EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA INMUNOTERAPIA EN ALERGIA ALIMENTARIA

Efficacy and safety of immunotherapy in food allergy

Alfredo Martín Laurrabaquio[1], Ricardo Olea Zapata[2], Olimpio Rodríguez Santos[3], Rodolfo Celio Murillo[4], Carlos Alberto Gonzales Saravia[5], Raúl Alberto Rojas Galarza[5]

RESUMEN

El tratamiento de la alergia alimentaria consiste en educar al paciente para evitar la ingestión y, cuando ello no es posible, emplear, entre otros procedimientos, la inmunoterapia con el alimento causal. El objetivo de esta revisión es presentar evidencias sobre eficacia y seguridad de la inmunoterapia en alergia alimentaria y las vías recomendadas para su aplicación. Se accedió a las bases de datos con los descriptores inmunoterapia, alergia alimentaria, vías, desensibilización, eficacia y seguridad. La inmunoterapia oral (ITO) a partir de leche caliente por microondas fue eficaz con buen perfil de seguridad en niños con alergia a leche de vaca (ALV). La quimotripsina inhibe la formación de βLg y es un nuevo candidato para la inmunoterapia oral en ALV. La ITO con leche y omalizumab ha demostrado mejoría significativa en las medidas de seguridad, pero no en los resultados de eficacia. ITO en niños con alergia al huevo desarrollan tolerancia disminuyendo el riesgo de reacciones alérgicas. También ha aumentado la tolerancia al huevo sin cocinar. En alergia al maní la ITO indujo desensibilización en niños y dio lugar a un aumento significativo en la tolerancia con buen perfil de seguridad. La coadministración del probiótico Lactobacillus rhamnosus a ITO con maní fue eficaz en la inducción de la falta de respuesta y cambios inmunes sostenidos. Se concluye que la ITO puede ser una vía eficaz y segura para la alergia a la leche, huevo y maní. Los protocolos muestran resultados diferentes en eficacia y seguridad, por lo que se requieren más ensayos clínicos.

Palabras claves: alergia alimentaria, inmunoterapia, eficacia, seguridad.

ABSTRACT

The treatment of food allergy is to educate the patient to avoid ingestion and, when it is not possible, to use, among other procedures, the immunotherapy with the offending food. The objective of this review is to present evidence on efficacy and safety of immunotherapy in food allergy and recommended for implementation pathways. It was accessed databases with describer's immunotherapy, food allergy, pathways, desensitization, efficacy and safety. The OIT from microwave hot milk was effective with good safety profile in children with CM. Chymotrypsin inhibits the formation of βLg and is a new candidate for oral immunotherapy CM. The OIT with milk and omalizumab has shown significant improvement in security measures, but not in the efficacy results. OIT in children with egg allergy develop tolerance decreasing the risk of allergic reactions. It has also increased tolerance uncooked egg. In peanut allergy desensitization induced OIT in children and resulted in a significant increase in tolerance with good safety profile. The co-administration of probiotic Lactobacillus rhamnosus with peanut OIT was effective in inducing immune unresponsiveness and sustained changes. It is concluded that the OIT can be an effective and safe for allergy to milk, egg and peanut route. Protocols show different results in efficacy and safety so more clinical trials are required.

Keywords: food allergy, immunotherapy, efficacy, safety.

ARCHIVOS DE ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA 2016;47(3):112-117

INTRODUCCIÓN

La alergia alimentaria se puede definir como un estado de reactividad alterada asociada a los alimentos producida por un mecanismo inmunológico. Cualquier alimento o aditivo alimentario puede provocar alergia. Los alimentos que con mayor frecuencia producen síntomas son la leche, el huevo, maní, frutos secos, soja, trigo, pescados y mariscos. En algunos países se mencionan también ajonjolí, semillas de girasol, de algodón, frijoles, el colorante tartrazina empleado en la industria alimentaria, sulfitos utilizados como antioxidantes y látex natural[1,2].

Ante la sospecha de una reacción adversa inducida por alimentos (RAIA) debe descartarse que se trate de una reacción anafilactoide o pseudoalérgica provocada por la ingestión de alimentos que contienen aminas biógenas en grandes cantidades, en particular histamina o sustancias histaminoliberadoras (chocolate, tomate, espinaca, alcohol, etc.) o por defectos metabólicos o enzimáticos. Descartar también las aversiones alimentarias, que son las

1. *Servicio de Alergia e Inmunología Clínica, Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos. México DF, México.*
2. *Clínica Pediátrica Carita Feliz. Piura, Perú.*
3. *Servicio de Alergia, Policlínico Universitario Docente Previsora. Camagüey, Cuba.*
4. *Facultad de Medicina de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla (BUAP). Campus Tehuacán, Puebla, México.*
5. *Instituto Nacional de Salud del Niño. Lima, Perú.*

Correspondencia: Olimpio Rodríguez Santos | Heredia e/Bembeta y Lugareño, Reparto Boves. Camagüey, Cuba | olimpio49@gmail.com

Los autores no declaran conflictos de intereses.

Recibido: 08/09/2016 | Aceptado: 09/11/2016

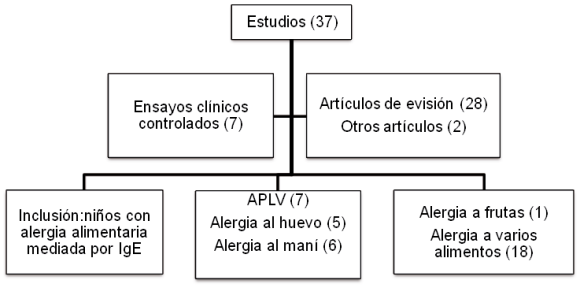

Figura 1. Artículos revisados sobre alergia alimentaria mediada por IgE

reacciones que simulan una alergia alimentaria, pero que no se reproducen cuando el paciente ingiere el alimento sin su conocimiento.

Los distintos tipos de RAIA se pueden clasificar, según su mecanismo patogénico, en dos grupos principales: las reacciones tóxicas y las no tóxicas o de hipersensibilidad; a su vez, estas últimas se dividen en alergia alimentaria (AA) y de hipersensibilidad a alimentos no alérgica. Las reacciones tóxicas se deben a factores inherentes al alimento, como contaminantes tóxicos o sustancias farmacológicas presentes en los alimentos que pueden afectar a la mayoría de los individuos cuando ingieren una determinada dosis. Contrariamente, las reacciones no tóxicas se deben a características fisiológicas del individuo. En el caso de la AA, según el mecanismo inmunológico, sería de tipo IgE mediada o no mediada por IgE. La hipersensibilidad a alimentos no alérgicos estaría representada por la intolerancia alimentaria. A los efectos de esta revisión interesa la AA mediada por IgE **(Figura 1).**

La AA mediada por IgE afecta 3 a 8% de la población infantil[3] y su prevalencia parece estar aumentando[4]. Constituye, además, la primera causa de anafilaxia atendida en los servicios de urgencia donde pueden haber cofactores asociados como antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y alcohol[5].

Los alérgenos alimentarios más frecuentes están en dependencia de los hábitos alimenticios y costumbres de cada país, lo cual se debe considerar para intervenir precozmente en el niño con riesgo, ya que desde edades muy tempranas en la vida se puede producir sensibilización alérgica debido a que las exposiciones ambientales durante el embarazo como la dieta, la ingesta de nutrientes y la exposición a toxinas pueden alterar el epigenoma e interactuar con factores de riesgo genético y epigenéticos[6]. A medida que las modificaciones epigenéticas, incluyendo la metilación del ADN, están en la interfaz entre el medio ambiente y el genoma, pueden ser biomarcadores ideales de vías de la enfermedad alérgica modificables. Se ha demostrado que las asociaciones epigenéticas están implicadas en la alergia a la leche de vaca, lo cual podría contribuir a las intervenciones diagnósticas o terapéuticas futuras[7,8].

El diagnóstico de la AA está basado en la historia clínica y las pruebas de provocación, doble ciego, controladas con placebo. Las pruebas cutáneas y los estudios de laboratorio contribuyen al diagnóstico. Se investiga un mejor uso de los inmunoensayos para evitar pruebas de provocación oral innecesarias[9], mejorando consecuentemente el tratamiento.

En la actualidad el tratamiento de la AA continúa siendo educar al paciente para evitar la ingestión del alérgeno responsable e iniciar el tratamiento si se produce la ingestión[10]. En un ensayo aleatorizado controlado con placebo no se encontraron pruebas de que el consumo de huevo de gallina a partir de los 4-6 meses de edad previene la sensibilización al huevo de gallina o la alergia[11]. Se continúan los esfuerzos desde distintas estrategias, para conseguir la prevención y la tolerancia oral a los alimentos implicados en la alergia[12-15]. De uso extendido son los hidrolizados de la leche de vaca, de los que existen pruebas de propiedades inmunomoduladoras que pueden reforzar la barrera epitelial, modular la diferenciación de las células T y disminuir la inflamación[16].

Experimentos en ratones[17,18] sensibilizados previamente a alérgeno de clara de huevo (OVM, por sus siglas en inglés) han demostrado que la inmunoterapia oral (ITO) e intranasal mejoran la sintomatología y los patrones de laboratorio, reduciendo los riesgos cuando se emplea oligomanosa como adyuvante[18].

Los objetivos de esta revisión son presentar las evidencias actuales sobre eficacia y seguridad de los diferentes alérgenos para inmunoterapia en alergia alimentaria y las vías recomendadas en su aplicación.

MÉTODO

Para la búsqueda bibliográfica se accedió a las bases de datos: ClinicalKey, Cochrane, Cumed, Dynamed, Ebsco, HINARI, Lilacs, LIS, Pubmed, SciELO regional, Springer, Wiley, Biomed Central, BVS-Bireme, Cencomed, Ecimed, Infodir, MEDICC Review, OMS, OPS, PERii, PLoSMedicine, Secimed, MEDLINE y Embase.

Como estrategia de la búsqueda se eligieron los descriptores inmunoterapia, alergia alimentaria, vías, desensibilización, eficacia y seguridad, en idioma inglés y en español. Se usaron también frases además de las palabras únicas. Cuando se identificaron estudios relevantes se revisaron para encontrar otros términos que se usaron como palabras clave. Se utilizaron también términos alternativos

Tabla, 1. Ensayos clínicos de alergia alimentaria

Publicación	Alimento y vía	Modalidad	Total de sujetos	Eficacia	Seguridad
Wood RA, et al. J Allergy Clin Immunol 2016 (31)	Leche+omalizumab ITO	Doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo	57; 7-32 años	Mejoría no significativa	Seguridad significativa
Jones SM, et al. J Allergy Clin Immunol 2016 (32)	Huevo ITO	Aleatorizado controlado con placebo	40; 5-8 años	68% toleran el huevo	54% Síntomas leves
Giavi S, et al. Allergy 2016 (33)	Huevo ITO	Multicéntrico doble ciego placebo controlado aleatorizado	29; 15-65 meses	Toleran	Seguro No significativo
Narisety SD, et al. J Allergy Clin Immunol 2015 (34)	Maní ITO	Doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo (DCCP)	40; 9-36 meses	80% Puede introducir maní	Eventos secundarios leves que no necesitan tratamiento
Vickery BP, et al. J Allergy Clin Immunol 2016 (35)	Maní ITO	Doble ciego aleatorizado, controlado con placebo (DCCP)	40; 1-3 años	91% Puede introducir maní	Eventos secundarios leves y moderados
Marts T, et al. Br J Dermato 2015 (36)	Maní ITO	Doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo	85; 7-16 años	62% Significativo	57% Efectos secundarios leves
Tang ML, et al. J Allergy Clin Immunol 2015 (37)	Maní+probiótico *Lactobacillus rhamnosus* ITO	Doble ciego, aleatorizado controlado con placebo	62 de 1-10 años	82,1% Puede introducir maní	Eventos adversos graves, principalmente con la dosis de mantenimiento

como sinónimos para los conceptos o variables como palabras clave. Los artículos originales y de revisión de las revistas de acceso libre fueron consultados. También fueron revisados los resúmenes presentes en las bases de datos. Estas fuentes secundarias consultadas permitieron detectar las referencias necesarias y localizar fuentes primarias.

Los criterios empleados para la selección de los artículos fueron determinados por los objetivos de la revisión, es decir, la eficacia y seguridad de los diferentes alérgenos que se utilizan para inmunoterapia en alergia alimentaria y las vías recomendadas en su aplicación.

Un aspecto que determinó la selección de los artículos fue su calidad metodológica y si cumplieron con los criterios de calidad científica de ensayos clínicos. Se analizó si el título de cada artículo es útil y relevante para el tema a revisarse; de los autores se identificó la experiencia en el tema, y del resumen, si es correcto y si los resultados son aplicables al tema de estudio.

Evaluado estos aspectos, se procedió a distribuir las investigaciones seleccionadas para cumplir con los objetivos que incluyeron experimentos en ratones, artículos de revisión y artículos originales de ensayos clínicos. Para los ensayos clínicos más recientes se procedió a distribuir las variables de aquellos que se utilizarían para valorar la eficacia y seguridad **(Tabla 1).** Estos fueron clasificados según nivel de evidencia y grados de recomendación[19]. Las citas fueron aleatorizadas para evitar el sesgo de los revisores.

DESARROLLO Y DISCUSIÓN

El inicio de la alergia a los alimentos en la infancia y el aumento de su prevalencia han conducido a un gran interés en las exposiciones en la vida temprana, en el esfuerzo por identificar factores de riesgo y posibles estrategias de intervención. La evitación de los alimentos y aplicación de medicamentos de emergencia, en caso de un evento adverso, son actualmente el tratamiento de primera línea en pacientes con alergias a los alimentos con un consiguiente deterioro en la calidad de vida. Además los esfuerzos se encaminan a la prevención y a la inmunoterapia.

En un experimento[17] se demostró que la ITO con péptido único y péptido múltiple que comprende las regiones inmunodominantes de OVM fue seguro y redujo significativamente en ratones la frecuencia de alergia a la exposición posterior a OVM, validando el uso potencial de los epítopos de células T OVM como inmunorregulador. En otro estudio[18], los ratones sensibilizados a la ovoalbúmina (OVA) se inmunizaron con OVA por vía intranasal recubiertos de oligomanosa (OML) que tiene actividad de adyuvante. La inmunización intranasal con OVA-OML suprime el desarrollo de diarrea alérgica en ratones. Estos resultados sugieren que la ITO y la intranasal son eficaces y seguras e inducen células reguladoras T CD8+. La inmunización intranasal con OVA-OML modula la producción de Ag-específico de inmunoglobulina.

Las evidencias apoyan el uso de la ITO y la ITSL, ya que permiten inducir la desensibilización o tolerancia durante cierto tiempo, e incluso a largo plazo, a los alérgenos alimentarios, a través de mecanismos que en parte se disfrazan con las asociadas al desarrollo de la tolerancia oral natural. Así, la ITSL para la alergia al melocotón se valora como una opción terapéutica prometedora que podría modificar la reactividad clínica de los pacientes a la ingesta de melocotón y la respuesta inmunológica subyacente con una buena tolerancia. La ITO se ha visto que puede

aumentar la dosis umbral a un alérgeno alimentario y conducir a la desensibilización sin sufrir síntomas severos[20,21].
En dos artículos de revisión se coincide que la evitación del alérgeno es el tratamiento estándar y que la inmunoterapia es un enfoque importante para el tratamiento de alergias alimentarias, y la ITO parece ser particularmente eficaz en la inducción de la desensibilización[22,23]. La mayoría de los pacientes que reciben ITO demuestran más dosis umbral de su alérgeno alimentario. La eficacia de la ITO es diferente entre los antígenos de alimentos, y en la ITO a la leche es relativamente difícil de lograr tolerancia. Se han evaluado nuevas inmunoterapias para alergias a los alimentos, tales como la inmunoterapia epicutánea (ITEP) y el uso de un anticuerpo monoclonal anti-IgE, el omalizumab. Además, una combinación de ITO con omalizumab, que se usa para aumentar las dosis umbral de los alimentos responsables sin producir reacciones adversas[22].
La investigación actual se centra en la mejoría de las limitaciones sobre todo en la seguridad. Las estrategias incluyen además de las rutas alternativas como la ITSL, ITEP, a los prebióticos-probióticos, adyuvantes hipoalergénicos modificados así como biomarcadores de la ITO[23]. Tratamientos con alérgenos no específicos y vacunas recombinantes podrían ser utilizados para tratar diversas y múltiples alergias a los alimentos[24].
El mantenimiento de la tolerancia requiere interacciones complejas entre las células inmunes y las células que componen el tejido linfoide asociado al intestino (GALT). Estas células actúan de acuerdo para limitar las respuestas inflamatorias a las bacterias residentes y proteínas de los alimentos que podrían conducir a la lesión tisular, mantener los microbios confinados en el intestino, y reconocer y responder a los patógenos que pueden causar lesión tisular o enfermedad. La imposibilidad de lograr un equilibrio adecuado en estas funciones puede conducir a una pérdida de la tolerancia, lo que resulta en enfermedades inflamatorias, tales como enfermedad inflamatoria del intestino, o respuestas a antígenos de los alimentos inocuos.
En un artículo de revisión[25], el estudio de ITO para la alergia a la manzana encontró participantes menos sensibles a la manzana que las personas que no recibieron la intervención. El estudio de ITSL para la alergia al melocotón (durazno) no encontró diferencia entre los grupos en términos de sensibilidad a los seis meses. En ambos casos, los efectos secundarios en las personas que recibieron el tratamiento, no eran graves. La calidad de la evidencia fue muy baja debido a que ambos estudios fueron pequeños, los resultados no fueron similares entre los estudios, y había problemas con el diseño de los ensayos.
La ITSL e ITEP pueden aumentar la dosis umbral y proporcionar al menos parcialmente la protección contra la exposición accidental sin sufrir síntomas severos. Sin embargo, se necesitan más investigaciones para definir la dosis óptima antes de que estas terapias puedan ser ofrecidas a los pacientes en la práctica clínica[26].
En una revisión, se resumen los resultados con ITO, ITSL e ITEP para el tratamiento de la alergia a los alimentos. Si bien los resultados de ensayos de inmunoterapia son prometedores, el aumento de la eficacia es asociado con un mayor perfil de efectos secundarios. Hay necesidad de investigación adicional que comienza en el nivel pre clínico para desarrollar tratamientos seguros y eficaces para la alergia a los alimentos[27].
Por otra parte, la historia natural de la AA también parecen estar cambiando con el tiempo; la ALV mediada por IgE y la alergia al huevo son más frecuentes y persistentes que lo que se conocía de enfermedades transitorias en la infancia[28]. Un estudio evalúa la eficacia de ITO a partir de leche de vaca caliente por microondas (MH-CM) en términos de falta de respuesta sostenida (SU) y de seguridad. La ITO utilizando MH-CM fue eficaz en la inducción de SU con un buen perfil de seguridad en los niños con ALV[29]. La actividad quimotripsina inhibe la formación de βLg en el hidrolizado de tripsina de βLg. Este hidrolizado de tripsina βLg es un nuevo candidato para la inmunoterapia oral a base de péptidos en ALV para inducir la desensibilización con seguridad[30].
La ITO con leche y omalizumab, en un estudio doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo, ha demostrado una mejoría significativa en las medidas de seguridad, pero no en los resultados de eficacia[31].
En dos ensayos clínicos ciegos, aleatorizados y controlados con placebo de ITO en niños con alergia al huevo[32,33], el huevo hidrolizado (Hyde) administrado durante 6 meses aumentó la proporción de pacientes que desarrollan tolerancia. Debido a la baja alergenicidad de Hyde, minimiza el número de visitas al hospital disminuyendo el riesgo de reacciones alérgicas adversas durante la terapia[32]. ITO ha mejorado SU con mayor duración de la terapia y aumento de la probabilidad de tolerar el huevo sin cocinar en la dieta[33].
En cuatro ensayos clínicos de alergia al maní[34-37], se ha comprobado que la ITO indujo con éxito la desensibilización en niños alérgicos al maní reto probada y dio lugar a un aumento clínicamente y socialmente significativo en tolerancia al maní. La calidad de vida mejoró después de la intervención con un buen perfil de seguridad[34-36]. La coadministración de un probiótico a ITO y el maní fue eficaz en la inducción de la falta de respuesta posibles y cambios inmunes sostenidos que sugieren la modulación de la respuesta inmune específica para el maní. Se requiere más trabajos para confirmar la falta de respuesta sostenida después de un período de eliminación de maní y para aclarar las contribuciones relativas de los probióticos en comparación con la ITO[37].
Los ensayos clínicos[31-37] fueron considerados en el nivel de evidencia Ia y grado de recomendación A[19].

CONCLUSIONES

La ITO con alimentos es la vía de mayor empleo para el tratamiento de alergia a los alimentos. Es particularmente eficaz en la inducción de la desensibilización. Se observó la eficacia de ITO a partir de leche de vaca calentada por microondas (MH-CM), con un buen perfil de seguridad en los niños con ALV. El hidrolizado de tripsina βLg es un nuevo candidato para la inmunoterapia oral en ALV para inducir la desensibilización con seguridad. Omalizumab incorporado a ITO con leche ocasiona mejoría significativa en las medidas de seguridad, pero no en los resultados de eficacia.

En niños con alergia al huevo la ITO con huevo hidrolizado (Hyde) administrado durante 6 meses aumentó la proporción de pacientes que desarrollan tolerancia a los huevos. La inmunoterapia con huevo es eficaz en un poco más de la mitad de los pacientes tratados y los resultados de seguridad no son significativos.

En alergia al maní se ha comprobado que la ITO indujo con éxito la desensibilización al maní con reto oral probado y dio lugar a un aumento significativo en la tolerancia a proteínas de maní. En alergia al maní la ITO muestra una eficacia alta con presentación de eventos secundarios leves y moderados. La ITO precoz en niños en edad preescolar alérgicos al maní es segura y altamente eficaz. La coadministración de un adyuvante bacteriano –*Lactobacillus rhamnosus*– con la ITO en niños con alergia al maní fue eficaz. Sin embargo se requieren más trabajos para confirmar la falta de respuesta sostenida después de un período de eliminación de maní, y más tiempo para aclarar las contribuciones relativas de los probióticos en la ITO.

BIBLIOGRAFÍA

1. Birks AW, Sampson HA. Anaphylaxis and food allergy. En: Metcalf DD, Sampson HA, Simon RA, editores. Food Allergy: Adverse reactions to food and food additives. Cambridge, MA: Blackwell Science, 1997: 245-257.
2. Luyt D, Ball H, Makwana N, Green MR, Bravin K, Nasser SM, et al. BSACI guideline for the diagnosis and management of cow's milk allergy. Clinical & Experimental Allergy 2014, 44, 642–672.
3. Sicherer SH. Epidemiology of food allergy. J Allergy Clin Immunol 2011: 127: 594–602
4. Cianferoni A. Food Allergy. Current Pharmaceutical Design, 2014, 20, 931-945
5. Cardona V, Luengo O, Garriga T, Labrador-Horrillo M, Sala-Cunill A, Izquierdo A, Soto L, et al. Co-factorenhancedfoodallergy. Allergy 2012; 67: 1316–1318.
6. Lockett GA, Huoman J, Holloway JW. Does allergy begin in utero? Pediatr Allergy Immunol 2015: 26: 394-402.
7. Martino DJ, Saffery R, Allen KJ, Prescott SL. Epigenetic modifications: mechanisms of disease and biomarkers of food allergy.CurrOpinImmunol 2016; 21: 42:9-15. doi: 10.1016/j.coi.2016.05.005
8. Petrus NC, Henneman P, Venema A, Mul A, van Sinderen F, Haagmans M, et al. Cow's milk allergy in Dutch children: an epigenetic pilot survey. ClinTranslAllergy 2016; 4; 6:16. doi: 10.1186/s13601-016-0105-z. e
9. Martinet J, Couderc L, Renosi F, Bobée V, Marguet C, Boyer O. Diagnostic Value of Antigen-Specific Immunoglobulin E Immunoassays against Ara h 2 and Ara h 8 Peanut Components in Child Food Allergy.Int Arch Allergy Immunol 2016; 169(4):216-22. doi: 10.1159/000446181.
10. Cianferoni A. Food Allergy. Current Pharmaceutical Design, 2014, 20, 931-945
11. Bellach J, Schwarz V, Ahrens B, Trendelemburg V, Aksünger Ö, Kalb B, et al. Randomized placebo-controlled trial of hen's egg consumption for primary prevention in infants. Journal of Allergy and Clinical Immunology. In Press 2016 DOI: http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2016.06.045
12. Luccioli S. Food allergy guidelines and assessing allergic reaction risks: a regulatory perspective. CurrOpin Allergy Clin Immunol 2012, 12:323–330
13. de Silva D, Geromi M, Halken S, Host A, Panesar SS, Muraro A, et al. Primary prevention of food allergy in children and adults: systematic review. Allergy 2014; 69: 581–589.
14. Chiu CY, Liao SL, Su KW, Tsai MH, Hua MC, Lai SH, et al. Exclusive or Partial Breastfeeding for 6 Months Is Associated With Reduced Milk Sensitization and Risk of Eczema in Early Childhood: The PATCH Birth Cohort Study. Medicine (Baltimore). 2016; 95 (15):e3391. doi: 10.1097/MD.0000000000003391.
15. Peters RL, Dang TD and Allen KJ. Specific Oral Tolerance Induction in Childhood (Article Accepted 2016). doi: 10.1111/pai.12620
16. Kiewiet MBG, Gros M, van Neerven RJJ, Faas MM, de Vos P. Immunomodulating properties of protein hydrolysates for application in cow's milk allergy. Pediatr Allergy Immunol 2015: 26: 206–217
17. Rupa P, Mine Y. Oral immunotherapy with immunodominant T-cell epitope peptides alleviates allergic reactions in a Balb/c mouse model of egg allergy. Allergy 2012; 67: 74–82
18. Kawakita A, Shirasaki H, Yasutomi M, Tokuriki S, Mayumi M, Naiki H, Ohshima Y. Immunotherapy with oligomannose-coated liposomes ameliorates allergic symptoms in a murine food allergy model. Allergy 2012; 67: 371–379
19. Jaeschke R, Guyatt GH, Dellinger P, Schünemann H, Levy MM, Kunz R, et al. Use of GRADE grid to reach decisions on clinical practice guidelines when consensus is elusive. BMJ 2008; 337:a744.
20. Fernández-Rivas M, Garrido Fernández S, Nadal J A, Díaz de Durana A, García BE, González-Mancebo E, et al. Randomized double-blind, placebo-controlled trial of sublingual immunotherapy with a Pru p 3 quantified peach extract. Allergy 2009: 64: 876–883. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2008.01921.x
21. Chinthrajah RS, Hernandez JD, Scott D. Boyd SD, Galli SJ, Nadeau KC. Molecular and cellular mechanisms of food allergy and food tolerance.J Allergy ClinImmunol 2016; 137:984-97
22. Sato S, Yanagida N, Ogura K, Asaumi T, Okada Y, Koike Y, et al. Immunotherapy in food allergy: towards new strategies. Asian Pac J Allergy Immunol 2014; 32:195-202
23. Vazquez-Ortiz M, Turner PJ. Improving the safety of oral immunotherapy for food allergy. Pediatr Allergy Immunol 2016: 27: 117–125
24. Albin S, Nowak-We A. Potential Treatments for Food Allergy. Immunol Allergy Clin N Am 35 (2015) 77–100 http://dx.doi.org/10.1016/j.iac.2014.09.011

25. Yepes-Nuñez JJ, Zhang Y, Roqué FM, Bartra TJ, Reyes JM, Pineda de la Losa F, et al.Immunotherapy (oral and sublingual) for food allergy to fruits. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 11. Art. No.: CD010522. DOI: 10.1002/14651858.CD010522.pub2.
26. Sindher S, Fleischer DM, Spergel JM. Advances in the Treatment of Food Allergy Sublingual and Epicutaneous Immunotherapy. Immunol Allergy Clin N Am 36 (2016) 39–54 http://dx.doi.org/10.1016/j.iac.2015.08.008
27. Chiang D &Berin MC. An Examination of Clinical and Immunologic Outcomes in Food Allergen Immunotherapy by Route of Administration. Curr Allergy Asthma Rep (2015) 15:35 DOI 10.1007/s11882-015-0536-y
28. Sanchez Garcia S, Cipriani F, Ricci G. Food Allergy in childhood: phenotypes, prevention and treatment. Pediatr Allergy Immunol 2015: 26: 711–719
29. Takahashi M, Taniuchi S, Soejima K, Hatano Y, Yamanouchi S, Kaneko K.Two-weeks-sustained unresponsiveness by oral immunotherapy using microwave heated cow's milk for children with cow's milk allergy. Allergy Asthma Clin Immunol 2016 Aug 26; 12(1):44. doi: 10.1186/s13223-016-0150-0. eCollection 2016.
30. Ueno HM, Kato T, Ohnishi H, Kawamoto N, Kato Z, Kaneko H, et al. T cell epitope-containing hypoallergenic β-lactoglobulin for oral immunotherapy in milk allergy. Pediatr Allergy Immunol2016 Aug 19. doi: 10.1111/pai.12642. [Epub ahead of print]
31. Wood RA, Kin JS, Lindblad R, Nadeau K, Henning AK, Dawson P, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of omalizumab combined with oral immunotherapy for the treatment of cow's milk allergy. J AllergiClinImmunol 2016 Apr; 137(4):1103-10.e1-11. doi: 10.1016/j.jaci.2015.10.005
32. Jones SM, Burks AW, Keet C, Vickery BP, Scurlock AM, Wood RA, et al.Long-term treatment with egg oral immunotherapy enhances sustained unresponsiveness that persists after cessation of therapy. J Allergy Clin Immunol 2016 Apr; 137(4):1117-27.e1-10. doi: 10.1016/j.jaci.2015.12.1316. Epub 2016 Mar 9.
33. Giavi S, Vissers YM, Muraro A, Lauener R, Konstantinopoulos AP, Mercenier A, Wermeille A, et al. Oral immunotherapy with low allergenic hydrolysed egg in egg allergic children. Allergy 2016; DOI: 10.1111/ all.12905.
34. Narisety SD, Frischmeyer-Guerrerio PA, Keet CA, Gorelik M, Schroeder J, Hamilton RG, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study of sublingual versus oral immunotherapy for the treatment of peanut allergy. The Journal Allergy and Clinical Immunology 2015; 135(5): 1275–1282.e6
35. Vickery BP, Berglund JP, Burk CM, Fine JP, Kim EH, Kim JI, et al. Early oral immunotherapy in peanut-allergic preschool children is safe and highly effective. Journal of Allergy and Clinical Immunology IIn Press 2016 DOI: http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2016.05.027
36. Marts T, Flohr C, Perkin MR. Assessing the efficacy of oral immunotherapy for the desensitisation of peanut allergy in children (STOP II): a phase 2 randomised controlled trial: a critical appraisal. Br J Dermatol 2015 Nov; 173(5):1125-9. doi: 10.1111/bjd.14161
37. Tang ML, Ponsonby AL, Orsini F, Tey D, Robinson M, Su EL, et al. Administration of a probiotic with peanut oral immunotherapy: A randomizedtrial. J Allergy Clin Immunol 2015 Mar; 135(3):737-44.e8. doi: 10.1016/j.jaci.2014.11.034. Epub 2015 Jan 13.