

# Desensibilización con alimentos

## Food desensitization

Pedro Piraino-Sosa,<sup>1</sup> Giovanni Ojeda-Soley<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Alergólogo, Jefe de servicio de Alergología, Hospital Central de la Policía Nacional Rigoberto Caballero; Jefe de servicio del Instituto de Previsión Social, Hospital Central, Asunción, Paraguay.  
<sup>2</sup> Alergólogo e Inmunólogo clínico, Médico de planta en el Instituto de previsión Social, Asunción, Paraguay.

**Recibido:** 01-08-2023

**Aceptado:** 29-10-2023

**Publicado:** 31-12-2023

### Correspondencia

Pedro Piraino Sosa  
todoasma@gmail.com

**DOI:** 10.29262/ram.v70i4.1339

### ORCID

Pedro Piraino Sosa

**0000-0002-8159-6541**

Giovanni Ojeda Soley

**0000-0003-3843-3023**

### Resumen

Hasta hace poco, el enfoque principal para tratar las alergias alimentarias implicaba evitar estrictamente el alérgeno desencadenante. Este método a menudo se consideraba insuficiente, lo que dejaba a los pacientes vulnerables a pequeñas cantidades o fuentes ocultas del alérgeno. La desensibilización, o inducción de tolerancia oral, es un método emergente que se está investigando para el tratamiento de las alergias alimentarias. El objetivo final es conseguir una tolerancia permanente, previniendo reacciones alérgicas tras una nueva exposición al alérgeno tras un periodo de abstinencia. La investigación se ha centrado en la inmunoterapia con alérgenos específicos a través de tres vías: oral, sublingual y epicutánea. La leche, el huevo y el maní son los principales alimentos estudiados debido a su prevalencia en las alergias. Se prefiere la inducción oral porque la ingestión de una persona no alérgica induce una respuesta inmune sin desencadenar una reacción alérgica. La atención de pacientes se ha desplazado de evitar el alérgeno a ofrecer estrategias de consumo temprano para prevenir las alergias. En este enfoque se considera crucial el rango de edad de 4 a 6 meses. Se necesita investigación continua para evaluar los detalles de la población, los efectos a largo plazo, la viabilidad y la seguridad de estas estrategias.

**Palabras clave:** Alergia alimentaria; Inducción de tolerancia oral; Desensibilización; Inmunoterapia; Anticuerpos monoclonales; Aprobación de la FDA; Anafilaxia; Inmunoterapia con alérgenos; Alergia pediátrica.

### Abstract

In recent times, the primary approach to treating food allergies involved strict avoidance of the triggering allergen. Many considered this approach as lacking true treatment, leaving patients vulnerable to even small amounts or hidden sources of the allergenic food. Desensitization or Oral Tolerance Induction (OTI) is a studied method aiming for a lasting tolerance to the allergen. The ultimate goal is permanent tolerance, where allergic reactions won't reoccur after new exposure to the triggering allergen, following a period of abstinence. The research mainly focuses on allergen-specific immunotherapy, covering three routes: oral, sublingual, and epicutaneous immunotherapy. Milk, egg, and peanuts are the extensively studied foods due to their prevalence in allergies. The oral route is favored for inducing tolerance because ingestion of a food antigen by a non-allergic individual triggers an active immune response without causing an allergic reaction. The paradigm has shifted from recommending avoidance to early consumption strategies to prevent allergies. The period from 4 to 6 months of age is considered immunologically sensitive, where children with risk factors show increased allergic sensitization risk. Implementing these recommendations, considering family and community preferences, may reduce the burden of food allergies and healthcare costs.

**Key words:** Oral tolerance induction; Food allergy; Desensitization; Immunotherapy; Monoclonal antibodies; FDA Approval; Anaphylaxis; Allergen immunotherapy; Pediatric allergy.

Hasta hace poco tiempo, el tratamiento de las alergias alimentarias consistía en evitar estrictamente el alérgeno desencadenante al que el paciente está sensibilizado. Este enfoque se considera por muchos una ausencia de tratamiento, que deja al paciente indefenso ante cantidades pequeñas o fuentes ocultas del alimento.<sup>1</sup>

La desensibilización o inducción de tolerancia oral (ITO) es uno de los diversos enfoques que permanecen en estudio para el tratamiento de la alergia alimentaria. La tolerancia permanente es el objetivo final de la ITO y otros protocolos terapéuticos.<sup>2</sup>

El objetivo final de la inducción de tolerancia oral y otros enfoques terapéuticos para la alergia alimentaria es, como su nombre lo indica, inducir la tolerancia permanente al alimento, donde las reacciones alérgicas no volverán a aparecer, luego de la nueva exposición al alérgeno desencadenante, en un período de abstinencia.

El grupo de trabajo de Inmunoterapia con Alérgenos de la Academia Europea de Alergia e Inmunología Clínica (EEACI) de 2017, en conjunto con las pautas de 2016 de la Sociedad Japonesa de Alergia Pediátrica e Inmunología Clínica, recomendaron realizar la inducción de tolerancia oral en centros médicos con experiencia en inmunoterapia con alérgenos y tratamiento del choque anafiláctico. Las pautas japonesas también establecieron que la inducción de tolerancia oral no debe recomendarse como tratamiento de referencia.

La Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA) aprobó el primer medicamento biológico para la inducción de tolerancia oral del cacahuate en niños de 4 a 17 años, en enero de 2020, con la indicación de “mitigación de reacciones alérgicas”, incluida la anafilaxia, que puede ocurrir con la exposición accidental.<sup>3</sup>

## Definiciones

**Desensibilización:** es el aumento en el umbral de la reacción a un alérgeno alimentario mientras se recibe terapia activa y puede equivaler a protección contra la ingesta accidental.

**Falta de respuesta sostenida:** es la ausencia de reacción clínica a un alérgeno alimentario después de interrumpirse la terapia activa, durante un periodo de tiempo.

**Tolerancia oral:** es la falta total de reactividad clínica a un alérgeno alimentario ingerido como una ocurrencia natural.

Las investigaciones se han dirigido a la inmunoterapia específica del alérgeno, y abarca tres vías o rutas: inmunoterapia oral, inmunoterapia sublingual (ITSL) e inmunoterapia epicutánea (ITE). Los alimentos estudiados y utilizados en la mayor parte de los ensayos son la leche, el huevo y el cacahuate.

Estos alimentos son responsables de casi todas las alergias a los alimentos. Se encuentran en diversos productos alimenticios y elevan el riesgo de reacciones alérgicas por ingesta accidental. La relación riesgo-beneficio de otras vías, como la subcutánea o la rectal, implementadas en el tratamiento de la alergia al cacahuate, hasta el momento han sido inaceptables, por su elevada incidencia de reacciones sistémicas.

## ¿Por qué optar por la vía oral para inducir tolerancia?

Porque la ingestión de un antígeno alimentario, por parte de alguien que no es alérgico a ese alimento, provoca una respuesta activa del sistema inmunitario que no desencadena ninguna reacción alérgica hacia ese antígeno (es decir, tolerancia oral). Se piensa que la tolerancia oral está mediada por la inducción de células T reguladoras, con exposición a dosis bajas de antígeno, anergia o deleción de linfocitos con dosis altas de antígeno.

Los cambios inmunológicos humorales asociados con la inducción de tolerancia oral incluyen: aumento gradual en las concentraciones séricas de IgG4, IgA e IgA2. Además, se observa un aumento en las concentraciones séricas de anticuerpos específicos de IgE en los primeros 12 meses, seguido de una disminución posterior. Las células T reguladoras específicas aumentan y alcanzan su punto máximo aproximadamente a los 12 meses, con una disminución posterior.

El aumento de la función de las células T reguladoras inducida por antígeno se asocia con hipometilación de la proteína FOXP3.

La reactividad de los basófilos, las respuestas a las pruebas de punción cutánea y los valores séricos de citocinas T helper tipo 2 (Th2) disminuyen gradualmente, mientras que el interferón (IFN) gamma, la proteína inflamatoria de macrófagos (MIP) 1 alfa y la proteína quimiotáctica de monocitos (MCP) 1 aumentan durante el curso de la inducción de tolerancia oral.

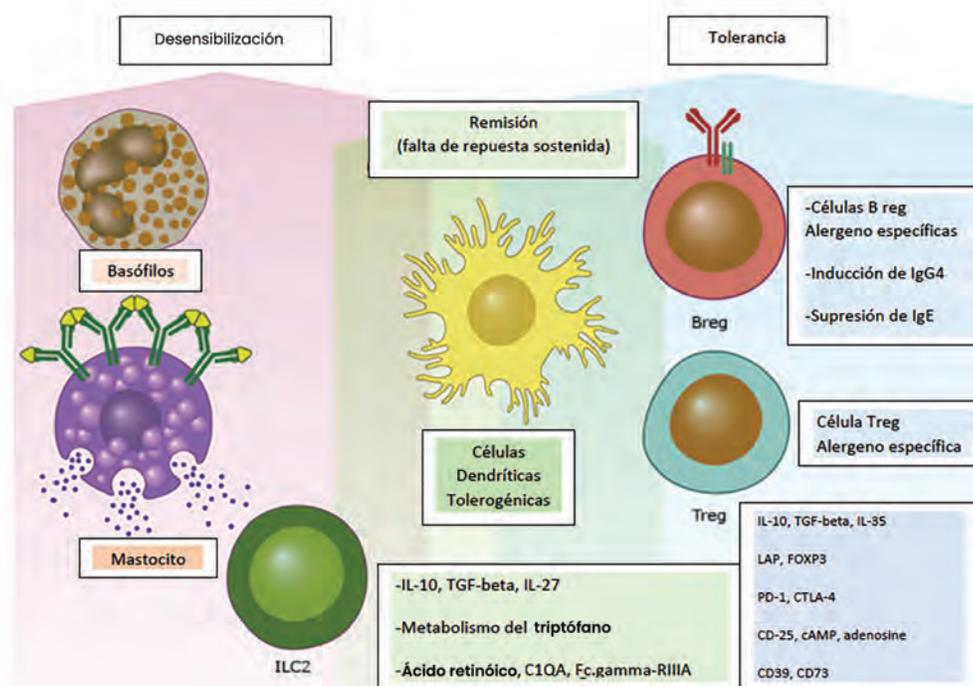
**Figura 1**

**Objetivos**

El objetivo final del tratamiento de la alergia alimentaria es inducir la tolerancia permanente al alimento, de modo que pueda haber períodos de abstinencia, que no conduzcan a una recurrencia de la reactividad clínica luego de la reintroducción del alimento. Sin embargo, lograr la tolerancia permanente a los alimentos con la inducción de tolerancia oral ha sido difícil de alcanzar en la mayor parte de los estudios de tratamien-

tos para alergias alimentarias, por lo que el objetivo de casi todos los protocolos disponibles es aumentar la cantidad de alimentos que las personas con alergias alimentarias pueden consumir antes de experimentar síntomas. Aumentar el umbral alérgico puede prevenir las reacciones que ocurren por exposición accidental a ese alimento en particular. Además, los cambios de estilo de vida molestos, así como la ansiedad por la posibilidad de anafilaxia y muerte son algunas de las principales causas de morbilidad en la alergia alimentaria. Los objetivos importantes para los pacientes y sus cuidadores son reducir esta ansiedad y mejorar la calidad de vida.

Por lo general, los pacientes inician con una dosis diaria muy pequeña del alimento (3 a 6 mg de proteína alimentaria) y avanzan periódicamente (generalmente cada dos semanas) a una dosis de mantenimiento (300 mg o, según el alimento y los objetivos, 1 a 2 g de proteína alimentaria al día) durante varios meses. La dosis inicial y cada aumento de dosis se administran con supervisión clínica (generalmente con un período de observación de 60 minutos después de



**Figura 1.** Mecanismos de la alergia alimentaria. Adaptada de Sampson HA, O´Mahony L, Burks AW, et al. Mecanismos de la alergia alimentaria, J Allergy Clin Immunol 2018.



la administración de la dosis), mientras que el resto de las dosis diarias durante la fase de aumento de dosis y la terapia de mantenimiento se administran en el hogar. Las dosis de inducción de tolerancia oral (ITO) suelen administrarse a la misma hora del día, después de una comida o refrigerio abundante. Los alimentos incluidos en la ITO casi siempre se evitan estrictamente en la dieta durante el periodo de la ITO, dando un plan de tratamiento de anafilaxia de urgencia detallado. **Anexo 1**

### Riesgo de reacciones sistémicas

Se recomiendan medidas generales y específicas para minimizar el riesgo de reacciones sistémicas relacionadas con la dosificación de la inducción de tolerancia oral. Los cofactores que aumentan el riesgo de reacción alérgica incluyen: ejercicio o exposición al agua caliente (estado hipermetabólico con elevación de la temperatura corporal), enfermedades intercurrentes (infección viral), ayuno o dosificación con el estómago vacío; menstruación, privación del sueño y consumo de antiinflamatorios no esteroideos (AINE).<sup>4</sup> El momento de la dosificación se ajusta para evitar estos cofactores.

Las duchas o baños calientes deben evitarse inmediatamente, antes o dentro de las tres horas posteriores a la toma de la dosis, y la actividad física debe restringirse durante una o dos horas después de la dosificación.

Si no es posible evitar cualquiera de estos cofactores, la dosis se suspende temporalmente, como en el caso de alguna enfermedad activa, o se reduce. Sin embargo, las reacciones pueden ocurrir durante una fase prodrómica de alguna infección, antes de que se manifiesten los síntomas de alguna enfermedad. También se ajusta la dosis, o se suspende el tratamiento, en pacientes con síntomas gastrointestinales alérgicos crónicos, recurrentes o anafilaxia. Las indicaciones adicionales para interrumpir el tratamiento incluyen la incapacidad para tolerar una dosis inferior a 3 mg, el incumplimiento de la dosis diaria, la sospecha de esofagitis eosinofílica, las exacerbaciones recurrentes del asma o la pérdida persistente del control del asma.

Cuando la dosificación se suspende temporalmente o se omite una o más dosis, la dosificación se reanuda a la misma dosis en el hogar o con supervisión en el

**Cuadro 1. Ejemplos de protocolos**

Protocolo en pauta lenta*		Protocolo pauta rápida**		Protocolo de pauta controlada				
Día / semana	N dosis	Volumen	Día / semana	Dosis (mL) hospital	Dosis (mL) domicilio	Día / semana	Dosis (mL) hospital	Dosis (mL) domicilio
1/1	1	1 gota <sup>a</sup>	1/1	1, 2, 4, 8 <sup>c</sup>	-	1/1	0.5, 0.1, 0.3, 0.6	-
7/2	2	2 gotas <sup>a</sup>	2/1	1, 2, 4, 8 <sup>d</sup>	-	2/1	1.2	2
14/3	3	4 gotas <sup>a</sup>	3/1	1, 2, 4, 8, 16, 31 <sup>b</sup>	-	9/2	5	5
21/4	4	8 gotas <sup>a</sup>	4/1	64, 100 <sup>b</sup>	-	16/3	10	10
28/5	5	16 gotas <sup>a</sup>	5/1	200 <sup>b</sup>	200	23/4	20	20
35/6	6	32 gotas <sup>a</sup>				30/5	40	40
42/7	7	64 gotas <sup>a</sup>				37/6	60	60
49/8	8	5 gotas <sup>b</sup>				44/7	100	100
56/9	9	10 gotas <sup>b</sup>				51/8	150	150
63/10	10	20 gotas <sup>b</sup>				58/9	200	200
70/11	11	2 mL <sup>b</sup>				65/10	250	250
77/12	12	4 mL <sup>b</sup>						
84/13	13	8 mL <sup>b</sup>						
91/14	14	16 mL <sup>b</sup>						
98/15	15	32 mL <sup>b</sup>						
105/16	16	64 mL <sup>b</sup>						
112/17	17	128 mL <sup>b</sup>						
119/18	18	200 mL <sup>b</sup>						

\*Pajno 2010. \*\*Bauer 1999. \*\*\* Zapatero2008.

<sup>a</sup>Leche de vaca diluida al 1:25. <sup>b</sup>Leche de vaca no diluida. <sup>c</sup>Leche diluida 1:100. <sup>d</sup>Leche diluida 1:10



consultorio, o la dosis se reduce y se aumenta gradualmente hasta el nivel previo a la enfermedad, según la cantidad de dosis olvidadas.

### Eficacia

Entre el 40 y 75% de los pacientes que reciben inducción de tolerancia oral pasan una prueba de provocación supervisada con una mayor cantidad del alérgeno alimentario durante la terapia de mantenimiento que al inicio y se consideran, al menos parcialmente, "insensibilizados". La desensibilización en este entorno se define como un estado de hiporreactividad temporal a los alérgenos alimentarios, con un mayor umbral de reacciones en comparación con el umbral anterior a la inducción de tolerancia oral. El punto de corte para un umbral elevado (porcentaje o cantidad tolerada en comparación con el valor inicial) que define la hiporreactividad no está estandarizado y varía de un estudio a otro.

La desensibilización debería proteger contra las reacciones a la ingestión accidental de cantidades similares o inferiores del alimento que se toleraron en el desafío supervisado. Sin embargo, a pesar de la capacidad de ITO para inducir la desensibilización, las reacciones alérgicas agudas significativas a la terapia y/o las exposiciones accidentales aún son comunes en los pacientes tratados y pueden ocurrir incluso con la dosis de mantenimiento. Las tasas más altas de anafilaxia y la administración de epinefrina se observan consistentemente en los grupos de tratamiento en comparación con la evitación sola.<sup>5</sup> Además, las tasas de otros tipos de reacciones alérgicas son comunes y suelen ser más altas en pacientes tratados con inducción de tolerancia oral.

### Inducción de tolerancia en la alergia a la leche de vaca

La alergia a las proteínas de la leche de vaca (APLV) es la primera causa de alergia alimentaria en la infancia y en aproximadamente el 50% de los pacientes persiste a los 4-5 años de vida.<sup>6</sup>

La leche de vaca es el producto que suele utilizarse para la inmunoterapia oral. Contiene 7 g de proteína por cada 200 mL de leche (0.035 g/mL). Sus proteínas

son muy estables siempre que se mantenga refrigerada. Es un producto de bajo costo y fácil manipulación, con el que resulta sencillo realizar diluciones. Algunos estudios han utilizado leche desnatada en polvo, que posteriormente se reconstituye con agua, u otros productos que contienen leche procesada a altas temperaturas, en pacientes alérgicos que toleran trazas, como acelerador de la tolerancia espontánea. Kim y sus colaboradores<sup>7</sup> observaron que la mayoría de los pacientes no alcanzaban la tolerancia de forma espontánea, por lo que en estudios posteriores incluyeron sujetos mayores de 4-5 años y adolescentes en los que la APLV se considera persistente.

En 2011, Martorell y sus coautores informaron que la desensibilización oral fue efectiva en un porcentaje significativo de niños de 2 años con alergia a la leche de vaca. Además, la frecuencia de reacciones adversas fue menor y más leve.<sup>8</sup>

En un metanálisis de 2012, que incluyó cinco ensayos de inducción de tolerancia oral de leche (218 niños) reportó que la ITO de leche aumentó la probabilidad de tolerancia total del producto en 10 veces (IC95%: 4.1-24.2) y tolerancia parcial en cinco veces (IC95%: 1.2-24.5) *versus* dieta de eliminación con leche sola.<sup>9</sup> Sin embargo, el riesgo de reacción adversa fue 34 veces mayor (IC95%: 4.8-244.7) en niños que recibieron ITO en comparación con una dieta de eliminación sola, incluso la ITO aumentó la probabilidad de experimentar laringoespasma (RR: 12.9; IC95%: 1.7-99) o sibilancias (RR: 3.8; IC95%: 2.9-5) y que requirieron tratamiento con epinefrina (RR: 5.8; IC95%: 1.6-22) o glucocorticoides (RR: 11; IC95%: 2.7-46).<sup>9</sup>

### Inducción de tolerancia en la alergia al huevo

A partir del año 2000 se publicaron la mayor parte de los protocolos de inmunoterapia con huevo, aunque son escasos los estudios controlados y aleatorizados. Existen diversas pautas, que difieren en casi todas las variables de estos procedimientos: fuente alergénica, dosis de inicio, incrementos e intervalo entre las dosis, características de los pacientes, etc. Todo ello hace extremadamente difícil realizar comparaciones directas entre los protocolos para establecer qué pautas son más seguras y eficaces, más aún cuando tampoco existe un consenso que considere una inmunoterapia

**Cuadro 2. Protocolo del Servicio de Alerología, Hospital Virgen del Valle**

Semana	Dosis hospitalaria de leche de vaca	Dosis diaria domiciliaria de leche de vaca
1	0.1, 0.3, 0.6 ml	1 ml
2	2 ml	2 ml
3	5 ml	5 ml
4	10 ml	10 ml
5	20 ml	20 ml
6	40 ml	40 ml
7	60 ml	60 ml
8	100 ml	100 ml
9	150 ml	150 ml
10	200 ml	200 ml

**Cuadro 3. Protocolo de ITO con huevo liofilizado. Servicio de Alergología, Hospital Virgen del Valle**

Semana	Dosis (mg) hospital	Dosis (mg) domicilio diaria
1	0.4, -1, 2-2, 4	4
2	20	20
3	50	50
4	100	100
5	225	225
6	450	450
7	900	900
8	1800	1800
9	3600	3600

exitosa, puesto que cada protocolo busca objetivos diferentes, desde la protección frente a la exposición accidental con el alimento hasta la realización de una dieta normalizada.

En un ensayo aleatorizado, 55 niños de 5 a 11 años (edad media 7 años) recibieron inducción de tolerancia oral (ITO) de clara de huevo en polvo, con una dosis de mantenimiento objetivo de 2 g (n = 40) o placebo (n = 15).<sup>10</sup> Por lo demás, todos los sujetos evitaron el huevo. Todos completaron el día inicial de escalada de dosis, pero el 13% se retiró antes de la fase de mantenimiento (dos con placebo y cinco en el grupo de ITO). Veintidos niños (55%) del grupo de ITO pasaron el reto de 5 g de clara de huevo en polvo (aproximadamente equivalente a un huevo grande [6 gramos de proteína]) a los 10 meses y se consideraron desensibilizados en comparación con ninguno del grupo placebo. Las tasas de eventos adversos asociados con las dosis de ITO

fueron más altas durante los primeros 10 meses, ocurriendo con el 25% de las dosis de ITO en comparación con el 4% de las dosis de placebo. Los síntomas orofaríngeos aparecieron en el 78% de quienes recibieron ITO *versus* 20% del grupo placebo. No se reportaron eventos adversos graves.

En una extensión no enmascarada del estudio, el grupo ITO continuó con la dosis de mantenimiento y el placebo continuó evitando por completo el consumo de huevo hasta el segundo desafío con 10 g de polvo de clara de huevo a los 22 meses. Treinta niños (75%) del grupo de ITO pasaron el reto de alimentos orales (DAO) de 22 meses, y el único niño elegible en el grupo placebo (IgE específica de clara de huevo <2 kU/L) no pasó la prueba de reto. El resto de los niños del grupo placebo se consideraron todavía alérgicos al huevo (IgE específica de clara de huevo ≥2 kU/L). La falta de respuesta sostenida después de dos meses de evitar

el huevo se demostró en 11 de 29 pacientes (27.5% de los 40 originales en ITO). El huevo se introdujo en la dieta *ad libitum* en estos niños, y no se observaron eventos adversos a 30 y 36 meses de seguimiento.

### Inducción de tolerancia en alergia al cacahuete

Anagnostou y colaboradores<sup>11</sup> publicaron el ensayo clínico más grande de inmunoterapia oral al cacahuete realizado hasta la fecha, y obtuvieron resultados de eficacia favorables, con buen perfil de seguridad. Es un ensayo clínico abierto, controlado, que incluyó 99 niños, sin excluir pacientes con asma grave, elevadas cifras de IgE específica o reacciones graves previas al cacahuete. El protocolo de inmunoterapia consistió en una fase de incremento gradual de dosis durante 6 meses, que se inicia con 2 mg y se duplica cada 2-3 semanas hasta alcanzar 800 mg (cantidad equivalente a 5 cacahuetes). A los 6 meses se realiza una prueba de exposición, que evidencia en el grupo activo (N = 49) una tasa de desensibilización a 800 mg del 84% (IC 95%: 70-93%) y a 1400 mg del 62% (IC 95%: 45-78%), frente al 0% en el grupo control ( $p < 0,001$ ). Asimismo, se observó mejoría en la calidad de vida exclusivamente en el grupo activo. Se registraron reacciones adversas en el 13.4% de los casos, siendo las gastrointestinales las más frecuentes (11.9% de dosis). Solo un 0.41% de dosis produjo broncoespasmo y 1 paciente requirió adrenalina. Los autores proponen una lenta velocidad de ascenso de dosis como método más seguro que los protocolos rápidos o combinados.

Solo un estudio ha evaluado la capacidad de la inmunoterapia al cacahuete para inducir tolerancia permanente al suspender el tratamiento.<sup>12</sup> En 24 pacientes tratados satisfactoriamente con inmunoterapia oral al cacahuete, durante 4 años en tratamiento (DE: 1.8), se realizó una fase de evitación de cacahuete durante 1 mes, con prueba de exposición antes y después de esta fase. El 50% de los pacientes lograron consumir 8 g de proteína de cacahuete sin manifestar síntomas luego de la fase de evitación.

En 2020, la FDA aprobó una preparación específica en polvo de cacahuete para inmunoterapia oral con alérgenos del producto, que contiene las cantidades principales de proteínas del cacahuete (*Arachis hypo-*

*gaea*, Ara h; Ara h 1, Ara h 2 y Ara h 6) para pacientes de 4 a 17 años con alergia confirmada (los pacientes que comienzan la terapia a antes de los 17 años pueden continuar la terapia como adultos). La aprobación de la FDA se basó en el ensayo más grande de esta terapia, que incluyó a 499 niños de 4 a 17 años y 56 adultos de 18 a 55 años.<sup>13</sup> Este ensayo se incluyó en el metanálisis anterior. Se consideró que los pacientes habían superado el desafío del cacahuete al finalizar el estudio, incluso si tenían síntomas leves. De los niños asignados al azar al tratamiento activo (300 mg/día de proteína de maní), el 77% toleró la dosis de 300 mg y el 67% pudo ingerir  $\geq 600$  mg de proteína de cacahuete (equivalente a aproximadamente dos granos) y solo manifestaron síntomas leves al finalizar el desafío, comparados con el 4% en el grupo placebo. Casi todos los pacientes informaron eventos adversos durante el estudio. Los síntomas asociados con el desafío de salida, de moderados a graves, fueron menores en el grupo de tratamiento *versus* placebo. Sin embargo, la tasa de eventos adversos severos durante el estudio fue mayor en el grupo de tratamiento activo *versus* placebo (6 vs 2%, respectivamente), al igual que la tasa de administración de epinefrina (14 vs 6%, respectivamente). Además, un número considerablemente mayor de pacientes del grupo de ITO se retiraron del ensayo, debido a eventos adversos en comparación con el grupo placebo (16 vs 2%). En 1 paciente del grupo de tratamiento se diagnosticó esofagitis eosinofílica. No se examinaron los cambios en la calidad de vida.

### Combinación de inducción de tolerancia oral con anticuerpos monoclonales

*Inducción de tolerancia oral (ITO) y el anti-IgE:* el tratamiento combinado con anti-inmunoglobulina E (anti-IgE) e inmunoterapia con alérgenos alimentarios específicos parece disminuir los efectos secundarios potencialmente mortales de la inmunoterapia con alérgenos y permite la desensibilización más rápida. Sin embargo, pueden ocurrir reacciones alérgicas graves que requieren la administración de epinefrina durante la desensibilización y se informa que ocurren con mayor frecuencia con la ITO después de suspender el omalizumab. Además, el tratamiento con omalizumab no parece disminuir el riesgo de esofagitis eosinofílica en pacientes que reciben ITO. Se han informado estudios de seguridad y factibilidad de la ITO de leche,

huevo y cacahuete, así como la ITO de alimentos múltiples, combinada con anti-IgE. La mayor parte de los datos preliminares acerca del tratamiento con omalizumab, antes de la ITO, son alentadores. Los ensayos clínicos más grandes en curso ayudarán a esclarecer qué pacientes se beneficiarán más con este protocolo.

En dos estudios piloto pequeños que evaluaron la inducción de tolerancia oral con leche y cacahuete, en donde los pacientes recibieron pretratamiento con omalizumab antes de la ITO,<sup>14-16</sup> informaron que los pacientes con alto riesgo pudieron tolerar dosis mucho más altas de alérgeno en periodos más cortos comparados con los pacientes de estudios previos de ITO sin omalizumab. Casi todos los pacientes toleraron la desensibilización rápida a la leche o el cacahuete el primer día de la dosificación, pero un paciente requirió tratamiento con epinefrina por una reacción. La mayoría de los pacientes (del 90 al 100%) también alcanzaron la dosis máxima de mantenimiento prevista y se consideraron desensibilizados. En dos de los estudios, todos los pacientes que continuaron con la terapia diaria de mantenimiento superaron los desafíos orales 8 a 12 semanas después de la interrupción del omalizumab.<sup>15,16</sup> Sin embargo, 6 de 14 pacientes (43%) en el otro estudio experimentaron anafilaxia por la terapia, de 2.5 a 4 meses después de suspender el omalizumab.<sup>17</sup>

En un ensayo pequeño de ITO con leche más omalizumab, las reacciones adversas fueron menores en el grupo de omalizumab en comparación con el placebo, pero no hubo diferencias significativas en el porcentaje de pacientes que demostraron desensibilización (89 vs 71%) o falta de respuesta sostenida (48 vs 36%).<sup>17</sup> En otro ensayo pequeño de ITO de cacahuete más omalizumab, hubo una diferencia significativa en las tasas de desensibilización (79 vs 12% para omalizumab *versus* placebo, respectivamente), pero las tasas generales de reacción fueron similares en ambos grupos.<sup>18</sup>

También se está investigando el pretratamiento con omalizumab combinado con ITO multialimentaria. En un estudio piloto, 25 niños que habían fallado en una prueba de provocación oral con alimento doble ciego placebo controlada inicial, con una dosis de proteína de 100 mg o menos para cada alimento incluido,

fueron tratados previamente con omalizumab durante 16 semanas y luego con ITO urgente para múltiples alimentos.<sup>19</sup> Diecinueve participantes (76 por ciento) pudieron completar los seis pasos del día de escalada inicial (hasta 1250 mg de proteínas alimentarias combinadas) con una terapia de rescate mínima o nula. Todos los pacientes alcanzaron la dosis de mantenimiento de 4000 mg de proteína por alérgeno. Los participantes informaron 401 reacciones por 7530 dosis en el hogar (5.3%). El 94% de las reacciones fueron leves, y solo una grave.

En un ensayo posterior, 48 niños de 4 a 15 años de edad, con alergias alimentarias múltiples (dos a cinco alimentos, confirmados por DBPCFC fallido a una dosis de  $\leq 500$  mg de proteína alimentaria) fueron asignados al azar 3:1 al pretratamiento con omalizumab o placebo durante ocho semanas.<sup>20</sup> Posteriormente, ambos grupos fueron tratados con ITO multialimentaria desde las semanas 8 a 36. Se continuó con omalizumab o placebo durante 16 semanas en total. Un mayor porcentaje de pacientes tratados con omalizumab e ITO demostraron desensibilización (pasaron 2 g de proteína con prueba de provocación oral a doble ciego controlada *vs* placebo) a dos de sus alimentos desencadenantes en comparación con los tratados solo con ITO (83 vs 33%, RM: 10; IC95%: 1.8-58.3). Los pacientes del grupo de omalizumab también tuvieron un porcentaje más bajo de dosis de ITO asociadas con cualquier evento adverso en comparación con el placebo (mediana del porcentaje de dosis por participante 27 vs 68%). No se registraron eventos graves.

*Inducción de tolerancia oral más dupilumab:* dupilumab es un anticuerpo monoclonal completamente humano dirigido contra los receptores de IL-4 e IL-13, implicados en la inflamación por reacción alérgica. Ha demostrado buena eficacia y seguridad en el tratamiento de trastornos alérgicos, que con frecuencia son comórbidos con la alergia alimentaria, incluida la dermatitis atópica y el asma persistente, incluso ha reportado resultados satisfactorios en pacientes con esofagitis eosinofílica.<sup>21</sup> Dupilumab también es un agente terapéutico potencial para la alergia alimentaria. Actualmente se está llevando a cabo un ensayo clínico multicéntrico (NCT03682770) que evalúa la eficacia y seguridad de dupilumab como complemento de la ITO con cacahuete. El objetivo principal es evaluar

si la adición de dupilumab mejora la tasa de desensibilización al completar la dosis en comparación con la ITO sola.

## CONCLUSIÓN

Está claro que el paradigma ha pasado de recomendar evitar los alérgenos alimentarios comunes en la infancia a establecer estrategias de consumo temprano para prevenir las alergias. El periodo de 4 a 6 meses de vida representa un momento inmunológico sensible, en el que los niños con factores de riesgo muestran mayor posibilidad de sensibilización alérgica. La implementación de estas recomendaciones, tomando en cuenta las preferencias familiares y comunitarias, puede disminuir la carga de la alergia alimentaria y reducir los costos de atención médica de los pacientes. Se requieren estudios adicionales, que evalúen a mayor detalle la población, factores tolerogénicos vs dosis sensibilizante, tiempo de exposición para efectos a largo plazo, viabilidad, aplicabilidad, nutrición y seguridad.

## REFERENCIAS

1. Alvaro M, Muraro A. Oral Immunotherapy in food allergy: Present and future. *An Pediatr (Barc)* 2015; 82 (4): 213-215.
2. Feuille E, Nowak-Wegrzyn A. Allergen-Specific Immunotherapies for Food Allergy. *Allergy Asthma Immunol Res* 2018; 10: 189.
3. Palisade Group of Clinical Investigators, Vickery A et al. AR101 Oral Immunotherapy for Peanut Allergy. *NEJ* 2018; 379: 1991.
4. Hofmann AM, Scurlock AM et al. Seguridad de un protocolo de inmunoterapia oral con maní en niños con alergia al maní. *J Alergia Clin Immunol* 2009; 124: 286.
5. Chu DK, Wood RA, French S, et al. Inmunoterapia oral para la alergia al maní (PACE): una revisión sistemática y metanálisis de eficacia y seguridad. *Lanceta* 2019; 393: 2222.
6. Kim JS, Nowak-Wegrzyn A et al. Dietary baked milk accelerates the resolution of cow's milk allergy in children. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128: 125-31.
7. Wood RA, Sicherer SH et al. The natural history of milk allergy in an observational cohort. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 131: 805-12.
8. 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; 41: 1297-304
9. Brożek JL, Terracciano L, Hsu J, et al. Inmunoterapia oral para la alergia a la leche de vaca mediada por IgE: una revisión sistemática y un metanálisis. *Clin Exp Allergy* 2012; 42: 363.
10. Burks AW, Jones SM, Wood RA, et al. Inmunoterapia oral para el tratamiento de la alergia al huevo en niños. *N Engl J Med* 2012; 367: 233.
11. Anagnostou K, Islam S et al. Assessing the efficacy of oral immunotherapy for the desensitisation of peanut allergy in children (STOP II): a phase 2 randomised controlled trial. *Lancet* 2014; 383: 1297-304
12. Vickery BP, Scurlock AM et al. Sustained unresponsiveness to peanut in subjects who have completed peanut oral immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133: 468-75.
13. Grupo PALISADE de Investigadores Clínicos, Vickery BP, Vereda A, et al. AR101 Inmunoterapia oral para la alergia al maní. *N Engl J Med* 2018; 379: 1991.
14. Schneider LC, Rachid R et al. Un estudio piloto de omalizumab para facilitar la desensibilización oral rápida en pacientes alérgicos al maní de alto riesgo. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 132: 1368.
15. Martorell-Calatayud C, Michavila-Gómez A et al. Desensibilización asistida por anti-IgE al huevo y la leche de vaca en pacientes refractarios a la inmunoterapia oral convencional. *Pediatr Allergy Immunol* 2016; 27: 544.
16. Nadeau KC, Schneider LC, et al. Desensibilización oral rápida en combinación con terapia con omalizumab en pacientes con alergia a la leche de vaca. *J Alergia Clin Immunol* 2011; 127:1622.
17. Wood RA, Kim JS et al. Un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo de omalizumab combinado con inmunoterapia oral para el tratamiento de la alergia a la leche de vaca. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 137: 1103.
18. MacGinnitie AJ, Rachid R et al. Omalizumab facilita la desensibilización oral rápida para la alergia al maní. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 139: 873.
19. Bégin P, Domínguez T et al. Resultados de la fase 1 de seguridad y tolerabilidad en un protocolo de inmunoterapia oral rápida a múltiples alimentos usando Omalizumab. *Alergia Asma Clin Immunol* 2014; 10: 7.
20. Andorf S, Purington N et al. Tratamiento anti-IgE con inmunoterapia oral en participantes alérgicos a múltiples alimentos: un ensayo controlado, aleatorizado, doble ciego. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017.
21. Hirano I, Dellon ES, Hamilton JD, et al. Eficacia de dupilumab en un ensayo aleatorizado de fase 2 de adultos con esofagitis eosinofílica activa. *Gastroenterología* 2020; 158: 111.