



Allergologia et immunopathologia

www.elsevier.es/ai



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

Nuevos tratamientos farmacológicos en alergia alimentaria

M.M. Bosque García

Unidad de Alergia y Neumología Pediátrica, Corporació Parc Taulí, Hospital de Sabadell, Universidad Autónoma de Barcelona, Barcelona, España

La alergia alimentaria tiene una prevalencia del 6% en niños menores de 3 años de edad y del 4% en adultos. Como es sabido, los niños atópicos tienen una prevalencia más alta de alergia alimentaria, comparados con los no atópicos; los alérgenos más comunes son la leche en los lactantes, el huevo en el niño sobre el año de edad y los frutos secos y el pescado en los escolares; del 18 al 30% de los niños con dermatitis atópica también presentan una alergia alimentaria.

En la actualidad a pesar de la morbilidad que causa la alergia alimentaria, el tratamiento recomendado por las guías de manejo es la dieta de exclusión del alimento causal y el tratamiento precoz con adrenalina intramuscular (i.m.). Lo que conlleva alteraciones de la vida normal, debido a los cambios en el hábito de la dieta y a la problemática psicosocial secundaria que presentan los pacientes y, en los niños, los padres (ansiedad, estrés y reducción de la calidad de vida) debido a que la estricta eliminación de la dieta es un reto muy difícil tanto para los pacientes como para la familia ya que en ocasiones la difícil interpretación del etiquetado, o la no declaración de algunos alérgenos en los preparados comerciales, da como resultado ingestiones accidentales con riesgo de reacciones graves o fatales.

En la actualidad, los mecanismos inmunológicos causantes de la alergia alimentaria están bien definidos resultando la patogenia de la alergia alimentaria una aberración de la inducción normal de tolerancia oral y secundariamente respuestas de hiperreactividad tipo I. Entendiéndose por tolerancia oral como la supresión antígeno-específica de las respuestas tanto humorales como celulares que siguen a una exposición oral al antígeno¹. Esta hiporrespuesta se

entiende como un análogo de la tolerancia propia en la prevención de la hipersensibilidad a las proteínas alimentarias y a los antígenos bacterianos presentes en la flora comensal. La hipersensibilidad alimentaria puede considerarse como un fallo en el establecimiento de la tolerancia o en una pérdida de la tolerancia existente (figs. 1, 1A y 1B).

El sistema inmunológico de la mucosa gastrointestinal analiza constantemente la información antigénica y responde adecuadamente a los patógenos comensales y a los antígenos alimentarios. Estas respuestas necesitan complejas redes inmunorreguladoras, una de las más importantes es la inducción de tolerancia oral. Tanto las propiedades huésped-antígeno específicas, como las dietarias y los factores ambientales son fundamentales para las determinar las respuestas inmunológicas adaptativas. Múltiples determinantes inmunológicos, como las células dendríticas presentadoras de antígeno como las células T y los anticuerpos tienen un papel esencial en las respuestas de tolerancia, las características específicas de cada uno de ellos están siendo estudiadas. Los avances en el conocimiento de la respuesta inmune de la mucosa gastrointestinal y la inducción de los mecanismos de tolerancia oral, mediante mecanismos que promuevan el desarrollo de células T reguladoras (Treg) y respuestas inmunes hacia la respuesta TH1, serán claves para el desarrollo de las futuras terapias que podrán mejorar el cuidado y la calidad de vida de los pacientes con alergia alimentaria.

En la actualidad tenemos pocas opciones terapéuticas, y la mayoría de ellas aún están en fase de investigación, estos tratamientos se pueden clasificar en: tratamientos alérgenos y no alérgenos específicos.

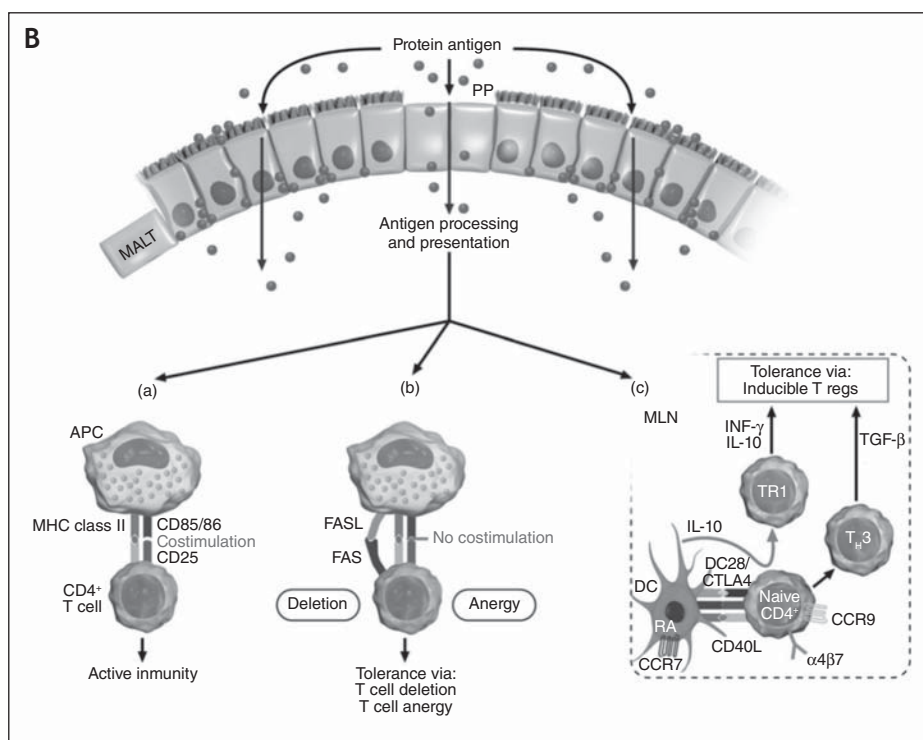
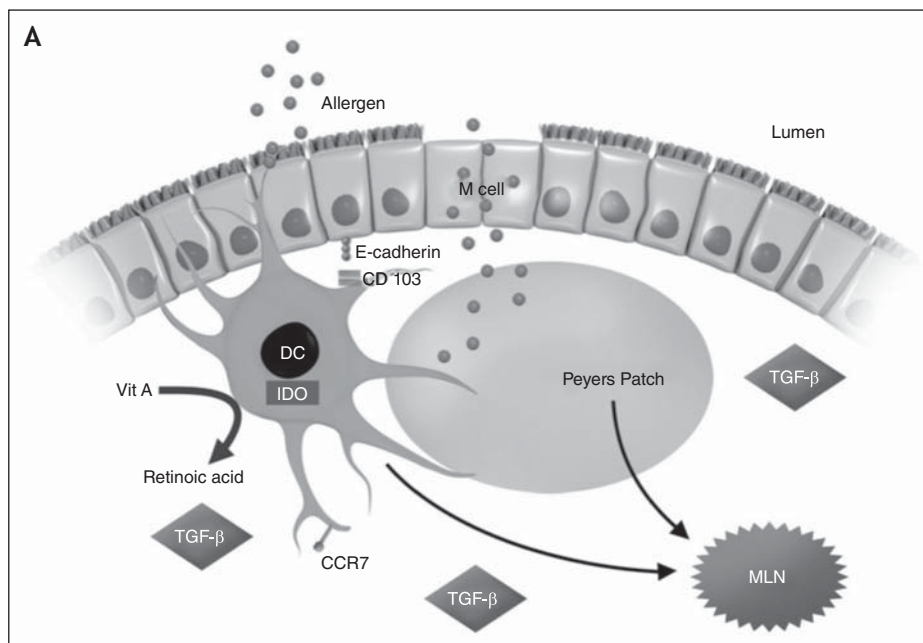
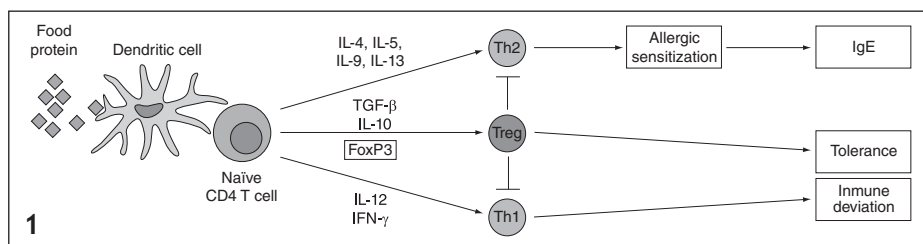


Figura 1. La exposición alimentaria a través de la mucosa gastrointestinal, puede resultar en tolerancia inmunológica o sensibilización alérgica. A) Los alérgenos del medio ambiente inician las señales de respuesta de tolerancia en la célula dendrítica (DC). La tolerancia oral depende de la molécula CD103 de la superficie de la DC, donde se encuentra con los antígenos lumenales y los transporta a los ganglios linfáticos. Este proceso necesita de la expresión de CCR7 y está influido positivamente por factores locales como RA, la vitamina A, TGF- β , y la indoleamina-2-3 dioxigenasa (IDO). La CD103 de las DC están condicionados por estos estímulos cuando interactúan con el linfocito T que suprime activamente la reactividad inmune. B) Los linfocitos T son los últimos efectores de la tolerancia oral. Unos antígenos pasan a través del epitelio intestinal y son absorbidos, procesados y presentados por la células presentadoras de antígenos al complejo mayor de histocompatibilidad (MHC, *major histocompatibility complex*) de clase II, pudiendo tener distintos destinos dependiendo de las condiciones siguientes: (a) una respuesta activa, cuando las células T reciben señales de moléculas coestimuladoras como CD28, las cuales se unen con las CD80/86 de la célula presentadora de antígenos; (b) clones reactivos que se convierten en anérgicos si la presentación del antígeno por el antígeno mayor de histocompatibilidad ocurre sin coestimulación o en presencia de los ligandos FAS-FASL; (c) repuestas adaptativas de las células reguladoras (Treg) cuando receptores CCR9 y $\alpha 4\beta 7$ se expresan generados en el ganglio linfático a través de interacciones con la DC de tolerancia. Las células T reguladoras inducibles (TR1) se forman en presencia de IL-10 supresora y forman células T_H3 productoras de TGF- β .

En esta ponencia intentaremos abordar los nuevos tratamientos inmunomoduladores para la alergia alimentaria.

Tratamientos no alérgeno-específicos

1. Anticuerpos anti-IgE.
2. Hierbas chinas medicinales.
3. Interleucina-5 (IL-5).

Tratamientos alérgeno-específicos

1. Proteínas desnaturalizadas por el calor. Desarrollo de alimentos hipoalergénicos. Alimentos antialérgicos basados en la adquisición de tolerancia.
2. Proteínas recombinantes.
3. Inmunoterapia sublingual (ITSL).
4. Inmunoterapia oral (ITO).
5. ITO combinada con anti-IgE.
6. Inmunoterapia epicutánea.
7. Inmunoterapia con péptidos.
8. Inmunoterapia con plásmidos.
9. Probióticos.
10. Agonistas de los receptores TLR-9 (*toll-like receptors-9*).

Tratamiento no alérgeno-específicos

Anticuerpos anti-IgE

Son anticuerpos IgG1, monoclonal de origen murino humanizado, que han sido diseñados para que se unan a la región constante de la IgE, formando unos inmunocomplejos que se eliminan fácilmente por la orina y no activan complemento, evitando que la IgE se pueda unir al receptor de alta afinidad para la IgE de los mastocitos y de los basófilos y de baja afinidad que se encuentran en células dendríticas, los linfocitos B. Al disminuir la IgE libre, ésta no se puede unir al receptor de alta afinidad y provoca una baja regulación de la expresión del receptor; no se puede producir la degranulación de los mastocitos ni de los basófilos. También produce la inhibición de la síntesis de anticuerpos IgE.

Estudios previos han demostrado que administrar IgE a los pacientes alérgicos a los alimentos consigue poder aumentar la cantidad de antígeno alimentario tolerado sin reacciones anafilácticas.

Aunque en el 25% de los sujetos no se muestran diferencias después del tratamiento con omalizumab en tratamiento monoterápico, el hecho que sí se cree tendrá gran importancia en el uso terapéutico de omalizumab en la alergia alimentaria, será administración en combinación de los anticuerpos anti-IgE con ITO o ITSL con el fin de disminuir los efectos secundarios de éstas, si es que los pacientes las presentan; pudiéndose obtener de forma más rápida y segura la tolerancia inmunológica en estos pacientes^{2,3}.

Kulis et al han publicado recientemente que han empezado un estudio piloto usando una combinación de ITO con cacahuete y omalizumab, con el fin de disminuir la IgE circulante y la expresión del receptor de alta afinidad de la IgE en mastocitos y basófilos, disminuyendo así los efectos secundarios y permitiendo aumentar las dosis de mantenimiento más rápidamente y con más seguridad⁴.

En nuestra unidad también hemos iniciado un estudio piloto con 15 niños —9 alérgicos a la leche y 6 al huevo, y todos ellos habían presentado un episodio de anafilaxia grave con ingreso hospitalario y administración de adrenalina unos

meses antes de iniciar el tratamiento con omalizumab— con el propósito de mejorar la seguridad durante el proceso de desensibilización en estos pacientes con gran riesgo de presentar anafilaxia durante la desensibilización y riesgo potencial de no poder llevarla a cabo.

A estos niños se les administraron dosis mensuales de omalizumab, según el peso y los valores de IgE, durante 24 semanas y se comprobó la eficacia de omalizumab mediante pruebas por punción (*prick test*) para leche y proteínas de la leche o el huevo, apreciando una importante disminución de la pápula, comparándola con la pápula del *prick* antes del tratamiento con omalizumab. En ese momento se inicia ITO con leche o huevo, sin suprimir las dosis mensuales de omalizumab, según el protocolo de la tabla 1.

Tabla 1 Protocolo de administración de la inmunoterapia oral*

Se administra de forma escalonada leche o huevo siguiendo las siguientes pautas:

Leche

1. Omalizumab + HD: 1 gota, 0,5 ml, 1 ml, 1,5 ml, 5 ml
2. Mantenimiento 5 ml diarios a domicilio durante 1 mes
3. Omalizumab + HD: 5 ml, 7,5 ml, 10 ml, 10 ml, 10 ml
4. Mantenimiento 10 ml diarios a domicilio durante 1 mes
5. Omalizumab + HD: 10 ml, 15 ml, 15 ml, 20 ml, 25 ml
6. Mantenimiento 25 ml diarios a domicilio durante 1 mes
7. Omalizumab + HD: 25 ml, 30 ml, 40 ml, 45 ml, 50 ml
8. Mantenimiento 50 ml diarios a domicilio durante 1 mes
9. Omalizumab + HD: 50 ml, 55 ml, 60 ml, 65 ml, 75 ml
10. Mantenimiento 75 ml diarios a domicilio durante 1 mes
11. Omalizumab + HD: 75 ml, 80 ml, 85 ml, 90 ml, 100 ml
12. Mantenimiento 100 ml diarios a domicilio durante 1 mes
13. Omalizumab + HD: 100 ml, 110 ml, 125 ml, 150 ml
14. Mantenimiento 150 ml diarios a domicilio durante 1 mes
15. Omalizumab + HD: 150 ml, 175 ml, 200 ml

Huevo (lío-filizado)

1. Omalizumab + HD: 0,1 mg, 0,1 mg, 0,1 mg, 0,1 mg, 0,1 mg
2. Mantenimiento 0,1 mg diarios a domicilio durante 1 mes
3. 0,1 mg, 0,25 mg, 0,25 mg, 0,5 mg, 0,5 mg
4. Mantenimiento 0,5 mg diarios a domicilio durante 1 mes
5. Omalizumab + HD: 0,5 mg, 1 mg, 1 mg, 1 mg, 1 mg
6. Mantenimiento 1 mg diario a domicilio durante 1 mes
7. Omalizumab + HD: 2,5 mg, 2,5 mg, 2,5 mg, 2,5 mg, 2,5 mg
8. Mantenimiento 2,5 mg diarios a domicilio durante 1 mes
9. Omalizumab + HD: 2,5 mg, 5 mg, 5 mg, 5 mg, 5 mg
10. Mantenimiento 5 mg diarios a domicilio durante 1 mes
11. Omalizumab + HD: 5 mg, 7,5 mg, 7,5 mg, 7,5 mg, 7,5 mg
12. Mantenimiento 7,5 mg diarios a domicilio durante 1 mes
13. Omalizumab + HD: 7,5 mg, 10 mg, 10 mg

HD: hospital de día.

*La pauta de escalonamiento se individualiza en función de las reacciones adversas presentadas durante el proceso y se proporciona el número de teléfono del médico responsable para facilitar el contacto en caso de duda o reacción en el domicilio.

Resultados

Nueve niños alérgicos a la leche. Edad media: 9 años.

Dosis alcanzadas: 200 ml (4 niños); 100 ml (3 niños) (aún en fase de escalonamiento); 75 ml (2 niños) (aún en fase de escalonamiento).

Tiempo transcurrido: 6 meses (3 a 11 meses).

Reacciones adversas durante la fase de escalonamiento: 1 anafilaxia; 6 reacciones moderadas (rinoconjuntivitis, dolor abdominal, vómitos).

Tratamiento: adrenalina i.m. (1 niño); salbutamol (1 niño); antihistamínicos (5 niños).

Ninguna reacción en la fase de mantenimiento, ninguna reacción en el domicilio.

Tratamiento con ITO: 14,3 meses (4-36 meses).

Seis niños con alergia a huevo. Edad media: 10 años.

Dosis alcanzadas: 10 g de huevo liofilizado (1 huevo entero) (3 niños); 5 g de huevo liofilizado (3 niños) (fase de escalonamiento).

Tiempo transcurrido: 7 meses.

Reacciones adversas durante la fase de escalonamiento: 1 niño con urticaria, sibilancias, 2 niños con prurito en la garganta.

Tratamiento: adrenalina (1 niño); antihistamínicos (3 niños).

Ninguna reacción adversa durante la fase de mantenimiento, ninguna reacción en el domicilio.

Tratamiento con ITO: 12 meses (2-25 meses).

Hierbas chinas medicinales

Las hierbas chinas se han usado durante miles de años en la medicina china tradicional. En la actualidad Li et al han adaptado su uso a la medicina occidental utilizando la FAHF-2 (Food Allergy Herbal Formula-2) en un modelo murino con alergia al cacahuete; trabajando en la prevención de los síntomas se demostró una disminución de la IgE y un aumento de la IgG2a. También se han mostrado activas frente a la adquisición de tolerancia oral y a la protección de anafilaxia en ratones con alergia alimentaria.

En estudios humanos presentan un buen perfil de seguridad^{5,6}.

Tratamientos alérgeno-específicos

Proteínas desnaturalizadas por el calor

Los alimentos al horno o extensivamente calentados, utilizados diariamente pueden servir para promover la desensibilización y la tolerancia.

Existen publicaciones con la leche y el huevo en niños^{7,8}.

Alimentos hipoalergénicos

Existen varias técnicas desarrolladas como por ejemplo:

- Reducción de los alérgenos en cultivos o productos alimentarios para comercializarlos.
- Basados en la proteinómica, que consiste en romper las estructuras químicas que se encuentran habitualmente en los alimentos, reduciendo la alergenicidad del alérgeno mayoritario.

- Alimentos antialérgicos basados en la adquisición de tolerancia, usando un péptido que sea capaz de reaccionar con el linfocito T, pero que no se una a la IgE.
- Probióticos.
- Sustancias anti-IgE: vitamina A.

Inmunoterapia alérgeno-específica

La inmunoterapia subcutánea a aeroalérgenos ha resultado ser efectiva para enfermedades como el asma y la rinoconjuntivitis alérgica, mostrando a través de mecanismos tanto humorales como celulares la promoción de la inmunomodulación de la enfermedad. Aunque la vía subcutánea resulta efectiva, cuando se trata de alérgenos alimentarios es impracticable debido al gran número de reacciones adversas que genera.

Se han iniciado una serie de proyectos de investigación para identificar la mejor opción inmunológica para el tratamiento de la alergia alimentaria y dar alternativas a la inmunoterapia subcutánea como la inmunoterapia con péptidos o con antígenos recombinantes, la ITO o la ITSL.

Inmunoterapia con proteínas recombinantes

El descubrimiento de alérgenos recombinantes ofrece una interesante vía para el desarrollo innovador de tratamientos alérgeno específicos en los que los alérgenos son entidades moleculares que se han obtenido en el laboratorio mediante la identificación de los alérgenos mayores y del gen que produce estas proteínas; identificando los epitopos de la molécula del alérgeno, sustituyendo los epitopos por aminoácidos y evitando así que se unan a la IgE, mientras que la respuesta T no cambia. Después de 10 semanas de tratamiento con alérgenos recombinantes, los ratones se encuentran protegidos de anafilaxia, con producción aumentada de IL-10 e interferón gamma y disminución de IL-4, IL-13 e IL-5.

En humanos, hay varios ensayos en marcha usando alérgenos recombinantes en inmunoterapia. En alergia alimentaria los ensayos van dirigidos a la inmunoterapia al cacahuete, iniciándose estos ensayos en el año 2009⁹.

Inmunoterapia oral y sublingual

Los datos de los ensayos clínicos sugieren que tanto la ITO como la ITSL son efectivas en la reducción de la sensibilidad a los alérgenos, pero en la actualidad se necesitan más estudios para entender si se produce y cómo se genera la tolerancia oral a partir de la inmunoterapia. Pero todos los investigadores están de acuerdo en la gran importancia de estas 2 vías en la inmodulación de las respuestas inmunes gastrointestinales.

De todas formas, existen investigadores como Fleischer y Skripak, que no están de acuerdo en aplicar tratamientos con inmunoterapia para la alergia alimentaria, en cambio otros autores como Nelson (1997), Patriarca (2003) y Staden (2007) que han publicado sus resultados con inmunoterapia oral como tratamiento de la alergia alimentaria.

En la ITO se utilizan disoluciones en agua de los alimentos en polvo o proteínas desnaturalizadas por el calor mientras

que la SLIT se realiza mediante la administración de una concentración de líquido bajo la lengua.

Ambas opciones consisten en administrar dosis progresivas de alimento durante la temporada que se necesita para alcanzar la dosis óptima (fase de escalonamiento), seguido de la fase de mantenimiento que puede durar de 1 a 3 años para practicar una prueba de provocación oral abierta después de 1 mes de dieta de exclusión¹⁰.

Existen publicaciones en las que se demuestra que la ITO y la SLIT promueven tanto mecanismos de desensibilización como de tolerancia; los mecanismos de desensibilización inducen un aumento de la IgG4 específica, reducción de la IgE total y disminución del diámetro del *prick*, mientras que los mecanismos de tolerancia se asocian a la presencia de células T, Foxp3 y baja regulación de los genes que promueven la apoptosis (fig. 2) no alterando el curso natural de desarrollo de tolerancia. Existen otras publicaciones que no demuestran estas experiencias¹¹.

Es necesario diferenciar los conceptos de desensibilización y tolerancia. Mientras la *desensibilización* es alcanzar de forma temporal la dosis de alimento necesaria para evitar una reacción anafiláctica al administrar el alimento sospechoso, la *tolerancia* implica una pérdida permanente de la reactividad alérgica debido a cambios inmunológicos, permite la discontinuidad de la dosis de alimento e involucra respuestas del linfocito T. Estos dos mecanismos son distintos pero están relacionados.

El objetivo de alcanzar el éxito en los tratamientos para la alergia alimentaria va encaminado a obtener tolerancia oral de forma permanente y ésta se demuestra cuando se ingiere el alimento sospechoso sin que se produzcan síntomas alérgicos a pesar de haber estado una temporada larga sin consumirlo. Como se ha comentado anteriormente, los mecanismos implicados son el inicial desarrollo de las células T reguladoras y el cambio de respuesta de Th2 a Th1 seguido posteriormente de una energía. En contraste con la desensibilización, el estado de protección depende de la regular ingesta del alimento causal. Si se interrumpe la dosis o se toma de forma discontinua, el efecto protector puede perderse o disminuir, por lo que la permanencia de protección tiene que ser testada cada 4-12 semanas.

Aunque se aprecien reacciones adversas¹², los datos preliminares —tanto de la ITO como de la ITLS para alimentos— sugieren un efecto beneficioso del tratamiento. La ITO parece ser efectiva para inducir desensibilización y relativamente segura si se lleva a cabo bajo supervisión apropiada; las reacciones domiciliarias son casi siempre leves y en la mayoría de los ensayos que han finalizado el período de mantenimiento no se ha investigado la duración de la desensibilización y el desarrollo de tolerancia queda para estudiar. No obstante, quedan preguntas por responder acerca de la selección de pacientes, la identificación de los pacientes de alto riesgo de presentar efectos adversos, las dosis óptimas de mantenimiento, la duración de la fase de escalonamiento, la duración de la fase de mantenimiento y la vía de administración. Todos los autores coinciden en que se deben unificar estos criterios¹³. No obstante, tanto para los pacientes con alergia alimentaria como para sus familiares y para los médicos que llevan a estos pacientes, la ITO parece ser una esperanzadora y optimista terapia.

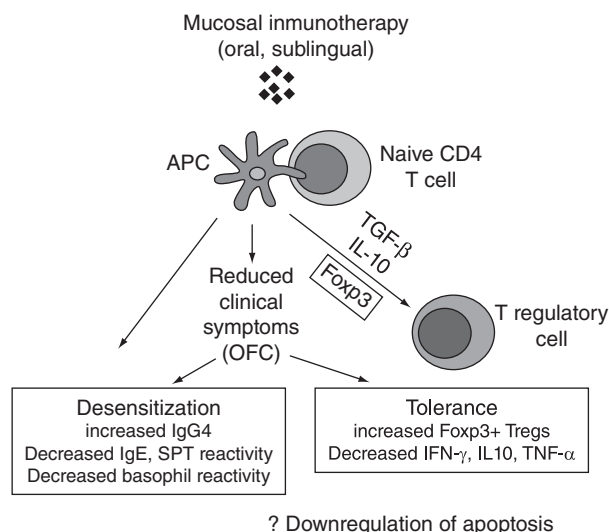


Figura 2.

Bibliografía

- Chehade M, Mayer L. Oral tolerance and its relation to food hypersensitivities. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;115:3-12.
- 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.
- Skripak JM, Sampson HA. Towards a cure for food allergy. *Curr Opin Immunol.* 2008;20:690-6.
- Kulis M, Vickery BP, Burks AW. Pioneering immunotherapy for food allergy: clinical outcomes and modulation of the immune response. *Immunol Res.* 2011;49:216-26.
- Li XM, Srivastava K, Grishin A, Huang CK, Schofield B, Burks W, 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.
- Kattan JD, Srivastava KD, Zou ZM, Goldfarb J, Sampson HA, Li XM. Pharmacological and immunological effects of individual herbs in the Food Allergy Herbal Formula-2 (FAHF-2) on peanut allergy. *Phytother Res.* 2008;22:651-9.
- Nowak-Węgrzyn A, Bloom KA, Sicherer SH, Shreffler WG, Noone S, Wanich N, et al. Tolerance to extensively heated milk in children with cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;122:342-7.
- Lemon-Mulé H, Sampson HA, Sicherer SH, Shreffler WG, Noone S, Nowak-Węgrzyn A. Immunologic changes in children with egg allergy ingesting extensively heated egg. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;122:977-83.
- Nowak-Węgrzyn A, Sampson HA. Future therapies for food allergies. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127:558-73.
- Hofmann AM, Scurlock AM, Jones SM, Palmer KP, Lokhnygina Y, Steele PH, et al. Safety of a peanut oral immunotherapy protocol in children with peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;124:286-91.
- Narisety SD, Skripak JM, Steele P, Hamilton RG, Matsui EC, Burks AW, et al. Open-label maintenance after milk oral immunotherapy for IgE-mediated cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;124:610-2.
- Green TD, Burks AW. Oral food desensitization. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2010;10:391-7.
- Scurlock AM, Vickery BP, Hourihane JO, Burks AW. Pediatric food allergy and mucosal tolerance. *Mucosal Immunol.* 2010;3:345-54.