

Jueves 10 de febrero de 2011

Mesa redonda:

“Alergia”

**Moderadora:**

Nuria García Sánchez

Pediatra. CS universitario Delicias Sur. Zaragoza.

■ **Alergia. Introducción: clásicos y nuevos abordajes en alergia infantil**

Nuria García Sánchez

Pediatra. CS universitario Delicias Sur. Zaragoza.

■ **Inducción de tolerancia específica en alergia a alimentos**

Elena Alonso Lebrero

Sección de Alergia. Hospital Materno-Infantil

Gregorio Marañón. Madrid.

Victoria Fuentes Aparicio

Sección de Alergia. Hospital Materno-Infantil

Gregorio Marañón. Madrid.

Lidia Zapatero Remón

Sección de Alergia. Hospital Materno-Infantil

Gregorio Marañón. Madrid.

Sonsoles Infante Herrero

Sección de Alergia. Hospital Materno-Infantil

Gregorio Marañón. Madrid.

■ **Evidencias de la inmunoterapia en enfermedades alérgicas en Pediatría**

M.ª Paz González Rodríguez

Pediatra. CS Barrio del Pilar. Madrid.

■ **Tratamiento de la anafilaxia.**

¿Cómo lo estamos haciendo?

Luis A. Echeverría Zudaire

Unidad de Alergia Infantil. Servicio de Pediatría.

Hospital Universitario Severo Ochoa. Leganés.

Textos disponibles en  
[www.aepap.org](http://www.aepap.org)

¿Cómo citar este artículo?

Alonso Lebrero E, Fuentes Aparicio V, Zapatero Remón L, Infante Herrero S. Inducción de tolerancia específica en alergia a alimentos. En: AEPap ed. Curso de Actualización Pediatría 2011. Madrid: Exlibris Ediciones; 2011. p. 39-51.

# Inducción de tolerancia específica en alergia a alimentos

Elena Alonso Lebrero

Sección de Alergia.

Hospital Materno-Infantil Gregorio Marañón. Madrid.

[elalonso.hgugm@salud.madrid.org](mailto:elalonso.hgugm@salud.madrid.org)

Victoria Fuentes Aparicio

Sección de Alergia.

Hospital Materno-Infantil Gregorio Marañón. Madrid.

Lidia Zapatero Remón

Sección de Alergia.

Hospital Materno-Infantil Gregorio Marañón. Madrid.

Sonsoles Infante Herrero

Sección de Alergia.

Hospital Materno-Infantil Gregorio Marañón. Madrid.

## RESUMEN

La alergia a alimentos afecta a un número importante de niños, con cifras de prevalencia que están aumentando en los últimos años. Una vez establecido el diagnóstico, el único tratamiento que se recomienda unánimemente y que evita la aparición de síntomas es la realización de dieta exenta del alimento implicado. Aunque la adherencia respecto a las recomendaciones de evitación es muy alta, la factibilidad real, y por tanto la eficacia total del tratamiento indicado, es muy difícil de alcanzar. Por otra parte, cuando los alérgenos alimentarios son productos habituales de la dieta, o se trata de alergias para varios grupos de alimentos, o de productos que pueden consumirse a través de otros alimentos de forma oculta, la dieta de exclusión en sí misma produce un impacto psicoemocional y económico directo e indirecto importante.

Aunque habitualmente la historia natural de la alergia a alimentos en la infancia es favorable, cuando se confirma la existencia de alergia persistente y se trata de alimentos difíciles de evitar, la necesidad de realizar otro tipo de intervenciones terapéuticas que modifiquen el curso de la enfermedad resulta evidente. De una manera muy aislada, y con un incremento progresivo en los últimos cinco años, han venido comunicándose en la literatura series de inducción de tolerancia oral en alergia a leche de vaca y huevo de gallina.

Este tratamiento consiste en la administración oral del alérgeno alimentario causa de los síntomas, comenzando por cantidades mínimas y progresivamente crecientes hasta alcanzar la ración normal para la edad. El objetivo es establecer una tolerancia inmunológica, para corregir una reacción inadecuada a través de un proceso de aumento progresivo de la cantidad umbral tolerada. Los resultados en cuanto a eficacia son alentadores, alcanzándose tolerancia hasta en el 90% de los pacientes tratados. Este procedimiento no está exento de riesgos, y las reacciones adversas durante el procedimiento son frecuentes. Su utilización está limitada a profesionales expertos en el reconocimiento y tratamiento de reacciones alérgicas que estén en situación de ejercer un control médico adecuado.

## INTRODUCCIÓN

La alergia a alimentos (AA) afecta a un número importante de niños y adultos, con cifras de prevalencia que oscilan ampliamente entre el 2% y el 10% de la población<sup>1,7</sup>. Existen evidencias de que su frecuencia, al igual que para otras enfermedades alérgicas, está aumentando en los últimos diez años<sup>8-11</sup>. Los pacientes afectados de AA pueden sufrir toda la gama de síntomas que caracterizan la clínica alérgica<sup>12</sup> con aumento de la prevalencia de las alergias graves y persistentes<sup>2,3</sup>. Los alimentos implicados dependen de los hábitos alimenticios de la comunidad estudiada que, en niños y en nuestro medio, son los siguientes por orden de frecuencia: el huevo de gallina, la leche de vaca, el pescado, las leguminosas y las frutas y frutos secos<sup>13</sup>.

Una vez establecido el diagnóstico, el único tratamiento que se recomienda unánimemente y que evita la aparición de todos los síntomas es la realización de dieta exenta del alimento implicado. Este tratamiento de dieta de exclusión es aparentemente fácil, económico y cómodo de llevar a cabo, pero muy difícil de conseguir en la vida real<sup>14-16</sup> y las consecuencias de una ingestión accidental o inadvertida son de gravedad variable<sup>17,18</sup>, por lo que los pacientes y sus cuidadores deben estar entrenados en la evitación, y en el reconocimiento y tratamiento de las reacciones adversas<sup>19</sup>.

En una revisión retrospectiva de datos de historias clínicas en nuestro país<sup>20</sup>, a pesar de todas las precauciones tomadas, refirieron haber sufrido síntomas por ingestión accidental de leche en algún momento, como alimento oculto o inadvertido, el 35% de los niños previamente diagnosticados y que seguían una dieta exenta, y en un 8,8% del total los síntomas presentados se consideraron graves. Con respecto a huevo, hasta el 47,5% de los pacientes controlados había sufrido síntomas con ingestión inadvertida. En otro estudio prospectivo reciente realizado también en España, sobre pacientes alérgicos a leche, se encuentran resultados semejantes<sup>21</sup>. Así pues, aunque la adherencia respecto a las recomendaciones de evitación es muy alta, la factibilidad, y por tanto la eficacia total del tratamiento indicado, es muy difícil de alcanzar.

La tarea de prevenir totalmente la ingestión o el contacto con el alimento obliga a una serie de restricciones que no solo consisten en la evitación directa del alérgeno por el paciente, sino que se extienden al entorno social del alérgico, de su familia y de su círculo social y pueden en sí mismas producir efectos adversos. Para conseguir una correcta evitación dietética resulta necesario conocer los ingredientes de los alimentos de elaboración industrial<sup>22-24</sup> y sus denominaciones, las reacciones cruzadas entre alimentos y cuidar las contaminaciones entre alimentos por mezcla o contactos. Todo ello dificulta la compra de alimentos elaborados, y lleva a restringir las actividades sociales, como las comidas fuera de casa, la asistencia a fiestas infantiles u otras actividades de ocio. En ocasiones, estos niños sufren dificultades para ser admitidos en el comedor escolar o para participar en las actividades extraescolares donde no puede garantizarse un estricto control de los alimentos<sup>25,26</sup>. A ello hay que unir la ansiedad generada por el miedo de las familias a que su hijo presente una reacción adversa por confusión, inadvertencia, accidente y/o falta de suficiente vigilancia. Por otra parte, en pacientes muy sensibilizados, el alimento también puede causar síntomas por contacto e inhalación<sup>27,28</sup>. Estas ocasiones son muy difíciles de prever y, por tanto, de evitar.

Cuando el o los alérgenos alimentarios son productos habituales en las costumbres gastronómicas de una po-

blación, y por lo tanto están presentes en múltiples derivados (como ocurre en nuestro medio con la leche de vaca y el huevo), o se trata de alergias para varios grupos de alimentos, o de alimentos que pueden consumirse a través de otros alimentos de forma oculta, como los frutos secos, se produce un impacto psicoemocional y económico directo e indirecto que solo muy recientemente está comenzando a valorarse de forma sistemática<sup>29,30</sup>.

Por todos esos motivos, y como otra alternativa terapéutica, grupos de investigadores clínicos están trabajando en la inducción artificial de tolerancia a alimentos, empleando procedimientos que consigan bien la curación total de esa alergia alimentaria o la elevación del umbral de reactividad hasta niveles que permitan una vida normal sin grandes restricciones vitales ni reacciones graves.

## **HISTORIA NATURAL Y PRONÓSTICO EN ALERGIA ALIMENTARIA**

Habitualmente, la historia natural de la alergia a alimentos en la infancia es favorable.

La evolución apunta hacia la aparición espontánea de tolerancia a medio-largo plazo, con desaparición de la clínica<sup>31</sup> para los alimentos más prevalentes en la primera infancia.

En la evolución natural de la alergia alimentaria, al periodo de sensibilización clínica le sigue otro de sensibilización asintomática, hasta alcanzar la tolerancia total, que suele acompañarse del descenso o la desaparición de los anticuerpos IgE específicos. Esta buena evolución no ocurre en todos los pacientes ni es igual en el tiempo para todos los alimentos<sup>32</sup>. A los 4-5 años han alcanzado la tolerancia hasta el 83% de los alérgicos a leche de vaca<sup>33,34</sup> y el 57% de los alérgicos al huevo<sup>34,35</sup>, pero la alergia a pescado, leguminosas y frutos secos tiende a persistir durante muchos años<sup>36</sup>.

Si la tolerancia no se alcanza en el tiempo habitual, se considera alergia persistente y, en el caso de alimentos que tienen buen pronóstico evolutivo como la leche y el

huevo, se acompaña de clínica grave que puede suscitarse incluso por cantidades mínimas del alimento<sup>37</sup>.

## **ALTERNATIVAS CLÁSICAS DE TRATAMIENTO EN ALERGIA A ALIMENTOS**

Una vez diagnosticado el paciente, el tratamiento recomendado en la alergia alimentaria se basa en:

1. La eliminación del alimento responsable de la dieta así como de otros alimentos con reacción cruzada clínica conocida.
2. Educación del paciente y su familia, acerca de la dieta de eliminación y posibles fuentes ocultas para evitar su ingestión accidental.
3. Reconocimiento de reacciones alérgicas a alimentos y de su gravedad.
4. Tratamiento de los síntomas ante su ingestión accidental.

Si se confirma la existencia de alergia persistente con mala evolución espontánea y se trata de alimentos difíciles de evitar, la necesidad de realizar otro tipo de intervenciones terapéuticas que modifiquen el curso de la enfermedad resulta evidente.

## **NUEVAS PERSPECTIVAS DE TRATAMIENTO: INDUCCIÓN DE TOLERANCIA PARA ALIMENTOS**

En las últimas décadas, y de una manera muy aislada y con un incremento progresivo en los últimos cinco años, han venido comunicándose en la literatura series de inducción de tolerancia oral en alergia a leche de vaca y huevo de gallina<sup>38-47</sup> que incluyen pacientes con alta sensibilización<sup>48,49</sup>. Pocos autores abordan otros alimentos, entre los cuales se encuentran pescado, frutas y frutos secos<sup>50</sup>, si bien son series muy cortas o estudios experimentales.

Inicialmente se empleó la vía subcutánea<sup>51</sup>, como es habitual en la inmunoterapia con alérgenos inhalantes y venenos de himenópteros, pero la mala tolerancia con reacciones muy graves ha postergado su utilización empleándose actualmente la vía oral.

### Inducción de tolerancia específica oral (Specific Oral Tolerance Induction [SOTI])

Este tratamiento consiste en la administración oral del alérgeno alimentario causa de los síntomas comenzando

**Tabla 1.** SOTI en alergia a leche de vaca sobre 94 pacientes. Experiencia del Hospital Materno-Infantil Gregorio Marañón. Datos de septiembre de 2010

Datos clínicos iniciales						
Edad	Sexo	Síntomas ingestión o contacto accidental		Alergia a otros alimentos	Asma	Dermatitis atópica
4-16 años	32% mujeres	70,2% al menos un episodio	Dos o más episodios, 45,7% del total	56,4%	57,4%	55,3%
Media 6,2 años	68% varones					
Mediana 5 años						
Datos clínicos durante la inducción de tolerancia						
Síntomas con alguna dosis		Duración en semanas	Evolucionan a tolerancia	Retirados		
70,22% del total		Mediana 13 semanas Media 17 semanas (5-56)	91,4% de los incluidos	8,6% Ocho pacientes En otros tres se suspendió transitoriamente y posteriormente toleraron		
	Leves 37,2% Moderados 15,1% Graves 37%					

**Tabla 2.** SOTI en alergia a huevo de gallina sobre 40 pacientes. Experiencia del Hospital Materno-Infantil Gregorio Marañón. Datos de septiembre de 2010

Datos clínicos iniciales					
Edad	Síntomas ingestión o contacto accidental		Alergia a otros alimentos	Asma	Dermatitis atópica
5-15 años	52,5% al menos un episodio	Dos o más episodios, 37,55%	50%	70%	92,5%
Media 8,7 años					
Datos clínicos durante la inducción de tolerancia					
Síntomas con alguna dosis		Duración en semanas	Evolucionan a tolerancia	Retirados	
52,5% del total		Mediana 10 semanas (7-26)	92,5% de los incluidos	7,5% Tres pacientes (síntomas digestivos)	
	Leves 10% Moderados/graves 42,5%				

por cantidades mínimas y progresivamente crecientes hasta alcanzar la ración normal para la edad. El objetivo es establecer una tolerancia inmunológica, reeducando el complejo mecanismo celular y serológico, para corregir una reacción inadecuada a través de un proceso de aumento progresivo de la cantidad umbral tolerada.

Algunos autores han realizado este tratamiento de inducción utilizando la vía sublingual<sup>50,52</sup>, aunque la experiencia actual es muy pequeña.

### Eficacia de la inducción oral específica con alimentos

La experiencia más amplia es en relación a la alergia a leche de vaca. Se ha demostrado la eficacia de este tratamiento con porcentajes que oscilan entre el 71% y el 91% respecto a alcanzar tolerancia total. Estas cifras se amplían si se considera tolerancia parcial a cantidades que permitan una dieta no restrictiva respecto a alimentos que contienen leche sin presentar clínica.

Incluso en el caso de pacientes con alta sensibilización, los resultados son muy alentadores, pues se alcanzan cifras que oscilan entre el 36% y el 50% del total de

pacientes sin restricción ninguna<sup>49</sup> y entre el 54% y el 70% más alcanzando cantidades limitadas que permiten una dieta amplia sin reacciones adversas. Con huevo los porcentajes de éxito son semejantes<sup>53,54</sup> (tablas 1 y 2).

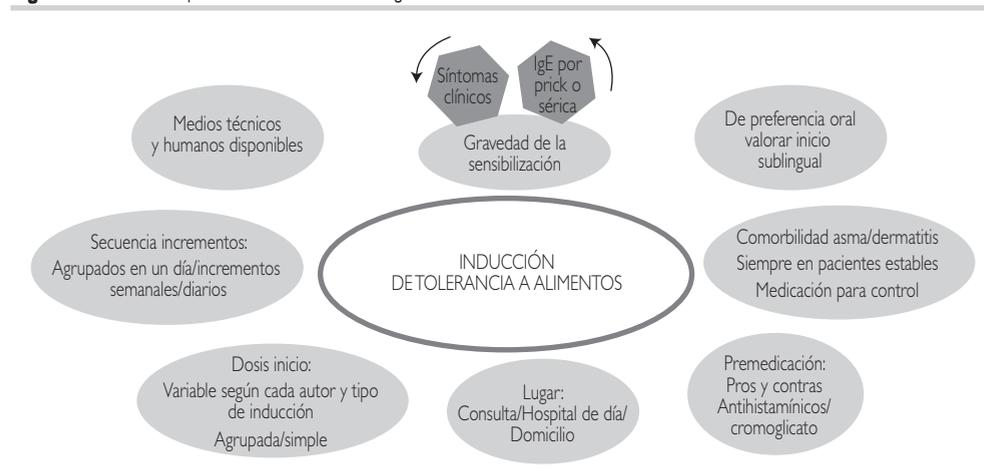
### Procedimientos y pautas empleados

La mayoría de los autores emplean pautas lentas con incrementos en consulta o incluso, en algunos casos, incrementos muy lentos en el domicilio, combinando con alguna visita control para cambios de dilución o incrementos más significativos. En pacientes anafilácticos, la tendencia es a realizar las primeras cantidades, que resultan las más problemáticas, en consulta o incluso en régimen de ingreso (tabla 3).

En la práctica, todos los autores, partiendo de un esquema prefijado, ajustan los incrementos como "un traje a medida" según la evolución del paciente de la misma manera que en la inmunoterapia con alérgenos inhalantes (figura 1).

En todos los casos se dispone de un protocolo de cantidades y secuencias de incremento que son dife-

**Figura 1.** Variables que condicionan la metodología en la inducción de tolerancia a alimentos



**Tabla 3.** Tipos de pautas/protocolos

- Vía: oral, sublingual.
- Tiempos/duración: lenta, lentísima, corta, cluster. Desde días a años.
- Incrementos:
  - Con incrementos controlados en el hospital.
  - Con incrementos en el domicilio.
  - Frecuencia: incrementos semanales, dos a la semana, diarios, varias dosis/día.
- Premedicación:
  - Con premedicación antihistamínica o sin ella.
  - Siempre asma bien controlada. Incluso broncodilatadores antes de la dosis si broncoespasmo previo.
- Lugar: ingresado, con ingreso parcial, en la consulta, en el domicilio.
- Mantenimiento: la cantidad alcanzada una vez al día, dos veces al día, varias veces a la semana.
- Supresión de la ingesta:
  - Programada al terminar; con provocación posterior para valorar tolerancia persistente o transitoria.
  - Dieta libre sin ingesta obligada a partir de 12-18 meses de tolerancia.

Como regla general, se diseña una pauta y se adapta a las circunstancias.



Es un traje a medida

rentes según cada grupo, y este formato se adapta a las circunstancias de los pacientes y a los medios disponibles. Es decir, se plantea un esquema que permita estandarizar y homogeneizar tiempos y cantidades pero debe ajustarse individualmente en cada caso. En nuestra experiencia, y para pacientes no anafilácticos, han resultado prácticas las pautas que se adjuntan (tablas 4 y 5).

### **Seguridad de la inducción de tolerancia. Utilización de medicación previa o concomitante**

Este procedimiento no está exento de riesgos, las reacciones adversas durante el procedimiento son frecuentes. Por tanto, su utilización está limitada a profesionales expertos en el reconocimiento y tratamiento de reacciones alérgicas que estén en situación de ejercer un control médico adecuado.

Resulta indispensable estabilizar a los pacientes asmáticos según su gravedad con la medicación que requieran para mantener un control excelente, ya que el asma inestable es una contraindicación para realizar el procedimiento de inducción de tolerancia.

Para minimizar síntomas al inicio del tratamiento de desensibilización, algunos autores utilizan sistemáticamente tratamiento con antihistamínicos. Esta premedicación mejora la aceptación del paciente al disminuir las molestias, pero hace perder información de interés de cara al manejo posterior de las cantidades, aunque puede permitir avances más rápidos. Los autores italianos utilizan también cromoglicato oral, que en nuestra experiencia no ha sido eficaz. En cualquier caso, los pacientes con comorbilidad con rinitis o dermatitis atópica deben mantener el tratamiento que necesiten para su adecuado control para evitar interferencias en la valoración de síntomas.

La aparición de síntomas de gravedad variable durante el procedimiento es habitual, así como la necesidad de repetir dosis. Estas reacciones adversas son más frecuentes con la introducción de cantidades pequeñas, durante el desarrollo inicial del protocolo. La necesidad de repetir alguna dosis, junto con la aparición de enfermedades intercurrentes y la modificación del ritmo de aumentos, con cantidades intermedias menores de lo pautado por síntomas, puede prolongar el tiempo prefijado inicialmente.

En todas las series revisadas, algunos pacientes se retiran del tratamiento por deseo de sus familiares, tras sufrir cuadros graves repetidos. Sin embargo, no debe descar-

**Tabla 4.** Pauta de inducción oral de tolerancia a la leche. Hospital Materno-Infantil Gregorio Marañón

Días		Cantidad en consulta	Domicilio (todos los incrementos en el hospital)
1.º día; 1.ª semana	1 cc al 1/10 y dividido en 4 dosis	0,5 cc, 1 cc, 3 cc, 6 cc, de la dilución de 1 cc de leche + 9 cc de zumo	No
2.º día	No se programó dilución, pero en la práctica se añadió	1 cc 2 cc	2 cc diarios
Día 9; 2.ª semana	la cantidad programada de	5 cc	5 cc diarios
Día 16; 3.ª semana	leche a zumo o fórmula	10 cc	10 cc diarios
Día 23; 4.ª semana		20 cc	20 cc diarios
Día 30; 5.ª semana		40 cc	40 cc diarios
Día 37; 6.ª semana		60 cc	60 cc diarios
Día 44; 7.ª semana	Si la aceptación de sabor	100 cc	100 cc diarios
Día 51; 8.ª semana	no era buena, se utilizaron	150 cc	150 cc diarios
<b>Día 58; 9.ª semana</b>	fermentados o saborizados	200 cc	<b>200 cc diarios</b>

**Tabla 5.** Pauta de inducción oral de tolerancia al huevo. Hospital Materno-Infantil Gregorio Marañón

1.º día: preparar 10 mg de huevo pasteurizado en 10 cc de zumo o batido:

1 cc (1 mg), 3 cc (3 mg), 9 cc (9 mg), 18 cc (18 mg)

Intervalos de 30 minutos

2.º día: 30 mg (3 cc de dilución 1 g en 100 cc)

Semana	Consulta	Domicilio (todos los incrementos en el hospital)
2	60 mg (6 cc dilución 1 g en 100 cc)	60
3	90 mg (9 cc dilución 1 g en 100 cc)	90
4	150 mg (15 cc dilución 1 g en 100 cc)	150
5	250 mg (1 cc dilución 1 g en 4 cc)	250
6	500 mg (2 cc dilución 1 g en 4 cc)	500
7	1000 mg (4 cc dilución 1 g en 4 cc)	1000
8	1500 mg (6 cc dilución 3 g en 12 cc)	Tortilla 1500
9	2500 mg (10 cc dilución 3 g en 12 cc)	Tortilla 2500
10	4500 mg (18 cc dilución 6 g en 24 cc)	Tortilla 4500
11	6000 mg (24 cc dilución 6 g en 24 cc)	Tortilla 6000
12	8000 mg (32 cc dilución 10 g en 40 cc)	Tortilla 8000
13	10 000 mg (10 cc dilución 10 g en 40 cc)	-
14	Un huevo	Dos huevos/semana

tarse la posibilidad de reiniciar el protocolo con otro tipo de pauta, o en mejor situación desde el punto de vista de comorbilidad con asma. El empleo de medicación con omalizumab que se ha utilizado para minimizar la clínica en pacientes con anafilaxia a alimentos de forma concomitante con la inducción de tolerancia es una posibilidad que debe valorarse y sobre la que actualmente existe experiencia muy escasa<sup>55,56</sup>.

### ¿Se trata de inducción de tolerancia o de desensibilización?

Se discute cuál es la terminología más correcta. Se maneja también el término de inmunoterapia oral con alimentos.

La diferencia de matiz estriba en que, en un sentido estricto, en la desensibilización a alimentos, al igual que ocu-

re con la desensibilización a medicamentos, la tolerancia podría perderse al interrumpir la ingestión y no se reflejarían cambios inmunológicos ni clínicos permanentes. En el caso de la tolerancia artificial específica a alimentos, si bien no se producen cambios inmunológicos iniciales sí ocurren a medio y largo plazo (12-18 meses) con descenso de la IgE específica medida por pruebas cutáneas e IgE sérica que, en los casos en que se ha realizado seguimiento a largo plazo, se mantienen durante años. El valor de las IgG4 para alimentos, así como cambios en otros parámetros inmunológicos como las interleucinas tras la inducción de tolerancia, está en desarrollo. En este sentido, la inducción de tolerancia equivaldría a una inmunoterapia, de forma semejante a la realizada para alérgenos inhalantes o venenos de himenópteros.

### **¿Se consigue una tolerancia transitoria o permanente?**

En la literatura médica se cita algún caso de pérdida de tolerancia tras suspensión del alimento ya tolerado a través de SOTI durante unos meses.

Este fenómeno puede ocurrir tanto en tolerancia natural como inducida<sup>57</sup>, y se han comunicado casos de pérdida de la tolerancia para leche y huevo en pacientes a los que, consumiendo estos productos sin clínica aparente, se indicó dieta prolongada por dermatitis atópica<sup>58</sup>.

No se conocen datos sobre cuánto tiempo es preciso continuar tomando leche diariamente para que se mantenga la tolerancia tras SOTI. En el caso de la leche y el huevo, resulta fácil para los niños continuar tomándola a diario, ya que forma parte de la dieta habitual en nuestras costumbres y, por tanto, el riesgo de perder la tolerancia es pequeño. Algunos autores<sup>46</sup> incluyen en sus protocolos la suspensión sistemática del alimento una vez alcanzada la tolerancia y encuentran hasta un 25% de recaídas.

En nuestra experiencia, en tres pacientes y estando ya en fase de mantenimiento desde 12 meses antes, se suspendió durante unos meses, en un caso unilateralmente por decisión familiar por dudosa reactivación de dermatitis

atópica y en los otros dos por indicación médica con información y consentimiento previo, comprobándose mediante provocación controlada en consulta que mantenían tolerancia. Con estos datos, nuestra recomendación es que durante la etapa de inducción y probablemente a lo largo de los primeros 12 meses, la ingestión debe ser diaria y de una ración normal de 200 ml para leche y tres unidades a la semana para huevo, para asegurar la tolerancia, y posteriormente se incorpore el alimento a la dieta, sin forzar y sin control diario de las cantidades, como en cualquier otro niño.

### **Incidencias en seguimiento a largo plazo**

Algunos pacientes han referido síntomas aislados con la ingestión del alimento en dosis ya toleradas durante el seguimiento, y también una vez alcanzada la tolerancia. Estos incidentes ocurren en los primeros meses de fase de mantenimiento<sup>45</sup> intercalados por periodos de tolerancia completa. Algunos niños han presentado síntomas aislados de intensidad moderada-grave coincidiendo con un proceso infeccioso, el ejercicio, un tratamiento con fármacos antiinflamatorios o incluso en situaciones de estrés, pero en otras ocasiones ha sido imposible encontrar el desencadenante.

La tolerancia posterior comprobada en provocación controlada ha sido buena y el niño continúa tomando el alimento. A partir de estas observaciones, recomendamos disminuir la cantidad coincidiendo con cuadros infecciosos y evitar ejercicio simultáneo o inmediato a la toma.

En algunos casos de SOTI a leche de vaca, los síntomas ocurrieron tras tomar queso de oveja y de cabra<sup>39</sup>. Estos cuadros en relación a leche de cabra y de oveja sufridos por nuestros pacientes, y que en algún caso fueron de anafilaxia, han motivado que en el primer año se aconseje la evitación de estos lácteos y derivados y que tras un nuevo estudio alergológico se introduzcan de forma controlada en la consulta para valorar la tolerancia. Un estudio realizado en estos niños mediante Inmunoblot-inhibición demostró diferentes patrones entre las caseínas de las distintas especies. Es decir, se había producido inicialmente una sensibilización cruzada entre las proteínas de

los distintos rumiantes, ya que estos niños nunca habían probado ese alimento, pero el tratamiento de desensibilización resultó específico solo para leche de vaca. Esta situación plantea nuevos interrogantes todavía sin resolver sobre los mecanismos de la sensibilización alérgica y de la inducción natural y artificial de la tolerancia a alimentos.

### **¿Resulta factible realizar inducciones sucesivas a varios alimentos?**

La presencia de AA múltiple es frecuente en alergia persistente a alimentos. En la literatura médica existen muy pocas referencias de SOTI sucesivas. Sin embargo, es factible su realización de forma segura y eficaz y, en nuestra experiencia, se encuentra la realización de SOTI a leche y huevo en diez pacientes<sup>49</sup>, si bien suele establecerse por prudencia un tiempo de al menos un año de intervalo entre ellas.

### **Cambios inmunológicos durante la inducción de tolerancia**

El grado de sensibilización alérgica, expresado mediante la medida de la IgE específica a través de pruebas cutáneas y métodos *in vitro*, ha resultado ser un pobre indicador pronóstico, tanto para la aparición de síntomas intercurrentes durante el desarrollo del programa, como en cuanto a la duración del mismo.

Tanto los valores de la medida de las pruebas en *prick* con antígenos comerciales, como los de IgE sérica, tienden a bajar muy lentamente, permaneciendo semejantes o superiores al alcanzar la cantidad de tolerancia y disminuyendo posteriormente a lo largo de los siguientes 6-18 meses. Sin embargo, las variaciones individuales resultan muy amplias, con solapamiento de los valores. Las pruebas en *prick* con diluciones hasta punto final han resultado más sensibles al cambio que los valores de IgE sérica, sobre todo para las diluciones altas.

En cualquier caso, todos estos cambios se observan solo *a posteriori*, lo que nos hacen pensar que la IgE específica

y total desempeña un papel secundario respecto a la tolerancia, siendo solo un epifenómeno de otro tipo de cambios inmunológicos en relación a las células T reguladoras (células Treg) y citocinas, cuyo conocimiento y modulación constituyen el objetivo actual de las investigaciones en este terreno.

### **¿Qué paciente es candidato al tratamiento de inducción de tolerancia?**

#### **¿Es factible y útil para cualquier alimento? ¿A qué edad puede o debe iniciarse?**

En estos momentos, la mayoría de los trabajos publicados para leche y huevo solo abordan alergias persistentes. Es decir, se emplea como procedimiento excepcional cuando la evolución espontánea no ha llegado y se trata de un alimento del que es difícil prescindir o evitar:

Otros autores abordan otros alimentos, incluso algunos "prescindibles" como frutas o determinados frutos secos u hortalizas. La necesidad de mantener una ingesta frecuente de una manera habitual limita el interés que puede tener la inducción de tolerancia en estos casos, más allá de lo que supone como modelo experimental. Una excepción serían los frutos secos, principalmente el cacahuete, en pacientes de sensibilización anafiláctica y que no pueden evitar su contacto o que han sufrido repetidamente cuadros muy graves.

Si bien la inducción artificial de tolerancia se hace necesaria en pacientes que han superado la edad habitual de tolerancia (alergias persistentes) y con clínica moderada/grave, la edad no es un obstáculo para iniciar el tratamiento. Hipotéticamente, sería factible incluso desde el momento del diagnóstico y algunos grupos españoles están siguiendo esta línea de actuación<sup>61</sup>.

Por otra parte, y también con un enfoque diferente, la Sociedad Española de Inmunología Clínica y Alergia Pediátrica (SEICAP) ha promovido recientemente un ensayo clínico multicéntrico aplicado a niños alérgicos a leche de edades comprendidas entre dos y tres años, con un grupo control aleatorizado, para demostrar la hipótesis de que es posible adelantar la edad de tole-

rancia mediante una intervención externa<sup>62</sup>. Los resultados obtenidos son muy prometedores para la instauración precoz de tolerancia, con un 90% de buena evolución en el grupo activo frente a solo un 10% en el grupo control.

Estas experiencias abren nuevas perspectivas en el tratamiento de la alergia a alimentos, y probablemente cambien la actitud expectante que se mantiene actualmente ante una alergia a alimentos.

## CONCLUSIONES

- La alergia persistente a alimentos, sobre todo a aquellos de consumo habitual, es un problema importante desde el punto de vista clínico y social.
- Conseguir alcanzar la inducción de tolerancia es una necesidad.
- Inducir la tolerancia artificial en pacientes con alergia persistente, incluso en pacientes anafilácticos o polisensibilizados, es actualmente factible.
- Es necesario aumentar nuestros conocimientos sobre marcadores de riesgo de mala o difícil evolución y sobre los cambios inmunológicos que se producen durante la inducción de tolerancia a alimentos y tras ella.
- En el momento actual, los procedimientos empleados hacen necesaria su realización en unidades con personal entrenado y medios suficientes que permitan controlar las reacciones graves que surgen durante el proceso.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Venter C, Pereira B, Grundy J, Clayton CB, Arshad SH, Dean T. Prevalence of sensitization reported and objectively assessed food hypersensitivity amongst six-year-old children: a population-based study. *Pediatr Allergy Immunol.* 2006;17:356-63.
2. Osterballe M, Hansen TK, Moritz CG, Host A, Binslev-Jensen C. The prevalence of food hypersensitivity in a unselected population of children and adults. *Pediatr Allergy Immunol.* 2005;16:567-73.
3. Venter C, Pereira B, Voigt K, Grundy J, Clayton C B, Higgins B *et al.* Prevalence and cumulative incidence of food hypersensitivity in the first 3 years of life. *Allergy.* 2008;63:354-9.
4. Mullins RJ. Paediatric food allergy trends in a community-based specialist allergy practice, 1995-2006. *MJA.* 2007;186:618-21.
5. Alvarado MI, Pérez M. Study of food allergy in the Spanish population. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2006;34:185-93.
6. Rona RJ, Keil T, Summers C, Gislason D, Zuidmeer L, Sodergren E *et al.* The prevalence of food allergy: a meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;120:638-4.
7. Steinke M, Fiocchi A, Kirchlechner V, Ballmer-Weber B, Brockow K, Hischenhuber C, *et al.* Perceived food allergy in children in 10 European nations. A randomised telephone survey. *Int Arch Allergy Immunol.* 2007;143:290-5.
8. Gupta R, Sheikh A, Strachan DP, Anderson HR. Time trends in allergic disorders in the UK. *Thorax.* 2007; 62:91-6.
9. Grundy J, Matthews S, Bateman B, Dean T, Arshad SH. Rising prevalence of allergy to peanut in children: Data from 2 sequential cohorts. *J Allergy Clin Immunol.* 2002;110:784-9.
10. Sheikh A, Alves B. Hospital admissions for acute anaphylaxis: time trend study. *BMJ.* 2000;320:1441.
11. Venter C, Pereira B, Grundy J, Clayton CB, Roberts G, Higgins B *et al.* Incidence of parentally reported and clinically diagnosed food hypersensitivity in the first year of life. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;117: 1118-24.

12. Alonso-Lebrero E, Fernández Moya L, Laffond Iges E, Ojeda Fernández P. Manifestaciones clínicas de la alergia a alimentos mediada por IgE. En: Peláez Hernández A, Dávila González I (eds). Tratado de Alergología. Madrid: Ergon; 2007. p. 831-55.
13. Crespo JF, Pascual C, Burks AW, Helm RM, Martín Esteban M. Frequency of food allergy in a pediatric population from Spain. *Pediatr Allergy Immunol.* 1995;6:39-43.
14. Steinman HA. "Hidden" allergens in food. *J Allergy Clin Immunol.* 1996;98:241-50.
15. Nowak-Węgrzyn A, Conover-Walker M, Wood R.A. Food-Allergic reactions in schools and preschools. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2001;155:790-5.
16. Yu JW, Kagan R, Verreault N, Nicolas N, Joseph L, St Pierre Y *et al.* Accidental ingestions in children with peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;118:466-72.
17. Sampson HA. Fatal and near fatal food anaphylaxis reactions in children. *N Engl J Med.* 1992;327:380-4.
18. Bock SA, Muñoz-Furlong A, Sampson HA. Fatalities due to anaphylactic reactions to foods. *J Allerg Clin Immunol.* 2001;107:191-3.
19. Alonso E, Zapatero L, Martínez MI. Educación del paciente alérgico: prevención de riesgos y tratamiento. En: Protocolos de la AEP. Protocolos de Inmunología clínica y Alergología. Asociación Española de Pediatría, ed. España; 2003. p. 83-94.
20. Alonso-Lebrero E, Fernández Moya L, Somoza Álvarez ML. Alergia a leche y huevo en niños. *Alergol Inmunol Clin.* 2001;16:96-115.
21. Boyano-Martínez T, García-Ara C, Pedrosa M, Díaz-Pena JM, Quirce S. Accidental allergic reactions in children allergic to cow's milk proteins. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;4:883-8.
22. Warner JO. European Food Labelling Legislation. A nightmare for food manufacturers and allergy sufferers alike. *Pediatr Allergy Immunol.* 2005;16:1-2.
23. Real Decreto 2220/2004 de 26 de noviembre por el que se modifica la norma general de etiquetado, presentación y publicidad de los productos alimenticios, aprobada por el Real Decreto 1334/1999, de 31 de julio. *Boletín Oficial del Estado*, n.º 286 (27/11/2004): 39355-7.
24. Real Decreto 36/2008 de 18 de enero por el que se modifica la norma general de etiquetado, presentación y publicidad de los productos alimenticios, aprobada por el Real Decreto 1334/1999, de 31 de julio, en lo que respecta al etiquetado de determinados productos alimenticios que contienen altramuces y moluscos. *Boletín Oficial del Estado*, n.º 23 (26/01/2008):4980-1.
25. Mofidi S, Bardine L, Chatchatee P, Wood RA, Sampson HA. Reactions to food products labeled dairy-free: quantity of milk contaminant. *Allergy Clin Immunol.* 2000;105:S138.
26. Condliffe C. Peanut allergy-a public health concern. *JCN.* 2007; 21:8-16.
27. Furlong T, DeSimone J, Sicherer S. Peanut and tree nut allergy reactions in restaurants and other food establishments. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;108: 867-70.
28. Sicherer SH, Furlong TJ, DeSimone J, Sampson HA. Self-reported allergic reactions to peanut on commercial airliners. *J Allergy Clin Immunol.* 1999;104:186-9.
29. Alonso Lebrero E. Impacto social de la alergia a alimentos. *Alergol et Immunopathol.* 2005;33:4-27.
30. De Blok BM, Vlieg-Boerstra BJ, Oude Elberink JN, Duiverman EJ, DunnGalvin A, Hourihane JO *et al.* A framework for measuring the social impact of food allergy across Europe: a EuroPrevall state of the art paper. *Allergy.* 2007;62:733-7.

31. Wood R. The natural history of food allergy. *Pediatrics*. 2003;111:1631-7.
32. Martín-Muñoz MF, Díaz Pena JM, García Ara C, Boyano Martínez T, Pascual Marcos C, Blanca Gómez M, y cols. Factores predictivos de tolerancia en niños con alergia a alimentos. *Alergol Inmunol Clin*. 2001; 16:126-33.
33. Martorell A. Historia natural de la alergia a las proteínas de leche de vaca en la infancia. *Allergol et Immunopathol*. 2005; 33 Supl 1:8-17.
34. Alonso E, Fernández L, Somoza MI. Alergia a alimentos en niños. *Alergol Inmunol Clin*. 2001; 16:96-115.
35. Boyano-Martínez T, García-Ara C, Díaz-Pena JM, Martín-Esteban M. Prediction of tolerance on the basis of quantification of egg white-specific IgE antibodies in children with egg allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2002; 110:304-9.
36. Alonso Lebrero E. Pronóstico de la alergia a alimentos en la infancia. *Alergol Inmunol Clin*. 2004; 19:87-91.
37. Alvarado MI, Alonso E, García Álvarez M, Ibáñez MD, Laso MT. Persistencia de sensibilización a proteínas de leche de vaca: estudio clínico. *Allergol et Immunopathol*. 2000; 28:189.
38. Patriarca G, Romano A, Venuti A, Schavino D, Di Renzo V, Nucera E, et al. Oral specific hyposensitization in the management of patients allergic to food. *Allergol et Immunopathol*. 1984; 12:275-81.
39. Patriarca G, Schiavino D, Nucera E, Schinco G, Milani A, Gasbarrini GB. Food Allergy in children: Results of a standardized protocol for oral desensitization. *Hepato-Gastroenterology*. 1998; 45:52-8.
40. Bauer A, Ekanayake S, Wingger-Alberti, Eisner P. Oral rush desensitization to milk. *Allergy*. 1999; 54:894-5.
41. Martorell A, Pérez C, Cerdá JC, Ferriols E, Vila R, Álvarez V. Inducción de tolerancia clínica en alérgicos a leche de vaca. *Allergol et Immunopathol*. 2002; 30: 3:183.
42. Alonso E, Zapatero L, Fuentes V, Barranco R, Dávila G, Martínez M. Specific oral tolerance induction in 39 children with IgE mediated persistent cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2008; 5246.
43. Patriarca G, Nucera E, Roncallo C, Pollastrini E, Bartolozzi F, De Paquale et al. Oral desensitizing treatment in food allergy: clinical and immunological results. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003; 17:458-65.
44. 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.
45. 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.
46. 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.
47. Zapatero L, Alonso E, Fuentes V, Martínez MI. Oral desensitization in children with cow's milk allergy. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2008; 18:389-96.
48. 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. *Allergy Clin Immunol*. 2008; 121:343-7.
49. Zapatero Remón L, Fuentes Aparicio V, Infante Herrero S, de Castro Martínez FJ, Alonso Lebrero E. Inducción oral de tolerancia a leche de vaca en pacientes anafilácticos. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2010; 20 Suppl 2:111-70.
50. 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.
51. 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.
  52. Boissieu D, Dupont D. Sublingual immunotherapy for cow's milk protein allergy: a preliminary report. *Allergy.* 2006;112:38-9.
  53. Itoh N, Itagaki Y, Kurihara K. Rush specific oral tolerance induction in school-age children with severe egg allergy: one year follow up. *Allergol Int.* 2010;59:43-51.
  54. Fuentes V, Álvarez Perea A, Zapatero L, Infante S, Alonso Lebrero E. Tres años de experiencia en inducción de tolerancia oral a huevo en pacientes con alergia persistente. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2010;20 Suppl 2:119.
  55. Rafi A, Do LT, Katz R, Sheinkopf LE, Simons CW, Klaustermeyer W. Effects of omalizumab in patients with food allergy. *Allergy Asthma Proc.* 2010;31:76-83.
  56. Bosque M, Valdesoiro L, Costa J, Larramona H, Asensio O, Grau R, y cols. Tratamiento con omalizumab en niños con anafilaxia a proteínas de leche de vaca. *Allergol et Immunopathol.* 2010;38:30.
  57. Rolinck-Werninghaus C, Staden U, Mehl A, Hamelmann E, Beyer K, Niggemann B. Specific oral tolerance induction with food in children: transient or persistent effect on food allergy? *Allergy.* 2005;60:1320-2.
  58. Barbi E, Gerarduzzi T, Longo G, Ventura A. Fatal allergy as a possible consequence of long-term elimination diet. *Allergy.* 2004;59:668-9.
  59. Alonso-Lebrero E, Fuentes V, Zapatero L, Pérez-Bustamante S, Pineda F, Martínez-Molero MI. Goat's milk allergies in children following specific oral tolerance induction to cow's milk. *Allergol et Immunopathol.* 2008;36:180-1.
  60. Fuentes Aparicio V, Zapatero Remón L, Infante Herrero S, de Castro Martínez FJ, Alonso Lebrero E. Inducción de tolerancia consecutiva a leche y huevo en niños con alergia persistente. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2010;20 Suppl:111-70.
  61. Claver A, Chapi B, Monge L, Navarro B, Guallar I, Boné J. Nuestra experiencia en el manejo inicial de pacientes con alergia a proteínas de leche IgE mediada. *Allergol et Immunol.* 2009;37:54.
  62. Martorell A, de la Hoz B, Ibáñez MD, Bone J, Terrados MS, Michavila A, y cols. Inducción de tolerancia oral específica con leche de vaca en niños de dos años. *Allergol et Immunopathol.* 2010;38:36.