

EFFECTIVIDAD Y SEGURIDAD DE LA INMUNOTERAPIA ORAL EN ALERGIAS ALIMENTARIAS MEDIADAS POR IgE EN NIÑOS Y ADULTOS: REVISIÓN NARRATIVA

José Barros¹, Rut Acosta², Danny Restrepo², Sara Vásquez²

- 1 Médico y Cirujano – Magister en Epidemiología – Docente Facultad de Ciencias de la Salud, Programa de Medicina – Corporación Universitaria Remington.
- 2 Estudiante Programa de Medicina - Facultad de Ciencias de la Salud - Corporación Universitaria Remington.

1. Introducción

Las alergias alimentarias mediadas por IgE son un problema de salud pública y clínico debido a su capacidad para provocar reacciones sistémicas, como la anafilaxia, y también porque generan una carga psicosocial importante (restricciones de la dieta, ansiedad anticipatoria y repercusiones en el ámbito familiar, escolar y laboral). A pesar de que la prevalencia depende de la región y las definiciones diagnósticas, las guías internacionales concuerdan en que una parte significativa de niños y adultos se ve afectada por ellas y que su tratamiento requiere el abordaje de estrategias integrales de diagnóstico, educación y reducción del riesgo. (1).

En el espectro de alergias mediadas por IgE, el maní/cacahuete, la leche de vaca y el huevo constituyen una porción significativa de los casos, particularmente en pediatría. La historia natural revela que algunos pacientes con alergias a la leche o al huevo pueden llegar a desarrollar tolerancia a lo largo del tiempo. En cambio, la alergia al maní tiende a permanecer más frecuentemente, lo cual supone un riesgo prolongado de reacciones por exposición accidental. Este patrón ha estimulado la creación de intervenciones activas que buscan no solo evitar el alérgeno, sino también alterar el umbral de reactividad clínica (1–3).

El enfoque tradicional de tratamiento se fundamenta en prevenir la contaminación cruzada, leer las etiquetas, evitar el alimento de manera estricta y tener a disposición un tratamiento de rescate (incluyendo epinefrina). No obstante, el evitar este tipo de alimentos no aumenta el límite de reacción y deja al paciente vulnerable a eventos por ingestión accidental. En este marco, la inmunoterapia oral (ITO/OIT) surgió como una estrategia activa que aplica el alérgeno por vía oral en dosis ascendente bajo supervisión, después de lo cual se sigue con una etapa de mantenimiento diario que mantiene el efecto obtenido. (2–4).

Es esencial, desde el punto de vista conceptual, distinguir entre dos resultados que frecuentemente se confunden:

- a. Desensibilización "durante la terapia"** (también llamada on-therapy desensitization): incremento del umbral de reacción mientras el paciente sigue tomando la dosis de

mantenimiento. Este es el resultado más consistente en metaanálisis y ensayos clínicos (3–5).

- b. No respuesta sostenida / tolerancia clínica sostenida** (sustained unresponsiveness, SU): falta de reacción después de que se suspendió la ingesta del alérgeno durante un tiempo predeterminado y se llevó a cabo un reto oral controlado. Este resultado es más diverso y depende del diseño (duración de la suspensión, umbral del reto), la edad en el momento de comenzar y la intensidad/duración del mantenimiento (6–8).

Para la desensibilización en maní/cacahuete, la evidencia pediátrica es especialmente fuerte. El ensayo PALISADE (AR101) fase 3 evidenció que era mejor que el placebo en cuanto a la tolerancia a niveles clínicamente significativos durante el tratamiento, lo cual respalda la efectividad de la OIT para aumentar el umbral de reacción y posiblemente disminuir así el riesgo frente a exposiciones accidentales (5). De manera consistente, metaanálisis como PACE determinan que la OIT produce desensibilización con alta certeza; sin embargo, también hace que aumenten los eventos adversos y las reacciones sistémicas en comparación con el placebo/evitación. Esto plantea un balance entre riesgo y beneficio que debe ser discutido de forma explícita (4).

En huevo y leche, los ensayos controlados y las síntesis sistemáticas indican que la OIT aumenta la tolerancia durante el tratamiento en una cantidad significativa de niños, a pesar de la considerable variabilidad entre protocolos (9–12). En el huevo, además, hay evidencia acerca de SU en subgrupos, particularmente con tratamientos extendidos. Esto indica que la duración y el mantenimiento podrían ser factores decisivos para mantener el beneficio después de su suspensión (10). La efectividad para la desensibilización en leche también está respaldada por ECA; sin embargo, el perfil de reacciones durante el escalamiento y mantenimiento puede resultar clínicamente exigente, sobre todo en fenotipos más graves (11,12).

En adultos, la evidencia es más escasa y con una mayor proporción de estudios observacionales o series clínicas. No obstante, se ha observado que la OIT puede desensibilizar a la mayor parte de los pacientes seleccionados. No obstante, los resultados no son homogéneos entre los alimentos: la OIT para la leche en adultos se relaciona con una tasa de reacciones graves y fallo del protocolo más alta que en otros alimentos, lo cual requiere un enfoque muy individualizado y particularmente cauto (13).

Las guías contemporáneas sugieren realizar OIT únicamente en situaciones con protocolos estandarizados, educación sobre cofactores (infecciones, ejercicio, AINEs y privación del sueño), habilidad para reaccionar a reacciones sistémicas y experiencia debido a esta dualidad entre riesgo (carga terapéutica y eventos adversos) y efectividad (desensibilización) (1,2). Se han analizado adyuvantes biológicos, como el omalizumab, en situaciones de alto riesgo o reactividad significativa, y se ha comprobado que mejoran la seguridad y la tolerabilidad durante el escalamiento en subpoblaciones específicas (14).

Desde el punto de vista biológico, la OIT se relaciona con la inmunomodulación (una disminución gradual de la reactividad de las células efectoras, así como cambios en citocinas y un incremento de anticuerpos bloqueadores como IgG4), procesos que apoyan la desensibilización clínica y contribuyen a entender por qué existe más variabilidad en la SU entre los pacientes y los estudios (15).

Por lo expuesto previamente, es relevante incluir la evidencia por alérgeno (leche, maní y huevo) y por grupo de edad (adultos y niños), diferenciando claramente entre desensibilización "en terapia" y SU después de la suspensión, así como describiendo con precisión los resultados en términos de seguridad. Este marco posibilita la interpretación del alcance clínico real de la OIT: no como una "cura" universal, sino como una intervención que tiene el potencial de aumentar el umbral de reacción y optimizar la protección frente a la exposición accidental, siempre y cuando el balance entre beneficio y riesgo sea beneficioso para el paciente y su entorno.

2. Metodología

Diseño

Se llevó a cabo una revisión narrativa con un enfoque de síntesis clínica de la evidencia existente acerca de la eficacia (tolerancia clínica sostenida/desensibilización "durante la terapia" y ausencia continua de respuesta) y seguridad (efectos adversos, anafilaxia, utilización de epinefrina y abandono) de la inmunoterapia oral (ITO/OIT) en alergias alimentarias mediadas por IgE a leche, maní/cacahuete y huevo en niños y adultos. La razón por la que se escogió este diseño es para combinar los resultados de metaanálisis y ensayos clínicos con evidencia observacional (en particular en adultos) y para debatir sobre las diferencias entre protocolos y la aplicabilidad clínica (1,2).

Fuentes de información

La evidencia se obtuvo exclusivamente de revistas indexadas (principalmente PubMed/MEDLINE y repositorios de revistas indexadas), priorizando artículos en Allergy, World Allergy Organization Journal, The Lancet, New England Journal of Medicine, Journal of Allergy and Clinical Immunology, Clinical & Experimental Allergy y Cochrane Database of Systematic Reviews, así como literatura metodológica indexada sobre calidad de revisiones narrativas y marcos para guías (1,3–6,9,16,17).

Estrategia de búsqueda

a) Estructura de términos por bloques

Se estructuró una estrategia conceptual por bloques, combinando sinónimos con OR dentro de cada bloque y uniendo bloques con AND:

- **Bloque 1.** Condición (IgE / alergia alimentaria):
("food allergy" OR "food hypersensitivity" OR "IgE-mediated" OR "anaphylaxis")

- **Bloque 2.** Intervención (ITO/OIT):
("oral immunotherapy" OR OIT OR "oral desensitization" OR "specific oral tolerance induction")
- **Bloque 3.** Alérgenos:
(peanut OR groundnut OR arachis OR egg OR "hen's egg" OR milk OR "cow's milk" OR casein)
- **Bloque 4.** Desenlaces (efectividad/seguridad)
(desensitization OR "sustained unresponsiveness" OR tolerance OR adverse OR anaphylaxis OR epinephrine OR discontinuation)
- **Bloque 5.** Tipo de estudio (filtros suaves):
("randomized controlled trial" OR randomized OR placebo OR "systematic review" OR meta-analysis OR guideline)

b) Ejemplo de ecuación de búsqueda (PubMed)

("food allergy" OR "food hypersensitivity" OR "IgE-mediated") AND ("oral immunotherapy" OR OIT OR "oral desensitization") AND (peanut OR egg OR "cow's milk" OR milk) AND (desensitization OR "sustained unresponsiveness" OR adverse OR anaphylaxis OR epinephrine) AND (randomized OR placebo OR "systematic review" OR meta-analysis OR guideline)

c) Alcance temporal e idioma

Se priorizaron síntesis recientes (metaanálisis y guías modernas) y ensayos pivotales históricos para cada alérgeno. Se incluyeron artículos en inglés y español cuando estuvieran indexados.

Criterios de elegibilidad

Inclusión

1. **Población:** niños/adolescentes y/o adultos con alergia alimentaria IgE-mediada confirmada por criterios clínicos aceptados.
2. **Intervención:** ITO/OIT para maní/cacahuete, huevo o leche de vaca, con escalamiento y/o mantenimiento.
3. **Comparadores:** placebo, evitación/manejo convencional, o comparación entre protocolos (cuando existiera).
4. **Desenlaces:**
 - Desensibilización durante terapia: umbral tolerado en reto oral mientras continúa la ingesta.
 - No respuesta sostenida (SU): tras suspensión predefinida y reto oral.
 - Seguridad: eventos adversos, anafilaxia, epinefrina y abandono.
5. **Tipos de estudio:** RS/MA, ECA; en adultos, observacionales relevantes por menor disponibilidad de ECA (13).

Exclusión

1. Alergia no IgE-mediada o condiciones no comparables.
2. Inmunoterapia no oral como intervención principal.
3. Opinión/editoriales sin datos, notas periodísticas o páginas no indexadas.
4. Duplicados o reportes sin datos verificables.

Proceso de selección y priorización de fuentes

1. Tres revisores realizaron cribado por títulos/resúmenes y evaluación a texto completo. La priorización se definió a priori:
2. Guías basadas en evidencia (GRADE/AGREE) para contextualizar práctica clínica (18,19).
3. Revisiones sistemáticas/metaanálisis recientes y de alta cobertura.
4. Ensayos pivotales con comparador placebo o diseños robustos (4–6,9,17).
5. Evidencia en adultos: se incorporaron estudios observacionales relevantes por escasez de ECA, para explorar desempeño por alérgeno (13).

Manejo de superposición: cuando varias revisiones incluían los mismos ECA, se priorizó la revisión más reciente y/o más robusta, conservando ECA pivotal para cifras clave.

Extracción de información y síntesis narrativa

Se extrajeron: diseño, población, alérgeno, protocolo (dosis objetivo, escalamiento, mantenimiento), definiciones de desenlace (ventana de suspensión en SU), comparador, y resultados de seguridad (eventos adversos, anafilaxia, epinefrina, abandono). La síntesis se estructuró por alérgeno y grupo etario, diferenciando desensibilización “en terapia” vs SU, y con apartado transversal de seguridad (3–6,9,17).

Consideraciones de calidad para revisión narrativa

Aunque no se aplicó una herramienta única obligatoria, la calidad se abordó mediante: jerarquía de evidencia (prioridad ECA/MA), consistencia de definiciones de desenlace (especialmente SU), y evaluación formal de calidad de revisión narrativa usando SANRA; además, se usaron marcos AGREE II y GRADE para contextualizar la calidad/fuerza de recomendaciones en guías (16,18,19).

Limitaciones metodológicas

Este enfoque narrativo es susceptible a sesgo de selección, existe heterogeneidad de protocolos y definiciones (en particular para SU), la evidencia en adultos es menos abundante y frecuentemente observacional, y las comparaciones directas entre estudios deben interpretarse con cautela (6,13,16).

3. Resultados

1) Síntesis de la evidencia incluida

La evidencia se enfocó, sobre todo, en los niños (particularmente para el cacahuete/maní), mediante metaanálisis y ensayos aleatorizados con una metodología más sólida. En adultos, los datos fueron más restringidos y se fundamentaron principalmente en estudios observacionales. La OIT demostró una señal constante de desensibilización en la mayor parte de los pacientes seleccionados, aunque el riesgo y el fracaso relativo fueron más altos en la OIT para leche (3,4,13). En líneas generales, las revisiones sistemáticas y los metaanálisis están de acuerdo en que la desensibilización "en terapia" aumenta con la OIT, pero la tolerancia sostenida/SU es más variable y está sujeta a la duración del mantenimiento, el alimento y el protocolo (3,4,20). De forma transversal, la OIT está relacionada con más eventos adversos que el placebo o la evitación, incluyendo reacciones sistémicas y administración de epinefrina en una proporción pequeña pero significativa desde el punto de vista clínico (3,4,13,20).

2) Efectividad por alérgeno y grupo etario

A) Maní/cacahuete

Niños

demuestran un efecto positivo constante de la OIT para elevar el umbral de reacción durante el tratamiento. En el ensayo de fase 3 PALISADE/AR101, una proporción más alta de sujetos tratados logró tolerancia a dosis objetivo durante el desafío oral final en comparación con placebo, lo que apoya la desensibilización en terapia como resultado principal (5). En consonancia con esto, el metaanálisis PACE llegó a la conclusión de que la OIT produce un aumento de desensibilización, aunque conlleva también un incremento en las reacciones alérgicas (4).

Los resultados son variados en lo que respecta a la tolerancia sostenida/SU. El estudio POISED evidenció que la reducción o la interrupción del mantenimiento hace que parte de los beneficios se reduzcan, lo cual enfatiza que en numerosas ocasiones la desensibilización depende de seguir consumiendo el alérgeno (6). El ensayo IMPACT demostró que la OIT tiene la capacidad de inducir desensibilización en la mayoría de los preescolares y remisión/SU en un subconjunto, aunque esto presenta variabilidad individual (7).

Adultos

La evidencia directa relacionada con el consumo de maní en adultos es menos numerosa y frecuente y a menudo proviene de cohortes o series clínicas. En el estudio de adultos con OIT para diferentes alimentos (entre ellos, el maní), la mayor parte logró desensibilización; no obstante, los resultados y las tasas difieren en función del alimento y del protocolo (13). En términos globales, los datos respaldan la eficacia "en terapia" en adultos seleccionados, aunque con una menor cantidad de ensayos controlados que en pediatría (3,13).

B) Huevo

Niños

En el ECA de Burks et al. (NEJM), la OIT para huevo logró desensibilización en una proporción alta y SU en un subgrupo clínicamente relevante, lo que confirma que es posible conseguir el resultado de tolerancia sostenida, aunque no se da en todos los casos (9). Se observó en el seguimiento de más largo plazo que una duración mayor del tratamiento se relaciona con una probabilidad más alta de SU y con la inclusión más flexible de huevo (incluso no horneado) en la alimentación (10).

La revisión Cochrane acerca de la inmunoterapia oral/sublingual para el huevo determinó que la OIT parece ser eficaz para desensibilizar, aunque existen dudas sobre el balance entre los beneficios y los daños en algunos resultados de seguridad y limitaciones en cuanto a la calidad/tamaño de las investigaciones incluidas (20).

Adultos

No hay muchos estudios realizados en adultos. En la información observacional de OIT en adultos para varios alimentos, la desensibilización fue común. No obstante, los resultados particulares para el huevo tienden a estar menos desglosados que en pediatría (13). Como resultado, la inferencia clínica para el huevo en adultos se basa sobre todo en extrapolaciones prudentes desde pediatría y en la experiencia clínica documentada en series (3,13).

C) Leche de vaca

Niños

Los datos muestran que la OIT aumenta la desensibilización para leche, pero con un perfil de reacciones durante el escalamiento/mantenimiento que necesita una vigilancia cuidadosa. El ECA de Skripak et al. demostró ser efectivo para la desensibilización en comparación con el placebo (11). La inducción de tolerancia oral específica (SOTI) también demostró mejoría clínica en poblaciones con mayor gravedad, aunque implicó una carga significativa de eventos adversos y la necesidad de monitoreo especializado (12).

En términos de síntesis, el metaanálisis realizado por Martorell-Calatayud et al. reveló una mejora en la desensibilización y alteraciones inmunológicas compatibles, resaltando a la vez la ocurrencia de eventos adversos como un elemento clave en el balance entre riesgo y beneficio (21).

Adultos

La investigación en adultos con OIT para varios alimentos demostró que, en términos generales, la OIT es eficaz para desensibilizar; sin embargo, la leche se relacionó con más reacciones graves y una probabilidad de fracaso más alta que otros alimentos, constituyendo así el alérgeno más "difícil" en adultos (13). Este patrón indica que, en los

adultos, la leche necesita métodos rigurosos de selección, tácticas de mitigación y expectativas realistas (3,13).

3) Seguridad (hallazgos transversales)

Los metaanálisis (PACE y EAACI/otros) indican que la OIT está relacionada con una mayor cantidad de eventos adversos en comparación con la evitación o el placebo, lo que incluye un aumento de reacciones alérgicas sistémicas y anafilaxia en algunos conjuntos de datos. Sin embargo, la magnitud difiere según el protocolo y la población (4,8). Según la evidencia Cochrane, en el huevo hay un pequeño porcentaje que puede tener reacciones severas que necesitan adrenalina y que existe abandono debido a eventos adversos (20). Los análisis y metaanálisis en leche enfatizan una frecuencia elevada de reacciones, sobre todo leves a moderadas, con casos graves en un subgrupo (11,21).

En cuanto a las estrategias adyuvantes, el estudio de omalizumab + OIT para leche presentó avances en términos de seguridad/tolerabilidad (se presentaron menos reacciones vinculadas con dosis), si bien no mostró una ventaja clara en desensibilización o SU frente a OIT sola. Esto indica que podría tener un papel en perfiles de alto riesgo más que un beneficio generalizado (14).

4. Discusión

Los hallazgos sintetizados ratifican que la inmunoterapia oral (ITO/OIT) es un tratamiento que tiene pruebas consistentes de ser eficaz para elevar el umbral de reactividad clínica (desensibilización "durante la terapia") en alergias alimentarias mediadas por IgE, sobre todo para cacahuete/maní en niños, y también con evidencias positivas para leche y huevo en niños seleccionados (3–5,9,11,20,21). Sin embargo, el alcance clínico real de la OIT debe interpretarse con un marco conceptual preciso: la desensibilización "en terapia" es el desenlace más robusto y reproducible, mientras que la no respuesta sostenida/tolerancia clínica sostenida (SU) sigue siendo más variable y dependiente del protocolo, la duración del mantenimiento, la edad, el alimento y la definición operacional del desenlace (3,6,7,10).

1) Efectividad: desensibilización como desenlace "principal" y más estable

En el caso del maní, se ha demostrado a través de ensayos cruciales y metaanálisis (como PALISADE y PACE) que la OIT aumenta considerablemente la cantidad de niños que soportan dosis clínicamente significativas al final del tratamiento en comparación con placebo. Esto significa un "margen de seguridad" más amplio ante exposiciones accidentales (4,5). Este beneficio es consistente con el objetivo clínico predominante en OIT: elevar el umbral de reacción más que "curar" la alergia (3,4).

Tabla N°1. Resultados.

Autor/año	Diseño	Población	Alérgeno	Desenlace principal	Resultado global
de Silva 2022 (3)	RS/MA	Niños y adultos	Varios	Desensibilización y seguridad	Aumenta desensibilización; SU variable; EA más frecuentes que control (1)
Chu 2019 (PACE) (4)	RS/MA	Principalmente pediatría	Maní	Eficacia/seguridad	Desensibilización ↑ con alta certeza; reacciones/anaphylaxis ↑ vs control (2)
Vickery 2018 (PALISADE/AR101) (5)	ECA fase 3	Niños/adolescentes	Maní	Desensibilización “en terapia”	Más pacientes toleran dosis objetivo vs placebo en reto final (3)
Chinthrajah 2019 (POISED) (6)	ECA fase 2	Niños/adolescentes /adultos (centros)	Maní	Persistencia del efecto	Beneficio disminuye con reducción/suspensión; SU variable (4)
Jones 2022 (IMPACT) (7)	ECA	1–3 años	Maní	Desensibilización y remisión/SU	Desensibilización en mayoría; remisión/SU en subgrupo (5)
Nurmatov 2017 (8)	RS/MA	Niños y adultos	Varios	Efectividad/seguridad	Señal global de eficacia; EA sistémicos ↑ en AIT (6)
Epstein-Rigbi 2023 (13)	Observacional	Adultos	Varios (incl. leche/maní/huevo)	Desensibilización/seguridad	Desensibilización frecuente; leche con más reacciones severas y fallos (7)

Autor/año	Diseño	Población	Alérgeno	Desenlace principal	Resultado global
Burks 2012 (9)	ECA	Niños	Huevo	Desensibilización y SU	Desensibilización alta; SU en subgrupo clínicamente relevante (9)
Jones 2016 (10)	Extensión/s eguimiento	Niños	Huevo	SU a largo plazo	Mayor duración → mayor SU; mejora incorporación dietaria (10)
Romantsik 2018 (20)	Cochrane (RS)	Niños/adultos (limitado)	Huevo	Eficacia/seguridad	OIT efectiva para desensibilizar; trade-off beneficio/daño con incertidumbre (8)
Skripak 2008 (11)	ECA	Niños	Leche	Desensibilización	Eficacia vs placebo; EA frecuentes, perfil requiere vigilancia (11)
Longo 2008 (12)	Ensayo clínico	Niños severos	Leche	Tolerancia/seguridad	Beneficio clínico en severos; EA relevantes durante escalamiento (12)
Martorell-Calatayud 2014 (21)	RS/MA	Niños	Leche	Eficacia/seguridad + inmunología	Desensibilización ↑; EA frecuentes; cambios inmunológicos esperables (13)
Wood 2016 (14)	ECA	Niños	Leche	Omalizumab + OIT	Mejoras de seguridad; eficacia/SU no claramente superiores (14)

En huevo, los ECA demuestran desensibilización en una proporción alta de niños y, en leche, tanto ensayos como síntesis indican aumento de tolerancia durante la terapia, aunque con mayor carga de reacciones durante escalamiento y mantenimiento (9,11,21).

Clínicamente, el estudio POISED ilustra que parte del beneficio se atenúa cuando se reduce o se suspende el mantenimiento, apoyando la idea de que muchos pacientes necesitan ingesta continua para conservar la desensibilización (6). En paralelo, el ensayo IMPACT en preescolares sugiere que una ventana temprana de intervención podría incrementar la probabilidad de remisión/SU en un subgrupo, aunque no en todos, y con variabilidad individual (7). En huevo, el seguimiento a mayor duración mostró que tratamientos más prolongados pueden asociarse con mayor SU, apuntando a un posible efecto “dependiente del tiempo” (10). En la práctica, esto implica que al paciente y la familia se les debe comunicar que SU no es un resultado garantizado, y que el éxito terapéutico más predecible es la desensibilización “on therapy” (3,6,7,10).

3) Seguridad: el “costo” del beneficio y el eje del balance riesgo–beneficio

Una conclusión general de las síntesis actuales es que la OIT aumenta la cantidad de eventos adversos en comparación con el placebo/evitación, lo que incluye efectos sistémicos y, en una pequeña proporción, necesidad de epinefrina (3,4,8,11,20,21). Este descubrimiento no invalida la intervención, pero establece un patrón de implementación: selección meticulosa, formación sobre cofactores (infecciones, ejercicio, AINEs, falta de sueño), planes de acción y habilidad para manejar anafilaxia (3).

La evidencia Cochrane respalda la eficacia para la desensibilización en huevo, pero destaca que el beneficio debe evaluarse en comparación con las reacciones y los abandonos, particularmente si los estudios son de tamaño reducido o heterogéneos (20). En la leche, la carga de eventos adversos puede ser elevada; si bien muchos son moderados o leves, el elemento de seguridad es fundamental en la toma de decisiones conjunta (11,21). En resumen, la OIT debe considerarse como una intervención de contacto clínico intensivo en la que la seguridad es un componente del tratamiento y no un efecto secundario marginal. (3,4,21).

4) Diferencias por alérgeno: maní y huevo vs leche

No es igual el perfil de riesgo y de evidencia entre los alimentos. El maní reúne ensayos importantes y metaanálisis con alta solidez, lo que hace que frecuentemente se le considere un contexto en el que el equilibrio puede ser positivo en pacientes seleccionados (4,5,7). La evidencia respalda la desensibilización y la SU en subgrupos de huevo, aunque existe variabilidad entre protocolos y resultados (10,11). Aunque en leche se cuenta con eficacia para la desensibilización, la carga del protocolo, la gravedad de ciertos fenotipos y el componente de sucesos adversos hacen que sea necesario tener un umbral más elevado de precaución al implementar, particularmente cuando se extrapola a poblaciones con más riesgo (11,12,21).

5) Adultos: evidencia más limitada y señal de mayor dificultad en leche

La literatura en adultos es menos común y a menudo se basa en observaciones. Sin embargo, los datos existentes indican que la OIT tiene el potencial de lograr desensibilización en la mayor parte de los adultos seleccionados, aunque con una notable heterogeneidad entre alimentos (13). Un descubrimiento que tiene importancia clínica es la señal constante de que la OIT para leche en adultos se relaciona con reacciones más graves y una probabilidad más alta de fracaso relativo en comparación con otros alimentos. Esto requiere un enfoque muy personalizado y que las expectativas y alternativas sean consideradas con cuidado (13). Esta brecha de evidencia pone en relieve la importancia de hacer ensayos controlados y reportes estandarizados entre adultos para separar los resultados por fenotipo y alérgeno (3,13).

6) Rol de adyuvantes biológicos: seguridad y aceleración del escalamiento

Se ha considerado el uso de omalizumab como adyuvante para optimizar la tolerabilidad durante el escalado, sobre todo en pacientes con un alto riesgo o reactividad a reacciones frecuentes. En el ensayo de omalizumab + OIT para la leche, se notaron avances en las medidas de seguridad/tolerabilidad, aunque no se demostró consistentemente que fuera más eficaz que la OIT sola (14). Esto indica que el valor del biológico podría ser mayor como "facilitador" del proceso (disminución de eventos durante el escalamiento) y no necesariamente como potenciador universal de SU o desensibilización final; por lo tanto, su indicación debe ser específica y contextual (3,14).

7) Implicaciones clínicas: cómo traducir la evidencia a práctica

En general, la evidencia sugiere que el objetivo clínico más realista de OIT es incrementar el umbral de reacción ("protección" frente a exposiciones accidentales), comunicando explícitamente que SU es menos predecible (3,4,6,7). Para garantizar la puesta en marcha segura, se requiere: (a) selección de pacientes, (b) protocolos nítidos para el escalado y mantenimiento, (c) instrucción acerca de cofactores y adherencia, así como (d) habilidad para atender reacciones sistémicas. Para la leche y para la población adulta, estas condiciones son especialmente críticas (3,11,13,21). En términos de investigación, un progreso fundamental sería la estandarización de las definiciones de SU y los resultados de seguridad, así como la inclusión constante de resultados enfocados en el paciente (efecto sobre la calidad de vida, ansiedad, satisfacción y carga del tratamiento), con el fin de que el balance entre los beneficios y los riesgos sea comparable entre distintas investigaciones y aplicable en la consulta (3,4,20).

5. Conclusiones

1. La inmunoterapia oral (ITO/OIT) resulta eficaz para provocar desensibilización "durante la terapia" en alergias alimentarias mediadas por IgE a leche, cacahuete/maní y huevo,

siendo la evidencia especialmente fuerte en niños pequeños, particularmente con respecto al maní (3–5,9,11,12,21).

2. La no respuesta sostenida o la tolerancia clínica sostenida (SU) son resultados menos predecibles, los cuales dependen en gran medida del protocolo (duración de mantenimiento, criterios para suspenderlo, umbral del reto) y de la comida. Para mantener el beneficio en una parte significativa de los pacientes, generalmente es preciso un mantenimiento continuo (3,6,7,10).
3. La no respuesta sostenida o la tolerancia clínica sostenida (SU) son resultados menos predecibles, que dependen en gran medida del protocolo (tiempo de mantenimiento, criterios para su suspensión, umbral del reto) y de los alimentos. Para sostener la ganancia en una porción importante de los pacientes, es necesario normalmente un mantenimiento constante (3,4,8,11,20,21).
4. En adultos, la OIT puede ser eficaz para desensibilizar a pacientes seleccionados, según lo que indican los datos disponibles; no obstante, la evidencia es más escasa y variada en este caso, y la OIT para leche se caracteriza por una señal de mayor dificultad, reacciones severas y un relativo fracaso con respecto a otros alimentos (3,13).
5. Si bien los adyuvantes biológicos, como el omalizumab, pueden potenciar la seguridad y tolerancia durante el escalado en subpoblaciones específicas (por ejemplo, aquellas con una alta reactividad), no son un potenciador universal de eficacia final o SU (14).

6. Recomendaciones

A. Recomendaciones para la práctica clínica

1. Definir objetivos terapéuticos realistas: priorizar la desensibilización (protección ante exposición accidental) como objetivo principal y comunicar explícitamente que la SU es variable y no garantizada (3,6,7).
2. Selección estricta de candidatos: confirmar alergia IgE-mediada, estratificar riesgo (historia de anafilaxia, asma no controlada, comorbilidades), y evaluar capacidad de adherencia familiar/personal antes de iniciar OIT (3,4).
3. Implementación en entornos con experiencia: preferir centros con protocolos estandarizados, entrenamiento en manejo de anafilaxia y disponibilidad de atención urgente; incluir educación formal sobre cofactores (ejercicio, infecciones, AINEs, privación de sueño) y planes de acción (3,4).
4. Monitoreo de seguridad y carga del tratamiento: registrar sistemáticamente eventos adversos, uso de epinefrina, visitas no programadas y abandono; ajustar escalamiento y mantenimiento según tolerabilidad y perfil del paciente (4,11,20,21).
5. Precaución reforzada en adultos y en leche: individualizar el balance beneficio–riesgo, particularmente en OIT para leche en adultos por su mayor probabilidad de reacciones severas y fracaso; considerar alternativas o estrategias de mitigación cuando el riesgo sea alto (13).

6. Uso selectivo de adyuvantes biológicos: considerar omalizumab en pacientes de alto riesgo o con reacciones frecuentes durante escalamiento, con metas centradas en seguridad/tolerabilidad y evaluación continua de costo-beneficio (14).

B. Recomendaciones para investigación y reporte

1. Estandarizar definiciones y reportes: usar definiciones operativas consistentes para desensibilización y SU (duración de suspensión, umbral de reto, criterios de éxito), y reportar desenlaces de seguridad de forma comparable (3,6,10).
2. Aumentar evidencia en adultos: priorizar estudios controlados y cohortes prospectivas con análisis por alérgeno, especialmente para leche, y con reportes desagregados de seguridad (13).
3. Incorporar desenlaces centrados en el paciente: calidad de vida, ansiedad, carga del tratamiento, aceptabilidad y adherencia deben incluirse sistemáticamente para balancear mejor beneficio–riesgo (3,4,20).
4. Clarificar el rol de biológicos: definir poblaciones candidatas, duración óptima del adyuvante y su impacto real en seguridad, abandono y sostenibilidad del efecto (14).

7. Bibliografía

1. Muraro A, de Silva D, Halcken S, Worm M. Managing food allergy: GA2LEN guideline 2022. *World Allergy Organ J.* 7 de septiembre de 2022;15(9):100687. doi:10.1016/j.waojou.2022.100687 PubMed PMID: 36119657; PubMed Central PMCID: PMC9467869.
2. Pouessel G, Lezmi G. Oral immunotherapy for food allergy: Translation from studies to clinical practice? *World Allergy Organ J.* 3 de febrero de 2023;16(2):100747. doi:10.1016/j.waojou.2023.100747 PubMed PMID: 36816599; PubMed Central PMCID: PMC9932561.
3. de Silva D, Rodríguez del Río P, de Jong NW. Allergen immunotherapy and/or biologicals for IgE-mediated food allergy: A systematic review and meta-analysis. *Allergy.* junio de 2022;77(6):1852-62. doi:10.1111/all.15211 PubMed PMID: 35001400; PubMed Central PMCID: PMC9303769.
4. Chu DK, Wood RA, French S, Fiocchi A. Oral immunotherapy for peanut allergy (PACE): a systematic review and meta-analysis of efficacy and safety. *The Lancet.* 1 de junio de 2019;393(10187):2222-32. doi:10.1016/S0140-6736(19)30420-9 PubMed PMID: 31030987.
5. Vickery B, Vereda A, Casale T. AR101 Oral Immunotherapy for Peanut Allergy. *N Engl J Med.* 22 de noviembre de 2018;379(21):1991-2001. doi:10.1056/NEJMoa1812856
6. Chinthrajah RS, Purington N, Andorf S, Long A. Sustained Outcomes in a Large Double-blind, Placebo-controlled, Randomized Phase 2 Study of Peanut Immunotherapy. *Lancet*

Lond Engl. 19 de octubre de 2019;394(10207):1437-49. doi:10.1016/S0140-6736(19)31793-3 PubMed PMID: 31522849; PubMed Central PMCID: PMC6903389.

7. Jones S, Kim E, Nadeau K. Efficacy and Safety of Oral Immunotherapy in a Randomized, Placebo-Controlled Study of 1–3-Year Old Children with Peanut Allergy: Findings from the Immune Tolerance Network IMPACT Trial. *Lancet Lond Engl.* 22 de enero de 2022;399(10322):359-71. doi:10.1016/S0140-6736(21)02390-4 PubMed PMID: 35065784; PubMed Central PMCID: PMC9119642.
8. Nurmatov U, Dhimi S, Arasi S, Pajno GB, Timmermans F. Allergen immunotherapy for IgE-mediated food allergy: a systematic review and meta-analysis. *Allergy.* agosto de 2017;72(8):1133-47. doi:10.1111/all.13124 PubMed PMID: 28058751.
9. Burks AW, Jones SM, Wood RA, Fleischer DM. Oral Immunotherapy for Treatment of Egg Allergy in Children. *N Engl J Med.* 19 de julio de 2012;367(3):233-43. doi:10.1056/NEJMoa1200435 PubMed PMID: 22808958; PubMed Central PMCID: PMC3424505.
10. Jones SM, Burks AW, Keet C, Vickery BP. Long-Term Treatment with Egg Oral Immunotherapy Enhances Sustained Unresponsiveness That Persists After Cessation of Therapy. *J Allergy Clin Immunol.* abril de 2016;137(4):1117-1127.e10. doi:10.1016/j.jaci.2015.12.1316 PubMed PMID: 26924470; PubMed Central PMCID: PMC4826859.
11. Skripak JM, Nash SD, Rowley H, Brereton NH. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of milk oral immunotherapy for cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol.* diciembre de 2008;122(6):1154-60. doi:10.1016/j.jaci.2008.09.030 PubMed PMID: 18951617; PubMed Central PMCID: PMC3764488.
12. Longo G, Barbi E, Berti I, Meneghetti R. Specific oral tolerance induction in children with very severe cow's milk-induced reactions. *J Allergy Clin Immunol.* 1 de febrero de 2008;121(2):343-7. doi:10.1016/j.jaci.2007.10.029 PubMed PMID: 18158176.
13. Epstein-Rigbi N, Levy MB, Nachshon L, Koren Y. Efficacy and safety of food allergy oral immunotherapy in adults. *Allergy.* 2023;78(3):803-11. doi:10.1111/all.15537
14. Wood RA, Kim JS, Lindblad R, Nadeau K. A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Study of Omalizumab Combined with Oral Immunotherapy for the Treatment of Cow's Milk Allergy. *J Allergy Clin Immunol.* abril de 2016;137(4):1103-10.e1-11. doi:10.1016/j.jaci.2015.10.005 PubMed PMID: 26581915; PubMed Central PMCID: PMC5395304.
15. Kulis MD, Patil SU, Wambre E, Vickery BP. Immune Mechanisms of Oral Immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol.* febrero de 2018;141(2):491-8. doi:10.1016/j.jaci.2017.12.979 PubMed PMID: 29288078; PubMed Central PMCID: PMC6939858.

16. Baethge C, Goldbeck-Wood S, Mertens S. SANRA—a scale for the quality assessment of narrative review articles. *Res Integr Peer Rev.* 26 de marzo de 2019;4:5. doi:10.1186/s41073-019-0064-8 PubMed PMID: 30962953; PubMed Central PMCID: PMC6434870.
17. Varshney P, Jones SM, Scurlock AM, Perry TT. A randomized controlled study of peanut oral immunotherapy (OIT): clinical desensitization and modulation of the allergic response. *J Allergy Clin Immunol.* marzo de 2011;127(3):654-60. doi:10.1016/j.jaci.2010.12.1111 PubMed PMID: 21377034; PubMed Central PMCID: PMC3060783.
18. Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Burgers JS. AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. *CMAJ Can Med Assoc J.* 14 de diciembre de 2010;182(18):E839-42. doi:10.1503/cmaj.090449 PubMed PMID: 20603348; PubMed Central PMCID: PMC3001530.
19. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ.* 26 de abril de 2008;336(7650):924-6. doi:10.1136/bmj.39489.470347.AD PubMed PMID: 18436948; PubMed Central PMCID: PMC2335261.
20. Romantsik O, Tosca MA, Zappettini S, Calevo MG. Oral and sublingual immunotherapy for egg allergy. *Cochrane Database Syst Rev.* 20 de abril de 2018;2018(4):CD010638. doi:10.1002/14651858.CD010638.pub3 PubMed PMID: 29676439; PubMed Central PMCID: PMC6494514.
21. Calatayud CM, García AM, Aragonés AM. Safety and Efficacy Profile and Immunological Changes Associated With Oral Immunotherapy for IgE-Mediated Cow's Milk Allergy in Children: Systematic Review and Meta-analysis. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2014;24.