



Allergologia et immunopathologia

www.elsevier.es/ai



MESA REDONDA: RETOS EN INMUNOTERAPIA
(MODERADORA: M.F. MARTÍN-MUÑOZ)

Retos en inmunoterapia

M.F. Martín-Muñoz

Servicio de Alergia, Hospital Infantil La Paz, Madrid, España

En la actualidad, alrededor del 10% de la población en los países occidentales padece enfermedades alérgicas. Las manifestaciones de los procesos alérgicos son reacciones de hipersensibilidad que se manifiestan, sobre todo, en el aparato respiratorio, los ojos, la piel y el aparato digestivo. Pero subyace un mecanismo inmunológico común y los linfocitos T CD4 + específicos de alérgeno se consideran el eje de la inducción y el mantenimiento de los desórdenes alérgicos.

La alta prevalencia de las enfermedades alérgicas demanda intervenciones terapéuticas que modifiquen la respuesta inmune de los individuos alérgicos.

La inmunoterapia específica con alérgenos se ha utilizado, desde hace casi un siglo, como tratamiento de las enfermedades alérgicas. Es el único tratamiento etiológico de estas enfermedades y está aceptado por la OMS como tratamiento de la alergia respiratoria¹. Se ha demostrado una clara eficacia clínica con mejoría de los síntomas de rinoconjuntivitis y de asma, de la respuesta bronquial específica e inespecífica²⁻⁶. La eficacia de la inmunoterapia en la alergia respiratoria está directamente relacionada con la precocidad de su aplicación. Además, diferentes estudios apoyan su efecto preventivo en el desarrollo de asma y de nuevas sensibilizaciones frente a alérgenos⁷⁻¹⁰.

En las últimas décadas no sólo ha aumentado la prevalencia de las enfermedades alérgicas, y en particular de la alergia respiratoria, sino que además se ha observado una manifestación más precoz de estos procesos, afectando a los niños ya en los primeros años de la vida. La inmunoterapia con alérgenos para el tratamiento de la alergia respiratoria se aconseja en niños a partir de los 5 años de edad y, aunque no hay datos que apoyen esta restricción, su uso en

niños por debajo de esta edad no está reconocido. Así pues, es importante hacer una reflexión sobre el tratamiento con IT de la alergia respiratoria en niños menores de 5 años.

Estudios de la respuesta de células T de individuos sometidos a SLIT y el análisis de los cambios observados en las células T con SCIT han llevado a proponer que diferentes mecanismos inmunes son operativos durante subsecuentes fases de la inmunoterapia con alérgenos. La inducción de células T reg específicas productoras de IL 10 representa un evento precoz que suprime activamente la proliferación de células T alérgeno específicas y la producción de citocinas. Además, el aumento precoz de células T reg productoras de IL 10 resulta en un aumento de los niveles de IL 10 que soportan la producción precoz de IgG4 alérgeno específica. Se ha demostrado que estas células T reg tienen una vida corta y son rápidamente removidas de la periferia. Esto puede representar un importante factor regulador del sistema inmune humano; después de un tiempo esta respuesta debe volver a la normalidad en orden a evitar una respuesta inmune crónica autodestructora. En la SLIT, esta respuesta se acompaña de una supresión de la proliferación de células T alérgeno específicas, debida a otras formas de tolerancia altamente específicas de alérgeno. Este mecanismo de tolerancia puede ser la delección clonal y/o anergia de linfocitos T específicos de alérgeno o, quizás, la combinación de ambos¹¹.

La alergia a alimentos es una de las manifestaciones de alergia más frecuentes en la niñez. La historia natural de la alergia a alimentos es muy variable, dependiendo, entre otros factores, del alimento y de la edad de aparición. En el caso de la alergia a leche de vaca, la evolución a la tolerancia se produce en alrededor del 70% de los casos hacia los

3 años de vida. Pero la adquisición de tolerancia es mucho menos frecuente y más tardía para el resto de los alimentos. La persistencia de alergia a alimentos conlleva riesgo de reacciones que supone para los niños afectados limitaciones, empeorando su calidad de vida. Todo ello requiere del desarrollo de tratamientos etiológicos que modifiquen la enfermedad.

Hasta la actualidad se han llevado a cabo contados estudios de SLIT o SCIT con diferentes alimentos, con resultados diversos¹²⁻¹⁵. Además, en los últimos años diferentes investigadores han desarrollado una nueva terapéutica denominada desensibilización o inducción de tolerancia oral con alimentos, con excelentes resultados en el tratamiento de la alergia a la leche de vaca¹⁶⁻²³. Esto ha supuesto una revolución en el pronóstico de alergia a alimentos.

Los mecanismos inmunológicos propuestos en desensibilización o inducción de tolerancia oral con alimentos no se conocen, pero algunos investigadores proponen mecanismos de modulación de la respuesta inmunológica similares a los de la inmunoterapia con alérgenos inhalantes²⁴⁻²⁶.

Entre los especialistas de alergia no hay acuerdo sobre si existen diferencias entre la SCIT o la SLIT y la inducción de tolerancia oral con alimentos. Se trata de diferentes técnicas que consiguen una modulación de la respuesta inmunológica frente al alérgeno. El desarrollo de la inmunoterapia con alimentos supone un importante reto para el tratamiento etiológico de este problema, que afecta cada día con más frecuencia a los niños alérgicos.

Bibliografía

1. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. A WHO position paper. *J Allergy Clin Immunol*. 1998;102 (4 Pt 1):558-62.
2. Moller C, Dreborg S, Ferdousi HA, Halcken S, Host A, Jacobsen L, et al. Pollen immunotherapy reduces the development of asthma in children with seasonal rhinoconjunctivitis (the PAT-study). *J Allergy Clin Immunol*. 2002;109:251-6.
3. Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Is allergen immunotherapy effective in asthma? A meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;151:969-74. (MET).
4. Passalacqua G, Durham SR; Global Allergy and Asthma European Network Allergic rhinitis and its impact on asthma update: allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;119: 881-91.
5. Olaguibel JM, Álvarez Puebla MJ. Efficacy of sublingual allergen vaccination for respiratory allergy in children. Conclusions from one meta-analysis. *J Invest Allergol Clin Immunol*. 2005;15: 9-16.
6. Martín-Muñoz MF. Efficacy of immunotherapy in the treatment of asthma. *Allergol Immunopathol*. 2004;32:133-41.
7. Nelson HS. Efficacy and safety of allergen immunotherapy in children. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2006;96(2 Suppl 1):S2-5. Review.
8. Pajno GB, Morabito L, Barberio G, Parmiani S. Clinical and immunologic effects long-term sublingual immunotherapy in asthmatic children sensitized to mites: a double-blind, placebo-controlled study. *Allergy*. 2000;55:842-9. (ECC).
9. Pajno GB, Barberio G, De Luca F, Morabito L, Parmiani S, et al. Prevention of new sensitizations in asthmatic children mono-sensitized to house dust mite by specific immunotherapy. A six-year follow-up study. *Clin Exp Allergy*. 2001;31:1392-7.
10. Leonart R, Muñoz F, Eserverri Jacobsen L. Preventive aspects of immunotherapy: prevention for children at risk of developing asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2001;87: 43-6.
11. Bohle B. T cell responses during allergen-specific immunotherapy of Type I allergy. *Frontiers in Bioscience*. 2008;13:6079-85.
12. Oppenheimer JJ, Nelson HS, Bock SA, et al. Treatment of peanut allergy with rush immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 1992;90:256-62.
13. 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: 744-51.
14. 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;116:1073-9.
15. Pons L, Palmer K, Burks W. Towards immunotherapy for peanut allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2005;5:558-62.
16. Patriarca G, Buonomo A, Roncallo C, Del Ninno M, Pollastrini E, Milani A, et al. Oral desensitization in cow milk allergy: immunological findings. *Int J Immunopath Pharmacol*. 2002;15:53-8.
17. Buchanan AD, Green TD, Jones SM, Scurlock AM, Christie L, Althage KA, et al. Egg oral immunotherapy in nonanaphylactic children with egg allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;119: 199-205.
18. Mansfield L. Successful oral desensitization for systemic peanut allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2006;97:266-7.
19. Bauer A, Ekanayake Mudiyansele S, Wigger-Alberti W, Elsner P. Oral rush desensitization to milk. *Allergy*. 1999;54:894-5.
20. Longo G, Barbi E, Berti I, Meneghetti R, Pittalis A, Ronfani L, et al. Specific oral tolerance induction in children with very severe cow's milk-induced reactions. *J Allergy Clin Immunol*. 2008; 121:343-7.
21. Meglio P, Giampietro PG, Gianni S, Galli E. Oral desensitization in children with immunoglobulin E-mediated cow's milk allergy—follow-up at 4 yr and 8 months. *Pediatr Allergy Immunol*. 2008;19:412-9.
22. Martorell Aragonés A, Félix Toledo R, Cerdá Mir JC, Martorell Calatayud A. Oral rush desensitization to cow milk. Following of desensitized patients during three years. *Allergol Immunopathol*. 2007;35:174-6.
23. Skripak JM, Nash SD, Rowley H, Brereton NH, Oh S, Hamilton RG, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of milk oral immunotherapy for cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;122:1154-60.
24. Patriarca G, Buonomo A, Roncallo C, Del Ninno M, Pollastrini E, Milani A, et al. Oral desensitization in cow milk allergy: immunological findings. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2002;15: 53-8.
25. Tiemessen MM, Van Ieperen-Van Dijk AG, Bruijnzeel-Koomen CA, Garssen J, Knol EF, Van Hoffen E. Cow's milk-specific T-cell reactivity of children with and without persistent cow's milk allergy: Key role for IL-10. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113: 932-9.
26. Nucera E, Schiavino D, D'Ambrosio C, Stabile A, Rumi C, Gasbarrini G, et al. Immunological aspects of oral desensitization in food allergy. *Dig Dis Sci*. 2000;45:637-41.



Allergologia et immunopathologia

www.elsevier.es/ai



MESA REDONDA: RETOS EN INMUNOTERAPIA
(MODERADORA: M.F. MARTÍN-MUÑOZ)

Inmunoterapia con alergenitos inhalantes en niños menores de 5 años: indicaciones, eficacia y seguridad

M. Bosque García, L. Valdesoiro Navarrete* y H. Larramona Carrera

Unidad de Alergia y Neumología Pediátricas, Hospital de Sabadell, Sabadell, Barcelona, España

Resumen

La inmunoterapia específica con alergenitos es el único tratamiento capaz de modificar el curso natural de las enfermedades alérgicas, siendo más eficaz cuanto más precozmente se inicie.

Sin embargo, las recomendaciones de la OMS continúan considerando la edad inferior a 5 años como una contraindicación relativa. De todas formas, las últimas revisiones bibliográficas consideran iniciar el tratamiento con inmunoterapia en niños menores de 5 años afectados, sobre todo, de asma bronquial.

Introducción

La inmunoterapia con alergenitos consiste en administrar cantidades gradualmente crecientes de un extracto alérgico a un sujeto sensibilizado para mejorar la sintomatología causada por la exposición a dicho alérgico.

Noon y Friedman introdujeron la inmunoterapia con alergenitos para tratar la rinitis alérgica en 1911. Desde entonces, se ha utilizado en el tratamiento de enfermedades alérgicas causadas por alergenitos inhalados, y se ha demostrado eficaz en los pacientes con rinoconjuntivitis alérgica y/o asma.

La inmunoterapia con alergenitos inhalados está indicada en pacientes que presentan anticuerpos IgE específicos frente a alergenitos clínicamente relevantes. La justificación de su prescripción depende de la imposibilidad de evi-

tar la exposición al alérgico de una forma eficaz, de la gravedad y evolución de la enfermedad, así como de los requerimientos y respuesta a tratamientos farmacológicos. La inmunoterapia es el único tratamiento que puede modificar el curso natural de las enfermedades alérgicas y, en la actualidad, se admite que es más eficaz cuanto más precozmente se inicie. Sin embargo, las recomendaciones de la OMS^{1,2} continúan considerando la edad inferior a 5 años como una contraindicación relativa, aunque no existen estudios que la avalen.

La inmunoterapia reduce la incidencia de nuevas sensibilizaciones y modifica la historia natural del asma

La sensibilización a alergenitos inhalados, sobre todo a ácaros del polvo, puede empezar en las edades muy tempranas de la vida; normalmente se inicia a partir de los 2 años de edad y podría ser considerada como un modelo lógico para estudiar la inmunoterapia en los niños muy pequeños. Existen varios estudios que sugieren que el tratamiento temprano con inmunoterapia específica ofrece la posibilidad de modificar o, por lo menos, retrasar el natural curso de las enfermedades respiratorias mediadas por IgE³. Ya se viene observando desde hace años que los niños alérgicos que presentan rinoconjuntivitis e hiperreactividad bronquial, que han recibido inmunoterapia específica en los primeros años de la vida, tienen una menor tendencia a desarrollar asma que los niños que no han recibido la inmu-

*Autora para correspondencia.

Correo electrónico: lvaldesoiro@cspt.es (L. Valdesoiro Navarrete).

noterapia. Siguiendo con la misma línea de investigación, un ensayo realizado en los países norte-europeos, PAT (Preventive Allergy Treatment study)⁴, en pacientes con rinitis moderada-severa, mostró que después de 3 años de inmunoterapia la progresión a asma de estos pacientes era menor en el grupo con inmunoterapia que en el grupo control, y este efecto permaneció durante 5 años. Después de la administración de inmunoterapia a ácaros, existe un descenso de la hiperreactividad bronquial a los ácaros del polvo, siendo ya significativo a partir de los 18 meses de edad. Además, Abramson y Ross han demostrado en varios meta-análisis⁵ que la inmunoterapia reduce los síntomas de asma y la necesidad de medicación, con mejora del funcionalismo respiratorio tanto en niños como en adultos.

Otros investigadores han demostrado que el tratamiento con inmunoterapia específica previene⁶ de padecer nuevas sensibilizaciones en pacientes menos sensibilizados. Recientemente, estas observaciones se han confirmado en una gran cohorte de niños alérgicos que han recibido inmunoterapia por encima de 3 años.

Seguridad de la inmunoterapia en niños menores de 5 años

Después de estas reflexiones existen muchos autores, como Ira Finegold, que se preguntan el porqué de no iniciar el tratamiento con inmunoterapia precozmente, ya que confiere un papel protector y terapéutico. En un artículo publicado por esta autora en Allergy Asthma Proceedings⁷ se analizan las causas de retrasar la inmunoterapia y se llega a la conclusión de que una causa podría ser que existieran diferencias en las respuestas del sistema inmunitario del niño menor de 4 años, respecto a los niños mayores, que impidiese la administración de la inmunoterapia. Pero después de valorar distintas publicaciones, llega a la conclusión de que a partir del año de edad los niños son capaces de realizar correctamente tanto las respuestas alérgicas como las inmunológicas. Con un nivel de evidencia A.

Otra causa podría ser que el niño menor de 5 años, por razón de su propia personalidad, no pudiera ser capaz de colaborar en un programa de inmunoterapia; de todas formas, este problema se podría solucionar, como todos los problemas pediátricos referidos propiamente a la edad, con que el médico sea pediatra y capaz de individualizar el tratamiento en cada paciente y que tanto el médico como la enfermera responsable de la administración de la inmunoterapia estén familiarizados en tratar a niños de estas edades.

Si revisamos las guías de tratamiento del asma, la mayoría mencionan la posibilidad de presentar más reacciones adversas y menor eficacia en los niños menores de 5 años, por lo que contraindican la inmunoterapia en estas edades, pero no existen evidencias publicadas que apoyen estas recomendaciones. Parece ser que la primera recomendación fue citada por Mailing en 1993⁸; después Ownby la incluyó en el listado de contraindicaciones relativas; Des Roches, en un artículo publicado por JACI en el 99, comenta que la inmunoterapia subcutánea es peor tolerada en niños menores a 5 años; finalmente, los parámetros canadienses para la administración de inmunoterapia también incluyeron a los niños menores de 5 años como una contra-

indicación. La única evidencia escrita que apoya todas estas aseveraciones es el artículo publicado por Hejjaoui en el que se analizan las reacciones sistémicas de una pauta de inmunoterapia rápida (*rush*) subcutánea, observando que en la franja etaria de 3 a 5 años constataron más reacciones adversas sistémicas que en los otros grupos de edad. Pero, por otra parte, existe un artículo publicado por Bernardino en Allergie et Immunologie, 2002⁹, un estudio caso-control, para comprobar la eficacia clínica y la seguridad de una pauta de inmunoterapia, con extracto Depot, en 28 pacientes, niños de menos de 5 años de edad (23 m y 5,4 a). Dosis: 700 unidades biológicas/mes (0,5 ml). Observan mejoría de síntomas y reducción de antihistamínicos y drogas antiasmáticas.

Los niños aceptaron bien las vacunas, no presentando prácticamente reacciones adversas sistémicas (0,013%). La diferencia entre los 2 ensayos es que el primero no contempla el peso del niño, dando prácticamente la misma dosis de inmunoterapia en todos los niños menores de 10 años, y en el artículo de Bernardino⁹ la dosis utilizada es la mitad de la dosis que utilizó Hejjaoui. Nos quedaría un punto de discusión en cuanto a la seguridad, que sería si al rebajar la dosis, para asegurar la seguridad de la inmunoterapia en los niños menores de 5 años, estamos administrando la dosis óptima.

Nuestro grupo publicó en el año 2002 un artículo en Allergol et Immunopathol. 2002;30:20-24¹⁰ para demostrar la tolerancia de un extracto de ácaros bajo control hospitalario en niños menores de 5 años. Se incluyó a 22 niños que habían iniciado inmunoterapia antes de los 5 años de edad en la unidad de alergia pediátrica hospitalaria, sin modificar la dosis.

Métodos y resultados

Veintidós niños diagnosticados de asma bronquial con hipersensibilidad a ácaros domésticos que iniciaron la inmunoterapia subcutánea antes de los 5 años de edad. En todos ellos se utilizaron extractos estandarizados biológicamente siguiendo pauta convencional subcutánea y control hospitalario. La tolerancia y eficacia de la inmunoterapia se evaluaron mediante criterios clínicos. La duración media del tratamiento fue de 16,95 ($\pm$ 10,12) meses. Se observaron reacciones adversas locales en 5 niños y sistémicas moderadas en 7 niños. En los niños que llevaban más de 1 año de tratamiento (15 niños) se observó una reducción del número de crisis anuales (de 5,13 a 2,57) y de los ingresos hospitalarios (5 niños antes y 2 niños después). Los requerimientos de tratamiento farmacológico de alivio disminuyeron en 10 niños.

Conclusión

Los datos de este estudio sugieren que la inmunoterapia específica con un extracto de ácaros bajo control hospitalario puede ser iniciada precozmente, con buena tolerancia y mejoría clínica.

Desde entonces, hemos continuado con la administración de inmunoterapia en niños menores de 5 años, con los mismos resultados; las dosis se administran en la unidad de in-

munoterapia. Desde el año 2005 hasta la actualidad la mayoría de los inicios se realizan en pauta clúster, para pasar a dosis mensuales que se van administrando en la unidad de inmunoterapia hasta los 5 años, que se continúan en el ambulatorio correspondiente. Tras la inyección del extracto, el niño espera 30 min después de la 1.ª dosis y 1 h después de la 2.ª dosis, en reposo, siguiendo las recomendaciones de la European Academy of Allergy and Clinical Immunology⁸; en caso necesario, se realiza tratamiento dependiendo de la sintomatología: medidas locales (hielo, etc.) o sistémicas (adrenalina, broncodilatadores, antihistamínicos, corticosteroides). Pasados estos períodos de tiempo, y antes de remitir al paciente a su domicilio, se repite la evaluación clínica con el objetivo de comprobar la ausencia y/o resolución de los posibles efectos adversos.

Hemos revisado las dosis administradas en pauta clúster en niños menores de 5 años, siguiendo el mismo protocolo, desde enero de 2005 hasta diciembre de 2008. Se ha administrado inmunoterapia clúster en 105 niños, de edades comprendidas entre 21 meses y 5 años, con una media de 3,7 años, administrándose un total de 1.049 dosis. Se observaron reacciones adversas locales en 10 niños; sólo requirieron tratamiento tópico con hielo y una pomada de corticoides tópicos; no se tuvo que repetir ninguna dosis. Veintidos niños presentaron reacciones sistémicas leves, sibilancias y urticaria, requiriendo repetir la dosis en la próxima cita y continuar la inmunoterapia con normalidad.

Eficacia de la inmunoterapia en niños menores de 5 años

La inmunoterapia en el niño es eficaz y bien tolerada en pacientes alérgicos con rinitis, conjuntivitis, asma leve y moderada¹¹. Niños con reacciones anafilácticas a la picadura de himenópteros. Estas indicaciones están incluidas en la normativa de inmunoterapia de la OMS, Ginebra, 1997¹. En general, se admite que la inmunoterapia es más eficaz en niños que en adultos, teniendo un carácter preventivo, evitando la evolución de rinitis a asma, además del beneficio ya demostrado en los niños con asma.

Los últimos estudios y metaanálisis^{5,12} publicados concluyen que la inmunoterapia:

- Mejora los síntomas, mejor control del asma.
- Disminución de las necesidades de medicación.
- Mejora de la función pulmonar.
- Disminución de la hiperreactividad bronquial (metacolina) en niños menores de 5 años.
- Disminución del riesgo de padecer asma bronquial.
- Disminución de desarrollar nuevas sensibilizaciones.
- Modificación de la liberación de mediadores en niños que reciben inmunoterapia, que se correlaciona con disminución de los síntomas clínicos.
- Efectos de la inmunoterapia a largo plazo: 12 años después de la discontinuación continúa teniendo un efecto protector.

Después de analizar los metaanálisis y las revisiones en cuanto a la eficacia de la inmunoterapia¹³, quedan unas dudas respecto a los beneficios de la inmunoterapia, comparados con otros tratamientos, sobre todo los corticoides¹⁴.

Parece que la mayoría de los estudios indica que la combinación de los tratamientos aumenta la eficacia, si se compara con ambos tratamientos combinados con placebo, pero que el descenso en la hiperreactividad bronquial y el efecto preventivo es más alto en el grupo inmunoterapia-placebo que en el grupo corticoides inhalados-placebo.

En nuestra experiencia, publicada en *Allergol et Immunopathol*¹⁰, valoramos la eficacia según los siguientes parámetros: la mejoría clínica (reducción del número de crisis y de ingresos hospitalarios) y la reducción de la medicación de recuperación (agonistas beta₂ de acción corta y pautas cortas de corticosteroides). De los 22 niños menores de 5 años que recibieron tratamiento con inmunoterapia específica con un extracto estandarizado de ácaros, antes de la inmunoterapia habían presentado un mínimo de 4 crisis por año y un máximo de 5 crisis por año; al cabo de los meses con inmunoterapia (16,95 meses $\pm$ 10,12) las crisis iban de un máximo de 1 a 6 crisis por año. El número de ingresos por asma fue: 0 ingresos: 66,7%, 1 ingreso: 20%, 2 ingresos: 6,7%, 4 ingresos: 6,7%; después del período de inmunoterapia: 0 ingresos: 86,7% y 1 ingreso, 2 niños: 13,3%.

Comentarios

En nuestra experiencia, acorde con la literatura actual^{15,16}, se sugiere que el tratamiento de niños alérgicos, sobre todo asmáticos, con inmunoterapia específica, con extractos estandarizados y bajo control hospitalario, en niños menores de 5 años es seguro tras 3 años de tratamiento.

Bibliografía

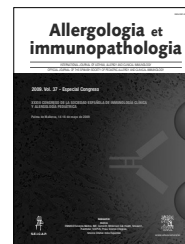
1. Bousquet J, Lockey RF, Malling HJ. WHO Position Paper. Allergen immunotherapy: Therapeutic vaccines for allergic diseases. *Allergy*. 1998;53 Suppl 44:2-42.
2. Theodoropoulos DS, Lockey RF. Allergen immunotherapy: Guidelines, update, and recommendations of the World Health Organization. *Allergy Asthma Proc*. 2000;21:159-66.
3. Wahn U. Immunotherapy in children. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2002;2:557-60.
4. Valovirta E. Capacity of specific immunotherapy in prevention of allergic asthma: The preventive allergic treatment study (PAT). *J Invest Allergol Clin Immunol*. 1997;7:369-70.
5. Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Allergen immunotherapy for asthma. *The Cochrane Library*, 2000; Issue 4.
6. Boquete M, Carballada F, Expósito F, González AL. Inmunoterapia preventiva. *Allergol et Immunopathol*. 2000;28:89-93.
7. Finegold I. Immunotherapy: when to initiate treatment in children. *Allergy Asthma Proc*. 2007;28:698-705.
8. Malling HJ, Weeke B. Immunotherapy. Position paper of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy*. 1993;48 Suppl 4:9-35.
9. Di Bernardino C, Di Bernardino F, Colombo R, Angrisano A. A case control study of dermatophagoides Immunotherapy in children below 5 years of age. *Allerg Immunol (Paris)*. 2002;34:56-9.
10. Paniagua MJ, Bosque M, Asensio O, Larramona H, Marco MT. Inmunoterapia con un extracto 24 de ácaros en niños menores de cinco años. *Allergol et Immunopathol*. 2002;30:20-4.

11. Warner JO, Naspitz DK. Third International consensus statement on the management of childhood asthma. *Pediatric Pulmonology*. 1998;25:1-17.
12. Ibáñez Sandín MD. Valoración de los aspectos pediátricos del documento de la OMS y del metaanálisis sobre inmunoterapia. *Allergol et Immunopathol*. 2000;28:81-9.
13. Halken S, Lau S, Valovirta E. New visions in specific immunotherapy in children: an iPAC summary and future trends. *Pediatric Allergy Immunol*. 2008;19 Suppl:60-70.
14. Scheinmann P, Ponvert C, Rufin P, De Blic J. Immunotherapy in young children. *Clin Allergy Immunol*. 2004;18:567-83.
15. Smits WL, Giese JK, Letz KL, Inglefield JT, Schlie AR. Safety of rush immunotherapy using a modified schedule: a cumulative experience of 893 patients receiving multiple aeroallergens. *Allergy Asthma Proc*. 2007;28:305-12.
16. Judd CA, Parker AL, Meier EA, Tankersley MS. Successful administration of a 1-day imported fire ant rush immunotherapy protocol. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2008;101:311-5.



Allergologia et immunopathologia

www.elsevier.es/ai



MESA REDONDA: RETOS EN INMUNOTERAPIA
(MODERADORA: M.F. MARTÍN-MUÑOZ)

Inmunoterapia en el tratamiento de la alergia a alimentos. ¿Tiene futuro?

E. Enrique

Sección de Alergia, Hospital General Universitario de Castellón, Castellón, España

Point of view

En los últimos años, en los países de nuestro entorno, la alergia a alimentos ha empezado a considerarse un problema emergente de salud pública. Además, la alergia alimentaria es la primera causa de anafilaxia observada en los servicios de urgencias y, por desgracia, se siguen describiendo fallecimientos secundarios a esta patología. En la actualidad, el único tratamiento existente consiste en la evitación estricta del alimento implicado y la administración de fármacos, como la adrenalina, en caso de reacción accidental. Sin embargo, otras aproximaciones más activas al tratamiento de la alergia alimentaria están siendo cada vez más valoradas^{1,2}.

Inmunoterapia convencional

La inmunoterapia específica ha sido utilizada para el tratamiento de la alergia respiratoria desde la descripción realizada por Noon en 1911³. Actualmente, se reconoce la capacidad de la inmunoterapia de modificar la respuesta inmunológica frente al alérgeno causante de la enfermedad y, por otro lado, la persistencia de este efecto inmunomodulador tras la retirada del tratamiento^{4,5}.

El empleo de la inmunoterapia para la alergia a alimentos ha sido una idea considerada desde los inicios de este tratamiento, y ya Freeman describe en 1930 el primer tratamiento de un paciente con alergia a pescados mediante el uso de inmunoterapia específica⁶. Posteriormente, en la década de los noventa se publicaron 2 estudios clave para valorar la

inmunoterapia frente a alimentos como un tratamiento probablemente eficaz, pero con unos parámetros de seguridad no recomendables^{7,8}.

Caso aparte son los estudios destinados a establecer la relación entre la alergia respiratoria y la alergia alimentaria, que motivó la aparición de distintas publicaciones que tenían como objeto presentar descripciones clínicas de pacientes con alergia alimentaria debida a la conocida reactividad cruzada existente entre alérgenos respiratorios alimentarios⁹⁻¹². Sin embargo, los resultados de los ensayos clínicos son ambiguos y, por tanto, este tratamiento no puede considerarse como indicación terapéutica de la alergia alimentaria en la actualidad¹³⁻¹⁶.

Por tanto, el abandono de la inmunoterapia convencional quedó relegado a la aparición de estudios basados en nuevas estrategias inmunomoduladoras, encaminadas a disminuir los riesgos observados en la inmunoterapia específica con alimentos. Entre ellas, el empleo de inmunoterapia con hipoaérgenos obtenidos mediante técnicas de ingeniería genética, estudios basados en la estimulación de receptores *Toll-like*, empleo de adyuvantes que promueven una respuesta Th1, uso de anti-IgE, inmunoterapia sublingual, o incluso el empleo de remedios tradicionales de la medicina china para el tratamiento de la alergia alimentaria.

Tratamiento de la alergia alimentaria mediante inmunoterapia sublingual

La inmunoterapia sublingual se empezó a utilizar como alternativa a la inmunoterapia convencional en la década de

los ochenta. Desde entonces, han aparecido múltiples estudios doble-ciego controlados con placebo y diversos metaanálisis que han avalado su eficacia y seguridad en el tratamiento de la alergia respiratoria¹⁷⁻²¹. También han aparecido estudios destinados al conocimiento del mecanismo de acción de la inmunoterapia sublingual, indicando que en los mecanismos de inducción de tolerancia intervienen de forma relevante los linfocitos T reguladores productores de interleucina 10 y de las células de Langerhans presentes en la mucosa oral, que expresan receptores de alta afinidad para la IgE²³⁻²⁵.

En el año 2005 se publicó un trabajo que valoraba la eficacia y la seguridad de la inmunoterapia sublingual en el tratamiento de la alergia alimentaria, usando la alergia a avellana como modelo de estudio²⁶. En el ensayo se incluyó a 23 pacientes con alergia a avellana demostrada mediante prueba de provocación, doble ciego, controlada con placebo; esta misma técnica se utilizó para comprobar la eficacia del tratamiento. El modelo de estudio fue aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo. La duración del tratamiento fue de 3 meses, precedidos por una semana de iniciación. Tras el tratamiento la dosis media de avellana tolerada se incrementó de 2,29 a 11,56 g, mientras que el grupo placebo presentó un incremento estadísticamente no significativo de 3,49 a 4,14 g. Estos parámetros de eficacia se acompañaron de una muy aceptable seguridad y de parámetros inmunológicos de eficacia, como el aumento de IgG₄ e IL-10²⁶.

Un aspecto interesante es que los pacientes fueron tratados mediante la técnica de escupir el extracto una vez había contactado con la mucosa sublingual. Este hecho, junto con los parámetros inmunológicos obtenidos, hace de la inmunoterapia sublingual un modelo óptimo de estudio de los mecanismos subyacentes en la tolerancia a alimentos y el papel de las células dendríticas y los linfocitos T reguladores en este proceso.

Otra ventaja obvia que la inmunoterapia sublingual ofrece es la no necesidad de recursos sanitarios para la administración del tratamiento. Por supuesto, faltan más estudios que corroboren estos resultados y otros destinados a dilucidar el posible efecto a largo plazo de este tratamiento²⁷.

Otros tratamientos inmunológicos de la alergia a alimentos

En los últimos años se han publicado distintas aproximaciones al tratamiento de la alergia a alimentos desde distintas ópticas inmunológicas. Entre estos estudios destacan los realizados mediante el empleo de la medicina tradicional china^{28,29}. Estos estudios se iniciaron empleando mezcla de hierbas usadas por esta medicina tradicional. Los distintos trabajos se han enfocado en ir observando qué posibles hierbas de las mezclas son las responsables del efecto terapéutico y cuál es el mecanismo de acción de las mismas. Curiosamente, la eficacia en bloquear la respuesta anafiláctica en ratones alérgicos a cacahuete tratados con estas hierbas tradicionales se asocia a una respuesta reguladora Th2-Th1, al igual que la inmunoterapia convencional, produciendo, además, una reducción marcada de la IgE específica y mantenida por un período prolongado de la vida del ratón con sólo unas semanas de tratamiento³⁰. La purifica-

ción de los productos naturales responsables de este efecto terapéutico es una de las opciones más prometedoras para el desarrollo de tratamientos eficaces y seguros de la alergia alimentaria. En la actualidad se está a la espera de estudios confirmatorios en modelos humanos.

Otra aproximación al tratamiento es el uso de anticuerpos anti-IgE. Este tratamiento está indicado en el tratamiento del asma persistente moderado-severo y produce una reducción de los niveles de la IgE sérica inhibiendo la respuesta inmediata y tardía frente a alérgenos, mejorando los síntomas de la alergia respiratoria³¹.

En el año 2003 se publicó un estudio controlado con 84 pacientes alérgicos a cacahuete con distintas dosis de anticuerpos anti-IgE, observando, tras 4 meses de tratamiento, una reducción importante de los síntomas derivados de la alergia alimentaria³². Sin embargo, un 25% de los pacientes tratados no observó ninguna respuesta al tratamiento y, además, es un tratamiento costoso que requiere una administración frecuente y hospitalaria. Este tratamiento está siendo utilizado como tratamiento adyuvante en la inmunoterapia convencional con el fin de disminuir los efectos adversos graves presentados por algunos pacientes³³. Estos estudios sugieren que esta asociación, por supuesto, disminuye los efectos adversos y, además, permite una administración más rápida y eficaz de los extractos³¹. De todas formas, aún no se han publicado estudios contemplando el uso de anti-IgE e inmunoterapia con extractos de alimentos. Esta combinación no parecería tener una aplicación en el caso de usar inmunoterapia sublingual, debido a los excelentes datos de seguridad que ofrecen los estudios con este tratamiento.

Otros estudios actuales sobre el tratamiento de la alergia alimentaria comprenden los basados en técnicas de ingeniería genética, encaminados a la obtención de alérgenos mutados con el fin de obtener moléculas hipoalérgicas, susceptibles de ser utilizados en inmunoterapia³⁴⁻⁴¹. Poder diseñar moléculas que mantengan la antigenicidad pero con una alergenidad disminuida puede dar lugar a tratamientos prometedores de la alergia a alimentos de una forma eficaz y segura^{42,43}. Sin embargo, hay que tener en cuenta que la respuesta inmunológica frente a alimentos se caracteriza por afectar a varios alérgenos en un mismo alimento, es decir, existen múltiples alérgenos en un mismo alimento, y por tanto existen pacientes sensibilizados a más de uno de estos posibles alérgenos. Otro factor importante que puede agravar la selección de la molécula candidata a ser utilizada es la diferencia geográfica existente en el patrón de sensibilización a alérgenos^{44,45}. El papel de esta aproximación podría no ser necesario en el caso de la inmunoterapia sublingual, si consideramos que el mecanismo subyacente de este tratamiento está basado en el papel de las células de Langerhans productoras de IL-10 que expresan receptores de alta afinidad de IgE. Las moléculas hipoalérgicas podrían obviar estos receptores disminuyendo, por tanto, la eficacia de este tratamiento sublingual²³⁻²⁵. Parece posible que la conservación de los epítopos IgE fuera relevante para la activación de estas células dendríticas presentadoras de la mucosa sublingual^{22,46}.

Por último, otras estrategias utilizadas en el tratamiento de la alergia a alimentos son los estudios basados en el uso de fragmentos de ADN o secuencias inmuoestimuladoras que disminuyen la respuestas Th2. Estos estudios están ba-

sados, en la actualidad, en modelos animales, con buenos resultados de eficacia y seguridad⁴⁷.

Conclusiones

En la actualidad el tratamiento de la alergia alimentaria está basado en la estricta evicción del alimento implicado y, en los casos necesarios, en el uso de la medicación necesaria para subsanar las reacciones que se presenten en caso de ingesta accidental. Sin embargo, múltiples y prometedoras estrategias están siendo estudiadas en la actualidad con resultados aceptables de eficacia y seguridad. Por la sencillez de su administración, es posible que la inmunoterapia sublingual pueda tener un papel prometedor en el futuro del tratamiento de esta enfermedad.

Bibliografía

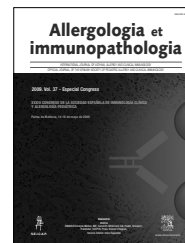
- Enrique E, Cisteró-Bahima A. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2006;6:466-9.
- Burks AW, Laubach S, Jones SM. Oral tolerance, food allergy, and immunotherapy: implications for future treatment. J Allergy Clin Immunol. 2008;121:1344-50.
- Noon L, Cantab B. Prophylactic inoculation against hay fever. Lancet. 1911;177:1572-3.
- Bousquet J, Lockett RF, Mallin HJ. Allergen immunotherapy. WHO position paper. Allergy. 1998;54 Suppl 52:20-2.
- Durham SR, Walker SM, Varga EM, et al. Longterm clinical efficacy of grass pollen immunotherapy. N Engl J Med. 1999;341:468-75.
- Freeman J. "Rush" inoculation, with special reference to hay fever treatment. Lancet. 1930;215:744-7.
- Oppenheimer JJ, Nelson HS, Bock SA, et al. Treatment of peanut allergy with rush immunotherapy. J Allergy Clin Immunol. 1992;90:256-62.
- 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: 744-51.
- Kelso JM, Jones RT, Tellez R, Yunginger JW. Oral allergy syndrome successfully treated with pollen immunotherapy. Ann Allergy Asthma Immunol. 1995;74:391-6.
- Asero R. Effects of birch pollen-specific immunotherapy on apple allergy in birch pollen-hypersensitivity patients. Clin Exp Allergy. 1998;28:1368-73.
- Asero R. Fennel, cucumber, and melon allergy successfully treated with pollen-specific injection immunotherapy. Ann Allergy Asthma Immunol. 2000;84:460-2.
- Kazemi-Shirazi L, Pauli G, Purohit A, et al. Quantitative IgE inhibition experiments with purified recombinant allergens indicate pollen-derived allergens as the sensitizing agents responsible for many forms of plant food allergy. J Allergy Clin Immunol. 2000;105:116-25.
- Bucher X, Pichler WJ, Dahinden CA, Helbling A. Effect of tree pollen specific, subcutaneous immunotherapy on the oral allergy syndrome to apple and hazelnut. Allergy. 2004;59:1272-6.
- Bolhaar ST, Tiemessen MM, Zuidmeer L, et al. Efficacy of birch-pollen immunotherapy on cross-reactive food allergy confirmed by skin test and double-blind food challenges. Clin Exp Allergy. 2004;34:761-9.
- Hansen KS, Khinchi MS, Skov PS, Bindslev-Jensen C, Poulsen LK, Mallin HJ. Food allergy to apple and specific immunotherapy with birch pollen. Mol Nutrition. 2004;48:441-8.
- Kinaciyan T, Jahn-Schmid B, Radakovics A, Zwölfer B, Schreiber C, Francis JN, et al. Successful sublingual immunotherapy with birch pollen has limited effects on concomitant food allergy to apple and the immune response to the Bet v 1 homolog Mal d 1. J Allergy Clin Immunol. 2007;119:937-43.
- Bieber T. Allergen-specific sublingual immunotherapy: less mystic, more scientific. Allergy. 2006;61:149-50.
- Wilson DR, Lima MT, Durham SR. Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis: systematic review and meta-analysis. Allergy. 2005;60:4-12.
- Kleine-Tebbe J, Ribel M, Herold DA. Safety of a SQ-standardized grass allergen tablet for sublingual immunotherapy: a randomized, placebo-controlled trial. Allergy. 2006;61:181-4.
- Dahl R, Stender A, Rak S. Specific immunotherapy with SQ standardized grass allergen tablets in asthmatics with rhinoconjunctivitis. Allergy. 2006;61:185-90.
- Durham SR, Yang WH, Pedersen MR, et al. Sublingual immunotherapy with once-daily grass allergen tablets: a randomized controlled trial in seasonal allergic rhinoconjunctivitis. J Allergy Clin Immunol. 2006;117:802-9.
- Moingeon P, Batard T, Fadel R, et al. Immune mechanisms of allergen-specific sublingual immunotherapy. Allergy. 2006;61:151-65.
- Francis JN, Till SJ, Durham SR. Induction of IL-10 + CD4 + CD25 + T cells by grass pollen immunotherapy. J Allergy Clin Immunol. 2003;111:1256-61.
- Allam JP, Novak N, Fuchs C, et al. Characterization of dendritic cells from human oral mucosa: a new Langerhans cell type with high constitutive Fc epsilon RI expression. J Allergy Clin Immunol. 2003;112:141-8.
- Allam JP, Niederhagen B, Bucheler M, et al. Comparative analysis of nasal and oral mucosa dendritic cells. Allergy. 2006;61:166-72.
- 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;116:1073-9.
- Fernández-Rivas M, Garrido-Fernández S, Nadal JA, Alonso Díaz de Durana MD, García BE, González-Mancebo E, et al. Randomized double-blind, placebo-controlled trial of sublingual immunotherapy with a Pru p 3 quantified peach extract. Allergy. 2009 (en prensa).
- Li XM, Zhang TF, Huang CK, et al. Food allergy herbal formula-1 (FAHF-1) blocks peanut-induced anaphylaxis in a murine model. J Allergy Clin Immunol. 2001;108:639-46.
- Li XM, Sampson HA. Novel approaches for the treatment of food allergy. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2002;2:273-8.
- Srivastava KM, Kattan JD, Zou ZM, et al. The Chinese herbal medicine formula FAHF-2 completely blocks anaphylactic reactions in a murine model of peanut Allergy. J Allergy Clin Immunol. 2005;115:171-8.
- Milgrom H. Anti-IgE therapy in allergic disease. Inflamm Allergy Drug Targets. 2006;5:23-34.
- Leung DY, Sampson HA, Yunginger JW, et al. N Engl J Med. 2003;348:986-93.
- Casale TB, Busse WW, Kline JN, et al. Omalizumab pretreatment decreases acute reactions after rush immunotherapy for ragweed-induced seasonal allergic rhinitis. J Allergy Clin Immunol. 2006;117:134-40.
- Neudecker P, Lehmann K, Nerkamp J, et al. Mutational and structural epitope analysis of Pru av 1 and Api g 1, the major allergens of cherry and celery: correlating IgE-reactivity with three-dimensional structure. Biochem J. 2003;376:97-107.
- Wiche R, Gubesch M, Köning H, et al. Molecular basis of pollen-related food allergy: identification of a second cross-reactive IgE epitope on Pru av 1, the major cherry allergen. Biochem J. 2005;385:319-27.
- Reese G, Viebranz J, Leong-Kee SM, et al. Reduced allergenic potency of VR9-1, a mutant of the major shrimp allergen Pen a 1 (tropomyosin). J Immunol. 2005;175:8354-64.

37. Bolhaar ST, Zuidmeer L, Ma Y, et al. A mutant of the major apple allergen, Mal d 1, demonstrating hypo-allergenicity in the target organ by double-blind placebo-controlled food challenge. *Clin Exp Allergy*. 2005;35:1638-44.
38. Tada Y, Nakase M, Adachi T, et al. Reduction of 14-16 kDa allergenic proteins in transgenic rice plants by antisense gene. *FEBS Lett*. 1996;391:341-5.
39. Hermann EM, Helm RM, Jung R, Kinney AJ. Genetic modification reduces an immunodominant allergen from soybean. *Plant Physiol*. 2003;132:36-43.
40. Gilissen LH, Bolhaar ST, Matos CI, et al. Silencing the major apple allergen Mal d 1 by using the RNA interference approach. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;115:364-9.
41. Le LQ, Lorenz Y, Scheurer S, et al. Design of tomato fruits with reduced allergenicity by dsRNAi-mediated inhibition of ns-LTP (Lyc e 3) expression. *Plant Biotech J*. 2006;4:231-42.
42. Li XM, Srivastava K, Grishin A, et al. Persistent protective effect of heat-killed *Escherichia coli* producing 'engineered' recombinant peanut proteins in a murine model of peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;112:159-67.
43. Li XM, Serebrisky D, Lee SY, et al. A murine model of peanut anaphylaxis: T- and B-cell responses to a major peanut allergen mimic human responses. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;106:150-8.
44. Ballmer-Weber BK, Scheurer S, Fritsche P, et al. Component-resolved diagnosis with recombinant allergens in patients with cherry allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2002;110:167-73.
45. Reuter A, Lidholm J, Andersson K, et al. A critical assessment of allergen component-based in vitro diagnosis in cherry allergy across Europe. *Clin Exp Allergy*. 2006;36:815-23.
46. Batard T, Didierlaurent A, Chabre H, et al. Characterization of recombinant wild-type Bet v 1 as a candidate vaccine against birch pollen Allergy. *Int Arch Allergy Immunol*. 2005;136:239-49.
47. Pons L, Palmer K, Burks W. Towards immunotherapy for peanut allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2005;5:558-62.



Allergologia et immunopathologia

www.elsevier.es/ai



MESA REDONDA: RETOS EN INMUNOTERAPIA
(MODERADORA: M.F. MARTÍN-MUÑOZ)

Inducción de tolerancia oral en alergia a leche de vaca: ¿desensibilización o inmunoterapia?

A. Martorell Aragonés

Unidad de Alergología, Hospital General Universitario, Valencia, España

Introducción

Las proteínas de la leche de vaca (plv) ocupan el tercer lugar en frecuencia como causa de alergia alimentaria en la infancia, después del huevo y el pescado¹.

La alergia a las plv es la primera alergia alimentaria que aparece en los niños de nuestro medio. Los datos que aporta la literatura internacional acerca de su incidencia son muy variables, debido a diferencias conceptuales, metodología diagnóstica, edades estudiadas, y oscilan entre el 0,3 y el 7,5%².

En la actualidad el tratamiento de la alergia a las plv se basa en su eliminación estricta de la dieta, la educación del paciente y su familia acerca de la dieta de eliminación y posibles fuentes ocultas, y el tratamiento de los síntomas ante su ingestión accidental. A partir de aquí, esperar a que con el tiempo se produzca la tolerancia.

En la evolución natural de la alergia a las plv con dieta de exclusión, al período de sensibilización clínica le sigue otro de sensibilización asintomática, hasta conseguir la tolerancia total con la desaparición de los anticuerpos IgE específicos. No todos los alérgicos a plv alcanzan la tolerancia; en algunos casos tiende a persistir durante años y cuanto más tiempo se mantiene la sensibilización sintomática menor es la probabilidad de que se resuelva, siendo un índice de mal pronóstico la persistencia de la reactividad clínica a los 5 años de edad³, la existencia de niveles elevados de IgE a leche de vaca y caseína⁴ y la presencia de IgE frente a determinados epitopos alérgicos de las plv⁵.

Con el tiempo, muchos pacientes pueden llegar a tolerar el alimento, lo que no ocurre en todos los casos. La reactividad clínica puede persistir durante muchos años, con el consiguiente riesgo de reacción por exposición accidental, y en algunos pacientes se pueden producir reacciones graves anafilácticas con riesgo vital por pequeñas dosis inadvertidas, como alérgeno oculto en los alimentos. Por otra parte, la restricción dietética afecta a la calidad de vida del paciente y sus familiares por su repercusión social (asistencia del niño al comedor del colegio, fiestas infantiles, etc.). La posibilidad de trastornos nutricionales y el miedo a una nueva reacción produce angustia y ansiedad en sus familiares, que conduce a la sobreprotección del niño.

Avances en el tratamiento de la alergia alimentaria

La dificultad de realizar una eliminación estricta del alimento y, sobre todo, el riesgo de reacción está impulsando la investigación de nuevas alternativas terapéuticas para el control de la alergia alimentaria. En la actualidad están en estudio diversas modalidades de tratamiento (administración de anti-IgE⁶, inmunoterapia subcutánea⁷, inmunoterapia sublingual⁸, inducción de tolerancia oral específica⁹) que intentan adelantar la instauración de tolerancia o, al menos, aumentar la dosis umbral de reacción para evitar el riesgo de reacción grave por exposición accidental.

En alérgicos al cacahuete se ha demostrado que la inyección mensual de anticuerpos recombinantes humanizados

anti-IgE puede inhibir parcialmente la respuesta alérgica, aumentando la dosis umbral necesaria para la reacción clínica, pero el tratamiento no conduce a la curación y son necesarias inyecciones mensuales por tiempo indefinido para mantener la protección⁶.

En 1997, Casimir et al publicaron el aumento de tolerancia al pescado en una niña de 3 años con anafilaxia grave, utilizando una pauta rápida de inmunoterapia subcutánea con extracto de bacalao¹⁰. Posteriormente, Nelson et al realizaron un estudio controlado con inmunoterapia subcutánea en alérgicos a cacahuete, demostrando un incremento en el umbral de tolerancia a la ingestión de cacahuete en relación con el grupo control, pero la relación beneficio/riesgo resultó inaceptable por la elevada prevalencia de reacciones adversas sistémicas, por lo que para su aplicación clínica sería necesario disponer de un extracto modificado de cacahuete⁷.

A nivel experimental se está estudiando la utilización de extractos alérgicos modificados para obtener epítopos con un efecto predominante inmunomodulador de los linfocitos T y con capacidad disminuida para unirse a la IgE con alérgenos digeridos con pepsina¹¹, fragmentos peptídicos¹² y proteínas modificadas genéticamente¹³.

En el año 2003, Mempel et al publicaron la aplicación de inmunoterapia sublingual en una paciente de 29 años con clínica de anafilaxia grave por kiwi frente a cantidades mínimas en exposiciones accidentales. Se administraron dosis crecientes de un extracto de kiwi hasta 1 ml por vía sublingual que posteriormente eran tragadas. Como mantenimiento la paciente tomó 1 cm³ de kiwi fresco con buena tolerancia, lo que permitió mejorar la seguridad de no tener reacciones graves frente a la exposición accidental por alimento oculto¹⁴.

Recientemente, Enrique et al han observado un aumento en la tolerancia a la exposición a la avellana tras inmunoterapia sublingual con un extracto estandarizado de este alimento⁸.

Inducción de tolerancia oral específica

La administración oral de antígenos solubles es un método reconocido desde hace mucho tiempo para inducir tolerancia antígeno específica¹⁵. Recientes estudios demuestran la eficacia de la inducción de tolerancia mediante la administración oral de autoantígenos para el tratamiento de enfermedades autoinmunes a nivel experimental en modelos animales y en ensayos clínicos en humanos¹⁶.

En relación con la alergia alimentaria mediada por IgE se puede inducir tolerancia específica mediante la administración oral del alimento, empezando por dosis muy bajas que se incrementan progresivamente hasta la cantidad equivalente a una toma habitual, seguida de su administración diaria de mantenimiento⁹. La inducción de tolerancia oral no es una idea nueva; en 1908, Schofield comunicó en la revista *Lancet* la desensibilización con éxito de un paciente con alergia grave al huevo mediante la administración de dosis progresivamente crecientes de este alimento¹⁷. Es de resaltar que esto ocurrió antes de que, en 1911, Noon y Freeman introdujeran la inmunoterapia con alérgenos para tratar la polinosis¹⁸, pero es llamativa la poca atención que se ha prestado a esta posibilidad tera-

péutica y la escasa evidencia científica acerca de su eficacia. Esta técnica terapéutica, que podría considerarse una inmunoterapia oral, se está utilizando sobre todo con leche de vaca pero también se ha empleado con éxito en alergia a otros alimentos¹⁹⁻²⁵.

Inducción de tolerancia oral específica a las proteínas de la leche de vaca

La inducción de tolerancia específica (ITO) en alergia alimentaria mediante la administración oral progresiva del alimento es una posibilidad terapéutica a la que se ha prestado poca atención hasta los trabajos publicados por Patriarca et al. En 1984, el grupo de Patriarca publicó los resultados de un protocolo estandarizado de "hiposensibilización oral específica" con el que se trataron 19 pacientes con alergia a leche, huevo y pescado, con resultado favorable en el 93,3% de los casos²⁶. En posteriores estudios publicados por estos autores se trató a 32 niños con alergia a leche de vaca, consiguiéndose la tolerancia en el 81% de los casos^{19,21,27}.

Meglio et al aplicaron un protocolo de desensibilización oral a 21 niños con alergia grave a las plv mediada por IgE, consiguiendo la tolerancia de 200 ml de leche de vaca en 15 de los 21 niños (74%). En 3 niños (14%) se consiguió la tolerancia de 40-80 ml de leche, por lo que estaban protegidos frente a una reacción grave por ingestión accidental de pequeñas cantidades que podrían estar ocultas en otros alimentos. Sólo en 3 niños (14%) fracasó la desensibilización porque presentaban síntomas tras la ingestión de cantidades mínimas de leche de vaca. Tras un período de seguimiento de estos niños durante 4 años y 8 meses, se ha observado que mantienen la tolerancia y siguen tomando leche libremente todos, excepto 3²⁸. Uno de los pacientes redujo la toma de leche a 50 ml al día porque su pediatra pensaba que el consumo de leche le producía rinitis. Otro niño interrumpió la administración de leche a los 4 meses por presentar leve diarrea y posteriormente sólo tolera 60 ml al día, presentando diarrea al superar esta dosis. El tercer niño interrumpió la ingesta de leche durante un mes por presentar diarrea infecciosa viral y al volverla a introducir en la dieta presentó broncoespasmo y urticaria con la toma de 100 ml.

En 1999, Bauer et al publicaron la inducción de tolerancia en una niña de 12 años con alergia IgE-mediada persistente a plv mediante una pauta rápida agrupada de 5 días de duración. Iniciaron el tratamiento con 1 ml de leche de vaca al 1/100 y, doblando las dosis, alcanzaron la dosis de 200 ml al 5.º día con buena tolerancia²⁴. Posteriormente, utilizando esta misma pauta, Martorell et al trataron con éxito a 4 niños con anafilaxia por plv de 19 meses a 5 años de edad²⁹. Tras un período de seguimiento de 3 años, los 4 pacientes continúan tomando libremente leche de vaca con buena tolerancia y los niveles de IgE específica a caseína han descendido progresivamente, hasta hacerse indetectables en 3 de los 4 pacientes.

Aunque la inducción de tolerancia oral parece mostrar buenos resultados, la mayoría de los estudios publicados (tabla I) adolecen de la falta de grupo control, por lo que podría argumentarse que el beneficio observado podría ser debido a la desensibilización espontánea que puede ocurrir espontáneamente con la edad.

TABLA I Resultados obtenidos con la inmunoterapia oral específica en alérgicos a leche de vaca mediada por IgE en los estudios publicados

Autor	Tipo estudio	N.º pacientes	Edad	Eficacia
Patriarca G et al (2002) ²²	Abierto	4	5-15 años	100%
Patriarca G et al (2003) ¹⁶	Abierto	13	< 16 años	77%
Meglio P et al (2004) ¹⁵	Abierto	21	5-10 años	72% (14% tolerancia parcial)
Patriarca G et al (2007) ¹⁴	Abierto	15	< 16 años	80%
Martorell A et al (2007) ²⁴	Abierto	4	19 meses-5 años	100%
Longo G et al (2008) ²⁰	Controlado	30	5 -17 años	36% (54% tolerancia parcial)
Martorell A et al (en curso)	Controlado	30	2 años	90% (3% tolerancia parcial)

Eficacia: % de pacientes que alcanzaron la tolerancia completa.

Recientemente se han publicado 2 estudios controlados. Longo et al estudiaron la eficacia y seguridad de la inducción de tolerancia oral en 60 niños de 5 a 17 años de edad con niveles elevados de IgE sérica para leche de vaca (la mayoría con niveles superiores a 100 KU/l) y que habían presentado una reacción anafiláctica moderada o grave con la exposición a las plv²⁵. Se distribuyeron aleatoriamente en 2 grupos; 30 niños iniciaron la pauta de inducción de tolerancia oral con leche de vaca y 30 niños siguieron con la dieta de exclusión. Transcurrido un año, 11(36%) de los 30 niños del grupo activo eran totalmente tolerantes, 16 (54%) podían tomar cantidades limitadas de leche (5-150 ml) y 3 (10%) no pudieron completar el protocolo por presentar síntomas digestivos o respiratorios. En el grupo control ninguno alcanzó la tolerancia espontánea y la prueba de provocación doble ciego con leche de vaca realizada al año resultó positiva en todos los casos.

Recientemente, Skripak et al han publicado un estudio controlado, doble ciego de inducción de tolerancia oral con leche de vaca³⁰. Se incluyó a 19 niños de 6 a 17 años con alergia IgE-mediada a plv que se asignaron aleatoriamente en una proporción 2:1 al grupo activo (12 pacientes) y al grupo placebo (7 pacientes). A lo largo de 8 semanas se administraron dosis desde 0,4 mg hasta una dosis máxima de 500 mg (equivalente a 15 ml de leche). Los pacientes continuaron con la dosis diaria de 500 mg durante 13 semanas y se repitió la prueba de provocación doble ciego. La dosis umbral media basal de reacción positiva a la prueba de provocación fue de 40 mg en ambos grupos. A las 13 semanas de finalizar el tratamiento la dosis media acumulativa de reacción positiva fue de 5.140 mg (rango: 2.540-8.140 mg) en el grupo activo, mientras que todos los pacientes del grupo control reaccionaron con la dosis 40 mg de leche de vaca.

Inducción de tolerancia específica: ¿desensibilización o inmunoterapia?

No se conoce el mecanismo implicado en la ITO con alimentos; autores, como Meglio, proponen que podría estar implicado alguno de los mecanismos que regulan la tolerancia, delección, anergia clonal o supresión celular activa, y recientes estudios sugieren que células T reguladoras CD4+ CD25+ activadas podrían contribuir hacia una respuesta inmune tolerógena frente a antígenos alimentarios a través de la producción de IL-10³¹. Patriarca et al, durante un período

de seguimiento de 18 meses, han observado un descenso significativo de los niveles de IgE específica y un aumento en la IgG4 para caseína en los pacientes que completaron con éxito la ITO^{21,32}. En un paciente de 6 años que alcanzó con éxito la tolerancia a la leche de vaca tras ITO ampliaron el estudio inmunológico y observaron un incremento en el interferón-gamma y un descenso en la interleucina-4 producida por los linfocitos T espontáneamente y tras la inducción con alérgenos o mitógenos³³.

En una muestra de 4 niños de 19 meses a 5 años de edad que completaron con éxito la pauta de ITO rápida, a los 3 años de seguimiento se ha observado una reducción progresiva de los niveles de IgE sérica para caseína hasta hacerse indetectable en 3 de ellos²⁹.

Establecer si se trata de desensibilización o inmunoterapia es importante. La desensibilización se definiría como un aumento transitorio del umbral de tolerancia, como ocurre con la desensibilización a fármacos, y sería necesario mantener la ingesta de leche de vaca para evitar recaídas al suspenderla. La inmunoterapia se entendería como un cambio inmunológico con reducción duradera o permanente de la reacción a la sustancia alérgica.

En un artículo reciente de Staden et al, se observó una persistencia de la tolerancia tras 2 meses de dieta de exclusión en 9 de 12 pacientes (75%) a los 18-24 de haber completado con éxito la ITO³⁴.

Nuestra hipótesis es que la tolerancia oral se consigue inicialmente a través de una desensibilización de los mastocitos, seguida de un proceso inmunológico mediado por los linfocitos T con reducción de los niveles séricos de IgE específica, con el mantenimiento del consumo de la leche de vaca durante un tiempo suficientemente largo que habrá que estudiar.

¿A qué edad debería plantearse la ITO en los niños con alergia a la leche de vaca?

La inducción de tolerancia a la leche de vaca debería iniciarse lo mas precozmente posible y considerarse como una alternativa terapéutica que puede mejorar de forma significativa la calidad de vida del paciente y de su familia. En los alérgicos a plv que no evolucionan a tolerancia, con el paso del tiempo parece aumentar el grado de sensibilización clínica y el riesgo de presentar reacción anafiláctica grave por ingestión de pequeñas cantidades de leche, como alérgeno

oculto, por lo que retrasar la ITO podría empeorar los resultados y hacerla menos segura y eficaz.

En un estudio realizado por la Sociedad Española de Inmunología Clínica y Alergología Pediátrica (SEICAP) se siguió a 170 niños con alergia a las plv a lo largo de 4 años. En los primeros 2 años alcanzaron la tolerancia el 70% de los alérgicos a plv. A partir de los 2 años de edad, sólo el 32% de los que continuaron con la dieta de exclusión toleraron la leche de vaca un año después, y en aquellos que persistió la reactividad clínica a los 3 años sólo el 14% toleraron a los 4 años³⁵. Además, con el paso de los años se hace más difícil llevar la dieta de exclusión y el Sistema Nacional de Salud deja de financiar las fórmulas especiales a partir de los 2 años, lo que facilita la aparición de trastornos nutricionales. Esto, unido a los problemas que produce la dieta de exclusión de leche de vaca en los niños y sus familias, con la posibilidad de que la reactividad clínica permanezca durante muchos años, con riesgo de reacción grave por ingestión accidental, nos llevó a plantear la hipótesis de adelantar la instauración de tolerancia en niños alérgicos a leche de vaca

TABLA II Comparación de los niveles séricos de IgE para leche vaca (KU/l) basales y a los 12 meses entre los grupos control (con dieta de exclusión) y activo (tratamiento ITO)

	Basal	12 meses	p
Grupo activo	27,1 (30,1)	9,6 (11,5)	0,000
Grupo control	30,8 (30,3)	36,1 (34,2)	0,861
p	0,828	0,003	

Media (desviación estándar); p: nivel de significación.

TABLA III Comparación de los niveles séricos de IgE para caseína (KU/l) basales y a los 12 meses entre los grupos control (con dieta de exclusión) y activo (tratamiento ITO)

	Basal	12 meses	p
Grupo activo	22,5 (26,6)	6,3 (8,8)	0,000
Grupo control	25,2 (31,1)	31,6 (33,4)	0,587
p	0,906	0,003	

Media (desviación estándar); p: nivel de significación.

TABLA IV Síntomas presentados durante la inducción de tolerancia específica con leche de vaca

Síntomas	N.º pacientes	Porcentaje
Ninguno	6	20%
Prurito bucal	7	24%
Urticaria/angioedema/ eritema local	16	55%
Urticaria generalizada	5	17%
Vómitos/dolor abdominal	12	41%
Rinoconjuntivitis	7	24%
Disfonía	2	7%
Tos	12	41%
Broncoespasmo leve y tos	6	20%

que mantienen la reactividad clínica a los 2 años de edad, utilizando una pauta de administración progresiva de dosis crecientes de leche de vaca.

Con este objetivo, la SEICAP inició un estudio clínico controlado aleatorizado con grupos paralelos, multicéntrico, para investigar la eficacia y seguridad de un protocolo de ITO en niños de 2 años de edad con alergia a las proteínas de la leche de vaca que acudieron a la Unidad de Alergología de los Hospitales Gregorio Marañón (Alergología Infantil, Madrid), Miguel Servet (Alergología Infantil, Zaragoza), Ramón y Cajal (Madrid), Severo Ochoa (Alergología Infantil, Leganés), General Universitario (Elche), Universitario Niño Jesús (Madrid), Sant Joan de Déu (Manresa), Sant Joan de Déu (Barcelona), General (Alergología Infantil, Segovia), General (Alergología Infantil, Castellón), General Universitario (Valencia), a partir de la fecha de inicio del estudio.

Siguiendo la estimación estadística del tamaño muestral, se ha incluido en el estudio a un total de 60 niños de 2 años de edad (24 a 36 meses) diagnosticados de alergia a plv con clínica de tipo inmediato, con manifestaciones cutáneas (urticaria, angioedema y/o eritema), digestivas (vómitos y/o diarrea aguda) o respiratorias (broncoespasmo y/o rinitis) en las primeras 2 h tras la ingestión de leche de vaca y con persistencia de la sensibilización clínica (pruebas cutáneas, IgE específica, prueba de provocación doble ciego positivas) en las 4 semanas previas a la inducción de tolerancia. El total de la muestra se distribuyó aleatoriamente en un grupo activo de 30 pacientes que recibió la pauta de ITO y en un grupo control de 30 pacientes que continuaron con la dieta de eliminación de plv (alternativa: fórmula de soja). El reclutamiento de los pacientes se realizó por muestreo no probabilístico consecutivo a medida que acudían a las consultas de los diferentes centros durante el período de tiempo suficiente para reclutar a todos los pacientes estimados.

Para la ITO utilizamos una pauta mixta modificada de las propuestas por Bauer²⁴ y Patriarca¹⁹. En los 2 primeros días seguían la pauta rápida de Bauer y, posteriormente, incrementos semanales desde 2,5 ml hasta 200 ml durante un período de 16 semanas.

Los pacientes se siguen a lo largo de 12 meses, contados desde el día de la prueba de provocación doble ciego basal. En el mes 12 del seguimiento se valora la evolución de la sensibilización a las plv (mediante pruebas cutáneas y determinación de IgE sérica específica) y en el grupo control, además, la tolerancia mediante prueba de provocación doble ciego con leche de vaca.

El estudio está actualmente en curso. Están pendientes de finalizar los 12 meses de seguimiento 2 pacientes del grupo activo y 2 pacientes del grupo control.

En el grupo activo, han finalizado con éxito la ITO 27 niños (90%). Se ha producido un abandono del estudio por problemas familiares (traslado de domicilio). En un paciente hubo que interrumpir la ITO por presentar repetidamente urticaria, rinoconjuntivitis, tos y sibilancias al alcanzar la dosis de 2,5 ml. Un paciente ha conseguido una tolerancia parcial y está tomando diariamente 35 ml de leche de vaca.

En el grupo control, la prueba de provocación doble ciego a los 12 meses de seguimiento ha resultado positiva en 18 niños (64% de los que han finalizado el estudio), en 3 ha resultado negativa (11%) y en 3 (11%) no se realizó por haber presentado reacción en el último mes anterior a la visita de control. Se ha producido un abandono del estudio por

motivos desconocidos y los padres de 3 pacientes (11%) rechazaron realizar la prueba de provocación por miedo a la reacción.

En relación con la evolución de la sensibilización a las plv, en el control a los 12 meses se observa un descenso significativo en los niveles de IgE específica para leche de vaca y caseína en los pacientes del grupo activo que recibió el tratamiento de ITO, mientras que en el grupo control que siguió con la dieta de exclusión no se observan cambios significativos (tablas II y III).

En las pruebas cutáneas se realizó una titulación a punto final con diluciones de leche de vaca desde 1/10.000 a 1/1, observándose la negativización de las pruebas cutáneas a los 12 meses en el 35% de los pacientes del grupo que completó con éxito la ITO, reducción en la reactividad cutánea en el 52% y en el 13% no se observaron cambios. Sin embargo, en el grupo control se observa un aumento en la reactividad cutánea en el 26%, en el 56% no se observan modificaciones y una reducción en la reactividad cutánea en sólo el 18%.

Las reacciones adversas observadas en el curso del tratamiento vienen reflejadas en la tabla IV. Las reacciones fueron de carácter leve o moderado y se controlaron con el tratamiento con antihistamínicos, corticosteroides orales, beta-adrenérgicos inhalados y sólo en 2 casos se administró adrenalina im.

Conclusiones

La inducción precoz de tolerancia específica en niños de 2 años de edad con alergia a la leche de vaca parece ser un procedimiento terapéutico seguro y eficaz, que se asocia a una reducción significativa en la sensibilización alérgica a las plv.

Bibliografía

- Crespo JF, Pascual C, Burks AN, Helm RM, Esteban MM. Frequency of food allergy in a pediatric population from Spain. *Pediatr Allergy Immunol.* 1995;6:39-43.
- Sanz J, Martorell A, Michavila A, Nieto A y Grupo de Trabajo para Alergia Alimentaria Estudio de la incidencia mediada por IgE frente a la proteína de leche de vaca en el primer año de vida. *An Pediatr.* 2001;53:536-9.
- García MC, Boyano T, Martín M, Martín E, Díaz JM, Ojeda JA. Actitud terapéutica y pronóstico en la alergia a alimentos. *Allergol Immunopathol.* 1996;24(Suppl 1):31-5.
- García-Ara MC, Boyano-Martínez MT, Díaz-Pena JM. *Exp Allergy* 2004;34:866-79.
- Järvinen KM, Chatchatee P, Bardina L, Beyer K, Sampson HA. IgE and IgG epitopes on alfa-lactalbumina and beta-lactoglobulina in cow's milk allergy. *Int Arch Allergy Immunol.* 2001;126:111-8.
- Leung DY, Sampson HA, Yunginger JW, Burks AW Jr, Schneider LC, Wortel CH, et al; Avon Longitudinal Study of Parents and Children Study Team. Effect of anti-IgE therapy in patients with peanut allergy. *N Engl J Med.* 2003;348:986-93.
- Nelson HS, Lahr J, Rule R, Bock A, Leung D. Treatment of anaphylactic sensitivity to peanuts by immunotherapy with injections of aqueous peanut extract. *J Allergy Clin Immunol.* 1997;99:744-51.
- Enrique E, Pineda F, Malek T, Bartra J, Basagaña M, Tella R, et al. Sublingual immunotherapy for hazelnut food allergy: a randomized, double-blind, placebo-controlled study with a standardized hazelnut extract. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;116:1073-9.
- Niggemann B, Staden U, Rolinck-Werninghaus C, Beyer K. Specific oral tolerance induction in food allergy. *Allergy.* 2006;61:808-11.
- Casimir G, Cuvelier P, Allard S, Duchateau J. Life-threatening fish allergy successfully treated with immunotherapy. *Pediatr Allergy Immunol.* 1997;8:103-5.
- Hong S, Michael JB, Fehring A, Leung DYM. Pepsin-digested peanut contains T-cell epitopes but no IgE epitopes. *J Allergy Clin Immunol.* 1999;104:473-7.
- Norman PS, Ohman JL, Long AA, et al. Treatment of cat allergy with Tcell reactive peptides. *Am J Resp Crit Care Med.* 1996;154:1623-8.
- Rabjohn P, West CM, Connaughton C, Sampson HA, Helm RM, Burks AW, et al. Modification of peanut allergen Ara h 3: effects on IgE binding and T cell stimulation. *Int Arch Allergy Immunol.* 2002;128:15-23.
- Mempel M, Rakoski J, Ring J, Ollert M. Severe anaphylaxis to kiwi fruit: Immunologic changes related to successful sublingual allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol.* 2003;111:1404-9.
- Mowat AM. The regulation of immune responses to dietary protein antigens. *Immunol Today.* 1987;8:93-8.
- Trentham DE, Dynesius-Trentham RA, Orav EJ, Combitchi D, Lorenzo C, Sewell KL, et al. Effects of oral administration of type II collagen on rheumatoid arthritis. *Science.* 1993;261:1727-30.
- Schofield AT. A case of egg poisoning. *Lancet.* 1908;1:716-8.
- Freeman J, Noon L. Further observations on the treatment of hay fever by hypodermic inoculation of pollen vaccine. *Lancet.* 1911;2:814-6.
- Patriarca G, Nucera E, Pollastrini E, Roncallo C, De Pasquale T, Lombardo C, et al. Oral specific desensitization in food-allergic children. *Dig Dis Sci.* 2007;52:1662-72.
- Meglio P, Bartone E, Plantamura M, Arabito E, Giampietro PG. A protocol for oral desensitization in children with IgE-mediated cow's milk allergy. *Allergy.* 2004;59:980-7.
- Patriarca G, Nucera E, Roncallo C, Pollastrini E, Bartolozzi F, De Pasquale T, et al. Oral desensitizing treatment in food allergy: clinical and immunological results. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003;17:459-65.
- Buchanan AD, Green TD, Jones SM, Scurlock AM, Christie L, Althage KA, et al. Egg oral immunotherapy in nonanaphylactic children with egg allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;119:199-205.
- Mansfield L. Successful oral desensitization for systemic peanut allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2006;97:266-7.
- Bauer A, Ekanayake Mudiyansele S, Wigger-Alberti W, Elsner P. Oral rush desensitization to milk. *Allergy.* 1999;54:894-5.
- Longo G, Barbi E, Berti I, Meneghetti R, Pittalis A, Ronfani L, et al. Specific oral tolerance induction in children with very severe cow's milk-induced reactions. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;121:343-7.
- Patriarca G, Romano A, Venuti A, Schiavino D, Di Rienzo V, Nucera E, et al. Oral specific hyposensitization in the management of patients allergic to food. *Allergol Immunopatol.* 1984;12:275-81.
- Patriarca G, Buonomo A, Roncallo C, Del Ninno M, Pollastrini E, Milani A, et al. Oral desensitization in cow milk allergy: immunological findings. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2002;15:53-8.
- Meglio P, Giampietro PG, Gianni S, Galli E. Oral desensitization in children with immunoglobulin E-mediated cow's milk allergy — follow-up at 4 yr and 8 months. *Pediatr Allergy Immunol.* 2008;19:412-9.

29. Martorell Aragonés A, Félix Toledo R, Cerdá Mir JC, Martorell Calatayud A. Oral rush desensitization to cow milk. Following of desensitized patients during three years. *Allergol Immunopathol.* 2007;35:174-6.
30. Skripak JM, Nash SD, Rowley H, Brereton NH, Oh S, Hamilton RG, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of milk oral immunotherapy for cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;122:1154-60.
31. Tiemessen MM, Van Ieyeren-Van Dijk AG, Bruijnzeel-Koomen CA, Garssen J, Knol EF, Van Hoffen E. Cow's milk-specific T-cell reactivity of children with and without persistent cow's milk allergy: Key role for IL-10. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;113: 932-9.
32. Patriarca G, Buonomo A, Roncallo C, Del Ninno M, Pollastrini E, Milani A, et al. Oral desensitization in cow milk allergy: immunological findings. *Int J Immunopath Pharmacol.* 2002;15:53-8.
33. Nucera E, Schiavino D, D'Ambrosio C, Stabile A, Rumi C, Gasbarrini G, et al. Immunological aspects of oral desensitization in food allergy. *Dig Dis Sci.* 2000;45:637-41.
34. Staden U, Rolinck-Werninghaus C, Brewe F, Wahn U, Niggemann B, Beyer K. Specific oral tolerance induction in food allergy in children: efficacy and clinical patterns of reaction. *Allergy.* 2007;62:1261-9.
35. Martorell A, García Ara MC, O Plaza AM, Boné J, Nevot S, Echeverría L, et al. The predictive value of specific immunoglobulin E levels in serum for the outcome of the development of tolerance in cow's milk allergy. *Allergol Immunopathol.* 2008;36:325-30.