

Inmunoterapia específica con alérgenos alimentarios

Antonio Martorell Aragonés

Servicio de Alergología. Hospital General Universitario. Valencia

Martorell Aragonés A. Inmunoterapia específica con alérgenos alimentarios. *Protoc diagn ter pediatri*. 2019;2:271-84.



RESUMEN

En la actualidad, el único tratamiento aceptado para la alergia alimentaria es la dieta de evitación del alimento responsable, el tratamiento de las reacciones adversas cuando se producen trasgresiones dietéticas y esperar que con el transcurso del tiempo se alcance la tolerancia del alimento de forma espontánea.

La alergia alimentaria tiene un impacto significativo en la calidad de vida del paciente y su familia, y puede conducir a trastornos nutricionales. Además, está el riesgo potencial de una reacción grave anafiláctica por exposición accidental o inadvertida. Estos motivos han conducido a buscar nuevas estrategias terapéuticas.

La inmunoterapia con alimentos es potencialmente un tratamiento curativo que puede incrementar la cantidad de alimento tolerado por el paciente previniendo los síntomas alérgicos y reduciendo el riesgo de una reacción anafiláctica potencialmente grave con riesgo vital.

El tratamiento consiste en la administración de dosis progresivamente crecientes del alimento vía oral, sublingual, subcutánea o dosis fijas vía epicutánea. La más estudiada y utilizada es la inmunoterapia oral (ITO).

La ITO es un tratamiento activo que consiste en la administración de dosis progresivamente crecientes del alimento que produce la reacción alérgica para reducir los síntomas frente a su exposición natural. La ITO intenta conseguir la desensibilización (respuesta clínica reversible o parcialmente reversible que requiere continuar con la ingesta del alimento) y con el tiempo la tolerancia permanente del alimento.

La ITO no puede ser recomendada como una práctica rutinaria, sino que se debe limitar a pacientes seleccionados y realizarse en Servicios de Alergología o Alergología Pediátrica con experiencia en este procedimiento terapéutico.

Palabras clave: alergia a alimentos; inmunoterapia oral; inmunoterapia sublingual; inmunoterapia epicutánea; desensibilización; alergia a leche de vaca; alergia a huevo; omalizumab.

Food allergen immunotherapy

ABSTRACT

At present, the only accepted management approach to food allergy is an avoidance diet without the causal food, the treatment of adverse reactions when dietetic transgressions occur, and waiting the eventual natural acquisition of tolerance to the food over time. The spontaneous short-term course is not favorable in all individuals, and in some cases the disorder tends to persist indefinitely.

Food allergy can have a significant impact upon quality of life and may lead to nutritional deficiencies. Furthermore, despite all avoidance measures, potentially serious adverse reactions are frequently seen. New treatment options have therefore been explored.

Allergen immunotherapy is potentially a curative therapy. Allergen immunotherapy may increase the amount of food that the patient can tolerate, preventing allergic symptoms and reducing the risk of potentially life-threatening allergic reactions.

Therapy consists of the administration of gradually increasing doses of food allergens via the oral, sublingual, or subcutaneous routes or a fixed dose of allergen through the epicutaneous route. The most used and widely studied is the oral immunotherapy.

Oral immunotherapy is an active treatment characterized by the administration of progressively increasing doses of the food causing the allergic reaction, with the aim of reducing the symptoms resulting from natural exposure. OIT intends to achieve desensitization (a reversible or partially reversible clinical response that is dependent on ongoing allergen exposure) and, if possible, permanent tolerance of the food.

Food allergy immunotherapy cannot be recommended as routine practice, but must be limited only to carefully selected patients managed in specialized clinical settings, by trained personnel

Key words: food allergy; oral immunotherapy; sublingual immunotherapy; epicutaneous immunotherapy desensitization; milk allergy; egg allergy; omalizumab.

1. INTRODUCCIÓN

La alergia alimentaria constituye en la actualidad un problema importante de salud pública por su prevalencia que va en aumento, su aparición en los primeros años de vida y la posibilidad de originar cuadros graves de anafilaxia. Se estima que la alergia a los alimentos afecta al 1-3% de la población general, y es más frecuente en los niños menores de 3 años, en los que la prevalencia puede llegar al 8% y es la primera causa de anafilaxia en niños atendidos en los servicios de urgencia españoles. Los alimentos más frecuentemente implicados dependen de los hábitos alimenticios en la comunidad estudiada que, en niños y en nuestro medio, son los siguientes por orden de frecuencia: el huevo de gallina, la leche de vaca, el pescado, las leguminosas, las frutas y los frutos secos.

En la actualidad, el único tratamiento aceptado para la alergia alimentaria es la dieta de evitación del alimento responsable, el tratamiento de las reacciones adversas cuando se producen trasgresiones dietéticas y esperar que con el transcurso del tiempo se alcance la tolerancia del alimento de forma natural.

No en todos los pacientes la evolución espontánea es favorable a corto plazo y en algunos tiende a persistir durante un tiempo indefinido.

La alergia a leche de vaca y huevo en niños tiene en general un buen pronóstico. Aproximadamente el 85% de los alérgicos a la leche evolucionan a la tolerancia a los 3 años. La alergia al huevo persiste durante más tiempo y aproximadamente el 65% alcanzan la tolerancia a los 6 años. Pero estudios más recientes sugieren la tendencia a una mayor persistencia de la alergia a la leche (el 36% no la tolera a

los 12 años) y al huevo (el 32% no lo tolera a los 16 años).

La dieta de evitación es muy fácil de indicar, pero no resulta tan fácil de llevar a la práctica, sobre todo con alimentos como la leche, huevo y frutos secos, que están presentes en muchos alimentos elaborados, con la complicación añadida de la advertencia actual de los fabricantes acerca de la posibilidad o existencia de trazas que los convierten en ubicuos en nuestro entorno. Un elemento vital del tratamiento es la educación del paciente, familiares, cuidadores y personal del colegio acerca de los alimentos que deben evitar y cómo interpretar su presencia en la etiquetas de los alimentos elaborados. En los colegios puede ser necesario realizar cambios generales o individuales para procurar un entorno seguro para el paciente alérgico.

Y siempre está el riesgo potencial de una reacción grave anafiláctica por exposición accidental o inadvertida, por lo que los pacientes, familiares, cuidadores y personal de colegio deben tener disponible, conocer y saber utilizar la medicación de rescate para su tratamiento inmediato. Esto implica en muchos casos tener disponible adrenalina autoinyectable en el domicilio, el colegio y allí donde va el niño.

La dieta de evitación y sobre todo el miedo a una reacción grave pueden conducir a una alteración significativa en la calidad de vida, con un impacto emocional y limitación de las actividades del niño alérgico y su familia. La prevención del riesgo de reacción puede provocar cambios en el estilo de vida familiar y producir limitaciones en la asistencia a restaurantes, campamentos, comedor del colegio, fiestas infantiles o domicilios de los amigos.

Todos estos motivos han conducido a buscar nuevas estrategias terapéuticas; la más estudiada es la inmunoterapia oral con alimentos (ITO).

2. INMUNOTERAPIA ORAL CON ALIMENTOS

La ITO es potencialmente un tratamiento curativo que puede incrementar la cantidad de alimento tolerado por el paciente, previniendo los síntomas alérgicos y reduciendo el riesgo de una reacción anafiláctica potencialmente grave con riesgo vital.

La ITO es un tratamiento activo que consiste en la administración de dosis progresivamente crecientes del alimento que produce la reacción alérgica para reducir los síntomas frente a su exposición natural, es decir, conseguir la desensibilización y, si es posible, la tolerancia permanente del alimento.

La **desensibilización oral** es un estado reversible de reducción de la reactividad clínica logrado tras la exposición a dosis gradualmente crecientes de un alimento. Este estado puede desaparecer tras suspender la ingestión regular del mismo, en el plazo de pocos días o semanas.

La **tolerancia** es un estado permanente de falta de reactividad clínica frente al alimento, a pesar de no ingerirlo de forma regular.

Se considera desensibilización completa cuando el paciente consigue tolerar una dosis equivalente a una ración del alimento, lo que permite introducirlo en la dieta sin restricciones. Con la desensibilización parcial, el paciente consigue aumentar el umbral de tolerancia al alimento en comparación con la dosis previa tolerada al inicio de la ITO, sin alcanzar una do-

sis equivalente a una ración del alimento. Se justificaría su mantenimiento para prevenir reacciones adversas por la ingestión inadvertida de pequeñas cantidades del alimento y para facilitar el poder continuar el proceso de desensibilización tras un periodo de tiempo. La dosis mínima de seguridad no ha sido establecida.

3. MECANISMOS DE ACCIÓN DE LA ITO

Los mecanismos inmunológicos de la ITO no son bien conocidos, pero se sabe que induce la reducción en la activación y liberación de mediadores de mastocitos y basófilos, aumento de los niveles de IgG4 específica, descenso en los niveles de IgE específica, activación de las células T reguladoras específicas e inhibición de la respuesta Th2¹.

4. INDICACIONES

Los resultados de recientes metanálisis concluyen que la ITO es un método efectivo para inducir desensibilización en la mayoría de los pacientes con alergia IgE a leche de vaca, huevo y cacahuate, aunque se desconoce la instauración de tolerancia a largo plazo². En base a estos resultados, la Academia Europea de Alergia e Inmunología Clínica (EAACI) recomienda la ITO en niños con alergia al huevo, leche y cacahuate en base a su capacidad de aumentar el umbral de la reactividad clínica, pero considera que no hay datos insuficientes para recomendar la ITO con otros alimentos fuera de estudios de investigación³.

En España la realizamos sobre todo con alimentos como leche y huevo, que están presentes en tantos y tantos alimentos elaborados, lo que dificulta su exclusión de la dieta. Pero podría

realizarse con otros alimentos y actualmente hemos iniciado con éxito un estudio de ITO con pescado utilizando un liofilizado de merluza.

5. INMUNOTERAPIA ORAL CON LECHE DE VACA Y HUEVO

5.1. Indicaciones y contraindicaciones

Los alergólogos españoles tienen una amplia experiencia con la ITO con leche y huevo, y recientemente se ha publicado una Guía Española de ITO con leche y huevo (*Guía ITEMS*) para orientar en la práctica clínica de este procedimiento terapéutico^{4,5}. Incorporando los resultados de la amplia experiencia disponible, la guía tiene como principal objetivo establecer las directrices que orienten el manejo de la ITO durante la fase de inducción y posterior tratamiento de mantenimiento con las mayores garantías de seguridad.

Siguiendo las recomendaciones de la guía española, la ITO puede considerarse como una alternativa a la dieta de eliminación en pacientes:

- Con alergia mediada por IgE a leche de vaca y huevo.
- Que mantienen la reactividad clínica a la leche de vaca a los 2 años, confirmada mediante prueba de exposición controlada⁶¹.
- Que mantienen la reactividad clínica al huevo cocinado a los 5 años, confirmada me-

dante prueba de exposición controlada⁷. Opcionalmente, pueden incluirse pacientes que, tolerando huevo cocinado, presenten síntomas con pequeñas cantidades de huevo crudo o poco cocinado.

- Que sea aceptado por el paciente o su familia tras informarles del riesgo y beneficio de la ITO y de la necesidad de tratamiento de mantenimiento prolongado.

En la actualidad no se consideran candidatos a ITO con leche de vaca y huevo los pacientes con:

- Asma no controlada. Hay que conseguir su control antes de iniciar la ITO.
- Dermatitis atópica grave. Hay que conseguir su control antes de iniciar la ITO.
- Diagnóstico previo de esofagitis eosinofílica.
- Enfermedades o tratamientos que contraindiquen el uso de adrenalina.
- Alergia a leche/huevo no mediada por IgE.
- Situación familiar, social o de comprensión de beneficios y riesgos que dificulte realizar un tratamiento de mantenimiento a largo plazo. Incluye conflictos parentales que puedan incidir en la regularidad del tratamiento.
- Falta de medios humanos y materiales o de entrenamiento para abordar con seguridad este tratamiento. Se aplica al centro y personal sanitario y al entorno familiar.
- Incapacidad de los tutores para seguir las normas, identificar reacciones y administrar fármacos (adrenalina).

1 Podría considerarse sin límite de edad inferior en los casos más graves, cuando la IgE específica no se ha reducido en sucesivos controles o bien en pacientes con reacciones anafilácticas, por la menor probabilidad de tolerancia espontánea y el mayor riesgo de reacciones graves.

- Cuaderno/hoja de recogida de reacciones adversas e incidencias durante el tratamiento.
- Disponibilidad de medios telemáticos o telefónicos para un acceso fácil y rápido con el médico responsable.

El plan de actuación deberá revisarse periódicamente, incluyendo la técnica de administración del autoinyector de adrenalina.

Deberá entregarse información por escrito al pediatra o médico de familia de que el paciente está realizando un tratamiento de inmunoterapia oral con alimentos, de la posibilidad de que se produzcan reacciones alérgicas durante el mismo y del plan de actuación a seguir en el caso de que aparezcan.

5.4. Eficacia

En los estudios controlados analizados en los metaanálisis^{3,8-10} se observa que se puede alcanzar la desensibilización en el 87% de los pacientes tratados con ITO con leche de vaca (62% desensibilización completa y 25% desensibilización parcial) y en el 79% de los pacientes con ITO con huevo (39% desensibilización completa y 40% desensibilización parcial).

La desensibilización puede ser más eficaz en niños pequeños, lo que sugiere que la inmunomodulación se podría conseguir más fácilmente cuando se inicia en edades más tempranas, como se especula con la inmunoterapia subcutánea con aeroalérgenos. En la mayoría de los pacientes con clínica grave de anafilaxia y niveles elevados de IgE específica solo se consigue una desensibilización parcial al alimento¹¹.

El objetivo final de la ITO es alcanzar la tolerancia del alimento sin reacción adversa y sin tener que consumirlo regularmente.

En los estudios publicados, se observa la evolución a tolerancia en porcentajes que varían del 38 al 75% de los pacientes con alergia a huevo y leche de vaca tratados con ITO, tras un periodo de mantenimiento de 1 a 4 años^{12,13}.

En la actualidad se desconocen los factores que influyen en la adquisición del estado permanente de tolerancia, aunque podría estar en relación con el tiempo transcurrido desde la desensibilización completa, con las dosis administradas durante el tratamiento de mantenimiento, con el grado de sensibilización al alimento y con otros factores individuales del paciente, como la adherencia al tratamiento. Tampoco conocemos si puede ser alcanzada por todos los pacientes alérgicos manteniendo la ITO durante un tiempo suficientemente largo o si algunos pacientes alérgicos nunca van a alcanzar la tolerancia.

En resumen, la ITO se ha demostrado eficaz para conseguir la desensibilización en alérgicos a leche de vaca y huevo, pero se desconoce el tiempo de mantenimiento necesario para alcanzar la tolerancia y si podría lograrse en todos los pacientes.

5.5. Seguridad

La cuestión sobre la seguridad del tratamiento de inmunoterapia oral es uno de los factores más importantes que deben ser considerados al aplicar la evidencia de los estudios a la práctica clínica.

La evidencia sobre la seguridad de la ITO ha sido analizada por varias revisiones sistemá-

tics y metaanálisis, concluyéndose que las reacciones adversas son frecuentes durante la ITO produciéndose hasta en el 91,5% de los pacientes tratados y en el 16% de las dosis administradas^{11,12,14}.

La mayor parte de las reacciones adversas descritas son leves y autolimitadas: prurito oral y labial, urticaria perioral, urticaria o eritema generalizados, síntomas abdominales, rinoconjuntivitis, laringoespasma leve y broncoespasma leve. También se han descrito reacciones anafilácticas graves y en los metaanálisis de ensayos clínicos controlados publicados, se describe que el 11,3% de los pacientes que recibieron ITO con leche de vaca^{9,10} y el 5% de los tratados con ITO con huevo¹¹ precisaron la administración de adrenalina intramuscular.

Se han descrito casos de esofagitis eosinofílica, que sugieren una asociación de esta patología con la ITO con alimentos, aunque en ningún caso se descartó patología esofágica antes de iniciar ITO. En una reciente revisión sistemática de la evidencia entre la asociación de ITO y esofagitis eosinofílica se concluye que la prevalencia combinada de esofagitis eosinofílica diagnosticada tras ITO (leche, huevo, cacahuete o trigo) fue de 2,7%¹⁵.

En resumen, la ITO con alimentos no está exenta de riesgos. El mayor porcentaje de reacciones adversas corresponde a reacciones leves, si bien se debe considerar la posibilidad de que se produzcan reacciones de mayor gravedad. Por lo tanto, médico, paciente y familiares deben evaluar si aceptan los riesgos de la ITO antes de iniciarla. Además, estos riesgos deben ser comparados con los riesgos, la afectación de la calidad de vida y las repercusiones socioeconómicas que implican el tratamiento convencional,

la dieta de evitación. Debe obtenerse el consentimiento informado por parte del paciente y o su representante legal. Se recomienda que las mujeres adolescentes en edad fértil usen un apropiado método anticonceptivo durante el procedimiento.

5.6. Factores de riesgo de reacciones adversas y de fracaso de la ITO

En la valoración realizada por los autores de la *Guía ITEM5*^{5,6}, se consideran factores de riesgo de presentar reacciones adversas y de fracaso para conseguir la desensibilización los siguientes:

- Clínica de reacción anafiláctica previa reciente con el alimento.
- Coexistencia con asma bronquial persistente moderada-grave.
- Niveles elevados de IgE específica basal. Aunque no se han establecido niveles de corte, recomiendan como referencia niveles de 17,5 kU/l para caseína y de 8,8 kU/l para ovomucoide que podrán ser modificados en el futuro con nuevas aportaciones.
- Bajo umbral de reacción en la prueba de exposición. Aunque no se han establecido niveles de corte, recomiendan como referencia una dosis umbral de 1 ml de clara pasteurizada o un cuarto de clara cocida para huevo y 2,5 ml para leche que podrán ser modificados en el futuro.

Aunque la adolescencia no supone un riesgo en sí misma, es necesaria una mayor supervisión y educación por las circunstancias que rodean esta etapa de la vida.

5.7. Tratamiento con omalizumab durante la ITO

La desensibilización se consigue en la mayoría de los pacientes, pero en al menos un 20% no puede lograrse por la aparición de reacciones adversas. Por este motivo, es necesario desarrollar nuevas estrategias terapéuticas, como el tratamiento adyuvante con anti-IgE (omalizumab), para poder ampliar su ámbito de aplicación¹⁶.

Omalizumab (OMZ) es un anticuerpo monoclonal, humanizado mediante tecnología ADN recombinante, que se fija a la IgE libre circulante e impide que esta se una a los mastocitos y demás células efectoras con receptores para la IgE.

El OMZ actualmente está autorizado en España para el tratamiento del asma bronquial alérgica y de la urticaria crónica.

El tratamiento con OMZ reduce los niveles séricos de IgE libre, lo que conduce a una pérdida de receptores Fcε de los mastocitos, basófilos y células presentadoras de antígeno. El tratamiento con OMZ ha demostrado su capacidad de aumentar el umbral de tolerancia en pacientes con alergia alimentaria. Por este motivo se ha utilizado combinado con las pautas de ITO con alimentos con el objetivo de conseguir pautas más rápidas y con menos efectos secundarios.

Los estudios publicados demuestran que el tratamiento concomitante con OMZ es eficaz para mejorar la seguridad de la ITO, reduciendo el número de las reacciones adversas y su gravedad especialmente en pacientes con clínica de anafilaxia altamente sensibilizados, lo que se

ha confirmado en un reciente estudio controlado con placebo¹⁷, y que además puede conseguir completar la ITO con éxito en pacientes en los que previamente había fracasado por las reacciones alérgicas que presentaban¹⁷.

En la *Guía ITEMS*^{5,6} se recomiendan dosis de OMZ y frecuencia que corresponde por nivel de IgE total y peso del paciente, según ficha técnica de la casa comercial para el tratamiento del asma grave. Si los niveles de IgE sérica son superiores a 700 kU/l para el cálculo de la dosis se aplica la fórmula 0,016 mg/kg/IgE (kU/l). En una publicación reciente MacGinnitie *et al.*¹⁸ recomiendan una nueva tabla de dosis de OMZ, con leves modificaciones respecto a la recomendada para el asma para permitir la inclusión pacientes con niveles elevados de IgE.

Se debe comenzar con un pretratamiento de OMZ no menor a 4 semanas antes del inicio de la ITO, es recomendable 9 semanas antes del inicio de la ITO con el fin de obtener el efecto máximo de reducción de la IgE libre (7 días), de los receptores de alta afinidad de basófilos (7 días) y de los mastocitos (70 días).

La tolerancia inmediata tras la suspensión del OMZ es buena. Sin embargo, un porcentaje de pacientes (33-66%) recaen con descenso en el umbral de reactividad clínica a los 2-4 meses de suspender el OMZ¹⁷. La diferencia puede radicar en el grado de reactividad clínica y de sensibilización basal de los pacientes.

Además, los estudios que prolongan el tiempo de seguimiento observan una recaída en cuanto a la reaparición de síntomas con el alimento a medida que pasa el tiempo sin OMZ. Tras 6-8 meses después de suspender el OMZ aparecen reacciones hasta en el 50% de los pacientes;

la mayoría son reacciones leves, pero algunos pacientes experimentan reacciones graves que precisan adrenalina. Todo ello sugiere la necesidad de aumentar el periodo de tratamiento de mantenimiento con OMZ y la necesidad de realizar estudios que nos ayuden a definir la duración adecuada de este tratamiento.

Existe evidencia sobre la utilidad del OMZ en la reducción de las reacciones adversas y su gravedad, por lo que estaría indicado especialmente en pacientes con clínica de anafilaxia, altamente sensibilizados y en los que previamente había fracasado la ITO.

5.8. Fase de mantenimiento

La fase de mantenimiento de la ITO continúa tras la fase de inducción. Su duración no está definida y se puede prolongar durante meses y hasta varios años.

5.8.1. Fase de mantenimiento de la ITO con leche de vaca

Siguiendo las recomendaciones de la *Guía ITEMS*^{5,6}:

- En los pacientes que alcanzan durante la fase de inducción la dosis máxima de 200 ml, se recomienda para la fase de mantenimiento una dosis diaria de 200 ml de leche.
- Los pacientes que alcanzan una dosis de 200 ml durante la fase de inducción pueden tomar leche y lácteos hasta esa cantidad o su equivalente, además de la dosis de mantenimiento programada. Sin embargo, se indicará que no tomen estos alimentos en las 2 horas previas y posteriores a la administración de la dosis de mantenimiento

establecida. El objetivo es evitar una dosis acumulada elevada que podría producir reacción.

- Cuando el paciente no alcance una dosis equivalente a una ración, el mantenimiento deberá hacerse con la dosis máxima alcanzada durante la fase de inducción. En este caso, se debe comprobar periódicamente el aumento del umbral de tolerancia mediante una prueba de exposición controlada.
- La práctica totalidad de estudios de ITO a leche de vaca administran dosis diaria en la fase de mantenimiento. La leche es un alimento que habitualmente se toma todos los días. Por tanto, no existe inconveniente en recomendar su administración diaria. No hay evidencia para recomendar una frecuencia de administración inferior. Existe el riesgo de pérdida del efecto de desensibilización con frecuencias inferiores.
- Si se plantea reducir la frecuencia de administración o suspender temporalmente el tratamiento, la administración de la siguiente dosis deberá realizarse bajo supervisión médica debido al riesgo de reacción alérgica.
- Si el paciente deja de tomar leche durante más de 3 días seguidos, deberá informar al médico responsable para decidir si la siguiente dosis debe ser administrada bajo supervisión.
- No existe evidencia sobre la hora óptima del día para la administración de dosis. La familia debe elegir aquella en la que el paciente pueda estar supervisado por sus cuidadores y en la que no vaya a realizar posteriormente un ejercicio intenso.

- No existe evidencia sobre el efecto del ayuno en la seguridad de la ITO con leche, si bien la mayoría de los estudios recomiendan evitarlo para evitar una posible absorción rápida del alérgeno y con ello, una reacción alérgica.

5.8.2. Fase de mantenimiento de la ITO con huevo

Siguiendo las recomendaciones de la *Guía ITEMS*^{5,6}:

- La dosis de huevo durante el mantenimiento debe ser la dosis máxima alcanzada durante la fase de inducción y con un producto de huevo de alergenidad similar.
- Si la ingesta durante la fase de mantenimiento es de una cantidad inferior a una ración equivalente a un huevo, ya sea crudo o cocinado, la tolerancia de dosis equivalentes a un huevo debe ser comprobada mediante prueba de exposición.
- La fase de mantenimiento de la ITO con huevo puede realizarse con la ingestión del alimento al menos 3 veces por semana.
- La reducción en la frecuencia de administración de huevo en la fase de mantenimiento debe realizarse bajo supervisión médica.
- Si el paciente deja de tomar huevo durante más de 6 días seguidos, deberá informar al médico responsable para decidir si la siguiente dosis debe ser administrada bajo supervisión.
- No existe evidencia sobre la hora óptima del día para la administración de dosis. Los

cuidadores deben elegir aquella en la que el paciente pueda estar supervisado y en la que no vaya a realizar posteriormente ejercicio físico intenso.

- No existe evidencia sobre el efecto del ayuno en la seguridad de la ITO con huevo, si bien se recomienda evitarlo para prevenir una posible absorción rápida del alérgeno y con ello, una posible reacción alérgica.

Son necesarios más estudios para determinar la duración de la fase de mantenimiento y la dosis óptimas de alimento para alcanzar la tolerancia permanente y la identificación de predictores para conocer cuál es el momento más idóneo para evaluar la obtención de este estado, si bien la evolución de la IgE específica a lo largo de la ITO podría ser de utilidad.

El tratamiento de mantenimiento se prolongará hasta que el paciente haya perdido la sensibilización al alimento, confirmado mediante el resultado negativo de las pruebas cutáneas e IgE específica para el alimento, o al menos hasta que se haya confirmado la tolerancia permanente.

La evaluación del desarrollo de la tolerancia permanente implica realizar una dieta de exclusión estricta del alimento durante un periodo de 1-4 meses, seguida de una prueba de exposición bajo supervisión médica, aunque se desconoce si periodos de evitación de más de 4 meses podrían influir sobre la tolerancia permanente.

Se confirmará la obtención de estado de tolerancia permanente cuando el médico responsable lo considere oportuno, tras valorar los riesgos y beneficios y de acuerdo con el paciente y sus cuidadores.

Este protocolo de ITO con leche y huevo se basa en la guía española de ITO con leche y huevo (*Guía ITEMS*); se recomienda su consulta para completar la información^{5,6}.

6. ITO CON OTROS ALIMENTOS

Aparte de la amplia experiencia de ITO con huevo, leche y cacahuete y siguiendo un procedimiento similar, se ha realizado ITO en pacientes alérgicos al pescado, trigo, manzana, tomate y apio, con resultados favorables.

7. OTRAS VÍAS DE ADMINISTRACION

7.1. Inmunoterapia subcutánea

Se intentó la inmunoterapia subcutánea con un extracto de cacahuete y, aunque los resultados indicaban que era clínicamente eficaz, la frecuencia y gravedad de las reacciones adversas impidieron continuar los estudios con esta vía de administración.

Actualmente están en marcha proyectos para utilizar la vía subcutánea con extractos de alimentos modificados químicamente hipoalérgicos que, manteniendo su inmunogenicidad, tengan menor capacidad de unirse a la IgE y de producir reacciones alérgicas.

7.2. Inmunoterapia sublingual

La inmunoterapia sublingual (ITSL) para alimentos utiliza la misma técnica que la empleada para la ITSL con neumoalérgenos. La dosis se mantiene debajo de la lengua durante dos minutos y luego se puede escupir o deglutir.

En la ITSL, los protocolos incluyen generalmente una fase inicial de aumento y una dosis de mantenimiento. Las dosis son pequeñas, desde microgramos de proteína, hasta miligramos, generalmente entre 1 y 7 mg de proteína/dosis/día, aunque se ha llegado hasta 32 mg (1 ml) con leche, con buena tolerancia.

Se postula que la ITSL actúa a través de la interacción del alérgeno (proteína completa) con las células protolerogénicas de Langerhans en la mucosa oral, con el resultado de una regulación a la baja de la respuesta alérgica.

Los estudios controlados con placebo realizados con ITSL en alérgicos a kiwi, cacahuete, leche, avellana, melocotón (Pru p 3) y otros sin placebo demuestran un mejor perfil de seguridad de la ITSL que la ITO, pero con una eficacia moderada, inferior a la obtenida con la ITO o sin conseguir diferencia significativa respecto a placebo, como se observa en un estudio con cacahuete¹⁹. La eficacia de la ITSL está limitada por la concentración del alérgeno y el volumen de líquido que se puede administrar vía sublingual.

Se ha sugerido que el pretratamiento con ITSL seguido de ITO podría beneficiar el perfil de seguridad y de eficacia de la ITO, permitiendo alcanzar un mayor nivel de tolerancia al alimento.

Dado que por sí sola la ITSL no es superior a la ITO, su uso debería ser contemplado como tratamiento coadyuvante de la misma.

7.3. Inmunoterapia epicutánea

Consiste en la aplicación diaria sobre la piel de un parche con un extracto del alimento utilizando una cámara oclusiva de 26 mm de diá-

metro. Se han realizado estudios controlados con leche en polvo y cacahuete liofilizado²⁰. En el estudio con leche de vaca no se observó diferencia significativa con el placebo, tampoco en uno de los estudios con cacahuete y en el segundo estudio con cacahuete solo una modesta reducción del umbral de tolerancia después de 52 semanas de tratamiento. En este estudio se observaron reacciones predominantemente leves, locales, limitadas al área de aplicación del parche en el 79,8% de las dosis.

La inmunoterapia con alimentos no puede ser recomendada como una práctica clínica rutinaria, sino que se debe limitar a pacientes seleccionados y realizarse en Servicios/ Unidades de Alergología o Alergología Pediátrica con experiencia en este procedimiento terapéutico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Keet CA, Wood RA. Emerging therapies for food allergy. *J Clin Invest.* 2014;124:1880-6.
2. Nurmatov U, Dhami S, Arasi S, Pajno GB, Fernandez-Rivas M, Muraro A, *et al.* Allergen immunotherapy for IgE-mediated food allergy: a systematic review and meta-analysis. *Allergy.* 2017;72:1133-47.
3. Pajno GB, Fernandez-Rivas M, Arasi S, Roberts G, Akdis CA, Alvaro-Lozano M, *et al.* EAACI Guidelines on allergen immunotherapy: IgE-mediated food allergy. *Allergy.* 2018;73:799-815.
4. Martorell A, Alonso E, Echeverría L, Escudero C, García-Rodríguez R, Blasco C, *et al.* Oral immunotherapy for food allergy: A Spanish guideline. *Immunotherapy egg and milk Spanish guide (ITEMS guide). Part I: Cow milk and egg oral immunotherapy: Introduction, methodology, rationale, current state, indications contraindications and oral immunotherapy build-up phase.* *Allergol Immunopathol (Madr).* 2017;45:393-404.
5. Martorell A, Alonso E, Echeverría L, Escudero C, García-Rodríguez R, Blasco C, *et al.* Oral immunotherapy for food allergy: A Spanish guideline. *Egg and milk immunotherapy Spanish guide (ITEMS guide). Part 2: Maintenance phase of cow milk (CM) and egg oral immunotherapy (OIT), special treatment dosing schedules. Models of dosing schedules of OIT with CM and EGG.* *Allergol Immunopathol (Madr).* 2017;45:508-18.
6. Martorell A, De la Hoz B, Ibáñez MD, Bone J, Terrados MS, Michavila A, *et al.* Oral desensitization as a useful treatment in 2-year-old children with cow's milk allergy. *Clin Exp Allergy.* 2011;41:1297-304.
7. Burks AW, Jones SM, Wood RA, Fleischer DM, Sicherer SH, Lindblad RW, *et al.* Oral immunotherapy for treatment of egg allergy in children. *N Engl J Med.* 2012;367:233-43.
8. Martorell Calatayud C, Muriel García A, Martorell Aragonés A, de la Hoz Caballer B. Safety and efficacy profile and immunological changes associated with oral immunotherapy for IgE-mediated cow's milk allergy in children: systematic review and meta-analysis. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2014;24:298-307.
9. Yeung JP, Kloda LA, McDevitt J, Ben-Shoshan M, Alizadehfar R. Oral immunotherapy for milk allergy. *Cochrane Database Systematic Rev.* 2012 Nov 14;11:CD009542.
10. Romantsik O, Bruschetti M, Tosca MA, Zappettini S, Della Casa Alberighi O, *et al.* Oral and sublingual immunotherapy for egg allergy. *Cochrane Database Systematic Rev.* 2014 Nov 18;11:CD010638.

