



Allergologia et immunopathologia

www.elsevier.es/ai



MESA REDONDA: AVANCES EN ALERGIA ALIMENTARIA
(MODERADOR: LUIS ÁNGEL ECHEVERRÍA ZUDAIRE)

Prevención de la alergia alimentaria: una revisión crítica

E. Alonso-Lebrero

Sección de Alergia, Hospital Materno-Infantil Gregorio Marañón, Madrid, España

Introducción

La alergia a alimentos afecta a un número importante de niños y adultos, con cifras de prevalencia que oscilan ampliamente entre el 2 y el 10% de la población¹⁻⁷, y que puede manifestarse con la amplia gama de síntomas que caracteriza la clínica alérgica.

Existen evidencias de que la prevalencia de la alergia a alimentos (AA), al igual de lo que sucede para otras enfermedades alérgicas, está aumentando en los últimos 10 años incluidas formas más graves de presentación e incremento de las alergias persistentes para alimentos considerados habitualmente de buen pronóstico⁸⁻¹¹.

Causas del aumento de prevalencia de alergia a alimentos

No se dispone de información bien contrastada sobre la causa del rápido incremento de la AA especialmente en la infancia. Algunas de las explicaciones propuestas incluyen:

- Hipótesis de la higiene: concepto ya clásico. Una menor exposición a infecciones en infancia temprana se asociaría con incremento del riesgo de alergia a través de una desviación de los mecanismos de defensa inmunitarios.
- Introducción tardía frente a introducción temprana de alimentos alérgicos como huevo o frutos secos. Nuevos hábitos alimentarios de introducción de alimentos sólidos.
- Diferentes métodos de procesado del alimento. Alimentos tostados frente a hervidos respecto a sólidos o de proceso de pasteurización frente a hervido durante tiempo

prolongado en líquidos (leche) que convertirían el alimento en un producto más alérgico.

- Sensibilización alérgica a alimentos producida a través de contactos cutáneos, bien con cremas o lociones que contienen alimentos en su composición, o bien por la simple exposición reiterada a través de manos que han contactado previamente con el alimento.

Aunque todas estas hipótesis son plausibles ninguna de estas posibilidades explica totalmente el aumento de la prevalencia de alergia a alimentos.

Este incremento de enfermedades alérgicas está siendo valorado en nuestro medio (circunscrito a un determinado modelo económico y social) como una auténtica pandemia de nuestro tiempo y, por todo ello y desde hace años, han surgido iniciativas que intentan conseguir prevenir esta enfermedad o al menos minimizar su prevalencia.

Las estrategias empleadas hasta el momento consisten básicamente en manipulaciones del entorno y entre las más frecuentes se encuentran las actuaciones sobre la alimentación: la evitación de la dieta de la madre y del niño de determinados alimentos así como la inclusión en la dieta infantil de los alimentos considerados más alérgicos con distintas pautas temporales. Existen estudios¹² que apoyan la existencia de un momento crítico en la infancia temprana, durante el cual los niños genéticamente predispuestos para presentar atopia estarían en riesgo de iniciar una sensibilización y lo que se pretende con estos procedimientos es actuar durante esta etapa para cambiar lo que sería la historia natural del proceso según el concepto clásico empleado en el asma de “ventana de oportunidad”.

Recomendaciones dietéticas en la enfermedad alérgica en general

Algunas aproximaciones incluyen propuestas generales y así, guías como la de la World Allergy Organization de 2004¹³ “Guidelines for Prevention of Allergy and Allergic Asthma”, aunque no abordan directamente la alergia alimentaria si incluyen recomendaciones dietéticas para prevenir tanto la enfermedad alérgica en general como el asma alérgica. Estas recomendaciones son:

- Para prevención primaria: alimentación materna exclusiva durante 4-6 meses (evidencia B).
- Para prevención terciaria-evitación de proteínas de leche de vaca (PLV) y utilización de fórmulas hipoalérgicas si se necesita alimentación sustitutiva (evidencia B) en pacientes con alergia a PLV.

En este documento, como acciones futuras necesarias para un mejor control de las enfermedades alérgicas en general, proponen también:

1. Una mejor identificación de alérgenos alimentarios en los productos industriales.
2. Un mejor conocimiento del papel de la leche humana y sus constituyentes (ácidos grasos n3/n6, alfa rinológico, citadinas, etc.) en el desarrollo de sensibilización y manifestaciones clínicas de las enfermedades alérgicas.
3. Un mejor conocimiento de factores dietéticos generales como la ingesta de sal, antioxidantes y ácidos n3/n6 en la alimentación complementaria.
4. Un mejor conocimiento del efecto en la flora intestinal de antibióticos, pre y probióticos y de las vacunaciones antimicrobianas sobre el desarrollo y las manifestaciones clínicas de las enfermedades alérgicas.

Así pues, el papel de los alimentos en la dieta se ve reforzado como un factor capaz de modular la respuesta alérgica en general y de modificar situaciones futuras.

Prevención, ¿para quién?

En principio, una política de prevención primaria sería recomendable para toda la población. Sin embargo las cargas pueden resultar suficientemente importantes como para que se recomiende solamente para sujetos que tienen altas probabilidades de padecer alergia es decir “niños de alto riesgo”.

¿Quién es un “niño de alto riesgo de desarrollar alergia”?

Es una definición de una situación que se basa en la historia familiar de atopía. Se considera “sujeto de alto riesgo” si al menos 1 familiar (padres o hermano) padece una alergia bien documentada (2 familiares según algunos autores). Esta definición está basada en el consenso de los comités de la American Academy of Pediatrics (AAP), la European Society of Pediatric Allergy and Clinical Immunology (ESPACI) y la European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN).

Evidentemente, esta definición de “alto riesgo” es excesivamente amplia. Con estos criterios se incluiría por igual a pacientes con antecedentes de alergias respiratorias leves (rinitis ocasional) o graves (asma) y a pacientes con antecedentes familiares de síndrome oral con frutas y a niños con familiares con anafilaxia por alimentos o con polisensibilización. Tampoco se valora el número de familiares afectados: 1 o 2 son imprescindibles para ser incluidos o 3, 4, 5 hermanos. Con estos criterios de inclusión tan amplios se abarca a una parte significativa de la población general infantil que podría ser etiquetada como de “alto riesgo”. Esta situación de indefinición inicial debe tenerse en cuenta al valorar los resultados de los estudios sobre algunas intervenciones, ya que probablemente se estén efectuando sobre poblaciones muy heterogéneas.

Por otra parte algunas actitudes que se consideran básicas en las recomendaciones, como aconsejar y apoyar la lactancia materna o no hacerlo en absoluto, no resultan éticamente practicables y todos los estudios que incluyen una valoración de la lactancia materna como factor protector o no, arrastran este sesgo. La bibliografía sobre este tema se basa, por tanto, exclusivamente en observacionales y, en estos casos, solo se puede actuar si existe una indicación médica (agalactia, enfermedad que desaconseje alimentación al seno) o bien por elección materna.

En el caso de manipular la secuencia de introducción de alimentación sólida/complementaria no existen estas limitaciones y los estudios pueden diseñarse para llevar a cabo una valoración sin sesgos obligados.

Recomendaciones que existen en la bibliografía centradas en la prevención de alergia a alimentos

Pueden identificarse 2 actitudes diferentes pero no necesariamente antagónicas: las “prohibicionistas” y las “proactivas”¹⁴.

Actitudes “prohibicionistas”

Se basan en reducir las posibilidades de sensibilización evitando el contacto con el antígeno potencial y se fundamentan tanto en razonamientos lógicos (no exposición = no sensibilización) como en estudios prospectivos^{15,16}. Esta evitación sería factible: a) desde la gestación; b) en los primeros días de vida, antes de instaurarse la lactancia materna efectiva; c) durante la lactancia, y d) en relación con la introducción de la alimentación sólida/complementaria.

En esta línea, en el año 2000 el comité de nutrición de la AAP recomendaba unas pautas de alimentación infantil que, aunque estaban orientadas inicialmente hacia el tratamiento y prevención de la alergia a las PLV se extendían a la introducción de la alimentación complementaria en cuanto a tipo de alimentos y edad de inicio¹⁷. Estas recomendaciones, muy restrictivas, se resumen en:

1. La leche materna es un recurso óptimo de nutrición para niños durante el primer año de vida
 - Los niños alimentados al pecho que desarrollen síntomas de alergia pueden beneficiarse de la restricción

materna de leche de vaca, huevo, pescado, cacahuetes y otros frutos secos

- Si esto no resulta suficiente, se utilizarán formulas extensamente hidrolizadas o, si persisten los síntomas, una fórmula de aminoácidos como alternativa a la lactancia materna. A partir de los 6 meses los niños con alergia mediada por IgE pueden beneficiarse del uso de una fórmula de soja.
2. Los niños con alto riesgo de desarrollar alergia, identificados como aquellos con historia familiar de herencia alérgica biparental o un progenitor y hermano con alergia documentada pueden beneficiarse de la lactancia materna exclusiva o de una formula hipoalérgica extensa o “posiblemente” de una parcialmente hidrolizada.
 3. A pesar de que se reconoce no disponer de datos que permitan recomendaciones definitivas, según este panel se consideran aconsejables las siguientes recomendaciones en ese momento.
 - Las madres lactantes deben continuar con alimentación al seno durante el primer año o incluso un período más prolongado. Si es preciso, para “niños de alto riesgo” pueden utilizarse fórmulas hipoalérgicas como alimentación complementaria durante este tiempo. Las madres deben eliminar de la dieta cacahuetes y frutos secos y considerar la eliminación del huevo, la leche de vaca, el pescado y quizá otros alimentos mientras dure la lactancia. Los alimentos sólidos no deben ser introducidos en la dieta de los niños de riesgo hasta los 6 meses; la leche y derivados hasta el año; el huevo hasta los 2 años, y los cacahuetes, otros frutos secos y el pescado hasta los 3 años.
 - No son necesarias restricciones dietéticas durante el embarazo con la posible excepción de cacahuetes.
 - En las madres bajo dieta de exclusión debe considerarse la utilización de suplementos minerales (calcio) y de vitaminas.

Por otra parte, las recomendaciones de la ESPACI¹⁸ y de la ESPACI-ESPGHAN¹⁹ no difieren mucho respecto a lo anterior, salvo en que resultan más “permisivas” o menos “prohibicionistas” al no recomendar ninguna dieta materna de exclusión durante la gestación y en que consideran suficiente un período de lactancia materna exclusiva de 4-6 meses.

Afortunadamente, una revisión posterior (2008) del documento de la AAP²⁰ modifica la mayoría de las recomendaciones iniciales; de un prohibicionismo extremo, poco realistas y seguidas con una adherencia muy baja, aun en sus aspectos más elementales, en los primeros días de vida incluso por los propios servicios de maternidad y neonatología²¹.

Valoración del papel de la dieta materna durante la gestación

Un metaanálisis Cochrane²² concluyó que la dieta de evitación prescrita en gestantes de niños de “alto riesgo alérgico” no demostró efectividad para reducir el riesgo de sensibilización alérgica y podría incluso tener efectos adversos sobre la nutrición de la madre y el feto. La dieta restringida durante el embarazo se asoció con un leve pero estadísticamente significativo menor aumento del peso ges-

tacional promedio; un riesgo más elevado no significativo de nacimientos prematuros y una reducción no significativa del peso promedio al nacer.

Valoración del papel de la dieta materna durante la lactancia

Este mismo metaanálisis²² desaconseja la realización de una dieta de exclusión durante la lactancia ya que la evidencia es insuficiente para inferir que la evitación de antígenos durante la lactancia resulte beneficiosa o nociva.

Según los autores de una revisión sobre evitación de antígenos en las madres de los recién nacidos con eccema atópico²³, “la mayoría de los recién nacidos alimentados con leche materna que padecen eccema no responden a la manipulación de la dieta materna”. Sin embargo, no debe descartarse apresuradamente la información materna acerca de los cambios en la gravedad del eccema de los lactantes alimentados al seno tras la ingestión por parte de la madre de ciertos alimentos. En lugar de ello, dicha información debe valorarse de forma controlada mediante la realización dietas de eliminación/exposición con los alimentos sospechosos utilizadas como elemento diagnóstico y de pruebas de provocación preferiblemente a doble ciego.

Finalmente, dado que el cumplimiento de un régimen dietético de evitación de antígenos durante el embarazo y la lactancia requiere un esfuerzo considerable y una carga económica y emocional importante, se necesita más información acerca de la eficacia, la experiencia y el cumplimiento de las mujeres de tales regímenes alimentarios²⁴.

Actitudes “proactivas”

Al contrario que en las actitudes “prohibicionistas” se pretende, más que evitar los riesgos posibles, actuar interfiriendo en la patogénesis de la enfermedad alérgica mediante la manipulación del entorno posnatal.

Lactancia natural

El primer paso incluye de nuevo la promoción de la lactancia materna. La leche de mujer contiene mediadores bioquímicos que promueven la maduración intestinal e interaccionan con los patógenos intestinales^{25,26}. Estudios bien controlados indican que la lactancia natural confiere protección contra el riesgo de alergia a alimentos²⁷. En cualquier caso, en las revisiones sistemáticas no se encuentran ventajas en la alimentación con fórmulas extensamente hidrolizadas comparadas con la alimentación materna²⁸. Incluso en “niños de alto riesgo” que no puedan ser amamantados hay solo una limitada evidencia de que la fórmula hidrolizada proporcione beneficios sobre una fórmula convencional y disminuya la alergia, incluida la de la leche de vaca, aunque en alguna guía siguen aconsejando esta actitud.

Flora intestinal y alergia

Nuestro conocimiento en cuanto a cantidad y calidad de la microflora bacteriana intestinal necesaria para mantener un equilibrio ecológico y saludable resulta aún muy incompleto²⁹. Se han realizado intervenciones en ensayos controlados³⁰ mediante la suplementación con *Lactobacillus* GG a la madre 2 semanas antes del parto y durante los 6 meses posteriores observándose mejoría respecto a dermatitis

atópica, pero no se han encontrado cambios respecto a la alergia del niño a la leche de vaca³¹. El comité de nutrición de la ESPGHAN revisa la seguridad y eficacia de prebióticos y probióticos³² empleados tanto en prevención de alergia como en otros campos de la salud y recomienda la ampliación de experiencias en virtud de su inicial buena relación coste/seguridad/beneficio.

Introducción de sólidos en el niño con alto riesgo de enfermedad alérgica

Estudios de hace unos años sugerían que la introducción retardada de alimentos sólidos en la alimentación prevenía algunas enfermedades alérgicas, especialmente en la alergia a alimentos y en la dermatitis atópica³³. Estos estudios están realizados en momentos de menor prevalencia de la alergia a alimentos y arrastran un sesgo de “causalidad inversa”, es decir, las madres que creen que sus hijos tienen alto riesgo de presentar alergia alteran sus hábitos en relación con esta creencia³⁴ y en ocasiones se produce el efecto buscado.

Trabajos posteriores con seguimiento prospectivo de cohortes encuentran, contrariamente a lo aceptado con anterioridad, que el retraso en la introducción de alimentos sólidos más allá de los 6 meses puede aumentar el riesgo de presentar alergia a estos alimentos³⁵⁻³⁷. Estas tendencias, sin embargo, no figuran claramente representadas en guías recientes o documentos de consenso³⁸ que siguen recomendando la introducción tardía para “niños de alto riesgo” y a partir de los 6 meses para la población general, insistiendo en la introducción lenta y cautelosa de cada alimento con intervalos entre ellos, postura esta última razonable para todos los niños.

Una actitud más activa, pero que actualmente solo cuenta con experiencias contadas, es la introducción temprana de los alimentos alergénicos en los individuos de riesgo. Un estudio³⁹ que comparó la alergia al cacahuete en población judía residente en Reino Unido y en Israel encontró que los niños del Reino Unido presentaban una prevalencia 10 veces superior a los que vivían en Israel. Las diferencias, eliminados los factores de posibles sesgos, estribaban únicamente en los hábitos de consumo de cacahuetes. A los 6 meses de edad, el 69% de los niños israelitas tomaban ya cacahuetes frente al 10% en el Reino Unido. En cuanto a las cantidades, la media mensual de consumo era de 7,1 g en niños israelitas de entre 8 y 14 meses frente a 0 g en niños judíos del Reino Unido.

En esta misma línea, en un estudio prospectivo realizado en Canadá⁴⁰ sin valorar historia o no de alergia se comprobó que aquellos a quienes se les introdujo el trigo antes de los 6 meses experimentaron menor prevalencia de alergia que los niños con introducción posterior.

Estas experiencias, junto a la falta de resultados preventivos obtenidos con las pautas de alimentación recomendadas hasta el momento y, todavía más, el efecto inverso de aumento de prevalencia sufrido en las últimas décadas han provocado revisiones recientes de las actitudes seguidas. Así, en publicaciones de los últimos años se señala ya claramente que no existen o son insuficientes los datos que permiten recomendar la introducción de los alimentos sólidos más allá de los 4-6 meses⁴¹⁻⁴⁴.

Quedan pendientes nuevas evaluaciones de los resultados a medio y largo plazo de la introducción precoz de alimen-

tos, del papel de los prebióticos y los probióticos añadidos a los alimentos y de los procesos de manipulación culinaria. Todo ello debe considerarse por los efectos que provoca tanto sobre la población de “alto riesgo de alergia” (criterio éste que parece necesario redefinir) como sobre la población general; así como de las implicaciones futuras de estas nuevas actitudes, tanto desde el punto de vista de la alergia como nutricional.

Bibliografía

- Venter C, Pereira B, Grundy J, Clayton CB, Arshad SH, Dean T. Prevalence of sensitization reported and objectively assessed food hypersensitivity amongst six-year-old children: a population-based study. *Pediatr Allergy Immunol.* 2006;17: 356-63.
- Osterballe M, Hansen TK, Mortz CG, Høst A, Bindslev-Jensen C. The prevalence of food hypersensitivity in an unselected population of children and adults. *Pediatr Allergy Immunol.* 2005;16:567-73.
- Venter C, Pereira B, Voigt K, Grundy J, Clayton CB, Higgins B, et al. Prevalence and cumulative incidence of food hypersensitivity in the first 3 years of life. *Allergy.* 2008;63:354-9.
- Mullins RJ. Paediatric food allergy trends in a community-based specialist allergy practice. 1995-2006. *Med J Aust.* 2007;186: 618-21.
- Alvarado MI, Pérez M. Study of food allergy in the Spanish population. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2006;34:185-93.
- Rona RJ, Keil T, Summers C, Gislason D, Zuidmeer L, Sodergren E, Sigurdardottir ST, et al. The prevalence of food allergy: a meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;120:638-4.
- Steinke M, Fiocchi A, Kirchlechner V, Ballmer-Weber B, Brockow K, Hischenhuber C, et al; REDALL study consortium. Perceived food allergy in children in 10 European nations. A randomised telephone survey. *Int Arch Allergy Immunol.* 2007;143:290-5.
- Gupta R, Sheikh A, Strachan DP, Anderson HR. Time trends in allergic disorders in the UK. *Thorax.* 2007;62:91-6.
- Grundy J, Matthews S, Bateman B, Dean T, Arshad SH. Rising prevalence of allergy to peanut in children: data from 2 sequential cohorts. *J Allergy Clin Immunol.* 2002;110:784-9.
- Sheikh A, Alves B. Hospital admissions for acute anaphylaxis: time trend study. *BMJ.* 2000;320:1441.
- Venter C, Pereira B, Grundy J, Clayton CB, Roberts G, Higgins B, et al. Incidence of parentally reported and clinically diagnosed food hypersensitivity in the first year of life. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;117:1118-24.
- Zeiger RS. Food allergen avoidance in the prevention of food allergy in infants and children. *Pediatrics.* 2003;111:1662-71.
- Johansson SGO, Haahtela T. World Allergy Organization Guidelines for Prevention of Allergy and Allergic Asthma. *Allergy Clin Immunol Int.* 2004;16:176-85.
- Fiocchi A, Martelli A, De Chiara A, Moro G, Warm A, Terracciano L. Primary dietary prevention of food allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2003;91:3-13.
- Warner JA, Jones CA, Jones AC, Miles EA, Francis T, Warner JO. Immune responses during pregnancy and the development of allergic disease. *Pediatr Allergy Immunol.* 1997;8 10 Suppl: 5-10.
- Lovegrove JA, Morgan JB, Hampton SM. Dietary factors influencing levels of food antibodies and antigens in breast milk. *Acta Paediatr.* 1996;85:778-84.
- American Academy of Pediatrics. Committee on Nutrition. Hypoallergenic infant formulas. *Pediatrics.* 2000;106:346-9.
- Businco L, Dreborg S, Einarsson R, Giampietro PG, Høst A, Keller KM, et al. Hydrolysed cow's milk formulae. Allergenicity and

- use in treatment and prevention. An ESPACI position paper. European Society of Pediatric Allergy and Clinical Immunology. *Pediatr Allergy Immunol.* 1993;43:101-11.
19. Høst A, Koletzko B, Dreborg S, Muraro A, Wahn U, Aggett P, et al. Dietary products used in infants for treatment and prevention of food allergy. Joint Statement of the European Society for Paediatric Allergology and Clinical Immunology (ESPACI) Committee on Hypoallergenic Formulas and the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) Committee on Nutrition. *Arch Dis Child.* 1999;81:80-4.
 20. Greer FR, Sicherer SH, Burks AW; American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition; American Academy of Pediatrics Section on Allergy and Immunology. Effects of early nutritional interventions on the development of atopic disease in infants and children: the role of maternal dietary restriction, breastfeeding, timing of introduction of complementary foods, and hydrolyzed formulas. *Pediatrics.* 2008;121:183-91.
 21. Passariello A, Terrin G, Baldassarre M, Bisceglia M, Ruotolo S, Canani RB. Adherence to recommendations for primary prevention of atopic disease in neonatology clinical practice. *Pediatr Allergy Immunol.* 2010;21:889-91.
 22. Kramer MS, Kakuma R. Evitación de antígenos en la dieta materna durante el embarazo o la lactancia para la prevención o el tratamiento de la enfermedad atópica en niños (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
 23. Cant AJ, Bailes JA, Marsden RA, Hewitt D. Effect of maternal dietary exclusion on breast fed infants with eczema: two controlled studies. *BMJ.* 1986;293:231-3.
 24. Brand LP, Vlieg-Boerstra BJ, Dubois AE. Dietary prevention of allergic disease in children: are current recommendations really based on good evidence? *Pediatr Allergy Immunol.* 2007;18:475-9.
 25. Kramer MS. Does breast feeding help protect against atopic disease? Biology, methodology, and a golden jubilee of controversy. *J Pediatr.* 1988;112:181-90.
 26. Wold AE, Hanson LA. Defense factors in human milk. *Curr Opin Gastroenterol.* 1994;10:652-8.
 27. Host A. Primary and secondary dietary prevention. *Pediatr Allergy Immunol.* 2001;12 Suppl 14:78-84.
 28. Osborn DA, Sinn J. Formulas containing hydrolysed protein for prevention of allergy and food intolerance in infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;4:CD003664.
 29. Matricardi PM, Bonini S. High microbial turnover rate preventing atopy: a solution to inconsistencies impinging on the hygiene hypothesis? *Clin Exp Allergy.* 2000;30:1506-10.
 30. Kalliomaki M, Salminen S, Arvilommi H, Kero P, Koskinen P, Isolauri E. Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2001;357:1076-9.
 31. Rautava S, Kalliomaki M, Isolauri E. Probiotics during pregnancy and breast-feeding might confer immunomodulatory protection against atopic disease in the infant. *J Allergy Clin Immunol.* 2002;109:119-21.
 32. Agostoni C, Axelsson I, Braegger C, Goulet O, Koletzko B, Michaelsen KF, et al; ESPGHAN Committee on Nutrition. Probiotic bacteria in dietetic products for infants: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2004;38:365-74.
 33. Fergusson DM, Horwood LJ, Shannon FT. Early solid feeding and recurrent childhood eczema: a 10-year longitudinal study. *Pediatrics.* 1990;86:541-6.
 34. Zutavern A, Brockow I, Schaaf B, Bolte G, Von Berg A, Diez U, et al. Timing of solid food introduction in relation to atopic dermatitis and atopic sensitization: results from a prospective birth cohort study. *Pediatrics.* 2006;117:401-11.
 35. Zutavern A, Von Mutius E, Harris J, Mills P, Moffatt S, White C, et al. The introduction of solids in relation to asthma and eczema. *Arch Dis Child.* 2004;89:303-8.
 36. Zutavern A, Brockow I, Schaaf B, Von Berg A, Diez U, Borte M, et al; LISA Study Group. Timing of solid food introduction in relation to eczema, asthma, allergic rhinitis, and food and inhalant sensitization at the age of 6 years: results from the prospective birth cohort study LISA. *Pediatrics.* 2008;121:e44-52.
 37. Snijders BE, Thijs C, Van Ree R, Van den Brandt PA. Age at first introduction of cow milk products and other food products in relation to infant atopic manifestations in the first 2 years of life: the KOALA Birth Cohort Study. *Pediatrics.* 2008;122:e115-22.
 38. Fiocchi A, Assa'ad A, Bahna S; Adverse Reactions to Foods Committee; American College of Allergy, Asthma and Immunology. Food allergy and the introduction of solid foods to infants: a consensus document. *Adverse Reactions to Foods Committee, American College of Allergy, Asthma and Immunology. Ann Allergy Asthma Immunol.* 2006;97:10-21.
 39. Du Toit G, Katz Y, Sasieni PR, Mesher D, Maleki SJ, Fisher HR, et al. Early consumption of peanuts in infancy is associated with a low prevalence of peanut allergy *J Allergy Clin Immunol.* 2008;122:984-91.
 40. Poole JA, Barriga K, Leung DY, Hoffman M, Eisenbarth GS, Rewers M, et al. Timing of initial exposure to cereal grains and the risk of wheat allergy. *Pediatrics.* 2006;117:2175-82.
 41. Agostoni C, Decsi T, Fewtrell M, Goulet O, Kolacek S, Koletzko B, et al; ESPGHAN Committee on Nutrition. Complementary feeding: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2008;46:99-110.
 42. Greer FR, Sicherer SH, Burks AW; American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition; American Academy of Pediatrics Section on Allergy and Immunology. Effects of early nutritional interventions on the development of atopic disease in infants and children: the role of maternal dietary restriction, breastfeeding, timing of introduction of complementary foods, and hydrolyzed formulas. *Pediatrics.* 2008;121:183-91.
 43. Tarini BA, Carroll AE, Sox CM, Christakis DA. Systematic review of the relationship between early introduction of solid foods to infants and the development of allergic disease. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2006;160:502-7.
 44. Nwaru BI, Erkkola M, Ahonen S, Kaila M, Haapala AM. Age at the Introduction of Solid Foods During the First Year and Allergic Sensitization at Age 5 Years. *Pediatrics.* 2010;125:50-9.