



Allergologia et immunopathologia

www.elsevier.es/ai



MESA REDONDA: AVANCES EN ALERGIA ALIMENTARIA (MODERADOR: LUIS ÁNGEL ECHEVERRÍA ZUDAIRE)

Avances en alergia alimentaria

L.A. Echeverría Zudaire

Unidad de Alergia y Neumología Infantil, Servicio de Pediatría, Hospital Universitario Severo Ochoa, Leganés, Madrid, España

La prevalencia de las enfermedades alérgicas y en especial de la alergia alimentaria se encuentra en continuo incremento estimándose en el 7,4% en nuestro país pero llegando incluso a cifras cercanas al 10% en otros países¹. Este aumento, se ha relacionado con múltiples factores como son el modo de vida actual, los cambios en los hábitos alimenticios, en la flora comensal intestinal, la contaminación ambiental, etc. Estos factores ambientales pueden producir cambios por mecanismos epigenéticos en la expresión de determinados genes que pueden ser heredados y perpetuados por futuras generaciones agravando el problema de la alergia alimentaria, constituyéndose en un problema de salud pública de primera magnitud². Estas nuevas generaciones en las que está aumentando la incidencia de alergia alimentaria parece que tienen una menor probabilidad de superar su alergia y conseguir tolerancia al alimento al que son alérgicos³.

Prevención

El objetivo diana de cualquier medida tomada para la prevención primaria debe ser prevenir la atopía y todo el conjunto de enfermedades relacionadas en las que las influencias genéticas, ambientales e infecciosas juegan su papel en el comienzo de la sensibilización, por lo que las medidas que se apliquen no pueden ser únicas y aisladas sino que deben ser múltiples.

Ante el ascenso mantenido de las enfermedades alérgicas, las sociedades científicas han publicado recomendaciones que desarrollan una serie de medidas preventivas focalizadas sobre la dieta materna durante el embarazo; duración y exclusividad de la lactancia materna; uso de fórmulas hidrolizadas de leche, y edad de introducción de la

alimentación complementaria. El efecto buscado, la reducción de su prevalencia, no se ha producido sino más bien todo lo contrario, ha incrementado. Las recomendaciones dadas no siempre son coincidentes (tabla 1) y muchas veces están basadas en estudios con grandes problemas metodológicos como disponer de una colección de datos incompleta, empleo de metodología inapropiada, variables finales inadecuadamente definidas, estudios observacionales retrospectivos con falta de aleatorización y con frecuentes pérdidas postaleatorización¹⁰. Una revisión de lo publicado sobre medidas preventivas de la Cochrane Library apenas puede llegar a dar ninguna recomendación con un alto nivel de evidencia¹¹. Si tenemos en cuenta los mecanismos de tolerancia inmune a los alimentos en los que el sistema linfoidal asociado al tracto gastrointestinal juega un papel primordial, cualquiera de las posibles vías para conseguirla bien sea a través de las células presentadoras de antígenos sin participación de la molécula CD28 coestimuladora o en presencia de FAS-ligando induciendo tolerancia por deleción o anergia de las células T, o por medio de la inducción de células T reguladoras (Tr1 o TH3) exigen siempre la presencia del alérgeno¹². Ello nos debe llevar a una reflexión sobre la idoneidad y lo acertado de las medidas que estamos recomendando y nos obligará próximamente a cambiar parte de nuestras actitudes ante la prevención de la alergia alimentaria.

En niños de riesgo atópico, la evitación estricta de los potenciales alérgenos ha sido clásicamente recomendada para disminuir el riesgo de alergia alimentaria. En trabajos recientes se ha demostrado que la temprana introducción de leche de vaca y de huevo cocido protegen del desarrollo de la alergia a esas proteínas^{13,14}. Recientemente en Gran Bretaña se ha puesto en marcha un gran estudio prospectivo denominado LEAP (Learning Early About Peanut Allergy)

Tabla 1 Recomendaciones preventivas de diferentes sociedades científicas

	EACCI ¹	ESPGHAN ²	ACAAI ³	AAP ⁴	SFP ⁵	AEP ⁶
Dieta embarazo	No	—	—	No	Cacahuete	No
Dieta lactancia	No	—	?	No	Cacahuete	No
Lactancia materna	4-6 meses	4-6 meses	6 meses	4 meses	6 meses	4-6 meses
Suplemento lactancia materna	eH	—	pH/eH	eH	pH/eH	eH
Lactancia artificial	—	—	—	eH	pH	LV
Sólidos	4-6 meses	6 meses	Retraso	4-6 meses	6 meses	4-6 meses

AAP: American Academy of Pediatrics; ACAAI: American College of Allergy, Asthma and Immunology; AEP: Asociación Española de Pediatría; EACCI: European Academy of Allergy and Clinical Immunology; eH: fórmula hidrolizada extensa; ESPGHAN: European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition; pH: fórmula parcialmente hidrolizada; SFP: Sociedad Francesa de Pediatría.

(www.leapstudy.com) que intentar dar respuesta a la pregunta de si la temprana introducción del cacahuete en la dieta del lactante en oposición a su evitación puede prevenir del desarrollo posterior de alergia alimentaria por cacahuete. Estos estudios nos pueden indicar que el retrasar la introducción de los alimentos en la dieta no solo no nos previene de desarrollar una alergia sino que pueden favorecerla y que existe un “período de vulnerabilidad” en los primeros meses de vida en el cual pueden implementarse medidas focalizadas en conseguir una reducción del riesgo de sufrir enfermedades alérgicas.

Dado el papel que juega la microbiota intestinal en el desarrollo de la tolerancia ante alérgenos el uso de prebióticos, probióticos y simbióticos se han incorporado recientemente como tratamientos preventivos de las enfermedades alérgicas. A pesar de su teórica capacidad de prevención ningún estudio ha demostrado todavía su efectividad¹⁵.

Inducción de tolerancia oral con alimentos

La alergia alimentaria es la causa más frecuente de anafilaxia en niños existiendo en los últimos años un claro aumento en las hospitalizaciones y visitas a los servicios de urgencias por anafilaxia inducida por alimentos^{16,17}. La adecuada evitación del alérgeno responsable es la clave en el tratamiento de la alergia alimentaria. Para la mayoría de los alérgenos alimentarios la dosis mínima que desencadena respuesta clínica está en el rango de 1 a 2 mg, sin embargo en casos graves anafilácticos esta dosis umbral puede ser tan baja como de 10 µg. El éxito de un adecuado tratamiento de evitación depende de la correcta identificación de los alimentos, del reconocimiento y evitación de otros alérgenos con los que tenga reactividad cruzada, de la educación del paciente, de sus familiares y de la comunidad, acerca de las medidas de evitación y detección de alérgenos ocultos.

Las restricciones con frecuencia no son lo eficaces que cabría esperar para prevenir la aparición de reacciones inesperadas, ya que alimentos como la leche, el huevo o los frutos secos son ingredientes habituales de alimentos manufacturados de consumo habitual en nuestra sociedad. El riesgo de reacciones inesperadas aumenta cuando los pacientes son extremadamente sensibles, por la posibilidad de ingestión de pequeñas cantidades de alérgenos ocultos que no constan como parte de su composición en el etiquetado

del producto. Ello conlleva una elevada carga emocional que puede desencadenar problemas psicológicos (frustraciones alimentarias), una carga económica para la familia, problemas nutricionales cuando las dietas de exclusión son muy extensas, problemas de escolarización (comedores escolares) pudiendo llegar los niños a sentirse excluidos socialmente. La calidad de vida de las familias y de los niños con alergia alimentaria persistente disminuye de forma significativa. Ello hace necesario la búsqueda de tratamientos que permitan alcanzar la tolerancia cuando se reduzcan las posibilidades de que ésta se establezca de forma natural.

El tratamiento denominado desensibilización o más recientemente inmunoterapia oral (ITO) con alimentos o inducción de tolerancia oral específica (SOTI, *specific oral tolerance induction*), ha demostrado su eficacia en un gran porcentaje de casos¹⁸. En el caso de la ITO con leche de vaca hasta en un 90% de los casos tratados se consigue la tolerancia¹⁹. Esta opción de tratamiento se ha demostrado eficaz incluso en casos de niños con reacciones anafilácticas graves tras la ingesta del alimento que son los que, por otra parte, más se benefician del éxito de esta técnica²⁰. Los resultados con SOTI con proteínas de huevo y con otros alimentos como el cacahuete son también satisfactorios aunque en menor medida que los obtenidos con la leche de vaca. Por otro lado, estos alimentos muchas veces no son de consumo diario como sucede con la leche de vaca y exigen mantener su ingesta con una frecuencia mínima determinada, hoy por hoy no conocida.

Hay que tener en cuenta que los efectos adversos son muy frecuentes (80% de los casos y hasta en el 25% de las dosis) y por lo general de índole digestiva, aunque pueden llegar a ser graves. No obstante, según la bibliografía, éstos no se producen si se realiza la técnica de SOTI con las debidas precauciones, revirtiendo todos ellos con la medicación prescrita. El tratamiento debe realizarse siempre en unidades con experiencia y medios adecuados para el manejo de reacciones graves. Tanto los padres como los pacientes requieren una adecuada formación y entrenamiento para reconocer los efectos adversos y emplear la medicación de rescate cuando sea necesaria. Todavía no está claro si lo que se consigue es una auténtica tolerancia oral permanente que persiste en el tiempo a pesar de que se suspenda la ingestión del alimento durante un período prolongado pudiendo posteriormente reintroducirlo en la alimentación sin problemas; o si lo que se consigue es un estado de desensibilización, mantenido por la propia ingesta frecuente del alimento, aunque si por cualquier motivo se suspende, la

posterior reintroducción de dicho alimento causará reacciones alérgicas. El período necesario de exclusión del alimento para que una nueva reintroducción cause clínica es desconocido. En el caso de los alimentos de consumo frecuente como son la leche y el huevo esta preocupación puede pasar a un segundo plano puesto que son alimentos tan habituales en nuestra alimentación diaria que sólo en casos excepcionales como podría ser una gran cirugía digestiva con largos períodos sin alimentación oral, podrían desencadenar problemas en su posterior reintroducción. Siempre habrá que tener en cuenta esta posibilidad e informar y concienciar de ello a los niños y sus familias.

No todos los autores están de acuerdo con su utilidad y eficacia²¹ y algún reciente metaanálisis sobre SOTI con alimentos concluye que la SOTI no se puede recomendar todavía como una práctica rutinaria para inducir tolerancia en niños con alergia alimentaria mediada por inmunoglobulina E (IgE), siendo necesarios más estudios clínicos de alta calidad, tamaño adecuado y que midan la eficacia a largo plazo así como la seguridad y el análisis de coste/efectividad²². En los próximos meses, la aparición de estos nuevos ensayos clínicos demostrará la eficacia y seguridad de la SOTI.

Dado que se trata de una técnica que se lleva utilizando de forma más amplia pocos años, se desconoce cuál será el pronóstico a largo plazo de los niños sometidos a SOTI. Los efectos adversos más frecuentes referidos en el seguimiento posterior a la SOTI son también digestivos, sobre todo dolor abdominal y vómitos, y se ha descrito algún caso de aparición de esofagitis eosinofílica.

En mi opinión, las ventajas de esta técnica en la prevención de las reacciones anafilácticas ante alérgenos ocultos o ante pequeñas tomas de alimento, así como la gran mejoría experimentada en la calidad de vida del niño, hacen que esta modalidad de tratamiento se deba tener en cuenta como una opción de tratamiento en el manejo de la alergia alimentaria en niño.

Inmunoterapia subcutánea/sublingual/epicutánea/oral

Los estudios realizados con inmunoterapia con alimentos por vía subcutánea, sobre todo con cacahuete, han demostrado su eficacia al aumentar tras el tratamiento la dosis de cacahuete que desencadena clínica, pero siempre a costa de un gran porcentaje de casos que presenta efectos adversos graves e impredecibles; por lo que actualmente no es una forma de tratamiento aconsejable²³.

Con la inmunoterapia sublingual (ITSL) y la ITO se han realizado ensayos con avellana, cacahuete, leche de vaca y melocotón con resultados satisfactorios aunque no se conoce su eficacia a largo plazo tras la suspensión del tratamiento²⁴⁻²⁶.

La administración del alérgenos alimentarios mediante parches epicutáneos se ha probado recientemente en pequeños estudios y se han obtenido buenos resultados, tanto en modelos animales como en pequeños ensayos clínicos^{27,28}.

Omalizumab

En algún estudio con adultos afectados de alergia al cacahuete se ha observado que la administración mantenida de

dosis altas de omalizumab (anticuerpo monoclonal anti IgE) aumentaba significativamente la dosis umbral necesaria para desencadenar una respuesta clínica. Recientemente, en otro estudio de alergia al cacahuete también se comprobó este aumento de la tolerancia²⁹. Probablemente el papel del omalizumab en el tratamiento de niños con alergia alimentaria esté en su uso en combinación con alguna otra modalidad de tratamiento como pueda ser la SOTI o la ITSL. En casos de alergia grave con manifestaciones clínicas importantes que incluso reaccionan con las dosis más bajas de ITO o ITSL, el empleo de omalizumab unos meses antes con el fin de conseguir aumentar ese umbral de reacción, permitirá aplicar posteriormente las técnicas de inmunoterapia. Queda por dilucidar la evolución de estos pacientes cuando el tratamiento con anti IgE sea suspendido.

Mepolizumab

La prevalencia de las alergias alimentarias no mediadas por IgE y sobre todo de las enfermedades eosinofílicas intestinales también está en aumento. Entre todas ellas destaca la esogatitis eosinofílica (EE), enfermedad emergente que se situaría según su patogenia en un término medio entre las enfermedades mediadas por IgE y las no mediadas. El diagnóstico es anatomopatológico, por la presencia en la mucosa esofágica de un infiltrado eosinófilo. La gran mayoría de los niños con EE tiene una fuerte base atópica, siendo habitual que presenten asma y rinitis atópica y clínica previa sugestiva de alergia alimentaria mediada por IgE (urticaria, síndrome gastrointestinal agudo, etc.). La sensibilización a múltiples a alimentos y a aeroalérgenos es frecuente, pero demostrar su implicación en la patogenia de la enfermedad no es fácil. El tratamiento está basado en la dieta de eliminación; en el empleo de inhibidores de la bomba de protones y en el tratamiento con esteroides tópicos como fluticasona o budesonida deglutidos. La evolución clínica es satisfactoria prácticamente con cualquier medida terapéutica que se tome, pero no sucede igual con la evolución anatomopatológica que sigue un curso crónico más indolente. Las recaídas clínicas son frecuentes. En los casos más graves y persistentes se ha empleado un nuevo anticuerpo monoclonal anti interleucina 5 denominado mepolizumab, apreciándose una reducción significativa del número de eosinófilos en el esófago de los pacientes tratados con menor eficacia en la mejoría de la sintomatología clínica³⁰.

Conclusiones

Las nuevas opciones de prevención que se instauren en los próximos años, así como el disponer de estas nuevas modalidades de tratamiento de la alergia alimentaria ya definitivamente probadas y aceptadas por la comunidad médica, ayudarán a intentar frenar este problema de salud creciente que es la alergia a los alimentos así como a mejorar el pronóstico de aquellos niños que ya la desarrollaron con el fin de conseguir una “normalización” de su vida diaria y una mejora en su calidad de vida y en la de sus familias.

Bibliografía

1. Osborne NJ, Koplin JJ, Martin PE, Gurrin LC, Lowe AJ, Matheson MC, et al. Prevalence of challenge-proven IgE-mediated food allergy using population-based sampling and predetermined challenge criteria in infants. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127: 668-76.
2. Prescott S, Allen KJ. Riding the second wave of the allergy epidemic. *Pediatr Allergy Immunol.* 2011;22:155-60.
3. Sicherer SH, Leung DYM. Advances in allergic skin disease, anaphylaxis, and hypersensitivity reactions to foods, drugs, and insects in 2010. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127:326-35.
4. Muraro A, Dreborg S, Halken S, Host A, Niggemann B, Aalberse R, et al. Dietary prevention of allergic diseases in infants and small children. Part III: Critical review of published peer-reviewed observational and interventional studies and final recommendations. *Pediatr Allergy Immunol.* 2004;15: 291-307.
5. Agostoni C, Decsi T, Fewtrell M, Goulet O, Kolacek S, Koletzko B, et al. Complementary Feeding: A Commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2008;46:99-110.
6. Fiocchi A, Assa'ad A, Bahna S. Food allergy and the introduction of solid foods to infants: a consensus document. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2006;97:10-21.
7. Greer FR, Sicherer SH, Wesley Burks A; Committee on Nutrition and Section on Allergy and Immunology. Effects of early nutritional interventions on the development of atopic disease in infants and children: the role of maternal dietary restriction, breastfeeding, timing of introduction of complementary foods, and hydrolyzed formulas. *Pediatrics.* 2008;121:183-91.
8. Chouraqui JP, Dupont C, Bocquet A, Bresson JL, Briand A, Darmaun D, et al. Alimentation des premiers mois de vie et prévention de l'allergie. *Archives de Pédiatrie.* 2008;15:431-42.
9. Dalmau J, Martorell A; Comité de Nutrición de la Asociación Española de Pediatría. Alergia a proteínas de leche de vaca: prevención primaria. Aspectos nutricionales. *An Pediatr (Barc).* 2008;68:295-300.
10. Brand P, Vlieg-Boerstra BL, Dubois AE. Dietary prevention of allergic disease in children: are current recommendations really based on good evidence? *Pediatr Allergy Immunol.* 2007;18:475-9.
11. Osborn DA, Sinn JK. The Cochrane Library and dietary prevention of allergic disease and food hypersensitivity in children: an umbrella review. *Evid Based Child Health.* 2007;2: 541-52.
12. Vickery BP, Scurlock AM, Jones SM, Wesley-Burks A. Mechanism of immune tolerance relevant to food allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127:576-84.
13. Katz Y, Rajuan N, Goldberg MR, Eisenberg E, Heyman E, Cohen A, et al. Early exposure to cow's milk protein is protective against IgE-mediated cow's milk protein allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;126:77-82.
14. Koplin JJ, Osborne NJ, Wake M, Martin PE, Gurrin LC, Robinson MN, et al. Can early introduction of egg prevent egg allergy in infants? A population-based study. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;126:807-13.
15. Braegger C, Chmielewska A, Decsi T, Kolacek S, Mihatsch W, Moreno L, et al. Supplementation of infant formula with probiotics and/or prebiotics: a systematic review and comment by the ESPGHAN committee on nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011;52:238-50.
16. Moneret-Vautrin DA. Épidémiologie de l'allergie alimentaire. *Rev Fr Allergol.* 2008;48:171-8.
17. Rudders SA, Banerji A, Vassallo MF, Clark S, Camargo CA. Trends in pediatric emergency department visits for food-induced anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;126:385-8.
18. Martorell A, De la Hoz B, Ibáñez MD, Boné J, Terrados MS, Michavila A. Inducción de tolerancia oral específica con leche de vaca en niños de 2 años. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2010;38:36.
19. Martorell A, De la Hoz B, Ibáñez MD, Bone J, Terrados MS, Michavila A, et al. Specific oral tolerance induction as an useful treatment in two-year-old children with cow's milk allergy. *Clin Exp Allergy.* 2011. Accepted for publication.
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. Thyagarajan A, Varshney P, Jones SM, Sicherer S, Wood R, Vickery BP, et al. Peanut oral immunotherapy is not ready for clinical use. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;126:31-2.
22. Fisher HR, Du Toit G, Lack G. Specific oral tolerance induction in food allergic children: is oral desensitisation more effective than allergen avoidance? A meta-analysis of published RCTs. *Arch Dis Child.* 2011;96:259-64.
23. 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.
24. Nowak-Wegrzyn A, Sampson HA. Future therapies for food allergies. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127:558-73.
25. Varshney P, Jones SM, Scurlock AM, Perry TT, Kemper A, Steele P. A randomized controlled study of peanut oral immunotherapy: Clinical desensitization and modulation of the allergic response. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127:654-60.
26. Kim EH, Bird JA, Kulis M, Laubach S, Pons L, Shreffler W, et al. Sublingual immunotherapy for peanut allergy: Clinical and immunologic evidence of desensitization. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127:640-6.
27. Dupont C, Kalach N, Soulaines P, Legoue-Morillon S, Piloquet H, Benhamou PF. Cow's milk epicutaneous immunotherapy in children: A pilot trial of safety, acceptability and impact on allergic reactivity. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125:1165-7.
28. Mondoulet L, Dioszeghy V, Vanoorbeek JA, Nemery B, Dupont C, Benhamou PH. Epicutaneous immunotherapy using a new epicutaneous delivery system in mice sensitized to peanuts. *Int Arch Allergy Immunol.* 2011;154:299-309.
29. Sampson HA, Leung DYM, Burks W, Lack G, Bahna SL, Jones SM, et al. A phase II, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled, oral food challenge trial of XOLAIR (omalizumab) in peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2011 Mar 10. [Epub ahead of print].
30. Straumann A, Conus S, Grzonka P, Kita H, Kephart G, Bussmann C. Anti-interleukin-5 antibody treatment (mepolizumab) in active eosinophilic oesophagitis: a randomised, placebo controlled, double-blind trial. *Gut.* 2010;59:21-30.