

## Inmunoterapia oral alimentaria: riesgos, beneficios, resultados esperados

Nota del editor: Esta es la transcripción de un curso en línea publicado en junio de 2024. Ha sido ligeramente editada para brindar mayor claridad. Para obtener crédito por participación, [HAGA CLIC AQUÍ](#).



**Mimi Tang, PhD:** primero me gustaría analizar los resultados que pueden lograrse con la inmunoterapia oral y centrarme especialmente en los resultados definidos por las pruebas de exposición y, luego, en los centrados en los pacientes. Con suerte, teniendo esto en cuenta, comprenderán cómo se relacionan y así estarán mejor capacitados para alinear las necesidades y expectativas de sus pacientes con los resultados del tratamiento cuando ofrezcan la inmunoterapia oral.

Empecemos con algunos resultados definidos por las pruebas de exposición. Este es un plan tradicional de inmunoterapia oral, que seguramente todos conocen. La inmunoterapia oral consiste en administrar por vía oral el alérgeno al que el niño es alérgico. Comenzamos con dosis muy pequeñas que van aumentando bastante rápido hasta llegar a la dosis de mantenimiento. La fase de aumento de la dosis puede tomar semanas o meses, y la fase de mantenimiento puede continuar durante años, o se puede seguir administrando la dosis de mantenimiento de manera indefinida, según el resultado clínico que se logre con la inmunoterapia oral.

El resultado, según lo definan las pruebas de exposición, puede probarse en diferentes momentos. Si realizan una prueba de exposición alimentaria mientras se recibe la dosis de mantenimiento, o inmediatamente después de detenerla, están haciendo pruebas para detectar lo que se llama desensibilización. Si después detienen el tratamiento y esperan un tiempo antes de realizar otra prueba de exposición alimentaria, pueden realizar pruebas para el criterio de valoración clínico de la remisión. Analizaremos esto para que comprendan bien la diferencia.

Empecemos por los resultados de eficacia definidos por las pruebas de exposición. El resultado de la desensibilización se refiere al aumento en la dosis que desencadena reacciones, es decir, que aumenta la dosis que desencadena una reacción alérgica. Por ejemplo, si la persona es alérgica a 1 maní y tiene alguna reacción al comer 1 maní, al ser desensibilizada no debería tener una reacción a menos que coma más maníes, digamos 4 maníes. Para realizar pruebas de desensibilización se debe hacer una prueba de exposición antes de comenzar la inmunoterapia oral y, luego, hacer otra exposición durante el tratamiento o inmediatamente después de suspender la inmunoterapia oral, lo que mostrará que aumentó el umbral de reacción. Esa es la definición de desensibilización.

Esto ofrece a los pacientes una protección contra reacciones accidentales. Decimos esto porque, si bien la desensibilización cambió el umbral de reacción, no modificó la respuesta alérgica subyacente. La persona sigue siendo alérgica y, por lo tanto, debe evitar el alérgeno que no sea la dosis diaria, y esta protección de la desensibilización solo se mantiene si sigue con la dosis diaria de exposición. Con la desensibilización, la persona recibe protección contra reacciones accidentales, pero debe seguir evitando las fuentes del alérgeno y continuar con la dosis diaria para seguir protegida.

Hablemos de remisión. Es bastante diferente. Otra forma de llamar a la remisión es falta de respuesta sostenida. Esto se refiere a la falta de reacción clínica después de haber suspendido las dosis de la inmunoterapia oral durante un período lo suficientemente largo como para apartarse del efecto de la desensibilización. ¿Comprenden? Regresaremos más adelante a la definición de remisión y cómo realizar pruebas, pero lo que ofrece este criterio de valoración



## Inmunoterapia oral alimentaria: riesgos, beneficios, resultados esperados

sobre la remisión a los pacientes es la capacidad de detener el tratamiento, de no seguir cumpliendo con el requisito de evitar el alérgeno y la posibilidad de consumirlo libremente en la dieta. Existe la idea de que ingerir el alérgeno es importante para consolidar esta respuesta alérgica recientemente cambiada.

¿Hay otra protección más duradera que la remisión? En el grupo de investigación, examinamos un resultado particular llamado persistencia de la remisión. Aquí es donde el criterio de valoración de la remisión sigue presente años después de suspender el tratamiento con la ingesta del alérgeno *ad libitum* en los años transcurridos. Diría que si la persona siguió con la ingesta continua del alérgeno *ad hoc*, que permite a la respuesta inmunitaria (la recientemente formada respuesta de remisión) consolidarse y fortalecerse, al igual que las vacunas infantiles de refuerzo para el tétanos y la difteria, en este caso, hay una respuesta de remisión fortalecida al alérgeno. En esta situación, probablemente no se necesite ninguna forma de ingesta del alérgeno. Posiblemente haya un criterio de valoración de la remisión muy estable. La persona puede suspender el tratamiento, ya no evitar el alérgeno y consumirlo libremente.

¿Qué sabemos de la inmunoterapia oral y estos criterios de valoración de efectividad definidos por las pruebas de exposición? Se han realizado varias revisiones sistemáticas y hay evidencia muy consistente y convincente de que la inmunoterapia oral es muy eficaz para inducir la desensibilización. Esto aplica al huevo, al maní y a la leche. Hay muchos estudios al respecto, y en este diagrama de bosque pueden ver que hay un beneficio muy claro para todos los diferentes regímenes de inmunoterapia oral.

¿Qué información hay sobre la falta de respuesta sostenida (remisión) como criterio de valoración? Hay muy pocos estudios que evalúan este criterio de

valoración con la inmunoterapia oral y la mayoría son sobre alergia al huevo y al maní. Lo que sabemos de los pocos estudios disponibles es que parece que la inmunoterapia oral tiene la capacidad de inducir la remisión. Esto sucede en un subconjunto más pequeño de pacientes en el que la mayoría que recibe inmunoterapia oral logrará la desensibilización. Solo un subconjunto logrará la remisión con inmunoterapia oral y esta revisión sistemática particular, publicada en 2023 por investigadores de la Universidad de Melbourne, mostró que la cantidad necesaria para tratar es de aproximadamente 3. Si se trata a 3 niños con inmunoterapia oral para la alergia al maní o al huevo, con los regímenes que se probaron en estos estudios particulares, 1 de dichos 3 niños logrará la remisión.

Pero cuando hablamos de desensibilización y remisión, tenemos que entender que hay diferentes niveles de protección que pueden alcanzarse, y quiero revisar esto porque es un punto muy importante. Como dije antes, la desensibilización es un cambio en la dosis que desencadena reacciones, pero hasta dónde llega el cambio puede variar según el régimen de dosis de la inmunoterapia oral que se ofrece al paciente. Por ejemplo, con una inmunoterapia oral de dosis baja con PALFORZIA como el primer tratamiento aprobado en los Estados Unidos, se puede lograr la desensibilización con 4 maníes aproximadamente en la mitad de los pacientes tratados o con 2 maníes en dos tercios de los pacientes tratados. Si, por otro lado, se usa una inmunoterapia oral de dosis alta, por ejemplo, la dosis de mantenimiento de 2000 mg en lugar de 300 mg como se ofrecería con PALFORZIA, si ofrecen 2000 mg, se debería poder alcanzar un nivel mayor de desensibilización y, por ejemplo, posiblemente se podría lograr una desensibilización total con una porción estándar o una prueba de exposición diagnóstica estándar mientras se continúa el tratamiento, y serían 20 maníes en lugar de 4. Con la remisión, la diferencia es que no hay evidencia de reacción clínica. Lo que queremos decir aquí es que

### Transcripción



## Inmunoterapia oral alimentaria: riesgos, beneficios, resultados esperados

harían una prueba de exposición de diagnóstico estándar para el maní, por ejemplo, y este es el tipo de prueba que yo haría o que ustedes harían para evaluar si un niño es alérgico al maní. Si el niño pasa una prueba de exposición particular, podrían decir con confianza: “No tengo evidencia de que su hijo sea alérgico al maní así que pueden ir a casa y comer maní libremente”. Si tratan de probar la remisión, este es el tipo de prueba de exposición alimentaria que deben realizar. Deben administrar una prueba de exposición de diagnóstico estándar que, si el niño pasa, si se suspendió el tratamiento durante al menos semanas o meses, para eliminar cualquier efecto de desensibilización, tendrán la confianza de decir: “En este momento, no tengo evidencia de reacción clínica y, por lo tanto, el niño está en remisión”. En este caso, el paciente puede consumir maní libremente fuera del tratamiento.

¿Por qué es importante distinguir entre lograr la desensibilización y llegar a la remisión cuando se ofrece inmunoterapia oral? Es muy importante porque, según lo que se haya logrado, deben asesorar a los pacientes de manera diferente en cuanto a evitar el alérgeno y la necesidad de una dosis de mantenimiento continua. A esto ya lo mencioné, pero quiero hacer hincapié en este punto porque es muy importante. Si el paciente solo logró la desensibilización, debe seguir con la dosis de inmunoterapia diaria. Debe seguir evitando el alérgeno, que no sea la dosis diaria de inmunoterapia. El nivel de protección que se logra variará, según el régimen de dosis ofrecido, pero, por lo general, protegerá contra la exposición accidental a pequeñas cantidades que pueden contener los alimentos envasados.

Si, por el contrario, se logró la remisión de la alergia, esto les permitirá informar al paciente que ya no necesita seguir con el régimen de inmunoterapia oral porque esta protección debería persistir. Ya no es necesario que evite el alérgeno y puede consumirlo libremente. Sí aconsejamos consumir el alérgeno porque, como dije

antes, ofrece algo parecido a una vacuna de refuerzo, si hablamos de vacunas. Lo que hicimos fue redireccionar la respuesta inmunitaria lejos de la alergia y hacia la remisión, y queremos algo de exposición periódica para consolidar dicha respuesta recientemente cambiada, la nueva respuesta de remisión, para que sea más fuerte y estable, y persista a largo plazo.

Otra de las razones por las que queremos saber si la persona logró la desensibilización, en comparación con la remisión, es porque estos diferentes resultados definidos por las pruebas de exposición se alinean de otra manera con los resultados informados por los pacientes.

Quisiera hablar sobre cómo hacemos pruebas para determinar si se logró la remisión porque también es un punto importante a tener en cuenta de la charla de hoy. Hay 2 aspectos para probar si se logró la remisión. Primero, deben eliminar el efecto de desensibilización. Deben detener el tratamiento y esperar un tiempo antes de administrar la prueba de exposición para determinar si se logró la remisión. Ahora bien, ¿cuánto tiempo hay que esperar? En este momento, no hay un consenso sobre el tiempo que se debe esperar después de detener el tratamiento para realizar las pruebas para la remisión. Sin embargo, lo que hay que recordar es que simplemente deben estar seguros de no confundirse con la desensibilización. Los datos de estudios de desensibilización a los medicamentos han mostrado que el efecto de desensibilización se elimina en gran medida en 3 o 4 días. La desensibilización funciona porque se modifica la respuesta de reacción de los mastocitos, y estudios de desensibilización a los medicamentos han demostrado que los mastocitos pueden recuperarse bien en 3 a 4 días. Siempre y cuando se haya eliminado el efecto, recomiendo esperar 4 semanas como mínimo. En nuestro grupo de investigación, esperamos 8 semanas después de detener la inmunoterapia oral para hacer las pruebas para la remisión. Mientras que se

### Transcripción



## Inmunoterapia oral alimentaria: riesgos, beneficios, resultados esperados

haya eliminado el efecto hace varias semanas, creo que esta es una prueba muy sólida de remisión. Si esperan demasiado, diría que existe el riesgo de que, en algunos niños, se pierda esta inestable respuesta inmunitaria de remisión recientemente cambiada. Creo que cuanto antes podamos hacer las pruebas para la remisión, mayor confianza tendremos de que eliminamos el efecto de desensibilización. Por eso, recomiendo esperar alrededor de 4 a 8 semanas después de detener el tratamiento.

Ahora bien, el segundo factor clave que deben superar para demostrar la remisión con confianza es la cantidad de alérgeno a la que se expone al paciente en la prueba. Antes mencioné una prueba de exposición de diagnóstico. Es importante porque debemos asegurarnos de que el paciente no tenga alergia. La mayoría de los servicios clínicos usará una dosis acumulada de una cantidad estándar de alimento para ese alérgeno. Volvamos a usar el maní como ejemplo. Una porción estándar de maní podría ser entre 2 g y 4 g de proteína de maní, o 1 sobre de mantequilla de maní de esos para llevar, 2 en el caso de 4 g. En la mayoría de los entornos clínicos, se expone a los bebés a 2 g y a los niños más grandes a 4 g. En los entornos de investigación, la mayoría de las personas usa 4 g o 5 g. Con mi equipo de investigación, usamos 5 g de proteína de maní acumulada y creo que, para que tengan más confianza, deben saber que están haciendo pruebas para la remisión, no para la desensibilización sostenida. Existe un criterio de valoración llamado desensibilización sostenida por el que una persona permanece parcialmente desensibilizada después de pausar la terapia de desensibilización durante unas semanas, pero esto es muy diferente de la remisión. Enfatizo nuevamente que debemos hacer una prueba de exposición de diagnóstico estándar.

Ahora pasemos a los resultados centrados en los pacientes. Este es un hermoso estudio publicado

en 2021 por un grupo estadounidense. Se encuestó a más de 1000 pacientes, en un solo centro académico, que buscaban inmunoterapia oral entre 2017 y 2019. Se les preguntó a los pacientes: "¿Qué quieren lograr con la inmunoterapia oral?". Se determinó que tres cuartos de los pacientes buscaban una mejor calidad de vida. Un poco más del 60 % quería controlar mejor las reacciones accidentales, una reducción en la cantidad o frecuencia de dichas reacciones o, tal vez, menor gravedad.

Realizamos un estudio similar en Australia. Encuestamos a los miembros de Allergy and Anaphylaxis Australia. Son familias que se unieron a nuestra organización de apoyo a los pacientes, y encuestamos a 220 miembros en el transcurso de 2 meses. Les preguntamos cuáles eran sus objetivos con respecto a la inmunoterapia oral. Descubrimos que una abrumadora mayoría de familias quería poder dejar de evitar el alérgeno. Les parecía bastante molesto. Una gran mayoría, más del 90 %, no quería seguir con la dosis de mantenimiento de la inmunoterapia oral, y una gran cantidad quería tener la posibilidad de consumir el alérgeno libremente, no porque tenían que hacerlo, sino porque querían decidir ellos mismos. Solo pueden lograr estos resultados con un criterio de valoración de remisión, lo que les permite dejar de evitar el alérgeno, suspender la dosis de mantenimiento y consumir el alérgeno libremente.

¿De qué manera los resultados definidos por las pruebas de exposición de los que hablamos antes, desensibilización y remisión, se relacionan con estos resultados centrados en los pacientes sobre la calidad de vida? Indaguemos un poco más. Este es un lindo metanálisis publicado por Dunn Galvin y sus colegas en 2022. Reunieron los resultados del estudio de 3 ensayos aleatorizados diferentes donde se evaluaba la terapia con PALFORZIA y 2 estudios subsiguientes a los que los pacientes podían pasar después de completar la fase de intervención del ensayo aleatorizado. Estoy segura de que conocen los 3 diferentes estudios. Dos se

### Transcripción



## Inmunoterapia oral alimentaria: riesgos, beneficios, resultados esperados

realizaron en los EE. UU. y uno se realizó en Europa. El resultado de estos estudios fue la desensibilización con 600 mg o 1000 mg, es decir, 2 maníes o 4 maníes.

Ahora bien, seguramente muchos han escuchado que la desensibilización mejora la calidad de vida. Aquí pueden ver que el metanálisis examinó si mejoró la calidad de vida a partir de las puntuaciones de referencia al final del período de prueba. Mientras la persona sigue el plan de inmunoterapia oral, se mide la calidad de vida al inicio y, luego, en otro momento más adelante. Lo que mostraron fue que, al parecer, en adolescentes y niños mayores de 8 años, la calidad de vida mejoró según lo informado por los padres y los mismos pacientes. De hecho, para los niños menores de 7 años fue menos convincente, pero en los niños mayores y adolescentes, pudieron demostrar que hubo mejora en comparación con las puntuaciones de referencia. Pero esta información es engañosa porque cuando se analizó si hubo una mejora o no en comparación con el grupo de placebo, de hecho, la desensibilización no ofreció a los pacientes una mejor calidad de vida en comparación con el grupo de placebo, independientemente de que lo analicemos desde la perspectiva de los cuidadores o de lo informado por los pacientes.

Cuando consideren si un tratamiento mejoró o no la calidad de vida, deben compararlo con el efecto del placebo, como lo hacen con cualquier otro ensayo de eficacia. La razón es que cuando participan en un ensayo aleatorizado, todos los participantes se benefician, incluidos los que reciben el tratamiento simulado. Reciben el beneficio y apoyo del equipo del estudio, y se sienten más seguros y confiados del control de su afección gracias a su participación en ese ensayo. Solo pueden decir que hay un beneficio, independientemente de que se trate de un criterio de valoración de efectividad definido por las pruebas de exposición o un resultado informado por el paciente, como la calidad de vida, si pueden demostrar un beneficio mayor en

comparación con el placebo. La desensibilización que se logra con la inmunoterapia oral no lleva a una mejor calidad de vida en comparación con el placebo. No hay otros estudios que muestren una mejora en la calidad de vida con la desensibilización en comparación con el placebo.

Por el contrario, nuestro propio estudio, publicado en 2022, comparó los resultados de la calidad de vida en los niños que lograron la remisión, los que lograron únicamente la desensibilización y los que siguieron con alergia. Los niños que lograron la desensibilización fueron, en realidad, desensibilizados completamente. Pasaron una prueba de exposición de 5000 mg de maní mientras seguían con el tratamiento, pero no estaban en remisión. No obstante, no pasaron la prueba de remisión que se realizó 8 semanas después. Los niños alérgicos también incluyeron a algunos niños parcialmente desensibilizados. Definimos como "alérgica" a cualquier persona que no logró una desensibilización completa al final de nuestro estudio. Los niños en remisión fueron los que pasaron la prueba de exposición de 5000 mg 8 semanas después de detener la inmunoterapia oral.

Este es un cuestionario estandarizado sobre la calidad de vida que todos los organismos expertos recomiendan como estándar de oro para medir la calidad de vida cuando existe una alergia alimentaria. Funciona de esta manera: cuanto más alta sea la puntuación, peor es la calidad de vida. El objetivo es tener una puntuación menor en la calidad de vida o una puntuación menor en el cuestionario sobre la calidad de vida cuando existe una alergia alimentaria. Es muy importante tomar el cambio desde el punto de referencia porque su puntuación de referencia claramente influye en la capacidad de mejorar.

Aquí marcamos la mejora desde el punto de referencia. Si no haya mejora, queda en cero. Si hay

### Transcripción



## Inmunoterapia oral alimentaria: riesgos, beneficios, resultados esperados

empeoramiento, deben ir en dirección positiva. Si hay una mejora en la calidad de vida, irán en la dirección negativa de su puntuación. Este cuestionario sobre la calidad de vida también se validó para mostrar que se necesita una reducción de, al menos, 0,45 para que sea clínicamente significativo. Ahora bien, este estudio mostró que el único grupo de pacientes que logró una mejora clínicamente relevante y estadísticamente significativa en la calidad de vida en comparación con los niños alérgicos fue el grupo de remisión y, en efecto, este también fue el único que obtuvo un beneficio significativo comparado con el grupo de desensibilización. Además, el beneficio superó la diferencia mínima clínicamente importante.

Por el contrario, los niños que fueron desensibilizados por completo mostraron un beneficio leve en la calidad de vida en comparación con el punto de referencia en su propio grupo y también en relación con los niños alérgicos. Pero esto no fue muy diferente desde el punto de vista estadístico para los niños alérgicos y no superaron la diferencia mínima clínicamente importante. La conclusión es que la remisión es el único resultado que demostró ofrecer una mejor calidad de vida en comparación con los otros resultados.

La mejora más significativa fue en la limitación social y alimentaria, lo que destaca la importancia de poder dejar de evitar el alérgeno y detener la administración de dosis de mantenimiento. Nuestros datos también demostraron que la mejora en la calidad de vida sigue aumentando en los años después de detener el tratamiento. Con la puntuación de la calidad de vida, hay una mejora continua hasta por 4 años después del tratamiento en el grupo de tratamiento que logró la remisión comparado con el grupo de placebo que recibió el tratamiento simulado. Pueden ver que el grupo de placebo no tuvo ningún cambio significativo en la calidad de vida en el transcurso del tiempo.

Otro hallazgo importante de este estudio fue que los niños que comían más maní y con mayor frecuencia lograron una mejora mucho mayor en la calidad de vida comparados con los niños que comían maní con menor frecuencia o que no lo consumían, y lo comían en cantidades más pequeñas. Para mí esto tiene mucho sentido porque nos indica que cada vez que comen grandes cantidades de maní, están reasegurándose de que ya no son alérgicos, de que están en el estado de remisión y de que esto ayuda a mejorar su calidad de vida.

Ahora pasemos a las reacciones alérgicas con la inmunoterapia oral. Todos sabemos que la inmunoterapia oral causa reacciones, especialmente durante la fase temprana de dosificación cuando el paciente se desensibiliza, o antes de ser desensibilizado y antes de lograr la remisión. Lo que también sabemos es que la desensibilización causa más reacciones que evitar el tratamiento, es decir, evitar el alérgeno o recibir el tratamiento con placebo, el cuidado estándar. Básicamente, la inmunoterapia oral está relacionada con un riesgo 3 veces mayor de anafilaxia y un riesgo 2 veces mayor de necesitar epinefrina de rescate para dichas reacciones. Un gran metanálisis publicado en 2019 mostró que el riesgo de tener anafilaxia mientras se recibe la inmunoterapia oral es el mismo, independientemente de la sensibilidad del paciente cuando ingresó en el estudio, es decir, si recibía una dosis baja o alta de inducción. Al considerar el régimen de inmunoterapia oral utilizado, algunas personas podrían sugerir: "Si comenzamos con una dosis más alta, es menos probable tener anafilaxia; o si comenzamos con una dosis más baja, es menos probable tener anafilaxia; o bien, si usamos una dosis baja de mantenimiento, es menos probable tener anafilaxia". Ese no es el caso, como se muestra en este metanálisis.

El régimen que usan para la inmunoterapia oral, la fase de inmunoterapia oral, el tiempo que dura la

### Transcripción



## Inmunoterapia oral alimentaria: riesgos, beneficios, resultados esperados

inmunoterapia oral y la edad en la que comienzan el tratamiento no hacen la diferencia en el riesgo de anafilaxia con la inmunoterapia oral.

Se habla mucho de que, mientras el paciente está en el plan de inmunoterapia oral, disminuye el riesgo de reacciones. Quiero volver a hacer hincapié en este punto. La frecuencia y la probabilidad de tener cualquier reacción disminuyen. Como pueden ver, en el primer año de tratamiento, la mayoría de los niños tuvo reacción a la terapia con PALFORZIA. En el segundo año de tratamiento, la cantidad se divide a la mitad. Los niños tienen la mitad de probabilidades de tener una reacción alérgica. Pero si analizamos las reacciones sistémicas o reacciones graves, anafilaxia, o las reacciones que requieren epinefrina de rescate, no hay cambios del primer al segundo año. Tienen la misma probabilidad de necesitar epinefrina y la misma probabilidad de tener episodios de anafilaxia. Vuelvo a hacer hincapié en que el riesgo de anafilaxia no cambia con la duración del tratamiento y es algo de lo que los pacientes deben ser conscientes porque deben estar atentos a la probabilidad de anafilaxia si fueron desensibilizados y siguen con el tratamiento.

Por el contrario, si analizamos el criterio de valoración de la remisión comparado con la desensibilización, vemos que los pacientes en remisión tienen la mitad de probabilidades de tener una reacción y de requerir epinefrina de rescate por una reacción grave. Parece que si se logra la remisión, la probabilidad disminuye, así como la probabilidad de tener reacciones graves. Quiero hablar sobre una última cosa antes de terminar con la seguridad: ¿qué pensamos de la seguridad cuando hablamos de inmunoterapia oral?

Tradicionalmente, en un ensayo aleatorizado donde se prueba cualquier intervención, se analizaba a los pacientes que informaban eventos adversos. Pero en el caso de la inmunoterapia oral, vemos que no hay

diferencia entre el tratamiento con placebo y el activo, porque parece que todos tienen una reacción en algún momento en los 18 meses de tratamiento. Esto es porque tenemos pacientes muy alérgicos que pueden tener urticaria por la exposición accidental o simplemente porque han tenido urticaria. Es posible que su asma o eccema haya empeorado, y lo que muestran las revisiones sistemáticas es que la probabilidad de que un paciente que informa una reacción es la misma independientemente de que reciba el tratamiento activo o placebo. Pero esto no significa que la probabilidad de reacciones no sea diferente si se recibe inmunoterapia oral.

Con la inmunoterapia oral, una mejor manera de pensar en la seguridad y las reacciones alérgicas podría ser pensar en las reacciones graves. Por ejemplo, esto muestra que la probabilidad de episodios de anafilaxia es mayor con la inmunoterapia oral en comparación con el placebo. O bien, podemos centrarnos en la incidencia de eventos adversos. Me gusta este enfoque porque habla realmente de la carga y la frecuencia de los eventos adversos. Sabemos que los niños que reciben inmunoterapia oral experimentarán, al menos, 1 evento en algún momento en el transcurso de los 18 meses de tratamiento, o 2 años o 1 año de tratamiento. Lo que queremos entender cuando comparamos las intervenciones de inmunoterapia oral es cuántos eventos realmente experimentan para poder compartir esta información con los padres y las familias cuando hablamos sobre los riesgos asociados con la inmunoterapia oral.

Lo que podemos hacer es expresar la frecuencia de eventos adversos por año de tratamiento. A partir de un estudio, tomamos la cantidad total de eventos adversos y la dividimos por los años de tratamiento para expresar los eventos adversos como una tasa de eventos adversos por año de tratamiento. Aquí, por ejemplo, en la fundamental fase 3 del ensayo de PALFORZIA,

### Transcripción



## Inmunoterapia oral alimentaria: riesgos, beneficios, resultados esperados

podemos ver que, en general, los pacientes experimentaron 40 eventos adversos por cada año de tratamiento, y podemos reducir esto a 1 reacción por semana de tratamiento en promedio. Si fuera a hablar con las familias sobre el posible inicio del tratamiento con PALFORZIA, diría que los estudios han demostrado, en promedio, que el paciente tendrá 1 reacción por año en el primer año de tratamiento. Pueden hablar sobre el hecho de que sabemos que, cuando el paciente recibe inmunoterapia oral, las reacciones son más frecuentes cuando está siendo desensibilizado, y se vuelven menos frecuentes cuando ya está desensibilizado. Como dije antes, en el segundo año de tratamiento, la cantidad de reacciones vuelve a reducirse. A partir del estudio con PALFORZIA, pueden decir que en el primer año las reacciones son más frecuentes que una vez a la semana. Probablemente sean una vez cada 3 semanas de tratamiento. Pero cuando el paciente está en mantenimiento, la cantidad se reduce a una cada 6 semanas en promedio. Como médicos, analizar la tasa de incidencia adaptada según la exposición es muy útil en las conversaciones con las familias.

Sin embargo, creo que debemos hablar sobre los eventos adversos con los pacientes abiertamente y de manera precisa cuando analizamos la inmunoterapia oral. Debemos decirles que los expertos, y los organismos normativos, han cuestionado si la inmunoterapia oral que solo logra la desensibilización, de hecho, ofrece un beneficio mayor que el cuidado estándar de evitar el alérgeno. Considero que las familias deben saber esto cuando analizan las opciones terapéuticas.

Para la inmunoterapia oral, un gran metanálisis publicado por expertos en alergias alimentarias concluyó que la desensibilización, con regímenes disponibles de inmunoterapia oral, aumenta considerablemente las reacciones alérgicas y anafilácticas por sobre la evasión del alérgeno o el

cuidado estándar actual, y no mejora la calidad de vida. Sugirió que se requieren enfoques más seguros para mejorar los resultados importantes de los pacientes, como la calidad de vida y la reducción en las reacciones.

El Institute of Clinical and Economic Review, que evalúa la relación costo-eficacia y riesgo-beneficio de los nuevos tratamientos, también concluyó en que la inmunoterapia oral que ofrece desensibilización no brinda un mayor beneficio que evitar el alérgeno. Debemos comprender mejor los resultados de seguridad a largo plazo, la capacidad para cumplir con una dosis diaria durante la adolescencia y adultez temprana. El hecho de que no haya evidencia de una mejor calidad de vida constituye un problema. Las familias también deben entender claramente el nivel de dosis tolerado que se logró y, en este momento, no comprendemos realmente qué beneficio ofrecen a las familias los diferentes niveles de protección.

Terminaré mi charla y los ayudaré a analizar la inmunoterapia oral como opción de tratamiento para sus pacientes.

Cuando pensamos en las opciones terapéuticas para nuestros pacientes, es muy importante considerar el fenotipo de alergia que tiene el paciente. Lo que sabemos sobre la alergia alimentaria es que los pacientes tienen una gama de dosis de inducción y esto influye en el tipo de experiencia que tienen viviendo a diario con la alergia. Por ejemplo, un estudio que mostró las diferentes dosis de inducción para la alergia al maní demostró que las personas alérgicas al maní podrían reaccionar ante pequeñas cantidades o cantidades muy grandes, y la dosis de inducción mediana para la alergia al maní es alrededor del 1 % o 300 mg de proteína de maní. Este mismo grupo también mostró la probabilidad de riesgo que tienen los pacientes, según la dosis de inducción. Descubrieron que si un paciente es altamente sensible y reacciona a 1 maní o menos, corre el riesgo de

### Transcripción



## Inmunoterapia oral alimentaria: riesgos, beneficios, resultados esperados

tener una reacción si hay maní en los alimentos envasados. Por otro lado, si un paciente, en el otro 50 % de pacientes, reacciona a 1 maní o más como su dosis de inducción, el riesgo de tener una reacción con cantidades pequeñas de maní en los alimentos envasados es insignificante, menos del 0,01 %. Además, si tienen en cuenta el cuidado estándar actual para los pacientes con alergia al maní, igualmente deben evitar el maní de manera estricta y llevar adrenalina o epinefrina como medicamento de rescate en caso de que tengan una reacción. En este momento, por desgracia, los niños y adultos en todo el nivel de sensibilidad de alergia al maní deben cumplir con el mismo enfoque, evitar el alérgeno y llevar el dispositivo de epinefrina de rescate. Esto es lo molesto de vivir con una alergia alimentaria, por lo que todos llevan la misma carga del diagnóstico de alergia al maní, pero, de hecho, la mitad de los pacientes corre un riesgo muy bajo de tener una reacción por la exposición accidental en alimentos envasados, mientras que la otra mitad corre un mayor riesgo de tener reacciones.

Cuando consideramos ofrecer opciones terapéuticas, debemos pensar en estos 2 fenotipos. Ahora bien, ¿por qué? Una terapia de desensibilización, como dije antes, por lo general, aumentará la dosis que desencadena reacciones de menos de un maní a 2 o 4 maníes, y el objetivo de este tipo de terapia de desensibilización es proteger al paciente contra la exposición accidental a las pequeñas cantidades de maní que hay en los alimentos envasados. Si analizamos este tipo de inmunoterapia oral de desensibilización, debemos explicar a los pacientes que ese es el objetivo y, por lo tanto, adaptarlo al tipo de paciente que se beneficiaría de dicha intervención. Como dije antes, solo los niños que son muy sensibles, que reaccionan a 1 maní o menos, probablemente se beneficiarán de este tipo de enfoque de desensibilización.

La otra mitad de niños con alergia al maní, en realidad, no corren un gran riesgo de tener reacciones por la exposición accidental a pequeñas cantidades de maní que hay en los alimentos envasados, y es poco probable que se beneficien de las terapias de desensibilización. Pero sí pueden beneficiarse de un tratamiento que podría lograr la remisión porque estos pacientes deben seguir evitando el alérgeno y enfrentan restricciones en el estilo de vida asociadas con esto, como así también la imprevisibilidad de reacciones potencialmente mortales, lo que lleva a una menor calidad de vida. Estos pacientes, con dosis de inducción más altas que son menos sensibles, pueden beneficiarse de la remisión porque ofrece una mejor calidad de vida: la libertad de no tener que evitar el alérgeno.

Estos conceptos se aplican a todas las diferentes alergias alimentarias y se pueden asociar los mismos datos de la alergia al huevo, al maní, a la leche y a otros frutos secos y, por lo tanto, el concepto permanece. Es muy importante tener este tipo de conversación con los pacientes.

Ahora bien, cuando hay pacientes que lograron la remisión, se podrían preguntar: ¿por qué es importante? ¿Consumen realmente el alérgeno? Estos datos fueron recopilados de nuestros pacientes que lograron la remisión de la alergia al maní. Podemos ver que la mayoría de los niños en remisión después de la inmunoterapia oral con maní consumen maní con frecuencia, al menos una vez a la semana o más, y una cantidad sustancial de maní, o cantidades moderadas a grandes de maní. Solo el 10 % consume maní menos de una vez por semana y otro 6 % lo consume menos de una vez al mes. De manera similar, únicamente alrededor del 15 al 16 % consume pequeñas cantidades de maní.

El otro aspecto confuso de la remisión es que las personas creen que los pacientes en remisión no



## Inmunoterapia oral alimentaria: riesgos, beneficios, resultados esperados

disfrutaban de comer maní, que tienen una aversión persistente. Nuestros datos no respaldan eso. En su lugar, muestran que casi la mitad de los pacientes en remisión disfrutaban de comer maní. Otro 20 %, si bien no lo disfrutaba, lo consume con frecuencia. Únicamente el 10 % prefiere no consumirlo en absoluto. Podemos decir que los niños con alergia al maní tienen aversión al maní, pero una vez que logran la remisión de alergia al maní, esto puede cambiar. La ingesta frecuente y regular de maní, sin reacciones asociadas, parece ayudarlos a cambiar esta aversión al maní y empiezan a disfrutarlo.

Para finalizar, estos son los principales consejos para llevar a sus consultorios. Lo primero que se debe recordar es que la inmunoterapia oral describe un enfoque de la inmunoterapia con alérgenos que se administra oralmente, pero hay muchos regímenes diferentes que pueden generar resultados diferentes. Por ejemplo, un enfoque de inmunoterapia oral de dosis baja ofrecerá desensibilización a cantidades más pequeñas de maní. Un enfoque de dosis alta podría ofrecer desensibilización contra grandes cantidades de maní y, además, la posibilidad de un resultado de remisión.

Es muy importante distinguir el resultado que su paciente alcanzó después de la inmunoterapia oral porque si solo está desensibilizado, debemos advertirle que siga evitando estrictamente el alérgeno, excepto la dosis diaria, y que siga con la inmunoterapia regular o la exposición alimentaria para poder mantener la protección de la desensibilización. Por otro lado, en el caso de la remisión, los pacientes pueden descontinuar la dosis de mantenimiento de la inmunoterapia oral. También pueden consumir el alérgeno libremente, sin la necesidad de evitarlo en las opciones alimenticias diarias.

Es muy importante analizar los resultados definidos por las pruebas de exposición y cómo se alinean con los resultados importantes de los pacientes cuando se ofrece la inmunoterapia oral a los pacientes. En este momento, la remisión es el único resultado que ha demostrado que ofrece una mejora en la calidad de vida y creo que los pacientes deben comprender esto cuando decidan si usarán la inmunoterapia oral y qué tipo de régimen elegirán para su hijo.

Por último, creo que debemos entender al paciente al que ofrecemos tratamiento. ¿Cuál es su fenotipo de alergia? ¿Es altamente sensible o menos sensible? Debido a que el tipo de beneficio que lograrán los pacientes variará, los objetivos del tratamiento también deberían variar cuando se ofrece la inmunoterapia oral.

Debemos recordar que es muy importante que adaptemos nuestras conversaciones con los pacientes a los resultados importantes de los pacientes. El impacto más significativo para las personas que viven con alergias alimentarias es una menor calidad de vida y, por eso, cuando consideramos las opciones de tratamiento para los pacientes, debemos tener en cuenta una mejor calidad de vida.

Conclusión para llevar a sus consultorios: la remisión es el único resultado que ha demostrado mejorar la calidad de vida. En el caso de la desensibilización, es muy importante estar atentos a las reacciones porque, si bien las reacciones disminuyen la incidencia, la probabilidad de anafilaxia, las reacciones graves y la necesidad de epinefrina de rescate no cambian drásticamente. Por lo tanto, los pacientes deben asegurarse de tener siempre acceso al medicamento de rescate si solo están desensibilizados.