Duración de la lactancia materna (meses)			
Media \pm DE	6,62 \pm 4,08	7,36 \pm 4,11	0,350
Antecedentes de alergia en un familiar de primer grado (n, %)	29 (51,8)	27 (52,7)	0,921
Tipo de alergia en la familia (n, %)			
Asma	8 (14,3)	20 (36,4)	
Rinitis alérgica	8 (14,3)	2 (3,6)	
Dermatitis atópica	3 (5,4)	-	
Alergia alimentaria	2 (3,6)	-	
Alergia medicamentosa	-	1 (1,8)	
Urticaria crónica	1 (1,8)	-	
Alergias múltiples	7 (12,5)	4 (7,3)	
Tabaquismo en la familia (n, %)	22 (39,3)	23 (41,8)	0,786
Hábitos maternos (n, %)			
Uso de protectores solares	12 (21,4)	8 (14,5)	0,345
Estilo de vestimenta			
Normal	29 (51,8)	24 (43,6)	0,390
Islámico (hijab)	27 (48,2)	31 (56,4)	
Consumo de lácteos	55 (98,2)	53 (96,4)	0,548

APLV: alergia a la proteína de la leche de vaca.

vitamina D, independientemente del estado con respecto al eccema. Entre los lactantes nacidos de padres australianos, aquellos con insuficiencia de vitamina D tenían el doble de probabilidades de tener alergias alimentarias múltiples que una alergia alimentaria única. Otro hallazgo interesante fueron los lactantes con sensibilización

alimentaria. Los lactantes con insuficiencia de vitamina D tenían seis veces más probabilidades de ser alérgicos a un alimento que de tolerarlo. Los autores concluyeron que estos resultados evidenciarían que la suficiencia de vitamina D podría ser un factor protector importante contra la alergia alimentaria durante la infancia.²²

TABLA 2. Resultados de laboratorio de los grupos de APLV y de referencia

	Grupo de APLV (n = 56, %)	Grupo de referencia (n = 55, %)	Valor p
Prueba intraepidérmica positiva			
Antígeno de la leche + leche fresca	18 (32,1)	0/55	
Leche fresca	2 (3,5)	0/55	
Leche fresca + huevo + antígeno de la leche	12 (21,4)	0/55	-
Leche fresca + huevo	9 (16)	0/55	
Huevos	1 (1,7)	0/55	
Otros (antígeno de la leche ± leche fresca/huevo/harina/papa/gato)	4 (7,1)	0/55	
Prueba intraepidérmica negativa			
Leche, yema de huevo, clara de huevo, harina de trigo, gato, papa, control negativo, histamina y leche fresca	10 (17,8)	55 (100)	-
Diámetro de la prueba intraepidérmica			
Con antígeno de la leche (media ± DE; mm)	3,40 ± 3,67	-	
Con leche fresca (media ± DE; mm)	6,11 ± 4,52	-	0,493
Con histamina (media ± DE; mm)	7,64 ± 2,26	7,80 ± 1,58	
IgE específica para la leche de vaca (media ± DE; kU/l)	1,06 ± 4,67	-	-
IgE específica para la caseína (media ± DE; kU/l)	0,26 ± 0,93	-	-
IgE sérica total (media ± DE; UI/l)	62,44 ± 75,47	28,79 ± 47,54	0,006
Concentración sérica de calcio (media ± DE; mg/dl)	10,17 ± 0,36	9,86 ± 0,39	0,403
Concentración sérica de fósforo (media ± DE; mg/dl)	5,67 ± 0,71	5,53 ± 0,70	0,300
Concentración sérica de fosfatasa alcalina (media ± DE; U/l)	219,93 ± 105,93	201,82 ± 105,72	0,369
Concentración sérica de 25(OH)D (media ± DE; ng/ml)	33,85 ± 16,18	30,70 ± 14,90	0,289

APLV: alergia a la proteína de la leche de vaca; mm: milímetros, DE: desviación estándar.

TABLA 3: Clasificación de la concentración de vitamina D en los grupos de APLV y de referencia

Concentración de vitamina D	Grupo de APLV ng/ml	Grupo de referencia ng/ml	Valor p
Total	n: 56 (100 %) 33,85 ± 16,18	n: 55 (100 %) 30,70 ± 14,90	0,289
Deficiencia de vitamina D (≤20 ng/ml)	n: 13 (23,2 %) 15,9 ± 14,59	n: 15 (27,3 %) 14,01 ± 7,80	
Insuficiencia de vitamina D (21-29 ng/ml)	n: 10 (17,9 %) 28,84 ± 16,07	n: 18 (32,7 %) 26,01 ± 10,84	0,099
Concentración de vitamina D adecuada (≥30 ng/ml)	n: 33 (58,9 %) 56,83 ± 17,89	n: 22 (40 %) 52,08 ± 26,07	

APLV: alergia a la proteína de la leche de vaca.

En un estudio publicado recientemente sobre la dermatitis atópica o la sospecha de alergia alimentaria en los lactantes, se demostró que la concentración baja de vitamina D está asociada con una mayor sensibilización alimentaria. En particular, se demostró que la concentración baja de vitamina D puede causar una sensibilización a la PLV diez veces mayor.²³ Sin embargo, en este estudio, el grupo con alergia alimentaria se definió como sospechoso, pero el diagnóstico no se comprobó mediante la prueba de exposición oral al alimento. Una de las fortalezas de este estudio fue la realización de la prueba de exposición oral al alimento, la técnica diagnóstica de referencia, en todos los lactantes del estudio para el diagnóstico preciso de APLV.¹⁴

En la bibliografía, los estudios que investigaron la relación entre la alergia alimentaria y la concentración de vitamina D se centraron principalmente en la dermatitis atópica.^{16,19,20,23-25} Nuestro estudio se diferencia en el hecho de que el grupo de APLV incluyó no solo casos de dermatitis atópica sino también otras presentaciones de APLV no mediadas por la IgE, como enteropatía inducida por proteínas alimentarias, enterocolitis y proctocolitis. Sin embargo, de manera similar a los datos publicados, nuestro grupo de APLV estuvo formado mayormente por pacientes con dermatitis atópica, y casi la mitad de ellos tenía una concentración sérica adecuada de vitamina D.

En un metanálisis publicado recientemente, no se informó una asociación significativa entre el estado con respecto a la vitamina D y la alergia alimentaria mediada por la IgE.²⁶ Asimismo, no identificamos una correlación estadísticamente significativa entre la concentración de vitamina D y ambos subgrupos diagnósticos de APLV (mediada y no mediada por la IgE). La interpretación de dos estudios de casos y controles, dos estudios transversales y un estudio de cohorte prospectivo incluidos en el metanálisis estuvo limitada por la falta de una definición estándar de deficiencia de vitamina D. Los autores también señalaron la necesidad de hallar un umbral óptimo para la concentración de vitamina D para mantener la función inmunitaria y prevenir las enfermedades atópicas.²⁶

En la bibliografía, se observó que los lactantes con sensibilización a alérgenos múltiples en la prueba intraepidérmica y que tenían eccema atópico o alergia alimentaria tenían una concentración de 25(OH)D significativamente menor que los pacientes que tenían una sola

sensibilización en la prueba intraepidérmica.²⁴ En nuestro estudio, 20 de los pacientes con APLV mostraron sensibilización solo a la leche de vaca en la prueba intraepidérmica, mientras que 26 pacientes también mostraron sensibilización a otros alérgenos (antígenos de huevo, harina de trigo, papa y gato). Por el contrario, cuando se comparó la concentración sérica de 25(OH)D de nuestro grupo de APLV entre la sensibilización solo a la leche de vaca o a alérgenos múltiples (según la prueba intraepidérmica), no se halló ninguna correlación significativa.

Existe una relación conocida entre la gravedad de los síntomas de APLV y el diámetro de la zona indurada en la prueba intraepidérmica y la concentración de IgE específica.²⁷ No se observó una correlación estadísticamente significativa entre el diámetro de la zona indurada con el antígeno de la leche y la concentración de vitamina D en los lactantes con APLV. Del mismo modo, tampoco se registró una correlación significativa entre la concentración de 25(OH)D y el diámetro de la zona indurada con leche fresca, leche de vaca e IgE específica para la caseína. Esto podría deberse a la cantidad relativamente baja de pacientes y se asumió que era una limitación del estudio.

Un punto fuerte fue la distribución equitativa de los nacimientos de nuestros pacientes entre las cuatro estaciones, las características de los pacientes –que incluían todas las formas clínicas de APLV– y el diagnóstico preciso de todos los participantes con la prueba de exposición oral al alimento. Al considerar un estudio que investigue la asociación entre la alergia alimentaria y la concentración sérica de vitamina D, la suplementación de las madres y los lactantes o el enriquecimiento nutricional con vitamina D complicaría mucho la investigación.²⁸ Del mismo modo, la ingesta materna de vitamina D también podría ser un factor protector adyuvante, o viceversa, sobre la alergia alimentaria.^{20,29-31} En Turquía, como política de salud preventiva, y según las recomendaciones de las pautas de la Academia Estadounidense de Pediatría y de la Academia Europea de Pediatría,^{32,33} se indica la suplementación diaria estimada con vitamina D a partir del segundo trimestre a todas las embarazadas (500 UI/día) y a todos los recién nacidos (400 UI/día) durante la lactancia. Por lo tanto, en nuestro estudio, todas las madres y los lactantes habían recibido suplementación con vitamina D durante el embarazo y la lactancia. Documentamos estrictamente la duración y la dosis de vitamina D durante el embarazo y la

lactancia para estandarizar a los pacientes y evitar el sesgo.

A modo de conclusión, no se estableció una relación estadísticamente significativa entre el grupo de APLV y los controles sanos en cuanto a la concentración de 25(OH)D. Aún se requieren estudios prospectivos multicéntricos futuros para investigar el estado ideal con respecto a la vitamina D en la APLV. Sin embargo, se sugiere que, durante el diagnóstico inicial de los lactantes con APLV, la realización de análisis de rutina para determinar la concentración de vitamina D no representa ningún beneficio. ■

REFERENCIAS

- Nowak-Węgrzyn A, Wesley Burks A, Sampson HA. Reactions to Foods. En: Adkinson N Jr, Bochner B, Burks A, Buse W, et al (eds). *Middleton's Allergy Principles and Practice*. 8th ed. Philadelphia: Elsevier; 2013. Págs.1310-35.
- Shek LP, Lee BW. Food allergy in Asia. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2006; 6(3):197-201.
- Sampson HA. Legumes, eggs, and milk. *Allergy*. 1998; 53(46 Suppl):38-43.
- Jones AP, Tulic MK, Rueter K, Prescott SL. Vitamin D and allergic disease: Sunlight at the end of the tunnel? *Nutrients*. 2012; 4(1):13-28.
- Camargo CA Jr, Clark S, Kaplan MS, eLieberman P, Wood RA. Regional differences in EpiPen prescriptions in the United States: the potential role of vitamin D. *J Allergy Clin Immunol*. 2007; 120(1):131-6.
- Mullins RJ, Clark S, Camargo CA Jr. Regional variation in epinephrine autoinjector prescriptions in Australia: more evidence for the vitamin D-anaphylaxis hypothesis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2009; 103(6):488-95.
- Osborne NJ, Ukoumunne OC, Wake M, Allen KJ. Prevalence of eczema and food allergy is associated with latitude in Australia. *J Allergy Clin Immunol*. 2012; 129(3):865-7.
- Mullins RJ, Clark S, Katelaris C, Smith V, et al. Season of birth and childhood food allergy in Australia. *Pediatr Allergy Immunol*. 2011; 22(6):583-9.
- Keet CA, Matsui EC, Savage JH, Neuman-Sunshine DL, et al. Potential mechanisms for the association between fall birth and food allergy. *Allergy*. 2012; 67(6):775-82.
- Roider E, Ruzicka T, Schaubert J. Vitamin D, the cutaneous barrier, antimicrobial peptides and allergies: is there a link? *Allergy Asthma Immunol Res*. 2013; 5(3):119-28.
- Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*. 2007; 357(3):266-81.
- Bonnet B, Messaoudi K, Jacomet F, Michaud E, et al. An update on molecular cat allergens: Fel d 1 and what else? Chapter 1: Fel d 1, the major cat allergen. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2018; 14:14.
- Koletzko S, Niggemann B, Arato A, Dias JA, et al. Diagnostic approach and management of cow's-milk protein allergy in infants and children: ESPGHAN GI Committee Practical Guidelines. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012; 55(2):221-9.
- Fiocchi A, Brozek J, Schünemann H, Bahna SL, et al. World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guidelines. *World Allergy Organ J*. 2010; 3(4):57-161.
- Allen KJ, Hill DJ, Heine RG. 4. Food allergy in childhood. *Med J Aust*. 2006; 185(7):394-400.
- Oren E, Banerji A, Camargo CA Jr. Vitamin D and atopic disorders in an obese population screened for vitamin D deficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2008; 121(2):533-4.
- Mullins RJ, Clark S, Wiley V, Eyles D, Camargo CA Jr. Neonatal vitamin D status and childhood peanut allergy: a pilot study. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2012; 109(5):324-8.
- Rothers J, Wright AL, Stern DA, Halonen M, Camargo CA Jr. Cord blood 25-hydroxyvitamin D levels are associated with aeroallergen sensitization in children from Tucson, Arizona. *J Allergy Clin Immunol*. 2011; 128(5):1093-9.e1-5.
- Jones AP, Palmer D, Zhang G, Prescott SL. Cord blood 25-Hydroxyvitamin D3 and allergic disease during infancy. *Pediatrics*. 2012; 130(5):e1128-35.
- Sharief S, Jariwala S, Kumar J, Muntner P, Melamed ML. Vitamin D levels and food and environmental allergies in the United States: results from the National Health and Nutrition Examination Survey 2005-2006. *J Allergy Clin Immunol*. 2011; 127(5):1195-202.
- Weisse K, Winkler S, Hirche F, Herberth G, et al. Maternal and newborn vitamin D status and its impact on food allergy development in the German LINA cohort study. *Allergy*. 2013; 68(2):220-8.
- Allen KJ, Koplin JJ, Ponsonby AL, Gurrin LC, et al. Vitamin D insufficiency is associated with challenge-proven food allergy in infants. *J Allergy Clin Immunol*. 2013; 131(4):1109-16.
- Peroni DG, Piacentini GL, Cametti E, Chinellato I, Boner AL. Correlation between serum 25-hydroxyvitamin D levels and severity of atopic dermatitis in children. *Br J Dermatol*. 2011; 164(5):1078-82.
- Baek JH, Shin YH, Chung IH, Kim HJ, et al. The link between serum vitamin D level, sensitization to food allergens, and the severity of atopic dermatitis in infancy. *J Pediatr*. 2014; 165(4):849-54.e1.
- Sidbury R, Sullivan AF, Thadhani RI, Camargo CA Jr. Randomized controlled trial of vitamin D supplementation for winter-related atopic dermatitis in Boston: a pilot study. *Br J Dermatol*. 2008; 159(1):245-7.
- Willits EK, Wang Z, Jin J, Patel B, et al. Vitamin D and food allergies in children: A systematic review and meta-analysis. *Allergy Asthma Proc*. 2017; 38(3):21-8.
- Luyt D, Ball H, Makwana N, Green MR, et al. BSACI guideline for the diagnosis and management of cow's milk allergy. *Clin Exp Allergy*. 2014; 44(5):642-72.
- Rochat MK, Ege MJ, Plabst D, Steinle J, et al. Maternal vitamin D intake during pregnancy increases gene expression of ILT3 and ILT4 in cord blood. *Clin Exp Allergy*. 2010; 40(5):786-94.
- Nwaru BI, Ahonen S, Kaila M, Erkkola M, et al. Maternal diet during pregnancy and allergic sensitization in the offspring by 5 yrs of age: a prospective cohort study. *Pediatr Allergy Immunol*. 2010; 21(1 Pt 1):29-37.
- Jones AP, Palmer D, Zhang G, Prescott SL. Cord blood 25-hydroxyvitamin D3 and allergic disease during infancy. *Pediatrics*. 2012; 130(5):e1128-35.
- Weisse K, Winkler S, Hirche F, Herberth G, et al. Maternal and newborn vitamin D status and its impact on food allergy development in the German LINA cohort study. *Allergy*. 2013; 68(2):220-8.
- Ahrens KA, Rossen LM, Simon AE. Adherence to Vitamin D Recommendations Among US Infants Aged 0 to 11 Months, NHANES, 2009 to 2012. *Clin Pediatr (Phila)*. 2016; 55(6):555-6.
- Grossman Z, Hadjipanayis A, Stiris T, Del Torso S, et al. Vitamin D in European children-statement from the European Academy of Paediatrics (EAP). *Eur J Pediatr*. 2017; 176(6):829-31.