

Aplicación de biológicos en pacientes con alergia alimentaria

Application of biologicals in patients with food allergies

Ana María Agar-Muñoz,¹ César Alberto Galván-Calle²

¹Inmunóloga, adscrita a la Clínica Indisa, Santiago de Chile.

²Médico Asistente, Alergólogo e Inmunólogo Clínico, Clínica Internacional Lima-Perú; Director Médico en Emedic Salud, Lima, Perú.

Recibido: 01-08-2023

Aceptado: 29-10-2023

Publicado: 31-12-2023

Correspondencia

Ana María Agar Muñoz
todoasma@gmail.com

DOI: 10.29262/ram.v70i4.1340

ORCID

Ana María Agar Muñoz

0009-0003-8058-8587

César Alberto Galván Calle

0000-0003-3517-305

Resumen

A pesar de los avances prometedores en la inmunoterapia oral para alergias alimentarias, su implementación médica enfrenta limitaciones. Se investigan opciones no específicas basadas en la inhibición de la vía inflamatoria tipo 2, incluyendo anticuerpos monoclonales. El TNX-901 y omalizumab han demostrado aumentar los umbrales de reacción, reduciendo eventos adversos en pacientes con alergia al cacahuete. El dupilumab, que bloquea el receptor alfa de IL-4, muestra resultados positivos en alergias alimentarias, así como en la esofagitis eosinofílica. Anticuerpos contra alarminas y anti-IL-5, como etokimab y mepolizumab, han demostrado eficacia en estudios preclínicos y ensayos clínicos. Aunque se necesitan más estudios para establecer su uso clínico práctico y determinar la idoneidad para distintos tipos de alergias alimentarias, estos anticuerpos monoclonales presentan un horizonte prometedor para el tratamiento de dichas condiciones.

Palabras clave: Alergia alimentaria; Inmunoterapia oral; Anticuerpos monoclonales; TNX-901; Omalizumab; Dupilumab; Etokimab; Mepolizumab.

Abstract

Despite promising advancements in oral immunotherapy for food allergies, medical implementation faces limitations. Non-specific treatment options based on inhibiting the type 2 inflammatory pathway, including monoclonal antibodies, are under investigation. TNX-901 and omalizumab have demonstrated increased reaction thresholds, reducing adverse events in peanut-allergic patients. Dupilumab, blocking the IL-4 receptor, shows positive results in both food allergies and eosinophilic esophagitis. Antibodies against alarmins and anti-IL-5, such as etokimab and mepolizumab, have proven efficacy in preclinical studies and clinical trials. While further studies are needed to establish their practical clinical use and determine suitability for different types of food allergies, these monoclonal antibodies present a promising horizon for the treatment of such conditions.

Key words: Food allergy; Oral immunotherapy; Monoclonal antibodies; TNX-901; Omalizumab; Dupilumab; Etokimab; Mepolizumab.

Aunque la inmunoterapia oral para alergias alimentarias ha demostrado resultados alentadores en las últimas dos décadas, aún quedan ciertas limitantes para la indicación de primera línea en la comunidad médica. Recientemente se han investigado nuevas opciones de tratamiento no alérgico específicas basadas en la inhibición de la vía inflamatoria de tipo 2. Así pues, existen estudios con anticuerpos monoclonales en monoterapia, con la finalidad de incrementar el umbral de reacción en los pacientes con alergia alimentaria, o en terapia coadyuvante a la inmunoterapia por vía oral para reducir el riesgo de eventos adversos durante el proceso de desensibilización.

Anticuerpos monoclonales Anti-IgE

TNX-901 fue el primer anticuerpo monoclonal anti-IgE en evaluarse en pacientes con alergia alimentaria. Leung y sus colaboradores¹ encontraron que los pacientes pasaron de una media de consumo de 178 a 2627 mg de cacahuate, para reaccionar en las pruebas de provocación oral luego de recibir cada 4 semanas TNX-901. Savage y su grupo,² en un ensayo clínico abierto con pacientes con alergia al cacahuate, quienes recibieron omalizumab durante 6 meses, pasaron de un umbral de reactividad de 80 a 6500 mg de consumo del cacahuate. Schneider y sus coautores,³ en un ensayo con 13 pacientes alérgicos al cacahuate, que recibieron un esquema de desensibilización rápido y previamente, y en paralelo al proceso recibieron omalizumab, encontraron que un 92% logró tolerar 8000 mg de cacahuate y un 39% reportó eventos adversos moderados-severos durante el estudio. Andorf y colaboradores, en un ensayo clínico aleatorizado fase 2, en donde incluyeron 48 pacientes con alergias alimentarias múltiples, evaluaron omalizumab por 16 semanas como adyuvante a inmunoterapia oral, e informaron una tolerancia de 2000 mg de dos alimentos en un 83 vs 33%, y reducción los eventos adversos de 27 vs 68% con respecto al placebo. Asimismo, disminuyó el tiempo en obtención de dosis de mantenimiento durante el proceso de desensibilización. Actualmente existen ensayos clínicos en curso con omalizumab, tanto para alimentos individuales como múltiples, incluso para niños y adultos.⁴

Anticuerpos monoclonales anti IL-4 y anti IL-13

Dupilumab, un anticuerpo monoclonal IgG4 que bloquea el receptor alfa de la IL-4, aprobado para la dermatitis atópica moderada y severa, asma y rinosinusitis, es el fármaco el más estudiado en este grupo de biológicos. Abdel-Gadil y colaboradores,⁵ en su estudio con pacientes alérgicos al cacahuate, quienes recibían dupilumab, informaron un incremento del efecto supresor de los linfocitos T regulatorios. Rial y su grupo de estudio⁶ reportaron por primera vez, en una paciente con dermatitis atópica y alérgica al maíz y pistache, quien recibía dupilumab, resultados satisfactorios en las pruebas de provocación a estos productos mientras recibía el tratamiento. Hirano y colaboradores,⁷ en un ensayo clínico fase 2 de 12 semanas, con un grupo de 23 pacientes adultos con esofagitis eosinofílica, quienes recibieron semanalmente dupilumab, y otro grupo control de 24 pacientes placebo, encontraron una reducción de scores de disfagia, infiltrado eosinofílico y otras anormalidades endoscópicas respecto al grupo control. Actualmente se realizan ensayos clínicos en pacientes alérgicos al cacahuate, tanto en monoterapia y terapia adyuvante a inmunoterapia oral, y con alergia múltiple.^{8,9}

Antialarminas

Khodoun y sus colaboradores¹⁰ evaluaron, en un estudio preclínico, la función de las alarminas: linfopoyetina estrómicica tímica (TSLP), IL-25 e IL-33 en un modelo de ratón para prevención de alergias alimentarias y encontraron que los tres anticuerpos monoclonales de las alarminas inhibieron fuertemente la alergia alimentaria; no obstante, cuando evaluaron la utilidad de cada anticuerpo de forma independiente, ninguno demostró efectos positivos.

Cinthrajah y colaboradores,¹¹ en un ensayo clínico aleatorizado fase 2 con etokimab, un anticuerpo monoclonal contra la IL-33, encontraron que la dosis única pudo generar tolerancia de 275 mg en 73% de los pacientes (n = 15) a los 15 y 45 días de la aplicación, comparado con el grupo control (n = 5), donde ninguno logró dicha tolerancia.

Anticuerpos monoclonales anti IL-5

Mepolizumab, benralizumab y reslizumab tienen efectos inhibitorios contra IL-5 y se han aprobado en el tratamiento de pacientes con asma eosinofílica severa; asimismo se ha estudiado su posible beneficio en pacientes con alergia alimentaria y esofagitis eosinofílica, con disminución de los parámetros de los estudios de laboratorio e histológicos, pero con deficiente respuesta clínica.¹²

Los estudios preclínicos y ensayos clínicos se han llevado a cabo con la intención de evaluar la eficacia y seguridad de los anticuerpos monoclonales en de pacientes con alergia alimentaria con resultados favorables; sin embargo, se requieren más estudios que puedan evidenciar su uso en la práctica clínica diaria y establecer qué tipo de anticuerpo monoclonal es el más idóneo para los diversos tipos de alergia alimentaria, dosis recomendada, mejor perfil de seguridad, tiempo de tratamiento e implicación de costos dentro de los sistemas de salud.

REFERENCIAS

1. Leung DY, Sampson HA, et al. Effect of anti-IgE therapy in patients with peanut allergy. *N Engl J Med* 2003; 348 (11): 986-93.
2. Savage JH, Courneya JP, et al. Kinetics of mast cell, basophil, and oral food challenge responses in omalizumab-treated adults with peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 130(5): 1123-9.e2.
3. Schneider LC, Rachid R, et al. A pilot study of omalizumab to facilitate rapid oral desensitization in high-risk peanut-allergic patients. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 132 (6): 1368-74.
4. Andorf, S, Purington, N, et al. Anti-IgE treatment with oral immunotherapy in multifeed allergic participants: A double-blind, randomised, controlled trial. *Lancet Gastroenterol. Hepatol* 2018; 3: 85-94.
5. Abdel-Gadir A, Schneider L, et al. Oral immunotherapy with omalizumab reverses the Th2 cell-like programme of regulatory T cells and restores their function. *Clin Exp Allergy* 2018; 48 (7): 825-836.
6. Rial MJ, Barroso B, et al. Dupilumab for treatment of food allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019; 7 (2): 673-674.
7. Hirano I, Dellon E, et al. Efficacy of Dupilumab in a Phase 2 Randomized Trial of Adults With Active Eosinophilic Esophagitis. *Efficacy of Dupilumab in a Phase 2 Randomized Trial of Adults With Active Eosinophilic Esophagitis. Clinical Trial Gastroenterology* 2020; 158 (1): 111-122.
8. Study in pediatric subjects with peanut allergy to evaluate efficacy and safety of dupilumab as adjunct to AR101 (Peanut Oral Immunotherapy). *ClinicalTrials.gov* Identifier: NCT03682770. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03682770>
9. Study to evaluate dupilumab monotherapy in pediatric patients with peanut allergy. *ClinicalTrials.gov* Identifier:NCT03793608. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03793608>.
10. Khodoun MV, Tomar S, et al. Prevention of food allergy development and suppression of established food allergy by neutralization of thymic stromal lymphopoietin, IL-25, and IL-33. *J Allergy Clin Immunol* 2018; 141 (1): 171-179.e1.
11. Chinthrajah S, Cao S, et al. Phase 2a randomized, placebo-controlled study of anti-IL-33 in peanut allergy. *JCI Insight* 2019; 4 (22): e131347.
12. Stein ML, Collins MH, et al. Anti-IL-5 (mepolizumab) therapy for eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118 (6): 1312-19.