

EVIDENCIAS EN PEDIATRÍA

Toma de decisiones clínicas basadas en las mejores pruebas científicas
www.evidenciasenpediatria.es

Editorial

Inmunoterapia oral en la alergia a alimentos: situación actual

Alonso Lebrero E
Sección Alergia infantil. Hospital Materno-infantil Gregorio Marañón. Madrid (España).

Correspondencia: Elena Alonso Lebrero, ealonsolebrero@gmail.com

Fecha de recepción: 29 de noviembre de 2012 • **Fecha de aceptación:** 2 de diciembre de 2012
Fecha de publicación del artículo: 5 de diciembre de 2012

Evid Pediatr.2012;8:71.

CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Alonso Lebrero E. Inmunoterapia oral en la alergia a alimentos: situación actual. Evid Pediatr. 2012;8:71.

Para recibir Evidencias en Pediatría en su correo electrónico debe darse de alta en nuestro boletín de novedades en
<http://www.evidenciasenpediatria.es>

Este artículo está disponible en: <http://www.evidenciasenpediatria.es/EnlaceArticulo?ref=2012;8:71>
©2005-12 • ISSN: 1885-7388

Inmunoterapia oral en la alergia a alimentos: situación actual

Alonso Lebrero E

Sección Alergia infantil. Hospital Materno-infantil Gregorio Marañón. Madrid (España).

Correspondencia: Elena Alonso Lebrero, ealonsoblebrero@gmail.com

La alergia a alimentos (AA) afecta a un número importante de niños y adultos, con cifras de prevalencia que oscilan entre el 2 y el 10% de la población¹, y que están aumentando en las últimas décadas². En nuestro medio, los implicados por orden de frecuencia son el huevo de gallina, la leche de vaca, el pescado, las leguminosas y las frutas y los frutos secos³.

El tratamiento recomendado para evitar la aparición de síntomas es la realización de dieta exenta del alimento implicado hasta que se establezca la tolerancia, lo que ocurre espontáneamente hasta en el 83% de los alérgicos a leche de vaca a la edad de cuatro años y en el 60% de los alérgicos al huevo a los cinco años⁴. La adherencia respecto al tratamiento de evitación es alta, pero la factibilidad real y, por tanto, la eficacia total del tratamiento indicado son difíciles de alcanzar. Las consecuencias de una ingestión accidental o inadvertida son de gravedad variable⁵, por lo que los pacientes y sus cuidadores deben estar entrenados en el reconocimiento y tratamiento de las reacciones adversas. Cuando los alérgenos alimentarios son productos habituales, se trata de polisensibilización a varios grupos de alimentos, o de productos que pueden consumirse de forma oculta, la dieta de exclusión produce en sí misma un impacto psicoemocional y económico directo e indirecto importante que solo recientemente ha sido cuantificado.

Por todos estos motivos, desde hace algo más de una década se viene trabajando en la inducción artificial de la tolerancia al alimento. Tras reacciones adversas graves con inmunoterapia parenteral subcutánea⁶, se ha optado por emplear la vía oral⁷⁻⁹ y existen algunas experiencias con la vía sublingual^{10,11}. El tratamiento consiste en la administración del alérgeno alimentario causante de los síntomas, comenzando por cantidades mínimas y aumentándolas progresivamente hasta alcanzar la ración normal para la edad. El objetivo es alcanzar una tolerancia *ad libitum* o al menos aumentar la cantidad de alimento que suscite reactividad clínica, logrando una dieta libre o suficientemente segura para permitir una vida sin limitaciones y sin reacciones adversas.

Eficacia de la inmunoterapia con alimentos

Los resultados publicados en cuanto a eficacia son alentadores, alcanzándose la tolerancia hasta en el 70-90% de los pacientes tratados, incluidos pacientes con alta sensibilización. A partir del

momento en que se tolera el alimento, se recomienda la ingestión frecuente, incluso diaria, del alimento incorporándolo a la dieta normal de un sujeto sano. Para considerar que se ha conseguido la curación, esta tolerancia debe ser permanente independientemente de la frecuencia y regularidad del consumo. Una tolerancia transitoria equivaldría a una desensibilización semejante a la que se realiza en pacientes con reacción adversa a fármacos y en los que se induce una falta de respuesta transitoria que permite momentáneamente el tratamiento pero se pierde al suspender la administración.

Ya que los alimentos que se abordan en la infancia son fundamentalmente leche de vaca y huevo de gallina, que se incluyen de forma habitual en distintas preparaciones en nuestra dieta, el riesgo de abandonar el consumo es pequeño aunque posible². En algunos ensayos clínicos¹³ se ha incluido la suspensión sistemática del alimento durante unos meses una vez alcanzada la tolerancia y se encuentran recaídas frecuentes. Actualmente, no se conoce qué parámetros permiten prever quién desarrollará una tolerancia persistente o transitoria. Por lo tanto, parece imprescindible que, una vez alcanzada la cantidad de consumo habitual (un vaso de 150-200 de leche, una unidad de huevo), que son decididas arbitrariamente en función de las costumbres gastronómicas, esta se mantenga durante un periodo de tiempo que no se conoce exactamente pero que se aconseja empíricamente de al menos un año.

En este número de Evidencias en Pediatría, se incluye un artículo valorado críticamente¹⁴ acerca de un estudio¹⁵ en el que a pacientes alérgicos al huevo, no anafilácticos, se les administra inmunoterapia con extractos de huevo. Tras alcanzar la tolerancia, se suspende la ingestión de huevo durante 4-6 semanas y en reprovocación posterior con sobrecarga (10 g de clara en polvo más un huevo cocido) solo el 37,9% toleró sin problemas. De este grupo, el 41% correspondía a niños en los que se había comprobado tolerancia precozmente a los diez meses y el 11% a aquellos que solo lo lograron más tardíamente, lo que podría indicar distintos fenotipos e implicar diferentes actitudes a tomar.

Seguridad de la inmunoterapia con alimentos

Durante la realización de este procedimiento, las reacciones adversas son frecuentes. La frecuencia de reacciones graves es

aproximadamente del 30% de los incluidos y la de reacciones leves del 70%. Por tanto, su utilización está limitada a profesionales expertos en el reconocimiento y tratamiento de reacciones alérgicas y debe realizarse con un control médico adecuado. Pero, incluso una vez alcanzada la tolerancia, en los primeros meses no son infrecuentes las reacciones al alimento coincidiendo con estímulos como infección, ejercicio, estrés emocional, ingestión de antiinflamatorios, menstruación y en algunas ocasiones sin objetivarse desencadenante específico. La tolerancia posterior continúa siendo buena y no motiva la suspensión del alimento, pero estas situaciones puntuales indican que debe mantenerse la alerta. Por todo ello, los resultados de algunos metaanálisis, aunque favorables a este tratamiento, aconsejan prudencia y la necesidad de valorar individualmente cada caso. La vía sublingual parece más segura pero menos eficaz y existen menos experiencias¹⁶. Las diferentes pautas de inmunoterapia se pueden consultar en la **Tabla 1**.

Alimentos y edades

La mayoría de los autores abordan alergias persistentes de leche y huevo. Es decir, se emplea como procedimiento excepcional cuando la evolución espontánea no ha llegado y se trata de un alimento difícil de evitar. Puntualmente se abordan otros alimentos, incluso algunos relativamente “prescindibles” como son algunas frutas o determinadas hortalizas. La necesidad de mantener una ingesta frecuente de una manera habitual limita el interés que puede tener la actuación en estos casos más allá

del modelo experimental. Una excepción serían los frutos secos, principalmente el cacahuete en pacientes de sensibilización anafiláctica, que no pueden evitar su contacto o que han sufrido repetidamente cuadros muy graves¹⁷ a pesar de las precauciones tomadas.

Alternativamente, en nuestro país, la Sociedad Española de Inmunología Clínica y Alergia Pediátrica (SEICAP) ha promovido un ensayo clínico multicéntrico en niños de entre dos y tres años alérgicos a la leche¹⁸, que no presentaban aún criterios de alergia persistente. Los resultados obtenidos, con un 90% de buena evolución en el grupo activo frente a solo un 23% en el grupo control (la posibilidad de tolerar fue siete veces mayor en el grupo activo, NNT de 1,45.) resultan estimulantes para actuar precozmente y de esta manera modificar favorablemente la historia natural de la enfermedad. Estas experiencias abren nuevas perspectivas en el tratamiento de la alergia a alimentos y probablemente cambien próximamente su abordaje en la infancia.

Otro campo en el que se están realizando avances es en el conocimiento de los cambios que hacen que un individuo pase de ser alérgico a tolerante. En la tolerancia natural no se conoce el momento en el que se ha instaurado esta, pero en la inmunoterapia las modificaciones pueden medirse exactamente en el momento inicial, en situaciones intermedias, en el momento en que se alcanza tolerancia y durante el seguimiento. Los cambios respecto a la IgE ocurren paulatinamente y, si bien hay disminución en el tamaño de la prueba cutánea y en

Tabla 1. DISTINTOS TIPOS DE PAUTAS EMPLEADOS EN INMUNOTERAPIA CON ALIMENTOS

Vía	Oral / Sublingual sin ingestión	Subcutánea	Epicutánea
Presentación del alérgeno utilizado	<ul style="list-style-type: none"> Alimento tal y como se consume: leche líquida/huevo crudo/fruta fresca sólida o en zumo. Disponible uso doméstico. Alimento en polvo : deshidratado comercial completo Disponible uso doméstico (dosis prepresadas). Alimento líquido pasteurizado completo o parte más alérgica (huevo completo o clara) Disponible uso doméstico. Extracto de fruta (proteína de transferencia de lípidos) LTP. Preparado para inmunoterapia disponible comercialmente para tratamiento. Extracto frutos secos preparado ad hoc para inmunoterapia. No disponible comercialmente. 	<ul style="list-style-type: none"> Extracto comercial para inmunoterapia. Extracto ad hoc para inmunoterapia (no disponible comercialmente). 	<ul style="list-style-type: none"> Alimento natural deshidratado presentación en polvo. Necesita cámaras epicutáneas específicas.
Tiempos	<ul style="list-style-type: none"> Lenta/Rápida. Desde días hasta años. Una dosis diaria. Varias dosis diarias. Pauta agrupada inicialmente en varias dosis diarias y posteriormente semanal. Dos dosis diarias muy separadas varias horas. 		
Lugar	<ul style="list-style-type: none"> Ingresado. Hospital de día en régimen de semiingreso. Todas las dosis en consulta. Incrementos siempre en consulta y mantenimiento en domicilio. Incrementos en consulta y domicilio. 		
Medicación previa	<ul style="list-style-type: none"> Ninguna salvo para tratamiento de síntomas de comorbilidad. Antihistamínicos. Cromoglicato. Omalizumab. 		

los valores de la IgE específica entre el inicio y el final del tratamiento, estos se manifiestan sobre todo a medio y largo plazo (a los 6, a los 12 y a los 18 meses) y continúan disminuyendo progresivamente en los casos en que se ha realizado seguimiento durante varios años. Se especula con que los valores de IgE específica representen únicamente un epifenómeno de otras modificaciones más profundas. En estudios recientes se describen cambios en otros parámetros inmunológicos como las interleukinas o en las células T reguladoras^{19,20} que probablemente resulten de mayor trascendencia y de los que se espera que resulten ser unos marcadores útiles de la evolución.

Situación actual de la inmunoterapia con alimentos

El número de pacientes que en el momento actual han finalizado con éxito estos tratamientos es alto, estimándose que en nuestro país supera ampliamente al millar de pacientes.

En la actualidad no existen registros unificados de datos. Los procedimientos utilizados son artesanales, la cuantificación del alérgeno utilizado es casi inexistente (solo peso o peso/volumen) y la metodología empleada es diferente en cada serie. A pesar de ello, la eficacia obtenida ha disparado la demanda de atención y las perspectivas de mejoría con una actuación precoz pueden incrementarla aún más.

Dado que son tratamientos realizados casi exclusivamente en niños, los grupos científicos de especialistas pediátricos deben continuar en la línea actual de liderar y promover estudios multicéntricos homogéneos y bien diseñados, como el mencionado para leche y otro en curso para inmunoterapia con huevo, también coordinado por la SEICAP, que permitan aportar resultados científicamente contrastados y que resulten útiles y aplicables a nuestra práctica diaria.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hal. 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.
2. 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.
3. Crespo JF, Pascual C, Burks AW, Helm RM, Esteban MM. Frequency of food allergy in a pediatric population from Spain. *Pediatr Allergy Immunol*. 1995;6:39-43.
4. Alonso E, Fernández L, Somoza MI. Alergia a alimentos en niños. *Alergol Inmunol Clin*. 2001;16:96-115.
5. Bock SA, Muñoz-Furlong A, Sampson HA. Fatalities due to anaphylactic reactions to foods. *J Allerg Clin Immunol*. 2001;107:191-3.
6. Nelson HS, Lahr J, Rule R, Bock A, Leung D. Treatment of anaphylactic sensitivity to peanuts by immunotherapy with injections of aqueous peanut extract. *J Allergy Clin Immunol*. 1997;99:744-51.
7. Patriarca G, Nucera E, Roncallo C, Pollastrini E, Bartolozzi F, De Paquale T, et al. Oral desensitizing treatment in food allergy: clinical and immunological results. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;17:459-65.
8. Meglio P, Bartone E, Plantamura M, Arabito E, Giampietro PG. A protocol for oral desensitization in children with IgE-mediated cow's milk allergy. *Allergy*. 2004;59:980-7.
9. Skripak JM, Nash SD, Rowley H, Brereton NH, Oh S, Hamilton RG, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of milk oral immunotherapy for cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;122:1154-60.
10. De Boissieu D, Dupont C. Sublingual immunotherapy for cow's milk protein allergy: a preliminary report. *Allergy*. 2006;1:1238-9.
11. Enrique E, Pineda F, Malek T, Bartra J, Basagaña M, Tella R, et al. Sublingual Immunotherapy for hazelnut food allergy: a randomized, double-blind, placebo-controlled, study with a standardized hazelnut extract. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;116:1073-9.
12. Rolinck-Werninghaus C, Staden U, Mehl A, Hamelmann E, Beyer K, Niggemann B. Specific oral tolerance induction with food in children: transient or persistent effect on food allergy? *Allergy*. 2005;60:1320-2.
13. Staden U, Rolinck-Werninghaus C, Brewe F, Wahn U, Niggemann B, Beyer K. Specific oral tolerance induction in food allergy in children: efficacy and clinical patterns of reaction. *Allergy*. 2007;62:1261-69.
14. Pérez Gaxiola G, Cuello García CA. La inmunoterapia oral puede disminuir la respuesta alérgica e incrementar la tolerancia al huevo. *Evid Pediatr*. 2012;8:77.
15. Burks AW, Jones SM, Wood RA, Fleischer DM, Sicherer SH, Lindblad RV, et al. for the Consortium of Food Allergy Research (CoFAR). Oral immunotherapy for treatment of egg allergy in children. *N Engl J Med*. 2012;367:233-43.
16. Keet CA, Frischmeyer-Guerrero PA, Thyagarajan A, Schroeder JT, Hamilton RG, Boden S, et al. The safety and efficacy of sublingual and oral immunotherapy for milk allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129:448-55.
17. Nurmatov U, Venderbosch I, Devereux G, Simons FE, Sheikh A. Allergen-specific oral immunotherapy for peanut allergy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;9:CD009014.
18. Martorell A, De la Hoz B, Ibáñez MD, Bone J, Terrados MS, Michavila A, et al. Oral desensitization a useful treatment in 2-year-old children with cow's milk allergy. *Clin Exp Allergy*. 2011;41:1297-34.
19. Fuentes-Aparicio V, Alonso-Lebrero E, Zapatero L, Infante S, Lorente R, Muñoz-Fernández MA, et al. Oral immunotherapy in hen's egg-allergic children increases a hypo-proliferative subset of CD4+ T cells that could constitute a marker of tolerance achievement. *Pediatric Allergy Immunol*. 2012;23:648-53.
20. Pozas P, Barrios Y, Matheu V. MIP-I, MCP-I and desensitization in anaphylaxis from cow's milk. *N Engl J Med*. 2012;19:282-3.