



EDITORIAL

## Inmunoterapia oral en la alergia a alimentos: presente y futuro



### Oral immunotherapy in food allergy: Present and future

M. Alvaro<sup>a,b,\*</sup> y A. Muraro<sup>c,d</sup>

<sup>a</sup> Sección de Alergia e Inmunología Clínica, Hospital Sant Joan de Déu, Universitat de Barcelona, Esplugues de Llobregat, Barcelona, España

<sup>b</sup> Miembro del Comité Pediátrico de la European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI)

<sup>c</sup> Centro de Referencia Regional para el Estudio y Tratamiento de la Alergia Alimentaria, Región del Veneto, Departamento de Salud de la Mujer y del Niño, Hospital Universitario de Padua, Padua, Italia

<sup>d</sup> Secretaria General y Presidenta Electa de la European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI)

Disponible en Internet el 20 de febrero de 2015

La alergia alimentaria (AA) es un problema importante y frecuente en la infancia, que en Europa tiene como principales causantes a las proteínas de la leche de vaca y las proteínas del huevo de gallina<sup>1</sup>. La AA mediada por IgE conlleva un alto riesgo de anafilaxia<sup>2</sup>. Su impacto en los niños y en su calidad de vida en el medio —además de los aspectos nutricionales relacionados— no debería ignorarse. La resolución de los síntomas durante la exclusión estricta del alimento y su recurrencia durante la prueba de provocación oral a doble ciego controlada con placebo continúan siendo el patrón oro para el diagnóstico de la AA<sup>1</sup>. Hasta muy recientemente solo había una forma de tratar la AA: evitar el alimento implicado. Un enfoque que, en nuestra opinión, no es nada más que una ausencia de tratamiento que, además, deja al niño inerte ante cantidades pequeñas o fuentes ocultas del alimento.

El mayor órgano inmunológico del cuerpo es el intestino, un órgano que trabaja constantemente para proteger a nuestro cuerpo de patógenos y proteínas extrañas. La tolerancia oral es un proceso inmunológico activo mediante el cual el intestino no reacciona contra los alimentos, mientras que la AA resulta de un fallo en este proceso. No se

conocen del todo los mecanismos involucrados en el desarrollo de la tolerancia inmunológica oral, pero parecen depender fundamentalmente de la edad y la cantidad en la que se consume el alimento. Las principales citoquinas inmunomoduladoras en el intestino son la IL-10 y el TGF- $\beta$ , y las células T reguladoras antígeno específicas (CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>FOXP3<sup>+</sup>) son esenciales en este medio. En un niño predispuesto genéticamente, estas células y citoquinas no se encuentran en el intestino (o se encuentran en cantidades reducidas), lo que conlleva el desarrollo de la AA.

Recientemente se han empezado a investigar algunos protocolos de inmunoterapia oral (ITO) en Centros de Referencia. El objetivo principal de la ITO es aumentar la cantidad de alimento que el niño puede tolerar sin tener una reacción, es decir, prevenir la anafilaxia, lo que normalmente se consigue mediante el consumo de pequeñas cantidades del alérgeno. Otro de los objetivos de esta modalidad terapéutica es alcanzar un estado de desensibilización que permita al niño tener una vida social «normal» y un estado nutricional adecuado. Por último, el objetivo de alcanzar la tolerancia permanente es del máximo interés. Llegados a este punto, es imprescindible distinguir entre los términos «desensibilización» y «tolerancia». Un niño está desensibilizado a un alimento concreto cuando puede ingerir cantidades previamente pautadas de dicho alimento, a

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [malvaro@hsjdbcn.org](mailto:malvaro@hsjdbcn.org) (M. Alvaro).

diario y de forma sostenida, sin que le provoqe reacción. Por otra parte, se dice que un niño ha desarrollado tolerancia a un alimento específico cuando tras haberse interrumpido la ingesta diaria del alimento puede seguir consumiéndolo cuando lo desee, sin que ello le produzca reacción. El objetivo último del tratamiento de la AA será, por tanto, la tolerancia oral permanente.

Antes de comenzar la ITO debe realizarse una prueba de provocación oral<sup>1</sup> con el fin de cerciorarse de que el niño continúa siendo alérgico al alimento en cuestión (aunque el *prick test* cutáneo y la determinación de IgE sérica específica sigan siendo positivas). Los padres de todos los niños han de firmar el consentimiento informado y el comité de ética del hospital debe aprobar el procedimiento. Verificada la alergia, el tratamiento comienza con una fase de escalada en la que el paciente recibe pequeñas cantidades diluidas del alimento en el hospital. Se debe contar con los fármacos necesarios para tratar las posibles reacciones adversas como epinefrina, hidroxicina, salbutamol y prednisona, y hay que evaluar posibles síntomas, como prurito, urticaria, angioedema, exacerbación del eccema, rinitis o conjuntivitis, disnea, sibilancias, vómitos, diarrea e hipotensión. Tras el alta, el paciente debe tomar cada día exactamente la cantidad pautada del alimento en su domicilio. Las dosis van incrementándose poco a poco (normalmente cada semana) en el Centro de Referencia hasta alcanzar la cantidad en la que normalmente se ingiere el alimento (fase de mantenimiento). El alimento ha de ingerirse diariamente en el domicilio, pudiéndose consumir cantidades adicionales de la misma proteína, aunque no al mismo tiempo que la dosis. La dosis nunca debe ingerirse con el estómago vacío. Se recomienda a los pacientes evitar hacer ejercicio en las 3 h siguientes a la ingesta. Si se produjera una enfermedad en el curso del tratamiento no se aumentará la dosis, repitiéndose la dosis anterior<sup>1</sup>. La ITO es un proceso prolongado, durante el cual el compromiso y cumplimiento del niño y su familia son cruciales.

En muchos países se han desarrollado protocolos para la ITO, y la investigación en este campo está ganando importancia dentro de la alergia pediátrica. Las alergias tratadas más a menudo con este enfoque son las alergias al huevo y a la leche. Casi todas las publicaciones internacionales muestran tasas de éxito en la desensibilización, que oscilan entre el 60 y el 100% obtenidas en distintos estudios; sin embargo, aún se desconoce hasta qué punto se adquiere la tolerancia, dado el reducido número de estudios realizados hasta la fecha que evalúan la evolución tras la suspensión de la ingesta diaria del alimento. Recientemente se ha comenzado también a considerar la ITO en la alergia al cacahuete, con la publicación de algunos resultados alentadores, aunque con importantes reservas en cuanto a su seguridad. Se están investigando otros alimentos para los que aún no hay resultados disponibles. El problema fundamental en el uso de la ITO es la posibilidad de eventos adversos, que son frecuentes y en algunos casos graves. Dos estudios publicados en los últimos 2 años<sup>3,4</sup> ofrecen una perspectiva sobre los eventos adversos en la ITO con huevo (estudio con 51 pacientes) y con leche (estudio de 81 pacientes): casi todos los pacientes sufrieron efectos adversos (el 95% de los alérgicos a la leche de vaca y el 90% de los alérgicos al huevo), aunque su frecuencia fue baja en relación al número de dosis administradas (del 6,6 y el 7,6%, respectivamente). Casi todas las

reacciones a la ITO fueron leves (grados 1-2), si bien algunos pacientes tuvieron reacciones de grado 4. Los eventos adversos respiratorios fueron más frecuentes en la ITO con leche de vaca, mientras que las reacciones gastrointestinales fueron más comunes en la ITO con huevo. Los resultados ponen de relieve la necesidad de disponer de personal médico bien formado e instalaciones hospitalarias adecuadas (unidad de cuidados intensivos) para llevar a cabo el tratamiento. Por otro lado, la probabilidad de superar la alergia en el subgrupo de pacientes con anafilaxia es pequeña, y el riesgo de reacciones graves futuras es alto. En este contexto, este abordaje terapéutico estaría justificado: cuanto más grave es la AA y más común el alimento implicado, mayor es la relación coste-beneficio para la ITO, lo que incluye a los pacientes con anafilaxia<sup>1</sup>.

También se ha investigado el uso de tratamientos concomitantes, como el omalizumab (anticuerpo monoclonal anti-IgE), con resultados alentadores; no obstante, plantea también una serie de interrogantes: ¿Cuándo habría que suspender el omalizumab una vez alcanzada la desensibilización o tolerancia? ¿Puede el sistema de salud pública afrontar los costes? Otras estrategias incluyen la inmunoterapia sublingual (melocotón y avellana) y la epicutánea (actualmente en desarrollo). Por último, parece que el uso de alimentos horneados es un método valioso para la desensibilización a alimentos específicos. Tradicionalmente se ha recomendado a los niños con AA que eliminasen todas las proteínas específicas tratadas de su dieta. Actualmente algunos estudios recomiendan la ingesta de huevo y leche horneados a niños alérgicos bajo el supuesto de que el calentamiento de las proteínas en una matriz cereal destruye epítopos conformacionales reduciendo la alergenidad. Se trata de un enfoque muy estimulante, pues se ha demostrado que estos alimentos tratados pueden acelerar la desensibilización o tolerancia al alimento específico, algo que se evaluó a partir de la respuesta clínica y por cambios inmunológicos<sup>5</sup>. En cualquier caso, los pacientes deben ser cuidadosamente seleccionados.

En conclusión, la AA es un problema frecuente e importante en la infancia española. La exclusión de los alimentos implicados supone, de hecho, una falta de tratamiento que deja al niño vulnerable a proteínas ocultas, lo que conlleva un riesgo de posible anafilaxia, deficiencia nutricional y exclusión social. Se están investigando métodos de ITO con resultados prometedores, que animan a los investigadores a buscar el camino adecuado, aunque no se han de ignorar los efectos adversos. Convendría diseñar protocolos comunes para todos los Centros de Referencia.

## Bibliografía

1. Álvaro M, Giner MT, Vázquez M, Lozano J, Domínguez O, Piquer M, et al. Specific oral desensitization in children with IgE-mediated cow's milk allergy. Evolution in one year. *Eur J Pediatr*. 2012;171:1389-95.
2. Muraro A, Roberts G, Worm M, Bilo MB, Brockow K, Fernández-Rivas M, et al., on behalf of EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. Anaphylaxis: Guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy*. 2014;69:1026-45.
3. Vázquez M, Álvaro M, Alsina L, García-Paba MB, Piquer M, Giner MT, et al. Safety and predictors of adverse events during

- oral immunotherapy for milk allergy: Severity of reaction at oral challenge, specific IgE and prick test. *Clin Exp Allergy*. 2013;43:92–102.
4. Vázquez-Ortiz M, Álvaro M, Piquer M, Domínguez O, Machinena A, Martín-Mateos MA, et al. Baseline specific IgE levels are useful to predict safety of oral immunotherapy in egg allergic children. *Clin Expl Allergy*. 2014;44:130–41.
  5. O'Keefe AW, de Schryver S, Mill J, Mill C, Dery A, Ben-Shoshan M. Diagnosis and management of food allergies: New and emerging options: A systematic review. *J Asthma Allergy*. 2014;7:141–64.