

XXXI CONGRESO  
INTERNACIONAL



# XXXI CONGRESO INTERNACIONAL SCAI 2025

SOCIEDAD CHILENA DE ALERGIA E INMUNOLOGIA

# Alergia alimentaria: ¿Cuál es el rol del microbioma?

Dra Patricia Roessler Vergara

Inmunóloga

Clínica Alemana de Santiago

# TEMARIO

- 1.- Epidemiología Alergia Alimentaria (AA) : ¿ xq han aumentado las alergias?, teorías
- 2.- El microbioma intestinal: conceptos básicos, desarrollo
- 3.- Importancia del microbioma intestinal en la tolerancia inmunológica
- 4.- Relación microbioma y AA
- 5.- Manejo del microbioma intestinal como prevención y tratamiento de la alergia alimentaria (AA)

# Prevalencia de AA



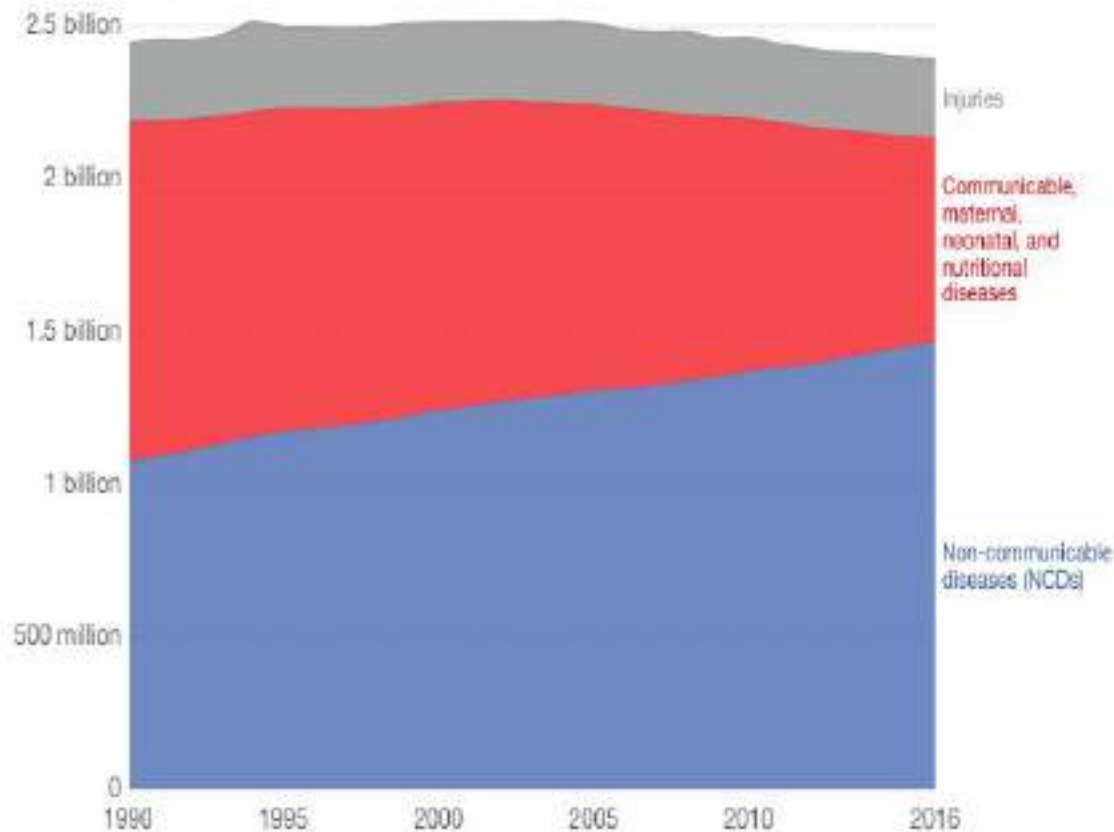
USA

Japón

**Japón** aumentó dobló en  
10 años

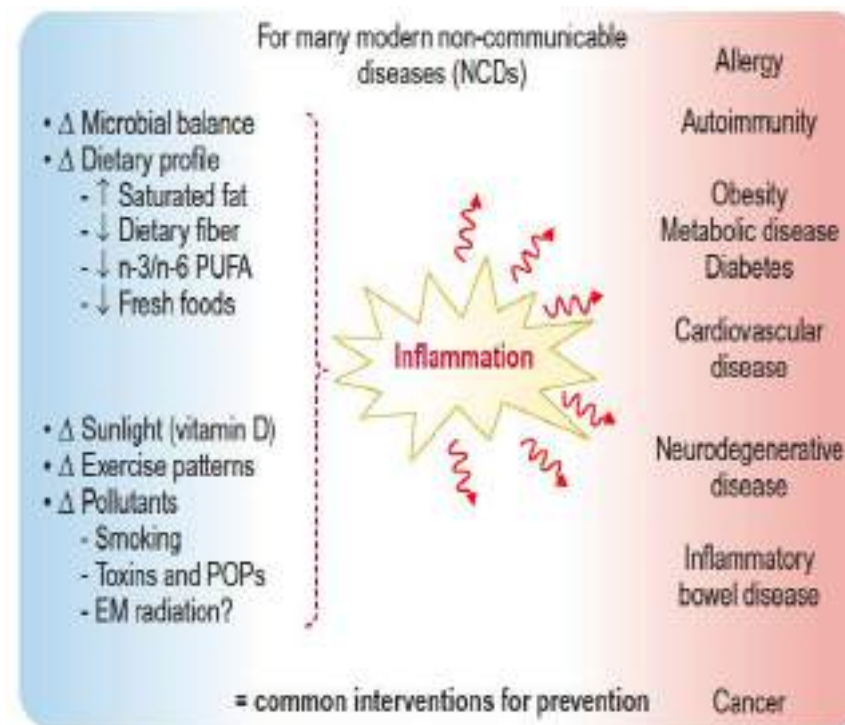
## Total disease burden by cause, World

Total disease burden measured as the number of DALYs (Disability-Adjusted Life Years) per year. DALYs are used to measure total burden of disease – both from years of life lost and years lived with a disability. One DALY equals one lost year of healthy life.



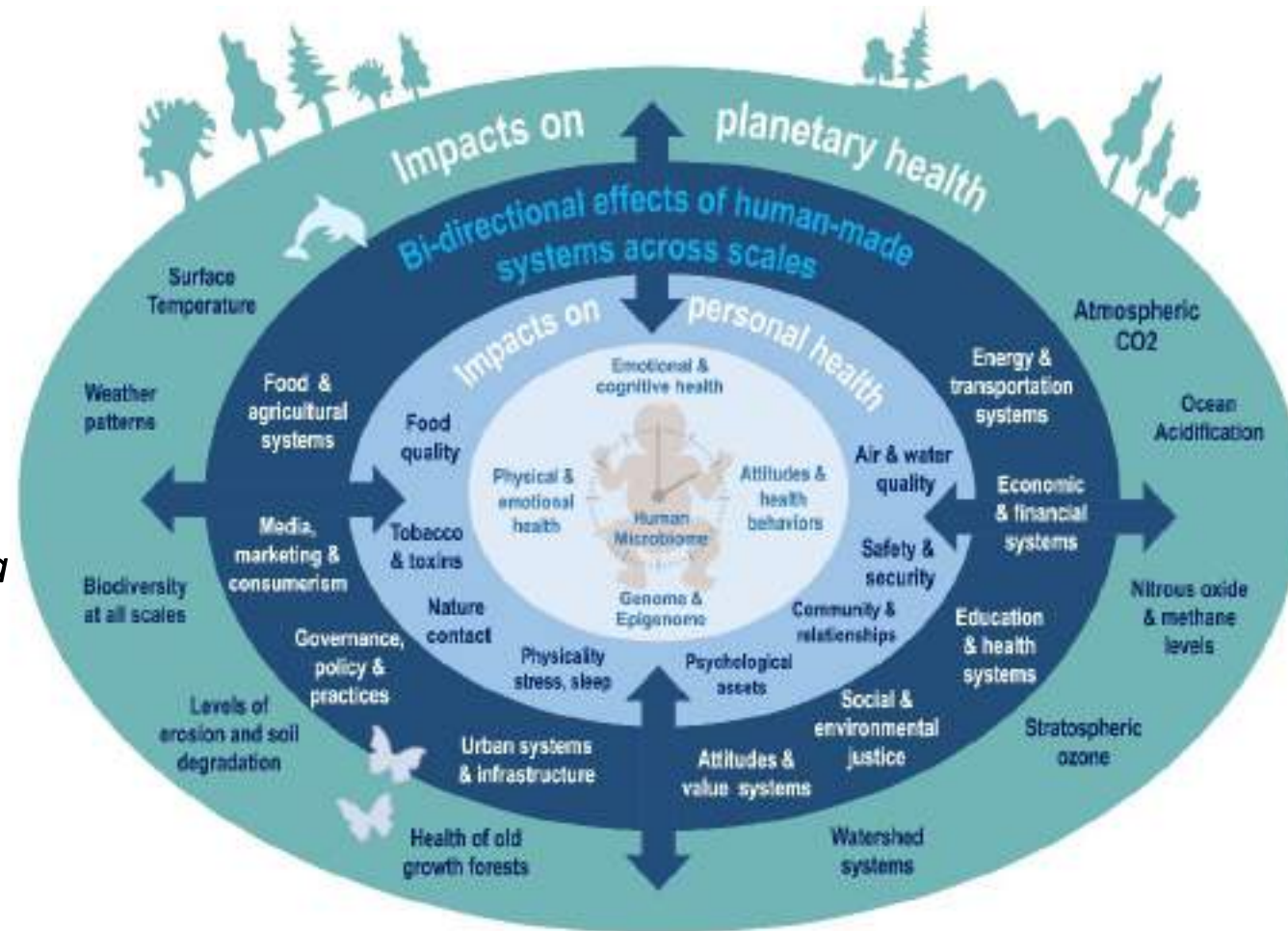
Source: IHME, Global Burden of Disease

CC BY-SA



# Aumento dramático de alergias en poco tiempo ¿ *cambio ambiental reciente?*

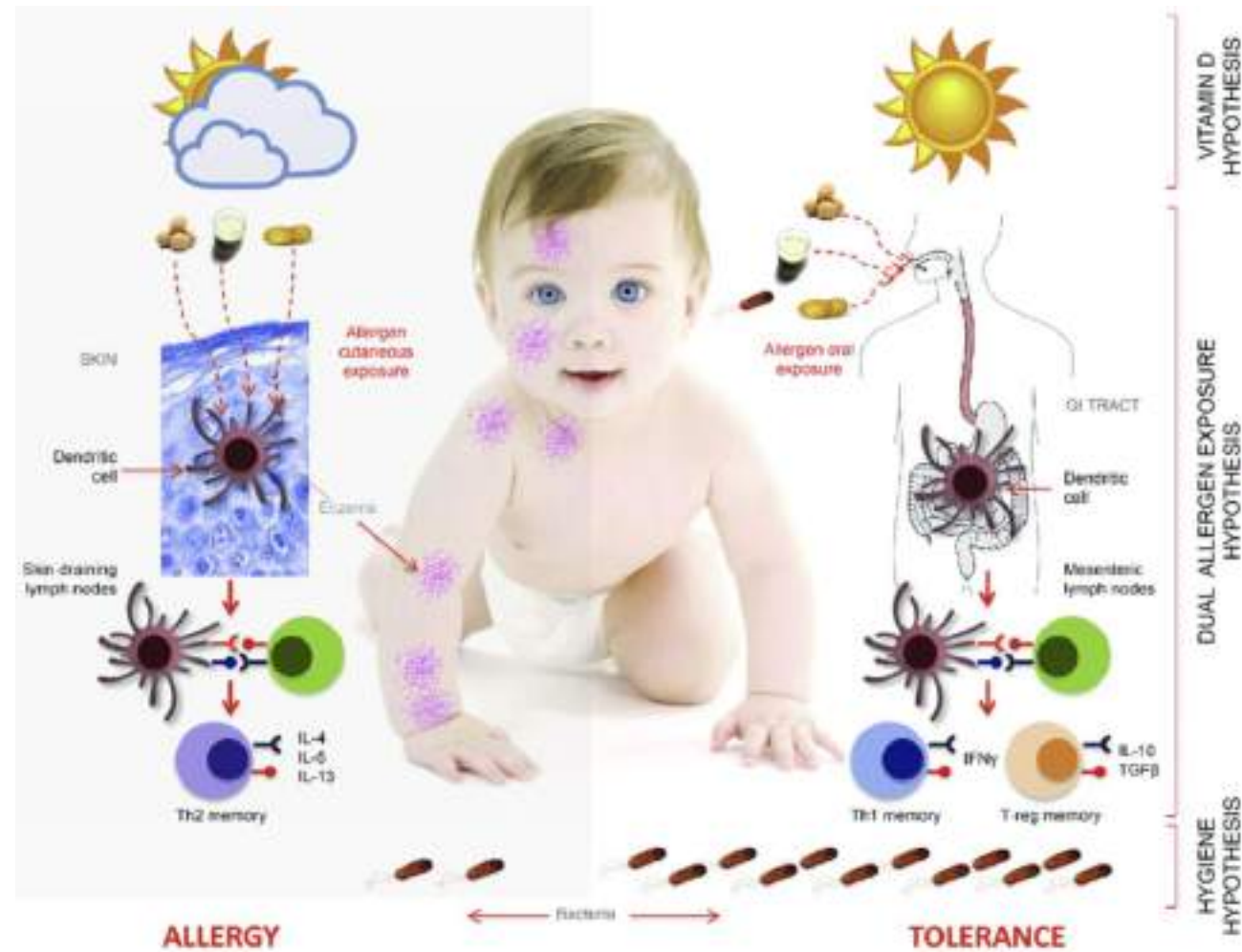
**EXPOSOMA:** todas las exposiciones ambientales (externas e internas) de un sujeto a lo largo de su vida



La alta predisposición genética de las enf alérgicas pueden mitigarse o agravarse dependiendo del exposoma

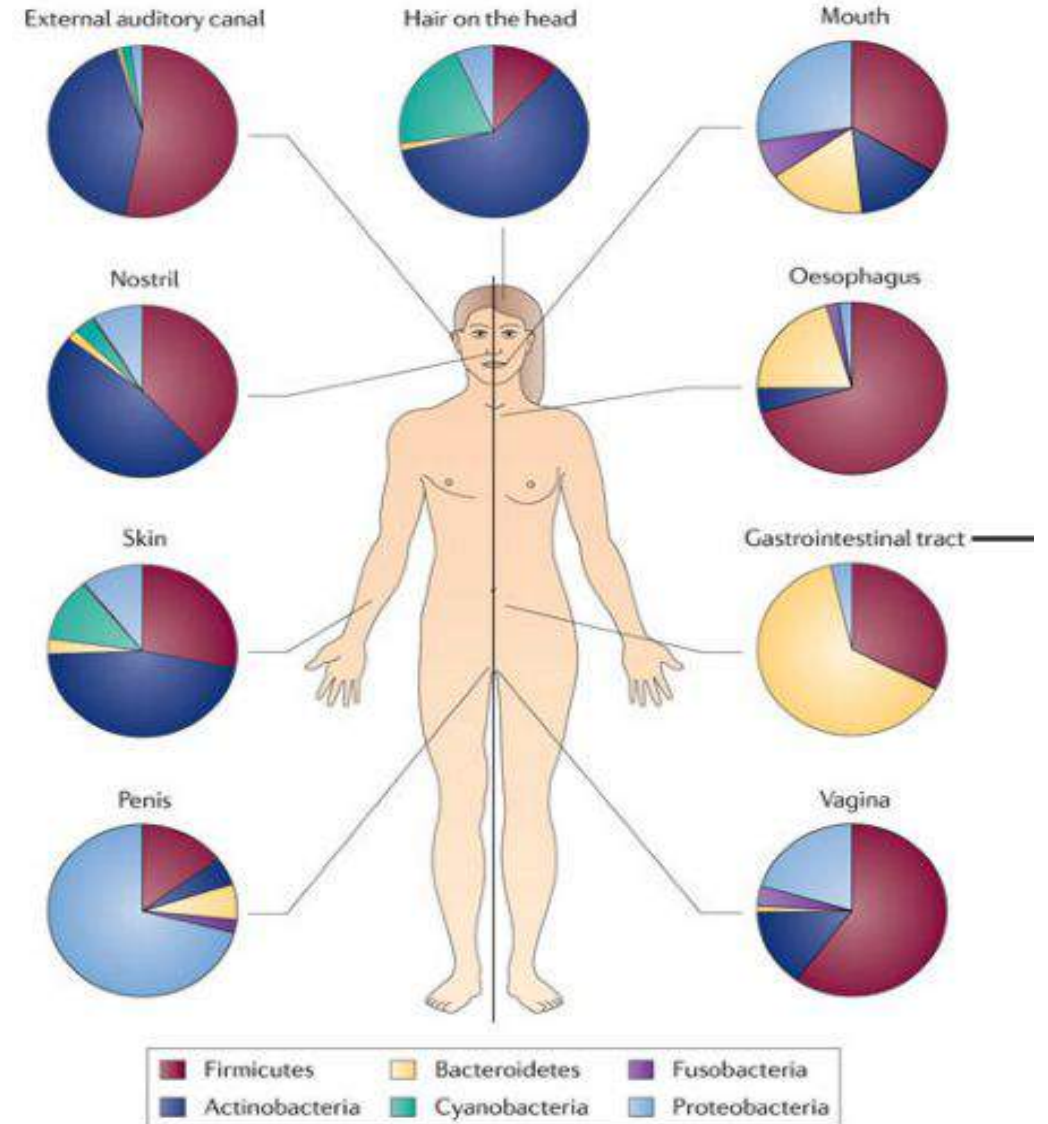


# Hipótesis de las vías duales de exposición alérgica



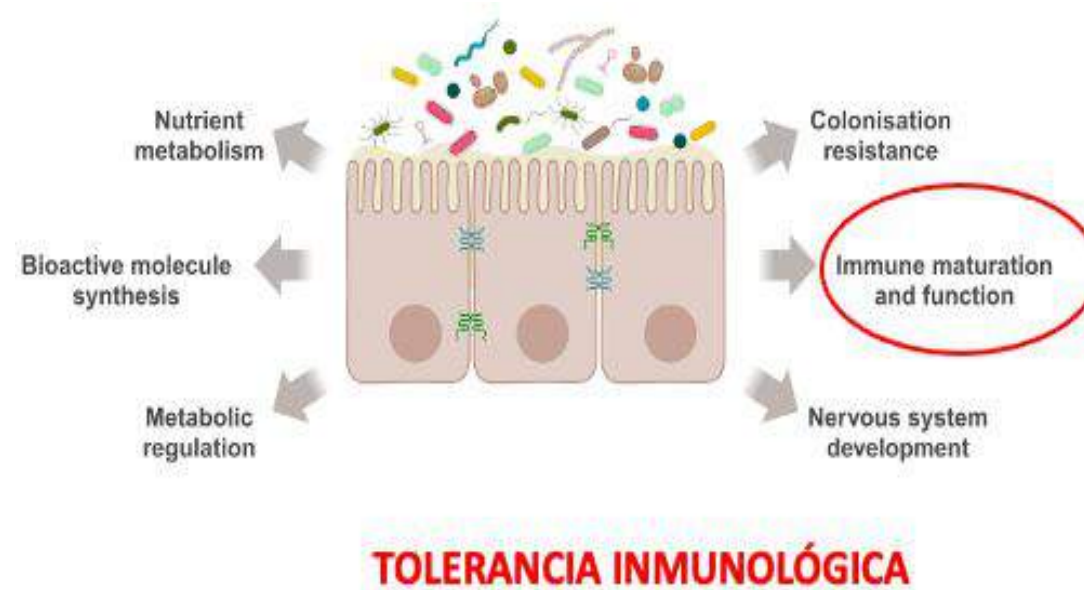
# Microbioma humano

- Conjunto de microorganismos que colonizan el cuerpo ( bacterias, virus, hongos y arqueas, con su material genético y productos metabólicos)
- Superan en número y diversidad a las células y genes del propio hospedero
- Co-evolución, simbiosis, papel crucial en múltiples procesos fisiológicos y patológicos



# Microbioma intestinal

- Es la más abundante (trillones de microorganismos, más de 250 especies) y estudiada
- Dentro de sus **funciones más importantes** está la regulación de la respuesta inmune

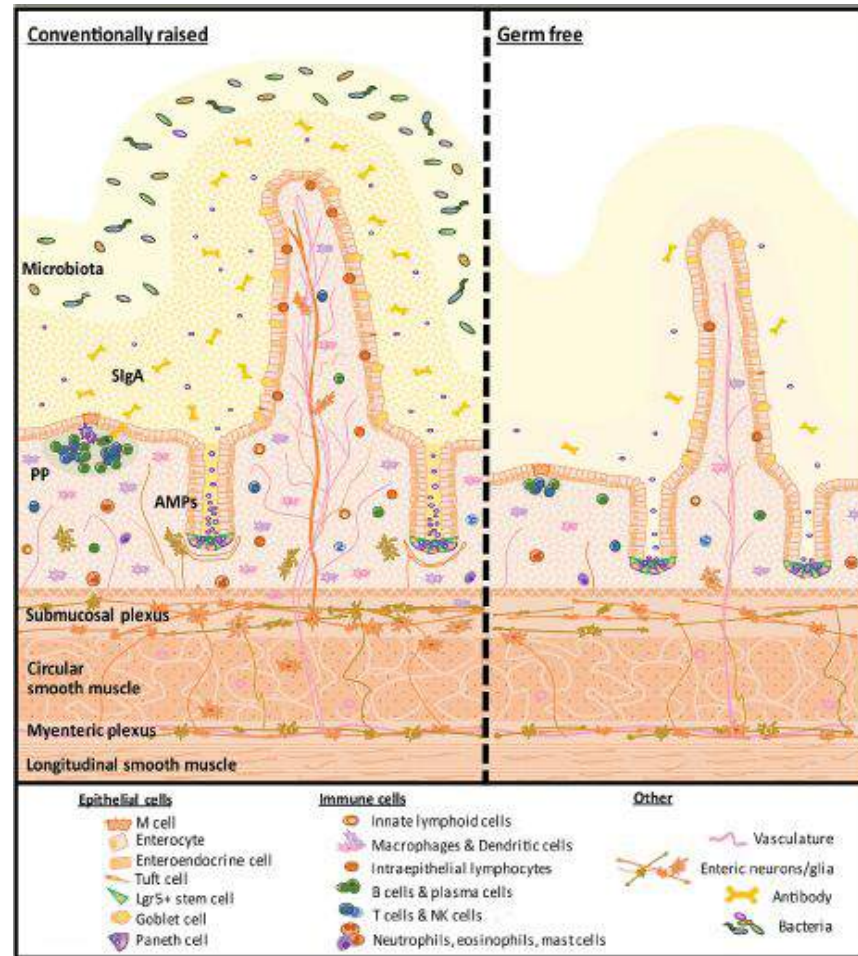


# ¿ Qué rol cumple el microbioma intestinal en el sistema inmune ?

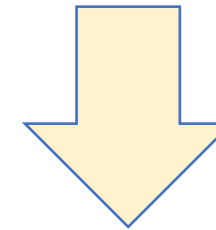
- Es parte del sistema inmune. Rol en defensa contra patógenos ( ocupación de nicho, péptidos AMB)
- Afecta su desarrollo y maduración
- Rol inmuno-regulador:
  - Produce sustancias antiinflamatorias locales y sistémicas
  - Afecta la integridad de la barrera intestinal

# El microbioma intestinal afecta el desarrollo, maduración y regulación del sistema inmune

- ↑ Permeabilidad paracelular epitelial
- ↓ Penetrabilidad del moco
- ↓ Péptidos antimicrobianos



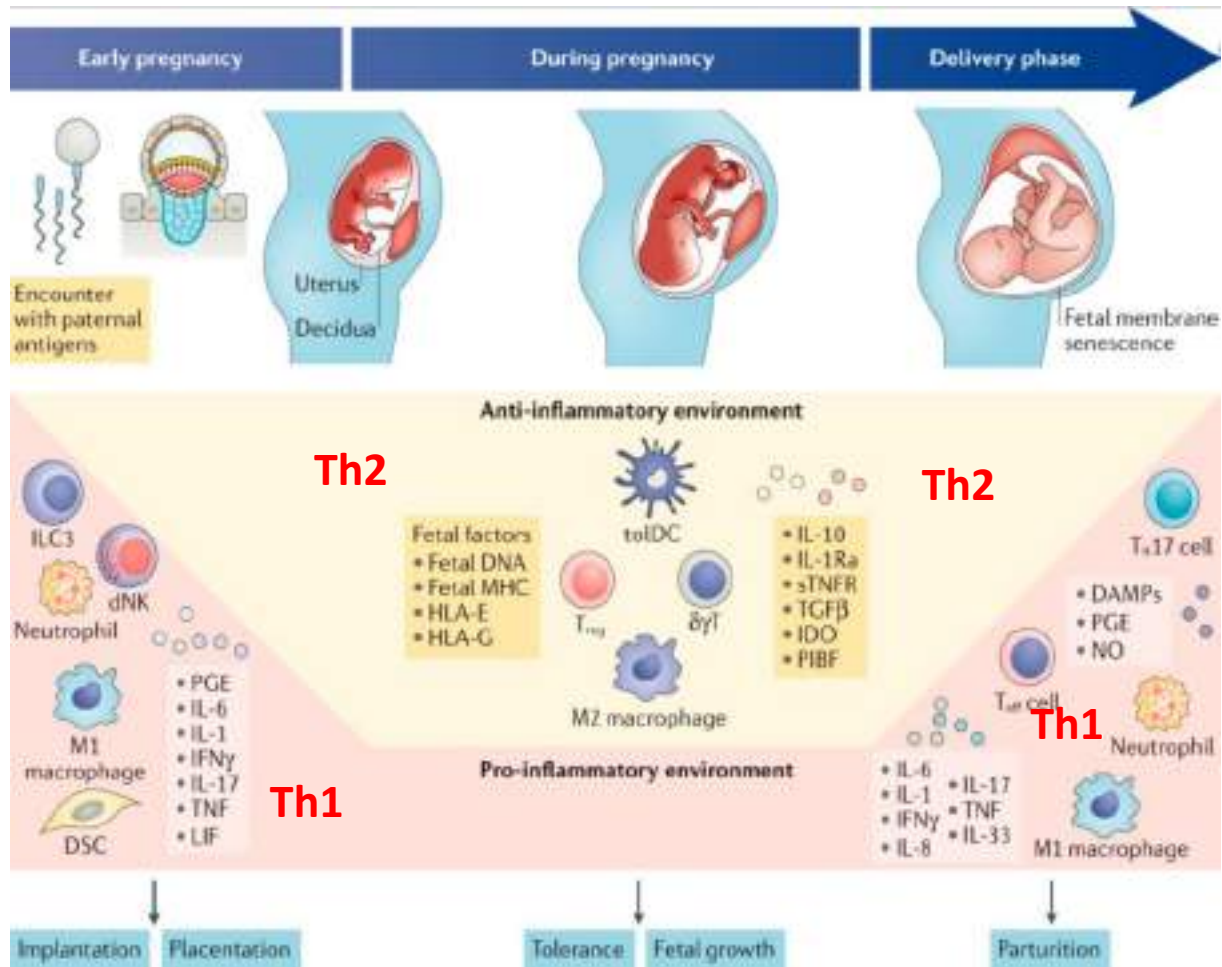
- ↓ Hipoplasia gl de Peyer
- ↓ LB productores de IgA
- ↓ LTCD4 en lámina propia
- ↓ Proliferación enterocitos
- ↓ LIE y LTreg
- ↓ Estructuras linfoides subdesarrolladas



Revierten al inocular bacterias

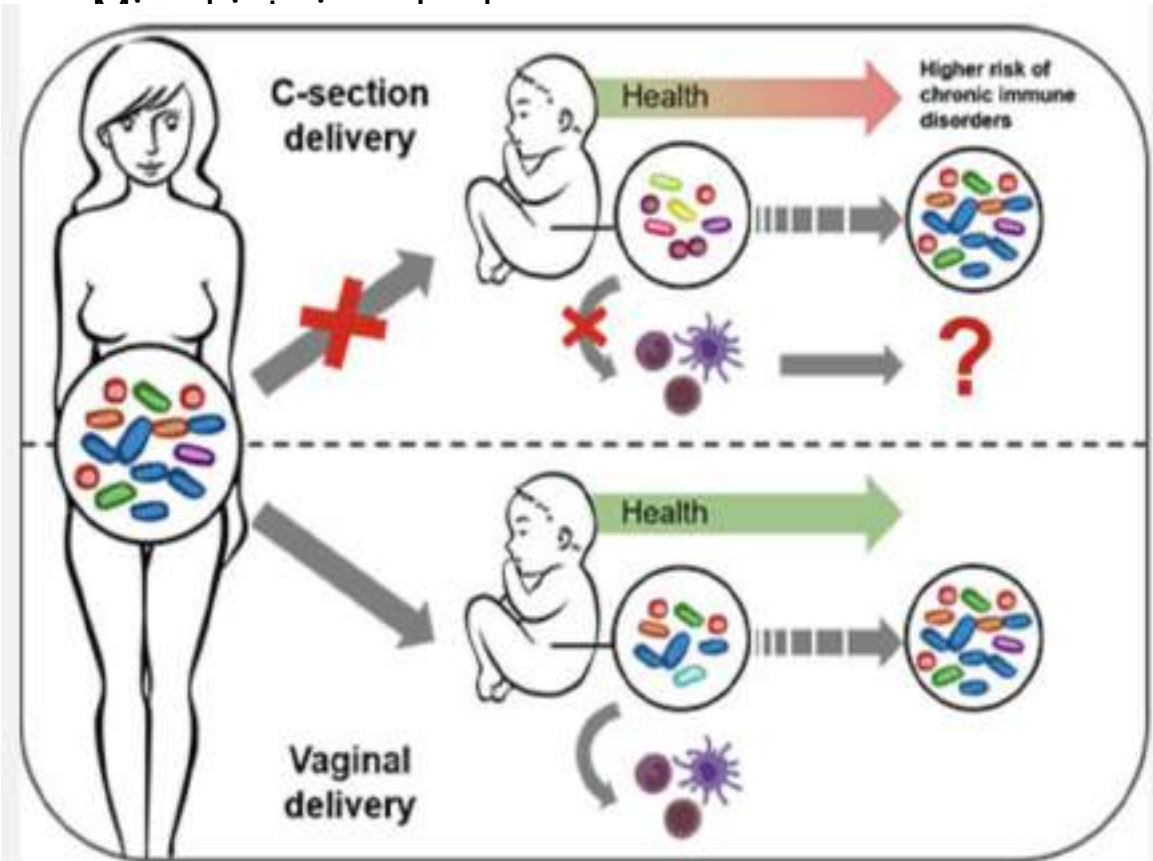
- Microbioma intestinal es dinámico a lo largo de la vida y entre individuos
- Enorme diversidad: factor clave para la salud y la enfermedad
- Colonización adecuada en p. perinatal es crucial en inducción y mantención de tolerancia

# El embarazo normal se desarrolla en una ambiente Th2



- “Susceptibilidad innata” a alergias
- Revierte frente a exposición a factores inflamatorios (ej: microbiota p vaginal)

# Vía del parto es determinante en composición, diversidad y función del microbioma neonatal



- < Diversidad microbiana
- Colonización anómala y tardía, ↓ **Bacteroidetes**
- Predominan cepas inestables e inflamatorias como *E faecalis*, *Enterobacter*, *Klebsiella* (ambientales, hospitalarias) *Staphylo*, *Corynebacterium* y *Propionibacterium* (piel y boca de madre)



Inmadurez inmunológica se prolonga



Aumenta el riesgo de alergias

Actinobacterias  
Bifidobacterias  
leche materna

Bacillota  
Bacteroidota  
Inicio alimentación sólida

# Lactancia materna y microbioma

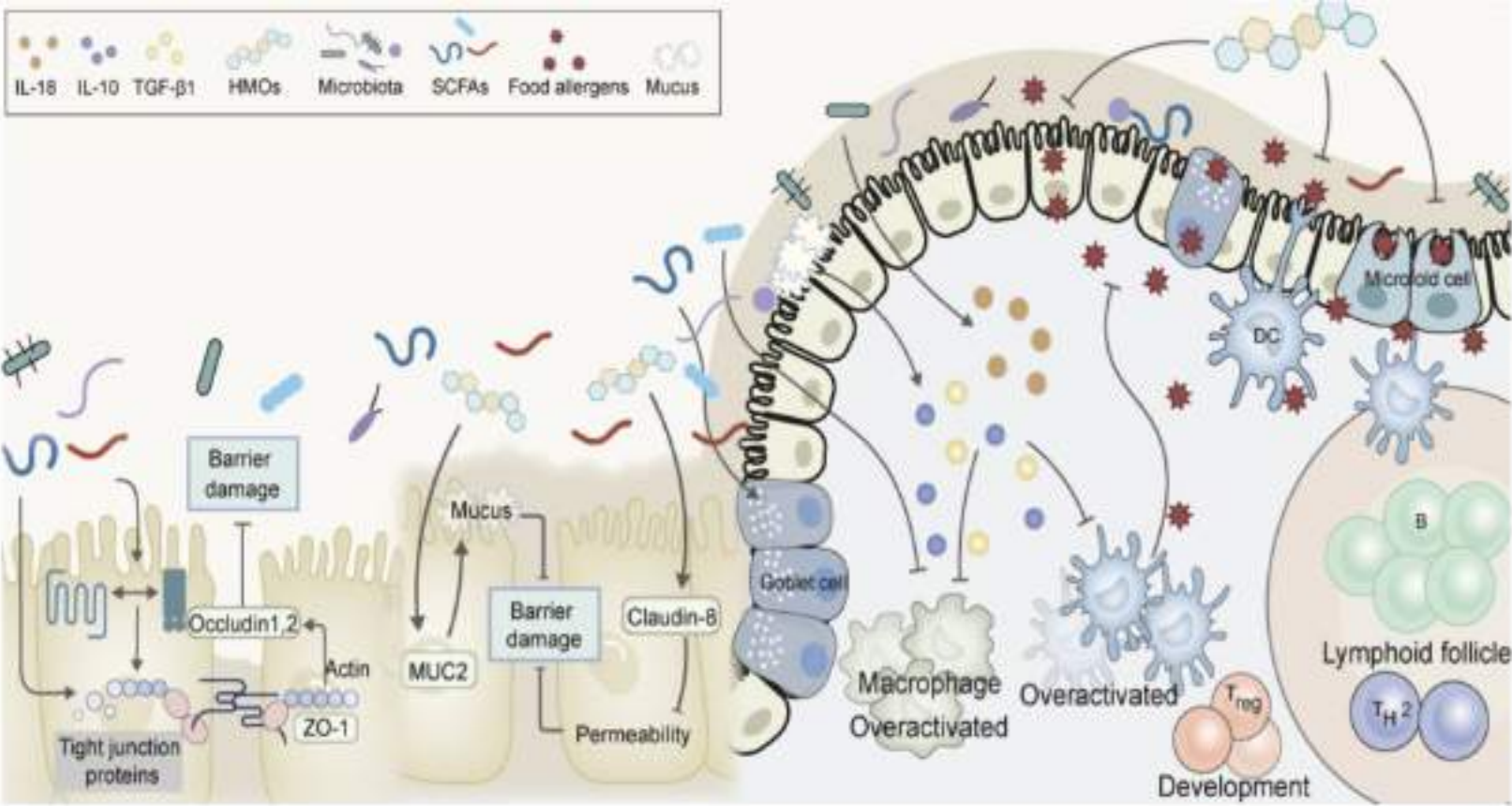


La LM puede compensar las diferencias iniciales en el microbioma al favorecer cepas específicas como *Bifidobacterium longum* productoras de sustancias inmunomoduladoras que protegen de la AA:

- Oligosacáridos de la Leche Humana (**HMOs**)
- Ácidos grasos de cadena corta (**SCFA**)

- Fortalecen la barrera intestinal
- Regulan las uniones estrechas
- Balance Th-Treg

# Efectos de los HMOs en el intestino

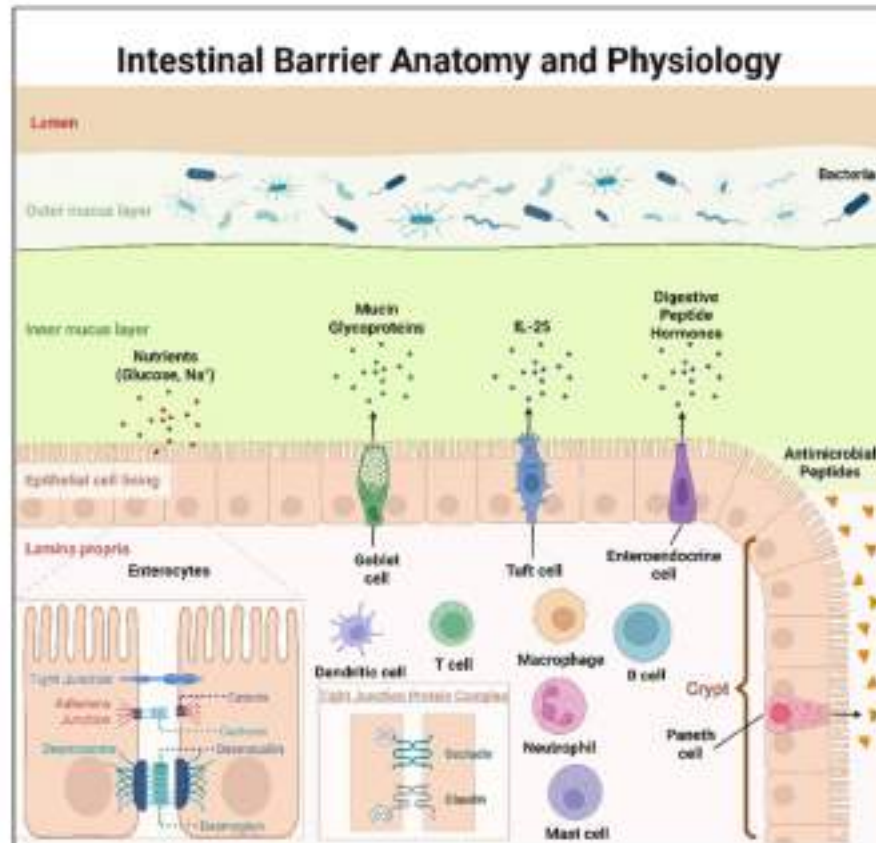


- El intestino es la principal interfaz entre el cuerpo y ambiente externo
- Desafío de tolerar microbiota y alimentos ya l mismo tiempo prevenir la penetración de patógenos, alergenosen y toxinas

# Importancia de la barrera intestinal

## EPITELIALES

Enterocitos,  
Cél de Paneth  
Cél de Goblet  
Uniones estrechas



## LUMINALES

Enzimas, cilios  
Mucus,  
Microbiota,  
péptidos AMB  
IgA

## GALT

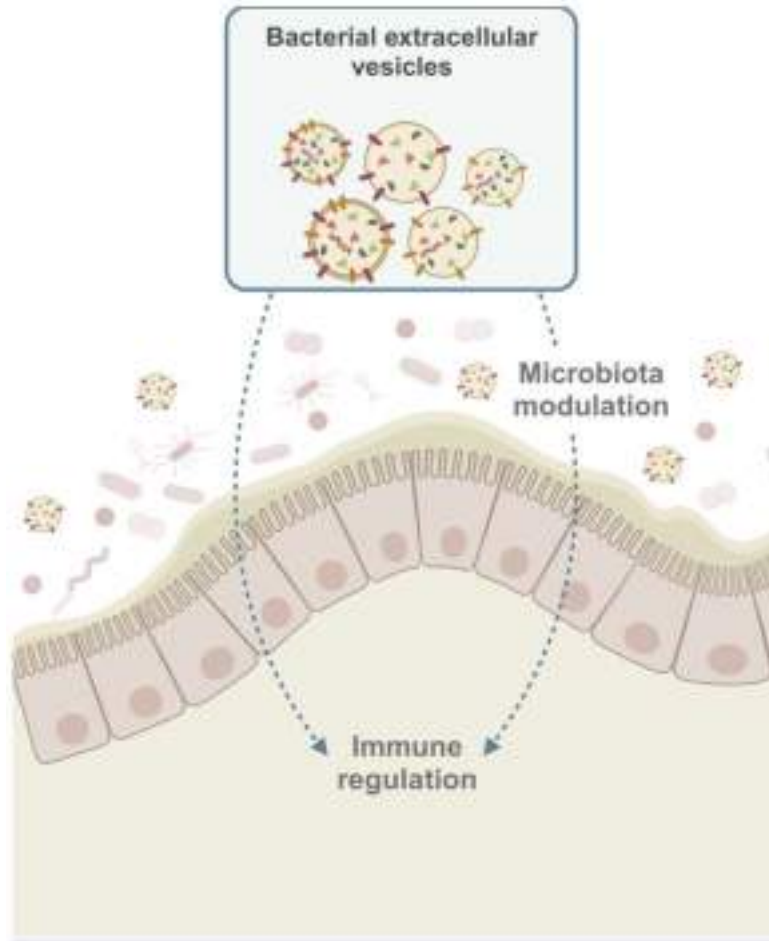
"gut associated  
lymphoid tissue"

# GALT

El microbioma participa en la tolerancia Inmunológica a través de PRR-PAMPS de la microbiota y de BEV

Rpta Treg inducida por colonización de la microbiota es el mecanismo básico para inducir y mantener la tolerancia

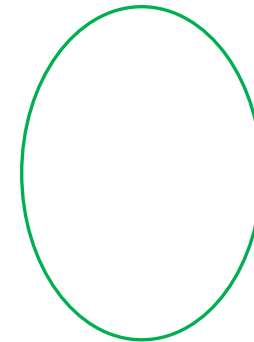
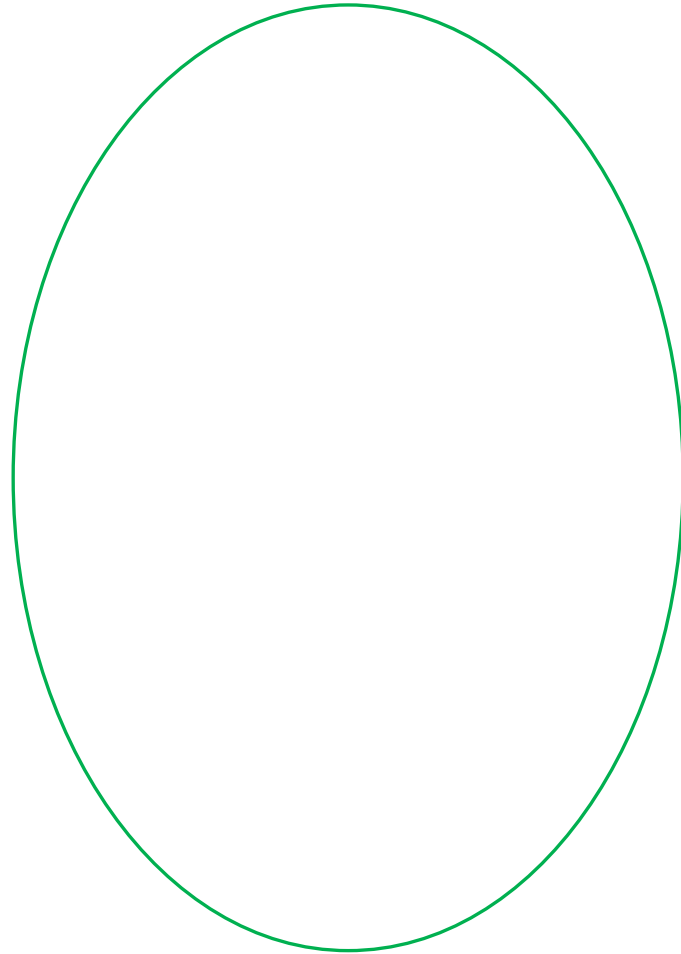
# Vesículas Extracelulares Bacterianas cumplen rol importante en tolerancia oral



- Generación de metabolitos con capacidad antiinflamatoria local y sistémica
- Depende de la dieta y cepa predominante

Metabolitos producidos por ciertas cepas bacterianas promueven la tolerancia oral e integridad de la barrera.

**SCFA: ác grasos cadena corta**

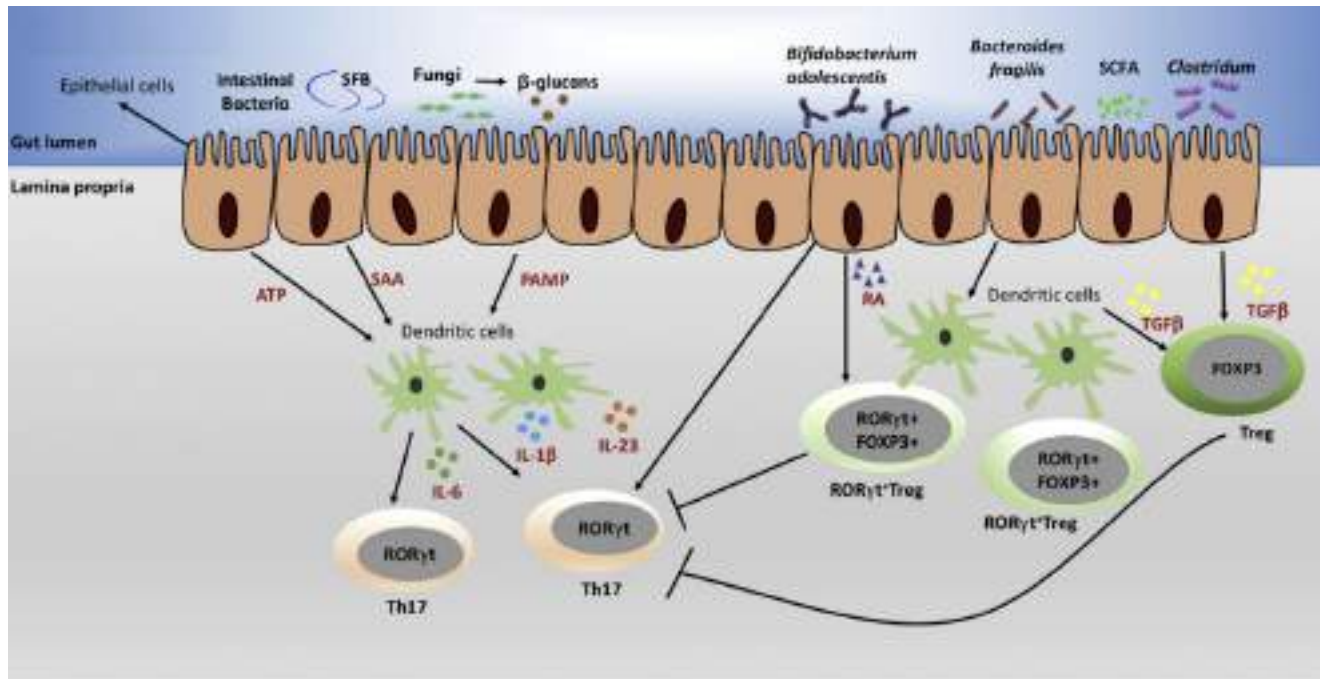


**LTreg ROR $\gamma$ t+**

# SCFA: acetato, butirato y propionato

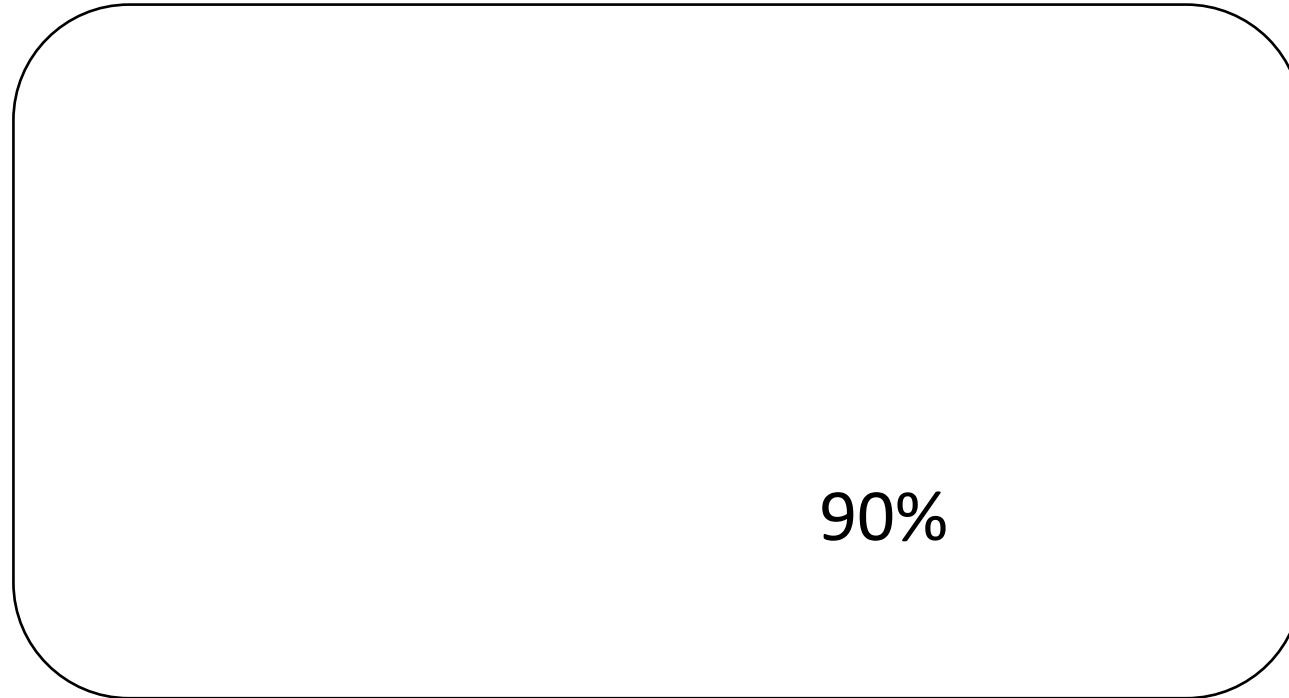
- Fermentación de fibra de la dieta principalmente en microbiomas favorecido por cepas **Clostridiales** y **Lactobacillus**
- **Regulan rpta inmune** a través de epigenética (metilación del ADN, cambios de acetilación de histonas) abriendo la cromatina lo que promueve la transcripción del gen Foxp3 y ▼rpta Th2
- **Promueven la función de la barrera intestinal:** trofismo sobre enterocito, estimulan secreción de mucus, fortalecen T Junctions

# LTreg ROR $\gamma$ t<sup>+</sup> son fundamentales en la tolerancia intestinal



- Se producen en las placas de Peyer
- Fundamentales para establecer tolerancia a Ags luminales
- Se forma gracias a la presencia de microbiomas específicos (**Clostridium y Bacteroides**)
- Pacientes con AA tienen una marcada reducción de LTreg ROR $\gamma$ t<sup>+</sup> en ganglios linfáticos periféricos

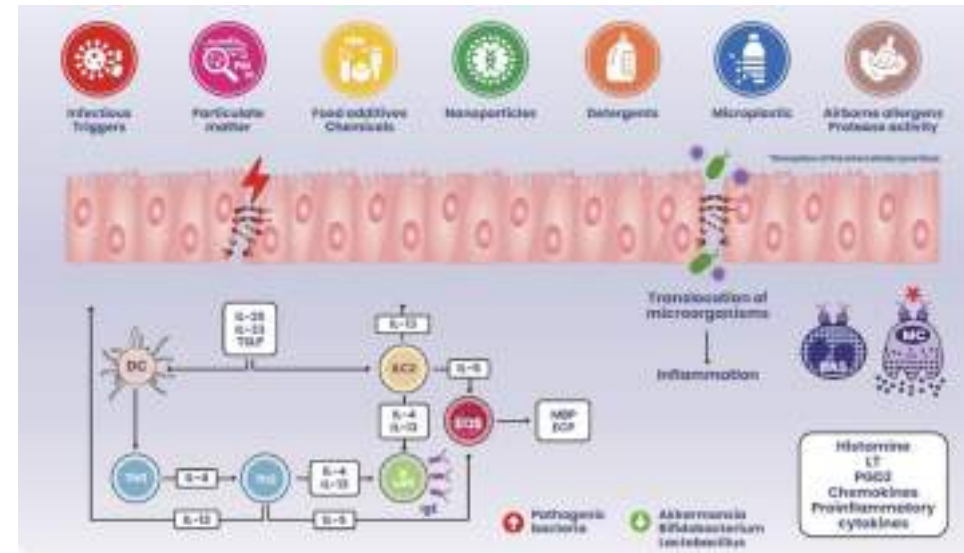
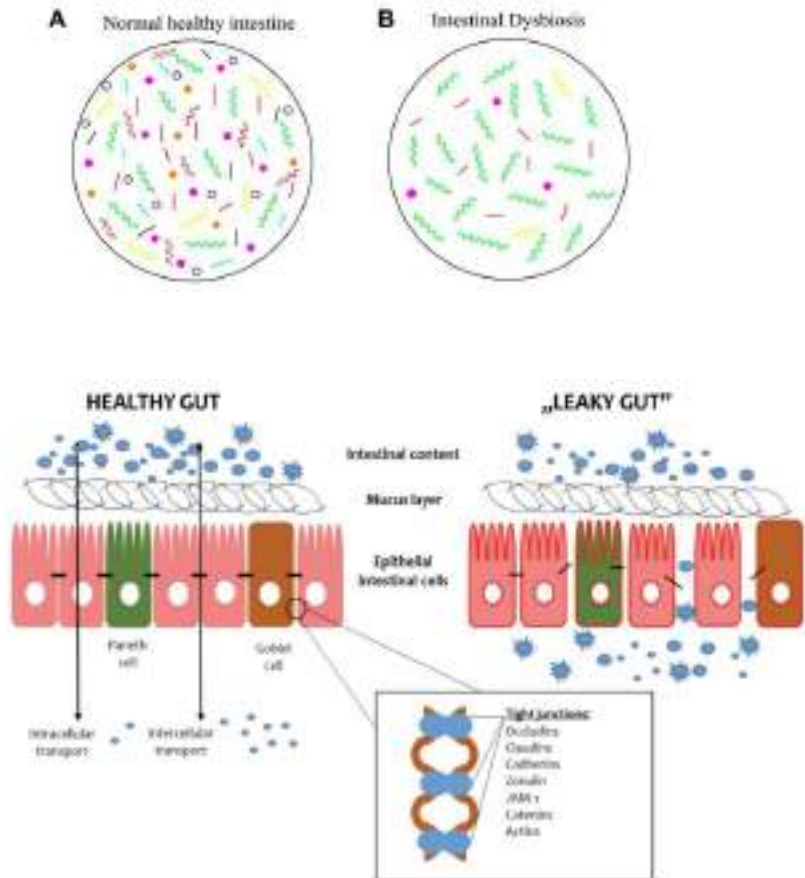
# Eubiosis: Ecosistema microbiano intestinal equilibrado



Genera efectos beneficiosos multisistémicos para el huésped

# DISBIOSIS

- Baja en riqueza y diversidad del microbioma, sobrecrecimiento de bacterias patógenas (LPS)
- Aumenta permeabilidad intestinal, translocación bacteriana e inflamación crónica de bajo grado
- Patogénesis de enfermedades inflamatorias crónicas relacionadas al estilo moderno, incluido AA



# Disbiosis en Alergia Alimentaria

# Características de la microbiota intestinal en pacientes con AA

## Menor Diversidad microbiana

- ↑ Clostridium (Firmicutes)
- ↑ Proteobacteria
- ↑ Actinobacteria
- ↓ Bacteroidetes

## Otros géneros más frecuentes en alérgicos

- Enterococcus
- *Escherichia coli*
- Shigella
- Staphylococcus
- Faecalibacterium
- Bacterias anaerobias
- Prevotella



SCFAs en heces AA vs controles

Correlación negativa con citoqTh2 e IgE específicas

Niveles más altos de butirato y propionato fecal al año de edad disminuyen riesgo de sensibilización

Potencial proinflamatorio y < capacidad para adquirir tolerancia inmunológica

# Relación entre el microbioma intestinal y AA

- Evidencia creciente de que su composición influye en la susceptibilidad y el desarrollo de AA
- Relación entre disbiosis intestinal (pérdida de **Clostridiales y SCFA**), pérdida de tolerancia oral y AA en humanos y ratones
- La disbiosis precede al desarrollo de la AA
- Composición microbioma en el RN ( > **Bifidobacterium y propionato** fecal) < riesgo de AA
- Estudios epidemiológicos: cambios en el microbioma tienen rol importante en susceptibilidad a AA
- Microbioma de AA es distinto que en controles
- Reintroducción de LV post restricción: tolerancia se ve en los que tienen microbiotas más “antiinflamatorias” y viceversa

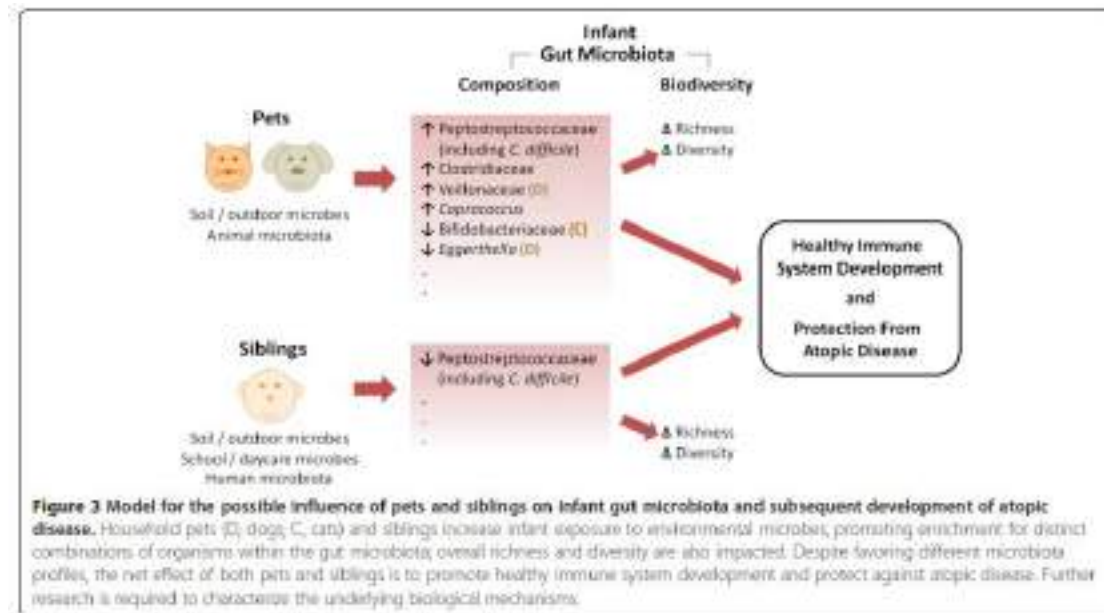
# ¿ Se puede manejar o prevenir la disbiosis en las AA?

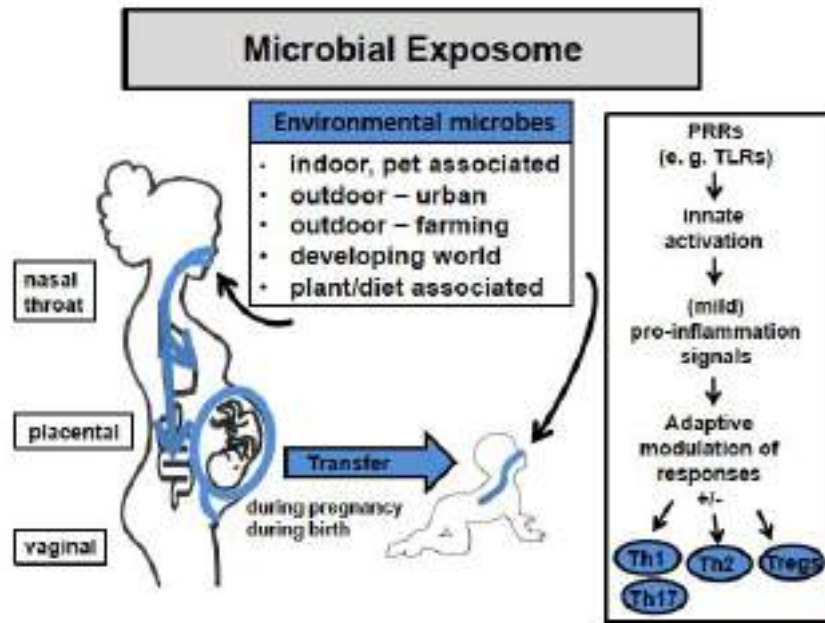
Una barrera intestinal indemne es crucial para mantener la eubiosis

- Cambios en estilo de vida:
  - Promover exposición temprana a microorganismos: aire libre, mascotas (embarazo, lactante)
  - Fomentar lactancia materna
  - Evitar ATB: ▼diversidad microbiana y uso precoz en la vida se asocia a > riesgo de AA en algunos estudios
  - Dieta mediterranea
  - Limitar consumo de OH
  - Ejercicio, manejo del estrés
- Suplementos para mejorar permeabilidad intestinal
- Estrategias de manejo del microbioma

# Prevención

Promover exposición temprana a microorganismos: aire libre, mascotas





- El microbioma materno durante el embarazo influye en el riesgo de AA en el hijo, modulando el desarrollo inmunológico fetal y la colonización microbiana inicial del RN
- Embarazadas con predominio de cepas productoras de SCFA, tienen hijos con < incidencia de AA

# ¿ Dieta o suplementos en la embarazada ?

## Suplementación con Omega-3

- Altos niveles de omega-3 en sangre de cordón se asocian a < riesgo de AA
- Suplementación reduce riesgo de **sensibilización a alimentos**, especialmente huevo y maní. El efecto sobre la alergia alimentaria clínica confirmada es menos consistente y se atenúa con el tiempo (eczema)

*Ninguna guía clínica recomienda el uso de omega-3, probióticos ni otros suplementos para disminuir el riesgo de AA en el hijo*

# Dieta para evitar la disbiosis en general

- Muy demostrado que nutrientes actúan a nivel epigenético
- Dieta mediterránea
  - Alta en fibras (SCFA), polifenoles, micronutrientes, omega-3.
  - Baja en azúcar, grasas saturadas, omega-6
- Evitar alimentos ultraprocesados
- Alimentos fermentados

Polifenoles



Alimentos fermentados



Fortalecen barrera intestinal  
Modulan rpta inmune (suprimen NF-κB)  
▼ Permeabilidad y translocación de antígenos

# Alimentos ultraprocesados (UPF)

## Altos niveles de productos finales de glicación avanzada (AGEs)

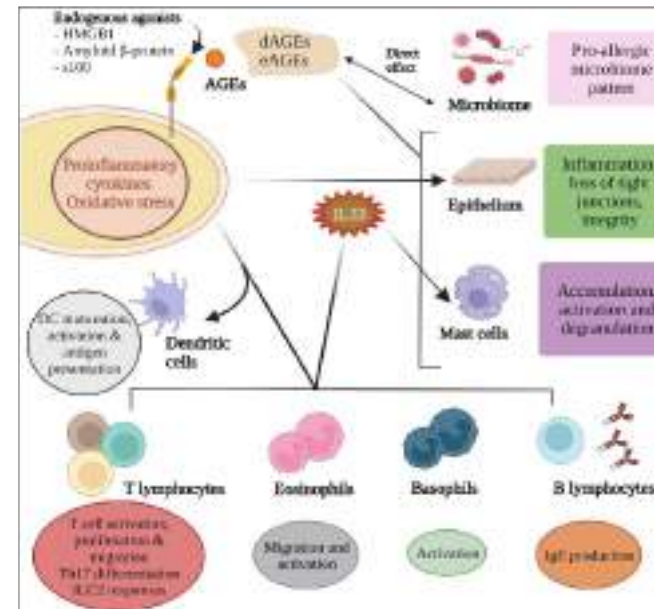
Se producen por glicación de proteínas o lípidos

- Alto en azúcares
- Procesamiento a altas Tº (deshidratación, esterilización)
- Cocción altas Tº en calor seco (carbón, tostar)
- Microondas, freidora, recalentar

Contienen aditivos (*colorantes, sabores añadidos, edulcorantes artificiales, emulsificantes*) que cambian textura y apariencia del alimentos (adicción) y aumentar su duración

Lasaña Boloñesa. Producto preparado ultracongelado.

Ingredientes: leche desnatada, carne de cerdo picada (1.5%), sémola de trigo, tomate (corrector de acidez (E330)), agua, queso (leche pasteurizada, sal, cuajo, fermentos lácticos, conservador (E251), colorante (E160a)), agua, proteínas de la leche, almidón modificado de patata y sal de fundido (E331), harina de trigo, grasa de palma, aceite de girasol, almidón modificado de maíz, cebolla frita (cebolla, aceite de oliva, sal y almidón modificado de maíz), vino blanco (contiene sulfitos), sal, aroma de carne (contiene mostaza y potenciadores del sabor (E621, E635)), proteína vegetal de trigo, espesantes (E461 y E407), caldo de carne en polvo (sal, potenciador del sabor (E621), almidón de maíz, grasa de palma, ajo, aromas, cebolla, colorante (E150c)), especias, azúcar y conservador (E202).



Se han asociado a enfermedades metabólicas, cáncer y alergias

### BOX 1 Ultra-processed foods and the gut microbiome

1. Microbiome composition and metabolism seem to be different in people consuming high levels of UPFs compared to people consuming low levels of UPFs.
2. Specific UPFs linked with microbiome changes include sugar-sweetened beverages, artificially sweetened beverages, and processed meats.
3. Specific UPF components linked with microbiome changes include non-caloric artificial sweeteners and emulsifiers.

### BOX 2 Ultra-processed foods and the immune system

1. Higher UPF consumption has been associated with increased levels of inflammatory markers like CRP, interleukin-6, and 8.
2. Intake of emulsifiers such as polysorbate (P) 20, P80, and CMC have been associated with disruption of the gut epithelial barrier which might promote alterations of the immune tolerance mechanisms with local and systemic inflammatory responses.
3. Sweeteners such as Steviol may affect T-cell responses.
4. AGEs may induce alterations in gut barrier, inflammation, and Th2 response.

### BOX 3 Ultra-processed foods and allergy outcomes

1. Maternal consumption of fructose and free sugars during pregnancy has been associated with an increased risk of childhood asthma, similarly the consumption of carbonated soft drinks during pregnancy resulted in higher prevalence of childhood asthma and allergic rhinitis in the offspring.
2. Early childhood consumption of commercial baby food has been linked to the development of OFC-confirmed food allergies in children.
3. Higher intake of free fructose beverages and fruit juice drinks has been associated with increased self-reported allergic symptoms and asthma prevalence in children and adolescents.
4. High carbohydrate-rich food consumption was associated with increased asthma severity in children.
5. Restricting monosodium glutamate in the diet could improve atopic dermatitis symptoms in children.
6. Consuming UPFs has been associated with asthma, allergic rhinitis, and atopic dermatitis in children.
7. AGE exposure may facilitate the occurrence of atopic dermatitis, allergic rhinitis, asthma, food allergy, and sensitization.



*¿ Volver a un estilo de vida más natural podría prevenir y revertir la epidemia de enfermedades alérgicas ?*

# ¿ Suplementos para reparar barrera intestinal ?

Escasa evidencia clínica

# ¿ Manipulación del microbioma como prevención o manejo de AA ?



**Probióticos:** microorganismos vivos que, administrados en cantidades adecuadas, confieren beneficio para la salud del huésped. Ej cepas de *Lactobacillus* o *Bifidobacterium*.

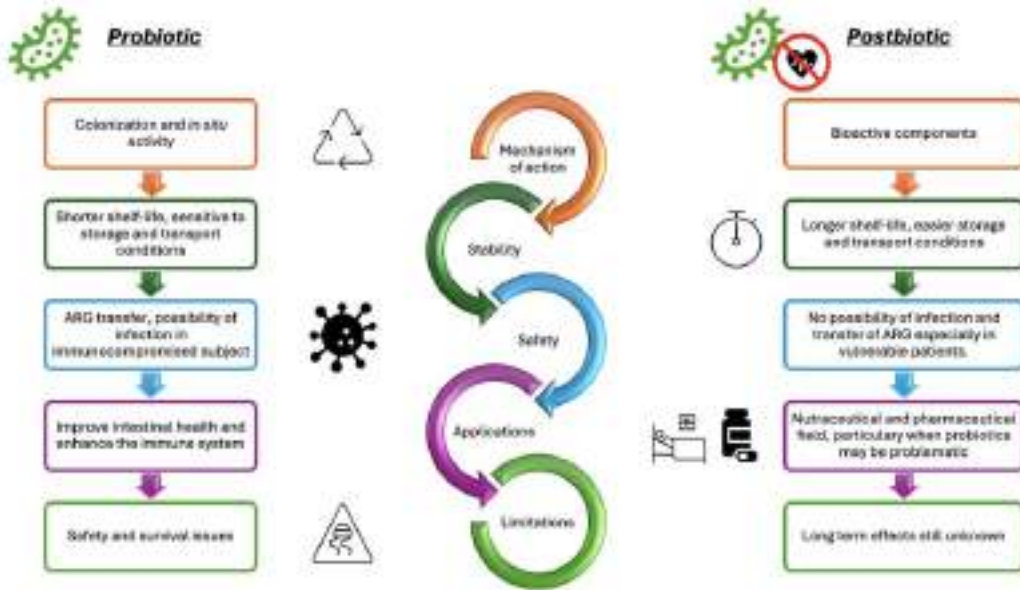
**Prebióticos:** sustratos no digeribles (fibras o compuestos similares) utilizados selectivamente por la microbiota intestinal, favoreciendo el crecimiento o actividad de bacterias beneficiosas. Ej: inulina, fructooligosacáridos (FOS), galactooligosacáridos (GOS).

**Simbióticos:** combinación de ambos en una misma formulación (microorganismos vivos + su “alimento” específico)

**Posbióticos:** componentes bioactivos producidos por los probióticos (metabolitos, enzimas, fragmentos celulares, SCFA, VEB) A diferencia de los probióticos, no requieren que los microorganismos estén vivos para ejercer su efecto (ventajas , estabilidad y seguridad)

- Pese a resultados positivos en aspectos preclínicos y clínicos, la evidencia actual aún no respalda una recomendación clara sobre su uso o prevención de la AA
- Falta información precisa sobre la cepa específica, la dosis y la duración adecuada de la terapia.

# POSBIOTICOS



- Han mostrado potencial en la prevención y tratamiento de enfermedades inflamatorias crónicas
- Mecanismos: modulación del microbioma intestinal, inmunoregulación, mejora función de la barrera
- Muchos estudios son preclínicos o en modelos animales; la traslación a humanos con alergias alimentarias es incierta

# Trasplante de microbiota fecal

- Evidencia de que restaura disbiosis
- Aprobado por FDA sólo para diarrea por Clostridium, estudios en EII
- Interés creciente en prevención y manejo de la AA
- Sólo estudios preclínicos: transferencia de microbiota de individuos sanos a ratones, los protege de AA, lo que sugiere que la modulación del microbioma intestinal podría restaurar mecanismos de tolerancia inmunológica
- Datos en humanos son escasos y heterogéneos, y no permiten establecer conclusiones definitivas sobre su eficacia o seguridad en este contexto.
- Ensayos clínicos en curso



# Conclusiones

- El aumento de la AA no se explica sólo por genética → factores ambientales y de estilo de vida moderno son claves (epigenética)
- El microbioma intestinal es clave en la inducción y mantención de la tolerancia oral.
- Disbiosis intestinal (↓ diversidad microbiana, ↑ bacterias proinflamatorias) se asocia a > riesgo de AA en especial a edades tempranas
- Factores perinatales, parto, lactancia materna y dieta modulan la colonización inicial y el riesgo futuro de AA

# Conclusiones

- Los SCFA (acetato, propionato, butirato) derivados de la fibra y fermentación bacteriana de la fibra de los alimentos promueven la integridad de la barrera intestinal y generación de LTreg ROR $\gamma$ t+
- Estrategias de prevención y manejo probadas: dieta mediterránea, parto vaginal, lactancia materna, dieta mediterránea, evitar antibióticos innecesarios.
- La manipulación del microbioma intestinal parece prometedora en la prevención y manejo de AA Probióticos, prebióticos, pero la evidencia clínica aún es insuficiente para recomendaciones firmes.
- Recuperar un estilo de vida más natural (exposición ambiental, alimentación no procesada) podría ser clave en revertir la tendencia creciente de alergias