

Inmunoterapia Oral con Alimentos.

M. Dolores Paloma Ibáñez Sandín

Silvia Sánchez-García,

Carmelo Escudero,

Inmaculada Pérez- Rangel

Pablo Rodríguez del Río.

Servicio de Alergia. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid

Contacto: paloma.ibanez.sandin@gmail.com

INTRODUCCIÓN

La alergia a los alimentos es una alteración multifactorial, resultado de la interacción entre factores genéticos y ambientales. Las estrategias para prevenir la alergia a alimentos mediante una intervención precoz sobre las madres embarazadas o los lactantes no han tenido buenos resultados y hasta hace pocos años la única herramienta disponible para el tratamiento de la alergia alimentaria ha sido la dieta de evitación del alimento o alimentos a los que el paciente era alérgico. Estas dietas pueden suponer una carga psicológica y económica en los niños, las familias y la sociedad. Además, obliga al paciente a llevar consigo medicación de emergencia para tratar las posibles reacciones alérgicas que pueda sufrir por la ingestión o contacto accidental con el alimento. Está claro que el paciente sufre grandes limitaciones sociales y un deterioro de su calidad de vida¹.

Aunque la alergia a alimentos, como leche y huevo, puede resolverse espontáneamente, en algunos niños puede persistir a lo largo de la vida. El 15% de los lactantes alérgicos a leche, siguen siendo alérgicos a partir de los 5 años de edad y el 25 % de los alérgicos a huevo a partir de los 7 años². Estos pacientes suelen estar muy sensibilizados y presentar reacciones alérgicas graves por exposiciones accidentales. Parece evidente que además de los problemas implícitos derivados de la dieta de exclusión de alimentos como leche, huevo o cereales, la evolución natural tampoco soluciona la alergia en la totalidad de los pacientes.

En los últimos años se han hecho esfuerzos en el desarrollo de una opción terapéutica activa para la alergia a los alimentos de la que se podrían beneficiar sobre todo los niños con alergia persistente con poca posibilidad de tolerancia. Se han diseñado y explorado nuevas intervenciones inmunoterapéuticas para el tratamiento activo de este tipo de alergia. Aunque se han investigado opciones no alérgeno-específicas como la Fórmula de Hierbas chinas o el Omalizumab (anticuerpo monoclonal anti-IgE), la mayoría de los investigadores han utilizado la inmunoterapia (IT) alérgeno-específica para el tratamiento de la alergia a alimentos.

INMUNOTERAPIA ESPECÍFICA CON ALIMENTOS

La IT específica con alérgenos es el tratamiento de la enfermedad alérgica mediante la modulación de la respuesta inmune específica frente al alérgeno. La IT específica con alimentos es la que está siendo utilizada más frecuentemente y con mejores resultados para el tratamiento de alergia a alimentos. El objetivo de la IT con alimentos es modificar la historia natural de la alergia a alimentos e inducir la tolerancia mediante la administración de cantidades progresivamente crecientes del alimento y manteniendo una exposición regular al mismo. Nos podemos plantear si la modulación de la respuesta inmunológica induce únicamente una desensibilización o puede llegar a curar. En una primera etapa se lograría el estado de

Desensibilización es el que el paciente es capaz de tolerar una cantidad mayor del alimento sin sufrir una reacción clínica o lo que es lo mismo, se produce un aumento del umbral de tolerancia del alimento al que el paciente es alérgico. El efecto es temporal ya que permanece durante el tiempo que se mantenga la administración continuada de esa dosis de alimento. La reactividad al alimento reaparece cuando el paciente vuelve a tener contacto con él, tras haber cesado la exposición continuada. Pero el objetivo óptimo de este tratamiento es conseguir la **Tolerancia permanente o curación** del paciente que consiste en la desaparición total de la reactividad clínica sin condiciones, debido a cambios persistentes en la respuesta inmune y permite discontinuar el tratamiento³. Posiblemente el estado de tolerancia permanente se produzca como una continuidad de la desensibilización. En este contexto, el objetivo final de la inmunoterapia para la alergia a alimentos es lograr un estado permanente de la tolerancia. Si no se consigue la tolerancia permanente los pacientes pueden beneficiarse de un estado de desensibilización, ya que podrían tolerar pequeñas exposiciones accidentales al alimento mientras están realizando este tratamiento. Para los pacientes y sus familias, el efecto de la desensibilización es importante, ya que les preocupa que la ingestión de pequeñas cantidades de los alimentos les pueda producir una reacción alérgica grave e influye en su calidad de vida. Además, se ha demostrado que la inmunoterapia con alimentos, por cualquier vía de exposición, puede inducir cambios inmunológicos protolerogénicos que producen una desensibilización clínica en los pacientes alérgicos a alimentos. La disminución de la IgE específica, el aumento de la IgG4 específica, la disminución de la activación y de la liberación de mediadores de la inflamación de mastocitos y basófilos son marcadores de desensibilización. Sin embargo, la tolerancia es el resultado de la inducción de cambios inmunológicos prolongados y permanentes que incluyen una modulación activa de la respuesta inmunológica para promover el desarrollo de células T reguladoras y un sesgo inmunológico de la respuesta Th2. El mecanismo de tolerancia oral permanente implica probablemente el desarrollo inicial de células T reguladoras y el cambio de la respuesta inmunológica hacia Th1. Este estado permitiría discontinuar el tratamiento⁴.

La vía subcutánea⁵ para la inmunoterapia con alimentos ha sido asociada con un riesgo inaceptable de reacciones anafilácticas graves por lo que se han investigado otras vías de administración alternativas de inmunoterapia con alimentos. La inmunoterapia alérgeno-específica por vía oral⁶⁻¹⁵, sublingual¹⁶⁻¹⁸ o epicutánea¹⁹ y la inmunoterapia con péptidos²⁰ han demostrado ser eficaces en aumentar el umbral de tolerancia de dosis e inducir cambios inmunológicos asociados a desensibilización y tolerancia oral en ensayos con animales y humanos.

INMUNOTERAPIA ORAL CON ALIMENTOS

La inmunoterapia oral con alimentos (ITO) ha sido hasta el momento el procedimiento mejor estudiado y uno de los que ha ofrecido mejores resultados en cuanto a eficacia y

seguridad y el que han implantado la mayoría de grupos clínicos españoles. Ha sido utilizada con éxito en pacientes con alergia a leche⁶⁻¹¹, huevo¹¹⁻¹⁴, cacahuete¹⁵ y otros alimentos como cereales con gluten.

El enfoque habitual de la ITO consiste en una primera fase de incremento de dosis seguida de una fase de mantenimiento en la que es obligatoria la ingestión del alimento de forma continuada. Los diferentes protocolos incluyen diferencias en:

- Fuente del alimento que se utiliza: alimento fresco (leche, huevo), cocinado (huevo, cereales), pasteurizado (huevo) o en polvo (leche, huevo, cereales, frutos secos).
- La dosis de comienzo estipulada puede variar:
 - Comienzo obligado por la dosis más pequeña del protocolo.
 - La dosis de comienzo se establece tomando como referencia la prueba de provocación oral controlada previa.
- La duración de la fase de incremento de dosis o fase de inducción:
 - Rápida con varios incrementos de dosis en el mismo día y duración de aproximadamente 5 días
 - Lenta con incremento semanales de dosis con duración total de esta fase de semanas o meses.
- Dosis de mantenimiento que persigue en el protocolo.
 - Dosis total de una ración normal para la edad del paciente. En estos casos se le indica al paciente la obligación de tomar al menos la dosis máxima tolerada.
 - Dosis bajas: al paciente se le indica la obligación de tomar la dosis máxima alcanzada durante la fase de inducción y nunca sobrepasar esta cantidad. El efecto terapéutico se evalúa mediante una provocación con el alimento en el momento establecido en el protocolo. Las dosis bajas de mantenimiento persigue el aumentar la dosis acumulada del alimento, o dosis umbral, necesaria para producir una respuesta alérgica en la provocación oral controlada

Durante los últimos años se han publicado numerosos trabajos que evalúan la eficacia pautas de ITO con leche obteniendo la tolerancia del alimento en fase de desensibilización en la mayoría de los casos⁶⁻¹⁵. Durante los últimos años el diseño de los estudios ha mejorado realizándose ensayos controlados y aleatorizados¹¹⁻¹⁴.

Los protocolos de ITO con leche más extendidos tienen una duración programada de entre 4 y 12 meses. Sin embargo, Bauer y col⁷ utilizaron una pauta rápida para inducir la tolerancia a leche en una paciente alérgica de 12 años. La pauta fue completada con éxito en 5 días. La pauta de ITO rápida permite al paciente alcanzar la tolerancia del alimento en pocos días; sin embargo, no está exenta de riesgos, consume recursos y exige al paciente y sus familiares la dedicación exclusiva al tratamiento durante varios días consecutivos. Longo y col⁶ publicaron la serie más amplia de pacientes con alergia grave a leche que siguieron una pauta de ITO. El 36% (n=11) de los pacientes completó con éxito el tratamiento al tolerar al menos 150 ml de leche, el 54% (n=16) de los pacientes consiguió tomar una dosis de leche

de entre 5 y 150 ml/día y el 10% (n=3) tuvo que abandonar el tratamiento por la aparición de efectos adversos. Skripak y col⁸ mediante un ensayo aleatorizado doble ciego controlado con placebo estudiaron a 19 pacientes con alergia a leche, 12 en el grupo activo y 7 en el grupo placebo. La dosis umbral media en la prueba de provocación inicial en ambos grupos fue de 40 mg. de proteínas de leche. Tras la ITO, la mediana de la dosis acumulada para inducir una reacción alérgica en el grupo activo fue de 5140 mg (rango 2.540-8.140 mg), mientras que todos los pacientes del grupo placebo reaccionaron con 40 mg ($p=0,0003$). En el seguimiento de entre 3-17 meses realizado a este grupo de pacientes, 6 pacientes toleraron 480 ml de leche sin presentar reacciones y 7 pacientes presentaron reacciones con dosis de 90-480 ml. La indicación más frecuente de ITO con alimentos ha sido en pacientes con alergia persistente. Sin embargo, en un reciente estudio multicéntrico promovido por la SEICAP⁹, controlado y aleatorizado, fueron estudiados niños de 2 años, edad en la que la probabilidad de tolerancia espontánea al alimentos es elevada. Tras 1 año de seguimiento el 90% de los pacientes del grupo activo estaban desensibilizados y toleraban 200 ml de leche al día. En el grupo control el 23% de los niños que habían seguido dieta de eliminación habían alcanzado la tolerancia. Estos resultados significan que la probabilidad de tolerar la leche, en fase de desensibilización, a los 12 meses, era casi 8 veces mayor en los pacientes que había recibido ITO que en aquellos que habían seguido dieta de eliminación. Sin embargo pocos son los estudios que exploran la tolerancia permanente o curación Staden y col¹¹ investigaron en un estudio aleatorizado la tolerancia permanente y evaluaron la eficacia y los patrones clínicos de reactividad de un protocolo de ITO en alergia a leche y huevo en comparación con un grupo control de pacientes sometidos a la dieta de evitación. Los 25 pacientes asignados al grupo activo, tras una media de 21 meses de tratamiento, siguieron una dieta exenta de huevo durante 2 meses con una posterior provocación. Nueve de los 25 niños (36%) mostraron una tolerancia permanente a leche o huevo (tuvieron una provocación negativa), 3 (12%) toleraron el alimento sólo mientras tomaban el alimento de forma regular, osea en el estado de desensibilización y 4 (16%) llegaron a tolerar sólo una cantidad parcial del alimento. En el grupo control 7 de 20 niños (35%) llegaron a una tolerancia definitiva del alimento espontáneamente, cifra similar a los que habían seguido el tratamiento activo.

En el estudio de Vickery y col¹⁴ en el 100% de los pacientes aumentó la dosis umbral de tolerancia a huevo y 75% consiguió la tolerancia permanente a alimento tras una media de tratamiento de 3 años y dieta de exclusión de un mes. Buchanan y col¹² comunicaron cifras de desensibilización del 57% y de tolerancia permanente del 28% tras dos años de seguimiento y una dieta de exclusión de 3-4 meses.

Hay que reseñar que con todos estos protocolos las reacciones adversas fueron frecuentes, afectando aproximadamente al 50 % de los pacientes que siguieron estos tratamientos.

EXPERIENCIA HOSPITAL NIÑO JESÚS

Nuestro grupo de trabajo realizó un estudio de ITO con leche en 110 pacientes. Se siguió un protocolo que consistía en un incremento de dosis semanal, hasta alcanzar la tolerancia de 200 ml de leche. El protocolo se diseñó para ser completado en 16 semanas, aunque este tiempo podía ser mayor en función de la aparición de reacciones adversas²¹. Ochenta y nueve pacientes (81%) pudieron alcanzar con éxito un estado de desensibilización, 6 (5%) abandonaron el protocolo por decisión familiar y 15 (14%) fracasaron por reacciones adversas¹⁰. A 28 pacientes se les sometió a una dieta de exclusión de un mes, tras un periodo de seguimiento de 6 meses a 4 años (mediana de 3 años y 6 meses) con posterior PODCCP. 23/28 (82%) tuvieron una provocación negativa, lo que significa que habían desarrollado una tolerancia total o curación. Este resultado se relacionaba de forma estadísticamente significativa con el tiempo de dosis de mantenimiento ($p=0,03$) y con los niveles de IgE específica a caseína al inicio de la dieta ($p<0.01$) y no con otras variables evaluadas (edad, gravedad, etc...). Se observó además que en los pacientes con provocación positiva la dosis umbral de leche capaz de producir una reacción positiva en la provocación había aumentado (media: 6,5 ml vs 140 ml)²². El 65,5% de los pacientes presentaron reacciones adversas¹⁰. La mayoría de las reacciones adversas, tanto en fase de inducción o incremento de dosis como durante el mantenimiento, fueron moderadas o leves, aunque 3 pacientes presentaron reacciones graves en la fase de inducción y 5 reacciones graves durante el mantenimiento, tres de ellos esofagitis eosinofílica²³. Todos ellos abandonaron el tratamiento. Además el 26% de los pacientes que habían completado con éxito la ITO con leche no toleraban la leche procedente de oveja y/o cabra²⁴.

En el estudio prospectivo aleatorizado y controlado de inmunoterapia con huevo realizado en nuestro centro en 60 niños, el 93,3% (28/30) de los pacientes del grupo activo completaron el protocolo con éxito y en el 6,7% (2/30) fracasó. Tras un mes de dieta de exclusión, 11 (39,3%) alcanzaron la tolerancia oral permanente, confirmado mediante PODCCP y 18 (60,7%) presentaron una provocación positiva. Uno de los 30 pacientes del grupo control (3,4%) alcanzó la tolerancia al final de los 4 meses de seguimiento, persistiendo la alergia a huevo en el resto (96,6%)¹³. El 54 % de los pacientes tuvieron reacciones adversas tanto en la fase de inducción como durante el mantenimiento, el 99% de ellas leves. Una paciente de 16 años tuvo una reacción grave en la fase de mantenimiento, coincidiendo con la toma de ibuprofeno.

En nuestra experiencia de ITO con cereales con gluten²⁵, de los 6 pacientes incluidos en el protocolo, uno lo tuvo que abandonar por reacciones repetidas de abdominalgias. Los otros 5 pacientes han completado con éxito el protocolo con una sola reacción adversa leve

(rinitis) y continúan tomando cereales sin gluten en fase de desensibilización, diariamente en su domicilio.

CONCLUSIONES

Durante los últimos años los estudios realizados sobre inmunoterapia oral con alimentos han ofrecido evidencia de que puede ser una opción terapéutica alternativa a la dieta de evitación y ofrecer más posibilidades para la curación de la alergia alimentaria mediada por IgE. Además de poder desensibilizar a los pacientes hay evidencias de que el tratamiento puede ser eficaz para lograr la tolerancia permanente o curación. Sin embargo, el procedimiento no está libre de riesgos por lo que se debe realizar en condiciones de máxima seguridad para el paciente, con personal entrenado y con los medios necesarios para abordar las posibles reacciones adversas. Además se debe controlar al paciente durante un tiempo prolongado para controlar reacciones en la fase de mantenimiento. Serán necesarios estudios a largo plazo que nos permitan conocer si el efecto inmunomodulador de la inmunoterapia con alimentos se mantiene. Las nuevas líneas de investigación abiertas en la sección de Alergología del Hospital Niño Jesús de Madrid abordan los estudios sobre calidad de vida de los pacientes que se someten a este procedimiento, los protocolos rápidos de incremento de dosis, seguimiento a largo plazo, la utilización de la anti-IgE y los cambios inmunológicos que se producen con la inmunoterapia oral con alimentos. Los estudios en curso nos harán avanzar hacia una aplicación clínica más eficaz y segura.

BIBLIOGRAFIA

1. LeBovidge JS, Strauch H, Kalish L, *et al.* Assessment of psychological distress among children and adolescents with food allergy. *J Allergy Clin Immunol.*2009; 124:1282–1288.
2. Gideon Lack, M.D. Food Allergy. *N Engl J Med* 2008;359:1252-60
3. Scurlock A M. and Jones S.M.. An update on immunotherapy for food allergy *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology* 2010, 10:587–593
4. Mousallem T and Burks AW. Immunology in the Clinic Review Series; focus on allergies: immunotherapy for food allergy *Clinical and Experimental Immunology* 2011 ;167: 26–31
5. Nelson HS, Lahr J, Rule R, *et al.* Treatment of anaphylactic sensitivity to peanuts by immunotherapy with injections of aqueous peanut extract. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99: 744-751
6. Longo G, Barbi E, Berti I, *et al.* Specific oral tolerance induction in children with very severe cow's milk–induced reactions. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121(2):343-347.
7. Bauer A, Ekanayake Mudiyansele S, Wigger-Alberti W, *et al.* Oral rush desensitization to milk Allergy 1999;54:895
8. Skripak JM, Nash SD, Rowley H, *et al.* A randomized, double-blind, placebo-controlled study of milk oral immunotherapy for cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122(6):1154-1160.
9. Martorell A, De la Hoz B, Ibáñez MD, *et al.* Oral desensitization as a useful treatment in 2-year-old children with cow's milk allergy. *Clin Exp Allergy* 2011. Apr 11 online.
10. Sánchez-García S, Rodríguez-del Río P, Escudero C, *et al.* Efficacy and safety of milk oral immunotherapy: five years of experience in treatment and follow-up. *Allergy* 2011;66, Suppl. 94:225.
11. Staden U, Rolinck-Werninghaus, Brewe F, *et al.* Specific oral tolerance induction in food allergy in children: efficacy and clinical patterns of reaction. *Allergy* 2007; 62: 1261-1269.
12. Buchanan AD, Green TD, Jones SM, Scurlock AM, Christie L, Althage KA, Steele PH, Pons L, Helm RM, Lee LA, Burks AW. Egg oral immunotherapy in nonanaphylactic children with egg allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2007 ;119:199-205.
13. Escudero C, Sánchez-García S; Rodríguez-del Río, *et al.* Oral immunotherapy with dehydrated egg white: randomised study of efficacy, safety and follow-up. *Allergy* 2011;66, Suppl. 94:413.

14. Vickery BP, Pons L, Kulis M, *et al.* Individualized IgE-based dosing of egg oral immunotherapy and the development of tolerance. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2010;105(6):444-450.
15. Varshney P, Jones SM, Scurlock AM, *et al.* A randomized controlled study of peanut oral immunotherapy: clinical desensitization and modulation of the allergic response. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127(3):654-660.
16. de Boissieu D, Dupont C. Sublingual immunotherapy for cow's milk protein allergy: a preliminary report. *Allergy* 2006; 61:1238–1239.
17. Enrique E, Pineda F, Malek T, *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;116:1073-1079.
18. Fernández-Rivas M, Garrido-Fernández S, Nadal JA, *et al.* Randomized double-blind, placebo-controlled trial of sublingual immunotherapy with a Pru p 3 quantified peach extract. *Allergy* 2009;64(6):876-883.
19. C Dupont, N Kalach, P Soulaïnes, *et al.* Cow's milk epicutaneous immunotherapy in children: A pilot trial of safety, acceptability, and impact on allergic reactivity. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125(5): 1166-1167.
20. Yang M, Yang C, Mine Y. Multiple T cell epitope peptides suppress allergic responses in an egg allergy mouse model by the elicitation of forkhead box transcription factor 3- and transforming growth factor- β -associated mechanisms. *Clin Exp Allergy* 2010; 40:668–678.
21. Sánchez-García S, Rodríguez del Río P, Escudero C, García-Fernández C, Ramírez A, Ibáñez M.D. Efficacy of oral immunotherapy protocol for specific tolerance induction in children with cow's milk allergy. *Isr Med Assoc J* 2012 Jan; 14: 43-47
22. S Sánchez-García, M Ruiz García, C García Fernández, C Escudero, P Rodríguez del Río, MD Ibáñez Sandín. Eficacia de inmunoterapia oral con leche (ITOL). ¿Desensibilización o curación? *J Investig Allergol Clin Immunol* 2011; Vol. 21, Supplement 4: 141.
23. Sánchez-García S, Rodríguez Del Río P, Escudero C, Martínez-Gómez MJ, Ibáñez MD. Possible eosinophilic esophagitis induced by milk oral immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol.* 2012. On-line

24. Pablo Rodríguez del Río, Silvia Sánchez-García, Carmelo Escudero Díez, Carlos Pastor-Vargas, José Javier Sánchez Hernández, Inmaculada Pérez-Rangel and María Dolores Ibáñez Allergy to goat and sheep's milk in a population of cow's milk-allergic children treated with oral immunotherapy. *Pediatric Allergy and Immunology* *Admitido para publicar*

25. Rodríguez del Río P, Sánchez García S, Escudero Díez C, Sánchez Vega S, Ruiz García M, Ibáñez Sandín MD. Inmunoterapia oral con trigo en niños alérgicos a cereales con gluten. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2011; Vol. 21, Supplement 4: 160.