



Facultad de Medicina y Enfermería  
Departamento Pediatría

**INDUCCIÓN DE TOLERANCIA ORAL A  
NIÑOS CON ALERGIA A PROTEÍNAS DE  
HUEVO. DETECCIÓN DE POSIBLES  
FACTORES PREDICTORES DE  
REACCIONES ADVERSAS Y TOLERANCIA.**

TESIS DOCTORAL  
Andrés González Hermosa  
Septiembre, 2017



## DEDICATORIA

**“El futuro de los niños es siempre hoy, mañana será tarde”**  
Gabriela Mistral

*A todos los niños que, a lo largo de estos años como pediatra, de una u otra forma he fallado. Por ese diagnóstico retrasado, el tratamiento erróneo, la punción innecesaria, la sedoanalgesia que no supe prever o la sonrisa que no apareció en mi cara. Estoy seguro de que ya me habéis perdonado.*



## **AGRADECIMIENTOS**

**"El que da, no debe volver a acordarse; pero el que recibe nunca debe olvidar."  
(Máxima Hebrea)**

A mis directores de tesis, el Dr. Carlos González y el Dr. Pedro Gamboa, por haberme propuesto este trabajo y posteriormente por su estímulo, orientación, comprensión y paciencia para llevarlo a cabo.

A Amaia Bilbao González, matemática de la Unidad de Investigación del Hospital Universitario Basurto. Sin su ayuda nunca hubiese logrado un análisis estadístico de la calidad que ella ha proporcionado.

A Susana y Amaya, enfermeras del Hospital de Día del Servicio de Pediatría.

A los padres y los niños que aceptaron participar. Ellos han sido los verdaderos protagonistas y esperamos haber logrado que disfruten de mayor calidad de vida.

A la Dirección de Gestión del Conocimiento y Evaluación del Departamento de Sanidad y Consumo del Gobierno Vasco por la financiación del proyecto.

A todos mis compañeros del Servicio de Pediatría, por su apoyo, cariño y las sonrisas que aparecían en sus caras cada vez que me escuchaban la palabra "huevo".

A mi familia, ha sido mucho el tiempo que este trabajo les ha robado para estar juntos, y aun así, siempre he encontrado su apoyo.



**ÍNDICE**





<b>ÍNDICE</b>	página
ÍNDICE .....	III
PUBLICACIONES, APORTACIONES Y AYUDAS A LA INVESTIGACIÓN .....	IX
LISTADO DE ABREVIATURAS .....	XVII
ÍNDICE DE TABLAS .....	XXI
ÍNDICE FIGURAS .....	XXV
DEFINICIÓN DE CONCEPTOS .....	3
<b>CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>7</b>
1. ALERGIA .....	7
1.1 Conceptos .....	7
1.2 Alergia alimentaria .....	7
1.2.1 Conceptos .....	7
1.2.2 Epidemiología alergia huevo.....	8
1.2.3 Fisiopatología .....	10
1.2.3.1 Sensibilización por vía gastrointestinal versus tolerancia oral.....	10
1.2.3.2 Otras vías de sensibilización primaria a alérgenos alimentarios.....	14
1.2.3.3. Reacciones mediadas por IgE .....	14
1.2.3.4. Hipersensibilidad no mediada por IgE.....	15
1.2.4. Proteínas alergénicas del huevo .....	15
1.2.5 Historia natural .....	17
2. MANIFESTACIONES CLÍNICAS .....	22
2.1 Manifestaciones clínicas inmediatas (alergia alimentaria mediada por IgE) .....	22
2.1.1. Anafilaxia .....	23
2.2. Entidades con mecanismo no mediado por IgE.....	26
2.3. Entidades mixtas, con componente mediado por IgE y por células . .....	28
3. DIAGNÓSTICO.....	28
3.1 Anamnesis .....	29
3.2 Pruebas complementarias .....	32
3.2.1. Evidencia de IgE.....	32
3.2.1.1 Pruebas Cutáneas intraepidérmica (Prick): .....	33
3.2.1.2 Determinación de sIgE en suero .....	34
3.2.2. Dieta de exclusión .....	35
3.2.3 Prueba de exposición al alimento.....	35
4. MANEJO TERAPÉUTICO .....	38
4.1. Tratamiento agudo de las reacciones alérgicas .....	38
4.2 Dieta de evitación y tratamiento sintomático.....	40
4.2.1. Posibles vías de exposición al alérgeno.....	40
4.2.2 Lectura de etiquetado de productos envasados.....	40
4.2.3. Impacto nutricional .....	43
4.2.4 Afectación de la calidad de vida .....	44
4.2.5. Reacciones accidentales.....	44
4.2.6. Medidas para la elaboración de comidas.....	45
4.3. Inmunoterapia oral (ITO) .....	46
4.3.1. Mecanismo de acción.....	49
4.4. Otras rutas de inmunoterapia .....	52
4.5. Inmunoterapia con péptidos.....	52
4.6. Inmunoterapia con proteínas recombinantes hipoalergénicas .....	53
4.7. Tratamientos coadyuvantes .....	53

4.7.1. Anti-IgE monoclonal humanizado .....	53
4.7.2. Probióticos y prebióticos .....	54
4.7.3 Antihistamínicos y antagonistas de los receptores de leucotrienos .....	55
CAPÍTULO II: JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO .....	59
CAPITULO III: HIPÓTESIS .....	63
CAPITULO IV: OBJETIVOS .....	67
CAPITULO V: MATERIAL Y METODOS.....	71
1. DESARROLLO DEL ESTUDIO .....	71
2. TIPO DE ESTUDIO .....	76
3. POBLACION A ESTUDIO .....	76
4. CRITERIOS DE INCLUSION .....	77
5. CRITERIOS DE EXCLUSION .....	77
6. PROTOCOLOS DEL ESTUDIO .....	77
6.1 Historia clínica.....	77
6.2 TEST IN VIVO .....	77
6.2.1. Pruebas cutáneas. ....	77
6.2.2 Provocación oral abierta (POA) .....	78
6.2.3 Inmunoterapia oral huevo (ITO).....	80
6.2.3.1 Pauta inmunoterapia oral huevo.....	82
6.2.3.2 Indicaciones para la realización de Inmunoterapia oral con huevo .....	83
6.2.3.3 Contraindicaciones para la realización de inmunoterapia oral con huevo .....	83
6.2.3.4 Reacciones adversas .....	84
6.2.3.5 Ajuste de dosis .....	85
6.2.3.6 RAs durante el periodo de incremento rápido de la fase de inicio.....	85
6.2.3.7 RAs durante el periodo de incremento lento de la fase de inicio y fase de mantenimiento .....	85
6.2.3.8 Uso de premedicación.....	88
6.2.3.8.1 Corticoide inhalado.....	88
6.2.3.8.2 Antihistamínico .....	88
6.3. TEST IN VITRO .....	88
6.3.1. IgE específica .....	88
6.3.2 IgG4 Específica.....	89
6.3.3 Test de activación de los basófilos (TAB) .....	89
6.3.4 IgE e Ig4 específica microarray .....	90
6.3.5 Determinación de los niveles de citoquinas .....	93
7. MÉTODOS ESTADÍSTICOS.....	94
8. CONSIDERACIONES ÉTICAS Y DE CONFIDENCIALIDAD .....	96
CAPITULO VI: RESULTADOS.....	99
1. Descriptivo general .....	99
2. Factores asociados a anafilaxia .....	100
2.1. Curvas ROC.....	103
2.2. Índices de validez .....	108
3. Factores asociados a evolutivo (fallo o pérdida de tolerancia) .....	109
3.1. Curvas ROC.....	111
3.2. Índices de validez .....	114
4. Factores asociados a reprovocación (no éxito) .....	115
5. Factores asociados a duración de inducción ITO .....	115
6. Evolutivo pruebas cutáneas e sIgE.....	117
6.1. Descriptivo general.....	117

---

6.2. Influencia en reprovocación (no éxito) .....	120
7. Inmunoglobulina sIgG <sub>4</sub> .....	122
7.1. Influencia en anafilaxia .....	122
7.2. Influencia en reprovocación (no éxito) .....	123
7.3. Influencia en duración de inducción .....	124
7.4. Evolutivo sIgG <sub>4</sub> .....	125
7.5. Influencia evolutivo en reprovocación (no éxito) .....	127
8. Array sIgE y sIgG <sub>4</sub> .....	128
8.1. Influencia en anafilaxia .....	128
8.2. Influencia en reprovocación (no éxito) .....	129
3. Influencia en duración de inducción .....	130
8.4. Evolutivo array .....	131
8.4.1. Influencia en reprovocación (no éxito) .....	134
8.5. Asociación entre sIgG y sIgG <sub>4</sub> .....	136
9. Test activación basófilos (TAB).....	138
10. Citoquinas .....	140
10.1 Influencia en anafilaxia .....	140
10.2 Influencia en reprovocación (éxito) .....	141
10.3 Índices de validez .....	142
10.4 Influencia en duración de inducción .....	142
10.5 Evolutivo citoquinas .....	143
10.6 Influencia evolutivo en reprovocación (no éxito) .....	145
11. Tabla descriptiva general de variables.....	146
CAPITULO VII: DISCUSIÓN .....	151
1. Descriptivo general .....	152
2. Cambios inmunológicos.....	157
2.1 Pruebas Cutáneas.....	158
2.2 IgE Específica in vitro .....	159
3. Seguridad.....	160
4. IgG <sub>4</sub> .....	166
5. Aplicación de los microarrays en el manejo terapéutico de la alergia a proteínas de huevo. ....	169
6. Test Activación de Basófilos.....	172
7. Citoquinas.....	174
CONCLUSIONES .....	181
BIBLIOGRAFÍA.....	185
ANEXOS .....	202
Anexo I: Variables .....	202
Anexo II: Cuadernillo ITO.....	203
Anexo III: Hoja consentimiento.....	211
Anexo IV: Cuaderno de adrenalina .....	215



**PUBLICACIONES**



## PUBLICACIONES, APORTACIONES Y AYUDAS A LA INVESTIGACIÓN

.- Gamboa PM, Garcia-Lirio E, Gonzalez C, Gonzalez A, Martinez RM, Sanz María L. Is the Quantification of Antigen-Specific Basophil Activation a Useful Tool for Monitoring Oral Tolerance Induction in Children With Egg and/or Milk Allergy?. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2016; Vol. 26(1): 40-47

ISSN: 1018-9068

*JCR Science Edition, 2015. Índice de impacto: 2,131. Categoría: Allergy. Posición: 17/25 Cuartil:*

3.

ORIGINAL ARTICLE

### **Is the Quantification of Antigen-Specific Basophil Activation a Useful Tool for Monitoring Oral Tolerance Induction in Children With Egg Allergy?**

Gamboa PM<sup>1</sup>, Garcia-Lirio E<sup>1</sup>, Gonzalez C<sup>2</sup>, Gonzalez A<sup>2</sup>, Martinez-Aranguren RM<sup>3</sup>, Sanz María L<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Alergia, Hospital Universitario de Basurto, Bilbao, Spain

<sup>2</sup>Servicio Pediatría, Hospital Universitario de Basurto, Bilbao, Spain

<sup>3</sup>Departamento de Alergología e Inmunología Clínica, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona, Spain

*J Investig Allergol Clin Immunol* 2016; Vol. 26(1): 25-30  
doi: 10.1017/ijaci.0004

El trabajo ha sido financiado con una ayuda a proyectos de investigación sanitaria concedida por el Gobierno Vasco al Dr. Pedro Gamboa Setien como investigador principal



OSASUN ETA KONTSUMO  
SAILA  
Kalitate, Ikerketa eta Berrikuntza  
Sanitarioko Sailburuordetza  
Ezagutzaren Gestioa eta Ebaluazioa  
Zuzendaritza

DEPARTAMENTO DE SANIDAD  
Y CONSUMO  
Viceconsejería de Calidad, Investigación  
e Innovación Sanitaria  
Dirección de Gestión del Conocimiento y  
Evaluación

GAMBOA SETIEN, Pedro Manuel  
Proyecto Nº: 2011111121

**Gaia:** 2011KO OSASUN ARLOKO  
IKERKETA-PROIEKTUETARAKO  
LAGUNTZAK

Zure proiektua diru-laguntza eman diogunetako bat denez, onarpen-dokumentazioaren bi ale bidaltzen dizkizugu. Hor ikusiko dituzu urterokoetarako emandako zenbatekoak eta finantzatutako kontzeptuak.

Dokumentazioa jaso eta **HAMABOST EGUNEKO** epean bidalitako dokumentu bakoitzaren ale bana behar bezala bete eta sail honetara itzuli behar duzu. Dokumentazioan akatsik balego edo eskaria egin zenuenetik daturen bat aldatu baldin bada, zuzendu egin behar duzu. Bekaduna onartzeko dokumentuari bekadunaren curriculuma erantsi behar diozu.

Zure esanetara gaude edozein zalantza argitzeko. Bide batez, har ezazu gure agurrak zintzoena.

**Asunto:** AYUDAS A PROYECTOS DE  
INVESTIGACION SANITARIA  
2011

Siendo su Proyecto uno de los subvencionados, adjunto le enviamos por duplicado la documentación de aceptación. En ella podrá observar la cuantía concedida por anualidades y los conceptos financiados.

En el plazo de **15 DIAS** a partir de su recepción, uno de los ejemplares de cada uno de los documentos remitidos, deberá ser devuelto a este Departamento una vez cumplimentados, rectificando en su caso algún dato que no sea correcto o que haya cambiado desde el momento de la solicitud. Al Documento de Aceptación del becario se deberá acompañar el Currículo del mismo.

Quedamos a su disposición para cualquier aclaración y le enviamos un atento saludo.

Vitoria-Gasteizen, 2012ko urtarrilaren 30ean

José Asua Batarrita  
Osasun Planingintza eta Antolamenduko Zuzendaria  
Director de Planificación y Ordenación Sanitaria

Eranskina: Bikoitza/ Anexo: Duplicado





CONCEPTOS DE GASTO DEL PROYECTO FINANCIADOS CON LA AYUDA 2011

Estos son los conceptos de gasto del Proyecto de Investigación de la Convocatoria 2011 de título “Inducción de tolerancia oral a niños con alergia a leche o huevo. Detección de posibles factores predictores de reacciones adversas y tolerancia. Seguimiento durante tres años.” cuyo IP es **GAMBOA SETIEN, PEDRO MANUEL** y con Expediente **2011111121**, a los que deberá ser destinada la Ayuda concedida.

<b>CONCEPTOS FINANCIADOS</b>	
<b>PRESUPUESTO SOLICITADO (Desglosado por anualidades)</b>	
	<b>Cuantía</b>
<b>Otros gastos</b>	
▪ Microarray (Phadia) con 103 alergenos x 60 pacientes x 3 tiempos x 100€ utilizando IgE como reactivo	19.800 €
▪ Microarray (Phadia) con 103 alergenos x 60 pacientes x 3 tiempo x 100€ utilizando IgG4 como reactivo	19.800 €
▪ IgG4 específica para clara de huevo x 30 niños x 3 veces	780 €
▪ IgG4 específica para 3 fracciones de leche x 30 niños x 3 veces	2.350 €
▪ IgE específica para 4 alergenos x 60 niños x 3 tiempos	3.360 €
▪ Determinación de calprotectina en heces x 60 niños x 3 determinaciones	4.500 €
<b>TOTAL AYUDA CONCEDIDA</b>	<b>50.590 €</b>

EUSKO JAURLARITZA



GOBIERNO VASCO

OSASUN ETA KONTSUMO  
SAILA

Kalitate, Ikerketa eta Berrikuntzako  
Salbunordetza  
Eragutzaeren Gestioa eta Ebaluazioa  
Zuzendaritza

DEPARTAMENTO DE SANIDAD  
Y CONSUMO

Viceconsejería de Calidad, Investigación  
e Innovación Sanitaria  
Dirección de Gestión del Conocimiento y  
Evaluación

**IKERKETA-PROIEKTUETARAKO  
LAGUNTZAK 2011**

**AYUDAS A PROYECTOS DE  
INVESTIGACION 2011**

**ONARPEN-AGIRIA**

**DOCUMENTO DE ACEPTACION**

GAMBOA SETIEN, Pedro Manuel jaunak/andreak, 14947689N Zki.ko N.A.N.a duelarik, *"Inducción de tolerancia oral a niños con alergia a leche o huevo. Detección de posibles factores predictores de reacciones adversas y tolerancia. Seguimiento durante tres años."* izeneko eta 2011111121 expediente zki.ko ikerketa-proiektuaren ikertzaile nagusia izanik, eta Osasun eta Kontsumo Sailaren laguntza horiek emateari buruzko araudia (2011ko ekainaren 20ko Agindua, 2011ko abuztuaren 12ko E.H.A.A.) ezagutzen duenez gero,

D./Dña. GAMBOA SETIEN, Pedro Manuel con D.N.I.: 14947689N como investigador principal del proyecto de investigación *"Inducción de tolerancia oral a niños con alergia a leche o huevo. Detección de posibles factores predictores de reacciones adversas y tolerancia. Seguimiento durante tres años."*, expediente 2011111121, conecedor de la normativa que regula la concesión de estas ayudas (Orden de 20 de julio de 2011, B.O.P.V. de 12 de agosto de 2011) del Departamento de Sanidad y Consumo.

**HITZ EMATEN DU:**

**SE COMPROMETE A:**

1. Laguntza-dirua erabiliko duela aipatutako ikerketa egiteko.
2. Delaldian agertzen denari jarraiki, lanaren garapeneri buruzko bosten idatzia bidaltzea, zentroko legezko ordezkariaren oniritzia duena, bai eta egindako gastuen frogagiriak ere.
3. Ikerlanetik eratorritako argitarapenen separata bidaliko duela. Gainera, argitarapen guztietan eta kongresuetan egindako aurkezpen guztietan ere Osasun eta Kontsumo Sailetik hartutako laguntza agertu beharko da. Patente edo produktuei buruzko informazioa ere bidali.
4. Jatorrizko proiektuari edozein aldaketa eginez gero, Saila jakitun berehala ipiniko duela.
5. Ezagutzaren Gestioa eta Ebaluazioa Zuzendaritzak eskatzen duenean, informazio puntuala bidaliko duela eta Zuzendaritza horrek egoki irizitako egiaztapen edo segimenduak erraztuko dituela.

1. Emplear el dinero de la ayuda en realizar la investigación mencionada.
2. Remitir en la forma que indica la convocatoria un informe escrito, con el VºBº del representante legal del Centro, del desarrollo del trabajo, así como la justificación documental de los gastos realizados.
3. Enviar una separata de las publicaciones que se deriven del trabajo de investigación. En todas las publicaciones y presentaciones a congresos deberá hacerse constar la ayuda recibida del Departamento de Sanidad y Consumo. Remitir información sobre las patentes o productos que se deriven del proyecto.
4. Notificar de inmediato al Departamento cualquier alteración del proyecto original.
5. Remitir información puntual cuando sea solicitada por la Dirección de Gestión del Conocimiento y Evaluación y facilitar las comprobaciones o seguimientos que esta Dirección estime oportunos.

....., 2012ko.....k.....

....., a..... de..... de 2012

Sin./Fdo.: RESPONSABLE DEL CENTRO / ZENTROKO  
ARDURADUNA  
Kargua / Cargo:

Sin./Fdo.: GAMBOA SETIEN, Pedro Manuel  
/Ikertzaile Nagusia / El Investigador/a Principal



**SEICAP 2013**  
XXXVII CONGRESO DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE INMUNOLOGÍA CLÍNICA Y ALERGOLOGÍA PEDIÁTRICA  
Ávila, 16 al 18 de mayo de 2013 • LENZO NORTE, Palacio de Congresos y Exposiciones Ávila

## COMUNICACIÓN ORAL

**P. Gamboa , C. González , A. González, T. Intxausti, A. Soriano y A. Zurutuza**  
Unidad de Alergia Infantil. Hospital Universitario Basurto. Bilbao. España

han participado en el XXXVII Congreso de la Sociedad Española de Inmunología Clínica y Alergología Pediátrica, SEICAP, celebrado en Ávila los días 16, 17 y 18 de mayo de 2013 con la presentación de la comunicación oral

**Sesión Comunicaciones Orales (V)**  
**INDUCCIÓN A TOLERANCIA ORAL AL HUEVO. DESENSIBILIZACIÓN O TOLERANCIA POSIBLES FACTORES PREDICTORES**

 Ávila, 18 de mayo de 2013 

Dr. Miguel Ibero Ibarra  
Presidente del Comité Científico y Presidente SEICAP

Dr. José M. Mallo del Castillo Menduza  
Presidente del XXXVII Congreso SEICAP

12 Congreso Declarado de "Interés Científico Sanitario" por el Ministerio de Sanidad y Consumo



*Simposio Internacional de Alergia Alimentaria*  
*100 años de Inmunoterapia*  
*International Symposium on Food Allergy*  
*Commemorative Meeting of 100 years of Immunotherapy*



Barcelona, 10 al 12 de noviembre de 2011 • Palau de Congressos de Catalunya

## DIPLOMA

A favor de Gonzalez Díaz, Carlos; Gamboa Setien, Pedro M; Gonzalez Hermosa, Andres; Antepara Ercoreca, Ignacio; Jauregui Presa, Ignacio; Urrutia Etxeberria, Ignacio.

por haber presentado como comunicación póster el trabajo titulado:

**"PROTOCOLO PATRIARCA DE INDUCCIÓN DE TOLERANCIA EN ALERGICOS AL HUEVO: RESULTADOS DE EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD. CAMBIOS EN LAS PRUEBAS CUTANEAS Y NIVELES DE IG E ESPECIFICAS."**

en el *Simposio Internacional de Alergia Alimentaria – 100 años de Inmunoterapia*,  
celebrado en Barcelona, del 10 al 12 de noviembre de 2011.

Dr. José María Obagón Berra  
Presidente de la SEICAP

Dr. Eric Martí Guadalupe / Dr. Antonio Luis Valero Santiago  
Coordinadores del Comité Organizador

Dra. Montserrat Fernández Blaz / Dra. Belén de la Hoz Ceballos  
Coordinadoras del Comité Científico

[RECONOCIDO DE INTERÉS SANITARIO]



**ABREVIATURAS**



## LISTADO DE ABREVIATURAS

<b>AH</b>	Alergia al huevo
<b>BAT</b>	Test de activación de basófilos
<b>CAP</b>	CAP sistem®, Phadia
<b>CHD</b>	Clara de huevo deshidratada
<b>FI</b>	Fase inducción inmunoterapia oral
<b>FIL</b>	Fase de inducción oral de tolerancia lenta
<b>FIR</b>	Fase de inducción oral rápida
<b>FM</b>	Fase mantenimiento inmunoterapia oral
<b>GI</b>	Gastrointestinal
<b>HRF</b>	Factor de liberación de histamina
<b>IgA</b>	Inmunoglobulina A
<b>IgE</b>	Inmunoglobulina E
<b>IgG<sub>4</sub></b>	Inmunoglobulina G4
<b>IL-3</b>	Interleuquina 3
<b>ISU</b>	Unidades estándar ISAC® para IgE
<b>ITO</b>	Inducción tolerancia oral
<b>kU/L</b>	Kilo unidades por litro
<b>mg/mL</b>	Miligramo por mililitro
<b>OVOA</b>	Ovoalbúmina
<b>OVOM</b>	Ovomucoide
<b>pg/mL</b>	Picogramo por mililitro
<b>POA</b>	Provocación oral abierta
<b>PRICK</b>	Prueba cutánea intraepidérmica
<b>RAs</b>	Reacciones adversas
<b>RAST</b>	Radio Allergo Sorbent Test
<b>ROC</b>	Característica Operativa del Receptor
<b>SCORAD</b>	Scoring Atopic Dermatitis
<b>sIgE</b>	Inmunoglobulina E específica
<b>sIgG<sub>4</sub></b>	Inmunoglobulina G4 específica
<b>SpO<sub>2</sub></b>	Saturación pulsátil de oxígeno
<b>TAB</b>	Test activación de basófilos
<b>ug/mL</b>	Microgramo por mililitro





**ÍNDICE DE TABLAS**



<b>ÍNDICE DE TABLAS</b>	<b>página</b>
TABLA 1. MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA ALERGIA A HUEVO .....	22
TABLA 2. CRITERIOS CLÍNICOS PARA DIAGNÓSTICO DE ANAFILAXIA .....	24
TABLA 3. CLASIFICACIÓN DE LA GRAVEDAD DE LAS REACCIONES ALÉRGICAS INMEDIATAS A ALIMENTOS .....	25
TABLA 4. PAUTA DE PROVOCACIÓN ORAL CON HUEVO .....	79
TABLA 5. METODOLOGÍA ITO .....	83
TABLA 6. DATOS RELEVANTES DE HISTORIA CLÍNICA .....	99
TABLA 7. EDAD DE INICIO Y DURACIÓN DE LA FASE DE INDUCCIÓN DE ITO .....	99
TABLA 8. FACTORES ASOCIADOS A ANAFILAXIA: ANÁLISIS UNIVARIANTES .....	101
TABLA 9. FACTORES ASOCIADOS A ANAFILAXIA: ANÁLISIS MULTIVARIANTE .....	102
TABLA 10. PUNTOS DE DECISIÓN PARA LOS TEST CUTÁNEOS O IGE QUE HAN RESULTADO SIGNIFICATIVOS EN LA ASOCIACIÓN CON ANAFILAXIA. ....	108
TABLA 11. FACTORES ASOCIADOS A EVOLUTIVO (FALLO + PERDIDA TOLERANCIA): ANÁLISIS UNIVARIANTES .....	109
TABLA 12. FACTORES ASOCIADOS A EVOLUTIVO (FALLO + PERDIDA TOLERANCIA): ANÁLISIS MULTIVARIANTE .....	110
TABLA 13. PUNTOS DE CORTE PARA LOS TEST CUTÁNEOS O IGE QUE HAN RESULTADO SIGNIFICATIVOS EN LA ASOCIACIÓN CON EVOLUTIVO (FALLO + PERDIDA TOLERANCIA) .....	114
TABLA 14. FACTORES ASOCIADOS A REPROVOCACIÓN (NO ÉXITO): ANÁLISIS UNIVARIANTES .....	115
TABLA 15. FACTORES ASOCIADOS A DURACIÓN INDUCCIÓN: ANÁLISIS UNIVARIANTES .....	116
TABLA 16. EVOLUCIÓN DE LA PRIMERA MEDICIÓN (T0) A LA TERCERA MEDICIÓN (T3).....	117
TABLA 17 . INFLUENCIA DEL CAMBIO DE LA PRIMERA MEDICIÓN A LA SEGUNDA (T1-T0) EN REPROVOCACIÓN (NO EXITO): ANÁLISIS UNIVARIANTES AJUSTANDO POR MEDICIÓN 1 .....	120
TABLA 18. INFLUENCIA DEL CAMBIO DE LA SEGUNDA MEDICIÓN A LA TERCERA (T3-T1) EN REPROVOCACIÓN (NO EXITO): ANÁLISIS UNIVARIANTES AJUSTANDO POR MEDICIÓN 2.....	121
TABLA 19. INFLUENCIA DEL CAMBIO DE LA PRIMERA MEDICIÓN A LA TERCERA (T3-T0) EN REPROVOCACIÓN (NO EXITO): ANÁLISIS UNIVARIANTES AJUSTANDO POR MEDICIÓN 1 .....	121
TABLA 20. VARIABLES sIgG <sub>4</sub> ASOCIADOS A ANAFILAXIA: ANÁLISIS UNIVARIANTES .....	122
TABLA 21. FACTORES IgG <sub>4</sub> ASOCIADOS A REPROVOCACIÓN (NO EXITO): ANÁLISIS UNIVARIANTES .....	123
TABLA 22. VARIABLES IGG4 EN T3 SEGÚN REPROVOCACIÓN (NO EXITO): ANÁLISIS UNIVARIANTES .....	123
TABLA 23. FACTORES IgG <sub>4</sub> ASOCIADOS A DURACIÓN INDUCCIÓN: ANÁLISIS UNIVARIANTES .....	124
TABLA 24. EVOLUCIÓN EN IgG <sub>4</sub> DE INICIO DE ITO A INICIO DE REPROVOCACIÓN .....	125
TABLA 25. INFLUENCIA DEL CAMBIO DE sIgG <sub>4</sub> ENTRE MEDICIONES EN REPROVOCACIÓN (NO ÉXITO): ANÁLISIS UNIVARIANTES AJUSTANDO POR MEDICIÓN	

BASAL .....	127
TABLA 26. VARIABLES GALD DE ARRAY IGE E IGG <sub>4</sub> ASOCIADOS A ANAFILAXIA: ANÁLISIS UNIVARIANTES .....	128
TABLA 27. VARIABLES GALD DE ARRAY IGE E IGG <sub>4</sub> ASOCIADOS A REPROVOCACIÓN (NO ÉXITO): ANÁLISIS UNIVARIANTES . .....	129
TABLA 28. VARIABLES GALD DE ARRAY IGE E IGG <sub>4</sub> ASOCIADOS A DURACIÓN INDUCCIÓN: ANÁLISIS UNIVARIANTES .....	130
TABLA 29. EVOLUCIÓN EN GALD DE ARRAY IGE E IGG <sub>4</sub> DE LA PRIMERA MEDICIÓN (T0) A LA TERCERA MEDICIÓN (T3) .....	131
TABLA 30. INFLUENCIA DEL CAMBIO DE GALD DE ARRAY IGE ENTRE MEDICIONES EN REPROVOCACIÓN (NO EXITO): ANÁLISIS UNIVARIANTES AJUSTANDO POR MEDICIÓN BASAL. ....	134
TABLA 31. INFLUENCIA DEL CAMBIO DE GALD DE ARRAY IGG <sub>4</sub> ENTRE MEDICIONES EN REPROVOCACIÓN (NO EXITO): ANÁLISIS UNIVARIANTES AJUSTANDO POR MEDICIÓN BASAL. ....	135
TABLA 32. ASOCIACIÓN ENTRE IGE O IGG <sub>4</sub> CON ARRAY IGE E IGG <sub>4</sub> . ....	136
TABLA 33. RELACION IGE CON ARRAY IGE CATEGORIZADOS (TABLE OF GALD1_IGE1CAT BY CAPOVOA1c).....	136
TABLA 34. RELACIÓN IGE CON ARRAY IGE CATEGORIZADOS (TABLE OF GALD2_IGE1CAT BY CAPOVOM1c).....	137
TABLA 35. TEST ACTIVACIÓN DE BASÓFILOS A PROTEÍNA DE HUEVO AL INICIO Y FINALIZACIÓN DE ITO .....	138
TABLA 36. VARIABLES CITOQUINAS ASOCIADOS A ANAFILAXIA: ANÁLISIS UNIVARIANTES .....	140
TABLA 37. VARIABLES CITOQUINAS ASOCIADOS A PROVOFINAL (NO EXITO): ANÁLISIS UNIVARIANTES .....	141
TABLA 38. PUNTOS DE CORTE PARA CITOQUINAS QUE HAN RESULTADO SIGNIFICATIVOS EN LA ASOCIACIÓN CON PROVOFINAL (NO EXITO) . .....	142
TABLA 39. VARIABLES CITOQUINAS ASOCIADOS A DURACIÓN INDUCCIÓN: ANÁLISIS UNIVARIANTES .....	142
TABLA 40. EVOLUCIÓN EN CITOQUINAS DE LA PRIMERA MEDICIÓN A LA TERCERA MEDICIÓN .....	143
TABLA 41. INFLUENCIA DEL CAMBIO DE CITOQUINAS ENTRE MEDICIONES EN PROVOFINAL (NO EXITO): ANÁLISIS UNIVARIANTES AJUSTANDO POR MEDICIÓN BASAL. ....	145
TABLA 42. DESCRIPTIVO GENERAL DE VARIABLES .....	146
TABLA 43. PRINCIPALES CARACTERÍSTICAS, ASPECTOS METODOLÓGICOS Y RESULTADOS DE ESTUDIOS ITO .....	156

**ÍNDICE FIGURAS**



<b>ÍNDICE FIGURAS</b>	<b>página</b>
FIGURA 1. TIPOS DE REACCIONES ADVERSAS A ALIMENTOS .....	8
FIGURA 2. MECANISMOS DE TOLERANCIA ORAL VERSUS ALERGIA .....	13
FIGURA 3. CURVA DE SUPERVIVENCIA DE KAPLAN-MEIER PARA EL DESARROLLO DE TOLERANCIA A HUEVO EN UNA COHORTE ESPAÑOLA DE AH .....	18
FIGURA 4. CURVA DE SUPERVIVENCIA DE KAPLAN-MEIER PARA EL DESARROLLO DE TOLERANCIA A HUEVO EN UNA COHORTE ESTADOUNIDENSE DE NIÑOS CON AH .....	19
FIGURA 5. PILARES DIAGNÓSTICOS DE LA ALERGIA AL HUEVO .....	29
FIGURA 6. ALGORITMO DIAGNÓSTICO ALERGIA A HUEVO .....	38
FIGURA 7. PROTOCOLO DE MANEJO INICIAL DE LAS REACCIONES ALÉRGICAS INMEDIATAS EN URGENCIAS.....	39
FIGURA 8. FASES DE LA ITO .....	48
FIGURA 9. CAMBIOS INMUNOLÓGICOS ASOCIADOS A ITO .....	50
FIGURA 10. MECANISMOS POTENCIALES DE INMUNOMODULACIÓN OPERATIVOS EN DIFERENTES FORMAS DE INMUNOTERAPIA CON ALÉRGENOS ALIMENTARIOS.....	52
FIGURA 11. ESQUEMA DE ESTUDIO Y GRUPOS DE PACIENTES .....	75
FIGURA 12. TIPO DE ESTUDIO .....	76
FIGURA 13 A. ESCÁNER Y SOFTWARE DE ISAC® .....	90
FIGURA 13 B. PLATAFORMA DE UN MICROARRAY .....	91
FIGURA 13 C. ESQUEMA DE LA HIBRIDACIÓN EN EL MICROARRAY .....	91
FIGURA 13 D. PLATAFORMA DE UN MICROARRAY , ESQUEMA DE LA HIBRIDACIÓN EN EL MICROARRAY Y PASOS DE LA TÉCNICA ISAC® .....	92
FIGURA 14. IMAGEN DE LA LECTURA DE UN CHIP DE ISAC® .....	92
FIGURA 15. EVOLUCIÓN DE LOS PACIENTES DURANTE LAS DISTINTAS FASES DEL ESTUDIO. ....	100
FIGURA 16. CURVA ROC: PCCLARAO PARA ANAFILAXIA .....	103
FIGURA 17. CURVA ROC: PCOVOAO PARA ANAFILAXIA .....	104
FIGURA 18. CURVA ROC: CAPCLARAO PARA ANAFILAXIA .....	105
FIGURA 19. CURVA ROC: CAPOVOAO PARA ANAFILAXIA .....	106
FIGURA 20.. CURVA ROC: CAPOVOM0 PARA ANAFILAXIA.....	107
FIGURA 21. CURVA ROC: PCOVOM0 PARA EVOLUTIVO .....	111
FIGURA 22. CURVA ROC: CAPCLARAO PARA EVOLUTIVO .....	112
FIGURA 23. CURVA ROC: CAPOVOM0 PARA EVOLUTIVO .....	113

FIGURA 24. EVOLUCIÓN DE LAS PRUEBAS CUTÁNEAS ENTRE INICIO DE ITO E INICIO DE REPROVOCACIÓN (MEDIA). .....	118
FIGURA 25 . EVOLUCIÓN DE LAS PRUEBAS CUTÁNEAS ENTRE INICIO DE ITO E INICIO DE REPROVOCACIÓN (MEDIANA). .....	118
FIGURA 26 . EVOLUCIÓN DE LA SIGÉ ENTRE INICO DE ITO E INICIO DE REPROVOCACIÓN (MEDIA). .....	119
FIGURA 27 . EVOLUCIÓN DE LA SIGÉ ENTRE INICO DE ITO E INICIO DE REPROVOCACIÓN (MEDIANA). .....	119
FIGURA 28 . EVOLUCIÓN DE LA SIGG <sub>4</sub> ENTRE INICIO DE ITO E INICIO DE REPROVOCACIÓN (MEDIA). .....	126
FIGURA 29 . EVOLUCIÓN DE LA SIGG <sub>4</sub> ENTRE INICIO DE ITO E INICIO DE REPROVOCACIÓN (MEDIANA). .....	126
FIGURA 30 . EVOLUCIÓN DE ARRAY IgE ENTRE INICIO DE ITO E INICIO DE REPROVOCACIÓN (MEDIA). .....	132
FIGURA 31 . EVOLUCIÓN DE ARRAY IgGE ENTRE INICIO DE ITO E INICIO DE REPROVOCACIÓN (MEDIANA). .....	132
FIGURA 32 . EVOLUCIÓN DE ARRAY IgG <sub>4</sub> ENTRE INICIO DE ITO E INICIO DE REPROVOCACIÓN (MEDIA). .....	133
FIGURA 33 . EVOLUCIÓN DE ARRAY IgG <sub>4</sub> ENTRE INICIO DE ITO E INICIO DE REPROVOCACIÓN (MEDIANA). .....	133
FIGURA 34. EVOLUCIÓN EN CITOQUINAS DE LA PRIMERA MEDICIÓN A LA TERCERA MEDICIÓN (MEDIA) .....	144
FIGURA 35. EVOLUCIÓN CITOQUINAS DE LA PRIMERA MEDICIÓN (T0) A LA TERCERA MEDICIÓN (T3) (MEDIANA) .....	144
FIGURA 36. INTERROGANTES PENDIENTES EN LA ITO .....	165



**DEFINICIÓN Y  
CONCEPTOS**



## DEFINICIÓN DE CONCEPTOS

**Alergia:** reacción inmunológica sintomática frente a un antígeno inocuo del ambiente.

**Alérgeno:** antígeno capaz de estimular la producción de IgE mediante la inducción selectiva de una respuesta de célula T helper tipo 2 en un individuo genéticamente predispuesto, y de desencadenar una reacción alérgica en el individuo previamente sensibilizado.

**Alergia alimentaria:** efecto adverso sobre la salud debido a una respuesta inmune específica que ocurre de forma reproducible con la exposición a un determinado alimento.

**Alimento:** cualquier sustancia -procesada, semiprocada o cruda- que está destinada al consumo humano.

**Anafilaxia:** reacción de hipersensibilidad generalizada o sistémica, grave y que amenaza la vida.

**Asma:** enfermedad inflamatoria crónica que asocia un grado variable de obstrucción al flujo aéreo e hiperreactividad bronquial.

**Atopia:** tendencia personal o familiar a desarrollar sensibilización y producir anticuerpos IgE en respuesta a exposición habitual a alérgenos.

**Dermatitis atópica:** enfermedad cutánea inflamatoria pruriginosa.

**Desensibilización:** elevación de la dosis umbral que desencadena reacción alérgica en un paciente alérgico por medio de un determinado tratamiento, mientras se mantiene éste.

**Desensibilización completa:** elevación de la dosis umbral que desencadena reacción alérgica en un paciente por medio de un determinado tratamiento, logrando la ausencia de reactividad clínica a una ración normal (1 huevo entero) mientras se reciben dosis regulares del tratamiento.

**Desensibilización parcial:** elevación de la dosis umbral que desencadena reacción alérgica en un paciente por medio de un tratamiento, logrando la ausencia de reactividad clínica a dosis inferiores a una ración normal, mientras se reciben dosis regulares del tratamiento.

**Hipersensibilidad:** respuestas inmunológicas a antígenos inocuos que llevan a reacciones sintomáticas con la re-exposición.

**Inmunoterapia específica con alérgenos:** práctica de administrar cantidades crecientes de un producto alergénico a un individuo alérgico con el fin de mejorar sus síntomas

en exposiciones posteriores al alérgeno causal.

**Rinitis alérgica:** inflamación de la mucosa nasal por una respuesta inmune mediada por IgE contra alérgenos, generalmente inhalantes.

**Sensibilización:** producción de IgE específica frente a un alérgeno y unión de esta IgE a la superficie de mastocitos y basófilos.

**Tolerancia inmunológica:** fallo específico adquirido del mecanismo inmune de respuesta a un determinado antígeno, inducido por la exposición a éste.

**Tolerancia oral natural:** ausencia de manifestaciones clínicas tras la ingesta de un alimento, no dependiente de su toma regular o de la toma de fármacos, y que viene dada por un mecanismo fisiológico de supresión específica de respuestas inmunes frente a antígenos alimentarios.

**Tolerancia oral inducida:** consecución de la ausencia de manifestaciones clínicas tras la ingesta de un alimento al que el paciente era alérgico, mediante un tratamiento y que se mantiene tras suspender éste durante un período prolongado de semanas o meses.

**Capítulo I**

**INTRODUCCIÓN**



## CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN

### 1. ALERGIA

#### 1.1 Conceptos

La **alergia** se define como una reacción inmunológica sintomática frente a un antígeno inocuo del ambiente. Resulta de la interacción entre el antígeno (alérgeno) y un anticuerpo (generalmente IgE) o células T estimuladas por una exposición previa al mismo antígeno<sup>(1)</sup>.

**Alérgeno** se define como el antígeno capaz de estimular la producción de IgE mediante la inducción selectiva de una respuesta de célula T helper (Th) tipo 2 (Th2) en un individuo genéticamente predispuesto, y de desencadenar una reacción alérgica en el individuo previamente sensibilizado (es decir, en el individuo que ya ha producido IgE específica (IgEs) debido a una exposición previa a dicho antígeno)<sup>(2)</sup>. La nomenclatura de los diferentes alérgenos identificados comprende las 3 primeras letras del género, seguido de la primera 1-2 letras de la especie, seguidas de un número arábigo que refleja el orden en que se aisló (respecto a los demás alérgenos de la misma especie) o su relevancia clínica (ejemplo: Ovomucoide corresponde a Gal d 1, de *Galus domesticus* 1<sup>(3)</sup>).

La porción de la molécula de alérgeno que se une específicamente a la IgE o al receptor de membrana de las células T o B se denomina **epítopo** o determinante antigénico. Los epítopos pueden ser secuenciales (lineales), si están determinados por aminoácidos contiguos en la estructura primaria de la proteína, o conformacionales, es decir, integrados por aminoácidos de diferentes regiones que están en íntima proximidad debido al plegamiento de la molécula.

#### 1.2 Alergia alimentaria

##### 1.2.1 Conceptos

La alergia alimentaria se define como un efecto adverso sobre la salud debido a una respuesta inmune específica que ocurre de forma reproducible con la exposición a un determinado alimento<sup>(4)</sup>. Se debe diferenciar de otras reacciones adversas a alimentos no mediadas por mecanismos inmunes, que se conocen como “intolerancia alimentaria” y que obedecen a causas metabólicas, farmacológicas, tóxicas o idiopáticas (Figura 1).

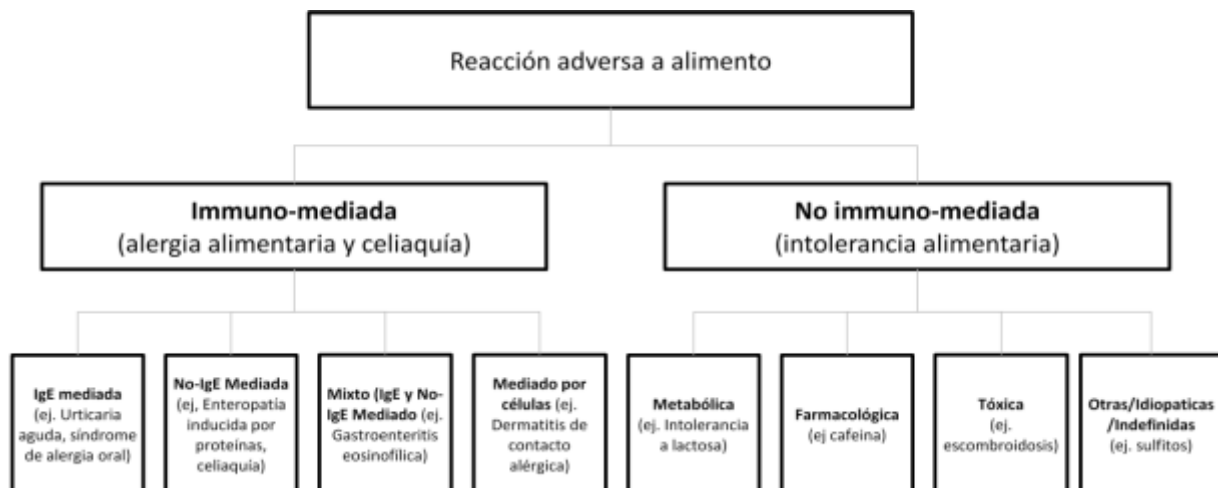


Figura 1. Tipos de reacciones adversas a alimentos <sup>(4)</sup>

**Alimento** se define como cualquier sustancia -procesada, semiprocada o cruda- que está destinada al consumo humano, incluyendo bebidas, chicle, aditivos o suplementos dietéticos. Sustancias utilizadas únicamente como fármaco, tabaco o cosméticos que podrían ser ingeridos no se consideran alimentos <sup>(4)</sup>.

Los **alérgenos alimentarios** se definen como aquellos componentes o ingredientes específicos de los alimentos (típicamente proteínas, pero también algunos haptenos químicos) que son reconocidos por células inmunes alérgeno-específicas y desencadenan reacciones inmunológicas, resultando en síntomas característicos <sup>(4)</sup>. A lo largo del capítulo de introducción profundizaremos particularmente en la alergia a huevo (AH), por ser el objeto de esta tesis.

La **tolerancia oral** se define como la ausencia de manifestaciones clínicas tras la ingesta de un alimento, no dependiente de su toma regular <sup>(4)</sup>. Viene dada por un mecanismo fisiológico de supresión específica de respuestas inmunes frente a antígenos alimentarios.

### 1.2.2 Epidemiología alergia huevo

La alergia alimentaria es un problema de salud pública frecuente <sup>(4)</sup>. Su prevalencia en la población general en países desarrollados se estima en el 5-6% de niños pequeños y en el 3.7% de adultos <sup>(5)</sup>. De forma similar a otras enfermedades de base atópica, la incidencia de la alergia alimentaria parece ir en aumento <sup>(6)</sup>. Así, en Estados Unidos se ha detectado en la última década un incremento del 18% en su incidencia en niños <sup>(7)</sup>. En Reino Unido, los ingresos hospitalarios por anafilaxia, la forma más grave de alergia alimentaria, se han



multiplicado por siete entre 1990 y 2003 (6) y la incidencia de sensibilización a cacahuete se ha triplicado en un plazo de 6 años (8). Cabe destacar que leche de vaca y huevo son los alérgenos más prevalentes en la infancia (9-11).

El huevo es la principal causa de alergia alimentaria en los niños(12). Esta alergia tiende a manifestarse a los 2 años de edad, y el 50% de los pacientes son capaces de alcanzar la tolerancia entre 3-4 años de edad, frente al 66-74% a los 5 años de edad(13),(14). En la literatura se describe un 1,6% de incidencia de alergia a huevos sintomática en el primer año de vida y una incidencia acumulada de 2,4 a 2,6% en los dos primeros años(15),(16).

En España se ha llevado a cabo un estudio observacional, conocido como Alergológica(11), en el que participaron 4.991 pacientes alérgicos. Se diagnosticó alergia alimentaria en 369 pacientes (7,4%). En este grupo, la alergia al huevo representó el 16% de los casos de alergia alimentaria y el huevo fue el cuarto alimento causal por rango de frecuencia en la población general y la causa principal en niños menores de 5 años. En este último subgrupo, la alergia al huevo representó el 78,9% de todos los casos de alergia a los alimentos, y fue el principal sensibilizador junto con la leche de vaca. En pacientes con dermatitis atópica y síntomas digestivos, la leche y el huevo fueron los alérgenos causales más frecuentes. En los individuos menores de 15 años de edad, la frecuencia de la alergia al huevo fue del 20%, y los huevos, la leche y los frutos secos fueron la principal causa de alergia a los alimentos en este grupo de edad.

La mayoría de las sensibilizaciones a la proteína del huevo (76%) se producen antes de los 5 años de edad, 12% entre 5 y 10 años de edad, y 12% entre 10 y 15 años de edad. En un grupo de 355 niños diagnosticados con alergia alimentaria en España, la prevalencia de alergia a las proteínas del huevo fue del 20,1%. Esta cifra es similar a la registrada en la encuesta Alergológica. Un poco más de la mitad de los pacientes (56,5%) desarrollaron los síntomas entre los 6 y 12 meses de edad, y en el 97% de los sujetos se manifestaron en los 2 primeros años de vida. Sólo el 16% de los niños con alergia al huevo tenían otras alergias a los alimentos (dos o más). La prevalencia de sensibilización y alergia al huevo es mayor en niños con alergia a la leche de vaca y en aquellos que sufren dermatitis atópica. En los lactantes con alergia a la leche de vaca, se ha documentado la sensibilización al huevo en el 30-67% de los casos antes de su introducción en la dieta, y se han registrado pruebas positivas de provocación en el 36%(17). En los recién nacidos con dermatitis atópica, se ha observado sensibilización a la proteína del huevo en el 61% de los pacientes antes de su introducción en la dieta, y se han registrado pruebas positivas de provocación en el 27-67% de los casos (18-20).

### 1.2.3 Fisiopatología

La tolerancia de las proteínas de la dieta implica una red muy compleja de inmunoregulación y el fallo en alguno de sus múltiples componentes puede llevar a la pérdida de esta tolerancia y, con ello, a la alergia alimentaria. En las últimas décadas se han desarrollado numerosas líneas de investigación que pretenden profundizar en el conocimiento de las bases fisiopatológicas de la alergia alimentaria. El fin último es poder diseñar estrategias preventivas y terapéuticas para esta enfermedad prevalente. Aunque se han realizado grandes avances en este campo, como se expone a continuación, su etiología y patogenia no se conoce con exactitud<sup>(21)</sup>.

La mayoría de las proteínas en la dieta se descomponen en aminoácidos a través de la acción de enzimas proteolíticas durante la digestión, aunque el 2% de las proteínas ingeridas se absorben como péptidos inmunológicamente reconocibles. Normalmente, cuando el sistema inmunológico reconoce proteínas alimenticias como extrañas al huésped, se establecen mecanismos inmunorreguladores que conducen a la adquisición de tolerancia. Las alteraciones en estos mecanismos reguladores alteran la inducción de la tolerancia, dando como resultado una alergia alimentaria. Diferentes factores, como la edad, la susceptibilidad genética y la fluctuación intestinal comensal del individuo, la ruta de exposición al antígeno, la solubilidad, la presencia de otras proteínas, lípidos y vitaminas y especialmente el tipo de células presentadoras de antígeno, pueden condicionar la inducción de tolerancia<sup>(22,23)</sup>.

#### 1.2.3.1 Sensibilización por vía gastrointestinal versus tolerancia oral

La tolerancia oral a la proteína alimentaria fue descrita por primera vez en 1911 por experimentos que mostraron que la anafilaxia en cobayas no podía ser inducida a las proteínas que ya estaban presentes en su dieta<sup>(24)</sup>. Así, la alergia alimentaria deriva de una respuesta inmune activa frente a proteínas de la dieta. Por el contrario, la tolerancia inmunológica oral viene dada por una supresión antígeno-específica de las respuestas inmunes celulares o humorales, que conllevará la ausencia de manifestaciones clínicas ante la ingesta del antígeno<sup>(21)</sup>. Es un proceso que comienza en la infancia y está mediado por el sistema inmune de la mucosa gastrointestinal.

El papel de la mucosa gastrointestinal en el establecimiento de la tolerancia oral es complejo. El tracto GI recibe diariamente aproximadamente 70-100 g de

proteínas y la regulación inmune en respuesta a esta carga de antígeno se basa en una serie de factores: las barreras físicas del epitelio y sus productos secretados, la digestión luminal de los antígenos y un medio inmune supresor incluyendo la presencia de células T reguladoras. La función de barrera del tracto GI incluye una capa hidrófoba de oligosacáridos de mucina que atrapan el antígeno y la IgA secretora que impide la absorción de las proteínas alimenticias a través del epitelio intestinal. A medida que las proteínas alimentarias pasan por el estómago y el duodeno, el ácido gástrico y otras enzimas digestivas destruyen sus epítomos conformacionales y lineales y los descomponen en di- y tripéptidos, haciéndolos menos inmunogénicos y simultáneamente permitiendo la absorción de péptidos y aminoácidos como nutrientes <sup>(25)</sup> .

Tres tipos diferentes de células en la mucosa intestinal pueden “tomar muestras” de las proteínas que escapan a la digestión. Las células epiteliales especializadas llamadas células M que se encuentran en el epitelio de la cúpula que recubre las placas de Peyer. Estas células M pueden absorber el antígeno debido a su limitado glicocálisis, su escaso citoplasma y su alta actividad endocítica, lo que permite un suministro eficiente a las células inmunes subyacentes. Las células epiteliales intestinales que también pueden transportar antígenos solubles por un mecanismo transcelular, y finalmente las células dendríticas pueden captar directamente el antígeno extendiendo las dendritas hacia el interior de la luz intestinal <sup>(26)</sup>.

Actualmente se asume que la sensibilización primaria a alérgenos alimentarios se produce generalmente por vía digestiva <sup>(27)</sup>. El tracto gastrointestinal es el mayor órgano inmunológico del organismo. La inducción de la tolerancia a los alérgenos alimentarios tiene lugar en el intestino y en el tejido linfoide asociado al intestino (sistema GALT, por sus siglas en inglés), donde reside la mayor fracción de las células del sistema inmune dentro del cuerpo. Los ganglios linfáticos mesentéricos y las placas de Peyer son los principales componentes del GALT. Las placas de Peyer son áreas de acumulación de células linfoides que se encuentran en la submucosa, principalmente en el intestino delgado, y consisten en folículos de células B y áreas circundantes de células T.

Para el desarrollo de tolerancia oral, las células dendríticas CD103+ (células derivadas de los monocitos), tienen un papel crítico. Estas células dendríticas migran a los nódulos linfoides mesentéricos, donde, en presencia del microambiente adecuado, presentan el antígeno e inducen la activación y diferenciación de subpoblaciones de células T antígeno-específicas que suprimen la reactividad inmune. En concreto, la

inducción de la subpoblación de células T reguladoras (Treg cells) es el mecanismo más relevante para lograr la tolerancia oral y la exposición repetida a dosis bajas de antígeno por vía oral se considera el estímulo óptimo para su desarrollo. Estas células reguladoras migran, a través del conducto torácico y el torrente sanguíneo, a órganos linfoides y a órganos diana y cumplen una función supresora mediante la liberación de citoquinas anti-inflamatorias<sup>(21),(28),(29)</sup>. Se diferencian dos tipos celulares: células Th1, que producen IL10, y células Th3, que producen TGF-beta. La IL10 reduce la capacidad de presentación antigénica, inhibe células T, macrófagos y monocitos activados, reduce la síntesis de IgE total y específica e incrementa la síntesis de IgG<sub>4</sub> sérica. Por su parte, el TGF-beta es necesario para la expansión y capacidad inmunosupresora de las células CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> al inducir la expresión de Fox p3<sup>(28), (30)</sup>.

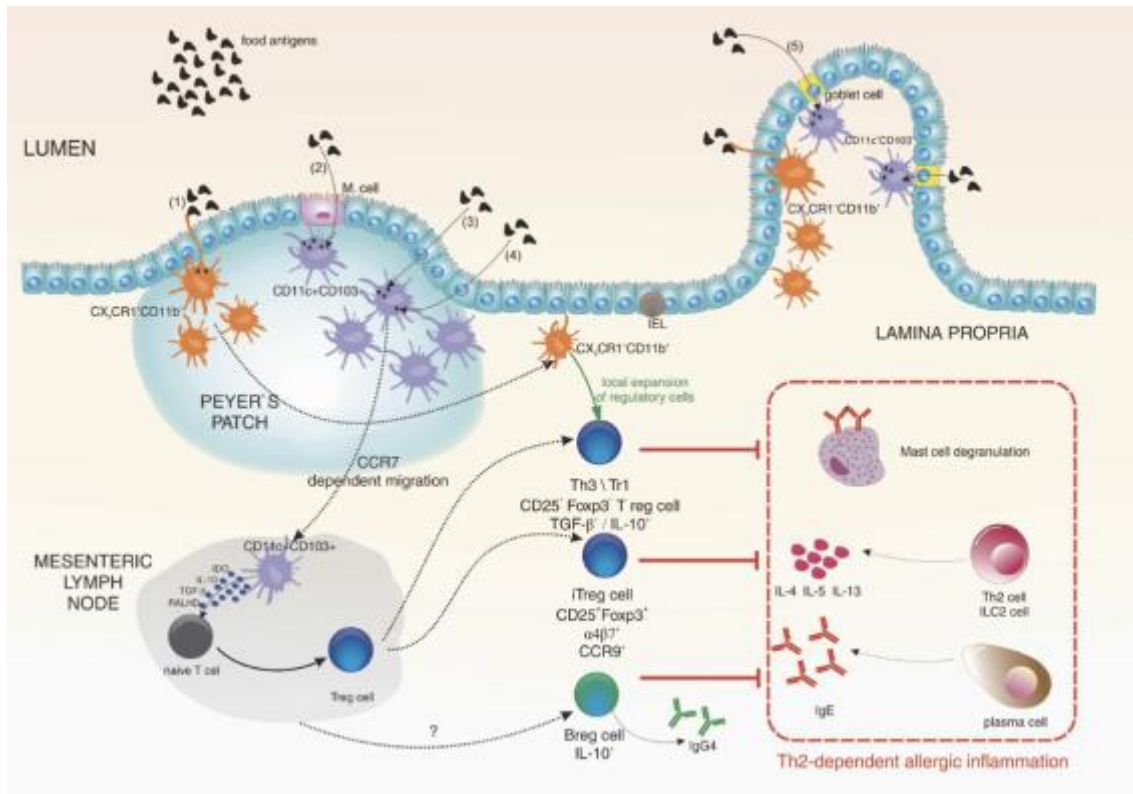
De forma similar a las células T reguladoras, las células B reguladoras suprimen las células T efectoras y otros linfocitos mediante la producción de IL-10, IL-35 y TGF- $\beta$  y participan en el apoyo a la tolerancia inmunológica<sup>(31)</sup>. Modelos de ratón, en los que los animales carecen de células B productoras de IL-10, han demostrado que la deficiencia en la función reguladora de las células B resulta en inflamación crónica. Sin embargo, el papel de las células B reguladoras en la tolerancia oral aún no está bien establecido.

Todas estas células reguladoras acaban finalmente suprimiendo la respuesta alérgica Th2, bloqueando la activación de los mastocitos, la liberación de las interleuquinas 4, 5 y 13 producidas por la célula Th2 y de la IgE por la célula plasmática.

El papel de las células reguladoras en la tolerancia oral queda reflejado en la figura 2<sup>(29)</sup>.

Por otra parte, una serie muy amplia de factores<sup>(21),(27)</sup> pueden influir en esta compleja red de inmunorregulación a nivel gastrointestinal y, con ello, en el desarrollo de tolerancia oral o alergia alimentaria. Entre ellos podemos citar:

- La cronología de la exposición al antígeno. El retraso en la introducción de alimentos podría estar relacionado con un incremento en la prevalencia de alergia alimentaria. Por otra parte, una introducción excesivamente temprana podría ser igualmente perjudicial debido a inmadurez de la función inmunológica y de barrera del intestino. Diversos estudios en curso pretenden aportar evidencia del impacto que puede tener el momento de la introducción de determinados alimentos alergénicos en el desarrollo de alergia alimentaria<sup>(32)</sup>.



**Figura 2. Mecanismos de tolerancia oral versus alergia**

- Mecanismos protectores de la luz intestinal, como la presencia de IgA secretora o de una capa de oligosacáridos de mucina, capaces de atrapar péptidos e impedir que atraviesen el epitelio intestinal. Así, niveles altos de IgA secretora en heces<sup>(33)</sup> y saliva<sup>(34)</sup> se han asociado con menor riesgo de presentar enfermedades alérgicas. En un modelo murino de inducción de tolerancia a beta-lactoglobulina, los linfocitos intestinales resultaron clave para el desarrollo de tolerancia, induciendo la síntesis de IgA específica secretora en la luz intestinal, mientras la sIgA sérica permanecía baja en comparación con cifras de ratones alérgicos<sup>(35)</sup>.

- Factores adyuvantes de la estimulación inmune innata, como la microbiota intestinal. La colonización del tracto gastrointestinal es necesaria para el correcto desarrollo y organización del tejido linfoide asociado a mucosas y los órganos linfoides secundarios. Una menor exposición microbiana favorecería las respuestas inmunes de tipo Th2. La denominada “hipótesis de la higiene” explicaría el aumento en la prevalencia de las enfermedades alérgicas en países desarrollados por este mecanismo<sup>(27)</sup>.

- Defectos en la función de barrera del epitelio digestivo. En niños con alergia alimentaria, aún una vez establecida la dieta de exclusión, se ha demostrado una

permeabilidad intestinal aumentada. Pacientes con esofagitis eosinofílica tienen defectos de barrera asociados a expresión reducida de filagrina en esófago. Esto podría favorecer el acceso de proteínas alergénicas y el desarrollo de respuestas inmunológicas frente a ellas.

.- Moléculas del microambiente intestinal. La presencia de ácido retinoico, TGF-beta e indolamina-2,3-dioxigenasa son necesarios para que las células dendríticas mucosas puedan inducir respuestas tolerogénicas. Por otra parte, otras sustancias como la vitamina D o los ácidos grasos de la dieta están en estudio por su potencial implicación en la tolerancia inmunológica a alimentos.

.- El tipo de antígeno. La alergenicidad de las proteínas de la dieta depende en gran medida, aunque no exclusivamente, de su resistencia al calor, al pH ácido gástrico y a enzimas digestivos. Esta estabilidad viene dada por diversas características moleculares, como la glicosilación, el reomorfismo o la presencia de puentes disulfuro<sup>(36)</sup>. Los epítomos conformacionales pueden ser destruidos por calor o hidrólisis parcial, mientras que los epítomos lineales son más estables<sup>(37)</sup>. Las particularidades de la leche de vaca y huevo como alérgenos se abordarán más adelante.

### **1.2.3.2 Otras vías de sensibilización primaria a alérgenos alimentarios**

La sensibilización primaria a alérgenos alimentarios puede producirse por vías diferentes a la digestiva y dar lugar, no obstante, a manifestaciones clínicas de alergia alimentaria. Así, puede producirse sensibilización por vía respiratoria, como en el síndrome de polen-fruta debido a sensibilización primaria a pólenes que, por fenómenos de reactividad cruzada con proteínas termolábiles de frutas y verduras, da lugar a síntomas oro-faríngeos tras la ingesta de estos alimentos frescos<sup>(27)</sup>. Por otra parte, la sensibilización a alimentos puede producirse por vía cutánea (4). La hipótesis patogénica de la marcha atópica como resultado de un defecto de barrera epitelial en un niño con predisposición a respuestas inmunes Th2, apoyaría este mecanismo. Así, esta hipótesis mantiene que, mientras la exposición a alimentos alergénicos a dosis altas por vía digestiva conduciría a tolerancia, la exposición a dosis bajas por vía cutánea (en ausencia de exposición oral) conduciría a alergia alimentaria<sup>(38)</sup>.

### **1.2.3.3. Reacciones mediadas por IgE**

Las reacciones alérgicas mediadas por IgE al huevo son las reacciones alérgicas mejor caracterizadas a este tipo de alimento. El fracaso en el desarrollo de la tolerancia oral resulta en una excesiva producción de anticuerpos IgE específicos. Estos anticuerpos se unen a los receptores de alta afinidad (Fc-C-RI) en los mastocitos y basófilos, y a los receptores de baja afinidad FcεRII (CD23) en macrófagos, monocitos, linfocitos y plaquetas. Cuando los alérgenos de los huevos penetran las barreras mucosas y se unen a la IgE de los mastocitos y basófilos, estas células liberan mediadores que causan vasodilatación, contracción de la musculatura y secreción de la mucosa, dando lugar a los síntomas típicos de hipersensibilidad inmediata. Los mastocitos activados también pueden liberar citoquinas que contribuyen a la fase tardía de la respuesta. En las primeras 4 a 8 h, los neutrófilos y eosinófilos invaden el sitio de la respuesta y liberan diferentes mediadores como el factor activador de plaquetas, las peroxidasas, la proteína catiónica eosinófila y la proteína básica mayor. Por último, en las siguientes 24-48 h, se observa inflamación crónica de las áreas afectadas, con la infiltración de linfocitos y monocitos. Estas células pueden liberar el factor de liberación de histamina, que puede ser responsable de la hiperrespuesta cutánea y bronquial.

#### **1.2.3.4. Hipersensibilidad no mediada por IgE**

En algunas reacciones adversas se cree que está implicado un mecanismo inmunológico, aunque los factores patogénicos subyacentes no han sido bien definidos. En la actualidad, no se cree que las reacciones de hipersensibilidad de tipo II y III jueguen un papel importante en la alergia al huevo. Sin embargo, la hipersensibilidad de tipo IV mediada por células parece estar implicada en aquellas reacciones que comienzan varias horas después de la exposición al antígeno. Este tipo de hipersensibilidad se encuentra en condiciones tales como gastroenteritis y esofagitis eosinofílica, y en dermatitis atópica.

#### **1.2.4. Proteínas alergénicas del huevo**

Las reacciones alérgicas por huevo se deben generalmente a proteínas de la clara. La clara contiene 24 glicoproteínas diferentes y como principales alérgenos se han identificado los siguientes: ovomucoide (Gald1), ovoalbúmina (Gald2), ovotransferrina (Gald3) y lisozima (Gald4), que representan el 10%, 54%, 12% y 3.5%

de su contenido proteico<sup>(39),(40)</sup>. Estas proteínas presentan propiedades físico-químicas particulares, que ayudan a explicar diferentes patrones clínicos de AH<sup>(37)</sup>. El ovomucoide (OVOM) se ha identificado como el alérgeno dominante<sup>(41)</sup>. Su estructura molecular es muy estable, gracias al alto grado de glicosilación y a la presencia de puentes disulfuro<sup>(42)</sup>. Esto ayuda a explicar su potente alergenicidad<sup>(42)</sup> y su relativa estabilidad al calor y a la digestión por proteasas. De esta forma, la presencia de inmunoglobulina específica (sIgE) a OVOM se asocia a reactividad clínica a huevo cocinado<sup>(43),(44),(45),(46)</sup>, así como a alergia persistente a huevo<sup>(41)</sup>. No obstante, el horneado de huevo en matriz de trigo durante al menos 30 minutos ha demostrado poder reducir la alergenicidad de OVOM para algunos pacientes<sup>(44)</sup>. Por su parte, la ovoalbúmina (OVOA) se considera un alérgeno termolábil<sup>(39)</sup>, aunque algunos de sus epítomos pueden resistir al calor en determinadas condiciones<sup>(45)</sup>. Pacientes con sIgE que reconoce primariamente OVOA tienen mayor probabilidad de tolerar formas de huevo desnaturalizadas por calor<sup>(37)</sup>. Como consecuencia de estas propiedades físico-químicas de los alérgenos, hasta un 70-80% de niños con AH pueden tolerar productos horneados que contienen huevo<sup>(47)</sup>. En cambio, los productos comerciales que contienen huevo pasteurizado, liofilizado o deshidratado han demostrado conservar una alergenicidad equiparable al huevo crudo<sup>(48),(49)</sup>. La ovotransferrina y lisozima son alérgenos de menor relevancia (50). Así, en una serie española de 157 niños con AH, la sIgE a ovotransferrina y lisozima no resultaron útiles para predecir reactividad clínica a huevo a lo largo del seguimiento<sup>(51)</sup>. Finalmente, la alergia a huevo por alérgenos de la yema es infrecuente en niños. La alfa-livetina (Gal d 5) es el principal alérgeno de la yema y está implicado en el síndrome ave-huevo, que se produce por sensibilización primaria respiratoria por exposición a pájaros, con manifestaciones de rino-conjuntivitis o asma, seguido de manifestaciones de alergia alimentaria al ingerir yema de huevo<sup>(52)</sup>. En este síndrome se produce una sensibilización vía inhalada de la  $\alpha$ -livetina presente en el suero y plumas de las aves por exposición a pájaros (periquitos, canarios, loros). Los síntomas respiratorios iniciales por exposición a aves se siguen en un tiempo variable de reacciones alérgicas tras la ingestión de yema de huevo o carne de pollo, especialmente si están poco cocinados (por la termolabilidad de Gal d 5).

Se han identificado otros alérgenos en la yema (apovitelininas I y VI), si bien su relevancia no es bien conocida<sup>(39)</sup>.

En definitiva, el huevo es un alimento con un perfil alergénico complejo, ya que



la estructura molecular de sus proteínas y, con ello, su alergenicidad, puede verse afectada por diversos métodos de procesamiento habituales. Así, el calor, dependiendo de la temperatura, el tiempo de cocinado y la mezcla o no con otros alimentos induce cambios en la estructura proteica, destruyendo unos epítomos y conservando otros. La medida en que estos procedimientos afectarán o no a la reactividad clínica de un determinado paciente al ingerir huevo dependerá de qué epítomos reconozca su sIgE. Esta información individualizada no está disponible en la práctica clínica y no es posible predecir, antes de la exposición, qué formas de huevo procesado pueden ser toleradas o no por cada paciente.

### 1.2.5 Historia natural

La mayoría de los pacientes desarrolla alergia clínica a huevo en los dos primeros años de vida, típicamente con la primera ingesta, alrededor del año de edad. La sensibilización ha debido de tener lugar, por tanto, a través de otras vías diferentes a la oral, como la transplacentaria, la lactancia materna o la cutánea, ya que, al tratarse de un proceso inmunológico antígeno-específico, es precisa una exposición previa para el cambio de isotipo de inmunoglobulina y la maduración de las células T específicas. Efectivamente, se ha sugerido la posibilidad de sensibilización a huevo a través de la placenta y de la lactancia materna, hechos que han sido estudiados especialmente con otros alimentos como el cacahuete, siendo los resultados controvertidos <sup>(38),(53)</sup>. Más aceptada es la vía de sensibilización cutánea <sup>(4)</sup> que podría explicar la asociación mencionada previamente entre el eccema atópico y la alergia a huevo. Hay estudios que sugieren que el nivel de exposición al alimento en el hogar se asocia a la sensibilización al alimento <sup>(38)</sup>. La existencia de una barrera cutánea alterada, como ocurre en la dermatitis atópica, facilitaría el contacto en pequeñas cantidades, a través de la piel, del alimento presente en el ambiente. Las proteínas del huevo o de otros alimentos serían captadas por las células de Langerhans de la piel dando lugar a una respuesta TH2 y a la producción de IgE específica por las células B <sup>(21)</sup>.

El pronóstico de la alergia al huevo en los niños pequeños es generalmente bueno, aunque en algunos casos la condición puede persistir durante años. Además, cuanto más prolongada sea la sensibilización sintomática, menor será la probabilidad de resolución: la persistencia de la reactividad clínica a los 9 años es un indicador de

mal pronóstico <sup>(54)</sup>.

En tres estudios realizados en España, el 50% de los pacientes con alergia al huevo alcanzaron la tolerancia a los 3-5 años de edad, y 64-74% a los 9 años de edad <sup>(13),(14),(55)</sup>. En una extensa revisión retrospectiva de un solo centro pediátrico de referencia en Maryland <sup>(56)</sup>, los investigadores estudiaron a 881 niños (edad media en la primera visita, 14 meses) a quienes se les había diagnosticado alergia al huevo (basados en la historia clínica de reacciones alérgicas mediadas por IgE a la ingestión de huevo o IgE específica de huevo > 2 kU/L). La mayoría de los pacientes (57%) recibieron sus diagnósticos basados únicamente en pruebas positivas de IgE. Las 3 definiciones para la tolerancia clínica fueron: tolerancia a la ingestión concentrada de huevo solo o IgE de huevo <2 kU/L sin antecedentes de reactividad clínica en los últimos 12 meses o <6 kU/L sin antecedentes de reactividad clínica también en los últimos 12 meses. En base a estos criterios, las tasas de resolución acumulada oscilaron entre 12% y 38% a los 6 años (325 niños), 48% a 76% a los 12 años (67 niños) y 80% a 89% a los 18 años. La persistencia de la alergia al huevo se asoció significativamente con niveles más altos de IgE específica de huevo en todas las edades, niveles de IgE máximos más altos y la presencia de otras enfermedades atópicas (por ejemplo, asma) y otras alergias alimentarias. Por ejemplo, a los 8 años de edad, la tolerancia clínica se desarrolló en el 32% de los pacientes con valores de sIgE de 2 kU/L a 4,9 kU/L comparado con el 14% de pacientes con valores de sIgE de 20 kU/L a 49,9 kU/L. Los niños con sIgE de <2 kU/L mostraron un desarrollo más rápido de la tolerancia.

**Figura 3. Curva de supervivencia de Kaplan-Meier para el desarrollo de tolerancia a huevo en una cohorte española de AH (n=66) <sup>(13)</sup>.**

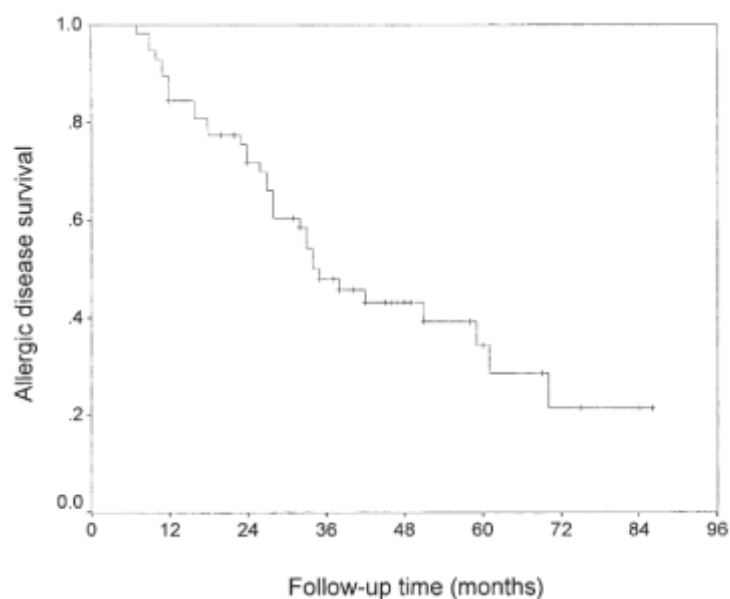
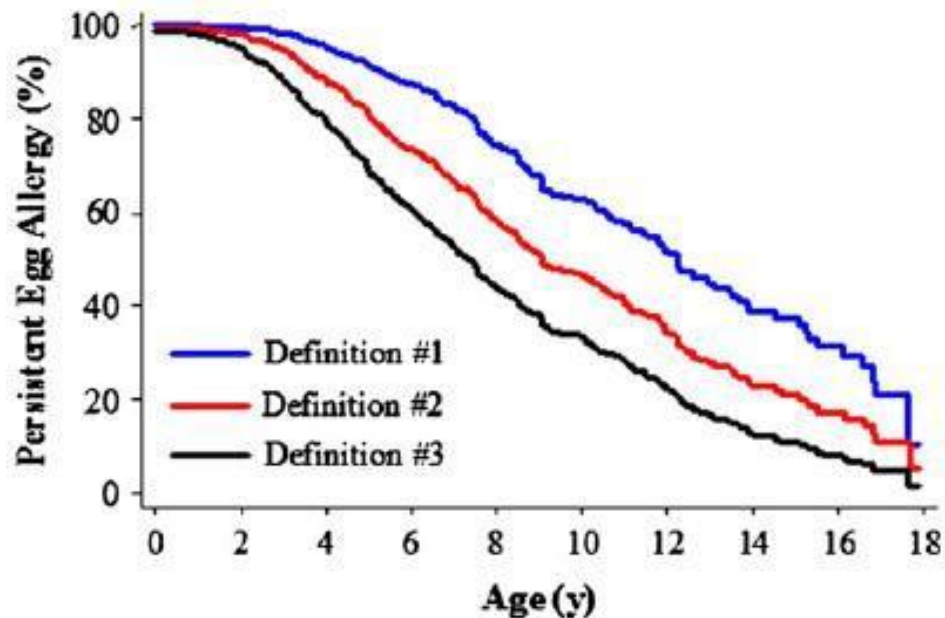


Figura 4. Curva de supervivencia de Kaplan-Meier para el desarrollo de tolerancia a huevo en una cohorte estadounidense de niños con AH <sup>(56)</sup>.



Los títulos elevados de IgE específica están relacionados con la persistencia de la alergia al huevo. En presencia de títulos de sIgE entre 18-24 kU/L para la clara de huevo, es muy probable que la reactividad clínica persista durante muchos años y en el estudio publicado por Savage<sup>(56)</sup>, se observaron pacientes con títulos de sIgE a clara de huevo > 50 kU/L incapaces de desarrollar tolerancia al huevo a los 18 años de edad <sup>(4),(57)</sup>.

En definitiva, a pesar de que los resultados de las diferentes series no son directamente extrapolables a otras poblaciones, deben ser tenidos en cuenta al estimar la probabilidad de un paciente de desarrollar tolerancia natural a las diferentes edades. Este hecho puede influir en la decisión médica y familiar de optar a nuevas estrategias terapéuticas para alergia alimentaria, como la que nos ocupa en el presente trabajo.

¿Cuándo evaluar la evolución de la sensibilización?: Es aconsejable monitorizar la sensibilización cada 1-2 años, con el fin de evaluar la posibilidad de inducir la tolerancia a través de pruebas de exposición controlada.

No se han establecido aún parámetros clínicos o serológicos suficientemente

sensibles o específicos que nos permitan saber cuándo se alcanzará la tolerancia, aunque hay algunos datos que pueden proporcionar una pista. En este contexto, las pruebas cutáneas pueden permanecer positivas en el 50% de todos los individuos tolerantes, aunque los resultados de las pruebas negativas son un buen indicador de la tolerancia. Shek y cols.<sup>(58)</sup>, en un grupo de niños con AH, encontraron disminuciones en los niveles de IgE específica a clara de huevo del 50% en 12 meses para asociarse a un 52% de probabilidad de tolerancia del huevo.

La tolerancia al huevo es muy probable cuando los niveles de IgE específicos en el suero disminuyen a  $<2$  kU/L en pacientes con dermatitis atópica, mientras que en pacientes sin dermatitis atópica la IgE específica  $> 1,2$  kU/L es indicativa de una alta probabilidad de positividad con la prueba de provocación<sup>(59)</sup>.

Un estudio de 108 pacientes con AH de 35 meses de edad promedio mostró bajos niveles de IgE específica contra la clara de huevo y ovomucoide para asociarse a la tolerancia del huevo cocido. El punto de corte de reactividad positiva para el huevo crudo, basado en una especificidad del 95%, fue de 7,4 kU/L para la clara de huevo, mientras que el punto de corte de reactividad negativa, basado en una sensibilidad del 95%, fue de 0,6 KU /l. En el caso de la tolerancia del huevo cocido los niveles fueron más altos, con positividad por encima 10,8 kU/L y negatividad de 1,2 kU/L, para el ovomucoide, incluso si el niño resultó reactivo al huevo crudo<sup>(60)</sup>.

Un estudio realizado en Suiza con 35 niños con AH evaluó la correlación entre la IgE específica contra la clara de huevo y la gravedad de las reacciones en las pruebas de exposición de estos niños. Los pacientes con resultados negativos de la prueba presentaron valores de IgE entre 0,35 y 6,41 kU/L, mientras que aquellos con reacciones leves o moderadas presentaron valores de 0,35 y 14,0 kU/L, y aquellos con reacciones graves presentaron niveles entre 1,2 y 11 kU/L. Los autores determinaron un punto de corte de positividad de 17,4 kU/L, con un valor predictivo positivo del 95%, para la clara de huevo y de 8,2 kU/L, con un valor predictivo positivo del 90%<sup>(61)</sup>.

En España, un estudio prospectivo de 157 niños menores de 16 años (edad media 2,6 años) mostró que el tamaño de las pruebas cutáneas y los valores de IgE específicos (CAP system®, Phadia) fueron útiles para predecir la persistencia de la alergia mediada por IgE al huevo, particularmente en relación con clara de huevo. Se aconseja no utilizar la profilaxis oral cuando las lecturas cutáneas sean  $> 7$  mm y / o los títulos de sIgE frente a la clara de huevo sean  $> 1,3$  kU/L, ya que en tales situaciones la probabilidad de alergia persistente es del 90%<sup>(55)</sup>. El estudio llevado a cabo en España por Montesinos y cols.<sup>(14)</sup> cuantificó la IgE específica frente a clara de

huevo con miras a establecer el punto de corte de la persistencia de la alergia al huevo y a evitar posiblemente pruebas de tolerancia a la exposición innecesarias. Estos autores tuvieron en cuenta el factor edad en relación con la IgE específica contra los títulos de clara de huevo para predecir la reactividad o tolerancia clínica. Concluyeron que la prueba de provocación no está indicada en el caso de valores de corte de  $> 0,35$  kU/L en niños menores de 2 años (valor predictivo positivo (VPP) del 92%), 1,52 kU/L en niños entre 2 y 3 años de edad (VPP 100%), 1,35 kU/L en aquellos entre 3 y 4 años de edad (VPP 100%) y de 1,84 kU/L en pacientes mayores de 5 años (VPP 100%), contribuyendo así a evitar la necesidad de pruebas de provocación en un número importante de niños. Sabemos que los niños con alergia a las proteínas de la leche de vaca deben ser estrechamente vigilados, ya que tienen riesgo de sufrir alergia mediada por IgE al huevo, incluso antes de que éste sea introducido en la dieta. Esto se evidenció en otro estudio del mismo grupo español, en el que participaron 104 niños con alergia a las proteínas de la leche de vaca, donde la alergia al huevo concomitante fue documentada en el 36,5% de los casos (38 lactantes). Los autores determinaron el valor predictivo de las pruebas cutáneas antes de la primera exposición al huevo y mostraron que el punto óptimo de corte era de 6 mm para la clara de huevo y de 5 mm para la ovomucoide antes de la primera exposición a las proteínas del huevo<sup>(62)</sup>.

Los pacientes con alergia al huevo toleran primero el huevo cocido y el huevo crudo después. Cuando se indica, por lo tanto, es aconsejable realizar primero la prueba de exposición al huevo cocido, seguida más tarde de la exposición al huevo crudo. El grado de horneado puede reducir la alergenicidad del huevo<sup>(63)</sup>. La mayoría de los niños ( $> 70\%$  en algunas series) que tienen una reacción al huevo, tostadas o huevos revueltos, pueden tolerar el huevo cocido en forma de muffin<sup>(64),(65)</sup>. El consumo regular de huevo al horno, si se tolera, puede acelerar el desarrollo de la tolerancia a huevo cocinado a menores temperaturas. Entre los niños que toleran el huevo horneado, la tasa de desarrollo de la tolerancia es casi 4 veces más rápida en los niños que ingieren con frecuencia huevo al horno (5 veces al mes) en comparación con los niños que comen horneado menos frecuentemente. La capacidad de tolerar el huevo cocido también es predictiva de un ritmo más rápido de desarrollo de la tolerancia a huevo menos cocido.

La utilidad predictiva de la sIgE no debe considerarse como un criterio absoluto, sino como una orientación y siempre teniendo en cuenta que algunos pacientes con valores de IgE por encima del punto de corte son capaces de tolerar el

huevo. Además, y lo que es más importante, valores inferiores (incluso títulos de <0,35 kU/L) especialmente en el caso de la alergia al huevo, no implican necesariamente que no se puedan producir reacciones graves con las pruebas de exposición.

## 2. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los síntomas clínicos de la alergia al huevo se desarrollan en los dos primeros años de vida, coincidiendo con la introducción de clara de huevo en la dieta, y su aparición después de los 2 años de edad es poco frecuente.

La aparición de las manifestaciones clínicas está directamente relacionada con la edad del individuo en el momento de la introducción del huevo en la dieta, así como con la forma en que el huevo se prepara para el consumo: cocido, crudo, yema de huevo, etc.

Las manifestaciones clínicas de la alergia al huevo se pueden clasificar en base a su mecanismo fisiopatológico, que justifica, a su vez, su cronología. Así, diferenciamos manifestaciones inmediatas, que ocurren de minutos a pocas horas tras la exposición al alimento y típicamente se deben a un mecanismo mediado por IgE, y las manifestaciones tardías, que ocurren entre varias horas y pocos días tras la exposición e implica un mecanismo inmune celular, clásicamente denominado “no mediado por IgE (tabla 1).

**Tabla 1. Manifestaciones clínicas de la alergia a huevo**

Reacción inmediata (inicio de síntomas de 30 minutos a 2 horas) mediada por IgE	Reacciones mixtas (IgE y no IgE)	Reacciones tardías (inicio en horas o días) no mediadas por IgE
Anafilaxia	Dermatitis atópica	Proctocolitis alérgica
Urticaria-Angioedema	Trastornos gastrointestinales eosinofílicos	Enterocolitis/Enteropatía
		Enf. Celiaca

### 2.1 Manifestaciones clínicas inmediatas (alergia alimentaria mediada por IgE) <sup>(4),(66)</sup>

Las manifestaciones inmediatas ocurren generalmente en menos de 2 horas tras la exposición al alérgeno y pueden ser de tipo cutáneo, digestivo, respiratorio o

cardiovascular. Pueden aparecer de forma aislada, especialmente los signos cutáneos, o como reacciones multisistémicas, pudiendo constituir una reacción anafiláctica. Se atribuyen a la liberación de mediadores de mastocitos tisulares y basófilos circulantes. Las reacciones mediadas por IgE a carbohidratos contenidos en carnes, propias de adultos, representan una excepción de este patrón temporal, ya que se inician 4-6 horas tras la ingesta.

Órganos potencialmente afectados:

. - Clínica cutánea. Urticaria y Angioedema agudos son las manifestaciones más frecuentes por alergia alimentaria. También puede darse la urticaria aguda de contacto, por exposición directa de la piel a un alérgeno alimentario, si bien este mecanismo no suele asociar manifestaciones sistémicas.

. - Síntomas oro-faríngeos, como prurito, irritación, eritema o Angioedema en labios, lengua, paladar y/o faringe. Constituyen una manifestación leve pero frecuente.

Clínica respiratoria. Los síntomas agudos de conjuntivitis o rinitis alérgica son relativamente frecuentes, si bien no de forma aislada. Asimismo, pueden aparecer síntomas respiratorios con connotación de gravedad, por afectación laríngea (como estridor, disfonía, tos o dificultad respiratoria) o bronquial (broncoespasmo, como tos, sibilantes o dificultad respiratoria).

. - Clínica digestiva. Incluye náuseas, vómitos, dolor abdominal cólico, que suele aparecer entre los primeros minutos y hasta 2 horas después, y/o diarrea, que suele aparecer de forma diferida, entre 2 y 6 horas tras la ingesta.

.- Clínica cardiovascular, como hipotensión arterial, taquicardia, bradicardia o signos secundarios de disfunción orgánica, como mareo, confusión mental, hipotonía, letargia o convulsiones <sup>(4)</sup>.

### **2.1.1 Anafilaxia**

Se define como una reacción de hipersensibilidad generalizada o sistémica, grave y que amenaza la vida <sup>(67)</sup>. La alergia alimentaria es su causa más frecuente en niños<sup>(68)</sup>. La anafilaxia resulta fatal en un 0.6%-2% de casos, produciendo 1-3 muertes por millón de habitantes anualmente<sup>(69)</sup>. La prevalencia de anafilaxia amenazante para la vida en Reino Unido se ha estimado en 5-15 casos por 100.000 habitantes y se ha registrado un incremento en los últimos años, con la máxima tasa en niños escolares <sup>(6)</sup>. Generalmente cursa con una combinación de varias de las manifestaciones inmediatas citadas. Las manifestaciones cutáneas, que facilitan su reconocimiento,

pueden estar ausentes en un 10-20% de casos, especialmente en niños <sup>(67)</sup>. La clínica respiratoria está presente en un 70% de casos, la digestiva en un 40% y la cardiovascular en un 35% <sup>(4)</sup>.

El diagnóstico de anafilaxia es altamente probable cuando se cumple alguno de los 3 criterios siguientes <sup>(67),(70),(71)</sup>:

**Tabla 2. Criterios clínicos para diagnóstico de anafilaxia**

CRITERIOS CLINICOS PARA EL DIAGNÓSTICO DE ANAFILAXIA
Es muy probable cuando se cumple uno de los tres criterios siguientes:
<p>1. Inicio agudo (minutos a horas) de un síndrome que afecta a la piel y/o mucosas (ej. urticaria generalizada, prurito, eritema, “flushing” (sofoco), edema de labios, úvula o lengua), junto con al menos uno de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a. Compromiso respiratorio (ej. disnea, sibilancias, estridor, disminución del PEF, hipoxemia).</li> <li>b. Disminución de la TA o síntomas asociados de disfunción orgánica (ej. hipotonía, síncope, incontinencia).</li> </ul>
<p>2. Aparición rápida (de minutos a algunas horas) de dos o más de los siguientes síntomas tras la exposición a un alérgeno potencial para ese paciente:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a. Afectación de piel y/o mucosas.</li> <li>b. Compromiso respiratorio.</li> <li>c. Disminución de la TA o síntomas asociados de disfunción orgánica.</li> <li>d. Síntomas gastrointestinales persistentes (ej. dolor abdominal cólico, vómitos).</li> </ul>
<p>3. Disminución de la TA en minutos o algunas horas tras la exposición a un alérgeno conocido para ese paciente:</p> <p style="padding-left: 40px;">La Hipotensión se define por Presión Sistólica:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>&lt; 70 mm Hg desde 1 mes a 1 año.</li> <li>&lt; 70 mm Hg + (2 x año) de 1 a 10 años.</li> <li>&lt; 90 mm Hg a partir de 11 años.</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>¿broncoespasmo tras exposición a alérgeno?</i></li> </ul>

#### Clasificación de gravedad

Existen diferentes clasificaciones de gravedad de las reacciones alérgicas alimentarias mediadas por IgE. Una de las más ampliamente aceptadas y utilizadas es la clasificación de Sampson en 5 grados, que se muestra en la Tabla 3 <sup>(72)</sup>. De acuerdo a ella, son reacciones grado 1 aquellas que cursan únicamente con clínica cutánea



localizada; grado 2, aquéllas que asocian rino-conjuntivitis leve, náuseas o un vómito; grado 3, las que cursan con rino-conjuntivitis intensa, varios vómitos o ansiedad; grado 4, las que asocian diarrea, hipotensión leve, clínica bronquial (disnea, tos, sibilancias, cianosis), laríngea (disfonía, tos perruna) o de obstrucción faríngea (disfagia) y grado 5 las reacciones que conducen a bradicardia o hipotensión intensa, paro cardíaco o paro respiratorio.

Grading of Food-Induced Anaphylaxis According to Severity of Clinical Symptoms					
Grade	Skin	GI Tract	Respiratory Tract	Cardiovascular	Neurological
1	Localized pruritus, flushing, urticaria, angioedema	Oral pruritus, oral "tingling," mild lip swelling			
2	Generalized pruritus, flushing, urticaria, angioedema	Any of the above, nausea and/or emesis x's 1	Nasal congestion and/or sneezing		Change in activity level
3	Any of the above	Any of the above plus repetitive vomiting	Rhinorrhea, marked congestion, <b>sensation of throat pruritus or tightness</b>	Tachycardia (increase >15 beats/min)	Change in activity level plus anxiety
4	Any of the above	Any of the above plus diarrhea	Any of the above, hoarseness, "barky" cough, difficulty swallowing, dyspnea, wheezing, cyanosis	Any of the above, <b>dysrhythmia and/or mild hypotension</b>	"Light headedness," feeling of "pending doom"
5	Any of the above	Any of the above, loss of bowel control	Any of the above, <b>respiratory arrest</b>	<b>Severe bradycardia and/or hypotension or cardiac arrest</b>	<b>Loss of consciousness</b>

All symptoms are not mandatory. The severity score should be based on the organ system most affected, eg, if grade 3 respiratory symptoms are present but only grade 1 GI symptoms, then the anaphylaxis severity score would be "grade 3." **Boldface symptoms** are absolute indications for the use of epinephrine; use of epinephrine with other symptoms will depend on patient's history.

**Tabla 3. Clasificación de la gravedad de las reacciones alérgicas inmediatas a alimentos (72).**

### ***Factores implicados en la gravedad de las reacciones. Co-factores***

Diversos factores influyen en la gravedad de las reacciones alérgicas a alimentos. Su papel ha sido estudiado fundamentalmente en las reacciones inmediatas (67),(73).

- **Concomitancia de otras enfermedades.** El asma se describe como el factor más frecuentemente asociado a los casos de anafilaxia fatal o casi fatal por alimentos (73),(74),(75),(76),(77). Otras enfermedades respiratorias crónicas, cardiovasculares o psiquiátricas, así como el uso de fármacos betabloqueantes o inhibidores del enzima conversor de angiotensina, pueden contribuir igualmente a una presentación más grave (78).

- **Rapidez de la absorción del alérgeno,** que puede, a su vez, estar influenciada por la asociación con ayuno, ejercicio o consumo de alcohol o fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINES) (4),(78),(79),(80). Éstos últimos elementos se han denominado cofactores o aumentadores de las reacciones alérgicas, por su capacidad

de contribuir a su gravedad y/o de reducir la dosis umbral que las provoca. Los cofactores parecen especialmente relevantes en reacciones por vegetales y cereales, inducidas por proteínas transportadoras de lípidos (LTP) <sup>(79),(81)</sup> u omega-5- gliadina <sup>(78)</sup>.

○ **Las enfermedades virales**, la menstruación, el estrés emocional o el cansancio se han descrito igualmente como cofactores de las reacciones alérgicas, si bien el mecanismo subyacente es poco conocido.

○ **Gravedad de reacciones previas**. La gravedad de las reacciones previas no permiten predecir con exactitud la gravedad de las siguientes, ya que haber presentado una reacción leve previa no garantiza que futuras reacciones sean igualmente leves <sup>(4),(67),(82),(83)</sup>. No obstante, pacientes que han sufrido reacciones anafilácticas tienen una probabilidad alta de presentar reacciones similares ante exposición al mismo alérgeno.

○ **El grado de sensibilización** en el momento de la ingesta puede condicionar la intensidad de la reacción, aunque las cifras de IgE no permiten predecir con exactitud su gravedad.

○ **La edad del paciente** puede influir en la gravedad de la reacción. Así, niños pequeños pueden no ser capaces de alertar de los síntomas que presentan, mientras los adolescentes pueden tender a conductas arriesgadas que les lleven a reacciones accidentales.

○ **La cantidad de alérgeno ingerida** y el grado de procesamiento de éste (crudo, cocinado, mezclado con matriz de trigo <sup>(47),(78)</sup>).

○ **Por último, la aplicación o no de un tratamiento precoz** y adecuado en las reacciones graves es determinante para el resultado final. Así, la no administración precoz de adrenalina se ha identificado como un factor asociado a los casos de anafilaxia fatal <sup>(75),(76),(77)</sup>. La ausencia de manifestaciones cutáneas o la negación de síntomas durante la reacción dificulta su reconocimiento y se han asociado a casos fatales <sup>(77)</sup>.

## 2.2. Entidades con mecanismo no mediado por IgE

Se presentan como manifestaciones retardadas, subagudas o crónicas, afectando de forma predominante a la piel o al tracto gastrointestinal, en forma de cuadros clínicos característicos. La alergia a los huevos no mediada por IgE es mucho menos frecuente que la alergia mediada por IgE.

. - **Proctocolitis alérgica**. También recibe el nombre de colitis inducida por alimentos o colitis alérgica, se presenta antes de los seis meses de edad. Los síntomas clínicos son sangre roja en las heces en un lactante con buen estado general

sin repercusión en su desarrollo pondoestatural. La zona afectada del intestino se localiza en el colon y el recto. En caso de que se produzca una mayor afectación en el colón podemos encontrar diarrea con moco. Está producida por proteínas de leche o por proteínas de soja, incluso puede observarse en lactantes alimentados exclusivamente con lactancia materna. Las mediciones de IgE específica son negativas, así como las pruebas cutáneas. En la analítica podemos encontrar anemia, hipoalbuminemia y eosinofilia periférica en algunos lactantes. Debe realizarse diagnóstico diferencial con grietas anales, infecciones gastrointestinales, enterocolitis necrotizante e intususcepción. El tratamiento consiste en eliminar la proteína responsable, en caso de que el lactante reciba alimentación materna la madre deberá realizar una dieta exenta de proteínas (habitualmente proteínas de leche de vaca), en el lactante alimentado con formula de leche entera utilizaremos fórmulas de hidrolizados de caseína y en caso que no responda se utilizará una formula elemental. No utilizar leche de soja. Los síntomas clínicos remiten mayoritariamente antes del año de edad.

□El huevo se considera el culpable de este síndrome. Las manifestaciones clínicas se inician con vómitos de inicio tardío (dos a tres horas posteriores al consumo del alimento), diarrea y disminución del volumen vascular dos a cuatro horas posteriores a la ingestión de huevo. Existe una serie de casos de enteropatías inducidas por las proteínas de alimentos en pacientes alimentados al seno materno que son sensibilizados y el detonante es la ingestión de huevo, con síntomas graves que pueden manifestarse como malestar general, palidez e hipotensión, evacuaciones con moco y sangre, lo que causa, incluso, hipogammagobulinemia, con alivio con dieta de eliminación materna de huevo.

. - **Enterocolitis** inducida por proteínas alimentarias, que puede afectar a todo el tracto digestivo. Cuando el alérgeno se consume de forma frecuente, cursa con vómitos crónicos, diarrea y fallo de medro. Si tras un período de evitación del alimento causal, éste se reintroduce, se produce un síndrome subagudo de inicio a las 2-4 horas, con vómitos muy repetitivos y deshidratación, que pueden llevar al shock. Leche de vaca y soja son los principales alérgenos causales en niños pequeños, aunque también se reportan casos por cereales y pescado. Niños más mayores pueden presentar un cuadro más leve de abdominalgia y vómitos tardíos.

.- **Enteropatía inducida** por proteínas alimentarias, que afecta al intestino delgado. Cursa con clínica similar al cuadro anterior cuando la exposición al alérgeno es habitual, con vómitos, diarrea crónica y fallo de medro.

. - **Enfermedad celíaca.** Es una forma de enteropatía causada por sensibilidad al gluten, que en niños pequeños se presenta generalmente como diarrea, fallo de medro o pérdida de peso, dolor y distensión abdominal, anorexia y, en ocasiones, vómitos. En niños más mayores y adultos suele presentarse como un cuadro malabsortivo más leve, con esteatorrea, flatulencia, pérdida de peso y déficits nutricionales.

**2.3. Entidades mixtas, con componente mediado por IgE y por células** <sup>(4), (84)</sup>.

. - **Dermatitis atópica.** La alergia alimentaria puede causar o exacerbar la dermatitis atópica, especialmente en niños pequeños con eczema grave. La exacerbación se produce en minutos o pocas horas cuando la reacción está mediada por IgE y puede ocurrir de horas a días después cuando está mediada por un mecanismo celular. Cuando el alimento se ingiere de forma crónica, las lesiones son persistentes. En esos casos, la evitación de alérgeno alimentario sospechado mejora la dermatitis atópica en pocas semanas y su reintroducción la exacerba de nuevo <sup>(83)</sup>.

. - **Trastornos gastrointestinales eosinofílicos.** Se caracterizan por síntomas postprandiales de disfunción gastrointestinal, acompañados de infiltración eosinofílica de uno o varios segmentos del tracto intestinal en la biopsia. Los síntomas dependen de la porción y capas del tracto intestinal que estén afectados. La esofagitis eosinofílica es la entidad más frecuente y mejor caracterizada. Puede presentarse a cualquier edad. En lactantes y niños pequeños, suele cursar con manifestaciones de reflujo gastroesofágico que no responde a tratamiento postural ni farmacológico, así como dificultades en la alimentación. En niños más mayores y adultos es típica la disfagia, pudiendo llegar a la impactación, asociando frecuentemente vómitos y abdominalgia. La sensibilización a múltiples alérgenos alimentarios y respiratorios es frecuente.

Uno de los alimentos que con mayor frecuencia se relaciona con esofagitis eosinofílica es el huevo; la detección de eosinófilos en el esófago en biopsias realizadas, así como el estudio de pruebas cutáneas y de parche en pacientes con sospecha de este diagnóstico, lo confirman. Se describe un mecanismo de tipo mixto en esta afección; se ha observado alivio clínico con la eliminación de este alimento.

### 3. DIAGNÓSTICO

Es relativamente frecuente que los padres de un niño o el propio paciente, si es

adolescente o adulto, atribuyan síntomas a la toma de un determinado alimento. No obstante, según un meta-análisis reciente sólo un 10% de estos casos se debe a una verdadera alergia alimentaria<sup>(9)</sup>. Confirmar o descartar este diagnóstico es importante, puesto que ello implicará la necesidad o no de seguir dietas de exclusión.

El diagnóstico de la alergia al huevo se basa en tres pilares: a) la historia clínica, que nos dará la sospecha diagnóstica; b) la demostración de anticuerpos IgE específicos, que nos indicará el mecanismo patogénico, y c) la prueba de exposición oral controlada o prueba de provocación, que nos confirmará la causalidad (Figura 5).

**Figura 5. Pilares diagnósticos de la alergia al huevo**



### 3.1 Anamnesis

Una historia clínica dirigida detallada es crucial en el diagnóstico de cualquier alergia alimentaria. En función del carácter más o menos típico de la presentación clínica, respecto al tipo de síntomas/signos, cronología de la reacción, alimento implicado, edad de presentación, la recurrencia y/o número de reacciones, el clínico puede estimar la probabilidad de cada paciente de tener alergia alimentaria a un

determinado alimento (o varios) antes de realizar ningún otro procedimiento. No obstante, puesto que ningún síntoma o signo es patognomónico, la anamnesis por sí sola no permite confirmar el diagnóstico <sup>(4),(85)</sup>.

La anamnesis detallada debe incluir lo siguiente:

En cuanto a la comida

- ✓ Edad en el momento de la introducción de huevo entero y de yema y clara de huevo por separado.
- ✓ Edad en el momento de la primera reacción, especificando si se trataba de huevo entero o no, y si correspondía a la primera exposición aparente al huevo, o si el bebé ya había estado consumiendo huevos durante algún tiempo.
- ✓ Los síntomas generalmente se manifiestan con huevo entero. No es raro observar una tolerancia previa a la yema de huevo, que en nuestro medio se introduce en la dieta en una etapa temprana, separada de la clara de huevo y casi siempre cocida.
- ✓ Tolerancia o intolerancia a las diferentes presentaciones de cocción (cocinadas, crudas, tortillas, semi-crudas, etc.), junto con la evaluación de tolerancia posterior después de las manifestaciones clínicas que conducen a la consulta.
- ✓ La cantidad de alimento que produce la reacción es indicativa de la gravedad de la alergia. Los síntomas son generalmente causados por la ingesta oral del alimento o por su presencia en otros alimentos en forma de un alérgeno oculto, aunque también pueden ser producidos por contacto directo o indirecto con el huevo (besos, caricias, jugar y partículas volátiles de huevo batido). Este aspecto debe ser siempre considerado.

Respecto a los síntomas

- ✓ Se requiere una descripción precisa de los síntomas. Latencia entre la ingesta de alimentos y la aparición de los síntomas. En este contexto, el inicio inmediato de los síntomas, o su aparición dentro de los 60 minutos siguientes a la ingestión, es sugestivo de alergia mediada por IgE.
- ✓ Tratamiento requerido y tiempo de resolución: estos aspectos son indirectamente indicativos de la gravedad de la afección. Por otro lado, la persistencia de los síntomas durante más de 12 h o su posterior exacerbación debe llevarnos a considerar otros procesos patológicos.

- ✓ Número de episodios y su descripción. Varios episodios claramente relacionados con el consumo de huevo representan la evidencia diagnóstica más fuerte.
- ✓ Tiempo transcurrido desde los últimos síntomas experimentados por el paciente. Los síntomas recientes sugieren una alergia actual, mientras que la reevaluación está indicada si los últimos síntomas se han observado hace mucho tiempo.
- ✓ En la infancia, el diagnóstico de la alergia al huevo debe ser revaluado de forma regular, ya que la sensibilización en la mayoría de los casos es sólo temporal.

#### Respecto al paciente

- ✓ Las pruebas cutáneas o las determinaciones de IgE sérica a menudo detectan la sensibilización al huevo en pacientes con alergia a otros alimentos o en pacientes con dermatitis atópica, incluso antes de la primera ingestión. En tales casos, se asumirá sensibilización, no alergia, siempre y cuando no se observen síntomas<sup>(18,86)</sup>.

En todos los casos deberán recogerse datos referentes a lo siguiente:

- Antecedentes familiares de atopia con especial interés en la presencia de dermatitis atópica, tipo de lactancia, calendario de introducción de otros alimentos en la dieta y su tolerancia.
- Alergia a otros alimentos
- Asma o sibilancias
- Dermatitis atópica

#### **Exploración física**

La anamnesis debe completarse con una exploración física detallada, en la que se preste especial atención a la presencia de manifestaciones cutáneas de dermatitis atópica y exploración de dermatografía.

La exploración física puede evidenciar signos propios de la reacción alérgica alimentaria, si bien no debe focalizarse únicamente en este aspecto. Se debe valorar el estado nutricional, el crecimiento en el caso de los niños, así como signos de posibles co-morbilidades alérgicas, como dermatitis atópica, rinitis o asma.

En el caso concreto de la alergia al huevo mediada por IgE el cuadro clínico es

generalmente muy característico, con clínica inmediata típica tras la primera o primeras exposiciones al alimento (primer biberón de fórmula artificial en un lactante menor de un año o primeras tomas de huevo cocido o tortilla de un niño de entre 7-18 meses). Es menos frecuente la alergia al huevo mediada por células, si bien el huevo es uno de los principales alimentos implicados en la dermatitis atópica moderada y grave en lactantes.

### **3.2 Pruebas complementarias**

Las pruebas complementarias deben decidirse tras una anamnesis dirigida detallada y sus resultados deben valorarse siempre en el contexto de la “probabilidad pre-test” del paciente de presentar alergia al huevo establecida por anamnesis <sup>(85)</sup>.

#### **3.2.1 Evidencia de IgE**

La sIgE al huevo se puede determinar en cada uno de los pools en que ésta se encuentra en el organismo, es decir, unida al mastocito a nivel cutáneo (mediante la prueba cutánea intraepidérmica (prick) o como sIgE circulante en suero. Ambos test son útiles para apoyar el diagnóstico de alergia alimentaria mediada por IgE en casos con clínica sugestiva <sup>(4),(85)</sup>. Los resultados de ambos test no siguen una correlación exacta y, por tanto, no son intercambiables <sup>(87),(88)</sup>. En líneas generales, cuanto más positivo es el resultado de estas pruebas, más probable es presentar reacción tras ingesta. No obstante, la presencia de sIgE a un alimento (sensibilización) no indica necesariamente que el paciente presente manifestaciones clínicas tras su ingesta (alergia). Por tanto, aisladamente, un resultado positivo de estos test no es diagnóstico de alergia alimentaria. Igualmente, un resultado negativo en un paciente con clínica altamente sugestiva no lo descarta, si bien la sensibilidad y valor predictivo negativo de estos test es alto para alimentos como huevo, leche, frutos secos o marisco <sup>(89)</sup>.

Diversos estudios han tratado de determinar puntos de corte de sIgE y prueba cutánea intraepidérmica (prick) con alto valor predictivo positivo para confirmar el diagnóstico de AH y/o su persistencia a lo largo del seguimiento, aportando resultados heterogéneos<sup>(46),(50),(51),(13),(89),(90)</sup>. Esto evidencia que las características de cada población de estudio (etnia, área geográfica, hábitos dietéticos, criterios de sospecha de alergia alimentaria, métodos de determinación de sIgE), y con ello, los resultados, pueden no ser extrapolables a otros contextos clínicos. Sin embargo, pueden suponer una orientación útil para la práctica clínica diaria. Por otra parte, en la AH, la determinación de sIgE a OVOM puede aportar información útil, ya que títulos bajos o indetectables asocian mayor probabilidad de tolerar huevo cocinado <sup>(46)</sup>.

Desde el punto de vista práctico, un resultado negativo para el ovomucoide



(OVOM Gal d1) tanto en la prueba cutánea como la sIgE es un buen predictor de tolerancia del huevo cocido, lo que a su vez implica un cambio radical en las indicaciones del tratamiento dietético. Los alérgenos a los que se debe hacer la prueba son ovomucoide (OVOM Gal d1), ovoalbúmina (OVOA Gal d2), clara de huevo y yema de huevo, y esto puede complementarse con pruebas para otros alérgenos minoritarios como la conalbúmina y la lisozima.

### 3.2.1.1 Pruebas Cutáneas intraepidérmica (Prick)

El procedimiento de realización del prick, así como los extractos alérgenicos a utilizar, no están estandarizados. Los antígenos utilizados para las pruebas cutáneas pueden ser extractos comerciales de huevo entero, clara de huevo o yema de huevo por separado, y especialmente los alérgenos que son más relevantes desde la perspectiva práctica de tolerancia, es decir, OVOA y OVOM.

Los extractos comerciales alérgenicos del huevo ofrecen una alta sensibilidad diagnóstica. Se utilizan extractos glicerinados a una concentración de 10 mg/ml para la clara y la yema de huevo, y de 1 mg/ml para OVOA y OVOM. El uso de los alimentos frescos ofrece pocas ventajas adicionales, ya que la sensibilidad de los extractos comerciales es alta. Sólo en los casos negativos de prueba con manifestaciones clínicas sugestivas el uso de los alimentos frescos aumenta la sensibilidad de la prueba cutánea y mejora la correlación con la prueba de provocación.

La Academia Europea de Alergia e Inmunología Clínica (EAACI, por sus siglas en inglés) ha propuesto un protocolo de consenso para su realización<sup>(91)</sup>. Así, se debe aplicar una gota del extracto sobre piel sana, habitualmente en la superficie extensora del antebrazo, presionando con la punta de una lanceta nueva contra la piel durante 1 segundo sin producir sangrado. Las gotas de diferentes extractos de deben separar al menos 2 cm y utilizar una lanceta nueva para cada extracto. El exceso de cada extracto se recogerá empapando una servilleta de papel evitando la contaminación entre extractos. Debe utilizarse suero fisiológico como control negativo e histamina (a concentración de 10mg/ml) como control positivo. La lectura de resultados debe realizarse a los 15 minutos, midiendo el diámetro mayor de la pápula y/o la media entre éste y su diámetro ortogonal. Se considera positivo un resultado  $\geq 3$  mm o mayor al control positivo. Los antihistamínicos deben interrumpirse 3-5 días antes de su realización para evitar falsos negativos.

El *prick test* es la primera prueba que debe realizarse en el diagnóstico de alergia al huevo, ya que tiene una alta sensibilidad (73-100%), aunque menor especificidad (53-71%). La negatividad del *prick* al huevo excluirá la alergia en la

mayoría de los casos, por su alto valor predictivo negativo (86-91%). En estudios con alta prevalencia, se han encontrado también valores predictivos positivos altos (85-93%). La clara de huevo y la OVOA tienen la misma rentabilidad diagnóstica, por lo que cualquiera de las dos sería útil para realizar la prueba cutánea.

### **3.2.1.2 Determinación de IgE en suero**

A pesar de que el significado de la IgE específica a huevo o sus proteínas en suero es similar al de la prueba cutánea en prick con estos alérgenos, no existe individualmente una alta correlación entre ambos, por lo que ambas pruebas no son intercambiables y se aconseja habitualmente la realización de las dos exploraciones, especialmente si existe alguna discordancia con la historia clínica

La determinación de la IgE específica del suero plantea los mismos problemas de interpretación que en el caso de las pruebas cutáneas. Una determinación negativa de OVOA y OVOM tiene un alto valor predictivo negativo, pero no excluye la reactividad clínica. El valor predictivo positivo a su vez varía de acuerdo con la prevalencia de la enfermedad y el tipo de patología asociada (dermatitis atópica).

En los últimos años han aparecido diversos trabajos que han tratado de buscar puntos de corte en los valores de IgE que puedan predecir el resultado de la prueba de provocación, evitando la realización de aquellas provocaciones con alta probabilidad de ser positivas. Los resultados de los distintos estudios a veces son diferentes por la distinta metodología utilizada en los trabajos (edad, tipo de estudio, prospectivo o retrospectivo). Los valores predictivos varían con la prevalencia, de aquí que para su aplicación en la clínica solo pueda hacerse en poblaciones con prevalencias semejantes. Diéguez y cols.<sup>(55)</sup>, realizaron una amplia revisión del tema y presentaron los resultados de un estudio realizado sobre 100 niños alérgicos a huevo a los que se sometía a prueba de exposición oral doble ciego controlada con placebo, pruebas cutáneas e IgE específica a todos los alérgenos del huevo cada 6 meses hasta la tolerancia al alimento. Concluyen que el alérgeno que más discrimina entre los que toleran y no toleran el huevo es la IgE específica a clara y que niveles  $>1,3$  KU/L ofrecerían un 90% de probabilidad de reacción con la ingesta del alimento. De acuerdo con las conclusiones del estudio publicado por Boyano y cols.<sup>(92)</sup>, en un estudio prospectivo en niños menores de 2 años de edad, en el que la prevalencia de alergia al huevo fue del 79% con manifestaciones cutáneas, digestivas y / o respiratorias a partir de las primeras 2 h después de la ingesta de huevo y con una prueba de punción positiva para la clara de huevo, la presencia de IgE específica a clara de huevo medida por CAP igual o superior a 0,35 kU/L predice la reactividad

clínica en el 94% de los casos. Otro estudio prospectivo de niños de edad media de 2,8 años mostró un punto de corte de 7,4 kU/L para clara, con un valor predictivo positivo (VPP) del 95%<sup>(60)</sup>. En otros dos estudios prospectivos de niños mayores de dos años, y para una prevalencia del 63-64%, el punto de corte de 1,3<sup>(55)</sup> y 1,5 kU/L (93) tuvo un VPP del 90 y el 100%, respectivamente. Los resultados son, por tanto, muy divergentes.

El nivel de IgE específica, además de servirnos para el diagnóstico de alergia al huevo, es también muy útil para el seguimiento de estos pacientes y para poder determinar el momento de realizar la prueba de provocación para comprobar la tolerancia

### **3.2.2 Dieta de exclusión**

La dieta de exclusión resuelve los síntomas de alergia alimentaria, siempre y cuando ésta se aplique de forma correcta. Esta respuesta a la exclusión ayuda en el proceso diagnóstico. La reintroducción del alimento reproduce la clínica alérgica<sup>(4)</sup>.

### **3.2.3 Prueba de exposición al alimento**

Una vez hemos demostrado que el niño con historia de reacción al huevo está sensibilizado a huevo, el único modo de confirmar la alergia es la prueba de provocación oral controlada. Aunque la provocación doble ciego con placebo es el método de referencia en alergia a alimentos, en la alergia al huevo del niño por la edad en la que se presenta y el tipo de manifestaciones, fácilmente objetivables, se acepta la provocación oral abierta. Se lleva a cabo con el paciente en ayunas y comenzando por una dosis inferior a la que produjo síntomas hasta llegar a una dosis habitual para el niño. Se detiene en el caso de que se produzcan síntomas que en ocasiones no precisan tratamiento, pero en la mayoría de los casos requieren la administración de antihistamínicos orales y, en raras ocasiones, requieren además administrar adrenalina intramuscular y corticoides intravenosos.

Generalmente se realiza en varios días. Conviene comenzar por la administración de clara de huevo cocido. Si ha sido negativa y el estudio de IgE específica no lo contraindica, se pasa a la provocación con clara cruda pasteurizada. La utilización de la clara pasteurizada se hace siguiendo la normativa de prohibición en España de la utilización de huevo no pasteurizado para restauración colectiva. Esta normativa trataría de evitar la posible toxoinfección alimentaria. En un estudio realizado para comparar la alergenicidad de la clara cruda frente a la clara pasteurizada no se encontraron diferencias, por lo que la clara pasteurizada sería adecuada para la

realización de la provocación.

Para llevarla a cabo deben cumplirse ciertos requisitos, como no estar tomando algunos medicamentos que puedan interferir con el resultado de las mismas (antihistamínicos, broncodilatadores) y encontrarse asintomático. Debe obtenerse previamente el consentimiento informado de los padres o de la persona responsable del paciente. Debe llevarse a cabo por personal experimentado y disponiendo del material adecuado para tratar las posibles reacciones anafilácticas que pudieran presentarse, incluido material de resucitación.

La metodología que se debe seguir en las pruebas de exposición ha sido recogida detalladamente en un documento de posición de la EAACI<sup>(94)</sup> y, más recientemente, en el consenso PRACTALL<sup>(95)</sup>. En niños pequeños puede realizarse una prueba de exposición abierta, si bien en niños más mayores y adultos se recomienda realizar prueba de exposición ciega, preferiblemente doble ciego controlada con placebo, para minimizar sesgos por parte del paciente y/o el personal sanitario. Por la misma razón, el alimento debe enmascararse en gusto, color y textura. Para evitar reacciones graves y asegurar la correcta interpretación del resultado de la prueba, ésta debe realizarse cuando las comorbilidades del paciente estén controladas, especialmente asma y dermatitis atópica, y no presente ninguna enfermedad aguda intercurrente. Asimismo, debe evitarse medicación que pueda enmascarar reacciones alérgicas, como antihistamínicos, corticoides orales u anticuerpos monoclonales anti-IgE. La prueba se debe iniciar con dosis muy bajas del alimento, administrando dosis crecientes a intervalos determinados hasta que el paciente presente signos objetivos de reacción o, si ésta no se produce, hasta alcanzar una dosis acumulativa equivalente a una ración normal para la edad. En el caso del huevo, es suficiente con alcanzar 3 gramos de proteína. La prueba debe realizarse bajo supervisión estrecha por personal médico y de enfermería especializado en el reconocimiento y tratamiento de reacciones alérgicas, incluyendo cuadros de anafilaxia grave.

#### Indicaciones

La prueba de provocación está indicada en todos los pacientes con sospecha de alergia al huevo (sobre la base de la historia clínica, pruebas cutáneas positivas, IgE positiva), en los que se considera necesaria la confirmación diagnóstica. También está indicada en aquellos casos con un tiempo desde el último episodio clínico de no menos de 6 meses en el segundo año de vida y no menor de 1 año en pacientes mayores, con el objetivo de evaluar la evolución hacia la tolerancia. Los citados límites

de IgE pueden ser usados como orientación, pero siempre teniendo en cuenta que son predictivos de grupo, no predictivos de casos individuales, y que las otras pruebas de diagnóstico mencionadas anteriormente deben utilizarse con fines de confirmación. En los pacientes sensibilizados al huevo sin exposición previa a los alimentos, debe realizarse una exposición controlada antes de introducir el huevo en la dieta.

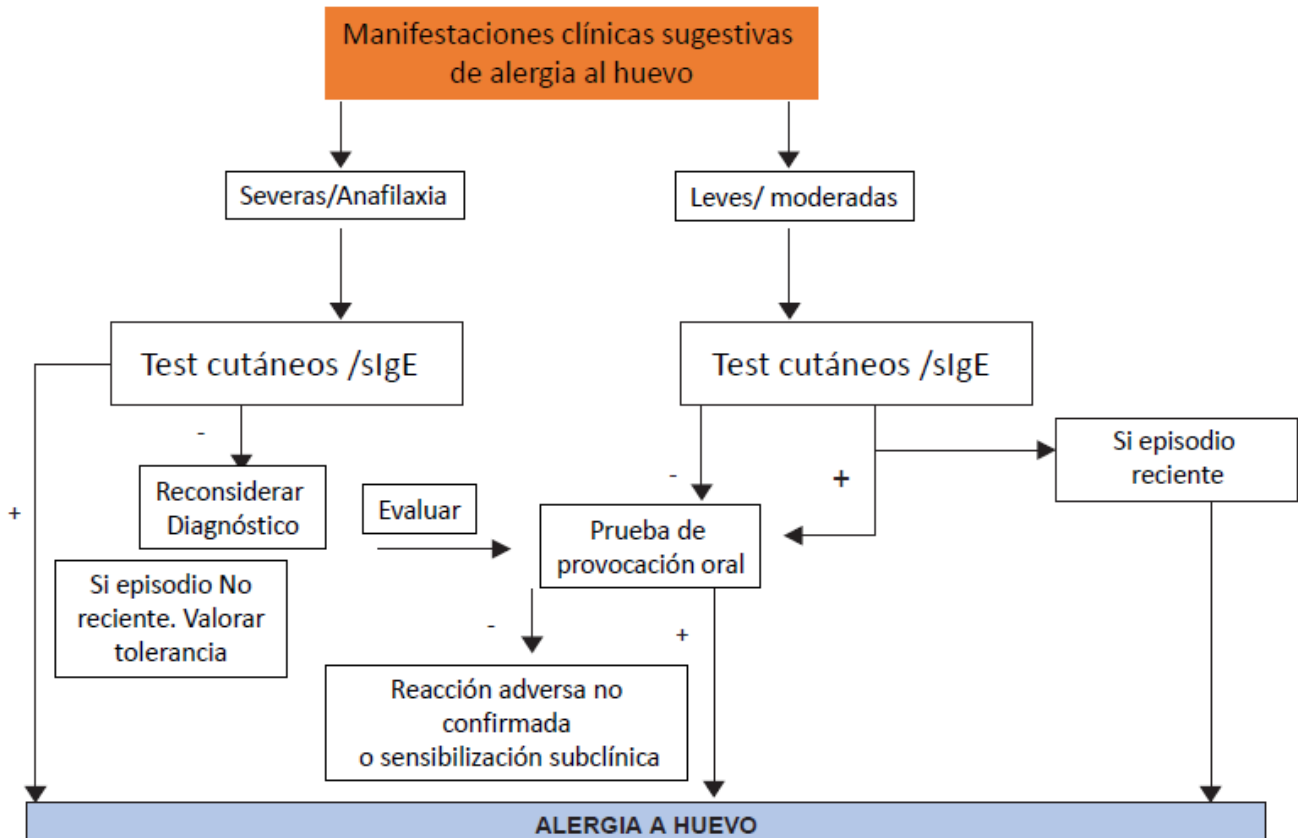
#### Contraindicaciones

La anafilaxia severa a la alergia al huevo no es una contraindicación absoluta, pero requiere una revisión más cuidadosa del intervalo desde el primer episodio, para extenderlo, y la evaluación de las pruebas cutáneas, variaciones en los valores de IgE y otros métodos diagnósticos.

La existencia de un episodio reciente (3-6 meses), con una historia clara e inequívoca, y con pruebas cutáneas y sIgE, debe considerarse como una contraindicación. Tampoco deben realizarse cuando las probabilidades de positividad son altas. Según los resultados comentados no estaría indicado realizar la provocación con clara cruda en niños menores de dos años con niveles de sIgE a clara de 0,35 kU/L. Si la sIgE a OVOM es negativa se podría hacer la prueba de provocación únicamente con el huevo cocido, aunque la sIgE a clara sea alta, ya que la negatividad del OVOM es marcador de tolerancia al huevo cocido. De esta manera, si es bien tolerado, se introduciría en la alimentación evitando la ingesta de otras formas de huevo poco cocinado o crudo hasta revisiones sucesivas donde según los resultados del *prick* y la sIgE se valoraría la provocación con huevo crudo. En estudios de seguimiento se ha visto que estos niños que toleran el huevo cocido, en su evolución disminuye el tamaño del *prick* y de la IgE específica para huevo.

En la figura 6 se presenta el algoritmo diagnóstico de la alergia al huevo

Figura 6. Algoritmo diagnóstico alergia a huevo



## 4. MANEJO TERAPÉUTICO

### 4.1 Tratamiento agudo de las reacciones alérgicas

El tratamiento agudo de las reacciones alérgicas por alimentos dependerá de la gravedad y tipo de manifestaciones clínicas que se presenten. Diversos estudios han demostrado que el reconocimiento y manejo de las reacciones más graves (anafilácticas) es inadecuado, tanto en centros sanitarios como en la comunidad <sup>(4)</sup>. Por ello, en la última década se han desarrollado diversos documentos de posición y guías de práctica clínica nacionales e internacionales con el fin de establecer y difundir una definición de anafilaxia que facilite su reconocimiento, así como el protocolo de tratamiento adecuado<sup>(4),(67)</sup>. La figura 7 recoge el protocolo de actuación que se sigue en el Hospital Universitario Basurto

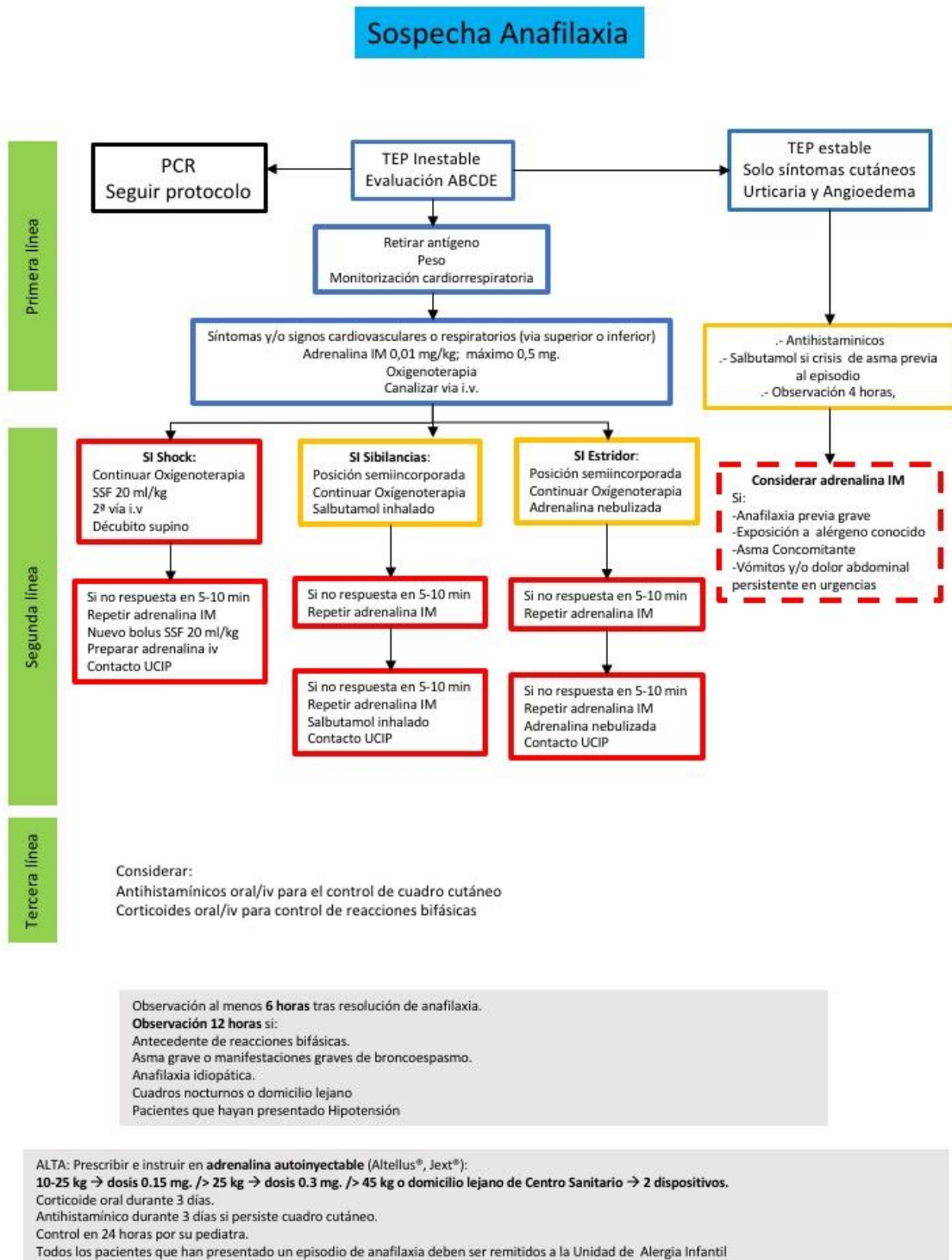


Figura 7. Protocolo de manejo inicial de las reacciones alérgicas inmediatas en Urgencias.

## **4.2 Dieta de evitación y tratamiento sintomático**

El tratamiento de la alergia al huevo se basa en evitar la ingesta de proteína de huevo y la prescripción de tratamiento de rescate para las reacciones accidentales.

La única forma de manejo universalmente aceptada en alergia alimentaria es la evitación del alérgeno causal <sup>(4),(67),(96)</sup>. Esta medida parece sencilla en teoría, pero, en el caso de alérgenos ubicuos como leche y huevo, supone una gran restricción dietética y resulta difícil en la práctica.

La adecuada evitación del alérgeno pasa por una educación exhaustiva de la familia, el paciente y sus cuidadores sobre las posibles vías y fuentes de exposición al mismo a través de la dieta y otras circunstancias.

### **4.2.1 Posibles vías de exposición al alérgeno**

La mayoría de reacciones alérgicas se producen por la ingesta del alérgeno <sup>(96)</sup>. No obstante, el contacto cutáneo directo puede llevar a reacciones locales en piel <sup>(97)</sup>. Además, la inhalación de proteínas alérgicas aerosolizadas durante el cocinado o procesamiento energético de los alimentos y su contacto con la mucosa respiratoria de pacientes especialmente susceptibles puede inducir síntomas de broncoespasmo o rino-conjuntivitis <sup>(98)</sup>.

En el caso de niños con tolerancia confirmada de huevo cocido, sólo se debe evitar el huevo sin cocer (mayonesa fresca, rebozados, tortilla, helado). No es fácil mantener una estricta dieta de evitación de huevos y las transgresiones son relativamente frecuentes y pueden resultar serias, desencadenándose en muchos casos en el contexto de situaciones normales de la vida cotidiana. La dosis más baja de proteína capaz de desencadenar una reacción puede ser tan baja como 2 µg en uno por millón de pacientes con alergia al huevo y 3,4 mg en uno de cada cien casos <sup>(100,101)</sup>.

Existe una relación directa entre la cantidad de huevo consumido por la madre y las concentraciones de ovoalbúmina en la leche materna<sup>(102)</sup>. En lactantes sensibilizados al huevo y que están siendo amamantados, la necesidad de una dieta de exclusión de huevos en la madre se considerará basándose en la observación de la aparición de síntomas clínicos en el lactante después de la lactancia.

### **4.2.2 Lectura de etiquetado de productos envasados.**



La correcta evitación del alérgeno pasa por el conocimiento del contenido exacto de todo alimento que se ofrece al paciente. En este sentido, resulta útil aportar a las familias y cuidadores listados de productos que contienen habitualmente huevo. Igualmente, se debe alertar de la necesidad de evitar huevos de otras aves en pacientes con AH, dada la amplia reactividad cruzada entre especies. Por lo tanto, el consumo de estos huevos también debe evitarse. Por lo general, no hay reactividad cruzada clínica entre los huevos de pollo y la carne <sup>(103)</sup>, y en la mayoría de los casos la carne de pollo no tiene que ser excluida de la dieta. En los pacientes con alergia a las plumas, se debe comprobar la tolerancia al huevo y, por el contrario, los pacientes con alergia al huevo deben ser cuidadosos con la exposición a los antígenos aviares <sup>(104,105)</sup>.

En el caso de productos envasados, la seguridad del paciente pasa por la lectura sistemática del etiquetado de todos los productos que quiera consumir.

El entorno del paciente, tanto en la familia como en la escuela debe recibir educación y entrenamiento en la prevención del huevo y en el manejo de las posibles reacciones adversas. La vigilancia debe maximizarse, verificando cuidadosamente el etiquetado de los alimentos procesados. En este contexto, la legislación vigente, tal como se refleja en el Real Decreto (RD) 1245/2008, de 18 de julio, y en el Reglamento (UE) 1169/2011 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 25 de octubre de 2011, que publican la lista de ingredientes alergénicos de declaración obligatoria, exige que dicho etiquetado identifique los productos que contienen huevo o sus productos. Desde el 13 de diciembre de 2014 está en vigor el nuevo reglamento europeo de información alimentaria al consumidor que mejora algunos aspectos del reglamento de 2011, y en febrero de 2015 se aprueba el Real Decreto 126/2015, por el que se aprueba la norma general relativa a la información alimentaria de los alimentos que se presenten sin envasar para la venta al consumidor final y a las colectividades, de los envasados en los lugares de venta a petición del comprador, y de los envasados por los titulares del comercio al por menor.

A pesar de todos los esfuerzos, muchos productos procesados y platos que contienen huevo se siguen vendiendo en establecimientos de comida rápida, panaderías y restaurantes, donde los ingredientes a veces no son fáciles de identificar, y donde la contaminación cruzada con huevo es mucho más probable. Del mismo modo, algunas proteínas de huevo como la lisozima se utilizan como agentes bactericidas en ciertos alimentos. Otros productos como dulces, embutidos, pastas,

cerveza y vino también pueden contener proteínas de huevo, al igual que ciertos productos cosméticos. Existen sitios web donde se puede obtener información sobre la presencia de huevo en diferentes alimentos y otros productos comúnmente consumidos (por ejemplo: [www.seicap.is/familiares.asp](http://www.seicap.is/familiares.asp)).

Un estudio español sobre reacciones accidentales por huevo en niños con AH refleja la dificultad práctica que entraña la evitación de estos alérgenos<sup>(106)</sup>. Por un lado, evidencia que las familias no siempre leen las etiquetas. Esto podría ser especialmente cierto en el caso de productos previamente consumidos, pero que podrían haber variado en su composición recientemente. Por otra parte, la legislación europea actual presenta una serie de limitaciones que pueden constituir un riesgo para el paciente alérgico alimentario<sup>(107)</sup>. Por un lado, en establecimientos como panaderías, heladerías o puestos de mercados, se permite la venta de alimentos elaborados sin información escrita alguna sobre sus ingredientes. Dichos productos contienen muy frecuentemente leche, huevo y/o frutos secos, por lo que estos lugares son de especial riesgo. Igualmente, se permite, a discreción del productor, la inclusión de “advertencias” en las etiquetas, como “puede contener” o “elaborado en una instalación con”. Aunque esta estrategia puede resultar beneficiosa para el paciente alérgico, dado que le alertan de esta posibilidad, frecuentemente es perjudicial, especialmente si se utilizan de forma amplia. Se ha estimado que un 17% de productos de supermercado contienen este tipo de advertencias<sup>(108)</sup>. Ello lleva a parte de los consumidores alérgicos, especialmente los adolescentes, a percibir un riesgo bajo de presencia real del alérgeno y a ignorar estas advertencias<sup>(109)</sup>. Sin embargo, un estudio reveló que un 42% de productos etiquetados como “puede contener leche” la contenía y se han reportado reacciones graves por tales productos<sup>(96)</sup>. Por tanto, la recomendación general debe ser evitar los productos con estas advertencias, dado que es imposible establecer el riesgo exacto al consumirlos<sup>(4),(96)</sup> lo que supone una restricción muy importante en la gama de productos que puede consumir el paciente con AH.

Por último, una serie de productos que pueden contener alérgenos alimentarios y, en concreto, huevo y leche, no están sometidos a la regulación que obliga a notificar su presencia. Es el caso de bebidas alcohólicas, cosméticos o material escolar como tizas, pinturas o plastilina<sup>(107)</sup>.

En el caso de ingestión accidental, el tratamiento médico dependerá de la gravedad de la reacción<sup>(110)</sup>.

### 4.2.3 Impacto nutricional

La exclusión del huevo de la dieta no conlleva grandes problemas nutricionales, excepto en aquellos pacientes en los que la alergia alimentaria es de naturaleza múltiple, en cuyo caso la evaluación por el nutricionista pediátrico puede ser necesaria para evaluar la adecuación nutricional de la dieta con vistas a incorporar los complementos necesarios<sup>(111)</sup>. Por tanto, es necesario el consejo nutricional especializado que recomiende alternativas adecuadas para cubrir las necesidades de energía, macro y micronutrientes y permita un correcto crecimiento y desarrollo del niño alérgico<sup>(112)</sup>.

El consumo continuo de huevo cocido puede favorecer la tolerancia<sup>(113)</sup>. Se ha demostrado que después de 3, 6 y 12 meses de consumo continuo de productos de huevo cocinados, los diámetros de la prueba cutánea disminuyen, junto con los niveles de IgE específica de ovoalbúmina, mientras que los títulos de IgG<sub>4</sub> para la ovoalbúmina y ovomucoide aumentan<sup>(114)</sup>. Sin embargo, estos estudios no eran de naturaleza controlada, por lo que se necesitan ensayos aleatorios para confirmar los datos obtenidos<sup>(115)</sup>.

Una publicación reciente recomienda que, en el caso de pacientes que presenten alergia al huevo con síntomas leves y sin asma, el huevo cocido se reintroduzca a los 2 - 3 años de edad y una vez que se haya alcanzado la tolerancia, la incorporación de huevos menos cocinados<sup>(116,117)</sup>. La posición del Comité de Alergia Alimentaria del SEICAP es que, hasta que se disponga de marcadores claramente identificados y contrastados, asegurando que la introducción del huevo en un paciente alérgico sea segura, tales procedimientos deben siempre llevarse a cabo en un entorno preparado, a fin de poder tratar cualquier reacción adversa que pueda desarrollarse.

No puede afirmarse que el niño haya adquirido tolerancia hasta que la ingesta de huevos ya no produzca síntomas, independientemente de la forma en que esté preparada para el consumo.

Los tratamientos con cromoglicato y antihistamínicos se han utilizado de forma profiláctica para evitar manifestaciones clínicas en casos de transgresión dietética, aunque con eficacia variable, y en ningún caso se ha demostrado que estos tratamientos ofrezcan mejores resultados que la estricta evitación de la ingesta de huevos<sup>(118,119)</sup>.

#### 4.2.4 Afectación de la calidad de vida

La vigilancia constante requerida para evitar el alérgeno y el miedo a reacciones potencialmente graves provocan ansiedad y condicionan numerosas actividades diarias, ya que muchas de ellas implican la exposición potencial a comida (colegio, guardería, campamentos, vacaciones, restaurantes, celebraciones, reuniones familiares, etc.). El hecho de que las reacciones alérgicas graves se presentan de forma repentina y progresan de forma rápida, siendo los padres o cuidadores quienes deben actuar en primera instancia, supone también una carga importante para ellos <sup>(120)</sup>. En niños preescolares, el miedo y la ansiedad a presentar reacciones accidentales parecen ser los componentes fundamentales, mientras que las limitaciones sociales y dietéticas afectan en mayor medida la calidad de vida en niños escolares <sup>(121)</sup>. La alergia alimentaria parece tener un menor impacto en la calidad de vida de los adolescentes <sup>(122)</sup>, si bien esta falta de miedo les puede llevar a situaciones de riesgo y, de hecho, adolescentes y adultos jóvenes tienen mayor riesgo de morir por alergia alimentaria <sup>(75)</sup>. Así, en un estudio en 147 adolescentes y adultos jóvenes con alergia alimentaria, en su mayoría a cacahuete, un 54% reconocía consumir alimentos no seguros y un 39% expresaba no llevar auto-inyector de adrenalina “siempre” <sup>(123)</sup>. En cambio, la principal preocupación de los adultos es encontrar productos seguros. Asimismo, algunos padres expresan problemas como sobreprotección, tensiones con familiares y cuidadores por falta de comprensión sobre las necesidades del niño, desconfianza para delegar el cuidado de sus hijos o situaciones de acoso escolar <sup>(124)</sup>. Existen trabajos que demuestran la repercusión de la alergia en los padres y cuidadores <sup>(125,126)</sup>, aunque el cuestionario más utilizado, el Food Allergy Quality of Life-Parental Burden Questionnaire (FAQL-PB) <sup>(127)</sup>, no está validado en el momento actual al español.

#### 4.2.5 Reacciones accidentales

Las reacciones accidentales constituyen el principal riesgo para los pacientes con alergia alimentaria, dado que éstas pueden ser amenazantes para la vida. En base a esto se establece la necesidad de evitar el alérgeno de forma estricta. No obstante, prueba de que la evitación de huevo por parte de paciente con AH no siempre se consigue es el hecho de que las reacciones accidentales son frecuentes.

Según el estudio español citado, a lo largo de 12 meses, de 92 niños con AH, un 21% presentó reacciones accidentales, siendo graves un 8%<sup>(106)</sup>. Además, un 65% de niños había presentado alguna reacción accidental a lo largo de su vida, a pesar de su corta edad (2.7 y 4.5 años de media, respectivamente). La mayoría de reacciones se produjeron en el domicilio, y en su mayoría, por productos envasados, lo que evidencia que, incluso en circunstancias sin especial riesgo, se producen errores.

Globalmente, la probabilidad de que una reacción accidental se produzca o no depende de numerosos factores, entre los que se encuentran:

- La ubicuidad del alérgeno, especialmente en productos comerciales en que puede presentarse oculto, como es el caso de leche y huevo.
- El grado de educación e implicación del paciente, su familia y cuidadores en el cumplimiento de las medidas necesarias para una correcta evitación del alérgeno.
- La legislación del país sobre el etiquetado de productos comerciales que pueden contener alérgenos alimentarios.
- El grado de sensibilización del paciente: así, presentar cifras más elevadas de sIgE se ha identificado como un factor de riesgo para presentar reacciones accidentales en niños con AH<sup>(106)</sup>.
- El umbral de reactividad del paciente, sobre el que existe una gran variabilidad inter-individual. Cabe destacar que se han descrito reacciones a dosis de leche y huevo inferiores a 1 mg<sup>(128)</sup>.

#### **4.2.6 Medidas para la elaboración de comidas.**

Asimismo, la seguridad del paciente alérgico alimentario pasa por la aplicación de una serie de medidas estrictas durante la elaboración, almacenamiento y presentación de las comidas que minimicen el riesgo de contaminación con el alérgeno. Esto implica conocer los ingredientes e identificar los alimentos destinados al paciente alérgico. Implica también evitar el contacto con restos del alérgeno mediante lavado de manos, uso de utensilios diferentes o correctamente lavados (sartenes, planchas, cubiertos, batidora, etc.) y evitación de aceites contaminados. Por tanto, determinados lugares son de especial riesgo, como puestos de comida, comedores escolares, restaurantes (especialmente los “buffet” o “catering”) o reuniones sociales, dado que el cumplimiento de estas medidas exige formación previa y gran implicación. Varios estudios han demostrado que el conocimiento sobre

las necesidades del alérgico alimentario por parte del personal de hostelería es escaso <sup>(129)</sup>. El paciente, su familia y cuidadores deben ser conscientes de ello, manifestar de forma explícita sus necesidades y/o evitar los productos que se le ofrecen si no son seguros. Esto condiciona de forma muy significativa la dinámica familiar. Por último, hasta un 16% de pacientes con alergia alimentaria ha presentado reacciones alérgicas debido a saliva contaminada tras besarse con otras personas, según un estudio danés que incluyó 839 sujetos <sup>(130)</sup>.

De todo lo anterior se desprende la verdadera dificultad que entraña el cumplimiento correcto de las dietas de exclusión de leche y huevo, así como su repercusión en la vida cotidiana del paciente y su entorno. El personal sanitario (pediatras, alergólogos, dietistas, enfermeras) debe aportar información acerca de todos estos elementos que condicionan la seguridad del paciente. Igualmente, pueden resultar útiles consejos de otros usuarios a través de asociaciones de pacientes como Immunitas Vera en Cataluña o AEPNAA en España, así como libros de cocina específicos.

### 4.3 Inmunoterapia oral (ITO)

En la evolución de la AH, cuando se realiza una dieta de exclusión, al periodo de sensibilización clínica le sigue otro de sensibilización asintomática en el que el paciente alcanza la tolerancia al alimento. Finalmente se produce la desaparición de los anticuerpos IgE específicos frente a proteínas de huevo. Incluso con una dieta de evitación, hasta 15 - 20% de los niños siguen siendo alérgicos, y pueden ocurrir transgresiones dietéticas que a menudo resultan graves. La gravedad de las reacciones suele aumentar con el paso de los años, y se hace más difícil adherirse a la dieta de evitación en la escuela y aumentan los problemas sociales, con una disminución significativa en la calidad de vida del paciente. Con el fin de modificar la historia natural de la AH y adelantar o instaurar tolerancia en los pacientes con alergia persistente se ha planteado como alternativa la inmunoterapia oral.

El objetivo de estos tratamientos es modificar la respuesta inmune específica al alérgeno para inducir **desensibilización**, es decir, elevar la dosis umbral que desencadena reacción alérgica mientras se mantiene el tratamiento <sup>(131)</sup> o, preferiblemente, inducir **tolerancia**. Ésta se define como la ausencia de reactividad clínica al alérgeno a largo plazo tras haber suspendido el tratamiento <sup>(4), (131), (132)</sup>.

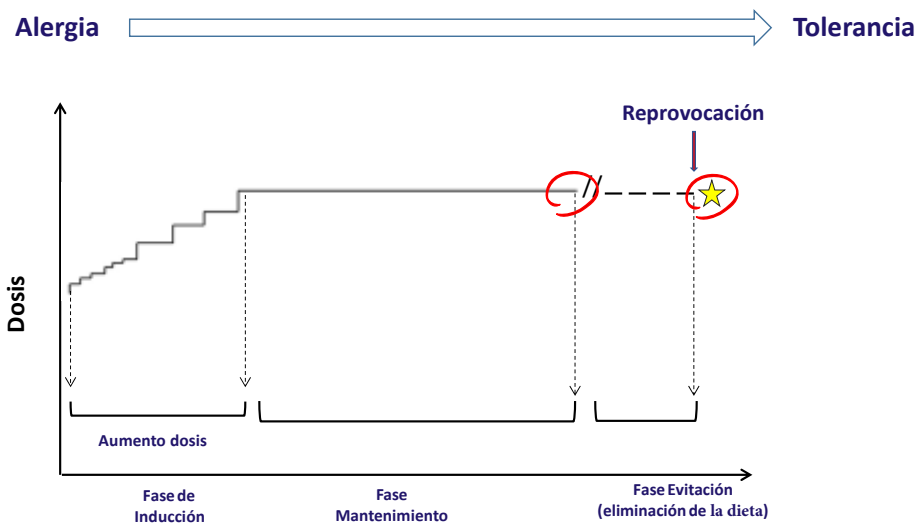
En 1908 se publicó la primera descripción de un niño con alergia al huevo

(anafilaxia) tratado satisfactoriamente con inmunoterapia oral (ITO) <sup>(133)</sup>. En la actualidad, este tratamiento puede considerarse como una opción de manejo para la alergia a huevo mediada por IgE <sup>(134)</sup>.

Su fundamento consiste en la administración de dosis inicialmente muy bajas del alérgeno por vía oral, en cantidad creciente, a lo largo de una primera fase de inducción (FI), seguidas de la administración regular del alérgeno, generalmente diaria, de forma indefinida durante la fase de mantenimiento (FM) <sup>(9)</sup>. Puesto que consiste en la administración del propio alérgeno, existe un riesgo inherente de producir reacciones alérgicas por las dosis del propio tratamiento. La ITO siempre se debe proporcionar en un entorno preparado para detectar y tratar las reacciones adversas que puedan surgir. Los padres y el paciente también deben ser entrenados para detectar y tratar estas reacciones, fundamentalmente en lo que refiere al uso de autoinyectores de adrenalina. Si el paciente tiene asma, es esencial que la enfermedad esté adecuadamente controlada. La forma en que se administra el huevo difiere según el protocolo empleado, que va desde el uso de clara de huevo o huevo entero, ya sea liofilizado o pasteurizado.

En unos protocolos la FI consiste en un pauta acelerada o *rush* de ascenso rápido <sup>(135)(136)(137)</sup>, mientras otros consisten en una pauta de ascenso más lento y progresivo <sup>(138)(139)(140)(141)(142)(143)(144)(145)(146)(147)</sup>.

Los actuales protocolos ITO incluyen 2 fases. La primera es la fase de inducción (FI) o fase de aumento de dosis, realizada bajo observación, que a menudo incluye una fase inicial con varias dosis de alérgeno y rápidamente una fase de acumulación, durante la cual se aumenta la dosis cada día o cada 1 a 2 semanas hasta que se alcance una dosis objetivo. La segunda fase es la fase de mantenimiento (FM), durante la cual el paciente alérgico al alimento toma la comida regularmente en casa y se desensibiliza. La permanencia de la protección suele probarse con la interrupción intencional de la dosificación de la ITO 4 semanas seguido de un desafío alimenticio de "tolerancia" (reprovocación). En la figura 8 quedan representadas las fases de la ITO.



**Figura 8. Fases de la ITO (148) (modificado)**

El objetivo final de la ITO es establecer la tolerancia oral a los alérgenos del huevo a través del tratamiento curativo a largo plazo de la alergia al huevo. Sin embargo, la ITO puede lograr 2 estados: Desensibilización y tolerancia mantenida.

La desensibilización se refiere a la capacidad de ingerir un alimento sin reacción mientras continúa tomando dosis regulares de ese alimento. Por lo tanto, el individuo permanece alérgico y la ingestión del alimento después de un período de eliminación (interrupción de la inmunoterapia) podría resultar en una reacción alérgica. La mayoría de estudios determinan la tasa de desensibilización completa, es decir, la ausencia de reactividad clínica a una ración normal mientras se reciben dosis regulares del tratamiento. Esta cantidad es definida por la mayoría de autores como un huevo entero. La ausencia de reactividad a cantidades inferiores a éstas es habitualmente denominada desensibilización parcial. La eficacia puede medirse también como el incremento en la dosis umbral que desencadena reacciones alérgicas en la prueba de provocación tras el tratamiento.

Por el contrario, la tolerancia mantenida es la capacidad de tolerar un alimento después de un período de evitación de alimentos y tiene que ser evaluado mediante la realización de una reprovocación después de suspender la ingestión del alérgeno durante un período de al menos 4 semanas <sup>(131), (140)(149),(150),(151),(152),(153)</sup>.



La interrupción de la administración regular del alérgeno en FM puede llevar a la pérdida del estado de desensibilización. Por ello, esta interrupción sólo debe realizarse de forma programada por un período de tiempo definido (habitualmente 4-6 semanas), sometiendo al paciente posteriormente a una prueba de exposición al alérgeno con el fin de conocer si ha adquirido tolerancia sostenida <sup>(122)(132)</sup>.

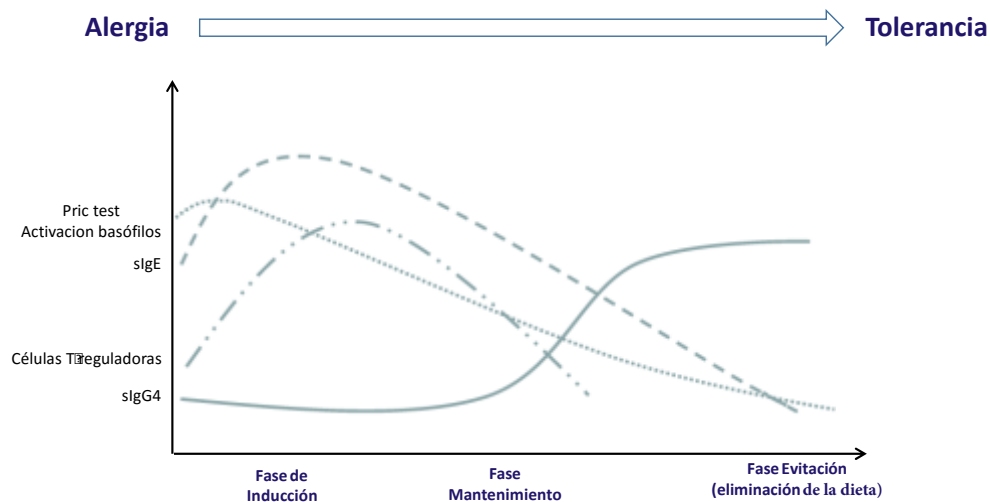
A nivel práctico, uno de los objetivos fundamentales del tratamiento es evitar reacciones potencialmente graves por ingesta accidental. Además, la incorporación del alimento en la dieta podría mejorar el aporte nutricional y disminuir el impacto psicosocial de la enfermedad, mejorando la calidad de vida <sup>(134)</sup>.

#### **4.3.1 Mecanismo de acción**

Los mecanismos inmunológicos implicados en la ITO no se conocen con exactitud. Los cambios inmunológicos asociados se reflejan en la figura 9.

##### **Células efectoras**

En la primera etapa de la ITO, se objetiva una disminución de la reactividad inespecífica de basófilos y mastocitos <sup>(131),(155),(156),(157)</sup>. La disminución en la reactividad de basófilos y mastocitos podría ser secundaria a una disminución de la expresión superficial de los receptores de IgE de alta afinidad <sup>(158)</sup> o generación de anticuerpos bloqueadores de IgG. En concordancia con esto, se ha detectado una respuesta disminuida en el test de activación de basófilos, así como una reducción del prick test tras ITO a cacahuete <sup>(159)</sup> e ITO a leche de vaca (ITO-LV) <sup>(160)</sup>.



**Figura 9. Cambios inmunológicos asociados a ITO (148) (modificado)**

### Cambios humorales

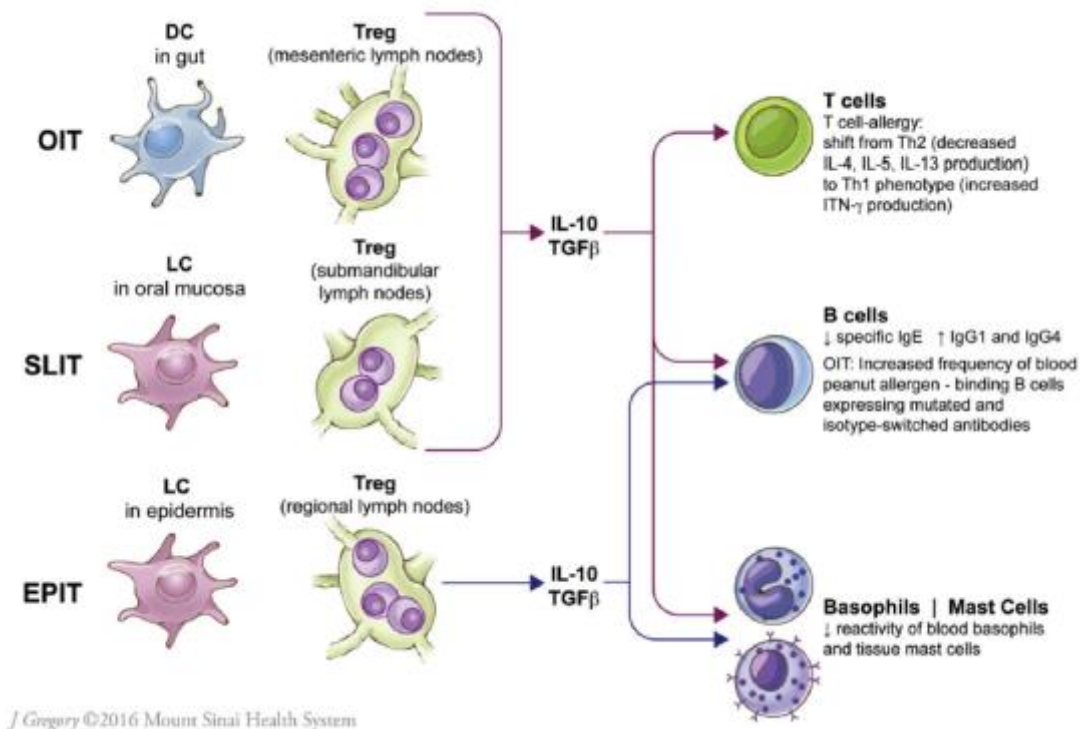
La ITO se asocia con niveles séricos reducidos de IgE específica y aumento de los niveles de IgG<sub>4</sub> y de IgA específicas <sup>(131),(155),(156),(157),(161),(162)</sup>.

### Linfocitos T

Por otro lado, la ITO podría estimular el desarrollo de células T reguladoras inducibles CD4<sup>+</sup>, CD25<sup>+</sup>, Fox p3<sup>+</sup> en el tejido GALT intestinal debido a la exposición a dosis muy bajas del alérgeno <sup>(21),(132)</sup>. En este sentido, se ha detectado un aumento en este tipo celular tras ITO a cacahuete <sup>(159)</sup> y, en ratones, tras ITO a péptidos de OVOM <sup>(163)</sup>. Estas células T reguladoras cumplirían funciones supresoras de la respuesta alérgica mediante la liberación de IL10 y TGF-beta, entre otros. Finalmente, la exposición a dosis altas de alérgeno en fases más avanzadas de la ITO podría inducir un mecanismo supresor mediante anergia o delección clonal de células T por parte de la célula presentadora de antígeno <sup>(21),(132)</sup>. Así, estudios previos han detectado un incremento en IL10 y/o TGF-beta ante estimulación alérgica específica tras el tratamiento <sup>(128),(119),(159)</sup>. Igualmente, se ha descrito una disminución de la respuesta Th2, con reducción en la producción de IL4, IL5 e IL13 <sup>(164),(165)</sup>, tras ITO con cacahuete. La mayoría de estudios coinciden en detectar un incremento en sIgG<sub>4</sub> <sup>(138),(164),(165)</sup>, así como una disminución de sIgE tras meses de tratamiento <sup>(138),(140),(164),(165)</sup>. Algunos autores sugieren un

viraje hacia una respuesta Th1, con incremento de IFN-gamma <sup>(159)</sup>. No obstante, otros estudios no detectan los cambios citados <sup>(128), (165)</sup>.

Más recientemente, un estudio en un modelo murino de ITO a huevo ha descrito hallazgos novedosos que resultan, en cierta medida, discordantes con algunos resultados e hipótesis previas <sup>(166)</sup>. Así, han observado que el mecanismo protector inducido por la ITO se localiza fundamentalmente en el tracto gastrointestinal, ya que los ratones tratados no presentaban anafilaxia al recibir el alérgeno por vía oral, pero sí al recibirlo por vía sistémica. En concordancia con esto, no detectaron cambios en la activación de células efectoras a nivel sistémico (basófilos en sangre periférica y mastocitos peritoneales). En cambio, detectaron regulación a la baja en la expresión de una serie de genes de enzimas digestivos y péptidos antimicrobianos, cuya relación con la alergia alimentaria y tolerancia oral aún no se conoce. No detectaron incremento en la slgA secretora intestinal tras ITO, a diferencia de otros autores tras ITO a cacahuete <sup>(167)</sup>, aunque no se descarta que pueda ser un mecanismo protector relevante. Asimismo, detectaron una supresión amplia en el perfil de citoquinas producido por células T alérgeno-específicas estimuladas in vitro con OVOA, incluyendo no sólo IL13 (propio de la línea Th2), sino también IFN-gamma e IL10, propias de Th1 y T reguladoras. Este estudio no detectó disminución de slgE ni incremento en slgG<sub>4</sub>, pero sí en slgA sérica, que podría tener capacidad bloqueante. De hecho, para inducir anafilaxia tras ITO al administrar el alérgeno por vía sistémica, fue necesaria una dosis superior a la requerida pre-ITO. Con todo ello, ha quedado remarcado el papel fundamental del tejido GALT intestinal en la desensibilización clínica mediante ITO en ratones. Asimismo, demuestra que la disminución en la reactividad clínica puede darse sin que se produzca el descenso en slgE e incremento en slgG<sub>4</sub> clásicamente asociado al tratamiento. Una visión general de los mecanismos de inmunomodulación asociados con la ITO se presentan la Figura 10.



**Figura 10. Mecanismos potenciales de inmunomodulación operativos en diferentes formas de inmunoterapia con alérgenos alimentarios.**

Altas dosis de ITO puede estar asociadas con la delección de células T CD4 + específicas de alérgenos sin desarrollo de antígenos específicos de alérgeno FoxP3 + Tregs. ITO y SLIT aumentan Tregs en el intestino y en la mucosa oral, respectivamente. La activación de Tregs (i) disminuirá la producción de citoquinas por las células Th2 (IL - 4, IL - 5, e IL - 13); (ii) disminuye la producción de IgE por las células B e induce la secreción de IgA, IgG1 e IgG4; Y (iii) Disminuyen la reactividad de los basófilos de la sangre y de los mastocitos de los tejidos. Se ha demostrado que el EPIT estimula los Treg en los ganglios linfáticos regionales, (i) disminuirá la producción de alérgeno alimentario-sIgE y aumentará la producción de sIgG4, así como (ii) disminuirá la reactividad de basófilos sanguíneos y mastocitos tisulares. DC, célula dendrítica; EPIT, inmunoterapia epicutánea; LC, célula de Langherhans; ITO, inmunoterapia oral; SLIT, inmunoterapia sublingual; Treg, célula T reguladora. (168)

#### 4.4. Otras rutas de inmunoterapia

Hasta la fecha no se han realizado estudios para la alergia a huevo con inmunoterapia sublingual, subcutánea o epicutánea, que se han centrado en niños con alergia a cacahuete, avellana o a proteínas de leche de vaca <sup>(132), (169), (170)</sup>.

#### 4.5. Inmunoterapia con péptidos

Este enfoque utiliza péptidos superpuestos (fragmentos de proteína de 10-20 aminoácidos de longitud) que representan la secuencia completa de la proteína alérgica. El fundamento reside en que estos fragmentos conservan la capacidad de

estimular a las células presentadoras de antígenos, induciendo arreactividad de células T y producción de IFN-gamma. En cambio, los péptidos no son capaces de activar mastocitos, ya que por su pequeño tamaño no son capaces de realizar el *cross-linking* de IgE, lo que mejoraría la seguridad del tratamiento. Tales enfoques se han utilizado con éxito para la inmunoterapia a aeroalérgenos <sup>(171)</sup>. Una mezcla peptídica de Ara h 2, el principal alérgeno del cacahuete, ha sido probada en un modelo murino con resultados clínicos e inmunológicos prometedores<sup>(172)</sup>. Los péptidos tolerogénicos más relevantes deben ser identificados antes de que se puedan considerar los estudios en seres humanos <sup>(173)</sup>.

#### **4.6. Inmunoterapia con proteínas recombinantes hipoalergénicas**

Tras la identificación de las proteínas alergénicas más relevantes, se sintetizaron sus correspondientes proteínas recombinantes. A posteriori se ha trabajado en desarrollar formas hipoalergénicas que hayan perdido la capacidad de unirse a la IgE dirigida contra el alérgeno nativo (es decir, su alergenicidad), pero que conserven la capacidad de interactuar con las células T (es decir, su inmunogenicidad). Estas moléculas no activarían mastocitos, con lo que mejorarían la seguridad del tratamiento. Para lograrlo, se introducen mutaciones puntuales en los epítomos de unión a la IgE ya sea a través de modificaciones químicas o mutagénesis dirigida. Se han desarrollado mutantes hipoalergénicos de cacahuete, pescado y manzana <sup>(172)</sup>. El empleo de alérgenos recombinantes, además de poder realizar una inmunoterapia con los componentes alergénicos específicos a los que está sensibilizado el paciente, abre la posibilidad de utilizar la tecnología actual de recombinación y la química de péptidos para obtener derivados hipoalergénicos potencialmente capaces de inducir una respuesta inmunógena e interactuar con los linfocitos T, pero incapaces de unirse a la IgE específica para producir reacciones alérgicas, lo que mejoraría significativamente la seguridad de la inmunoterapia.

#### **4.7. Tratamientos coadyuvantes**

Su objetivo es regular a la baja la respuesta inmune alérgica.

##### **4.7.1. Anti-IgE monoclonal humanizado**

Omalizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que se une a la IgE circulante, formando macrocomplejos que impiden que la inmunoglobulina se una a los

receptores de IgE en mastocitos, basófilos, células dendríticas y linfocitos, reduciendo así la liberación de mediadores responsables de las manifestaciones clínicas de las reacciones alérgicas.

Es un tratamiento añadido a la ITO para la alergia al huevo, con el propósito de reducir las reacciones adversas. En algunos pacientes, la ITO puede plantear problemas debido a la aparición de reacciones graves incluso con dosis mínimas de huevo, o porque la intensidad y frecuencia de las reacciones pueden hacer que el paciente abandone el tratamiento. La idea subyacente del tratamiento con omalizumab sería que la disminución resultante de los títulos de IgE circulantes conduciría a una regulación negativa de la expresión de receptores de IgE de alta afinidad y probablemente también a una disminución en la producción de IgE como tal. De esta forma, atenúa las respuestas alérgicas IgE-mediadas desencadenadas por cualquiera de los alérgenos relevantes para el paciente<sup>(174)</sup>, dando por resultado menos efectos adversos durante la ITO, que posiblemente podría incluso administrarse más rápidamente <sup>(175)</sup>. No está claro hasta qué punto se debe iniciar el omalizumab antes de que se inicie ITO o qué prueba de diagnóstico se debe usar para evaluar su efecto. En este contexto, los títulos específicos de IgE son poco útiles, ya que el paciente está recibiendo tratamiento con omalizumab; Por consiguiente, se podría utilizar una disminución significativa del tamaño del prick test de hasta el 50%, o su conversión negativa, como una indicación de que el omalizumab está logrando el efecto deseado y, por lo tanto, se puede iniciar la ITO. Otro aspecto que queda por aclararse se refiere al período durante el cual debe mantenerse omalizumab una vez que se ha completado la ITO y si la suspensión del anticuerpo monoclonal debe ser súbita o gradual. No se sabe si los cambios inmunológicos que están comenzando a describirse en asociación con la ITOI serían los mismos en presencia de terapia concomitante con un agente anti-IgE tal como omalizumab. Por último, no puede descartarse que puedan producirse reacciones adversas a los alimentos después de la suspensión del tratamiento. Omalizumab no contempla la alergia alimentaria como una indicación terapéutica ya que su uso clínico sólo está aprobado en el asma alérgico grave. En consecuencia, antes de utilizar el anticuerpo monoclonal con este fin, se debe obtener el debido consentimiento informado de los pacientes o de sus representantes legales. En la actualidad, muchos ensayos clínicos están evaluando omalizumab en la aplicación a la alergia alimentaria; Como resultado, en los próximos años, y una vez resueltas todas las dudas antes mencionadas, podría convertirse en una auténtica opción terapéutica <sup>(134),(176)</sup>.

#### **4.7.2. Probióticos y prebióticos**

Los estudios sugieren un papel potencial para los probióticos seleccionados en

la prevención del eczema, fundamentalmente del eczema asociado a IgE. La eficacia de los probióticos para el tratamiento de enfermedades alérgicas requiere, sin embargo, un examen más detenido.

#### **4.7.3 Antihistamínicos y antagonistas de los receptores de leucotrienos**

Se han utilizado antihistamínicos diarios durante la ITO en varios estudios <sup>(146),(177),(178)</sup>. Se espera que esto reduzca los síntomas bucales, cutáneos, nasales y/o oculares leves relacionados con las dosis de ITO. Hay una evidencia anecdótica de la utilidad potencial de antagonistas de los receptores de leucotrienos para tratar los síntomas gastrointestinales durante la ITO <sup>(131),(179)</sup>. Sin embargo, el impacto en estos tratamientos sobre la seguridad de la ITO no puede determinarse, ya que no se han realizado pruebas clínicas aleatorizadas.





**Capítulo III**

**JUSTIFICACIÓN**



---

## CAPÍTULO II: JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

---

El huevo es la principal causa de alergia alimentaria en los niños<sup>(12)</sup>. Esta alergia tiende a manifestarse a los 2 años de edad, y el 50% de los pacientes son capaces de alcanzar la tolerancia entre 3-4 años de edad, frente a 66-74% a los 5 años de edad<sup>(13)</sup>. La mayoría de las reacciones adversas RAs al huevo son mediadas por IgE, con síntomas que van desde reacciones orofaríngeas o limitadas a la piel o la anafilaxia potencialmente mortal.

Por tanto, en base a los diversos estudios de pronóstico, existe un porcentaje considerable de pacientes, en los que la única alternativa terapéutica es realizar un protocolo de inmunoterapia con huevo.

Nos encontramos, por tanto, ante una enfermedad que puede cursar de forma crónica, cuyo único tratamiento es la eliminación estricta del alimento de la dieta, lo cual, en muchas ocasiones no es posible, dando lugar a la aparición de reacciones adversas que pueden ser graves, y, por otro lado, a una disminución de la calidad de vida del paciente. En las series de anafilaxia más recientes, la alergia a alimentos, es la primera causa de anafilaxia en la infancia y la juventud. (Guía de Actuación en Anafilaxia. GALAXIA, 2016) <sup>(71)</sup>.

Por otro lado, tras revisar los distintos protocolos de inmunoterapia oral, hay una gran diversidad, pero su denominador común, es que son protocolos que exigen un gran número de visitas y que muestran un porcentaje considerable de reacciones durante su realización. Por todo ello, considero necesario evaluar qué pacientes con alergia a huevo, son más subsidiarios de beneficiarse de un protocolo de inmunoterapia oral, identificando aquellas variables que pueden influir en que sea más complicada o ineficaz.



**HIPÓTESIS**



---

## CAPITULO III: HIPÓTESIS

---

Desde hace varios años se viene aplicando, especialmente en niños mayores de 4 años de edad, los procesos de inducción de tolerancia con huevo en aquellos niños que no han logrado alcanzar la tolerancia de forma espontánea. Esta inducción consiste en la administración de cantidades crecientes de huevo a lo largo de varias semanas. Este proceso no está exento de riesgos, apareciendo reacciones adversas moderadas en el 50% de los niños.

Tampoco se conoce con exactitud la proporción de los niños que al cabo de uno o más años de finalizar la fase de inducción alcanzan la tolerancia completa.

Nuestras hipótesis son:

- El riesgo de presentar reacciones adversas durante la fase de inducción va a ser diferente en función de los niveles basales de IgE e IgG<sub>4</sub> específicas frente a las diferentes fracciones proteicas de cada uno de los alérgenos estudiados (huevo).
- Este riesgo de reacciones adversas será diferente en función del tamaño de las pruebas alérgicas cutáneas frente a las diferentes fracciones proteicas de cada uno de los alérgenos estudiados, antes de iniciar el proceso de inducción de tolerancia.
- Los riesgos probablemente serán mayores en pacientes polisensibilizados a otros alimentos, así como en aquellos pacientes con patologías concomitantes como asma bronquial.
- Los pacientes con mayores descensos de IgE específica in vitro, mayores incrementos en los valores de IgG<sub>4</sub> específica in vitro y mayores descensos en el tamaño de las pruebas cutáneas con las diferentes fracciones proteicas de los alérgenos, serán los que con mayor probabilidad alcancen la tolerancia definitiva uno o varios años después de finalizar la fase de inducción.
- Los resultados de una nueva técnica analítica (microarray) serán superponibles a las de las técnicas analíticas convencionales.
- Es posible que otras técnicas in vitro, como el test de activación de basófilos (BAT) o la determinación de citoquinas puedan jugar un papel en la predicción de reacciones adversas, así como de éxito o fracaso de la ITO.





**Capítulo IV**

**OBJETIVOS**



---

## CAPITULO IV: OBJETIVOS

---

### **OBJETIVOS PRINCIPALES:**

- Determinar la utilidad de diferentes métodos diagnósticos en la ITO (1. Test cutáneos con fracciones proteicas de huevo, 2. IgE e IgG<sub>4</sub> específicas con dichas fracciones, 3. Microarray de IgE e IgG<sub>4</sub> específica todos ellos frente a fracciones proteicas de huevo, tanto pre como post inducción de tolerancia, 4. Test de activación de basófilos, 5. Determinación in vitro de citoquinas) para:
  - Predecir las reacciones adversas que presentan los niños durante este procedimiento.
  - Su valor para predecir el éxito o fracaso del mismo.
  - Determinar su posible valor predictivo para determinar en qué pacientes se logra el éxito (tolerancia definitiva) del proceso de inducción al cabo de uno o varios años tras su finalización.
- Analizar la influencia de cofactores (asma, rinitis, dermatitis atópica, nuevas sensibilizaciones alimentarias o a aeroalergenos):
  - En el riesgo de presentar reacciones adversas en la fase de inducción de la ITO.
  - En la capacidad de condicionar el éxito o fracaso de la misma.
  - En conseguir la tolerancia tras la finalización del proceso.
- Determinar la proporción de niños que alcanzan la tolerancia definitiva, un año después de finalizar la fase de inducción.

### **OBJETIVOS SECUNDARIOS:**

- Valorar la modificación que esta inducción de tolerancia ejerce sobre la respuesta inmune in vivo (test cutáneos) e in vitro (IgE e IgG<sub>4</sub> específicas).
- Comparar la utilidad diagnóstica y pronóstica de las IgE e IgG<sub>4</sub> específicas mediante la técnica standard frente a la técnica del microarray.
- Valorar los cambios en la IgE específica, citoquinas y en la activación de basófilos basal, mediada por Anti-IgE y antígeno específica en niños con alergia a huevo, antes y después de finalizar el proceso de inducción oral de tolerancia.



**Capítulo V**

**MATERIAL Y MÉTODOS**



## CAPITULO V: MATERIAL Y METODOS

---

### 1. DESARROLLO DEL ESTUDIO

El periodo del estudio se dividió en cuatro fases:

Tiempo 0 (T0): inicio del estudio (inicio de la ITO).

Tiempo 1 (T1): Finalización de la fase de inducción de la ITO.

Tiempo 2 (T2): a los seis meses de la fase de mantenimiento de la ITO.

Tiempo 3 (T3): a los 12 o más meses de la fase de mantenimiento de la ITO.

Tiempo 4 (T4): Reprovocación.

#### **Periodo basal (T0):**

La muestra basal del estudio, está formada por 57 pacientes diagnosticados de Alergia al huevo, y en seguimiento en la Unidad de Alergia Infantil del Hospital Universitario Basurto.

Se completó una hoja de recogida sistemática de datos que incluía anamnesis con la historia familiar y personal junto a una exploración física. Se registran datos clínicos como transgresiones o contactos accidentales con huevo, reacciones alérgicas a otros alimentos, existencia de otras situaciones de carácter atópico, como la dermatitis atópica, el asma bronquial y la sensibilización alérgica a inhalantes. Se recogen, asimismo, variables epidemiológicas de interés como son los antecedentes familiares de atopia.

Se realizaron las siguientes exploraciones complementarias:

Pruebas cutáneas en prick.

IgE e IgG<sub>4</sub> específicas

TAB

Microarray

Se citó al paciente a revisión pasado un mes y en el caso de no presentar ninguno de los criterios de exclusión mencionados y estar la ITO indicada se siguió el protocolo de tratamiento de la Sociedad Española de Inmunología Clínica y Alergología Pediátrica (SEICAP).

### **Final de la fase inducción de la ITO (T1)..**

Una vez finalizado dicho protocolo, se clasifica a los pacientes en tres subgrupos:

- ✓ **ITO éxito:** son aquellos pacientes que han logrado tolerar al menos 3600 mg de huevo.
- ✓ **ITO parcial:** incluye a aquellos pacientes que no han alcanzado la tolerancia de la dosis diaria recomendada.
- ✓ **ITO fallo:** ha tenido que suspenderse el procedimiento por presentar reacciones graves repetidas durante el mismo.
- ✓ En la Figura 11 se representan esquemáticamente las etapas del estudio y los grupos de pacientes que se han generado en cada etapa.

Al finalizar la fase de inducción de la ITO se realizaron las siguientes pruebas complementarias:

Pruebas cutáneas en prick.

IgE e IgG<sub>4</sub> específicas

TAB

Microarray

Determinación de citoquinas

Se rellenó el cuaderno de recogida de datos (CRD) correspondiente y se citó a los pacientes un mes después para confirmar la correcta tolerancia al huevo.

### **EFECTOS ADVERSOS**

Durante el protocolo de inducción de tolerancia oral, se evalúan todas las reacciones adversas que ocurrieron en relación con la ingesta de huevo, posibles situaciones desencadenantes, necesidad de premedicación, retrasos en el protocolo y aceptación por parte del paciente de los diferentes productos que contuviesen huevo.

### **DEFINICIONES**

ACONTECIMIENTO ADVERSO (AA): cualquier reacción, efecto colateral o cualquier suceso no deseado que ocurre durante el uso de un tratamiento en seres humanos, esté o no relacionado con éste, incluyendo, pero no limitando los siguientes casos:

- Un acontecimiento adverso que aparezca durante el uso del tratamiento en la práctica profesional médica, incluyendo los estudios clínicos.
- Sobredosificación involuntaria o voluntaria.
- Un acontecimiento adverso por la suspensión del tratamiento.



ACONTECIMIENTO ADVERSO GRAVE (AAG): Se considera aquel AA que produce:

- Muerte.
- Amenaza para la vida.
- Requiere hospitalización del paciente o prolonga una hospitalización ya existente.
- Tiene como resultado la incapacidad/discapacidad persistente o importante.

A efectos de su notificación, se han tratado también como graves aquellas sospechas de acontecimiento adverso o reacción adversa que se consideren importantes desde el punto de vista médico, aunque no cumplan los criterios anteriores.

ACONTECIMIENTO ADVERSO NO GRAVE: El resto de acontecimientos adversos no clasificados en la definición anterior.

ACONTECIMIENTO ADVERSO INESPERADO: Acontecimiento no descrito en naturaleza, gravedad o incidencia en la información básica del producto.

ACONTECIMIENTO ADVERSO ESPERADO: Acontecimiento descrito en el manual del investigador.

ACONTECIMIENTO ADVERSO ASOCIADO CON EL USO DEL TRATAMIENTO: Acontecimiento adverso con una posibilidad razonable de que esté relacionado con el tratamiento (reacción adversa).

#### CRITERIOS DE IMPUTABILIDAD.

Definiciones para valorar la posible relación del acontecimiento adverso con el tratamiento del estudio:

No relacionado: Cualquier acontecimiento, enfermedad o efecto de otra medicación no relacionada con la medicación del estudio.

Remota: No existe relación temporal con la administración del tratamiento del estudio o si existe, ésta es pequeña y hay una posible alternativa etiológica que puede ser responsable del acontecimiento adverso.

Posible: Existe una relación temporal con la administración del tratamiento del estudio. Sin embargo, existe una posible alternativa etiológica que puede ser responsable del acontecimiento adverso.

Probable: Existe una relación temporal con la administración del tratamiento del

estudio y la posibilidad de una alternativa no es plausible.

Definitiva: Existe una relación temporal con la administración del tratamiento del estudio, reaparece al reinstaurarla y no existe otra alternativa etiológica aparente.

### **Tiempo 2 (T2): a los seis meses de la fase de mantenimiento de la ITO**

A los pacientes del grupo ITO éxito, a los seis meses (T2), de la fase de mantenimiento de ITO. Se repiten las pruebas anteriores y se cumplimentó el CRD:

Pruebas cutáneas

IgE e IgG<sub>4</sub> específicas

TAB

Microarray

Todas las exploraciones complementarias, ya fueran in vivo como in vitro, se realizaron usando la misma técnica en todos los tiempos del estudio

### **Tiempo 3 (T3): a los 12 meses de la fase de mantenimiento de la ITO.**

Durante este período de 1 año o superior tras el final de la ITO es posible que los pacientes por diversas circunstancias (la más común es que no tomen huevo tres días a la semana) pierdan la tolerancia. Este grupo de pacientes los hemos considerado a efectos del análisis como fallos en la reprovocación. En este momento se vuelve a informar a los padres del grupo que continúa tolerando sobre la posibilidad de realizar una reprovocación pasado 1 mes con una dieta en la que se excluye huevo y cuya finalidad es comprobar si han logrado la tolerancia al huevo.

### **Tiempo 4 (T4): Reprovocación al mes del final de la fase de mantenimiento de la ITO.**

Previamente se realiza:

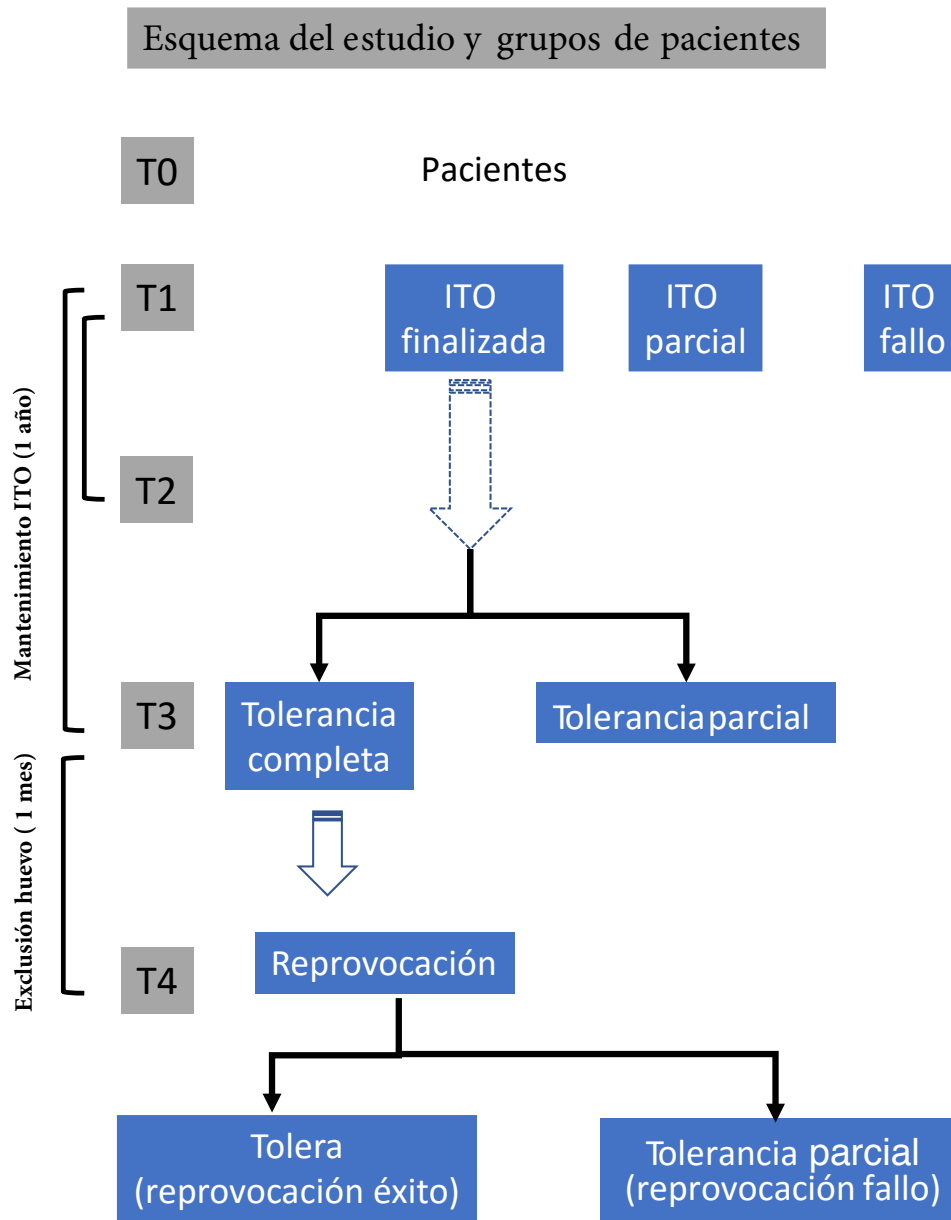
Pruebas cutáneas

IgE e IgG<sub>4</sub> específicas

TAB

Microarray

Figura 11. Esquema de estudio y grupos de pacientes

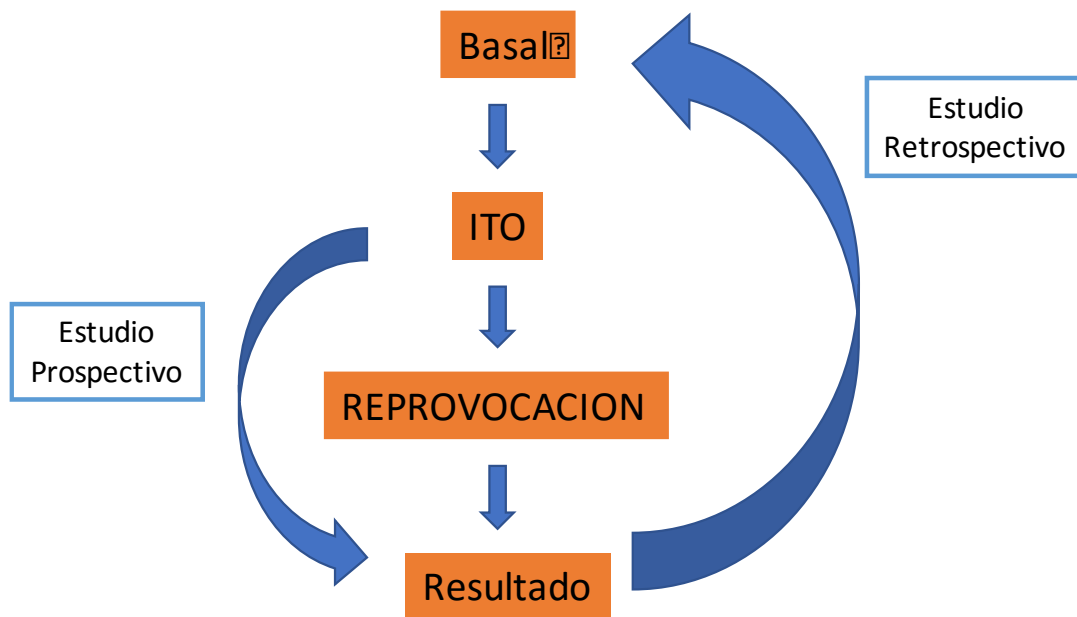


T0: Período inicio estudio  
T1: final de ITO  
T3: 12 meses fase mantenimiento ITO  
T4: reprovocación  
Pacientes incluidos: todos los pacientes incluidos en estudio  
ITO finalizada : tras ITO tolera 3600 mg de huevo  
ITO parcial: toleran una cantidad menor de tolerar la dosis diaria recomendada  
ITO fallo: no toleran dosis iniciales y se suspende ITO  
Tolerancia parcial: síntomas durante fase mantenimiento ITO  
Reprovocación Fallo: síntomas tras reprovocación  
Reprovocación Exito : no síntomas tras reprovocación

## 2. TIPO DE ESTUDIO

Es un estudio cuasiexperimental, longitudinal, y diseño de cohorte prospectivo con respecto al momento inicial del estudio y retrospectivo con respecto al momento (basal) del diagnóstico de alergia, como se muestra en la Figura 12.

Figura 12. Tipo de estudio



## 3. POBLACION A ESTUDIO

La muestra inicial del estudio se compone de 57 pacientes con diagnóstico de alergia a huevo y al menos dos años de seguimiento en la Consulta de Alergia Infantil del Hospital Universitario Basurto

El diagnóstico de alergia IgE mediada a huevo, se basa en una historia clínica concordante con esta patología, mediante pruebas cutáneas y/o determinación de IgE por el sistema CAP® (Phadia, Suecia), así como prueba de provocación oral abierta, y/o en algún momento a lo largo del seguimiento mínimo de 2 años de estos pacientes.

Únicamente quedaban excluidos de realizar al menos una provocación oral abierta positiva, aquellos pacientes con clínica grave de anafilaxia, o aquellos que en la determinación inicial de IgE específica a PLV, presentaban valores superiores a 2,5 kU/L, para al menos una de las proteínas del huevo.

#### **4. CRITERIOS DE INCLUSION**

Para ser incluidos en el estudio, los niños debían cumplir los siguientes criterios:

- 1) Historia clínica con antecedentes de reacción alérgica inmediata al huevo.
- 2) Positividad de IgE específica a la clara de huevo, ovoalbúmina y ovomucoide.
- 3) Pruebas cutáneas positivas para la clara de huevo, la ovoalbúmina y la ovomucoide.
- 4) Una prueba positiva de provocación oral abierta con clara de huevo.

Este cuarto criterio no fue requerido en 6 niños por desarrollar anafilaxis después de la ingestión de huevo en meses anteriores.

El estudio fue aprobado por el comité de ética local, y todos los padres proporcionaron su consentimiento informado antes de que sus hijos fueran inscritos en el estudio

#### **5. CRITERIOS DE EXCLUSION**

Paciente sin diagnóstico de alergia a alergia a huevo siguiendo los criterios previos.

Pacientes con Inmunodeficiencias, enfermedades graves o déficits nutricionales severos.

#### **6. PROTOCOLOS DEL ESTUDIO**

##### **6.1 Historia clínica**

La Historia clínica de los pacientes en la primera fase del estudio ha quedado recogida en formato papel según historia estandarizada por el departamento de Documentación Clínica del Hospital Universitario Basurto. A partir del año 2012 los datos de la historia clínica han quedado registrados en el programa informático Osabide Global, programa utilizado por Osakidetza-Servicio Vasco de Salud.

##### **6.2 TEST IN VIVO**

###### **6.2.1. Pruebas cutáneas.**

Para evitar la variabilidad en cuanto a potencia de los extractos, se realizaron con material liofilizado a partir de un mismo lote. La elaboración de estos extractos

tuvo lugar en los Laboratorios Bial-Aristegui. Las pruebas cutáneas se realizaron siempre por el mismo personal entrenado en la técnica y en el manejo de reacciones sistémicas graves. Siempre se llevaron a cabo en el Hospital de Día del Servicio de Pediatría del Hospital Universitario Basurto, en el que se dispone del material y la medicación necesarios para el tratamiento de una reacción sistémica, y realizar una reanimación en el caso de que fuera preciso. Las pruebas fueron realizadas en todos los casos por personal de enfermería entrenado en la realización de esta técnica, y la valoración del resultado fue llevada a cabo por el médico responsable de la Unidad de Alergia Infantil.

Se realizaron pruebas cutáneas mediante la técnica de prick siguiendo las normas aceptadas internacionalmente<sup>(34)</sup>, con extractos de clara, yema, ovoalbúmina (OVOA) y ovomucoide (OVOM) de los laboratorios Bial-Aristegui a una concentración de 5 mg/ml para cada uno de ellos. Como control positivo se utilizó histamina a una concentración de 10 mg/ml y como control negativo solución salina 0,9%. Se identificó la zona de aplicación de cada uno de los alérgenos haciendo una marca con un rotulador en la piel del antebrazo, entre la fosa antecubital y la muñeca, respetando una distancia mínima entre cada marca de 2 o 3 cm. Se aplicó una gota de cada uno de los alérgenos a testar en cada una de las marcas, y se puncionó con una lanceta, en dirección perpendicular a la piel. Se utilizó una lanceta distinta para cada extracto. Por último, se secó el sobrenadante de extracto con papel secante sin friccionar. La lectura se efectuó a los 10-15 minutos, midiéndose el diámetro mayor y el ortogonal obtenido en su punto medio, en milímetros. Se realizaron por duplicado, en los dos antebrazos del paciente. La media de estas dos medidas fue el valor utilizado para el análisis estadístico (variable cuantitativa, en milímetros). Las pruebas cutáneas se consideraron positivas si el diámetro del habón era de al menos 3 mm.

Esta información se recogió mediante la Hoja de Recogida de Datos y posteriormente se introdujo en una base de datos.

### **6.2.2 Provocación oral abierta (POA)**

La provocación en abierto, se realizó siguiendo el protocolo aceptado en la Unidad de Alergia Infantil del Hospital Universitario Basurto, indicado más abajo, tanto en el momento inicial de la reacción clínica, como a lo largo del seguimiento de estos pacientes, previo al protocolo de ITO.

- Contraindicaciones para la realización de la POA (al menos presencia de una

de ellas):

1.- Reacción tipo anafilaxia (afectación de 2 o más órganos y/o clínica sistémica de instauración rápida y grave) o choque anafiláctico (hipotensión, mareo, pérdida de conocimiento, edema laríngeo o de glotis) en los tres meses previos a la visita médica.

La POA, se realiza en el Hospital de Día del Servicio de Pediatría del Hospital Universitario Basurto. Previamente al inicio de la prueba, se realiza en cada paciente un examen físico, anamnesis ante posibles infecciones concomitantes y toma de medicación, especialmente antihistamínicos, corticoides, antitusígenos, debe llevarse a cabo ya que pueden distorsionar la reacción alérgica durante las pruebas de provocación.

Tras la última dosis administrada, el paciente queda en observación durante un periodo mínimo de 2 horas.

La provocación se realiza el día 1 con clara cocida y el día 2 con la clara cruda. En clara cocida se comienza por 1/8, que se va aumentando a 1/4 hasta llegar a 1/2, y en clara cruda se comienza por 4 ml (cantidad equivalente a 1/8 de clara), que se aumentará a 8 ml y a 16 ml, equivalente a 1/2 clara de huevo, considerada la dosis de tolerancia en la alergia al huevo. El periodo de administración suele ser de 30 minutos entre las dosis. Permanece en observación hasta dos horas después de la última dosis. En niños muy sensibilizados se inició por una dosis de 1/16 (Tabla 4).

**Tabla 4. Pauta de provocación oral con huevo**

<b>PRIMER DIA</b>
<b>Clara cocida</b> 1/8.....1/4.....1/2 <b>(Separadas por 30 minutos)</b>
<b>SEGUNDO DIA</b>
<b>Clara cruda pasteurizada</b> 4 ml.....8 ml.....16 ml <b>(Separadas por 30 minutos)</b>

Se consideró la POA positiva en caso de aparición de una reacción adversa consistente en la

presencia de:

- Cualquier signo objetivo.
- Cualquier síntoma subjetivo persistente que se repitió en dos o más dosis y/o persistente (que no cedió espontáneamente en 30 minutos).

**Signos objetivos:**

- Signos cutáneos: urticaria, angioedema.
- Signos respiratorios: rinorrea, estornudos, prurito nasocular, hiperemia conjuntival (o del velo del paladar), quemosis, tos seca persistente, sibilancias, descenso del PEF del 20%.
- Signos gastrointestinales: vómitos, diarrea.
- Signos cardiovasculares: síncope, disminución de la PA sistólica >20 mmHg o 30% de la PA sistólica basal.

**Síntomas subjetivos:**

- Síntomas cutáneos: prurito sin lesiones.
- Síntomas respiratorios: prurito ocular o nasal, disnea, opresión torácica.
- Síntomas gastrointestinales: prurito orofaríngeo, disfagia, sensación de bolo faríngeo, dolor abdominal, ...
- Otros: prurito orofaríngeo, malestar general, mareo.

**6.2.3 Inmunoterapia oral huevo (ITO)**

Este protocolo comenzó con una fase de inicio realizada en parte en el hospital y en el domicilio y una fase de mantenimiento realizada en el domicilio. Durante las distintas partes del protocolo realizadas en el hospital, se llevaron a cabo controles clínicos que incluían el control de síntomas y signos que se detallan seguidamente.

**Al inicio del protocolo:**

Historia clínica: tolerancia en domicilio, interurrencias (fiebre, catarro, diarrea, toma de medicación no habitual)

Toma de constantes: Tensión arterial, Frecuencia cardíaca, SpO<sub>2</sub>, Peek Flow.

Exploración física: piel SCORAD (Scoring Atopic Dermatitis), ORF, ACP, abdomen.

PFR en pacientes con AB.

**Antes de cada dosis, en caso de reacción adversa y al final de la**



**administración de la dosis antes del alta:**

Historia clínica: tolerancia en domicilio, interurrencias (fiebre, catarro, diarrea, toma de medicación no habitual)

Exploración física: piel SCORAD, ORF, ACP, abdomen.

**No se inició o aumentó la dosis en los pacientes que ya habían iniciado el tratamiento, en caso de que el paciente se encontrara inestable**, definido como uno o más de los siguientes signos o síntomas:

Asma bronquial mal controlado (FEV1<70% del teórico y/o necesidad de broncodilatadores en los últimos tres días y/o en tratamiento con corticoides orales),

Dermatitis atópica grave (SCORAD >25),

Urticaria crónica,

Infección aguda u otro proceso intercurrente.

Para las dosis administradas en el domicilio, se entregó a los pacientes un cuaderno (Anexo II) que incluía la explicación del tratamiento, teléfonos y correo al que dirigirse en caso de dudas, y en el que quedaban recogidas:

- ✓ las dosis de huevo administradas,
- ✓ las reacciones adversas acontecidas durante el tratamiento,

Además, este cuaderno incluía las instrucciones para:

- ✓ la administración de huevo,
- ✓ el reconocimiento y manejo de las reacciones adversas,
- ✓ el ajuste de dosis.

Se instruyó a los pacientes verbalmente y por escrito en su cuaderno de instrucciones (Anexo II), para la administración de la dosis de huevo una vez al día, evitando estar en ayunas, en un momento del día que permitiera la observación posterior del paciente durante 1-2 horas y en la que el niño no realizara ejercicio físico en las tres horas siguientes a la toma de su dosis de huevo.

Asimismo, se prohibió la administración de AINE's (a excepción de paracetamol) desde una hora hasta 3 horas después de la toma de la dosis de huevo y se aconsejó no acudir al hospital para el ascenso de dosis y no administrar la dosis de huevo en el domicilio (hasta un máximo de 3 días consecutivos), en caso de presentar procesos intercurrentes o exacerbación de su patología previa.

La formación que recibieron todos los pacientes que siguieron la ITO en cuanto al correcto reconocimiento y manejo de las reacciones adversas, incluyó entre otros aspectos, el uso del autoinyector de adrenalina en caso de reacción multisistémica o

cardiovascular. Esta formación se realizó verbalmente, con el uso de autoinyectores de adiestramiento y por escrito (Anexo IV).

### **6.2.3.1 Pauta de inmunoterapia oral huevo (ITO)**

La pauta se divide en tres fases (figura 8 y tabla 5):

#### **FASE DE INDUCCIÓN:**

En esta fase de inducción, que se desarrolla en el hospital y en el domicilio del paciente, se va produciendo el aumento de dosis. En el hospital consistirá en la administración de la cápsula de clara de huevo deshidratada (CHD), OVO DES NM® . que se administrará en 20 minutos. Tras finalizar el paciente permanece en el hospital de día durante 1 hora. Posteriormente, y durante una semana el paciente tomará una dosis diaria de la capsula que ha recibido en el hospital de día. Los aumentos de dosis (pasar de dosis 1 a 2, de 2 a 3, etc.) se realizarán una vez por semana en el hospital si el paciente ha tolerado las dosis previas. Cuando el paciente tolera la dosis nº 9 (4000 mg), acudirá al día siguiente al hospital para recibir un huevo entero poco cocinado (tortilla o huevo frito), permaneciendo 2 horas en observación y confirmar así la tolerancia del alimento fresco

**FASE de MANTENIMIENTO:** tras finalizar la fase de inducción, el paciente tomará en su domicilio al menos 1 huevo entero poco cocinado (huevo frito, pasado por agua o tortilla) cada 3 días, además podrán tomar alimentos que contengan huevo en su composición (dulces, pastas, salsas, helados, etc.). La fase de mantenimiento finalizará transcurrido 1 año desde su inicio.

**FASE DE EVITACIÓN:** Tras finalizar la fase de mantenimiento el paciente realizará de nuevo dieta exenta de huevo durante 1 mes. Tras este mes se realiza el “desafío” de tolerancia (reprovocación).

Tabla 5. Metodología ITO

DOSIS	Presentación	Contenido Protéico (mg)
1	Cápsula	10
2	Cápsula	30
3	Cápsula	75
4	Cápsula	125
5	Cápsula	250
6	Cápsula	500
7	Sobre	1.000
8	Sobre	2.000
9	Sobre	4.000
3.600 mg de proteína equivalen a una clara de huevo		

**Preparación de la dosis:** Se vierte el contenido de la dosis en un volumen adecuado de zumo de naranja o piña que esté a la temperatura ambiente, para las cápsulas de 10 ml y para los sobres entre 20 y 30 ml

#### 6.2.3.2 Indicaciones para la realización de Inmunoterapia Oral con Huevo

Se llevó a cabo el tratamiento con Inmunoterapia oral con huevo en aquellos niños cuyos tutores legales firmaron el consentimiento informado (Anexo III), que no presentaban contraindicación para el mismo y en los que se asumió persistencia de Alergia a proteínas de huevo por:

- Presentar valores de IgE específica con valor predictivo positivo en la prueba de exposición oral controlada igual o superior al 95%.
- Haber presentado transgresiones positivas (toma accidental de proteínas de huevo con presentación de síntomas) en los tres meses previos.
- Haber presentado una POA positiva.

#### 6.2.3.3 Contraindicaciones para la realización de inmunoterapia oral con huevo

- Ausencia de disponibilidad de los padres o tutores para acudir a las visitas

programadas para el tratamiento.

- Inadecuado nivel de comprensión y cooperación por parte de los pacientes y los tutores para llevar a cabo el tratamiento.
- Falta de firma del consentimiento informado.
- Limitado acceso a servicios sanitarios.
- Contraindicación para el uso de adrenalina (enfermedad cardiovascular grave, HTA grave).
- Rechazo o incapacidad del paciente o sus familiares para la administración de adrenalina.
- Enfermedad que afecte a la seguridad o interpretación del procedimiento.
- Enfermedades malignas, autoinmunes, inmunopatología y/o inmunodeficiencias graves (primarias o secundarias).
- Mastocitosis o triptasa basal  $>10 \mu\text{g/L}$ .
- Uso de medicación contraindicada en el procedimiento ( $\beta$ -bloqueantes incluso tópicos, inmunosupresores).
- Reacciones adversas a huevo no mediadas por IgE o no inmunológicas: proctocolitis, enteropatía, enterocolitis, esofagitis- gastroenteritis eosinofílica, déficit de lactasa).

#### **6.2.3.4 Reacciones adversas**

Se consideraron reacciones adversas inmediatas aquellas incluidas en los criterios de positividad de la prueba de provocación oral.

En el caso de producirse éstas tras una dosis hospitalaria: se interrumpió el procedimiento previsto para ese día y se administró la medicación necesaria para el control de los síntomas (Anexo 2). En este caso se mantuvo al paciente en observación el tiempo adecuado en función de la gravedad de la reacción (mínimo de dos horas tras la remisión de los síntomas y hasta 12 horas en caso de anafilaxia).

El uso de medicación de rescate no influyó para la continuación normal de la ITO.

Se consideraron reacciones adversas tardías aquellas que incluían síntomas compatibles con esofagitis eosinofílica (pirosis, regurgitación, disfagia, dolor retroesternal, impactación). En caso de aparecer estos síntomas, se realizaría una gastroscopia con sedación y toma de tres biopsias a nivel de esófago proximal y tres biopsias a nivel de esófago distal. En caso de obtener en alguna de las muestras un resultado anatomopatológico compatible con esofagitis eosinofílica ( $>15$  eosinófilos

por campo de gran aumento), el tratamiento sería interrumpido y se recomendaría una dieta de evitación de proteínas de huevo. Se realizaría nueva gastroscopia al menos seis semanas tras la dieta de evitación para comprobar la resolución del daño esofágico. En caso de ser así y quedar confirmada la esofagitis eosinofílica secundaria a la ingesta de proteínas de huevo, la ITO se interrumpiría definitivamente recomendándose la evitación definitiva de estas proteínas. En caso contrario, además de las recomendaciones anteriores, se incluiría al paciente en el protocolo de diagnóstico y tratamiento de esta enfermedad.

#### **6.2.3.5 Ajuste de dosis**

En los pacientes en que discontinuaban el tratamiento o en aquellos que presentaban reacciones adversas se realizaron ajustes al protocolo previamente descrito.

a) En caso de que el paciente no tomara su dosis de CHD durante más de 3 días consecutivos: éste debía acudir a consulta para comprobar la tolerancia de esa misma dosis.

b) En caso de no tolerar la dosis o de presentarse reacciones adversas en algún momento del tratamiento, se ajustó la dosis de huevo según los criterios que se especifican seguidamente.

#### **6.2.3.6 RAs durante el periodo de incremento rápido de la fase de inicio**

a) En caso de que la reacción ocurriera el primer día de la pauta rápida: se continuó con el protocolo al siguiente día.

b) En caso de que la reacción ocurriera el segundo día de la pauta rápida: el paciente mantuvo la dosis alcanzada en el primer día en su domicilio, una vez al día, hasta la visita siguiente en 1-2 semanas en que se inició la pauta lenta desde esa dosis.

c) En caso de ausencia de reacción: se continuó con el protocolo.

#### **6.2.3.7 RAs durante el periodo de incremento lento de la fase de inicio y fase de mantenimiento**

**En caso de reacción adversa durante el incremento de dosis realizado en el hospital:**

El ajuste de dosis se basó en la sintomatología presentada por el paciente:

Vómitos:

- Observación en la consulta hasta su control.
- Al día siguiente repetición de la administración de la dosis en la consulta.

Si se repetían los vómitos en la consulta se volvía a la dosis anterior, y si era bien tolerada, se continuaba esta dosis en el domicilio.

Prurito bucal, eritema o urticaria facial peribucal:

- Espera a su resolución espontánea.
- Continuación de la pauta habitual sin modificación.

Rinoconjuntivitis, tos, urticaria generalizada y/o angioedema:

- Administración de tratamiento (Anexo 2).
- Al día siguiente administración de la dosis anterior tolerada en la consulta y en caso de ser bien tolerada, continuación de su administración en el domicilio y a la semana siguiente continuación de la pauta con incrementos semanales (valorando incrementos más pequeños).

Si presentara dificultad respiratoria con sibilantes o estridor:

- Administrar tratamiento (Anexo 2).
- Al día siguiente administrar la dosis anterior tolerada en la consulta y en caso de ser bien tolerada, continuación de su administración en el domicilio y a la semana siguiente continuación de la pauta con incrementos semanales (valorando incrementos más pequeños).

Si se repetían en dos ocasiones la reacción de urticaria generalizada y/o angioedema y/o dificultad respiratoria con sibilantes o estridor:

- Al día siguiente se administraba la dosis anterior tolerada en la consulta y en caso de buena tolerancia, se continuaba con esta cantidad como dosis de mantenimiento durante al menos un mes para intentar posteriormente un reinicio de la pauta de ascenso.

**En caso de reacción adversa durante las dosis domiciliarias del periodo lento de la fase de inicio o fase de mantenimiento:**

El manejo del paciente, en la mayoría de los casos, podría realizarse en el domicilio, según las instrucciones del cuaderno de ITO (Anexo 3) y/o mediante consulta con nosotros.

En caso de reacción adversa, se realizaron los ajustes de dosis en función de su gravedad, según se ha explicado con anterioridad.

En caso necesario los pacientes eran citados a consulta para revisión y ajuste de dosis, según el protocolo explicado previamente.

El paciente era instruido para **acudir a consulta** en caso de:

- Reacción adversa grave.
- Reacciones adversas repetidas. En ellos se valoró el mantenimiento de la dosis tolerada durante 6 meses para, posteriormente, volver a intentar los incrementos de dosis.
- Reacciones adversas con dosis previamente toleradas, especialmente cuando se sucedían en ausencia de factor adyuvante. En este caso se valoró un incremento de las dosis más lento del establecido en el protocolo.
- Interrupción prolongada del tratamiento.

Ante la presencia de reacciones adversas, se valoró la presencia de posibles **factores coadyuvantes**, como son:

- Toma de antiinflamatorios
- Realización de ejercicio físico
- Ayunas
- Baño caliente
- Menstruación
- Estrés

En caso de estar presente alguno de ellos y de ser posible, se recomendó la evitación de su asociación con la toma de la dosis de CHD.

Se valoró **la interrupción de la ITO** en caso de:

- Reacción adversa grave: disnea intensa, síntomas de hipotensión (colapso o pérdida de conocimiento).
- Reacciones adversas frecuentes a pesar de disminuir la dosis.
- Cuando el paciente diera muestras de cansancio y no fuera fácil su motivación, en caso de reacciones repetidas y/o graves.

En cualquier caso, se intentó mantener una dosis mínima que resultara protectora frente a ingestiones inadvertidas.

En caso de proceso intercurrente o exacerbación de patología previa del paciente, no se modificó la dosis ya tolerada salvo que se hubiera demostrado previamente que era un factor coadyuvante en el paciente. En este caso, se debía disminuir la dosis un escalón, realizándose el incremento de dosis en la siguiente consulta.

En ningún caso se debía incrementar la dosis ante un proceso intercurrente o

exacerbación de patología previa.

#### **6.2.3.8 Uso de premedicación**

##### **6.2.3.8.1 Corticoide inhalado**

Todos los pacientes asmáticos que se incluyeron en el protocolo de ITO recibieron tratamiento de base.

- En caso de que el paciente no tuviera tratamiento de base previo, se le indicó la administración de fluticasona inhalada a una dosis de 100 mcg/día (o equivalente).
- En caso de que el paciente tuviera tratamiento de base previo, se subió un escalón el tratamiento indicado, según la guía GEMA 2016.

El ajuste del tratamiento bronquial se inició una semana antes del inicio de la ITO y se mantuvo hasta el final de su fase de inicio, para pasar a disminuirlo de manera progresiva en los meses sucesivos durante la fase de mantenimiento. En esta fase, los criterios para la indicación de la medicación bronquial se basaron exclusivamente en su patología respiratoria.

##### **6.2.3.8.2 Antihistamínico**

En caso de que el paciente presentara reacciones adversas subjetivas u objetivas leves (urticaria o angioedema facial), de manera recurrente (presentes >3 días por semana durante > 3 dosis diferentes de huevo), se inició tratamiento con cetirizina/levocetirizina vía oral a la dosis adecuada para su peso y edad, 1 dosis c/24h, desde el inicio de la recurrencia de los síntomas hasta alcanzar la dosis de 200 mg o la máxima dosis tolerada por el paciente. Posteriormente se retiró progresivamente en 3-5 días. En caso de recurrir la sintomatología, el paciente permaneció con la mínima dosis eficaz del antihistamínico durante 1 mes, para reiniciar su retirada con posterioridad, manteniendo siempre la dosis de huevo.

### **6.3. TEST IN VITRO**

#### **6.3.1. IgE específica**

Las IgE específica a la clara de huevo, ovalbúmina y ovomucoide fueron medidas con el sistema ImmunoCAP® FEIA (Phadia-Thermofisher) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Valores superiores a 0,35 kU / L se consideraron



positivos.

#### ImmunoCAP® SCORE cuantitativo

CLASE	IgE (kU/L)	Comentario
0	< 0.10	Negative
0/1	0.10 – 0.34	Equivocal
1	0.35 – 0.69	Low Positive
2	0.70 – 3.4	Moderate Positive
3	3.5 – 17.4	High Positive
4	17.5 – 49.9	Very High Positive
5	50.0 – 99.9	Very High Positive
6	> 100	Very High Positive

### 6.3.2 IgG4 Específica

Las determinaciones de IgG4 específicas se realizaron mediante el sistema ImmunoCAP (TermoFisher, Uppsala, Suecia®), utilizando un instrumento automatizado, el uniCAP 250 y siguiendo las directrices del fabricante. De forma previa a su procesamiento las muestras de suero de los pacientes fueron diluidas 100 veces con el diluyente de muestras (suero de pollo en solución *buffer*). El resto del proceso fue similar al utilizado en la determinación de IgE específica, con reactivos a concentración idónea para la determinación de IgG4 y con conjugados de anticuerpo monoclonal anti-clara, ovoalbúmina y ovomucoide para la detección de IgG4 específica.

### 6.3.3 Test de activación de los basófilos (TAB)

Para la citometría de flujo, la sangre periférica se recogió en tubos ACD. Las alícuotas se resuspendieron con 100 mcg de HEPES tampón de calcio que contiene IL-3 (10 ng / ml). Luego, cebado se incubaron muestras de sangre con clara de huevo, ovoalbúmina, y antígenos ovomucoides (Laboratorios BIAL) a 8 concentraciones (1/10 diluciones de una concentración inicial de 5 mg/l hasta una concentración final de 0,5 ng/ml). Las células fueron posteriormente incubadas durante 20 minutos a 37°C. Un anti-IgE monoclonal receptor de anticuerpo (1mcg / ml) (Buhlmann Laboratories) fue utilizado como un control positivo y solución de lavado se utilizó como un control negativo. Basófilos fueron doble-etiquetados con anti-CD63 y anticuerpo marcado con FITC anti-IgE. Después de la lisis de eritrocitos, el lavado y la centrifugación, los sobrenadantes fueron desechados. Las muestras se estudiaron para su expresión y

upregulation de CD63. El análisis de citometría de flujo de basófilos activados se realizó a 488 nm con un flujo FACS-Canto Citómetro (BD Biosciences). El resultado de TAB se consideró positivo cuando la estimulación alérgica resultó en la activación de más del 10% basófilos y cuando el índice de estimulación (porcentaje de Basófilos activados después de la estimulación / porcentaje de activado Basófilos en la línea de base) fue de 2 o más. Una activación basófila de más del 10% sin estimulación (estimulación basal), fue considerada la activación basal. Un nivel de activación de menos de 15% después de la estimulación con anti-IgE y con alérgeno se consideró una falta de respuesta, y se excluyó. La extracción inicial se realizó el mismo día, justo antes de que comenzara ITO, y la extracción final fue realizada 15 días después de finalizar ITO.

#### 6.3.4 IgE e Ig4 específica microarray

Se realizó por medio de ImmunoCAP ISAC® sIgE 112 (Phadia-ThermoFisher).



Figura 13 a. Escáner y software de ISAC®.

#### Procedimiento

ImmunoCAP ISAC® sIgE 112 es un inmunoensayo de fase sólida. Los componentes alérgicos son inmovilizados en un sustrato sólido en formato de micromatriz (portaobjetos) y reaccionan con la IgE específica de la muestra de suero del paciente. Después de eliminar la IgE no específica, aquellos componentes que

reaccionan con el suero son detectados por un anticuerpo secundario (Anti-IgE humana) marcado con un fluorocromo. Tras la incubación, los anticuerpos anti-IgE marcados que no se han unido se eliminan mediante un nuevo lavado. El procedimiento va seguido de la medida de la fluorescencia mediante un escáner de micromatriz. La intensidad de la señal fluorescente va del azul (menos intensa) al rojo (más intensa). Cuanto más elevado sea el valor de respuesta, más IgE específica habrá en la muestra.

Los resultados de la prueba se analizan con el software Phadia Microarray Image Analysis (MIA) y se calculan unidades estandarizadas ISAC para IgE específica (ISU-E). Tan sólo bastan 30µl de suero o plasma por paciente para realizar esta prueba que incluye 112 componentes alergénicos.

#### Estructura

Se trata de un portaobjetos con cuatro chips donde se pueden analizar cuatro muestras de suero a la vez. En cada chip hay 112 pocillos, cada uno con un componente alergénico distinto unido a la matriz sólida.

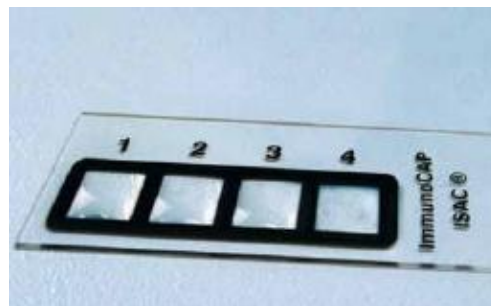


Figura 13 b. Plataforma de un microarray.

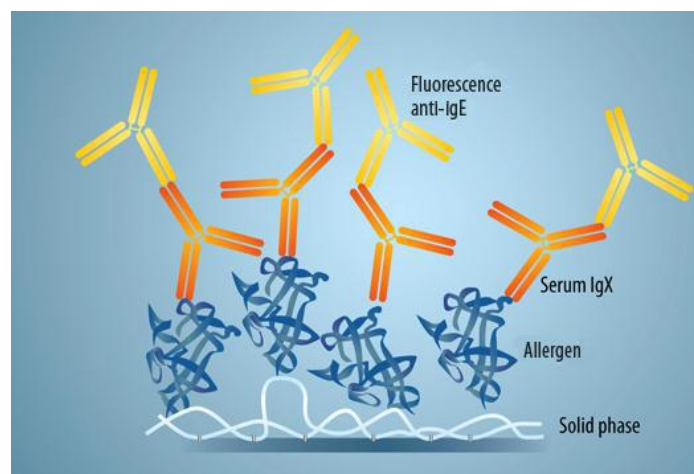


Figura 13 c. Esquema de la hibridación en el microarray.

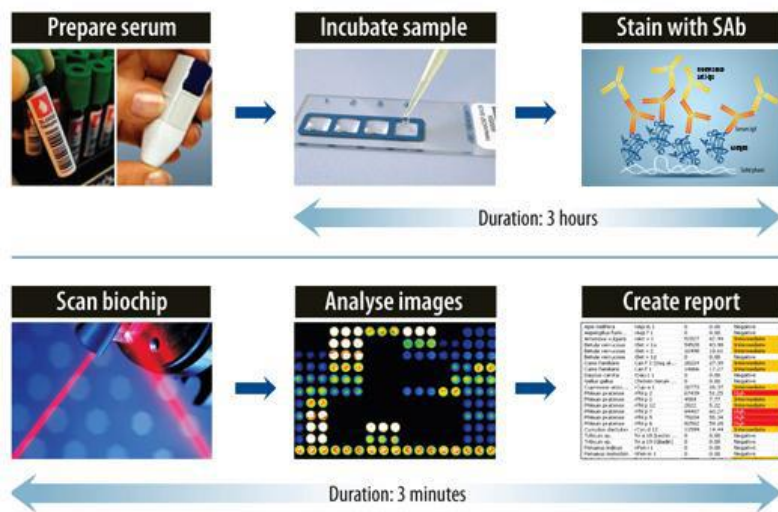


Figura 13 d. Plataforma de un microarray , esquema de la hibridación en el microarray y pasos de la técnica ISAC®

Interpretación de resultados

La intensidad de la señal fluorescente va del azul (menos intensa) al rojo (más intensa).

El resultado es positivo si la IgE específica se une al componente alergénico. Si no se produce esta unión, el resultado es negativo.

Cada paciente sensibilizado tendrá un perfil individual de anticuerpos IgE cuando se analiza en ImmunoCAP ISAC® sIgE 112.

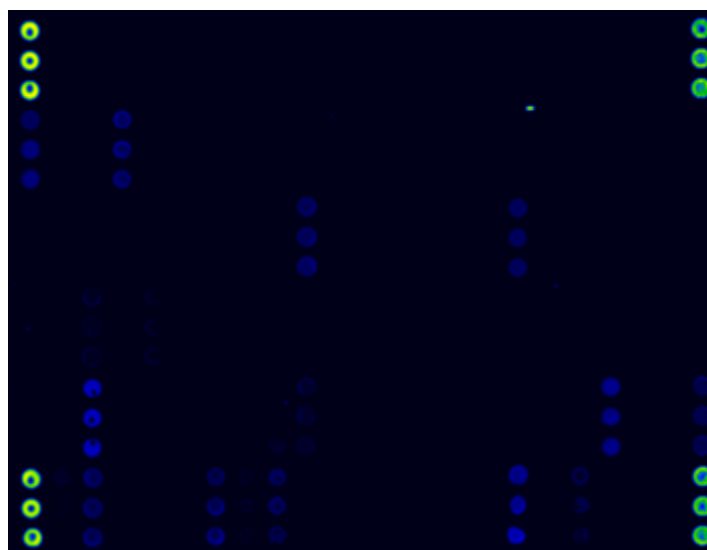


Figura 14. Imagen de la lectura de un chip de ISAC®.

El immunoCAP ISAC IgE es un método semi-cuantitativo en el que los anticuerpos IgE específicos de los componentes alérgenos se expresan en unidades arbitrarias, ISU (unidades estándar ISAC para IgE). Los resultados se presentan de forma semi-cuantitativa en 4 rangos (0=Indetectable o muy bajo, 1=Bajo, 2= Moderado a Alto, 3= Muy Alto). El software MIA proporciona directamente estos resultados.

Rangos ImmunoCAP ISAC (Nivel de anticuerpos IgE)	Corresponde a ISU
0 (Indetectable o muy bajo)	<0.3
1 (Bajo)	≥0.3 - <1
2 (Moderado a alto)	≥1 - <15
3 (Muy alto)	≥15

### 6.3.5 Determinación de los niveles de citoquinas

Los niveles plasmáticos de Interleuquina-2 (IL-2), Interleuquina-4 (IL-4), Interleuquina -6 (IL-6), Interleuquina -10 (IL-10), Factor de necrosis tumoral (TNF), Interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) e Interleuquina-17A (IL-17A) se determinaron mediante BD™ Cytometric Bead Array (CBA) Human Th1/Th2/Th17 Cytokine Kit (Becton, Dickinson and Company, San Jose, CA, USA) siguiendo las instrucciones del fabricante; el rendimiento del kit ha sido optimizado para el análisis de concentraciones fisiológicamente relevantes (pg/mL) de proteínas de citoquinas específicas en sobrenadantes de cultivo de tejidos, EDTA y muestras de suero.

Después de trasladar las muestras a un citómetro de flujo, se utilizó el software FCAP Array™ para generar los resultados en formato gráfico y tabular.

## 7. MÉTODOS ESTADÍSTICOS

Se utilizaron frecuencias y porcentajes para el análisis descriptivo de las variables cualitativas, y medias y desviaciones estándar (DE) o mediana y rango intercuartílico para las variables cuantitativas.

Para analizar los factores basales asociados a anafilaxia, evolutivo (fallo+perdida tolerancia vs. reprovo), o provofinal, se utilizaron los modelos de regresión logística. Como variable dependiente se consideró anafilaxia, evolutivo o provofinal, y como variables independientes los posibles factores, tales como, los test cutáneos, IgE, citoquinas o comorbilidades (antecedentes familiares, asma, dermatitis, ácaro, polen u otros alimentos). En primer lugar, se realizaron análisis univariantes con el fin de ver la influencia individual de cada una de estas variables sobre las variables dependientes. Los factores o variables independientes relativas a test cutáneos o IgE fueron considerados tanto variables continuas como categóricas. Para la categorización se utilizó el método de la curva ROC (Receiver Operating Characteristics), considerando anafilaxia, evolutivo o provofinal como variable dependiente, y el test cutáneo, IgE o citoquinas como independiente. Se consideró como el punto de corte óptimo para la variable independiente el que maximiza la suma de la sensibilidad y especificidad. A continuación, las variables que habían resultado estadísticamente significativas en los análisis univariantes fueron consideradas como potenciales variables independientes para el modelo de regresión logística multivariante. Los datos se presentan mediante el odds ratio (OR) junto con el intervalo de confianza del 95% (IC<sup>95%</sup>). La capacidad predictiva de los modelos se evaluó mediante el área bajo la curva ROC (AUC) (Hanley and McNeil, 1982).

Por otro lado, para analizar los factores basales asociados a la duración de la inducción, se utilizó el modelo lineal general. Como variable dependiente se consideró la duración de la inducción, y como variables independientes los posibles factores, tales como, los test cutáneos, IgE, citoquinas o comorbilidades (antecedentes familiares, asma, dermatitis, ácaro, polen u otros alimentos). En primer lugar, se realizaron análisis univariantes con el fin de ver la influencia individual de cada una de estas variables sobre la duración de la inducción. A continuación, las variables que habían resultado estadísticamente significativas en los análisis univariantes fueron consideradas como potenciales variables independientes para el modelo multivariante. Los datos se presentan mediante el parámetro  $\beta$  junto con el IC<sup>95%</sup>. Debido a la no normalidad de la variable dependiente duración de inducción, se realizó la transformación logarítmica de dicha variable. Por lo tanto, la interpretación del resultado se realizará a través de la exponencial del parámetro  $\beta$ , indicando cuantas

veces mayores es la duración de la inducción por cada aumento en una unidad de las variables referentes a los test cutáneos o los IgE, o por la presencia de alguno de los cofactores.

Se analizó la evolución de los test cutáneos, de la IgE y de las citoquinas en el tiempo, comparando los niveles desde T0 hasta T3. Para la comparación de los niveles entre los diferentes momentos se utilizó la prueba t-test pareada o el test no paramétrico de los rangos con signo de Wilcoxon.

Además, se analizó la influencia del cambio entre T0 y T1 en los test cutáneos, IgE y citoquinas sobre la reprovocación, así como la influencia del cambio entre T0 y T3, o del cambio entre T1 y T3. En cualquier caso, se utilizó el modelo de regresión logística, ajustando por la puntuación de partida (es decir, T1, T1 y T2, respectivamente). Los datos se presentan mediante el OR (IC<sup>95%</sup>).

Todos estos mismos análisis fueron realizados para estudiar la influencia de IgG<sub>4</sub> o los arrays sobre las variables resultado anafilaxia, provofinal, o duración de la inducción en una submuestra de pacientes. Esta submuestra está compuesta por los niños a los que se les realizó la reprovocación. También se estudió el cambio de estos parámetros y la influencia del cambio en provofinal.

Finalmente, se estudió la asociación entre IgE o IgG<sub>4</sub> con los correspondientes arrays mediante el coeficiente de correlación de Spearman.

Para todos los análisis se consideró un resultado estadísticamente significativo para  $p < 0,05$ . Los análisis se realizaron mediante el programa SAS for Windows statistical software, version 9.2 (SAS Institute, Inc., Carey, NC).

El análisis estadístico para el test de activación de basófilos se realizó en SPSS (versión 16 para Windows). Las variables cuantitativas se expresaron como medias y desviación estándar y las variables cualitativas como frecuencias. Las medias se compararon con la prueba de Wilcoxon para los datos apareados. La prueba  $\chi^2$  se utilizó para la comparación de variables cualitativas. En todos los casos las comparaciones fueron bilaterales; se consideró un resultado estadísticamente significativo para  $p < 0,05$ .

## **8. CONSIDERACIONES ÉTICAS Y DE CONFIDENCIALIDAD**

El estudio cuenta con la autorización del Comité Ético de Investigación de la OSI-Bilbao-Basurto. Por otro lado, el estudio se ha realizado siguiendo los principios de la declaración de Helsinki (Seul, 2008) y las normas de buena práctica clínica (CPMP/ICM/135/95). Los datos han sido tratados teniendo en cuenta la Ley Orgánica 15/1999 de protección de Datos de Carácter Personal y la Ley 14/2007 de Investigación Biomédica.

La información recogida para este estudio ha sido incorporada a una base de datos de acuerdo a la legislación sobre Protección de Datos de Carácter Personal vigente, de tal manera que no se pueda establecer identificación alguna; todos los datos recogidos se han codificado, y no contienen información personal o identificativa. Los datos han sido tratados de acuerdo a Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal y el Real Decreto 1720/2007, de 21 de diciembre, por el que se aprueba el Reglamento de desarrollo de la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal

El proyecto ha recibido financiación por parte del Gobierno Vasco, en el marco de AYUDAS A PROYECTOS DE INVESTIGACION SANITARIA 2011, Proyecto Nº: 2011111121 concedido al Dr. Pedro Gamboa Setién como investigador principal. La documentación de esta ayuda se expone en esta tesis en el apartado Publicaciones, aportaciones a congresos y reuniones.

Los investigadores declaran no tener ningún conflicto de intereses.



**Capítulo VI**

**RESULTADOS**



## CAPITULO VI: RESULTADOS

### 1. Descriptivo general

Integran el estudio un total de 57 pacientes, 19 niñas (33,33%) y 38 niños (66,67%). Se ha realizado entre los años 2011 a 2015.

Los datos más interesantes de la historia clínica se reflejan en la tabla 6 destacando que el 61,4% de los pacientes padecían asma o eran alérgicos a ácaros y el 54,39% de los pacientes estaban sensibilizados a otros alimentos

**Tabla 6. Datos relevantes de historia clínica**

Antec. familiares	Asma	Dermatitis	Ácaros	Polen	Otros alimentos
9(15,79%)	35(61,4%)	24(42,11%)	35(61,4%)	7(12,28%)	31(54,39%)

Los datos de la edad de inicio y la duración de la fase de inducción de la ITO se describen en la Tabla 7.

**Tabla 7. Edad de inicio y duración de la fase de inducción de ITO**

	Media	Desv Estándar	Q1	Q3
Inicio (años)	7,45	2,73	5,55	8,84
Duración (días)	238,76	202,22	110	246

Como se ha indicado en el apartado previo del trabajo el estudio se desarrolla en 4 tiempos pudiendo evolucionar los pacientes de distintas formas a lo largo del mismo. Se incluyen inicialmente 57 pacientes. Durante la fase de inducción de la ITO tienen que abandonar la misma en fases iniciales, sin conseguir ni siquiera una tolerancia parcial a huevo 4 pacientes (fallo ITO) debido a presentar anafilaxia o reacciones adversas graves. En nuestra serie los 53 pacientes restantes lograron finalizar la fase de inducción de la ITO pudiendo tolerar la cantidad equivalente a un huevo. Ningún paciente tuvo que abandonar la fase de inducción más allá de los 4 pacientes con fallo, esto es, no tuvimos ningún paciente con tolerancia parcial. En la fase de mantenimiento, que dura un mínimo de 1 año, de los 53 pacientes que lograron finalizar la fase de inducción, 17 pacientes pierden la tolerancia a huevo crudo por no consumir regularmente huevo poco cocinado y por consiguiente no se

han considerado candidatos a realizar la prueba de reprovocación. Dicha prueba, diseñada para comprobar la tolerancia a huevo, se realiza tras un mes en el que el paciente no ingiere huevo. Tras la prueba de reprovocación 14 pacientes (24,56% del total del estudio) toleran huevo y por lo tanto se pueden considerar tolerantes y 22 pacientes (38,59% del total del estudio) presentan sintomatología al ingerir huevo, siendo la reprovocación fallida.

En la Figura 15 se resume la evolución de los pacientes durante las distintas fases del estudio.

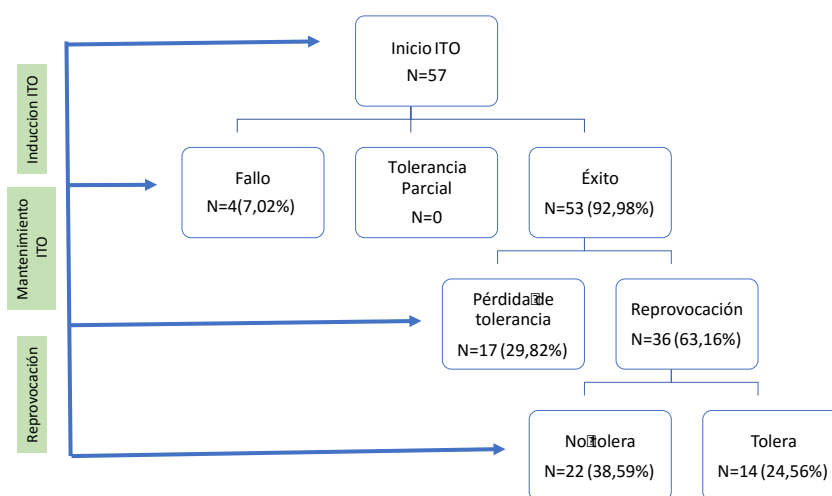


Figura 15. Evolución de los pacientes durante las distintas fases del estudio.

## 2. Factores asociados a anafilaxia

A lo largo de toda la fase de inducción de la ITO, 8 pacientes (14,04%) presentaron reacción anafiláctica. Se ha realizado un análisis univariante mediante regresión logística (tabla 8) para intentar identificar los factores previos al inicio de ITO que podrían orientarnos sobre los pacientes con más riesgo de presentar anafilaxia durante el procedimiento, considerando la anafilaxia como variable dependiente. De los factores analizados han resultado estadísticamente significativos para predecir anafilaxia: el tamaño de la prueba cutánea a clara y ovoalbúmina y los valores de IgE a clara, ovoalbúmina y ovomucoide. Ningún otro factor asociado como antecedentes

de asma, atopia o alergia a otros alimentos ha mostrado significación estadística (Tablas 8 y 9)

**Tabla 8. Factores asociados a anafilaxia: análisis univariantes (n=57)**

Variables	OR (IC 95%)	p-valor
Test cutáneos (mm)		
PCCLARA0	1.25 (1.03 – 1.52)	<b>0.0227</b>
PCOVOA0	1.34 (1.03 – 1.74)	<b>0.0282</b>
PCOVOM0	1.12 (0.91 – 1.38)	0.2904
slgE (kU/L)		
CAPCLARA0	1.06 (1.01 – 1.11)	<b>0.0249</b>
CAPOVOA0	1.14 (1.03 – 1.27)	<b>0.0150</b>
CAPOVOM0	1.07 (1.01 – 1.13)	<b>0.0214</b>
Comorbilidades		
Ant. Familiares	2 (0.33 – 11.97)	0.4477
Asma	5.25 (0.60 – 46)	0.1343
Dermatitis	1.45 (0.32 – 6.49)	0.6269
Acaro	5.25 (0.60 – 46)	0.1343
Polen	1.02 (0.11 – 9.84)	0.9836
Otros alimentos	1.47 (0.32 – 6.86)	0.6207

PCCLARA0: Tamaño prueba cutánea clara inicio ITO; PCOVOA0: Tamaño prueba cutánea ovalbumina inicio ITO; PCOVOM0: Tamaño prueba cutánea ovomucoide inicio ITO; CAPCLARA0: IgE específica clara inicio ITO; CAPOVOA0: IgE específica ovoalbumina inicio ITO; CAPOVOM0: IgE específica ovomucoide inicio ITO

**Tabla 9. Factores asociados a anafilaxia: análisis multivariante (n = 57)**

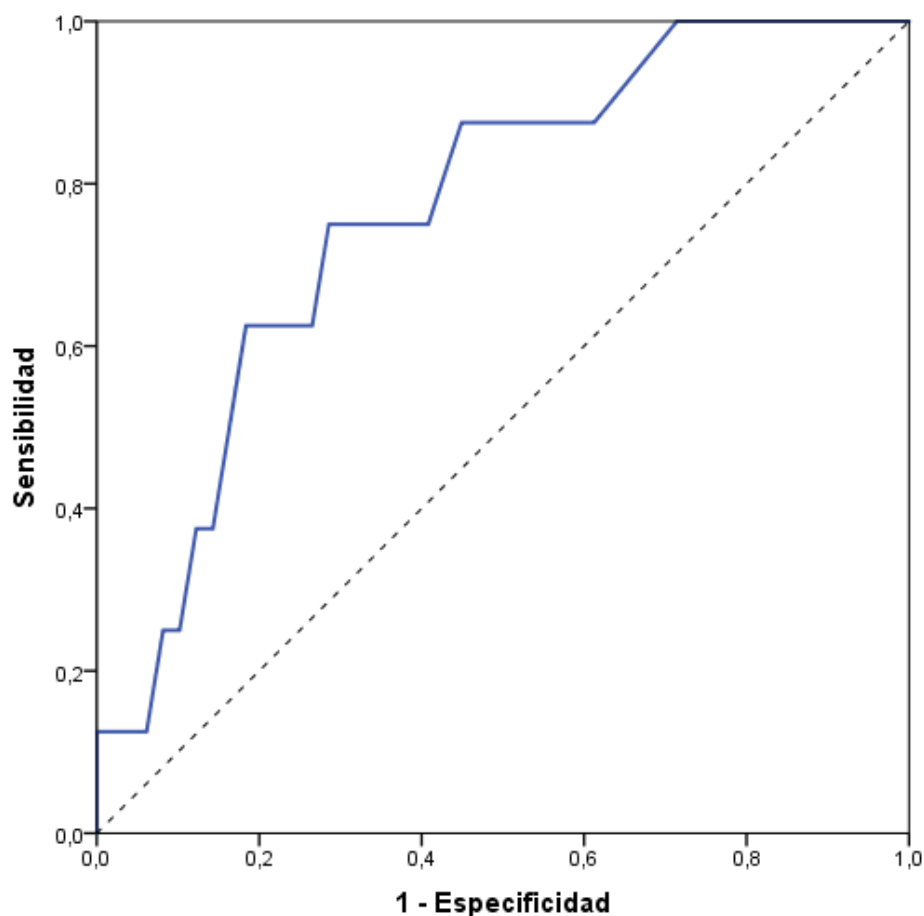
Variables	OR (IC 95%)	p-valor	AUC
Modelo 1: variables continuas			0.797
CAPOVOA0 (kU/L)	1.14 (1.03 – 1.27)	0.0150	
Modelo 2: variables categóricas			0.807
PCOVOA0 $\geq$ 12 (mm)	15.88 (1.52 – 166.35)	0.0210	
CAPCLARA0 $\geq$ 14.90 (kU/L)	10.88 (1.70 – 69.61)	0.0117	

PCOVOA0: Tamaño prueba cutánea ovoalbumina inicio ITO; CAPCLARA0: IgE específica clara inicio ITO; CAPOVOA0: IgE específica ovoalbumina inicio ITO;

## 2.1. Curvas ROC

Se ha realizado un análisis mediante curvas ROC del rendimiento diagnóstico de las pruebas cutáneas y la determinación de IgE específicas. Las áreas bajo la curva para las distintas pruebas con cada uno de los alérgenos se muestran en las siguientes figuras y tablas.

Figura 16. Curva ROC: PCCLARA0 PARA ANAFILAXIA



### Área bajo la curva

Variables de resultado de prueba: PCCLARA0

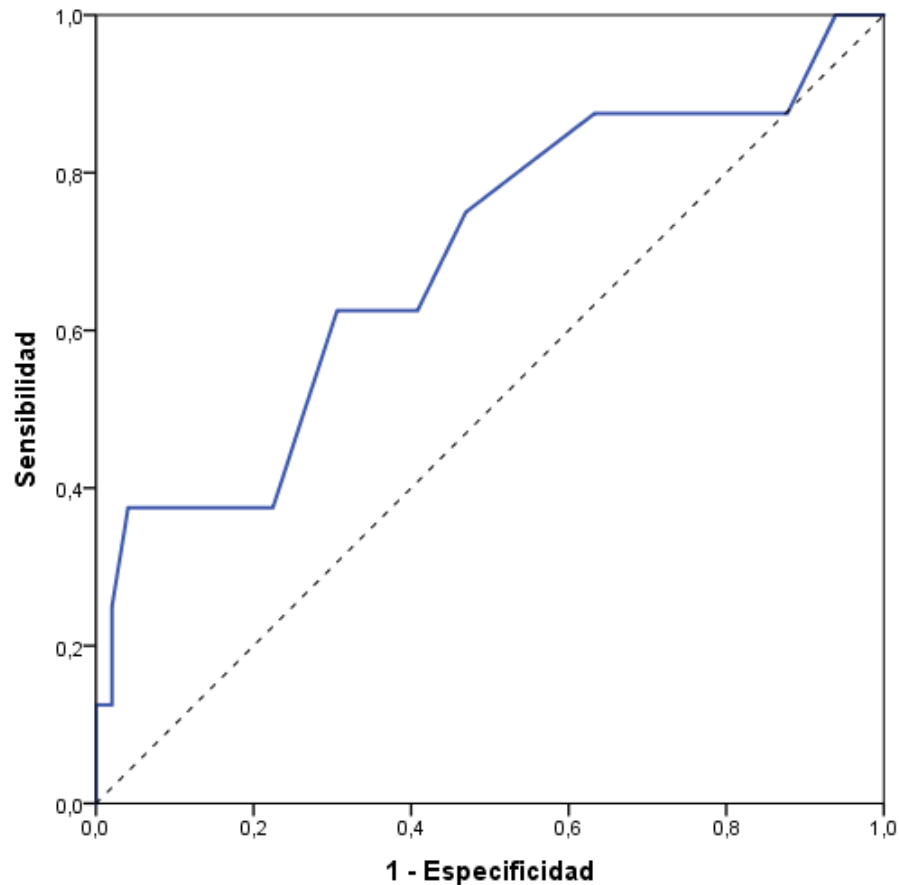
Área	Error estándar <sup>a</sup>	Significación asintótica <sup>b</sup>	95% de intervalo de confianza asintótico	
			Límite inferior	Límite superior
,765	,082	,017	,604	,927

Las variables de resultado de prueba: PCCLARA0 tienen, como mínimo, un empate entre el grupo de estado real positivo y el grupo de estado real negativo. Las estadísticas podrían estar sesgadas.

a. Bajo el supuesto no paramétrico

b. Hipótesis nula: área verdadera = 0,5

Figura 17. Curva ROC: PCOVOA0 PARA ANAFILAXIA

**Área bajo la curva**

Variables de resultado de prueba: PCOVOA0

Área	Error estándar <sup>a</sup>	Significación asintótica <sup>b</sup>	95% de intervalo de confianza asintótico	
			Límite inferior	Límite superior
,690	,110	,087	,474	,906

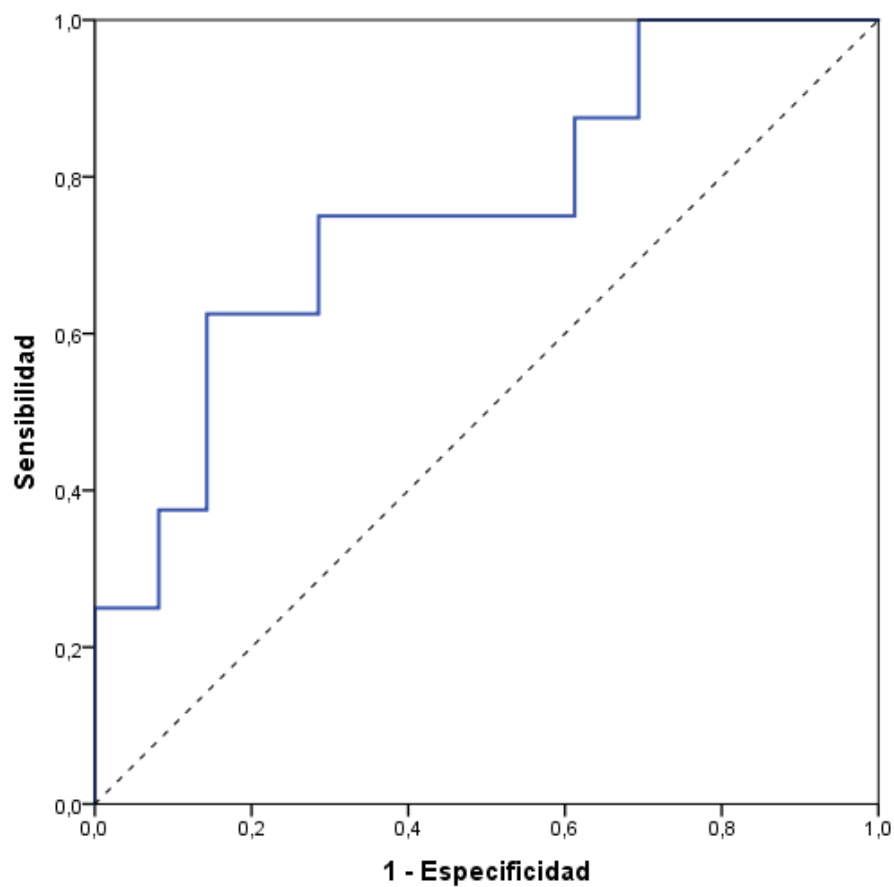
Las variables de resultado de prueba: PCOVOA1 tienen, como mínimo, un empate entre el grupo de estado real positivo y el grupo de estado real negativo. Las estadísticas podrían estar sesgadas.

a. Bajo el supuesto no paramétrico

b. Hipótesis nula: área verdadera = 0,5



Figura 18. Curva ROC: CAPCLARA0 PARA ANAFILAXIA

**Área bajo la curva**

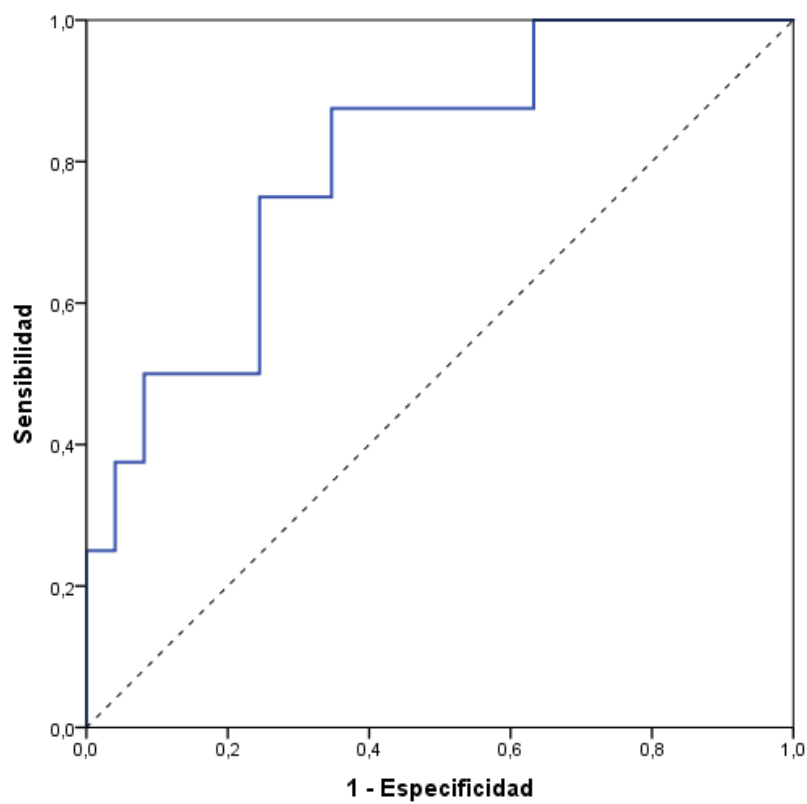
Variables de resultado de prueba: CAPCLARA0

Área	Error estándar <sup>a</sup>	Significación asintótica <sup>b</sup>	95% de intervalo de confianza asintótico	
			Límite inferior	Límite superior
,755	,096	,022	,568	,942

a. Bajo el supuesto no paramétrico

b. Hipótesis nula: área verdadera = 0,5

Figura 19. Curva ROC: CAPOVOA0 PARA ANAFILAXIA

**Área bajo la curva**

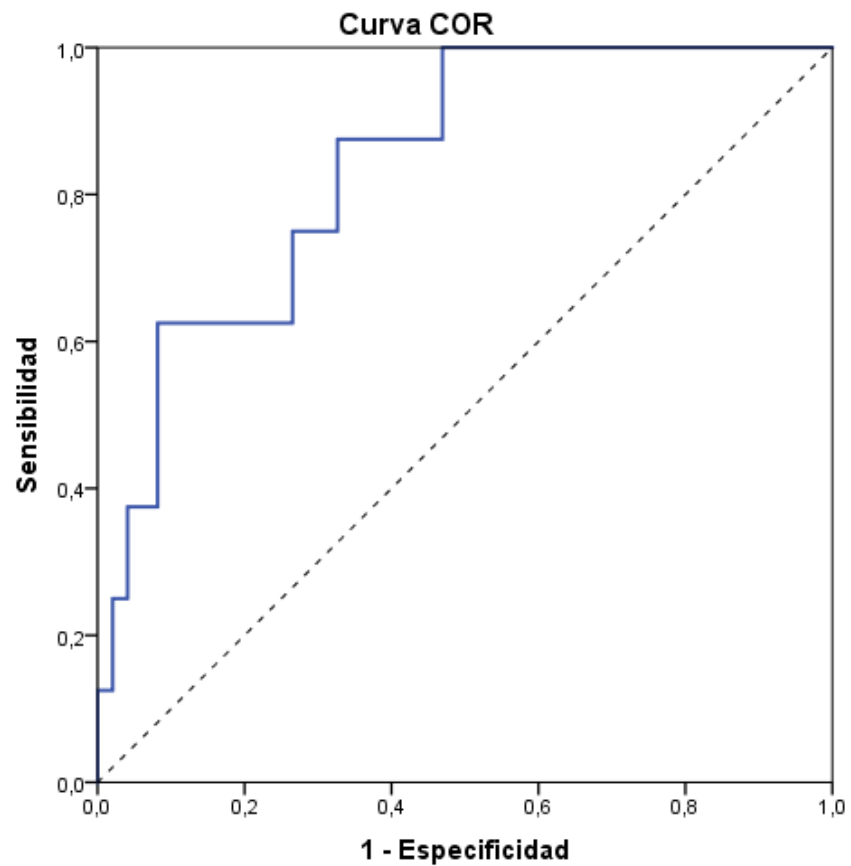
Variables de resultado de prueba: CAPOVOA0

Área	Error estándar <sup>a</sup>	Significación asintótica <sup>b</sup>	95% de intervalo de confianza asintótico	
			Límite inferior	Límite superior
,801	,080	,007	,644	,958

a. Bajo el supuesto no paramétrico

b. Hipótesis nula: área verdadera = 0,5

Figura 20. Curva ROC: CAPOVOM0 PARA ANAFILAXIA

**Área bajo la curva**

Variables de resultado de prueba: CAPOVOM0

Área	Error estándar <sup>a</sup>	Significación asintótica <sup>b</sup>	95% de intervalo de confianza asintótico	
			Límite inferior	Límite superior
,839	,066	,002	,710	,969

a. Bajo el supuesto no paramétrico

b. Hipótesis nula: área verdadera = 0,5

## 2.2. Índices de validez

Para aquellas pruebas que mediante el análisis con curvas ROC dibujaron una curva con área superior a 0,7 se calcularon los puntos óptimos de decisión. Se consideró como el punto de corte óptimo para la variable independiente el que maximiza la suma de la sensibilidad y especificidad (tabla 10).

**Tabla 10. Puntos de decisión para los test cutáneos o IgE que han resultado significativos en la asociación con anafilaxia (n = 57).**

Variables	S	E	VPP	VPN	OR (IC 95%)	p-valor	AUC
Test cutáneos (medición 1) (T0) (mm)							
PCCLARA0 $\geq$ 10	75	71.43	30	94.59	7.5 (1.35 – 41.72)	0.0214	0.732
PCOVOA0 $\geq$ 12	37.50	95.92	60	90.38	14.10 (1.88 – 105.53)	0.0100	0.667
IgE (medición 1) (T0) (kU/L)							
CAPCLARA0 $\geq$ 14.90	62.50	85.71	41.67	93.33	10 (1.94 – 51.54)	0.0059	0.741
CAPOVOA0 $\geq$ 6.28	87.50	65.31	29.17	96.97	13.18 (1.50 – 116.10)	0.0202	0.764
CAPOVOM0 $\geq$ 8.33	87.50	67.35	30.43	97.06	14.44 (1.63 – 127.51)	0.0163	0.774

PCCLARA0: Tamaño prueba cutánea clara inicio ITO; PCOVOA0: Tamaño prueba cutánea ovoalbúmina inicio ITO; PCOVOM0: Tamaño prueba cutánea ovomucoide inicio ITO; CAPCLARA0: IgE específica clara inicio ITO; CAPOVOA0: IgE específica ovoalbúmina inicio ITO; CAPOVOM0: IgE específica ovomucoide inicio ITO

### 3. Factores asociados a evolutivo (fallo o pérdida de tolerancia)

Hemos analizado la presencia de factores que podrían predecir un resultado negativo en el evolutivo del proceso, esto es, la fase de inducción y mantenimiento de la ITO y la reprovocación, incluyendo por lo tanto los 4 pacientes en los que se produjo fallo de la ITO como los 17 pacientes que perdieron la tolerancia durante la fase de mantenimiento y los 22 pacientes que presentaron sintomatología durante la reprovocación (también, por lo tanto, en la categoría de pérdida de tolerancia). Pues bien, analizando las pruebas cutáneas, las sIgE al inicio de la ITO y los cofactores, solamente han resultado con valor predictivo para un fallo o pérdida de tolerancia el tamaño de la prueba cutánea con ovomucoide y las sIgE a clara y ovomucoide (tabla 11 y 12)

**Tabla 11. Factores asociados a evolutivo (fallo + pérdida tolerancia): análisis univariantes (n=57)**

Variables	OR (IC 95%)	p-valor
<b>Test cutáneos (mm)</b>		
PCCLARA0	1.07 (0.93 – 1.24)	0.3316
PCOVOA0	1.21 (0.99 – 1.49)	0.0683
PCOVOM0	1.26 (1.05 – 1.53)	<b>0.0155</b>
<b>sIgE (kU/L)</b>		
CAPCLARA0	1.06 (1.001 – 1.12)	<b>0.0453</b>
CAPOVOA0	1.06 (0.99 – 1.14)	0.1107
CAPOVOM0	1.15 (1.05 – 1.26)	<b>0.0039</b>
<b>Comorbilidades</b>		
Ant. Familiares	2.50 (0.59 – 10.61)	0.2141
Asma	0.40 (0.13 – 1.22)	0.1063
Dermatitis	0.77 (0.26 – 2.31)	0.6399
Acaro	0.40 (0.13 – 1.22)	0.1063
Polen	0.25 (0.03 – 2.24)	0.2150
Otros alimentos	0.48 (0.16 – 1.43)	0.1850

PCCLARA0: Tamaño prueba cutánea clara inicio ITO;PCOVOA0: Tamaño prueba cutánea ovoalbúmina inicio ITO;PCOVOM0: Tamaño prueba cutánea ovomucoide inicio ITO;CAPCLARA0 :IgE específica clara inicio ITO;CAPOVOA0:IgE específica ovoalbúmina inicio ITO;CAPOVOM0:IgE específica ovomucoide inicio ITO

**Tabla 12. Factores asociados a evolutivo (fallo + perdida tolerancia): análisis multivariante (n = 57)**

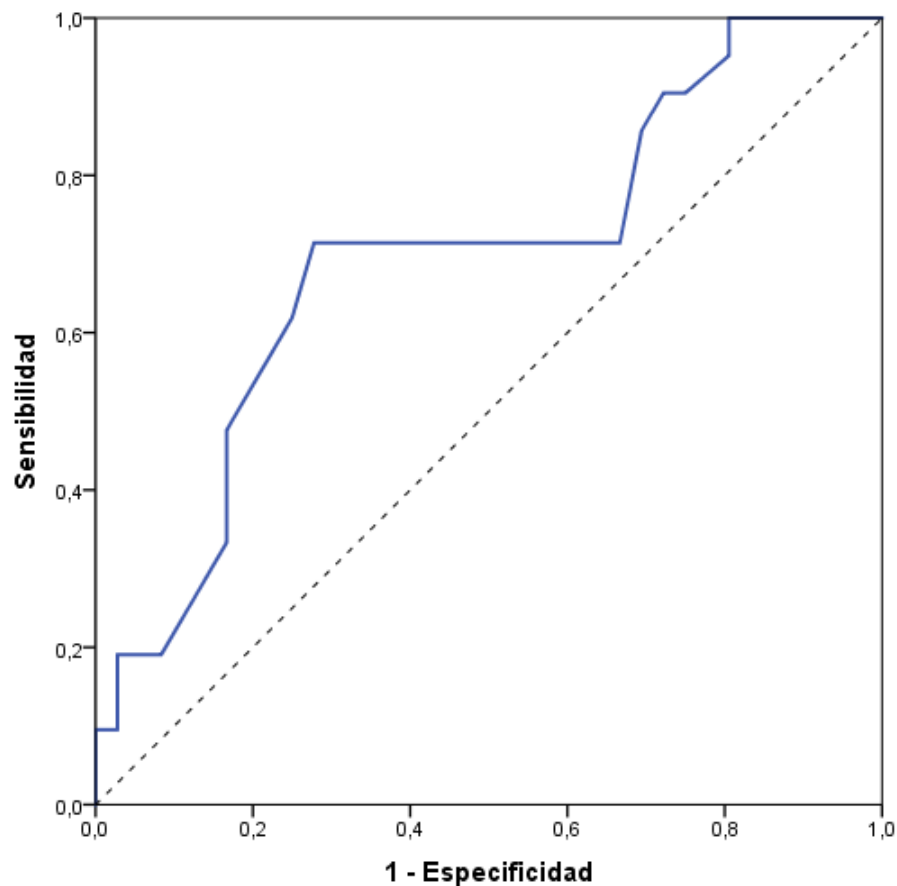
<b>Variabales</b>	<b>OR (IC 95%)</b>	<b>p-valor</b>	<b>AUC</b>
Modelo 1: variables continuas			0.795
CAPOVOM0 (kU/L)	1.15 (1.05 – 1.26)	0.0039	
Modelo 2: variables categóricas			0.804
PCOVOM0 ≥ 8.50 (mm)	4.08 (1.11 – 14.95)	0.0337	
CAPOVOM0 ≥ 7.15 (kU/L)	5.66 (1.52 – 21.03)	0.0097	

PCOVOM0; Tamaño prueba cutánea ovomucoide inicio ITO; CAPCLARA0 :IgE específica clara inicio ITO; CAPOVOM0:IgE específica ovomucoide inicio ITO

### 3.1. Curvas ROC

Se ha realizado un análisis mediante curvas ROC del rendimiento diagnóstico de las pruebas cutáneas y la determinación de IgE específicas. Las áreas bajo la curva para las distintas pruebas con cada uno de los alérgenos se muestran en las siguientes figuras y tablas.

Figura 21. Curva ROC: PCOVOM0 PARA EVOLUTIVO



#### Área bajo la curva

Variables de resultado de prueba: PCOVOM0

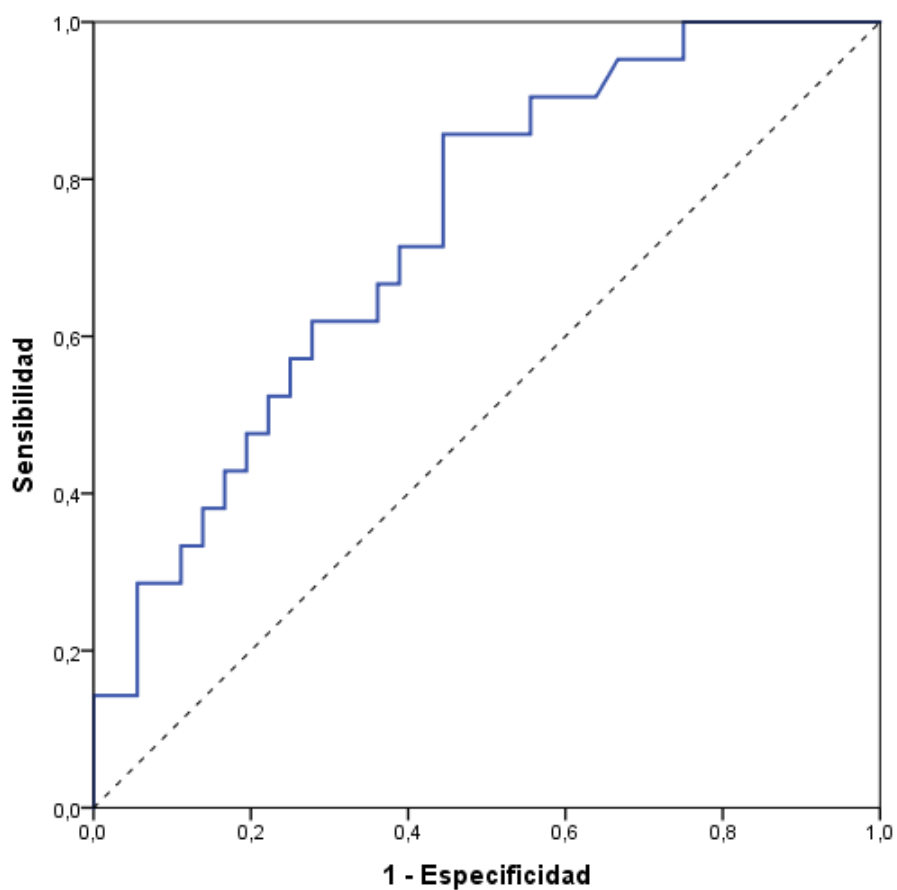
Área	Error estándar <sup>a</sup>	Significación asintótica <sup>b</sup>	95% de intervalo de confianza asintótico	
			Límite inferior	Límite superior
,694	,074	,015	,549	,840

Las variables de resultado de prueba: PCOVOM1 tienen, como mínimo, un empate entre el grupo de estado real positivo y el grupo de estado real negativo. Las estadísticas podrían estar sesgadas.

a. Bajo el supuesto no paramétrico

b. Hipótesis nula: área verdadera = 0,5

Figura 22. Curva ROC: CAPCLARA0 PARA EVOLUTIVO

**Área bajo la curva**

Variables de resultado de prueba: CAPCLARA0

Área	Error estándar <sup>a</sup>	Significación asintótica <sup>b</sup>	95% de intervalo de confianza asintótico	
			Límite inferior	Límite superior
,735	,066	,003	,605	,864

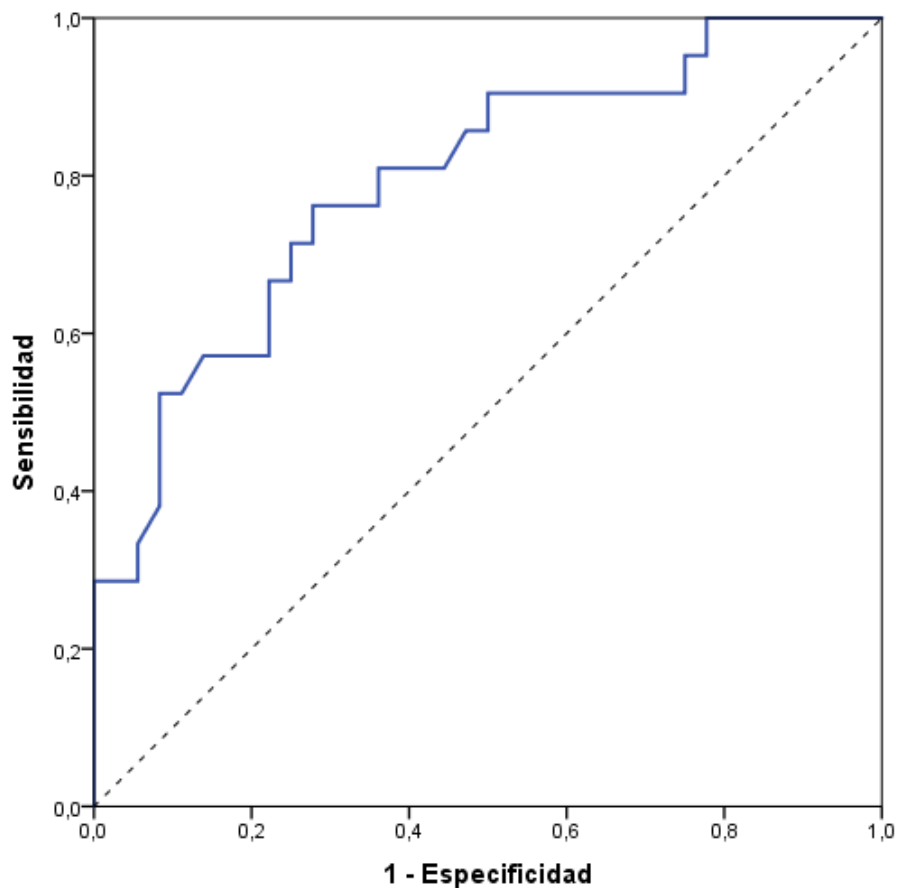
Las variables de resultado de prueba: CAPCLARA1 tienen, como mínimo, un empate entre el grupo de estado real positivo y el grupo de estado real negativo. Las estadísticas podrían estar sesgadas.

a. Bajo el supuesto no paramétrico

b. Hipótesis nula: área verdadera = 0,5



Figura 23. Curva ROC: CAPOVOM0 PARA EVOLUTIVO



#### Área bajo la curva

Variables de resultado de prueba: CAPOVOM0

Área	Error estándar <sup>a</sup>	Significación asintótica <sup>b</sup>	95% de intervalo de confianza asintótico	
			Límite inferior	Límite superior
,794	,062	,000	,673	,916

Las variables de resultado de prueba: CAPOVOM1 tienen, como mínimo, un empate entre el grupo de estado real positivo y el grupo de estado real negativo. Las estadísticas podrían estar sesgadas.

a. Bajo el supuesto no paramétrico

b. Hipótesis nula: área verdadera = 0,5

### 3.2. Índices de validez

Para aquellas pruebas que mediante el análisis con curvas ROC dibujaron una curva con área superior a 0,7 se calcularon los puntos óptimos de decisión. Se consideró como el punto de corte óptimo para la variable independiente el que maximiza la suma de la sensibilidad y especificidad (Tabla 13).

**Tabla 13. Puntos de corte para los test cutáneos o IgE que han resultado significativos en la asociación con evolutivo (fallo + pérdida tolerancia) (n = 57)**

Variables	S	E	VPP	VPN	OR (IC 95%)	p-valor	AUC
Test cutáneos (medición 1) (mm)							
PCOVOM0 $\geq$ 8.50	71.43	72.22	60	81.25	6.50 (1.97 – 21.48)	0.0021	0.72
IgE (medición 1) (kU/L)							
CAPCLARA0 $\geq$ 6.40	80.95	55.56	51.52	83.33	5.31 (1.49 – 18.96)	0.0101	0.68
CAPOVOM0 $\geq$ 7.15)	76.19	72.22	61.54	83.87	8.32 (2.41 – 28.78)	0.0008	0.74

PCOVOM0; Tamaño prueba cutánea ovomucoide inicio ITO; CAPCLARA0 :IgE específica clara inicio ITO; CAPOVOM0:IgE específica ovomucoide inicio ITO

#### 4. Factores asociados a reprovocación (no éxito)

Ninguno de los factores analizados previamente tiene poder de significación para predecir el fracaso de la reprovocación (tabla 14).

**Tabla 14. Factores asociados a reprovocación (no éxito): análisis univariantes (n=57)**

Variables	OR (IC 95%)	p-valor
<b>Test cutáneos (mm)</b>		
PCCLARA0	1.04 (0.88 – 1.23)	0.6123
PCOVOA0	1.10 (0.87 – 1.39)	0.4078
PCOVOM0	1.12 (0.92 – 1.38)	0.2619
<b>slgE (kU/L)</b>		
CAPCLARA0	1.13 (0.99 – 1.28)	0.0633
CAPOVOA0	1.04 (0.95 – 1.13)	0.4128
CAPOVOM0	1.11 (0.99 – 1.25)	0.0792
<b>Comorbilidades</b>		
Ant. Familiares	1.17 (0.21 – 6.40)	0.8591
Asma	0.85 (0.24 – 2.97)	0.7988
Dermatitis	0.44 (0.13 – 1.51)	0.1948
Acaro	0.56 (0.15 – 2.06)	0.3785
Polen	0.79 (0.14 – 4.61)	0.7928
Otros alimentos	1.26 (0.38 – 4.23)	0.7047

PCCLARA0: Tamaño prueba cutánea clara inicio ITO;PCOVOA0: Tamaño prueba cutánea ovoalbúmina inicio ITO;PCOVOM0: Tamaño prueba cutánea ovomucoide inicio ITO;CAPCLARA0 :IgE específica clara inicio ITO;CAPOVOA0:IgE específica ovoalbúmina inicio ITO;CAPOVOM0:IgE específica ovomucoide inicio ITO

#### 5. Factores asociados a duración de inducción ITO

Como es bien conocido, durante la fase de inducción de la ITO es muy probable que se presenten reacciones adversas que condicionen el desarrollo de la misma. Es indudable, que cuanto mayor número o gravedad se presenten, mayor será el tiempo

de duración de esta fase de inducción. En nuestro trabajo, por lo tanto, hemos establecido una correlación entre reacciones adversas y duración de la fase de inducción de la ITO y hemos analizado las variables previas al inicio de la ITO para poder determinar, si alguna de ellas, podría predecir una mayor duración de la misma y por ende que se presentarían un mayor número de complicaciones. Entre las analizadas, solamente el tamaño de la prueba cutánea con clara y con ovomucoide previo al inicio de la ITO han mostrado poder estadístico (Tabla 15).

**Tabla 15. Factores asociados a duración inducción: análisis univariantes (n=57)**

Variables	$\beta$	exp ( $\beta$ )	p-valor
Test cutáneos (mm)			
PCCLARA0	0.05 (0.01, 0.10)	1.05	<b>0.0221</b>
PCOVOA0	0.06 (0.002, 0.12)	1.06	<b>0.0493</b>
PCOVOM0	0.04 (-0.01, 0.09)	1.04	0.1131
sIgE (kU/L)			
CAPCLARA0	0.01 (-0.001, 0.02)	1.01	0.0893
CAPOVOA0	0.02 (-0.001, 0.03)	1.02	0.0653
CAPOVOM0	0.01 (-0.002, 0.02)	1.01	0.0937
Comorbilidades			
Ant. Familiares	-0.11 (-0.59, 0.37)	0.90	0.6566
Asma	0.20 (-0.16, 0.55)	1.22	0.2809
Dermatitis	0.22 (-0.13, 0.58)	1.25	0.2123
Acaro	0.22 (-0.14, 0.58)	1.25	0.2199
Polen	0.04 (-0.50, 0.57)	1.04	0.8881
Otros alimentos	-0.04 (-0.40, 0.31)	0.96	0.8032

PCCLARA0: Tamaño prueba cutánea clara inicio ITO;PCOVOA0: Tamaño prueba cutánea ovoalbúmina inicio ITO;PCOVOM0: Tamaño prueba cutánea ovomucoide inicio ITO;CAPCLARA0 :IgE específica clara inicio ITO;CAPOVOA0:IgE específica ovoalbúmina inicio ITO;CAPOVOM0:IgE específica ovomucoide inicio ITO

**Debido a la no normalidad de la variable dependiente duración de inducción, se ha realizado la transformación logarítmica de dicha variable. Por lo tanto, la interpretación del resultado se realiza a través de la exponencial del parámetro  $\beta$  que nos indica cuántas veces mayor es la duración de la inducción por cada aumento en una unidad de las variables referentes a test cutáneos o IgE, o por la presencia de alguno de los cofactores**

## 6. Evolutivo pruebas cutáneas e IgE

### 6.1. Descriptivo general

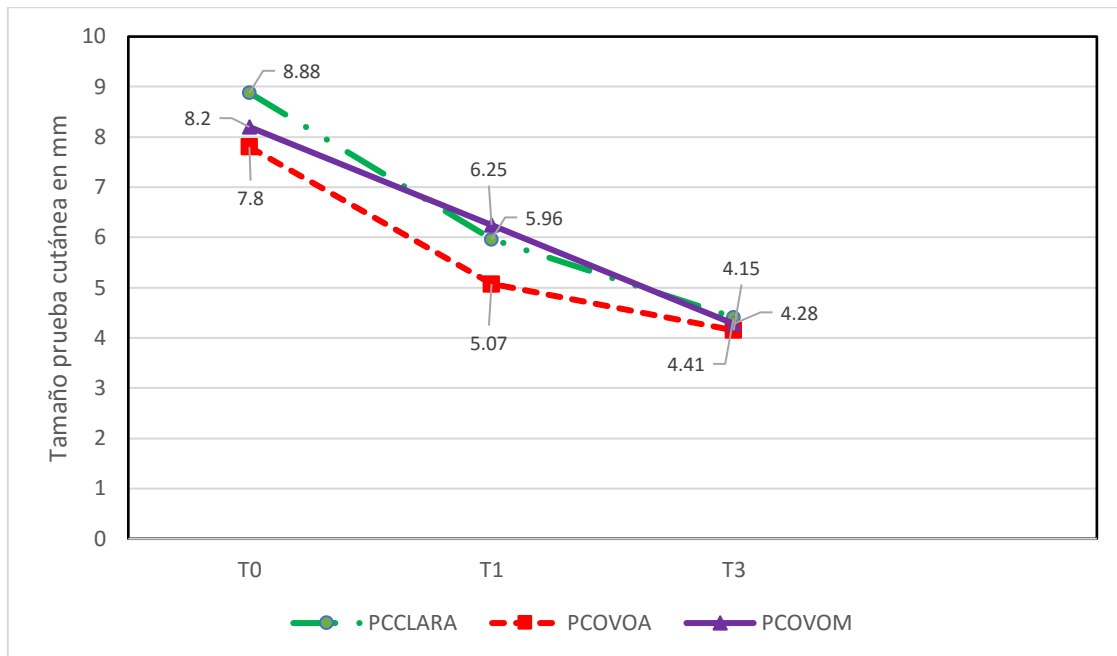
Como es bien conocido durante la ITO se producen cambios inmunológicos que van a condicionar variaciones en las pruebas cutáneas y en los niveles de IgE. Con respecto a las pruebas cutáneas objetivamos que la disminución del tamaño de las pruebas cutáneas ha sido significativo cuando se determina entre el inicio de ITO (T0) y el final de la fase de inducción (T1) o entre el inicio de ITO (T0) y el final de la fase de mantenimiento (T3), sin que el cambio que se produce durante el mantenimiento de la ITO (T1-T3) haya determinado cambios significativos (tabla 16 y figuras 24 y 25). Con respecto a la IgE, en la disminución de los valores, hemos podido constatar cambios significativos en todos los alérgenos y en todas las fases del estudio (tabla 16 y figuras 26 y 27).

**Tabla 16. Evolución de la primera medición (T0) a la tercera medición (T3)**

Variables	Medición 1 (T0) (n = 57)		Medición 2 (T1) (n = 57)		Medición 3 (T3) (n = 38)		p-valor		
	Media (DE)	Mediana (IQR)	Media (DE)	Mediana (IQR)	Media (DE)	Mediana (IQR)	T0 vs T1	T1 vs T3	T0 vs T3
Test cutáneos (mm)									
PCCLARA	8.88 (3.84)	8 (6.50 – 11)	5.96 (2.85)	5.50 (4 – 7.50)	4.41 (3.05)	4 (2.50 – 6)	<0.0001	0.0005	<0.0001
PCOVOA	7.80 (2.86)	7.50 (5.50 – 9)	5.07 (2.18)	5 (3.50 – 6.25)	4.15 (2.56)	4 (3 – 5.50)	<0.0001	0.0810	<0.0001
PCOVOM	8.20 (3.36)	7.50 (6.50 – 9.50)	6.25 (3.02)	5.50 (4.50 – 8.50)	4.28 (2.66)	4.50 (3 – 6)	<0.0001	0.0091	<0.0001
IgE (kU/L)									
CAPCLARA	12.34 (16.66)	7.50 (3.56 – 13.20)	5.80 (7.80)	4.27 (1.30 – 6.94)	2.75 (2.96)	1.53 (0.52 – 4.64)	<0.0001	<0.0001	<0.0001
CAPOVOA	8 (10.40)	5.50 (1.90 – 10.40)	2.71 (3.24)	1.20 (0.73 – 4)	1.54 (1.84)	0.58 (0.34 – 2.58)	<0.0001	<0.0001	<0.0001
CAPOVOM	10.81 (15.75)	6.05 (2.31 – 14)	4.29 (4.63)	2.56 (1.26 – 6.20)	1.53 (2.11)	0.99 (0.41 – 1.84)	<0.0001	<0.0001	<0.0001

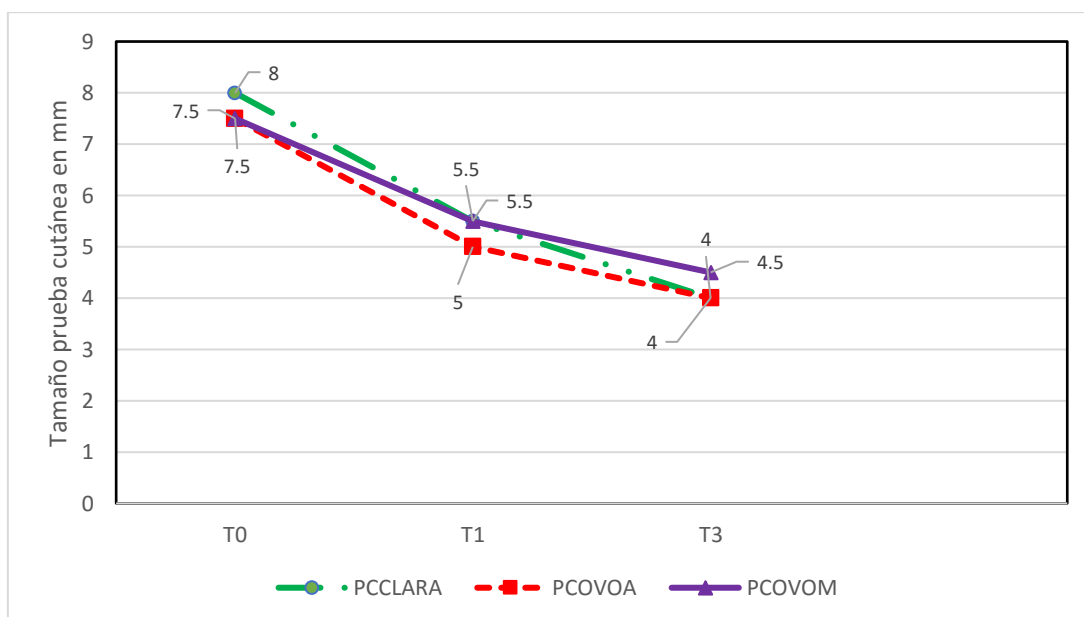
PCCLARA: Tamaño prueba cutánea clara ;PCOVOA: Tamaño prueba cutánea ovoalbúmina;PCOVOM: Tamaño prueba cutánea ovomucoide. T0: inicio ITO ; T1: fin ITO;T3: previo reprovocación ITO

**Figura 24. Evolución de las pruebas cutáneas entre inicio de ITO e inicio de reprovocación (media).**

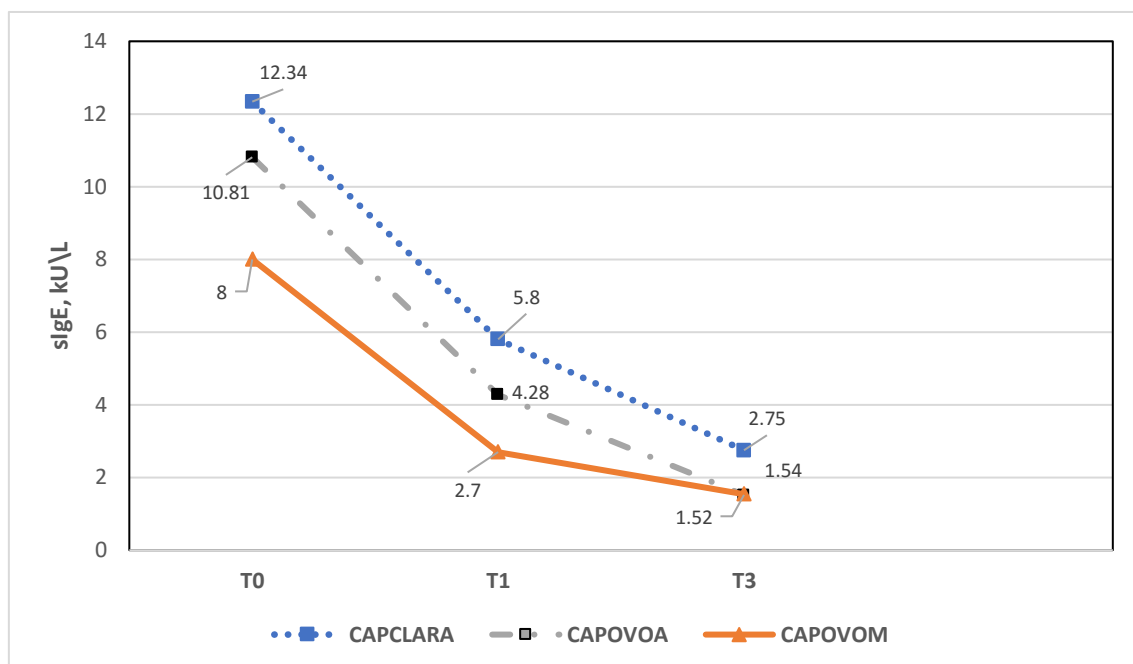


PCCLARA: Tamaño prueba cutánea clara ;PCOVOA: Tamaño prueba cutánea ovoalbúmina;PCOVOM: Tamaño prueba cutánea ovomucoide. T0: inicio ITO ; T1: fin ITO;T3: previo reprovocación ITO

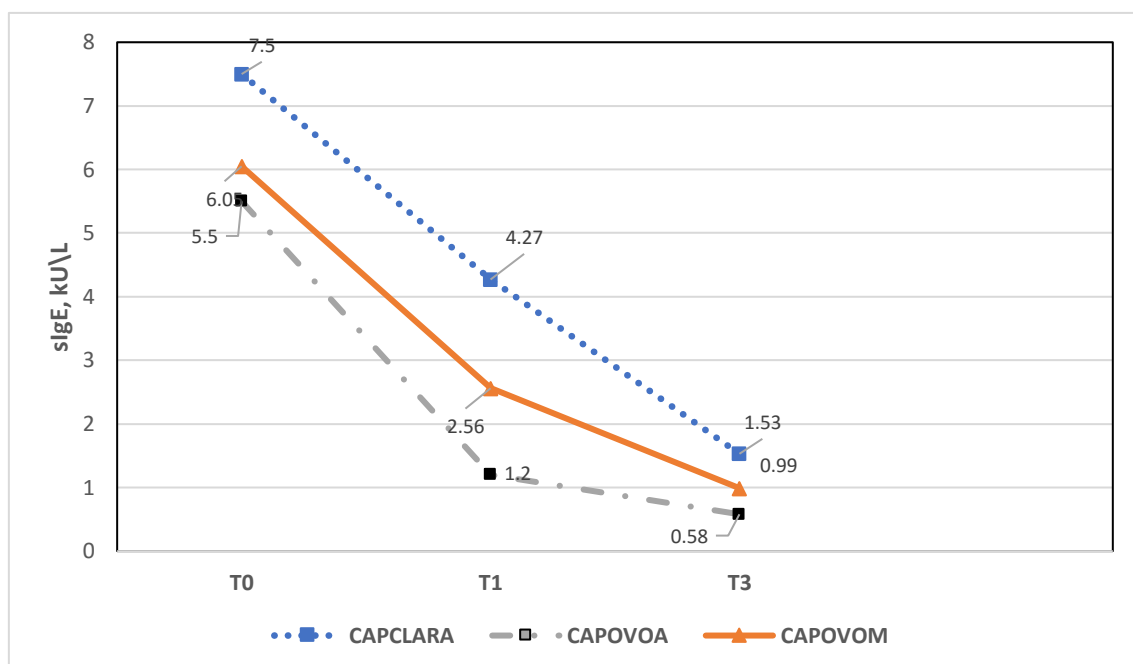
**Figura 25. Evolución de las pruebas cutáneas entre inicio de ITO e inicio de reprovocación (mediana).**



PCCLARA: Tamaño prueba cutánea clara ;PCOVOA: Tamaño prueba cutánea ovoalbúmina;PCOVOM: Tamaño prueba cutánea ovomucoide. T0: inicio ITO ; T1: fin ITO;T3: previo reprovocación ITO

Figura 26. Evolución de la  $slgE$  entre inicio de ITO e inicio de reprovocación (media).

CAPCLARA: IgE específica clara; CAPOVOA: IgE específica ovoalbúmina; CAPOVOM: IgE específica ovomucoide. T0: inicio ITO ; T1: fin ITO; T3: previo reprovocación ITO

Figura 27. Evolución de la  $slgE$  entre inicio de ITO e inicio de reprovocación (mediana).

CAPCLARA : IgE específica clara; CAPOVOA: IgE específica ovoalbúmina; CAPOVOM: IgE específica ovomucoide. T0: inicio ITO ; T1: fin ITO; T3: previo reprovocación ITO

## 6.2. Influencia en reprovocación (no éxito)

Un aspecto que hemos querido analizar es si los cambios antes mencionados pueden servir como marcador que oriente sobre el resultado final de la reprovocación. Hemos analizado la significación de los cambios correspondientes a las pruebas cutáneas y a las sIgE entre los intervalos que han marcado el estudio. Los resultados han sido dispares: En el intervalo inicio de inducción-final de inducción, solo han resultado significativos los valores en la reducción de las pruebas cutáneas a clara y ovomucoide, en el intervalo entre el final de la fase de inducción y mantenimiento, los valores en la reducción de clara y ovoalbúmina y en el intervalo entre el inicio de la ITO hasta el previo a la reprovocación, ha sido significativo el poder de predicción de las pruebas cutáneas a los 3 alérgenos. Para los valores de sIgE no hemos obtenido ningún resultado significativo (tablas 17, 18 y 19).

**Tabla 17. Influencia del cambio de la primera medición a la segunda (T1-T0) en reprovocación (no éxito): análisis univariantes ajustando por medición 1 (n=57)**

Cambio de (T1-T0)	OR (IC 95%)	p-valor
Test cutáneos (mm)		
PCCLARA (T1-T0)	1.40 (1.03 – 1.89)	<b>0.0296</b>
PCOVOA (T1-T0)	1.27 (0.92 – 1.75)	0.1453
PCOVOM (T1-T0)	1.34 (1.01 – 1.79)	<b>0.0452</b>
IgE (kU/L)		
CAPCLARA (T1-T0)	1.21 (0.87 – 1.68)	0.2536
CAPOVOA (T1-T0)	1.28 (0.84 – 1.96)	0.2518
CAPOVOM (T1-T0)	1.27 (0.88 – 1.85)	0.2050

PCCLARA: Tamaño prueba cutánea clara ;PCOVOA: Tamaño prueba cutánea ovoalbúmina;PCOVOM: Tamaño prueba cutánea ovomucoide;CAPCLARA :IgE específica clara;CAPOVOA:IgE específica ovoalbumina;CAPOVOM:IgE específica ovomucoide .T0: inicio ITO; T1: fin ITO



**Tabla 18. Influencia del cambio de la segunda medición a la tercera (T3-T1) en reprovocación (no éxito): análisis univariantes ajustando por medición 2 (n=38)**

Cambio de (T3-T1)	OR (IC 95%)	p-valor
Test cutáneos (mm)		
PCCLARA (T3-T1)	1.39 (0.96 – 2)	0.0792
PCOVOA (T3-T1)	1.44 (1.02 – 2.03)	<b>0.0399</b>
PCOVOM (T3-T1)	1.40 (1.02 – 1.92)	<b>0.0393</b>
slgE (kU/L)		
CAPCLARA (T3-T1)	1.54 (0.85 – 2.78)	0.1566
CAPOVOA (T3-T1)	1.88 (0.71 – 5)	0.2030
CAPOVOM (T3-T1)	1.10 (0.53 – 2.27)	0.7951

PCCLARA: Tamaño prueba cutánea clara; PCOVOA: Tamaño prueba cutánea ovoalbúmina; PCOVOM: Tamaño prueba cutánea ovomucoide; CAPCLARA :IgE específica clara; CAPOVOA: IgE específica ovoalbúmina; CAPOVOM: IgE específica ovomucoide .T3: previo reprovocación ITO; T1: fin ITO

**Tabla 19. Influencia del cambio de la primera medición a la tercera (T3-T0) en reprovocación (no éxito): análisis univariantes ajustando por medición 1 (n=38).**

Cambio de (T3-T0)	OR (IC 95%)	p-valor
Test cutáneos (mm)		
PCCLARA (T3-T0)	1.58 (1.11 – 2.24)	<b>0.0112</b>
PCOVOA (T3-T0)	1.54 (1.07 – 2.23)	<b>0.0211</b>
PCOVOM (T3-T0)	1.38 (1.01 – 1.90)	<b>0.0454</b>
IgE (kU/L)		
CAPCLARA (T3-T0)	1.56 (0.92 – 2.63)	0.0995
CAPOVOA (T3-T0)	1.61 (0.87 – 3)	0.1328
CAPOVOM (T3-T0)	1.38 (0.65 – 2.93)	0.4072

PCCLARA: Tamaño prueba cutánea clara ;PCOVOA: Tamaño prueba cutánea ovolumina;PCOVOM: Tamaño prueba cutánea ovomucoide;CAPCLARA :IgE específica clara;CAPOVOA: IgE específica ovoalbúmina;CAPOVOM: IgE específica ovomucoide .T3: previo reprovocación ITO; T: inicio ITO

## 7. Inmunoglobulina sIgG<sub>4</sub>

De forma similar al análisis realizado para las pruebas cutáneas y para la sIgE, con respecto a la anafilaxia, la duración de la fase de inducción de la ITO o el fallo en la reprovocación, también lo hemos realizado para el caso de la sIgG<sub>4</sub>. En este caso ningún valor ha resultado con poder de significación (tablas 20, 21, 22 y 23).

### 7.1. Influencia en anafilaxia

**Tabla 20. Variables sIgG<sub>4</sub> asociados a anafilaxia: análisis univariantes (n = 30)**

IgG <sub>4</sub>	OR (IC 95%)	p-valor
Medición 1 (T0) (n = 30) (mg/L)		
IgG <sub>4</sub> CLARA0	0.42 (0.04 – 4.09)	0.4567
IgG <sub>4</sub> OVOA0	0.36 (0.03 – 5.18)	0.4510
IgG <sub>4</sub> OVOM	0.76 (0.17 – 3.48)	0.7275
Medición 2 (T2) (n = 30) (mg/L)		
IgG <sub>4</sub> CLARA1	0.99 (0.93 – 1.05)	0.7544
IgG <sub>4</sub> OVOA1	1 (0.90 – 1.11)	0.9716
IgG <sub>4</sub> OVOM1	0.77 (0.37 – 1.58)	0.4728
Medición 3 (T3) (n = 24) (mg/L)		
IgG <sub>4</sub> CLARA3	0.98 (0.84 – 1.14)	0.7804
IgG <sub>4</sub> OVOA3	0.97 (0.77 – 1.23)	0.7917
IgG <sub>4</sub> OVOM3	0.95 (0.77 – 1.17)	0.6282

IgG<sub>4</sub>CLARA: IgG<sub>4</sub> específica clara; IgG<sub>4</sub>OVOA: IgG<sub>4</sub> específica ovoalbúmina; IgG<sub>4</sub>OVOM: IgG<sub>4</sub> específica ovomucoide; T3: previo reprovocación ITO; T: inicio ITO

## 7.2. Influencia en reprovocación (no éxito)

Tabla 21. Factores IgG<sub>4</sub> asociados a reprovocación (no éxito): análisis univariantes (n = 30)

IgG <sub>4</sub>	OR (IC 95%)	p-valor
Medición 1 (T0) (n = 30) (mg/L)		
IgG <sub>4</sub> CLARA1	0.95 (0.71 – 1.29)	0.7609
IgG <sub>4</sub> OVOA1	0.95 (0.69 – 1.30)	0.7356
IgG <sub>4</sub> OVOM1	0.78 (0.37 – 1.65)	0.5234
Medición 2 (T1) (n = 30) (mg/L)		
IgG <sub>4</sub> CLARA2	0.99 (0.94 – 1.03)	0.4829
IgG <sub>4</sub> OVOA2	0.98 (0.91 – 1.05)	0.5149
IgG <sub>4</sub> OVOM2	1 (0.84 – 1.18)	0.9623
Medición 3 (T3) (n = 24) (mg/L)		
IgG <sub>4</sub> CLARA3	0.93 (0.83 – 1.04)	0.2173
IgG <sub>4</sub> OVOA3	0.91 (0.78 – 1.06)	0.2243
IgG <sub>4</sub> OVOM3	0.91 (0.80 – 1.03)	0.1201

IgG<sub>4</sub>CLARA: IgG<sub>4</sub> específica clara; IgG<sub>4</sub>OVOA: IgG<sub>4</sub> específica ovoalbúmina; IgG<sub>4</sub>OVOM: IgG<sub>4</sub> específica ovomucoide; T3: previo reprovocación ITO; T0: inicio ITO; T2: final fase inducción ITO

Tabla 22. Variables IgG<sub>4</sub> en T3 según reprovocación (no éxito): análisis univariantes (n = 30)

	Provofinal		p-valor
	Éxito (n = 9)	No éxito (n = 15)	
	Mediana (IQR)	Mediana (IQR)	
<b>IgG<sub>4</sub></b>			
Medición 3 (n = 24)			
IgG <sub>4</sub> CLARA3	12.90 (5.18 – 17.90)	3.79 (1.88 – 10.20)	0.1659
IgG <sub>4</sub> OVOA3	10.90 (1.95 – 13.90)	3.33 (0.66 – 5.83)	0.2452
IgG <sub>4</sub> OVOM3	6.78 (4.68 – 22.40)	2.25 (0.65 – 6.08)	0.0376

IgG<sub>4</sub>CLARA: IgG<sub>4</sub> específica clara; IgG<sub>4</sub>OVOA: IgG<sub>4</sub> específica ovoalbúmina; IgG<sub>4</sub>OVOM: IgG<sub>4</sub> específica ovomucoide; T3: previo reprovocación ITO;

### 7.3. Influencia en duración de inducción

**Tabla 23. Factores IgG<sub>4</sub> asociados a duración inducción: análisis univariantes (n = 30)**

Variables	$\beta$	exp ( $\beta$ )	p-valor
Medición 1 (T0) (n = 30) (mg/L)			
IgG <sub>4</sub> CLARA1	0.03 (-0.07, 0.13)	1.04	0.4881
IgG <sub>4</sub> OVOA1	0.03 (-0.07, 0.14)	1.03	0.5249
IgG <sub>4</sub> OVOM1	0.12 (-0.12, 0.35)	1.12	0.3170
Medición 2 (T1) (n = 30) (mg/L)			
IgG <sub>4</sub> CLARA2	0.0003 (-0.004, 0.005)	1	0.9062
IgG <sub>4</sub> OVOA2	0.01 (-0.01, 0.04)	1.01	0.3156
IgG <sub>4</sub> OVOM2	0.007 (-0.05, 0.06)	1.01	0.8014

IgG<sub>4</sub>CLARA: IgG<sub>4</sub> específica clara; IgG<sub>4</sub>OVOA: IgG<sub>4</sub> específica ovoalbúmina; IgG<sub>4</sub>OVOM: IgG<sub>4</sub> específica ovomucoide; T0: inicio ITO; T2: final fase inducción ITO

Debido a la no normalidad de la variable dependiente duración de inducción, se ha realizado la transformación logarítmica de dicha variable. Por lo tanto, la interpretación del resultado se realiza a través de la exponencial del parámetro  $\beta$  que nos indica cuantas veces mayor es la duración de la inducción por cada aumento en una unidad de las variables referentes a test cutáneos o IgE, o por la presencia de alguno de las comorbilidades

#### 7.4. Evolutivo sIgG<sub>4</sub>

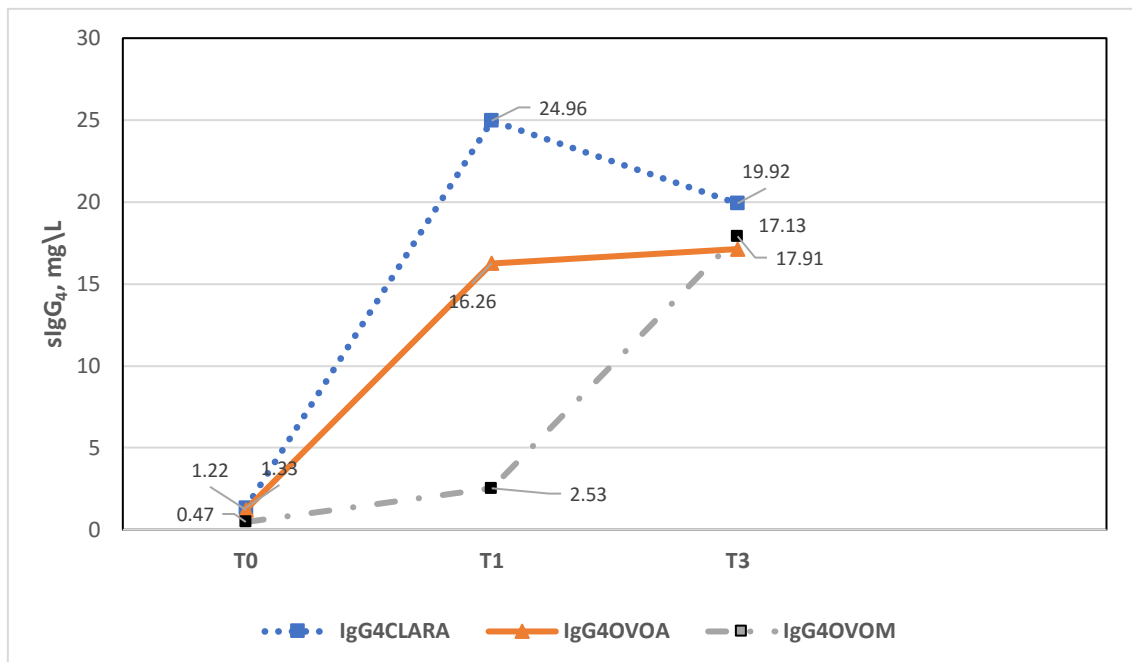
Las sIgG<sub>4</sub> también se ven afectadas por los cambios inmunológicos que se producen en la ITO. En este caso detectamos un aumento significativo para los tres alérgenos en las fases de inicio (T0) a final de inducción (T1) y de inicio (T0) a final de mantenimiento (T3). Para ovomucoide este aumento fue también significativo entre final de inducción (T1) y final de mantenimiento (T3) (tabla 24 y figuras 28 y 29).

Aunque estos aumentos han sido significativos ninguno de ellos ha tenido valor predictivo para detectar a los niños que no tendrían éxito en la reprovocación (tabla 25).

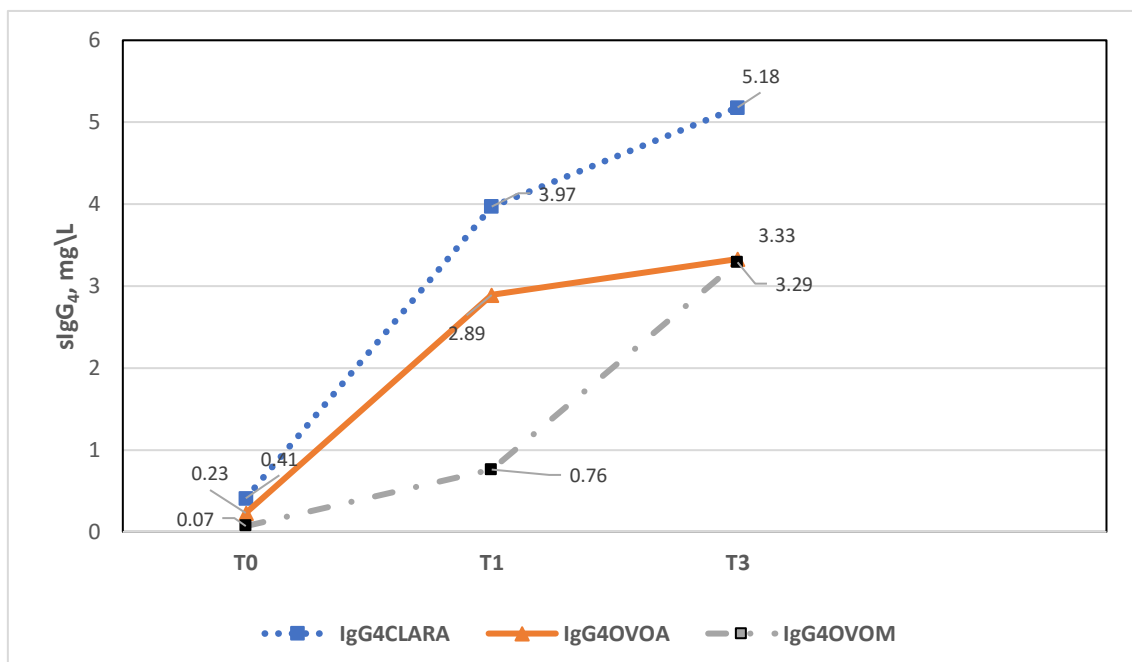
**Tabla 24. Evolución en IgG<sub>4</sub> de inicio de ITO a inicio de reprovocación**

Variables	Medición 1 (T0) (n = 33)		Medición 2 (T1) (n = 33)		Medición 3 (T3) (n = 25)		p-valor		
	Media (DE)	Mediana (IQR)	Media (DE)	Mediana (IQR)	Media (DE)	Mediana (IQR)	T0 vs T1	T1 vs T3	T0 vs T3
IgG <sub>4</sub> (mg/L)									
IgG <sub>4</sub> CLARA	1.33 (2.39)	0.41 (0.11 – 1.26)	24.96 (71.47)	3.97 (1.01 – 13.20)	19.92 (58.86)	5.18 (3.39 – 12.90)	<0.0001	0.9119	<0.0001
IgG <sub>4</sub> OVOA	1.22 (2.29)	0.23 (0.03 – 1.20)	16.26 (51.88)	2.89 (0.78 – 15.10)	17.13 (59.19)	3.33 (1.31 – 7.08)	<0.0001	0.8448	<0.0001
IgG <sub>4</sub> OVOM	0.47 (0.98)	0.07 (0 – 0.54)	2.53 (4.23)	0.76 (0.18 – 2.74)	17.91 (59.27)	3.29 (1.14 – 8.46)	<0.0001	0.0059	<0.0001

IgG<sub>4</sub>CLARA: IgG<sub>4</sub> específica clara; IgG<sub>4</sub>OVOA: IgG<sub>4</sub> específica ovoalbúmina; IgG<sub>4</sub>OVOM: IgG<sub>4</sub> específica ovomucoide; T3: previo reprovocación ITO; T0: inicio ITO; T2: final fase inducción ITO

Figura 28. Evolución de la  $slgG_4$  entre inicio de ITO e inicio de reprovocación (media).

IgG<sub>4</sub>CLARA: IgG<sub>4</sub> específica clara; IgG<sub>4</sub>OVOA: IgG<sub>4</sub> específica ovoalbúmina; IgG<sub>4</sub>OVOM: IgG<sub>4</sub> específica ovomucoide; T0: inicio ITO ; T1: fin ITO; T3: previo reprovocación ITO

Figura 29 . Evolución de la  $slgG_4$  entre inicio de ITO e inicio de reprovocación (mediana).

IgG<sub>4</sub>CLARA: IgG<sub>4</sub> específica clara; IgG<sub>4</sub>OVOA: IgG<sub>4</sub> específica ovoalbúmina; IgG<sub>4</sub>OVOM: IgG<sub>4</sub> específica ovomucoide; T0: inicio ITO ; T1: fin ITO; T3: previo reprovocación ITO

### 7.5. Influencia evolutivo en reprovocación (no éxito)

**Tabla 25. Influencia del cambio de  $\text{IgG}_4$  entre mediciones en reprovocación (no éxito): análisis univariantes ajustando por medición basal.**

<b>Cambio <math>\text{IgG}_4</math> de 0 a 1 (T1-T0) ajustado por T0 (mg/L)</b>	<b>OR (IC 95%)</b>	<b>p-valor</b>
Cambio $\text{IgG}_4$ (n = 30)		
$\text{IgG}_4\text{CLARA}$ (T1-T0)	0.98 (0.94 – 1.03)	0.4910
$\text{IgG}_4\text{OVOA}$ (T1-T0)	0.98 (0.91 – 1.05)	0.4968
$\text{IgG}_4\text{OVOM}$ (T1-T0)	1 (0.84 – 1.18)	0.9747
<b>Cambio <math>\text{IgG}_4</math> de 1 a 3 (T3-T1) ajustando por T1 (mg/L)</b>	<b>OR (IC 95%)</b>	<b>p-valor</b>
$\text{IgG}_4$ (n = 25)		
$\text{IgG}_4\text{CLARA}$ (T3-T1)	0.93 (0.83 – 1.04)	0.2211
$\text{IgG}_4\text{OVOA}$ (T3-T1)	0.91 (0.78 – 1.07)	0.2701
$\text{IgG}_4\text{OVOM}$ (T3-T1)	0.90 (0.78 – 1.04)	0.1536
<b>Cambio <math>\text{IgG}_4</math> de 0 a 3 (T3-T0) ajustando por T0 (mg/L)</b>	<b>OR (IC 95%)</b>	<b>p-valor</b>
$\text{IgG}_4$ (n = 25)		
$\text{IgG}_4\text{CLARA}$ (T3-T0)	0.93 (0.83 – 1.04)	0.1962
$\text{IgG}_4\text{OVOA}$ (T3-T0)	0.90 (0.77 – 1.06)	0.1936
$\text{IgG}_4\text{OVOM}$ (T3-T0)	0.90 (0.80 – 1.02)	0.1084

$\text{IgG}_4\text{CLARA}$ :  $\text{IgG}_4$  específica clara;  $\text{IgG}_4\text{OVOA}$ :  $\text{IgG}_4$  específica ovoalbúmina;  $\text{IgG}_4\text{OVOM}$ :  $\text{IgG}_4$  específica ovomucoide; T0: inicio ITO ; T1: fin ITO; T3: previo reprovocación ITO

## 8. Array sIgE y sIgG<sub>4</sub>

De forma similar al análisis realizado para las pruebas cutáneas y para la sIgE e sIgG<sub>4</sub> con respecto a la anafilaxia, la duración de la fase de inducción de la ITO o el fallo en la reprovocación, también lo hemos realizado para el caso de sIgE sIgG<sub>4</sub> cuya determinación, en este caso, se ha realizado mediante la técnica de array. También su valor predictivo ha sido muy bajo; solamente Gal d 1 y para anafilaxia ha presentado valores en rango de significación (tablas 26,27 y 28).

### 8.1. Influencia en anafilaxia

**Tabla 26. Variables Gald de Array IgE e IgG<sub>4</sub> asociados a anafilaxia: análisis univariantes (n = 28).**

Array Medicación 1 (T0)	Anafilaxia		p-valor
	Si (n = 4)	No (n = 24)	
	Mediana (IQR)	Mediana (IQR)	
<b>Array IgE</b>			
Gal d 1	10.33 (5.94 – 14.46)	0 (0 – 1.02)	<b>0.0047</b>
Gal d 2	0.91 (0.51 – 3.09)	3.77 (0.84 – 9.69)	0.2876
Gal d 3	0 (0 – 0.55)	0 (0 – 1.46)	0.4304
Gal d 5	0 (0 – 0)	0 (0 – 0.21)	0.3022
<b>Array IgG<sub>4</sub></b>			
Gal d 1	0.10 (0.07 – 0.16)	0.10 (0 – 0.56)	1
Gal d 2	0.04 (0 – 0.09)	0.15 (0.02 – 0.49)	0.1334
Gal d 3	0 (0 – 0)	0 (0 – 0.02)	0.2906
Gal d 5	0 (0 – 0)	0 (0 – 0)	1

Gal d1: ovomucoide; Gal d2: ovoalbúmina ; Gal d3: conalbúmina/ovotransferrina; Gal d5: livetina; ISU (unidades estándar ISAC® para IgE).



## 8.2. Influencia en reprovocación (no éxito)

Tabla 27. Variables Gald de Array IgE e IgG<sub>4</sub> asociados a reprovocación (no éxito): análisis univariantes (n = 28).

	OR (IC 95%)	p-valor
<b>Array IgE (ISU)</b>		
Medición 1 (n = 28) (T0)		
Gal d 1	1.04 (0.87 – 1.26)	0.6610
Gal d 2	1.11 (0.96 – 1.30)	0.1703
Gal d 3	1.40 (0.72 – 2.71)	0.3231
Gal d 5	0.71 (0.39 – 1.30)	0.2672
<b>Array IgG<sub>4</sub> (ISU)</b>		
Medición 1 (n = 28) (T0)		
Gal d 1	10.13 (0.38 – 273.84)	0.1687
Gal d 2	0.81 (0.34 – 1.94)	0.6336
Gal d 3	–	–
Gal d 5	–	–

Gal d1: ovomucoide; Gal d2: ovoalbúmina ; Gal d3: conalbúmina/ovotransferrina; Gal d5: livetina; ISU (unidades estándar ISAC® para IgE).

### 3. Influencia en duración de inducción

**Tabla 28. Variables Gald de Array IgE e IgG<sub>4</sub> asociados a duración inducción: análisis univariantes (n = 30)**

Variables	$\beta$	exp ( $\beta$ )	p-valor
<b>Array IgE (ISU)</b>			
Medición 1 (n = 28) (T0)			
Gal d 1	0.03 (-0.03, 0.09)	1.03	0.3215
Gal d 2	0.01 (-0.02, 0.04)	1.01	0.5857
Gal d3	-0.06 (-0.19, 0.08)	0.94	0.3836
Gal d 5	0.01 (-0.16, 0.19)	1.01	0.8683
<b>Array IgG4 (ISU)</b>			
Medición 1 (n = 28) (T0)			
Gal d 1	-0.10 (-0.97, 0.76)	0.90	0.8096
Gal d 2	-0.18 (-0.48, 0.12)	0.84	0.2198
Gal d 3	-5.95 (-12.83, 0.93)	0.003	0.0869
Gal d 5	–	–	–

Gal d1: ovomucoide; Gal d2: ovoalbúmina ; Gal d3: conalbúmina/ovotransferrina; Gal d5: livetina; ISU (unidades estándar ISAC® para IgE).

Debido a la no normalidad de la variable dependiente duración de inducción, se ha realizado la transformación logarítmica de dicha variable. Por lo tanto, la interpretación del resultado se realiza a través de la exponencial del parámetro  $\beta$  que nos indica cuantas veces mayor es la duración de la inducción por cada aumento en una unidad de las variables referentes a arrays IgE o IgG<sub>4</sub>

### 8.4. Evolutivo Array

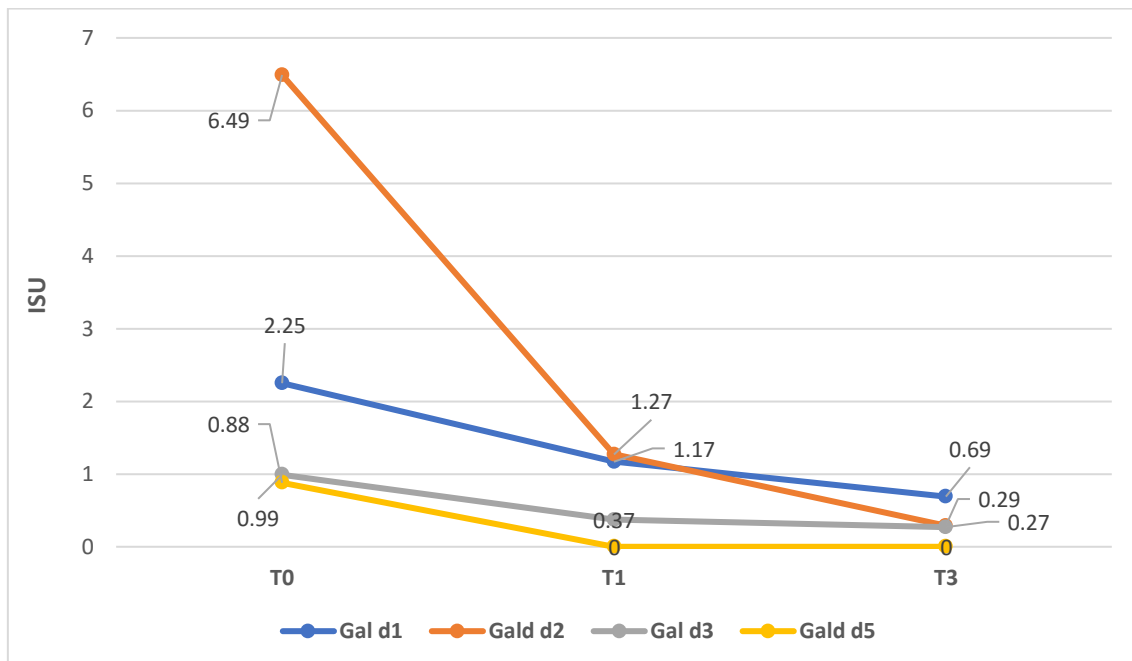
Los cambios inmunológicos que se producen durante la ITO, al igual que sucede con las pruebas cutáneas y para la slgE e slgG<sub>4</sub>, también lo hemos analizado para el caso de slgE slgG<sub>4</sub> cuya determinación, en este caso, se ha realizado mediante la técnica de array. Los datos obtenidos han sido un descenso significativo en los niveles de IgE (Gal d1, Gal d 2 y Gald d 3) entre el inicio de la ITO (T0) y el final de la fase de inducción (T1), sin significación para el descenso entre el inicio y fin de la fase de mantenimiento. Para la slgG<sub>4</sub> el aumento de sus niveles ha sido significativo para los mismos alérgenos que la slgE, pero en este caso, su significación se ha producido en todas la fases del estudio (tabla 29 y figuras 30 a 33).

**Tabla 29. Evolución en Gald de Array IgE e IgG<sub>4</sub> de la primera medición (T0) a la tercera medición (T3)**

Variables	Medición 1 (T0) (n = 30)		Medición 2 (T1) (n = 29)		Medición 3 (T3) (n = 19)		p-valor		
	Media (DE)	Mediana (IQR)	Media (DE)	Mediana (IQR)	Media (DE)	Mediana (IQR)	T0 vs T1	T1 vs T3	T0 vs T3
<b>Array IgE (ISU)</b>									
Gal d 1	2.25 (4.27)	0.27 (0 – 1.51)	1.17 (2.46)	0 (0 – 1.08)	0.69 (1.13)	0 (0 – 1.07)	<b>0.0224</b>	0.4473	0.0640
Gal d 2	6.49 (8.28)	3.77 (0.63 – 7.33)	1.27 (2.11)	0.70 (0 – 1.37)	0.29 (0.43)	0 (0 – 0.54)	<b>&lt;0.0001</b>	<b>0.0092</b>	<b>0.0003</b>
Gal d 3	0.99 (1.86)	0 (0 – 1.24)	0.37 (1.68)	0 (0 – 0)	0.27 (0.45)	0 (0 – 0.67)	<b>0.0005</b>	0.0781	0.0703
Gal d 5	0.88 (2.26)	0 (0 – 0)	0.58 (1.48)	0 (0 – 0.30)	0.05 (0.11)	0 (0 – 0)	0.3008	0.3125	0.1563
	Medición 1 (n = 28)		Medición 2 (n = 28)		Medición 3 (n = 22)		p-valor		
<b>Array IgG<sub>4</sub> (ISU)</b>	Media (DE)	Mediana (IQR)	Media (DE)	Mediana (IQR)	Media (DE)	Mediana (IQR)	T0 vs T1	T1 vs T3	T0 vs T3
Gal d 1	0.24 (0.31)	0.10 (0.01 – 0.38)	1.41 (1.72)	0.66 (0.31 – 1.98)	3.20 (3.49)	1.73 (0.58 – 4.82)	<b>&lt;0.0001</b>	<b>0.0091</b>	<b>&lt;0.0001</b>
Gal d 2	0.46 (0.89)	0.12 (0.01 – 0.45)	1.75 (2.08)	1.01 (0.31 – 2.46)	1.93 (1.65)	1.62 (0.91 – 2.29)	<b>&lt;0.0001</b>	0.4477	<b>&lt;0.0001</b>
Gal d 3	0.02 (0.04)	0 (0 – 0.01)	0.08 (0.10)	0.07 (0 – 0.10)	0.11 (0.10)	0.10 (0.04 – 0.15)	<b>0.0001</b>	0.0874	<b>&lt;0.0001</b>
Gal d 5	0 (0)	0 (0 – 0)	0 (0.02)	0 (0 – 0)	0 (0)	0 (0 – 0)	1	1	–

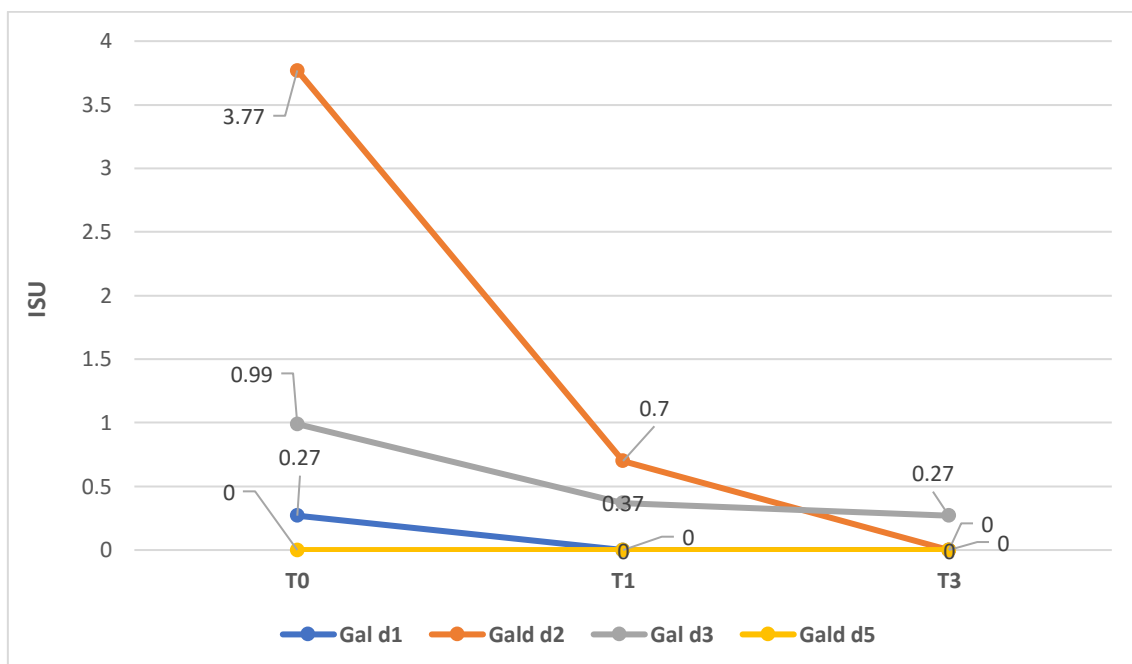
Gal d 1: ovomucoide; Gal d 2: ovoalbúmina ; Gal d 3: conalbúmina/ovotransferrina; Gal d 5: livetina; ISU (unidades estándar ISAC® para IgE). T0: inicio ITO ; T1: fin ITO;T3: previo reprovocación ITO

**Figura 30 . Evolución de Array IgE entre inicio de ITO e inicio de reprovocación (media).**

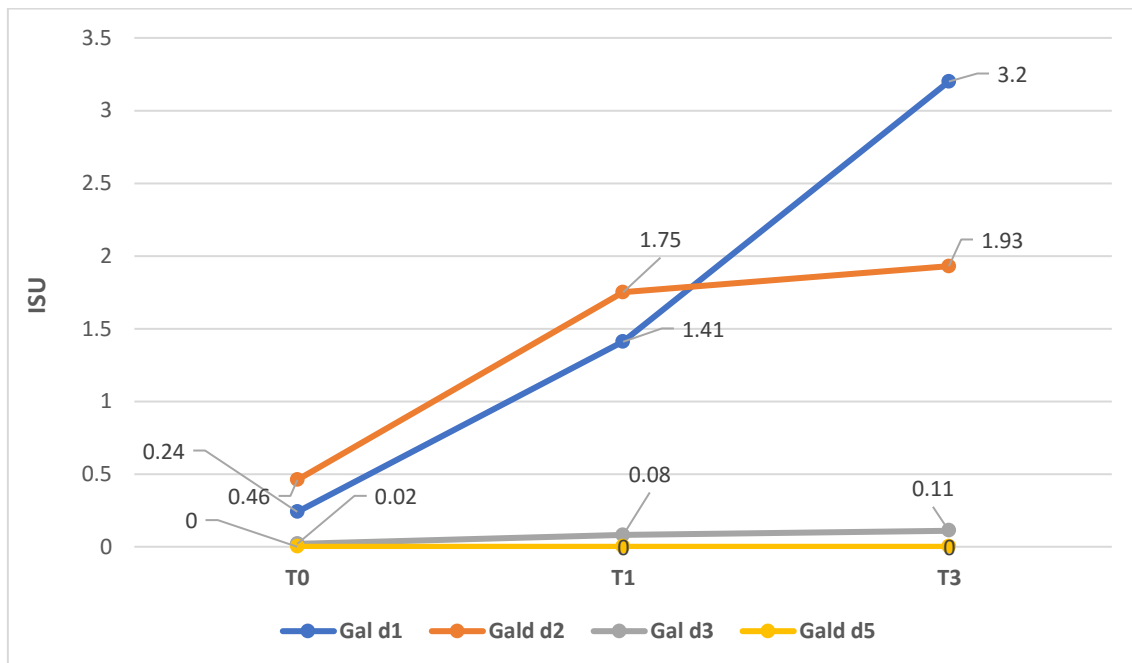


Gal d1: ovomucoide; Gal d2: ovoalbúmina ; Gal d3: conalbúmina/ovotransferrina; Gal d5: livetina; ISU (unidades estándar ISAC® para IgE). T0: inicio ITO ; T1: fin ITO;T3: previo reprovocación ITO

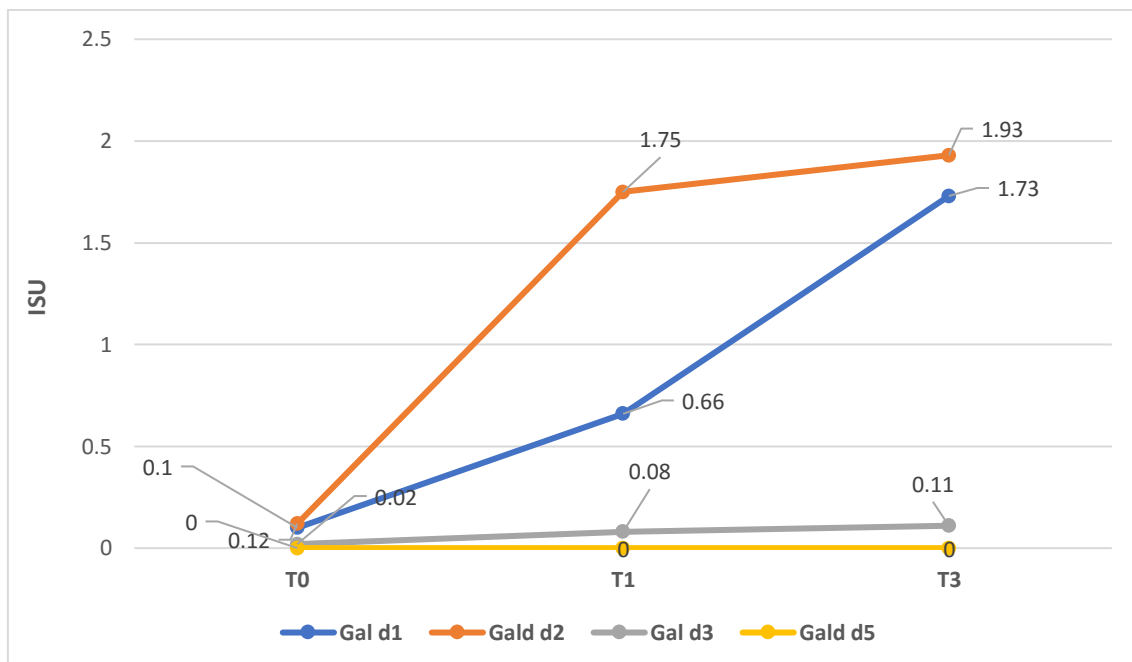
**Figura 31. Evolución de Array IgGE entre inicio de ITO e inicio de reprovocación (mediana).**



Gal d1: ovomucoide; Gal d2: ovoalbúmina ; Gal d3: conalbúmina/ovotransferrina; Gal d5: livetina; ISU (unidades estándar ISAC® para IgE). T0: inicio ITO ; T1: fin ITO;T3: previo reprovocación ITO

Figura 32 . Evolución de Array IgG<sub>4</sub> entre inicio de ITO e inicio de reprovocación (media).

Gal d1: ovomucoide; Gal d2: ovoalbúmina ; Gal d3: conalbúmina/ovotransferina; Gal d5: livetina; ISU (unidades estándar ISAC® para IgE). T0: inicio ITO ; T1: fin ITO;T3: previo reprovocación ITO

Figura 33 . Evolución de Array IgG<sub>4</sub> entre inicio de ITO e inicio de reprovocación (mediana).

Gal d1: ovomucoide; Gal d2: ovoalbúmina ; Gal d3: conalbúmina/ovotransferina; Gal d5: livetina; ISU (unidades estándar ISAC® para IgE). T0: inicio ITO ; T1: fin ITO;T3: previo reprovocación ITO

### 8.4.1. Influencia en reprovocación (no éxito)

En el análisis realizado del cambio en las cifras de sIgE o de sIgG<sub>4</sub> a lo largo de la ITO ninguno de los alérgenos ha sido marcador fiable para predecir el fracaso de la reprovocación (tablas 30 y 31).

**Tabla 30. Influencia del cambio de Gald de Array IgE entre mediciones en reprovocación (no éxito): análisis univariantes ajustando por medición basal.**

<b>Cambio array IgE de 0 a 1 (T1-T0) ajustado por T0 (ISU)</b>	<b>OR (IC 95%)</b>	<b>p-valor</b>
Cambio array IgE (n = 28)		
Gald1	0.75 (0.47 – 1.21)	0.2428
Gald2	1.10 (0.34 – 3.57)	0.8794
Gald3	1.26 (0.11 – 15.06)	0.8564
Gald5	0.85 (0.32 – 2.30)	0.7545
<b>Cambio array IgE de 1 a 3 (T3-T1) ajustando por T1 (ISU)</b>	<b>OR (IC 95%)</b>	<b>p-valor</b>
Cambio array IgE (n = 19)		
Gald1	1.35 (0.45 – 4.03)	0.5936
Gald2	3.59 (0.17 – 76.30)	0.4122
Gald3	–	–
Gald5	–	–
<b>Cambio array IgE de 0 a 3 (T3-T0) ajustando por T0 (ISU)</b>	<b>OR (IC 95%)</b>	<b>p-valor</b>
Cambio array IgE (n = 19)		
Gald1	1.03 (0.37 – 2.85)	0.9544
Gald2	3.47 (0.18 – 68.87)	0.4140
Gald3	–	–
Gald5	–	–

Gal d1: ovomucoide; Gal d2: ovoalbúmina ; Gal d3: conalbúmina/ovotransferina; Gal d5: livetina; ISU (unidades estándar ISAC® para IgE). T0: inicio ITO ; T1: fin ITO;T3: previo reprovocación ITO

**Tabla 31. Influencia del cambio de Gald de Array IgG<sub>4</sub> entre mediciones en reprovocación (no éxito): análisis univariantes ajustando por medición basal.**

<b>Cambio array IgG<sub>4</sub> de 0 a 1 (T1-T0) ajustado por T1 (ISU)</b>	<b>OR (IC 95%)</b>	<b>p-valor</b>
Cambio array IgE (n = 27)		
Gald1	0.73 (0.41 – 1.29)	0.2780
Gald2	1 (0.67 – 1.52)	0.9861
Gald3	–	–
Gald5	–	–
<b>Cambio array IgG<sub>4</sub> de 1 a 3 (T3-T1) ajustando por T3 (ISU)</b>	<b>OR (IC 95%)</b>	<b>p-valor</b>
Cambio array IgE (n = 22)		
Gald1	0.48 (0.23 – 0.99)	<b>0.0477</b>
Gald2	0.53 (0.26 – 1.06)	0.0735
Gald3	–	–
Gald5	–	–
<b>Cambio array IgG<sub>4</sub> de 0 a 3 (T3-T0) ajustando por T0 (ISU)</b>	<b>OR (IC 95%)</b>	<b>p-valor</b>
Cambio array IgE (n = 22)		
Gald1	0.63 (0.41 – 0.98)	<b>0.0417</b>
Gald2	0.56 (0.28 – 1.10)	0.0925
Gald3	–	–
Gald5	–	–

Gal d1: ovomucoide; Gal d2: ovoalbúmina ; Gal d3: conalbúmina/ovotransferrina; Gal d5: libertina; ISU (unidades estándar ISAC® para IgE). T0: inicio ITO ; T1: fin ITO;T3: previo reprovocación ITO

### 8.5. Asociación entre sIgG y sIgG<sub>4</sub>

Hemos valorado la concordancia entre las cifras de sIgE y de sIgG<sub>4</sub> obtenidas por ImmunoCAP® y las obtenidas con la técnica de array, resultando que dicha correlación es muy deficiente. El nivel de concordancia entre ambas es muy bajo. Destaca especialmente en nuestra serie que el 55% de los valores elevados o muy elevados de OVOM por ImmunoCAP se sitúan en rangos bajos o indetectables en el microarray, y de forma similar el 37,5% de los valores elevados o muy elevados de OVOA por ImmunoCAP se sitúan en rangos bajos o indetectables en el microarray (tablas 32 a 34).

**Tabla 32. Asociación entre IgE o IgG<sub>4</sub> con array IgE e IgG<sub>4</sub>.**

	IgE (kU/L)		IgG <sub>4</sub> (mg/mL)	
	CAPOVOA1	CAPOVOM1	IgG <sub>4</sub> OVOA1	IgG <sub>4</sub> OVOM1
	<i>r</i>	<i>r</i>	<i>r</i>	<i>r</i>
<b>Array IgE (ISU)</b>				
Gald1	0.24	–	0.62	–
Gald2	–	0.27	–	0.35

**Tabla 33. relación IgE con Array IgE categorizados (Table of Gald1\_IgE1cat by CAPOVOA1c)**

Table of Gald1\_IgE1cat by CAPOVOA1c

Gald1_IgE1cat	CAPOVOA1c				Total
Frequency	Indetectable/Muy bajo: <0.3	Bajo: [0.3, 1)	Moderado a alto: [1, 15)	Muy alto: >=15	
Percent	10.00	3.33	0.00	0.00	13.33
Row Pct	18.75	6.67	0.00	0.00	30.00
Col Pct	75.00	25.00	37.50	6.25	100.00
	3.4	49.9			
	3	3	9	1	16
	10.00	10.00	30.00	3.33	53.33
	18.75	18.75	56.25	6.25	
	75.00	37.50	56.25	50.00	
	1	2	1	0	4
	3.33	6.67	3.33	0.00	13.33
	25.00	50.00	25.00	0.00	
	25.00	25.00	6.25	0.00	
	0	3	5	1	9
	0.00	10.00	16.67	3.33	30.00
	0.00	33.33	55.56	11.11	
	0.00	37.50	31.25	50.00	
	0	0	1	0	1
	0.00	0.00	3.33	0.00	3.33
	0.00	0.00	100.00	0.00	
	0.00	0.00	6.25	0.00	
	4	8	16	2	30
	13.33	26.67	53.33	6.67	100.00



**Tabla 34. Relación IgE con Array IgE categorizados (Table of Gald2\_IgE1cat by CAPOVOM1c)**

Table of Gald2\_IgE1cat by CAPOVOM1c

Gald2_IgE1cat	CAPOVOM1c				Total
Frequency	Low posi,	Moderate,	High pos,	Very hig,	
Percent	tive (0.,	positiv,	itive (3,h	positi,	
Row Pct	,35-0.69),	e (0.70-	.5-17.4),	ve (17.5,	
Col Pct	,3.4)	,	,	-49.9)	
Indetectable/Muy bajo: <0.3	1	1	2	0	4
	3.33	3.33	6.67	0.00	13.33
	25.00	25.00	50.00	0.00	
	100.00	11.11	11.11	0.00	
Bajo: [0.3, 1)	0	1	3	0	4
	0.00	3.33	10.00	0.00	13.33
	0.00	25.00	75.00	0.00	
	0.00	11.11	16.67	0.00	
Moderado a alto: [1, 15)	0	7	9	2	18
	0.00	23.33	30.00	6.67	60.00
	0.00	38.89	50.00	11.11	
	0.00	77.78	50.00	100.00	
Muy alto: >=15	0	0	4	0	4
	0.00	0.00	13.33	0.00	13.33
	0.00	0.00	100.00	0.00	
	0.00	0.00	22.22	0.00	
<b>Total</b>	<b>1</b>	<b>9</b>	<b>18</b>	<b>2</b>	<b>30</b>
	3.33	30.00	60.00	6.67	100.00

### 9. Test activación basófilos (TAB)

De los 28 pacientes con alergia al huevo a los que se pudo realizar la prueba, 27 toleraron la ingesta de un huevo entero al finalizar la ITO. El otro paciente alcanzó la tolerancia de medio huevo (aunque posteriormente alcanzó la ingesta de un huevo completo). En el curso de la ITO, 5 pacientes experimentaron un episodio anafiláctico que no requirió la interrupción del proceso. Uno de estos niños experimentó un segundo episodio después de comer el huevo revuelto 1 semana después de la finalización de la ITO. En este caso, la ITO fue interrumpida ya que el paciente posteriormente no toleró dosis mínimas de huevo. Seis niños desarrollaron reacciones sistémicas (urticaria diseminada, angioedema y dolor abdominal) que cedió con corticosteroides y antihistamínicos orales. La interrupción de la ITO no fue necesaria y los 6 niños completaron el proceso con éxito. Los pacientes restantes no presentaron ningún síntoma sistémico durante la ITO y toleraron la ingesta de un huevo crudo y posteriormente de un huevo revuelto por lo menos 3 días a la semana.

En 3 de los 28 pacientes, no fue posible evaluar el TAB debido a la no respuesta a la estimulación con anti-IgE en las pruebas pre-ITO o post ITO. De los TAB válidos realizados antes de la ITO, 11 (44%) mostraron una activación basal (> 10% de basófilos basalmente activados) y se observó una activación basal en 11

**Tabla 35 Test Activación de basófilos a proteína de huevo al inicio y finalización de ITO**

	EW, mg/mL		EW, µg/mL		EW, ng/mL		OVOA, mg/mL		OVOA, µg/mL		OVOA, ng/mL		OVOM, mg/mL		OVOM, µg/mL		OVOM, ng/mL							
	5	0.5	5	0.5	5	0.5	5	0.5	5	0.5	5	0.5	5	0.5	5	0.5	5	0.5						
PRE - ITO	23.3 (22.6)	39.2 (25.7)	36.4 (27.2)	40.3 (27.8)	48.8 (26)	48.1 (24.4)	33.1 (22.4) <sup>b</sup>	22.5 (20.7) <sup>b</sup>	31.3 (26.1)	36 (27.7)	40.7 (25.9)	41.8 (27.1)	46.4 (27.2)	49.7 (26.2) <sup>b</sup>	32.6 (22.2) <sup>b</sup>	29.1 (26.1) <sup>b</sup>	21.1 (23.1)	35.7 (28.1)	37.5 (23.4)	38.9 (27.5)	37.2 (25.9)	41.6 (23.8)	38 (23.3) <sup>b</sup>	26.5 (21.5) <sup>b</sup>
POST - ITO	25.7 (30.8)	37.4 (30.7)	35.4 (29.5)	31.8 (26.4)	33.6 (28.5)	29.7 (30.1)	14 (17.7) <sup>b</sup>	10.9 (15.8) <sup>b</sup>	30.2 (33.3)	32.1 (29)	32 (29.5)	34.8 (27.5)	37.8 (28.5)	31.6 (30.7) <sup>b</sup>	13.9 (16.6) <sup>b</sup>	11.7 (12.9) <sup>b</sup>	28.9 (32.8)	27.8 (26.9)	24.3 (25.9)	31.2 (29.9)	28.7 (28.2)	30.2 (29.5)	22.8 (26.9) <sup>b</sup>	14 (20.1) <sup>b</sup>

Abreviaturas: EW, clara huevo; OVA, ovoalbumina; OM, ovomucoide.  
<sup>a</sup>Valores expresados como media (SD).

<sup>b</sup>Valores con diferencias significativas antes y después de la ITO

(44%) de los TAB considerados válidos y realizados después de la finalización de la ITO.

El TAB mostró reducciones en los valores de activación después de la finalización de la ITO para las 2 concentraciones más bajas (5 ng/ml y 0,05 ng/ml) de clara de huevo, ovoalbúmina y ovomucoide, y para la concentración de 0,05 mg/ml de ovoalbúmina (Tabla 35). No se observaron diferencias significativas en las concentraciones más altas de alérgenos al comparar los datos previos y posteriores a la ITO (Tabla 35). La activación basal fue significativamente menor para los valores post ITO comparados con los valores previos a la ITO ( $p < 0,05$ ). Sin embargo, al finalizar la ITO, la activación basal disminuyó en ambos grupos (13% [9,7%] Vs 5,8% [5,3%]), pero las diferencias siguen siendo significativas ( $P < 0,05$ ). No hubo diferencias significativas en la activación después de la estimulación con anti-IgE antes y después de la ITO (datos no mostrados).

Asimismo, 4 de los 5 pacientes que desarrollaron anafilaxia durante la ITO presentaron activación basal, mientras el quinto presentó valores muy cercanos a la activación (9,2%). Los valores medios de activación basal fueron claramente más altos en los 5 pacientes que desarrollaron anafilaxia durante la ITO que en los que no lo hicieron (53,8% [30,3%] frente a 17,1% [20,3%],  $p < 0,05$ ).

Al final de la ITO los niveles basales de activación fueron muy similares en los grupos con y sin anafilaxia durante la ITO (10,1% [8,8%] vs 8,6 % [9,5%]). No se encontraron diferencias significativas entre los 2 grupos con respecto a la activación específica de antígeno basófilos.

## 10. Citoquinas

Hemos realizado con las citoquinas el mismo estudio que con los marcadores anteriores, y de su análisis solamente podemos destacar el valor de la IL-17 para predecir el fracaso de la reprovocación. El resto de resultados: con respecto a anafilaxia, la duración de la ITO, variación de los niveles durante la misma, no han mostrado valores significativos (tablas 36 a 41 y figuras 34 y 35).

### 10.1 Influencia en anafilaxia

**Tabla 36. Variables citoquinas asociados a anafilaxia: análisis univariantes (n = 26)**

Citoquinas	OR (IC 95%)	p-valor
Medición 1 (n = 26)		
IL2	0.60 (0.13 – 2.88)	0.5260
IL4	0.55 (0.06 – 5.31)	0.6071
IL6	0.37 (0.09 – 1.57)	0.1765
IL10	0.33 (0.02 – 4.43)	0.4025
TNF	0.45 (0.04 – 5.05)	0.5157
IFNG	0.91 (0.07 – 11.39)	0.9392
IL17	0.83 (0.50 – 1.37)	0.4733

IL2: Interleuquina 2 ; IL4:Interleuquina 4 ;IL6: Interleuquina 6 ;IL10: Interleuquina 10 ;TNF:Fcator necrosis tumoral; IFNG:Inteferon gamma ; IL17 :Interleuquina 17.

## 10.2 Influencia en reprovocación (éxito)

**Tabla 37. Variables citoquinas asociados a provofinal (no éxito): análisis univariantes (n = 26)**

Citoquinas	OR (IC 95%)	p-valor
Medición 1 (n = 26)		
IL2	1.22 (0.60 – 2.49)	0.5871
IL4	3.74 (0.66 – 21.06)	0.1348
IL6	1.52 (0.83 – 2.79)	0.1752
IL10	1.47 (0.35 – 6.08)	0.5962
TNF	4.31 (0.77 – 24.25)	0.0971
IFNG	1.23 (0.24 – 6.24)	0.8033
IL17	0.679 (0.49 – 0.95)	<b>0.0216</b>

IL2: Interleuquina 2 ; IL4:Interleuquina 4 ;IL6: Interleuquina 6 ;IL10: Interleuquina 10 ;TNF: Factor necrosis tumoral; IFNG:Interferon gamma ; IL17 :Interleuquina 17 ;

### 10.3 Índices de validez

**Tabla 38. Puntos de corte para citoquinas que han resultado significativos en la asociación con provofinal (no éxito) (n = 26).**

Variables	S	E	VPP	VPN	OR (IC 95%)	p-valor	AUC
Citoquinas (medición 1)							
IL17 $\leq$ 0.21	64.71	90.91	91.67	62.50	27.50 (2.62 – 289.12)	0.0058	0.82

IL17 :Interleuquina 17.

### 10.4 Influencia en duración de inducción

**Tabla 39. Variables citoquinas asociados a duración inducción: análisis univariantes (n = 26)**

Citoquinas	$\beta$ (IC 95%)	exp ( $\beta$ )	p-valor
Medición 1 (n = 26)			
IL2	-0.11 (-0.30, 0.09)	0.90	0.2789
IL4	-0.12 (-0.39, 0.15)	0.89	0.3713
IL6	-0.06 (-0.21, 0.09)	0.94	0.4140
IL10	-0.24 (-0.64, 0.17)	0.79	0.2373
TNF	-0.08 (-0.36, 0.21)	0.92	0.5834
IFNG	-0.29 (-0.76, 0.17)	0.75	0.2029
IL17	-0.03 (-0.10, 0.04)	0.97	0.3400

IL2: Interleuquina 2 ; IL4:Interleuquina 4 ;IL6: Interleuquina 6 ;IL10: Interleuquina 10 ;TNF:Factor necrosis tumoral; IFNG:Interferon gamma ;  
IL17 : Interleuquina 17 ;

Debido a la no normalidad de la variable dependiente duración de inducción, se ha realizado la transformación logarítmica de dicha variable. Por lo tanto, la interpretación del resultado se realiza a través de la exponencial del parámetro  $\beta$  que nos indica cuantas veces mayor es la duración de la inducción por cada aumento en una unidad de las variables referentes a citoquinas.

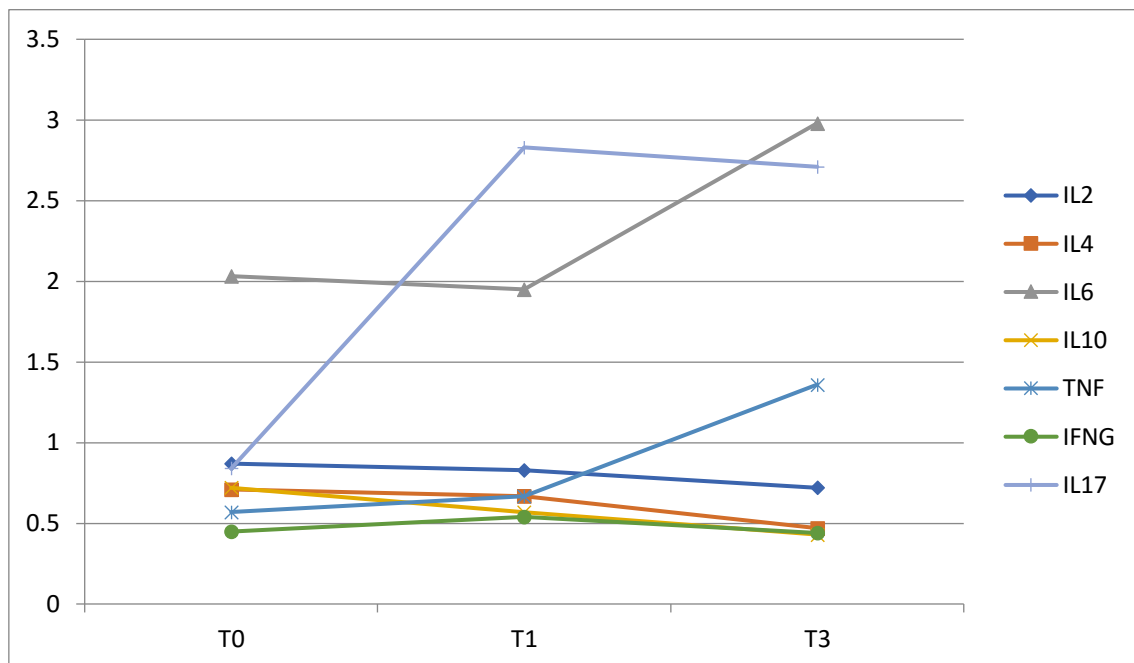
## 10.5 Evolutivo citoquinas

Tabla 40. Evolución en citoquinas de la primera medición a la tercera medición

Variables	Medición 1 (T0) (n = 28)		Medición 2 (T1) (n = 28)		Medición 3 (T3) (n = 16)		p-valor		
	Media (DE)	Mediana (IQR)	Media (DE)	Mediana (IQR)	Media (DE)	Mediana (IQR)	T0 vs T1	T1 vs T3	T0 vs T3
<b>Citoquinas</b>									
IL2	0.87 (1.22)	0.11 (0 – 1.48)	0.83 (1.35)	0.09 (0 – 1.21)	0.72 (0.74)	0.60 (0 – 1.40)	0.8316	0.8077	0.7354
IL4	0.71 (1.02)	0.43 (0 – 0.95)	0.67 (0.96)	0.25 (0 – 1.08)	0.47 (0.57)	0.21 (0 – 0.95)	0.9669	0.5762	0.5693
IL6	2.03 (1.50)	2.18 (0.67 – 2.86)	1.95 (1.96)	1.13 (0.66 – 2.51)	2.98 (6.36)	1.87 (0.65 – 2.08)	0.4488	0.7436	0.1167
IL10	0.72 (0.58)	0.72 (0.21 – 1.11)	0.57 (0.54)	0.55 (0.06 – 0.75)	0.43 (0.43)	0.42 (0 – 0.72)	0.3229	0.3396	0.0166
TNF	0.57 (0.81)	0.20 (0 – 0.86)	0.67 (1.36)	0.14 (0 – 0.96)	1.36 (3.20)	0.58 (0 – 1.03)	0.7299	0.7354	0.6387
IFNG	0.45 (0.48)	0.27 (0 – 0.77)	0.54 (0.95)	0.09 (0 – 0.85)	0.44 (0.47)	0.27 (0 – 0.77)	0.9875	0.7334	0.4246
IL17	2.84 (3.18)	2.03 (0 – 5.21)	2.83 (3.67)	1.07 (0 – 4.61)	2.71 (3.36)	2.17 (0 – 4.26)	0.9009	1	0.2412

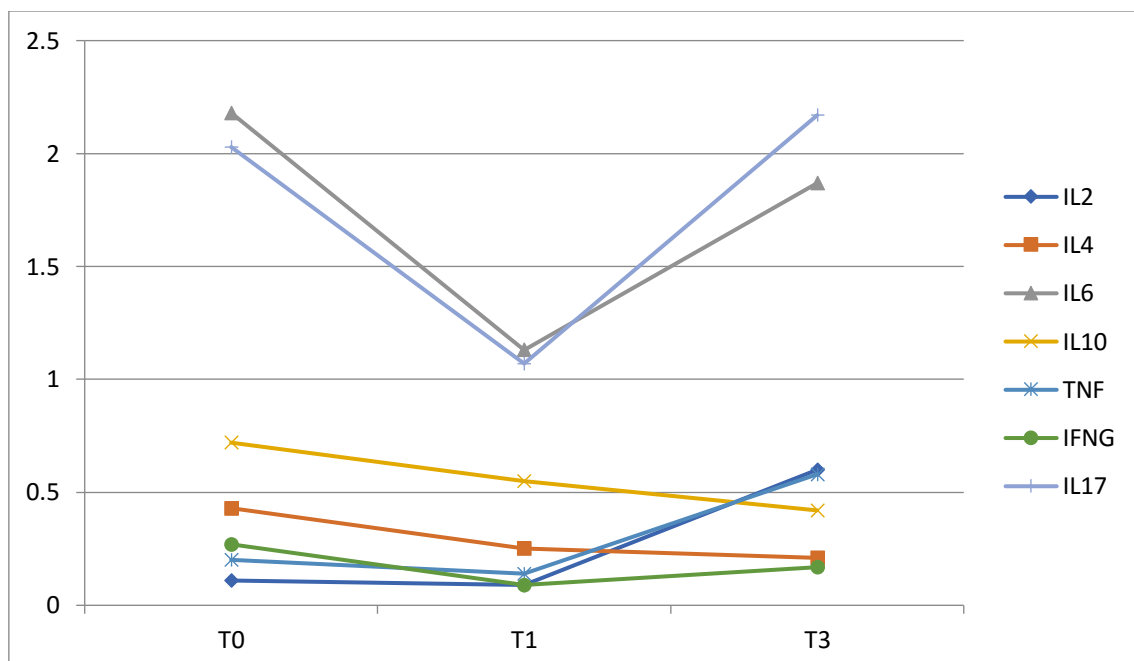
IL2: Interleuquina 2 ; IL4:Interleuquina 4 ;IL6: Interleuquina 6 ;IL10: Interleuquina 10 ;TNF:Factor necrosis tumoral; IFNG:Interferon gamma ;  
IL17 : Interleuquina 17 ; T0: inicio ITO ; T1: fin ITO;T3: previo reprovocación ITO.

Figura 34. Evolución en citoquinas de la primera medición a la tercera medición (media)



IL2: Interleuquina 2 ; IL4: Interleuquina 4 ; IL6: Interleuquina 6 ; IL10: Interleuquina 10 ; TNF: Factor necrosis tumoral; IFNG: Interferon gamma ; IL17 : Interleuquina 17 ; T0: inicio ITO ; T1: fin ITO; T3: previo reprovocación ITO.

Figura 35. Evolución citoquinas de la primera medición (T0) a la tercera medición (T3) (Mediana)



IL2: Interleuquina 2 ; IL4: Interleuquina 4 ; IL6: Interleuquina 6 ; IL10: Interleuquina 10 ; TNF: Factor necrosis tumoral; IFNG: Interferon gamma ; IL17 : Interleuquina 17 ; T0: inicio ITO ; T1: fin ITO; T3: previo reprovocación ITO.



## 10.6 Influencia evolutivo en reprovocación (no éxito)

**Tabla 41. Influencia del cambio de citoquinas entre mediciones en provofinal (no éxito): análisis univariantes ajustando por medición basal.**

<b>Cambio citoquinas de 1 a 2 (T1-T0) ajustado por T1</b>	<b>OR (IC 95%)</b>	<b>p-valor</b>
Cambio citoquinas (n = 26)		
IL2	1.23 (0.63 – 2.38)	0.5473
IL4	1.07 (0.45 – 2.55)	0.8722
IL6	0.83 (0.54 – 1.30)	0.4238
IL10	0.70 (0.15 – 3.36)	0.6564
TNF	1.22 (0.66 – 2.26)	0.5341
IFNG	0.65 (0.24 – 1.73)	0.3847
IL17	1.04 (0.81 – 1.36)	0.7448
<b>Cambio citoquinas de 2 a 3 (T3-T1) ajustando por T1</b>	<b>OR (IC 95%)</b>	<b>p-valor</b>
Cambio citoquinas (n = 16)		
IL2	1.43 (0.35 – 5.88)	0.6176
IL4	1.47 (0.23 – 9.42)	0.6830
IL6	1.10 (0.84 – 1.45)	0.4819
IL10	1.10 (0.09 – 14.15)	0.9407
TNF	1.30 (0.63 – 2.69)	0.4850
IFNG	0.12 (0.01 – 2.68)	0.1811
IL17	0.98 (0.72 – 1.34)	0.8960
<b>Cambio citoquinas de 1 a 3 (T3-T0) ajustando por T0</b>	<b>OR (IC 95%)</b>	<b>p-valor</b>
Cambio citoquinas (n = 16)		
IL2	1.17 (0.26 – 5.32)	0.8380
IL4	0.79 (0.10 – 6.43)	0.8224
IL6	1.07 (0.84 – 1.38)	0.5831
IL10	0.36 (0.02 – 6.78)	0.4976
TNF	0.93 (0.46 – 1.88)	0.8374
IFNG	0.25 (0.02 – 3.09)	0.2784
IL17	1.34 (0.82 – 2.18)	0.2404

IL2: Interleuquina 2 ; IL4: Interleuquina 4 ;IL6: Interleuquina 6 ;IL10: Interleuquina 10 ;TNF:Factor necrosis tumoral; IFNG:Interferon gamma ; IL17 :Interleuquina 17 ; T0: inicio ITO ; T1: fin ITO;T3: previo reprovocación ITO.

## 11. Tabla descriptiva general de variables

Tabla 42. Descriptivo general de variables

Variables	Total (n=57)
Sexo, n (%)	
Mujer	38 (66.67)
Hombre	19 (33.33)
Años inicio, media (DE)	7.46 (2.74)
Duración inducción, media (DE)	238.76 (202.22)
Cofactores, n (%)	
Ant. Familiares	9 (15.79)
Asma	35 (61.40)
Dermatitis	24 (42.11)
Acaro	35 (61.40)
Polen	7 (12.28)
Otros alimentos	31 (54.39)
Test cutáneos, media (DE)	
PCCLARA1	8.88 (3.84)
PCOVOA1	7.80 (2.86)
PCOVOM1	8.20 (3.36)
IgE, media (DE)	
CAPCLARA1	12.34 (16.66)
CAPOVOA1	8 (10.40)
CAPOVOM1	10.81 (15.75)
IgG4, media (DE) (n = 33)	
IgG4CLARA1	1.33 (2.39)
IgG4OVOA1	1.22 (2.29)
IgG4OVOM1	0.47 (0.98)
Array IgE, media (DE) (n = 30)	
GALD1i	2.25 (4.27)
GALD2i	6.49 (8.28)
GALD3i	0.99 (1.86)
GALD5i	0.88 (2.26)
Array IgG4, media (DE) (n = 30)	

GALD1i	0.24 (0.31)
GALD2i	0.46 (0.89)
GALD3i	0.02 (0.04)
GALD5i	0 (0)
Citoquinas, media (DE) (n = 28)	
IL2	0.87 (1.22)
IL4	0.71 (1.02)
IL6	2.03 (1.50)
IL10	0.72 (0.58)
TNF	0.57 (0.81)
IFNG	0.45 (0.48)
IL17	2.84 (3.18)
Evolutivo, n (%)	
Fallo	4 (7.02)
Perdida tolerancia	17 (29.82)
Reprovo	36 (63.16)
Provofinal, n (%)	
No éxito	43 (75.44)
Éxito	14 (24.56)
Anafilaxia, n (%)	
No	49 (85.96)
Si	8 (14.04)



**Capítulo VII**

**DISCUSIÓN**



---

## CAPÍTULO VII: DISCUSIÓN

---

Al analizar los resultados de este estudio, se observa en primer lugar, el alto porcentaje de éxito terapéutico que hemos obtenido con este protocolo de ITO, así como la seguridad del mismo, siendo ambos, objetivos principales de este protocolo de inducción de tolerancia a huevo.

Pero, además, este estudio realiza una observación a posteriori, comprobando posteriormente la tolerancia y confirmando dicha tolerancia alimentaria en un porcentaje importante de aquellos pacientes que completaron con éxito el protocolo de ITO. Es decir, se confirma una persistencia en el tiempo de la eficacia de este protocolo de ITO a huevo.

Basándonos en la literatura, se observa que los protocolos de inducción de tolerancia son en su gran mayoría de larga duración, y en general, no están exentos de riesgos, por lo que su coste tanto a nivel de calidad de vida, como socio-sanitario es elevado.

Por todo ello, este estudio ha evaluado diversas variables como posibles factores pronósticos tanto para valorar el éxito o fracaso de la ITO como la tolerancia posterior. El conocimiento de estas variables predictivas, permitirá en un futuro próximo lo siguiente:

- Una mejor elección de los pacientes que se pueden beneficiar más de un protocolo ITO instaurado precozmente.
- Un mayor conocimiento sobre posibles complicaciones a la hora de realizar un protocolo de ITO según las características de los pacientes.
- Una mejor elección de otras pautas de ITO, así como del uso de tratamientos concomitantes, ITO más Omalizumab, en aquellos pacientes que, por sus características, podemos prever una peor respuesta a este protocolo de inducción de tolerancia.

A continuación, se analizan, a la luz de los resultados obtenidos, los aspectos que presentan estas situaciones.

## 1. Descriptivo general

En las últimas dos décadas, los estudios clínicos de ITO a huevo han abarcado una amplia gama de diseños, con variaciones significativas en los protocolos. En una excelente revisión reciente, Ibáñez y cols. han revisado los diferentes estudios de ITO destacando su heterogeneidad<sup>(180)</sup>. Por ejemplo, mientras algunos estudios han utilizado huevo crudo<sup>(144),(141),(146),(139)</sup>, la mayoría han utilizado otras variantes como el huevo entero pasteurizado<sup>(146)</sup>, clara de huevo cruda pasteurizada<sup>(181)</sup>, clara de huevo liofilizada<sup>(140)</sup>, huevo entero deshidratado<sup>(182)</sup>, clara de huevo deshidratada<sup>(152),(149),(131),(153)</sup>, o formas cocinadas como huevo cocido<sup>(141)</sup>, revueltos de huevo<sup>(136)</sup> o tortilla francesa<sup>(135)</sup>. Puede haber también variaciones de tamaño entre los huevos, lo que conlleva diferencias en el contenido de proteínas por huevo. La comparación de la equivalencia entre protocolos es por lo tanto muy difícil, especialmente porque no todos los protocolos han referido la dosis de proteína de huevo per se. Además, en la mayoría de los estudios, el diseño ha sido abierto y no controlado<sup>(180)</sup>.

Uno de los primeros artículos sobre ITO fue publicado por Patriarca<sup>(183)</sup> en el año 1998, incluyendo a 5 niños con AH y resultando en una tasa de éxito del 100%.

Respecto a la ITO al huevo, hasta el año 2013, habían sido publicados 12 estudios sobre este tratamiento<sup>(131),(136),(139),(140),(141),(151),(152),(182),(183),(184),(185),(186)</sup>. Dos de ellos incluían muestras seleccionadas de pacientes de “bajo riesgo” y corta edad (medias de edad: 3.5-3.7 años), teniendo, por tanto, mayor probabilidad de desarrollar tolerancia natural. Así, Buchanan y cols.<sup>(152)</sup> habían publicado una serie de 7 niños alérgicos a huevo no anafilácticos, logrando incrementar la dosis umbral en todos ellos. En 2007 Morisset y cols.<sup>(141)</sup> publicaron resultados de un ensayo clínico de ITO con huevo cocido en 49 niños con dermatitis atópica exacerbada por huevo, fundamentalmente, y que toleraban 1 g de clara cruda pre-ITO. Un 69% de casos logró desensibilización en 6 meses, si bien un 51% de los pacientes no tratados (18 de 35) desarrollaron tolerancia natural en este tiempo. Por otra parte, Staden y cols.<sup>(140)</sup> en el primer estudio clínico aleatorizado con un grupo de pacientes asignados a ITO y otro asignado a una estricta dieta de evitación, incluyó una serie de 11 niños con AH y 14 con alergia a la leche de vaca en el que: a) el 36% presenta tolerancia permanente a pesar de un período de dieta después de una ITO con reintroducción posterior de los alimentos (sujetos tolerantes); b) 12% presentan tolerancia con la ingesta regular (desensibilizada); c) el 16% presentó una respuesta parcial en la que se aumentó la dosis necesaria para desencadenar los síntomas; d) el 36% presentó fracaso debido a reacciones severas



en respuesta a dosis muy pequeñas.

En 2012, Burks y cols.<sup>(131)</sup> publicaron los resultados de un estudio multicéntrico, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo de ITO a huevo en 55 niños de 5 a 11 años de edad con AH. La fase de mantenimiento del estudio consistió en 2 g de proteína de huevo diariamente con reprovocación realizada a los 10 y 22 meses. Para esos sin reacción en la provocación a los 22 meses, se interrumpió la administración de huevo durante 6 a 8 semanas con repetición del reto alimentario para probar la falta de respuesta sostenida. A los 10 meses de la reprovocación, ninguno de los pacientes con placebo (n = 5-15) fueron desensibilizados en comparación con 55% de los tratados con ITO. Después de 22 meses de ITO, 30 de 40 sujetos (75%) estaban efectivamente desensibilizados, pero sólo 11 (28%) demostraron una falta de respuesta sostenida en una nueva reprovocación 6 a 8 semanas más adelante. Los participantes que tenían menores pruebas cutáneas y niveles más altos de sIgG<sub>4</sub> tenían más probabilidades de tolerancia.

Caminiti y cols.<sup>(149)</sup> realizaron un ensayo aleatorizado, controlado con placebo de ITO a huevo en la que los niños alérgicos al huevo fueron tratados con ITO o placebo durante 4 meses. 16 de los 17 niños adscritos en el grupo de ITO fueron desensibilizados añadiendo huevo a su dieta. Después de 6 meses de ITO, evitaron ingerir huevo durante 3 meses seguido posteriormente de una reprovocación. En el grupo de ITO, 5 pacientes (31%) permanecieron tolerantes al huevo, mientras que sólo 1 paciente en el grupo placebo fue tolerante al huevo. Alguna de las discrepancias en las tasas de desensibilización entre Burks y Caminiti pueden deberse a la diferencia en del diseño de los estudios y la selección de los pacientes. Por ejemplo, el estudio de Burks y colegas excluyó a los pacientes con IgE específica de huevo de menos de 5 kU/L en niños de mayores 6 años de edad y menos de 12 kU/L en niños menores de 5 años en un intento de excluir a los niños que tenían probabilidades de alcanzar la tolerancia natural al huevo durante el período de estudio. Además, Caminiti y cols. utilizaron una dosis similar de huevo para su protocolo de ITO como para la reprovocación usada para confirmar la desensibilización (aproximadamente 4 g). En contraste, Burks y colegas utilizaron una dosis de mantenimiento de 2 g de huevo con una dosis de reprovocación de 5 g a los 10 meses y 10 g a los 22 meses.

En España, García-Rodríguez <sup>(135)</sup> administró un régimen rápido en 23 niños, con una duración de 5 días, con una tasa de éxito del 86,9% y una tasa de reacciones adversas del 78,3%. En esta serie se consideró que los pacientes estaban

desensibilizados cuando eran capaces de tolerar solamente 8 ml de huevo crudo pasteurizado (1/4 de un huevo); Como resultado, las reacciones adversas podrían haberse presentado con mayores ingestas. En otra serie de siete pacientes con alergia grave al huevo <sup>(187)</sup>, la fase inicial se llevó a cabo en 18 días hasta alcanzar una tolerancia de 1 g de clara de huevo, con una fase de mantenimiento de 9-12 meses. La tasa de éxito resultante fue del 100%, pero la tasa de reacciones adversas durante el tratamiento fue igualmente del 100%.

Fuentes-Aparicio y cols.<sup>(182)</sup>, en otro estudio randomizado controlado, 72 pacientes (4-15 años) fueron asignados al azar para acelerar la ITO con huevo pasteurizado en polvo o dieta de eliminación de huevo, después de la prueba de provocación oral. Los 40 pacientes de la ITO se sometieron a un aumento acelerado de 2 días hasta 30 mg, luego dosificación semanal en la clínica durante un promedio de 10 semanas, hacia un objetivo de 10 g de huevo entero deshidratado. El 92,5% de los pacientes del grupo ITO lograron tolerancia diaria a 10 g de huevo, frente al 21,8% de los pacientes control. Posteriormente, a los 6 meses, el 50% de los pacientes de ITO y el 22% de los controles se sometieron de nuevo a una prueba de provocación oral con huevo crudo. El 52,5% de los pacientes de ITO desarrollaron eventos adversos. De éstos, el 38% fueron leves y el 61,9% fueron más graves. El 12,5% de los pacientes requirieron adrenalina.

Desde 2013 se han publicado otras 6 series, que suman 216 pacientes más.

Dello Iacono y cols.<sup>(147)</sup> estudiaron a 20 niños (edades 5-11 años) con antecedentes de anafilaxia grado 3 o más en los 12 meses anteriores, IgE positiva a huevo y reacción durante la prueba de provocación oral a  $\leq 0,9$  ml de huevo crudo en emulsión. Los pacientes fueron asignados al azar en una proporción de 1:1 a huevo crudo o evitación. La ITO comenzó en 1 gota y se fue aumentado hasta 40 ml de mantenimiento (aproximadamente equivalente a un huevo pequeño). La mayoría de la dosis ascendente se administraron en domicilio, durante 176 días. Ningún paciente alcanzó la desensibilización completa, pero el 90% fueron parcialmente desensibilizados (dosis de mantenimiento entre 5 y 40 ml). Todos los niños del grupo de la ITO tuvieron reacciones adversas, pero ninguno de ellos necesitó adrenalina, a pesar de su historia clínica.

Escudero y cols.<sup>(153)</sup>, incluyeron 61 pacientes (edad 5-17 años) y fueron asignados al azar para recibir ITO con huevo deshidratado, o evitarlo en la dieta. Después de un día de ascenso hasta 140 mg, se logró una rápida dosificación ascendente hasta 2808 mg en un plazo medio de 32 días. De los pacientes en el

grupo de la ITO, el 93% fueron desensibilizados a 2808 mg de huevo y posteriormente ingerían al menos un huevo poco cocinado cada dos días, además de huevo al horno ad libitum. Tres meses después de iniciar la ITO, evitó completamente el huevo durante un mes, seguido por otra prueba de provocación oral y continuó con OIT por un total de 3 meses, luego evitó el huevo durante una semana. El 37% de los pacientes de ITO fue tolerante, frente al 3% de los pacientes de control. El 70% de los pacientes de ITO desarrollaron reacciones (5,9% de todas las dosis), pero ninguna fueron graves. Sólo se administró una dosis de epinefrina durante la dosificación ascendente. La elevación de IgE de huevo se asoció con más reacciones adversas.

En 2016 Jones, Burks y cols.<sup>(156)</sup> publican un estudio de seguimiento de los niños incluidos en su estudio del año 2012, en el que confirman una tolerancia mantenida tras cuatro años en el 50% de los pacientes. Finalmente, Pérez-Granjel y cols.<sup>(188)</sup> publican en 2017 un estudio randomizado controlado con una pauta rápida de ITO logrando una tasa de desensibilización del 94%.

Hasta el momento actual solo existe una revisión sistemática de la literatura <sup>(189)</sup> de estudios sobre la ITO al huevo: 4 ensayos controlados aleatorios utilizando un extracto con capacidad alergénica preservada<sup>(131),(144),(147),(182)</sup> fueron seleccionados para el análisis. Los ensayos incluyeron un total de 167 niños de entre 4 y 15 años (100 activos, 67 de control). Al final del tratamiento, el 39% de los pacientes toleraban 1 huevo en comparación con el 11,9% de control. El 79% de pacientes podría tolerar una porción parcial de huevo (1 g a 7,5 g). La diferencia en las tasas de éxito entre los estudios es grande y puede deberse a factores como las diferencias en las definiciones de la eficacia del tratamiento. Los datos revelan preocupaciones metodológicas relevantes, tales como el bajo número de pacientes incluidos en estudios aleatorizados, la marcada variabilidad entre protocolos, el momento en que se evalúa la respuesta al tratamiento y la variación en las definiciones de éxito, todo lo cual dificulta las comparaciones entre protocolos. La eficacia para la desensibilización oscila entre 0% (147) a 100% (136). Además de los anteriores factores de riesgo, esta variabilidad extremadamente alta depende de factores determinantes como el perfil del paciente (niveles de sIgE, edad, asma) y protocolo (producto de huevo, dosificación ascendente, duración). Por lo tanto, con la metodología actual, las variables no pueden ser estratificadas o analizadas por separado sin el riesgo de introducir sesgo.

En la tabla 43 se recogen las peculiaridades metodológicas de cada estudio, así como sus principales resultados.

**Tabla 43. Principales características, aspectos metodológicos y resultados de estudios ITO**

Estudio (año)	Duración Protocolo	Tipo Estudio	Alimento	Edad	Número pacientes	Resultados	Eficacia pasada OFC	Refer.
Patriarca et al. (1998)	4-5 meses	No randomizado, no controlado	RE	3-15 años	5	100% DES	NR	(183)
Patriarca et al. (2007)	140 días	No randomizado Controlado	RE	4-16 años	36 (17 ITO, 10control)	71% DES	NR	(139)
Morisset et al. (2007)	6 meses	Randomizado controlado. Domiciliario	RE	1-8 años	49 ITO 35 eliminación dieta	69,4 % (no diferente grupo control)	NR	(141)
Buchanan et al. (2007)	66 días	No randomizado, no controlado	PE	1,2 -7 años	7	100% TOL	28,5%	(152)
Staden et al. (2007)	67 días	Randomizado controlado. Domiciliario	PE	0,6-12,9 años	11	36% TOL	35%	(140)
Vickery et al. (2010)	174 días	No randomizado, no controlado	PE	3-13 años	8	75% TOL	75%	(151)
Itoh et al (2010)	18 días	No randomizado, no controlado		7-12 años	6	100% TOL	NR	(136)
García Rodríguez et al (2011)	16 semanas	No randomizado, no controlado	PE	5-17	23	86,9 TOL	NR	(135)
Tortajada et al (2012)	16 semanas	No randomizado, no controlado	RE	5-17 años	19	86,9 TOL	NR	(185)
Fuentes-Aparicio et al. (2012)	13 semanas	Randomizado controlado	PE	5-15 años	40 ITO 32 eliminación dieta	92,4 DES	NR	(182)
Leonard et al. (2012)	6-12 meses	Randomizado controlado	BE	1,6-15,8 años	79 ITO 47 eliminación dieta	53% TOL huevo crudo 36% DES solo huevo horneado	NR	(186)
Burks et al. (2012)	22 meses	Randomizado Placebo controlado	PEW	5-11 años	40 ITO 15 placebo	10 meses ITO = 55% DES 22 meses ito =75% DES 24 meses ITO = 28%TOL	28%	(131)
Dello Iacono et al. (2013)	6 meses	Randomizado Placebo controlado	RE	5-11 años	10 ITO 10 eliminación dieta	90% DES	NR	(147)
Meglio et al. (2013)	6 meses	Randomizado controlado. Domiciliario	RE	4-14 años	10 ITO 10 eliminación dieta	80% DES	NR	(144)
Vázquez Ortiz (2014)	135 días	No randomizado Controlado	RE		50	93% TOL	NR	(181)
Caminiti y cols (2015)	112 días	Randomizado Placebo controlado	PE	4-10	17		29%	(149)
Escudero et al (2015)	63 días	Randomizado controlado	RE	5-17	30	93% DES	37%	(153)
Perez Granjel et al (2017)	5 días	Randomizado controlado	PEW		19	94 % TOL	NR	(188)

DES: Desensibilización; ITO: inmunoterapia oral; TOL: tolerancia; RE: huevo crudo; PE: huevo en polvo; PEW: clara de huevo en polvo; OFC: reprovocación;

Globalmente, los diferentes estudios muestran una elevada tasa de desensibilización completa (55-100%), que supera a la no intervención. En nuestro estudio el resultado está acorde con lo publicado hasta la fecha, la tasa de éxito al final de la fase de inducción fue del 94% tolerando todos estos niños la ingesta de huevo poco cocinado al final de la ITO.

Pocos trabajos han abordado la adquisición de tolerancia tras un período de interrupción del tratamiento, si bien los datos disponibles evidencian que esta tasa es inferior

a la de desensibilización<sup>(131),(140),(149)</sup>. En este sentido, en la serie de Staden y cols.<sup>(140)</sup>, de un 64% de pacientes que habían logrado desensibilización tras una mediana de 21 meses en tratamiento (16 de 25), sólo el 36% mantuvo la tolerancia tras 2 meses de evitación del alérgeno. Además, este porcentaje coincidió con la tasa de adquisición de tolerancia natural en el grupo control en un período equivalente. Igualmente, en el estudio de Burks<sup>(131)</sup>, mientras el 75% de pacientes mostró desensibilización a los 22 meses de ITO-H, sólo el 27.5% presentó tolerancia a los 24 meses, tras la interrupción de dosis durante 4-6 semanas. No obstante, ningún paciente del grupo control desarrollo tolerancia natural en un período equivalente. Con ello, la evidencia de la capacidad de la ITO de inducir tolerancia definitiva es menor que su capacidad de inducir desensibilización, aunque podría superar a la no intervención<sup>(132)</sup>. En el trabajo de Caminiti y cols.<sup>(149)</sup>, 5 pacientes (29%) lograron tolerancia. En nuestro caso, el 38,5% de los niños logran tolerancia tras la reprovocación después de un período de 1 mes sin ingerir huevo. Esta cifra está por lo tanto acorde con la literatura. Esta cifra, que puede parecer baja tras un proceso tan largo y no exento de riesgos para los niños como la ITO, no debe hacer olvidar que el 94% de los niños al final de la ITO son capaces de consumir un huevo completo poco cocinado y pueden comer de forma libre alimentos que contengan huevo horneado como bollos, galletas, etc., alimentos como tortilla, rebozados, etc. y que igualmente pueden consumir libremente otros tipos de alimentos que contengan huevo, a excepción de alimentos que contengan huevos crudos (mahonesa casera, merengues caseros) o cocinados durante poco tiempo como huevo frito, consiguiendo con ello minimizar los riesgos de anafilaxia, ampliar enormemente la variedad de su dieta y aumentar la calidad de vida.

## **2. Cambios inmunológicos**

Los cambios inmunológicos los hemos agrupado en aquellos que reflejan la respuesta IgE mediada: Pruebas cutáneas, IgE específica in vitro y Test de activación de basófilos. La IgE específica in vitro se ha medido a través de dos técnicas diferentes: InmunoCAP e ISAC. Dado que esta última técnica no se había validado previamente en el seguimiento de estos pacientes con ITO, hemos decidido dedicarle un apartado específico dentro de la discusión.

Por otro lado, analizamos los cambios inmunológicos no IgE mediados dentro de estas reacciones de hipersensibilidad inmediata, que son tratadas mediante procesos de desensibilización: IgG4 específica y determinación de IL2, IL4, IL6, IL10,

TNF, IFNG e IL17. Al igual que en el apartado anterior, la IgG4 específica ha sido medida mediante dos técnicas diferentes: ImmunoCAP e ISAC. Al igual que con la IgE, el ISAC no ha sido validado para este procedimiento de la ITO y por ello lo analizamos por separado.

## 2.1 Pruebas Cutáneas

Hemos querido analizar qué papel juegan las pruebas cutáneas al inicio de la ITO y sus cambios durante la fase de inducción y mantenimiento en el éxito o fracaso de la reprovocación después de 1 mes sin ingerir huevo, esto es, en la probabilidad de que un niño alcance la tolerancia. Más adelante expondremos si estos factores tienen o no protagonismo en cuanto a la seguridad durante la ITO.

Los mecanismos inmunológicos implicados en los cambios clínicos observados durante la ITO no están del todo claros.

Un descenso en la reactividad de basófilos y mastocitos inducido por la ITO se sugiere como mecanismo para explicar el descenso de las pruebas cutáneas<sup>(190)</sup>. Se han publicado una disminución de las dimensiones de la pápula producida por la prueba cutánea con huevo después de 4 meses de la fase de mantenimiento<sup>(151)</sup>, aunque no todos los autores observaron este cambio<sup>(136)</sup>. Después de 6 meses en la fase de mantenimiento, hay una diferencia estadísticamente significativa en los resultados de la prueba cutánea tanto para la clara huevo<sup>(144)</sup> y huevo entero en comparación con los valores previos a la ITO<sup>(147),(135)</sup>. Esta disminución en el tamaño se mantiene a los 10 meses<sup>(149)</sup> y a los 22 meses<sup>(131)</sup>. Itoh y cols.<sup>(136)</sup> por contrario no encuentran cambios en las pruebas cutáneas.

En nuestro trabajo también comprobamos una disminución en el tamaño de las pruebas cutáneas tanto para clara de huevo, ovoalbúmina y ovomucoide (Tabla 16). Esta disminución fue significativa para los tres alérgenos al realizar las comparaciones entre los valores basales (T0) y los registrados al finalizar la ITO (T1), así como entre las fases T0 y T3 (previa a la reprovocación). Entre las fases T1 y T3 fue significativa comparación para los valores de las pruebas cutáneas con clara y ovomucoide (Tabla 16).

Uno de los objetivos iniciales de este trabajo era encontrar variables que fuesen capaces de predecir el éxito o fracaso de la ITO tanto durante su fase inicial de aumento de dosis como en la persistencia de la tolerancia a lo largo de la fase de mantenimiento regular de ingesta de la dosis final de huevo. Como marcador de respuesta IgE mediada, las pruebas cutáneas eran un buen candidato como posible

predictor del éxito o fracaso final de este proceso. Como podemos observar en la tabla 19, a mayor magnitud en la disminución del tamaño de las pruebas cutáneas para los tres alérgenos empleados (clara, ovoalbúmina y ovomucoide), desde su valor inicial al obtenido anteriormente a la reprovocación, mayor posibilidad de éxito en la reprovocación final. Además, esta magnitud de descenso fue estadísticamente significativa para todas las comparaciones posibles entre los tres tiempos estudiados (T0, T1 y T3), si bien solo la disminución del tamaño de la prueba cutánea con ovomucoide (alérgeno predictor de gravedad y persistencia de la alergia al huevo) se mantiene como marcador estadísticamente significativo en las tres comparaciones temporales posibles. Los otros dos alérgenos o son significativos o se encuentran en cifras muy próximas a la significación estadística. En definitiva, este parámetro, que es un reflejo de la normalización de la respuesta inmunológica de estos niños, puede servirnos como uno de los posibles factores predictores para realizar esta prueba de reprovocación solo en aquellos niños con mayores probabilidades de éxito.

## 2.2 IgE Específica in vitro

Al igual que in vivo las pruebas cutáneas son la técnica más comúnmente empleada para la valoración de una respuesta IgE mediada, in vitro, la sIgE es la técnica más universalmente utilizada para la cuantificación de esta respuesta IgE mediada.

En nuestro estudio se observa, de forma prácticamente superponible a las pruebas cutáneas, una disminución significativa (Tabla 16) de los valores de sIgE para los tres alérgenos estudiados: clara de huevo, OVOA y OVOM en las tres comparaciones posibles en los tres tiempos del estudio T0, T1 y T2. Estos datos son comparables a los de otros autores<sup>(135),(136),(144),(151),(191)</sup>. Sin embargo, otros estudios no presentaron cambios significativos en los niveles de IgE durante el protocolo de ITO<sup>(131), (152),(182)</sup>. En definitiva, al igual que con las pruebas cutáneas, la sIgE muestra una disminución en la respuesta IgE mediada a los alérgenos del huevo en los niños que han seguido un programa de ITO específica frente a este alimento.

Sin embargo, y de forma absolutamente diferente a las pruebas cutáneas, la magnitud del descenso en los valores de la IgE específica no muestra capacidad predictora a la hora de valorar el éxito o fracaso de la reprovocación final en ninguna de las tres comparaciones posibles en los diferentes momentos evaluables en este estudio. El descenso en las cifras de sIgE a clara de huevo entre los tiempos T3 y T0

es el único de los valores que con un tamaño muestral ligeramente superior podría haberse comportado como predictor. La razón para esta discrepancia entre las dos pruebas que miden respuesta IgE específica no es clara, si bien las pruebas cutáneas miden la reacción IgE mediada de los mastocitos cutáneos, en tanto que la sIgE mide los valores de la IgE libre en suero y no de aquella que está presente en la superficie celular y, por tanto, responsable del desarrollo y gravedad de las reacciones alérgicas inmediatas

Los valores de sIgE al inicio de la ITO ha sido una de las variables más estudiadas para determinar su valor con respecto a poder predecir el éxito o fracaso de la misma. Burks y cols.<sup>(131)</sup> no encontraron correlación. Escudero y cols.<sup>(153)</sup> refieren sin embargo que niveles de sIgE a clara > 7 kU/L al inicio de la ITO supondrán que con un 90% de posibilidades la ITO fracase. Otros estudios han demostrado que los pacientes que superaron la reprovocación tenían menores niveles de sIgE que los pacientes que no lo hicieron<sup>(140),(149)(152),(153),(161),(181)</sup>.

### 3. Seguridad

La seguridad es el factor más relevante a tener en cuenta si la ITO se va a utilizar en la práctica clínica habitual. Las reacciones adversas (RAs) son la causa de la mayoría de los fracasos y extensiones de la ITO, porque las dosis necesitan ser repetidas o disminuidas, lo que provoca retrasos. El análisis de la seguridad es complejo, no hay consenso sobre cómo clasificar y reportar RAs en ITO. Las clasificaciones más frecuentes utilizadas son las propuestas por Sampson y cols.<sup>(192)</sup> y Clark y Ewans<sup>(193)</sup>, que están basadas en la gravedad de la reacción. Los autores a veces informan sobre el porcentaje de pacientes que experimentan RAs, aunque también del porcentaje de RAs en comparación con el total administrada durante el tratamiento. En todos los estudios, excepto uno<sup>(149)</sup>, el porcentaje de pacientes con al menos una reacción adversa durante el tratamiento es alto (50% -100%). Los porcentajes de dosis que producen RAs también difieren ampliamente entre estudios. Escudero y cols.<sup>(153)</sup> informan RAs al 5,9% de las dosis, mientras que Burks y cols.<sup>(131)</sup> informan de un 25% de incidencia. En la mayoría de los casos, más del 80% de las reacciones son leves a moderadas; Reacciones graves son raras o inexistentes<sup>(131),(151),(153),(146),(135),(194),(195)</sup>. Algunos artículos registran el número de dosis de adrenalina administradas para tratar reacciones adversas durante la ITO. Sin embargo, deducir la gravedad de las RAs basadas en el número de dosis de adrenalina puede conducir a errores. En algunos casos, no hay concordancia entre el



número de RAs graves y el número de dosis de adrenalina administradas. En ocasiones, la adrenalina se administra basándose en criterios que pueden diferir de las directrices internacionales <sup>(78)</sup>.

Las RAs más frecuentes descritas en ITO son gastrointestinales (> 20% de RAs en todos los estudios) <sup>(152),(153),(181),(146),(182),(194),(195)</sup>, aunque en algunos estudios <sup>(131),(140),(135)</sup> los orofaríngeos y los síntomas cutáneos son más frecuentes.

Pocos estudios informan sobre RAs durante la fase de mantenimiento <sup>(131)</sup> <sup>(153),(181)</sup>. Vázquez-Ortiz y cols. <sup>(181)</sup> encuentran la misma frecuencia de RAs para ambas fases, aunque reconocen que 13 dosis de epinefrina fueron necesarias durante la inducción en comparación con ninguno durante la fase de mantenimiento. Algunas reacciones no mediadas por IgE no han sido consideradas RAs. Desde el primer informe de la esofagitis eosinofílica inducida por ITO <sup>(42)</sup>, se han registrado más casos <sup>(194),(196)</sup>. La incidencia de la esofagitis eosinofílica debida a la ITO se estima en el 2,7% <sup>(197)</sup>.

En cuanto a la dermatitis atópica, sólo un informe <sup>(8)</sup> analiza el caso de un paciente cuyo tratamiento fracasó debido a la exacerbación del eczema preexistente. Los autores también describen la ansiedad como una RAs durante una ITO.

Muchos cofactores pueden estar involucrados en RAs a una dosis bien tolerada después del consumo de huevo durante la ITO. Los cofactores más frecuentemente identificados son el ejercicio físico <sup>(140),(149)</sup> y las infecciones <sup>(140),(149)</sup>. Otros cofactores incluyen adhesión a ITO <sup>(135),(139),(140)</sup>, estrés <sup>(135)</sup>, la menstruación <sup>(135)</sup> y la fiebre del heno <sup>(141)</sup>. Se han realizado varios intentos para encontrar datos clínicos y / o biológicos para identificar a los pacientes más propensos a RAs durante la ITO. Los factores de riesgo identificados hasta la fecha relacionados con la anafilaxia o la interrupción ITO son la gravedad de los síntomas (síntomas respiratorios, anafilaxia y / o gravedad de grado 4 de Sampson), diagnóstico previo de asma <sup>(181)</sup> y altos niveles previos de IgEs <sup>(140),(153),(181)</sup>. Vázquez-Ortiz y cols. <sup>(181)</sup> realizaron un estudio de seguridad en 50 niños concluyendo que los niveles basales de sIgE son útiles para predecir la seguridad de la inmunoterapia oral en niños alérgicos al huevo. Después de completar una mediana de 18 meses de ITO, los autores examinaron la frecuencia y gravedad de los síntomas alérgicos experimentados durante el tratamiento y estratificaron a los pacientes en diferentes fenotipos de seguridad: aquellos que experimentaron reacciones poco frecuentes y leves que mejoraron con el tiempo; reacciones graves que no mejoraron con el tiempo y aquellas que tuvieron reacciones muy frecuentes que resultaron en la interrupción del estudio. Los autores encontraron

que la presencia de asma, IgE específica de huevo más alta y una dosis de umbral inferior de huevo durante la reprovocación se asociaron con el fenotipo de discontinuación temprana. La IgE específica de ovomucoide superior a 8,85 kU/L fue un excelente predictor de reacciones frecuentes y/o discontinuación temprana del estudio. En base a observaciones individuales de casos, generalmente, algunos estudios previos han sugerido que la ITO es menos segura en pacientes con cifras de sIgE más elevadas <sup>(139),(141),(142),(144),(178), (198)</sup> que reaccionan a dosis más bajas del alérgeno <sup>(132)</sup> o con asma o rinoconjuntivitis de base <sup>(198)</sup>. Con el fin de minimizar riesgos, algunos autores excluyen de los protocolos de ITO a pacientes con reacciones anafilácticas <sup>(152)</sup> o graves <sup>(141)</sup>, cifras de sIgE elevadas <sup>(142),(198),(199)</sup>, asma de base o umbral de reactividad bajo <sup>(141)</sup>.

En nuestro trabajo hemos registrado los pacientes que han presentado anafilaxia y hemos considerado de más valor englobar todas las reacciones leves en una variable más determinante y práctica como es la duración de la ITO, por cuanto ésta depende en gran medida de que el niño presente pocas o muchas reacciones durante el procedimiento, que hace que haya que introducir dosis intermedias y como consecuencia de una mayor lentitud en el procedimiento de ITO.

Hemos analizado de forma separada los factores que pueden contribuir a la anafilaxia y a la duración de la ITO. 8 pacientes (14,4%) presentaron anafilaxia, pero como se ha comentado con anterioridad es difícil poder comparar estas cifras con otros estudios, dada la disparidad de criterios a la hora de administrar adrenalina. Caminiti y cols.<sup>(149)</sup> describen 1 caso entre los 17 pacientes (6%). Escudero y cols. <sup>(153)</sup> describen 7 pacientes (6,35) con dificultad respiratoria y solamente administran adrenalina en 1 ocasión. Vázquez-Ortiz y cols.<sup>(181)</sup> refiere que un 26% de los niños presentaron anafilaxia, García Rodríguez y cols.<sup>(184)</sup> no refiere ningún caso de anafilaxia entre los 23 pacientes incluidos en el estudio. Todos nuestros pacientes presentaron anafilaxia en la fase de inducción de la ITO, en ningún caso durante la fase de mantenimiento o la reprovocación, hecho que ya está descrito en la literatura Vázquez-Ortiz y cols.<sup>(181)</sup>. Con respecto a anafilaxia, el tamaño de las pruebas cutáneas con clara y ovoalbúmina han resultado buenos predictores de anafilaxia. En nuestra serie, al igual que han señalado otros autores <sup>(181)</sup>, las cifras de sIgE a clara, ovoalbúmina y ovomucoide son variables que orientan al clínico sobre qué niños tienen más riesgo de presentar anafilaxia. De hecho, categorizando las variables de tamaño de pruebas cutáneas y valor de sIgE y aplicando un análisis multivariante, los niños con tamaño de prueba cutánea igual o superior a 12 mm y con una sIgE a ese

mismo alérgeno igual o superior a 14,9 KU/l, presentan un riesgo elevado de anafilaxia durante la fase inicial de la ITO (OR 15,9 y 10,9 respectivamente). En consecuencia, niños con valores cercanos o superiores a los citados deberían ser supervisados de forma más cercana y probablemente posponer su ITO o aplicar protocolos con ascensos mucho más lentos y graduales.

Analizando las distintas variables de forma individual y aplicando curvas ROC para su capacidad predictora de anafilaxia, observamos cómo un tamaño de pápula frente a clara de huevo igual o superior a 10 mm permite identificar al 75% de los niños que desarrollarán anafilaxia durante la inducción (Tabla 10) y que valores de sIgE a Ovoalbúmina  $\geq 6,3$  KU/l o de Ovomucoide  $\geq 8,3$  permiten detectar al 87,5% de los niños que desarrollaron anafilaxia. En todos los casos los valores de especificidad oscilaron entre el 65 y el 71%. Los valores de estas variables nos permitirían, por tanto, establecer otro tipo de protocolos de inducción, más prolongados y con ascensos de dosis más graduales que prolongarían la ITO pero que disminuirían el riesgo de anafilaxia, con el inconveniente de que aumentaríamos la duración de esta ITO a un 30% de los niños que hubiesen sido capaces de tolerar este protocolo sin reacciones graves.

Prácticamente todos los niños de nuestra serie presentaron reacciones adversas durante la ITO. Descontando las anafilaxias que ya hemos comentado, los síntomas más limitantes fueron los digestivos, seguidos por los cutáneos y los limitados a la cavidad oral. Dado que la combinación de uno o varios de los mismos fue frecuente en muchos de estos niños y su intensidad marcadamente variable entre ellos, decidimos valorar la duración de la ITO como escala de medición de este tipo de reacciones que obligaba en muchos de los casos a reducciones de dosis y/o a prolongar la duración de las tomas de dichas dosis.

En lo que respecta a la duración de la ITO, solamente las pruebas cutáneas a clara y ovoalbúmina han demostrado capacidad discriminatoria para determinar los niños cuya ITO tendrá mayor duración por la aparición de reacciones adversas leves o moderadas. A diferencia de la anafilaxia, los valores de IgE específica no alcanzan dicha significación si bien están en cifras muy cercanas a las mismas, que probablemente se alcanzarían con tamaños muestrales más elevados.

Al igual que en la anafilaxia, para este tipo de reacciones leves o moderadas <sup>(181)</sup>, ninguna de las comorbilidades asociadas ha demostrado tener influencia sobre duración/reacciones adversas no graves acontecidas durante la ITO. En nuestra serie no hemos tenido ningún paciente que haya presentado esofagitis eosinofílica

patología que se presenta hasta en el 2,7% de los pacientes en otras series publicadas<sup>(200)</sup>.

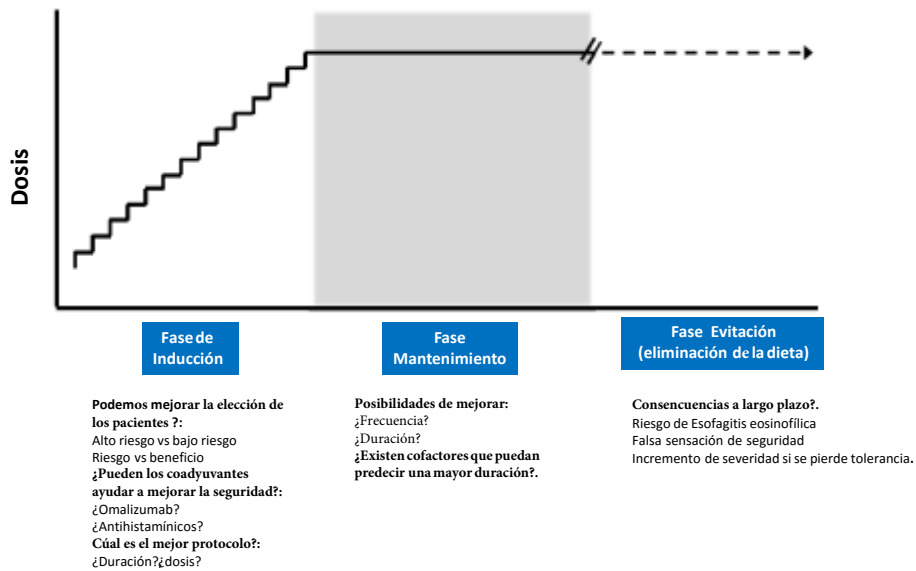
La premedicación con antihistamínicos orales de segunda generación se ha utilizado para evitar los síntomas orofaríngeos y reacciones leves y también puede mejorar la adhesión a la ITO<sup>(146)</sup>. Como se ha referido en el capítulo de material y métodos (6.2.3.8.2) los utilizamos para tratar las reacciones leves y en caso de recurrencia durante un mes de forma profiláctica. Además, los corticosteroides inhalados minimizan el broncoespasmo en pacientes asmáticos y eventos causados por infecciones, debilitando así su impacto como cofactores<sup>(146),(181)</sup>; de forma similar a los trabajos señalados, los pacientes asmáticos del estudio recibieron corticoides inhalados como tratamiento de fondo. El dolor abdominal puede ser tratado con cromoglicato sódico, aunque su eficacia es controvertida<sup>(131)</sup>. La mayoría de RAs en la ITO son leves y moderados, y las reacciones graves son raras; sin embargo, el número de los eventos adversos y los pacientes que los experimentan es bastante considerable. Además, la manera en que se informan los RAs no nos permite sacar conclusiones sólidas. Un consenso sobre cómo tratar y reportar tales eventos debería ser establecido.

### **Limitaciones generales de los estudios sobre ITO**

Por las diferencias metodológicas entre los diferentes estudios de ITO y las debilidades de la mayoría de ellos, globalmente, se considera que el nivel de evidencia sobre la seguridad y eficacia del tratamiento son todavía insuficientes<sup>(132),(134),(201),(202)</sup>, planteándose dudas que se pueden resumir en los siguientes interrogantes (Figura 36):

- ✓ Pauta óptima de dosificación y duración.
- ✓ Capacidad de inducir tolerancia definitiva al alérgeno.
- ✓ Seguridad a largo plazo en series amplias que comprendan casos graves, incluyendo el papel de los cofactores en la seguridad y el riesgo de inducir manifestaciones alérgicas no mediadas por IgE.
- ✓ Utilidad de los parámetros clínicos e inmunológicos basales para predecir el resultado de eficacia y seguridad del tratamiento.
- ✓ Mecanismos inmunológicos implicados, cuyo conocimiento podría permitir el desarrollo de estrategias para mejorar la seguridad y eficacia de la ITO.
- ✓ Coste-efectividad e impacto del tratamiento en la calidad de vida.

Figura 36. Interrogantes pendientes en la ITO (203) (modificado)



#### 4. IgG<sub>4</sub>

El mecanismo subyacente a la regulación de IgE y la producción de IgG<sub>4</sub> es controvertido. La Interleuquina IL 4 de las células Th2 induce la conmutación tanto de IgE como de IgG<sub>4</sub> en células B <sup>(204)</sup>, mientras que la IL-10 inhibe la producción de IgE pero incrementa la secreción de IgG<sub>4</sub>, sugiriendo diferentes maneras de controlar la síntesis de IgE e IgG<sub>4</sub> <sup>(205)</sup>. El mecanismo(s) de inducción de tolerancia a los alérgenos también permanece desconocido, pero se ha propuesto que la exposición a los alérgenos por vía inhalada puede favorecer la tolerancia inmunológica, a través de una respuesta de Th2 modificada, caracterizada por una alta relación IgG<sub>4</sub>/IgE <sup>(206)</sup>. Si bien la información sobre alérgenos alimentarios es escasa en la literatura, varios estudios muestran una relación entre la tolerancia oral y el aumento del nivel de IgG<sub>4</sub> específica <sup>(187),(207), (208)</sup>. Está claro que la inmunoterapia induce un aumento de la IgG<sub>4</sub> específica <sup>(159),(187),(207),(208)</sup>. Sin embargo, el papel de la IgG<sub>4</sub> específica a alérgenos alimentarios sigue siendo controvertido en el curso de la alergia alimentaria.

Varios trabajos han descrito el papel de la IgG<sub>4</sub> específica en el desarrollo de la tolerancia natural en la alergia alimentaria. Stapel y cols. <sup>(209)</sup> han demostrado que la sIgG<sub>4</sub> no indica alergia o intolerancia, sino tolerancia vinculada a la actividad de regulación de células T. Ruiter y cols. <sup>(210)</sup> han informado resultados similares en la alergia a la leche de vaca, mostrando que los valores de IgG<sub>4</sub> fueron más altos en sujetos atópicos que fueron tolerantes a la leche de vaca, mientras que Shek y cols. <sup>(211)</sup> describieron un aumento de la respuesta de IgG<sub>4</sub> en niños alérgicos a la leche de vaca en comparación con los pacientes atópicos sin sospecha de alergia. Ahrens y cols. <sup>(212)</sup> no encuentran diferencias en los niveles de IgG<sub>4</sub> para huevo entre tolerantes y alérgicos. Sin embargo, Okamoto y cols. <sup>(213)</sup> en su trabajo incluyendo a 105 niños a los que se realiza prueba de provocación oral, encuentra que los niveles de IgG<sub>4</sub> y la relación IgE/IgG<sub>4</sub> son útiles para predecir la reactividad durante la prueba de provocación oral. Poder extraer conclusiones sobre los trabajos realizados hasta el momento actual es difícil, por las diferencias metodológicas entre los mismos, que van desde los pacientes que se excluyen en los estudios (en algunos casos todos los afectados de dermatitis atópica), hasta la edad de inclusión que influye notablemente en la producción de IgG<sub>4</sub>, puesto que los niños menores de 2 años tienen menor capacidad para la síntesis de la misma <sup>(214)</sup>. El denominador común de todos estos estudios señalados es que ninguno de ellos valora la sIgG<sub>4</sub> durante la ITO y su objetivo era poder establecer una relación entre los niveles de sIgG<sub>4</sub> y el resultado de

la prueba de provocación oral.

Yanahida y cols.<sup>(215)</sup>, en 2016 publican un estudio en el que analizan la seguridad y evolución de 33 pacientes AH sometidos a ITO, encontrando, entre otros hallazgos, un aumento significativo de las cifras de sIgG<sub>4</sub> en los pacientes del grupo ITO frente a los pacientes del grupo control. Caminiti y cols.<sup>(149)</sup> encuentran que el nivel medio de IgG<sub>4</sub> específico a clara después de la desensibilización fue mayor en el grupo ITO (29,2 mcg/mL) que en el grupo placebo (1,5mcg/mL; P=0,001). La diferencia del nivel medio de IgG<sub>4</sub> después desensibilización versus el nivel basal sólo fue significativo en grupo ITO (29,2 mcg/mL frente a 0,9 mcg/mL, P = 0,001). Pérez-Granjel y cols.<sup>(188)</sup> en 2017 publican también otro estudio en el que muestran una elevación significativa de los valores de sIgG<sub>4</sub> durante la ITO, hallazgos similares a estudios anteriores<sup>(131),(136),(151)</sup>.

Estos datos son comunes a los hallazgos encontrados en nuestro trabajo en el que podemos constatar una elevación en las cifras sIgG<sub>4</sub>, para los tres alérgenos estudiados: clara de huevo, OVOA y OVOM, elevación que se produce fundamentalmente durante la fase de inducción, alcanzando significación estadística para las tres variables estudiadas al comparar los valores T0-T1 y T0-T3 en la que el incremento es estadísticamente significativo con respecto a la cifra al inicio de la ITO (1,33 mcg/mL al inicio de ITO frente a 24,96 mcg/mL al final de la fase de inducción habría que poner los valores de las tres variables o pasar de ellos). Durante la fase de mantenimiento, aunque se produce también un incremento de la sIgG<sub>4</sub> hasta los valores previos a la reprovocación, solo alcanza diferencia significativa para el OVOM. Esto parece indicar que el grueso del aumento de la respuesta IgG<sub>4</sub> específica se alcanza en la fase de subida de dosis de la ITO, juntamente con el descenso de los valores de la IgE específica. Una vez alcanzada la dosis máxima del alimento ingerido el aumento de la sIgG<sub>4</sub> parece estancarse.

El mecanismo por el cual la IgG<sub>4</sub> desarrolla su papel protector en las reacciones de hipersensibilidad inmediata no está plenamente aclarado. Básicamente se postula que la sIgG<sub>4</sub> libre en el suero capta el antígeno e impide o disminuye su unión a la sIgE presente en las células efectoras. Por otro lado, tanto los basófilos como los mastocitos, presentan en su membrana receptores para la Fc de la IgG<sub>4</sub>, a las que se une la sIgG<sub>4</sub> y compite por tanto con la sIgE presente en la superficie de dichas células por la unión con el alérgeno, impidiendo con ello que este alérgeno se una a dos moléculas de sIgE e inicie el proceso de activación de mastocitos y/o basófilos y con ello la cascada de liberación de mediadores responsables de los

síntomas de estas reacciones inmediatas. Por último, cualquier forma de inmunoterapia con aeroalérgenos, alimentos o venenos de himenópteros, administradas por vía sublingual, subcutánea, oral o epicutánea, induce la formación de células T reguladoras específicas para el/los alérgenos, una de cuyas acciones se traduce en revertir el desequilibrio TH1/TH2, de forma que se traduce en un descenso en las cifras de sIgE y un aumento de las cifras de sIgG<sub>4</sub>. Todo ello hace indicar que este aumento de la sIgG<sub>4</sub> es un parámetro a valorar a la hora de considerar la posible eficacia de esta forma de inmunoterapia.

En otros tipos de inmunoterapia como la sublingual o subcutánea con aeroalérgenos y muy especialmente en la inmunoterapia con veneno de himenópteros, el ascenso en los valores de sIgG<sub>4</sub> va ligada al éxito del tratamiento con dicha inmunoterapia. Por este motivo, una de las hipótesis de este trabajo era valorar si el aumento en los valores de esta sIgG<sub>4</sub> frente a los alérgenos del huevo producía una mayor tasa de éxitos en la reprovocación y por otro lado, este aumento de la IgG<sub>4</sub> originaría un efecto protector para el desarrollo de anafilaxias durante la ITO.

En nuestra serie de pacientes, el aumento anteriormente comentado en los valores de la sIgG<sub>4</sub> observadas en las fases T1 y T3 con respecto a los valores basales frente a todos los alérgenos, no parece guardar relación con el éxito o fracaso de la reprovocación en ninguna de las tres comparaciones efectuadas a lo largo del estudio. El posible efecto protector de la sIgG<sub>4</sub> en estos niños lo hemos analizado además comparando su posible papel protector sobre el desarrollo de anafilaxia y de reacciones adversas IgE mediadas a lo largo de la fase de ascenso de dosis de la ITO, suponiendo con ello que en aquellos niños con valores más elevados de sIgG<sub>4</sub> al final de dicha fase se habían presentado con menor frecuencia anafilaxias y un menor número de reacciones adversas no graves, que medimos a través de la duración de esta fase de ascenso de dosis de la ITO. En ninguna de estas dos variables obtuvimos valores significativos de que dicho aumento de la sIgG<sub>4</sub> frente a ninguno de los tres alérgenos estudiados tuviese ningún tipo de relación (protectora o agravante) para las dos variables comentadas.

En definitiva, en nuestro estudio, al igual que en otras series con otras formas de inmunoterapia, pero también en las ITO con este o con otros alimentos, objetivamos un claro aumento de los valores de sIgG<sub>4</sub> frente a clara, OVOA y OVOM desde el inicio del proceso hasta las fases T1 y T3. Este aumento de las sIgG<sub>4</sub> junto con el descenso de la sIgE lo interpretamos como una reversión del desequilibrio



TH1/TH2 presente al inicio del proceso y causante de la reacción de hipersensibilidad inmediata, y que podemos equiparar al mismo tipo de modificaciones inmunológicas que se observan en otras formas de inmunoterapia más estudiadas. Ahora bien, un simple factor como el aumento de la sIgG<sub>4</sub> no parece reflejar de forma adecuada los cambios inmunológicos que se producen en un niño atópico y que lo transforman de una situación de alergia inmediata a un alimento, con riesgo en muchos de ellos de muerte por su ingesta, y que se traduce en algunos de ellos en anafilaxias a lo largo del proceso, hasta un proceso mínimo de desensibilización y en muchos de ellos de tolerancia completa al alimento tras la finalización de la ITO.

### **5. Aplicación de los microarrays en el manejo terapéutico de la alergia a proteínas de huevo.**

Los microarray de DNA llevan varios años utilizándose a nivel de investigación, e incluso tienen su aplicación a nivel asistencial en la actualidad en el campo de la oncología. La experiencia en la aplicación de esta técnica al estudio de proteínas, es reciente, escasa y limitada al campo de la investigación. Una ventaja a priori de esta técnica, comparada con las técnicas para diagnóstico 'in vitro' de las que disponemos en alergia en la actualidad, es que permite el estudio de miles de dianas en paralelo usando pequeñas cantidades de suero del paciente.

La escasa cantidad de suero necesaria para los ensayos microarray es de suma importancia en una patología como la alergia a las proteínas de leche de vaca y/o huevo que afecta mayoritariamente a niños en las primeras edades de la vida en que la obtención del volumen necesario de suero para los estudios disponibles en la práctica clínica rutinaria es en ocasiones difícil. Por otro lado, muchos de estos niños presentan alergia a varios alimentos, cada uno con sus proteínas marcadoras de sensibilización real y/o gravedad y además muchos de ellos presentan asma y/o rinitis por sensibilización a aeroalérgenos. En este numeroso grupo de niños de nuestra serie y de la población atópica pediátrica, una mínima muestra de sangre será suficiente para obtener una visión global de las diferentes sensibilizaciones de estos niños y con ello iniciar las medidas dietéticas, de prevención de exposición ambiental, de inicio de inmunoterapias o de valorar el momento de plantear una introducción o exposición a alimentos a los que previamente estaba sensibilizado en función de los valores obtenidos con dicha técnica.

En el presente estudio hemos analizado la utilidad de la técnica de microarray,

tanto de sIgE o sIgG<sub>4</sub> como parámetro que pueda orientar al clínico sobre el resultado final de la reprovocación (conseguir o no la tolerancia al huevo) o la posibilidad de que durante la misma se presenten reacciones adversas graves como anafilaxia o reacciones más leves que condicionen la duración de la misma. En definitiva, valorar la utilidad de esta técnica en las mismas variables estudiadas con la técnica de ImmunoCAP sIgE cuya utilidad sí está ampliamente estudiada y con ello observar la concordancia clínica real entre dos técnicas que miden los mismos parámetros.

En nuestro estudio se observa una disminución significativa (Tabla 29) de los valores de sIgE para los tres alérgenos estudiados: Clara de huevo, OVOA y OVOM en la comparación entre los valores basales (T0) y los obtenidos tras la finalización de la fase de inducción (T1), de forma similar a los observados con la determinación de sIgE por ImmunoCAP. Sin embargo, este descenso se mantiene solo para la OVOA en las dos comparaciones restantes (T0-T3 y T1-T3) en clara diferencia con la disminución registrada en estas comparaciones temporales mediante la técnica de ImmunoCAP.

Dada la diferencia de resultados entre ambas técnicas, no resulta sorprendente que los valores de la sIgE obtenida por microarray no tengan valor predictor para identificar mediante esta técnica los niños con mayor riesgo de desarrollar anafilaxia a lo largo de la ITO, a diferencia de los datos comentados con los valores de sIgE obtenidos por ImmunoCAP. De igual modo los valores de la sIgE por microarray no muestran capacidad de predicción para identificar a aquellos niños que requieren mayor tiempo para finalizar la fase de ascenso de dosis de la ITO por presentar reacciones adversas leves o moderadas que hagan alargar este periodo por retrocesos en las dosis administradas ante su mala tolerancia.

Pese a que las técnicas de ImmunoCAP y microarray ISAC pretenden medir las mismas moléculas sIgE, nuestros resultados muestran que no son plenamente superponibles. El nivel de concordancia entre ambas es muy bajo, más aún de lo esperable pese a tratarse una de ellas de una técnica cuantitativa y la otra semicuantitativa que miden la misma diana molecular. Destaca especialmente en nuestra serie que el 55% de los valores elevados o muy elevados de OVOM por ImmunoCAP se sitúan en rangos bajos o indetectables en el microarray, y de forma similar el 37,5% de los valores elevados o muy elevados de OVOA por ImmunoCAP se sitúan en rangos bajos o indetectables en el microarray (tablas 32 y 33). Este hecho hace considerar al microarray ISAC como una técnica no idónea para valorar tanto el momento de realización de un test de exposición oral como a la hora de seguir la

evolución real de los valores de IgE específica en el transcurso de una ITO.

Tosca y cols.<sup>(216)</sup> utilizando la técnica de microarray realizan un estudio retrospectivo en el que dividen a los pacientes con el diagnóstico de AH en dos grupos según hayan presentado o no anafilaxia después de la ingestión de huevo. En el grupo de anafilaxia incluyen 17 pacientes constatando para Gal d 1 que con un punto de corte de  $>1$  ISU se alcanzaba una especificidad del 81.1%, pero con una débil sensibilidad del 62.5% para Gal d 2 y con un punto de corte  $> 0.5$  ISU una especificidad del 75.7% y una sensibilidad del 80%. Considerando Gal d 1 y Gal d 2 juntos, la sensibilidad subía hasta el 93,3%. Alessandrini y cols.<sup>(217)</sup> publican en 2011 otro estudio cuyo objetivo fue evaluar la concordancia entre la prueba de provocación oral con huevo cocido y el Gal d 1 mediante técnica de microarray; incluyen 68 niños y concluyen que Gal d 1 positivo predice hasta en un 95% la positividad de la provocación oral. Ott y cols.<sup>(218)</sup> realizan un estudio similar en 39 niños alérgicos a huevo y 58 alérgicos a leche, concluyendo que los microarray no pueden sustituir a la prueba de provocación oral. Hallazgos contrarios a los publicados por D'Urbano y cols.<sup>(219)</sup> que en un trabajo realizado en 46 niños con AH concluyen que la técnica de array es útil para predecir los resultados de la prueba de provocación oral. Tanto los estudios de Tosca y cols.<sup>(216)</sup> como de Alessandrini y cols.<sup>(217)</sup>, difieren con nuestro trabajo en que el análisis que nosotros realizamos, es para comprobar el riesgo de anafilaxia y mala evolución en los niños ya diagnosticados de AH y sometidos a un protocolo de ITO. En nuestro estudio no se pueden establecer punto de corte dado que partíamos de niños con alergia confirmada a huevo, a diferencia de los estudios de Ott<sup>(218)</sup> y D'Urbano<sup>(219)</sup>.

Existen numerosas publicaciones que ponen de manifiesto los cambios inmunológicos que se producen durante la ITO, describiéndose, como se ha comentado en el capítulo de introducción, que en los protocolos de ITO con éxito se objetiva una elevación de la sIgG<sub>4</sub><sup>(131),(136),(151)</sup> y ,aunque con mayor variabilidad, un descenso de la sIgE<sup>(131),(182),(191)</sup>. Lemon-Mule y cols.<sup>(220)</sup> encuentran esos cambios inmunológicos sobre todo en los tres primeros meses y refieren una elevación estadísticamente significativa de la sIgG<sub>4</sub> y elevaciones (aunque no estadísticamente significativas) de la sIgE. Hasta el momento actual no existe bibliografía que describa el comportamiento de la sIgE y de la sIgG<sub>4</sub> cuya determinación se haya realizado por la técnica de microarray; en todos los trabajos a los que se ha hecho referencia, la determinación se ha realizado por la técnica CAP. Hemos podido comprobar que los cambios inmunológicos en sIgE y sIgG<sub>4</sub> detectados por CAP son similares a los que se

presentan en la técnica de microarray con un descenso de los valores de sIgE y elevación de los valores de sIgG<sub>4</sub>. Destacar que la elevación de sIgG<sub>4</sub> es estadísticamente significativa entre las distintas fases del estudio, y sin embargo el descenso de sIgE solamente es significativo si comparamos las cifras entre el inicio y el final de la fase de inducción de la ITO. Estos patrones de descenso de sIgE y de elevación de sIgG<sub>4</sub> por microarray, ¿podrían tener una aplicación en la práctica clínica?. Por lo tanto, a la luz de nuestros resultados, esta variable no nos permite predecir si un niño sometido a ITO podrá o no alcanzar la tolerancia.

## 6. Test Activación de Basófilos

Las personas alérgicas a los alimentos corren continuamente el riesgo de una exposición accidental que puede inducir reacciones alérgicas, incluyendo la anafilaxia potencialmente mortal, y este hecho puede tener un impacto notable en su calidad de vida. La inmunoterapia oral es un nuevo enfoque terapéutico que puede inducir tolerancia o desensibilización a diferentes alimentos como huevo, leche y cacahuete. En los pacientes alérgicos al huevo, la inmunoterapia oral se asocia con una tasa de éxito superior 80%<sup>(221)</sup>. En un estudio anterior, se registraron disminuciones significativas en la activación de basófilos tras ITO con concentraciones de 500, 50 y 5 ng/ml de clara de huevo, ovoalbúmina y ovomucoide<sup>(191)</sup>. En nuestros pacientes, sin embargo, estas disminuciones se observaron a concentraciones más bajas. Esto podría deberse a los diferentes protocolos de inducción de tolerancia utilizados, a la extracción de muestras uno a cuatro meses después de la finalización de la ITO en el otro estudio, o la presencia de valores más altos de IgE específica en nuestra serie: clara de huevo 11,2 kU/L vs 2,98 kU/L; ovoalbúmina 8,3 kU/L vs 2,33 kU/L, y ovomucoide 10,8 kU/L frente a 2,53 kU/L. En otro estudio con pacientes con valores de IgE específica similares a nuestra serie (10,3 kU/L), la disminución en la activación de basófilos específicos del antígeno ocurrió a concentraciones similares a las observadas en nuestra serie de pacientes (0,01 y 0,1 ug/mL clara de huevo)<sup>(131)</sup>. Esta observación sugiere que es importante analizar la respuesta de los basófilos frente a una amplia gama de concentraciones de los alimentos involucrados, ya que esta respuesta puede ser influenciada por los niveles específicos de IgE circulante y la IgE de superficie basófilos, y / o por cambios en el número de receptores de IgE sobre la superficie del basófilo.

Las concentraciones más adecuadas para los niños con síntomas más graves o con los valores de IgE específica más elevados son probablemente más bajas. La

respuesta alérgica en la activación de basófilos parece seguir típicamente una distribución en campana<sup>(222)</sup>, y en consecuencia, las altas concentraciones podrían anular la activación de los basófilos, como ya se ha descrito, por ejemplo, con la liberación de mediadores<sup>(222)</sup>, y como se ha visto en nuestro estudio.

Esto parece indicar la necesidad de utilizar una amplia gama de concentraciones de antígeno en los estudios de cinética de los basófilos después de la ITO en pacientes con alergias alimentarias. La disminución de la activación específica del antígeno observada en nuestro estudio puede tener varias explicaciones, incluyendo una disminución de los valores de IgE específica, que ocurrieron para todos los alérgenos estudiados en nuestros pacientes, y otros fenómenos inmunológicos que ocurren durante la ITO, como un aumento de la IgG<sub>4</sub> específica, que puede competir con la IgE para la unión al antígeno, la formación de complejos antígeno-anticuerpo con suficiente avidéz para interactuar con los receptores inhibitorios Fc $\gamma$ R1Ib<sup>(223)</sup>, o mecanismos de desensibilización o regulación negativa que se producen en los basófilos después de las reacciones IgE mediadas<sup>(224,225)</sup>.

En nuestros pacientes se observó que el descenso en la activación de los basófilos tras la ITO no fue sólo antígeno específica, sino que también se manifestó en su activación espontánea (basal), sin estimulación alérgica, que también disminuyó después de la ITO. Además, la disminución ocurrió más frecuentemente en pacientes con alergia a varios alimentos, lo que puede haber sido debido a una disminución en la capacidad de activación de los basófilos en estos pacientes<sup>(226)</sup> o por la aparición de respuestas inmunológicas que impiden la activación de basófilos después de la estimulación con bajas concentraciones de alérgeno, o bien por el hecho de que son uniones de baja afinidad que pueden ocurrir in vitro, pero no in vivo. Esta teoría podría explicar los resultados publicados hace años sobre la alta liberación de histamina plasmática y el aumento de la expresión de marcadores de activación de basófilos observados en pacientes con alergia y exposición crónica a los alimentos<sup>(227,228)</sup>. Recientemente, Gernez y cols.<sup>(229)</sup> y Ford y cols.<sup>(230)</sup>, observaron una mayor activación espontánea de los basófilos en pacientes con alergia a la nuez y en pacientes con reactividad clínica más severa por alergia a la leche. Sus conclusiones son apoyadas por la nuestra, ya que el 80% de los niños con anafilaxia en nuestro estudio tenían alta activación basal, tanto cuantitativa como porcentual, y, además, estos niveles eran significativamente más altos que los observados en niños que toleraron la ITO sin anafilaxia. Este aumento en la activación basal disminuyó, independientemente de la

buena o mala presentada por los pacientes a lo largo del proceso de la ITO. Una observación similar fue reportada en el estudio de Wanich y cols.<sup>(223)</sup>, en el cual los niños que consumían y toleraban regularmente leche hervida presentaban una reducción en los valores basales de activación de sus basófilos así como tras la estimulación con anti-IgE. Esta disminución en la activación inducida por anti-IgE no se reprodujo en nuestra muestra.

En nuestra serie, también se observó una disminución de los valores de IgE específicos después de la finalización de la ITO con clara de huevo, ovoalbúmina y ovomucoide. Esto apoya hallazgos anteriores<sup>(182,184,231)</sup> y también se ha descrito en los protocolos de desensibilización con otros alimentos como leche<sup>(177,232,233)</sup>, cacahuete<sup>(234)</sup>, y trigo<sup>(235)</sup>.

En resumen, la ITO produce una reducción en la activación de los basófilos después de la estimulación alérgica, así como en la activación basal (activación sin antígeno).

Estos hechos parecen ser el resultado de la acción de diferentes mecanismos que pueden causar tolerancia o desensibilización en estos individuos en términos del comportamiento de la célula efectora (en este caso el basófilo), y que se expresan de numerosas maneras, tales como una reducción en el tamaño de las pruebas cutáneas, una reducción en las cifras de IgE específicas, la producción de células T reguladoras, y una disminución de la circulación de IL-3.

## 7. Citoquinas

Los cambios inducidos por la ITO en la inmunidad celular se consideran fundamentales para el éxito de la misma, pero hasta el momento actual no existe consenso sobre qué biomarcadores pueden ser utilizados en la práctica clínica, dada la disparidad de resultados en los pocos estudios realizados. Con respecto a la IL-10, modelos animales recientes de alergia alimentaria demostraron el papel importante de la IL-10 en la tolerancia oral<sup>(236)</sup>. Alonso y cols.<sup>(237)</sup> concluyen que el aumento del nivel sérico de IL-10 es una herramienta útil en el diagnóstico de tolerancia alimentaria en pacientes previamente alérgicos a los alimentos.

Existen pocos estudios sobre el papel de las citoquinas en la ITO y muchos de ellos se han llevado a cabo en pacientes con alergias distintas al huevo. Jones y cols.<sup>(234)</sup> en su estudio con 29 niños en los que se realizó ITO a cacahuete objetivaron un aumento significativo de la producción de IL-5 y TNF- $\alpha$ , pero con niveles basales de citoquinas que eran muy bajos en general: por ejemplo, se informó que la secreción

mediana basal de IL-5 específica de cacahuete era de aproximadamente 2 pg/mL; además, no pudieron detectar ninguna secreción de IL-4, IL-2, IL-10 o IFN- $\gamma$  después de la estimulación con alérgenos. Blumchen y cols.<sup>(165)</sup> en el estudio que incluyó a 14 pacientes objetivaron una reducción muy significativa en la secreción de IL-5, IL-4 e IL-2 de todos. Otras citoquinas (IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  e IL-10) estaban justo por encima del límite de detección sin poder demostrar un cambio en la producción de las mismas.

Poza-Guedes y cols.<sup>(238)</sup> en un estudio prospectivo con grupo control estudiaron 30 pacientes con alergia a la leche y 30 pacientes sanos en el grupo control. Aunque el trabajo estaba diseñado para el estudio de factores angiogénicos como el factor plaquetar de crecimiento y el factor endotelial de crecimiento, también determinaron las cifras de interleuquinas de la célula Th2 (IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-13, eotaxina), y de las células T reguladores, las Th1 y las Th17 (IL12p40, IL-12p70, IFN gamma, IL-2, TNF alfa, TNF beta, IL10 e IL17). En su trabajo no encontraron diferencias significativas en las interleuquinas entre los dos grupos, tanto al inicio de la ITO como 12 meses después.

Con respecto a la IL-10 los estudios son contradictorios. Itoh y cols.<sup>(136)</sup> en pacientes con AH, los niveles séricos de IL-4 e IFN- $\gamma$  no cambiaron significativamente; los niveles séricos de IL-10 disminuyeron y los niveles plasmáticos de TGF- $\beta$ 1 aumentaron de forma significativa a partir de los 6 meses después del fin de la fase de inducción de la ITO. Sin embargo, Vickery y cols.<sup>(151)</sup> informan de un aumento de la IL-10 y Meglio y cols.<sup>(144)</sup> no encuentran ningún cambio.

Meglio y cols.<sup>(144)</sup> determinan IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-12, IL-13, Interferon-c (IFN-c) y FNT encontrando un incremento significativo de la IL-5 inmediatamente después de la fase de inducción, sin cambios significativos en el resto.

No se detectaron diferencias en la secreción de IL-4, IL-6, IL-12, IL-13, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ 1 o TGF- $\beta$ 2<sup>(136),(144),(151),(239)</sup>. Fuentes-Aparicio y cols.<sup>(239)</sup> objetivan una disminución estadísticamente significativa en la expresión de IL-9.

Como se puede comprobar, los trabajos publicados no permiten extraer conclusiones claras y en esta línea, nuestro estudio se había marcado como uno de los objetivos estudiar la evolución de las citoquinas durante la ITO y si podían servir de marcadores para predecir los niños que tienen más riesgo de anafilaxia o de reacciones leves (más duración de la ITO) o los niños en lo que es más probable un fracaso de la reprovocación.

En nuestra serie, los valores de las 7 citoquinas analizadas no mostraron diferencias significativas entre las tres fases de la ITO analizadas: T0, T1 y T3. Estos

datos son similares a los de la mayoría de los estudios previos, tal y como hemos comentado con anterioridad. En nuestra hipótesis de trabajo suponíamos que, dado que el objeto de la ITO es revertir un estado de hipersensibilidad inmediata a huevo, se conseguiría igualmente una reversión, al menos parcial, del desequilibrio TH1/TH2 causante de esta reacción. Con ello se debería producir un descenso de una o varias de las citoquinas TH1 tales como IL-2, IFN- $\gamma$  y TNF  $\beta$  junto con un incremento de una o varias de las citoquinas TH2 como IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-10 e IL-13. Sin embargo, en nuestro estudio no hemos podido detectar estas variaciones. Este hecho creemos que puede ser debido a que este mecanismo de regulación TH1/TH2 se produzca in vivo en solo aquellas clonas linfocitarias responsables de la regulación de la respuesta inmune específica frente a los diferentes alérgenos del huevo, lo que supondría una proporción muy pequeña de los linfocitos totales de cada uno de los niños, y que, por tanto, no tuviese reflejo en los valores totales circulantes de las diferentes citoquinas. Este hecho se podría evitar realizando estas determinaciones en poblaciones celulares periféricas estimuladas in vitro con los alérgenos de huevo, de forma que in vitro se generen poblaciones linfocitarias específicas enriquecidas frente a dichos alérgenos y en los que los valores de citoquinas reflejen directamente los inducidos por estos alérgenos. En algunos de los artículos citados previamente, las diferencias en la producción de citoquinas se observan en este tipo de cultivos celulares. Además, recordamos que estos niños son atópicos, muchos de ellos con polisensibilizaciones a otros alimentos y aeroalérgenos, con lo que las reacciones con preponderancia de citoquinas TH2 se mantienen en los mismos a lo largo de todo el periodo de estudio y con ello su patrón de citoquinas periféricas se mantendrá constante.

En la línea del trabajo de Poza-Guedes y cols.<sup>(238)</sup> o del resto de literatura <sup>(136),(144),(151),(239)</sup> no hemos encontrado cambios significativos en los valores de las interleuquinas a lo largo de la ITO. En nuestro caso, los niveles basales de interleuquinas, la IL-17 ha mostrado una significación como marcador de los niños que tienen más riesgo de anafilaxia. La IL-17 participa en la patogénesis de enfermedades autoinmunes y en los mecanismos de remodelación de las vías respiratorias en el asma bronquial, pero a través de la infiltración de neutrófilos; de hecho, es una de las posibles dianas terapéuticas para el asma bronquial no eosinofílico. Estos datos parecen indicar que esta aparente relación IL-17-anafilaxia durante la ITO, parece ser más un hallazgo casual que no un dato con trascendencia clínica real, dado que esta IL no parece tener una importancia primordial en las reacciones por hipersensibilidad inmediata. Como posible hipótesis sería más lógico considerar que cualquiera de las



citoquinas producidas por los linfocitos TH2 sería un marcador más lógico de anafilaxia, dado que a mayor valor de estas citoquinas cabría suponer un mayor desequilibrio de la respuesta inmune hacia el brazo TH2, y en consecuencia mayor valor de IgE, mayor presencia de eosinófilos, mayor estímulo basófilo y mastocitario y, en consecuencia, mayor riesgo de anafilaxia. Esta misma hipótesis sería planteable para valorar una menor duración de la ITO, así como una mayor tasa de éxitos en la reprovocación conforme disminuyesen los valores de las citoquinas TH2 y aumentasen los valores de las citoquinas TH1. En nuestro estudio tanto la IL-17 como el resto de las citoquinas no han mostrado utilidad para valorar la duración de a ITO o el fracaso de la reprovocación. Las razones para esta ausencia de relación serían las mismas que las reflejadas en el párrafo anterior.

Todos estos datos nos deben hacer reflexionar sobre la utilidad en la práctica clínica de la determinación de interleuquinas en sangre total. A la luz de los datos actuales, su determinación supone un gasto innecesario que no aporta ninguna mejora en el manejo y tratamiento de los niños con AH sometidos a ITO.



**CONCLUSIONES**



## CONCLUSIONES

1. La tasa de éxito al final de la fase de inducción de la ITO fue muy alta (92,98%) y el 38,59% de los pacientes consiguieron la tolerancia al finalizar la reprovocación.
2. La tasa de anafilaxia durante la ITO fue baja (8%). Las pruebas cutáneas al inicio con clara y ovoalbúmina y la IgE a clara, ovoalbúmina y ovomucoide al inicio de la ITO tienen valor como predictores de anafilaxia.
3. Los puntos de corte que mejor discriminan la posibilidad de anafilaxia son prueba cutánea clara al inicio de ITO  $\geq 10$  mm, prueba cutánea ovoalbúmina al inicio de ITO  $\geq 12$  mm y para IgE (kU/L): clara inicio ITO  $\geq 14,90$ , ovoalbúmina inicio ITO  $\geq 6,28$ , ovomucoide inicio ITO  $\geq 8,33$ .
4. Las comorbilidades como asma bronquial, alergia a ácaros, polen u otros alimentos no tienen ninguna influencia en las complicaciones o el resultado de la ITO.
5. La prueba cutánea con ovomucoide y las IgE a clara y ovomucoide al inicio de la ITO tienen valor como predictores de fallo o pérdida de tolerancia.
6. Los puntos de corte que mejor discriminan la posibilidad de fallo o pérdida de tolerancia son: prueba cutánea a ovomucoide al inicio de ITO  $\geq 8,5$ mm, y para IgE (kU/L): clara inicio ITO  $\geq 6,4$  y ovomucoide inicio ITO  $\geq 7,15$ .
7. Las pruebas cutáneas con clara y ovoalbúmina al inicio de la ITO tienen valor como predictores de la duración de la misma.
8. En la determinación por inmuno CAP, durante la inmunoterapia oral con huevo, se produce un descenso de la IgE específica a clara de huevo, albúmina y ovomucoide y un aumento de la IgG4 específica a estos mismos alérgenos.
9. Durante la inmunoterapia oral con huevo se produce una disminución de tamaño de las pruebas cutáneas a clara de huevo, ovoalbúmina y ovomucoide.
10. La disminución de las pruebas cutáneas entre el inicio y final de la ITO tienen valor para predecir los niños que fallarán en la reprovocación. Ni el descenso de sIgE, ni el aumento de IgG4 tienen dicho valor.
11. En la determinación por array, durante la inmunoterapia oral con huevo se produce un descenso de la sIgE específica a clara de huevo, albúmina y ovomucoide y un aumento de la IgG4 específica a estos mismos alérgenos.
12. En la determinación por array, solamente Gal d 1 a inicio de la ITO ha mostrado significación para predecir anafilaxia durante la ITO.
13. La concordancia entre las cifras de sIgE a ovoalbúmina y ovomucoide por

inmunoCAP y los arrays correspondientes (Gal d 1 y Gal d 2) es muy baja.

14. Durante la ITO a huevo se produce una reducción en la activación de los basófilos después de la estimulación alérgica, así como en la activación basal.

15. Solamente la IL-17 es útil como marcador de los fallos en la reprovocación. El resto de las interleuquinas no tiene valor para predecir la anafilaxia durante la ITO, su duración o el fallo en la reprovocación.

# **BIBLIOGRAFÍA**





**BIBLIOGRAFÍA**

1. Janeway CA Jr, Travers P, Walport M SM. Immunobiology. The immune system in health and disease. Garland Science 2005, 6th edition - Google Académico.
2. Peláez A DI. Tratado de Alergología. Tomos I y II. Ergon, Madrid, 2007.
3. Adkinson Bochner B, Burks A, Busse W. Middleton's allergy: principles and practice. 2013;
4. NIAID-Sponsored Expert Panel, Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW, Jones SM, Sampson HA, et al. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: report of the NIAID-sponsored expert panel. *J Allergy Clin Immunol*. 2010 Dec;126(6 Suppl):S1-58.
5. Patel DA, Holdford DA, Edwards E, Carroll N V. Estimating the economic burden of food-induced allergic reactions and anaphylaxis in the United States. *J Allergy Clin Immunol*. 2011 Jul;128(1):110–115.e5.
6. Gupta R, Sheikh A, Strachan D, Anderson H. Time trends in allergic disorders in the UK. *Thorax*. 2007;62:91–6.
7. Branum A, Lukacs S. Food allergy among children in the United States. *Pediatrics*. 2009;124:1549–55.
8. Grundy J, Matthews S, Bateman B, Dean T. Rising prevalence of allergy to peanut in children: data from 2 sequential cohorts. *J Allergy*. 2002;110:784–9.
9. Rona R, Keil T, Summers C, Gislason D. The prevalence of food allergy: a meta-analysis. *J Allergy*. 2007;120(3):638–46.
10. Osterballe M, Hansen T, Mortz C. The prevalence of food hypersensitivity in an unselected population of children and adults. *Pediatr Allergy*. 2005;16(7):567–573.
11. Fernández Rivas M. Food allergy in Alergológica-2005. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2009;19 Suppl 2:37–44.
12. Crespo JF, Pascual C, Burks AW, Helm RM, Esteban MM. Frequency of food allergy in a pediatric population from Spain. *Pediatr Allergy Immunol*. 1995 Feb;6(1):39–43.
13. Boyano-Martínez T, García-Ara C, Díaz-Pena J. Prediction of tolerance on the basis of quantification of egg white-specific IgE antibodies in children with egg allergy. *J Allergy*. 2002;
14. Montesinos E, Martorell A, Félix R, Carlos Cerdá J. Egg white specific IgE levels in serum as clinical reactivity predictors in the course of egg allergy follow-up. *Pediatr Allergy Immunol*. 2009 Nov 20;21(4p1):634–9.
15. Tariq SM, Matthews SM, Hakim EA, Arshad SH. Egg allergy in infancy predicts respiratory allergic disease by 4 years of age. *Pediatr Allergy Immunol*. 2000 Aug;11(3):162–7.
16. Eggesbø M, Botten G, Halvorsen R, Magnus P. The prevalence of allergy to egg: a population-based study in young children. *Allergy*. 2001;56(5):403–11.
17. Martorell A, María Plaza A, Boné J, Nevot S, Carmen García Ara M., Echeverria L, et al. Cow's milk protein allergy. A multi-centre study: clinical and epidemiological aspects. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2006 Apr;34(2):46–53.
18. Caffarelli C, Cavagni G, Giordano S, Stapane I, Rossi C. Relationship between oral challenges with previously uningested egg and egg-specific IgE antibodies and skin prick tests in infants with food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 1995;95(6):1215–20.

19. Garcia C, El-Qutob D, Martorell A, Febrer I, Rodriguez M, Cerda JC, et al. Sensitization in early age to food allergens in children with atopic dermatitis. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2007;35(1):15–20.
20. Monti G, Muratore MC, Peltran A, Bonfante G, Silvestro L, Oggero R, et al. High incidence of adverse reactions to egg challenge on first known exposure in young atopic dermatitis children: predictive value of skin prick test and radioallergosorbent test to egg proteins. *Clin Exp Allergy*. 2002 Oct;32(10):1515–9.
21. Vickery BP, Scurlock AM, Jones SM, Burks AW. Mechanisms of immune tolerance relevant to food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2011 Mar;127(3):576–84.
22. Worbs T, Bode U, Yan S, Hoffmann MW, Hintzen G, Bernhardt G, et al. Oral tolerance originates in the intestinal immune system and relies on antigen carriage by dendritic cells. *J Exp Med*. 2006 Mar 20;203(3):519–27.
23. Lack G. Epidemiologic risks for food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2008 Jun;121(6):1331–6.
24. Wells HG. Studies on the Chemistry of Anaphylaxis (III). Experiments with Isolated Proteins, Especially those of the Hen's Egg. *J Infect Dis*. 1911 Sep 1;9(2):147–71.
25. Michael JG. The Role of Digestive Enzymes in Orally Induced Immune Tolerance. *Immunol Invest*. 1989 Jan 7;18(9–10):1049–54.
26. Ménard S, Cerf-Bensussan N, Heyman M. Multiple facets of intestinal permeability and epithelial handling of dietary antigens. *Mucosal Immunol*. 2010 May 10;3(3):247–59.
27. PA. E. Pathogenesis of food allergy. En: Rose BD. *UpToDate*, Waltham (MA): UpToDate; 2013 - Google Académico.
28. Steele L, Mayer L, Berin MC. Mucosal immunology of tolerance and allergy in the gastrointestinal tract. *Immunol Res*. 2012 Dec;54(1–3):75–82.
29. Wawrzyniak M, Mahony LO, Akdis M. Role of Regulatory Cells in Oral Tolerance. 2017;9(2):107–15.
30. Akdis CA, Akdis M. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2011 Jan;127(1):18–27.
31. Rosser EC, Mauri C. Regulatory B Cells: Origin, Phenotype, and Function. *Immunity*. 2015 Apr 21;42(4):607–12.
32. Toit G Du, Roberts G, Sayre P, Plaut M. Identifying infants at high risk of peanut allergy: the Learning Early About Peanut Allergy (LEAP) screening study. *J Allergy*. 2013;
33. Kukkonen K, Kuitunen M, Haahtela T. High intestinal IgA associates with reduced risk of IgE-associated allergic diseases. *Pediatr allergy*. 2010;
34. Payette K, Weiss N. Salivary IgA levels in atopic children. *Ann Allergy*. 1977;39(5):328–31.
35. Frossard C, Hauser C, Eigenmann P. Antigen-specific secretory IgA antibodies in the gut are decreased in a mouse model of food allergy. *J allergy Clin*. 2004;114(2):377–82.
36. Breitender H. Molecular features of food allergens [Internet]. [cited 2017 Jan 22]. Available from: <http://www.uptodate.com/contents/molecular-features-of-food-allergens>

37. Caubet J-C, Wang J. Current understanding of egg allergy. *Pediatr Clin North Am.* 2011 Apr;58(2):427–43, xi.
38. Lack G. Update on risk factors for food allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2012 May;129(5):1187–97.
39. Mine Y, Yang M. Recent advances in the understanding of egg allergens: basic, industrial, and clinical perspectives. *J Agric Food Chem.* 2008;56(13):4874–900.
40. Kovacs-Nolan J, Phillips M, Mine Y. Advances in the value of eggs and egg components for human health. *J Agric.* 2005;53(22):8421–31.
41. Bernhisel-Broadbent J, Dintzis H, Dintzis R. Allergenicity and antigenicity of chicken egg ovomucoid (Gal d III) compared with ovalbumin (Gal d I) in children with egg allergy and in mice. *J allergy.* 1994;93:1047–59.
42. Cooke S, Sampson H. Allergenic properties of ovomucoid in man. *J Immunol.* 1997;159(4):2026–32.
43. Urisu A, Ando H, Morita Y, Wada E, Yasaki T. Allergenic activity of heated and ovomucoid-depleted egg white. *J allergy.* 1997;100(2):171–6.
44. Shin M, Han Y, Ahn K. The influence of the time and temperature of heat treatment on the allergenicity of egg white proteins. *Allergy, asthma Immunol.* 2013;5(2):98–101.
45. Shin M, Lee J, Ahn K, Lee S. The influence of the presence of wheat flour on the antigenic activities of egg white proteins. *Allergy, asthma &.* 2013;5(1):42–7.
46. Ando H, Movérare R, Kondo Y, Tsuge I. Utility of ovomucoid-specific IgE concentrations in predicting symptomatic egg allergy. *J Allergy.* 2008;122(3):583–8.
47. Lemon-Mulé H, Sampson H, Sicherer S. Immunologic changes in children with egg allergy ingesting extensively heated egg. *J Allergy.* 2008;122(5):977–83.
48. Escudero C, Sánchez-García S. Dehydrated egg white: an allergen source for improving efficacy and safety in the diagnosis and treatment for egg allergy. *Pediatr Allergy.* 2013;24(3):263–9.
49. Jurado-Palomo J, Fiandor-Román AM, Bobolea ID, Sánchez-Pastor S, Pascual CY, Quirce S. Oral Challenge with Pasteurized Egg White from *Gallus domesticus*. *Int Arch Allergy Immunol.* 2010;151(4):331–5.
50. Urisu A, Yamada K, Tokuda R, Ando H. Clinical Significance of IgE–Binding Activity to Enzymatic Digests of Ovomucoid in the Diagnosis and the Prediction of the Outgrowing of Egg White Hypersensitivity. *Int Arch.* 1999;
51. Diéguez M, Cerecedo I, Muriel A. Utility of diagnostic tests in the follow-up of egg-allergic children. *Clin.* 2009;
52. Quirce S, Marañón F, Umpiérrez A, de las Heras M, Fernández-Caldas E, Sastre J. Chicken serum albumin (Gal d 5\*) is a partially heat-labile inhalant and food allergen implicated in the bird-egg syndrome. *Allergy.* 2001 Aug;56(8):754–62.
53. Zheng T, Yu J, Oh MH, Zhu Z. The Atopic March: Progression from Atopic Dermatitis to Allergic Rhinitis and Asthma. *Allergy, Asthma Immunol Res.* 2011 Apr;3(2):67.
54. García Ara MC, Boyano MT, Martín Esteban M, Martín Muñoz F, Díaz Pena JM, Ojeda JA. DIAZ PENA JM, OJEDA CASAS JA. Actitud terapéutica y pronóstico en la alergia a alimentos. *Allergol Immunopathol (Madr).* 1996;24(Supl 1):31–5.

55. Diéguez MC, Cerecedo I, Muriel A, Zamora J, Abraira V, Camacho E, et al. Utility of diagnostic tests in the follow-up of egg-allergic children. *Clin Exp Allergy*. 2009 Oct;39(10):1575–84.
56. Savage JH, Matsui EC, Skripak JM, Wood RA. The natural history of egg allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2007 Dec;120(6):1413–7.
57. Kulig M, Bergmann R, Klettke U, Wahn V, Tacke U, Wahn U, et al. Natural course of sensitization to food and inhalant allergens during the first 6 years of life. *J Allergy Clin Immunol*. 1999 Jun;103(6):1173–9.
58. Shek LPC, Soderstrom L, Ahlstedt S, Beyer K, Sampson HA. Determination of food specific IgE levels over time can predict the development of tolerance in cow's milk and hen's egg allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2004 Aug;114(2):387–91.
59. Crespo JF, Pascual C, Ferrer A, Burks AW, Diaz Pena JM, Martin Esteban M. Egg white-specific IgE level as a tolerance marker in the follow up of egg allergy. *Allergy Proc*. 15(2):73–6.
60. Ando H, Movérare R, Kondo Y, Tsuge I, Tanaka A, Borres MP, et al. Utility of ovomucoid-specific IgE concentrations in predicting symptomatic egg allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2008 Sep;122(3):583–8.
61. Benhamou AH, Zamora SA, Eigenmann PA. Correlation between specific immunoglobulin E levels and the severity of reactions in egg allergic patients. *Pediatr Allergy Immunol*. 2008 Mar;19(2):173–9.
62. Diéguez M, Cerecedo I, Muriel A, Zamora J, Sánchez-Cano M, De la Hoz B. Skin prick test predictive value on the outcome of a first known egg exposure in milk-allergic children. *Pediatr Allergy Immunol*. 2008 Jun;19(4):319–24.
63. Nowak-Wegrzyn A, Fiocchi A. Rare, medium, or well done? The effect of heating and food matrix on food protein allergenicity. *Curr Opin allergy*. 2009;9:234.-7.
64. Lemon-Mulé H, Sampson HA, Sicherer SH, Shreffler WG, Noone S, Nowak-Wegrzyn A. Immunologic changes in children with egg allergy ingesting extensively heated egg. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;122(5):977–983.e1.
65. Osborne NJ, Koplin JJ, Martin PE, Gurrin LC, Lowe AJ, Matheson MC, et al. Prevalence of challenge-proven IgE-mediated food allergy using population-based sampling and predetermined challenge criteria in infants. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127(3):668–676.e2.
66. Savilahti E, Saarinen K. Duration of clinical reactivity in cow's milk allergy is associated with levels of specific immunoglobulin G4 and immunoglobulin A antibodies to  $\beta$ -lactoglobulin. *Clin Exp*. 2010;
67. Muraro A, Roberts G, Clark A, Eigenmann PA, Halken S, Lack G, et al. The management of anaphylaxis in childhood: position paper of the European academy of allergology and clinical immunology. *Allergy*. 2007 Aug;62(8):857–71.
68. Mehl A, Wahn U, Niggemann B. Anaphylactic reactions in children - a questionnaire-based survey in Germany. *Allergy*. 2005 Nov;60(11):1440–5.
69. Helbling A, Hurni T, Mueller UR, Pichler WJ. Incidence of anaphylaxis with circulatory symptoms: a study over a 3-year period comprising 940,000 inhabitants of the Swiss Canton Bern. *Clin Exp Allergy*. 2004 Feb;34(2):285–90.
70. Sampson HA, Muñoz-Furlong A, Bock SA, Schmitt C, Bass R, Chowdhury BA, et al. Symposium on the Definition and Management of Anaphylaxis: Summary report. *J Allergy Clin Immunol*. 2005 Mar;115(3):584–91.

71. Guía de actuación en Anafilaxia 2016 [Internet]. [cited 2017 Apr 25]. Available from: <http://www.seaic.org/profesionales/galaxia>
72. Sampson HA. Anaphylaxis and emergency treatment. *Pediatrics*. 2003 Jun;111(6 Pt 3):1601–8.
73. Summers CW, Pumphrey RS, Woods CN, McDowell G, Pemberton PW, Arkwright PD. Factors predicting anaphylaxis to peanuts and tree nuts in patients referred to a specialist center. *J Allergy Clin Immunol*. 2008 Mar;121(3):632–638.e2.
74. Järvinen KM, Sicherer SH, Sampson HA, Nowak-Wegrzyn A. Use of multiple doses of epinephrine in food-induced anaphylaxis in children. *J Allergy Clin Immunol*. 2008 Jul;122(1):133–8.
75. Bock SA, Muñoz-Furlong A, Sampson HA. Fatalities due to anaphylactic reactions to foods. *J Allergy Clin Immunol*. 2001 Jan;107(1):191–3.
76. Sampson HA, Mendelson L, Rosen JP. Fatal and Near-Fatal Anaphylactic Reactions to Food in Children and Adolescents. *N Engl J Med*. 1992 Aug 6;327(6):380–4.
77. Yunginger JW, Sweeney KG, Sturner WQ, Giannandrea LA, Teigland JD, Bray M, et al. Fatal food-induced anaphylaxis. *JAMA*. 1988 Sep 9;260(10):1450–2.
78. Simons FER, Arduzzo LRF, Bilò MB, El-Gamal YM, Ledford DK, Ring J, et al. World allergy organization guidelines for the assessment and management of anaphylaxis. *World Allergy Organ J*. 2011 Feb;4(2):13–37.
79. Cardona V, Luengo O, Garriga T, Labrador-Horrillo M, Sala-Cunill A, Izquierdo A, et al. Co-factor-enhanced food allergy. *Allergy*. 2012 Oct;67(10):1316–8.
80. Matsuo H, Morimoto K, Akaki T, Kaneko S, Kusatake K, Kuroda T, et al. Exercise and aspirin increase levels of circulating gliadin peptides in patients with wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis. *Clin Exp Allergy*. 2005 Apr;35(4):461–6.
81. Asero R. Hypersensitivity to lipid transfer protein is frequently associated with chronic urticaria. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2011 Feb;43(1):19–21.
82. Vander Leek TK, Liu AH, Stefanski K, Blacker B, Bock SA. The natural history of peanut allergy in young children and its association with serum peanut-specific IgE. *J Pediatr*. 2000 Dec;137(6):749–55.
83. Groeth M. Management of food allergy: Nutritional issues [Internet]. [cited 2017 Jan 29]. Available from: <http://www.uptodate.com/contents/management-of-food-allergy-nutritional-issues>
84. Burks W. Clinical manifestations of food allergy: An overview [Internet]. [cited 2017 Jan 29]. Available from: [http://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-of-food-allergy-an-overview?source=search\\_result&search=food+allergy&selectedTitle=1~150](http://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-of-food-allergy-an-overview?source=search_result&search=food+allergy&selectedTitle=1~150)
85. Burks W. Diagnostic evaluation of food allergy [Internet]. [cited 2017 Jan 29]. Available from: [http://www.uptodate.com/contents/diagnostic-evaluation-of-food-allergy?source=search\\_result&search=Diagnostic+evaluation+of+food+allergy&selectedTitle=1~150](http://www.uptodate.com/contents/diagnostic-evaluation-of-food-allergy?source=search_result&search=Diagnostic+evaluation+of+food+allergy&selectedTitle=1~150)
86. de Boissieu D, Dupont C. Natural course of sensitization to hen's egg in children not previously exposed to egg ingestion. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2006 Apr;38(4):113–7.

87. Hill DJ, Hosking CS, Reyes-Benito L V. Reducing the need for food allergen challenges in young children: a comparison of in vitro with in vivo tests. *Clin Exp Allergy*. 2001 Jul;31(7):1031–5.
88. Mehl A, Niggemann B, Keil T, Wahn U, Beyer K. Skin prick test and specific serum IgE in the diagnostic evaluation of suspected cow's milk and hen's egg allergy in children: does one replace the other? *Clin Exp Allergy*. 2012 Aug;42(8):1266–72.
89. Verstege A, Mehl A, Rolinck-Werninghaus C, Staden U, Nocon M, Beyer K, et al. The predictive value of the skin prick test weal size for the outcome of oral food challenges. *Clin Exp Allergy*. 2005 Sep;35(9):1220–6.
90. Sampson HA, Ho DG. Relationship between food-specific IgE concentrations and the risk of positive food challenges in children and adolescents. *J Allergy Clin Immunol*. 1997 Oct;100(4):444–51.
91. Heinzerling LM, Burbach GJ, Edenharter G, Bachert C, Bindslev-Jensen C, Bonini S, et al. GA<sup>2</sup> LEN skin test study I: GA<sup>2</sup>LEN harmonization of skin prick testing: novel sensitization patterns for inhalant allergens in Europe. *Allergy*. 2009 Oct;64(10):1498–506.
92. Boyano Martinez, García-Ara C. Validity of specific IgE antibodies in children with egg allergy. *Clin*. 2001;
93. Osterballe M, Bindslev-Jensen C. Threshold levels in food challenge and specific IgE in patients with egg allergy: is there a relationship? *J Allergy Clin Immunol*. 2003 Jul;112(1):196–201.
94. Bindslev-Jensen C, Ballmer-Weber BK, Bengtsson U, Blanco C, Ebner C, Hourihane J, et al. Standardization of food challenges in patients with immediate reactions to foods - position paper from the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *Allergy*. 2004 Jul;59(7):690–7.
95. Sampson HA, Gerth van Wijk R, Bindslev-Jensen C, Sicherer S, Teuber SS, Burks AW, et al. Standardizing double-blind, placebo-controlled oral food challenges: American Academy of Allergy, Asthma & Immunology–European Academy of Allergy and Clinical Immunology PRACTALL consensus report. *J Allergy Clin Immunol*. 2012 Dec;130(6):1260–74.
96. Sicherer SH. Food allergens: Overview of clinical features and cross-reactivity [Internet]. [cited 2017 Jan 22]. Available from: <http://www.uptodate.com/contents/food-allergens-overview-of-clinical-features-and-cross-reactivity>
97. Wainstein BK, Kashef S, Ziegler M, Jelley D, Ziegler JB. Frequency and significance of immediate contact reactions to peanut in peanut-sensitive children. *Clin Exp Allergy*. 2007 Jun;37(6):839–45.
98. James JM. Respiratory Manifestations of Food Allergy. *Pediatrics*. 2003;111(Supplement 3):1625–30.
99. Boyano T, García-Ara C, Larco J, Cuevas T, Díaz-Pena J QS. Accidental Allergic Reactions (AAR) In Children With Egg Allergy (EA). *J Allergy Clin Immunol*. 2008;(121):Suppl. 1:S243.
100. Bindslev-Jensen C, Briggs D, Osterballe M. Can we determine a threshold level for allergenic foods by statistical analysis of published data in the literature? *Allergy*. 2002 Aug;57(8):741–6.

101. Morisset M, Moneret-Vautrin DA, Kanny G, Guénard L, Beaudouin E, Flabbée J, et al. Thresholds of clinical reactivity to milk, egg, peanut and sesame in immunoglobulin E-dependent allergies: evaluation by double-blind or single-blind placebo-controlled oral challenges. *Clin Exp Allergy*. 2003 Aug;33(8):1046–51.
102. Palmer DJ, Gold MS, Makrides M. Effect of cooked and raw egg consumption on ovalbumin content of human milk: a randomized, double-blind, cross-over trial. *Clin Exp Allergy*. 2005 Feb;35(2):173–8.
103. Liccardi G, Szépfalusi Z, Noschese P, Nentwich I, D'Amato M, D'Amato G. Allergy to chicken meat without sensitization to egg proteins: a case report. *J Allergy Clin Immunol*. 1997 Oct;100(4):577–9.
104. Szépfalusi Z, Ebner C, Pandjaitan R, Orlicek F, Scheiner O, Boltz-Nitulescu G, et al. Egg yolk alpha-livetin (chicken serum albumin) is a cross-reactive allergen in the bird-egg syndrome. *J Allergy Clin Immunol*. 1994 May;93(5):932–42.
105. Bausela BA, García-Ara MC, Martín Esteban M, Boyanó Martínez TB, Díaz Pena JM, Ojeda Casas JA. Peculiarities of egg allergy in children with bird protein sensitization. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1997 Feb;78(2):213–6.
106. Boyano-Martínez T, García-Ara C, Pedrosa M, Díaz-Pena JM, Quirce S. Accidental allergic reactions in children allergic to cow's milk proteins. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;123(4):883–8.
107. Taylor SL, Hefle SL. Food allergen labeling in the USA and Europe. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2006 Jun;6(3):186–90.
108. Pieretti MM, Chung D, Pacenza R, Slotkin T, Sicherer SH. Audit of manufactured products: Use of allergen advisory labels and identification of labeling ambiguities. *J Allergy Clin Immunol*. 2009 Aug;124(2):337–41.
109. Sampson MA, Muñoz-Furlong A, Sicherer SH. Risk-taking and coping strategies of adolescents and young adults with food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117(6):1440–5.
110. Martorell Aragonés A, Boné Calvo J, C García Ara M, Nevot Falcó S, M Plaza Martín A. Allergy to egg proteins. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2001 Mar;29(2):84–95.
111. Christie L, Hine RJ, Parker JG, Burks W. Food allergies in children affect nutrient intake and growth. *J Am Diet Assoc*. 2002 Nov;102(11):1648–51.
112. Mofidi S. Nutritional management of pediatric food hypersensitivity. *Pediatrics*. 2003 Jun;111(6 Pt 3):1645–53.
113. Konstantinou GN, Giavi S, Kalobatsou A, Vassilopoulou E, Douladiris N, Saxoni-Papageorgiou P, et al. Consumption of heat-treated egg by children allergic or sensitized to egg can affect the natural course of egg allergy: Hypothesis-generating observations. *J Allergy Clin Immunol*. 2008 Aug;122(2):414–5.
114. Lemon-Mulé H, Sampson HA, Sicherer SH, Shreffler WG, Noone S, Nowak-Wegrzyn A. Immunologic changes in children with egg allergy ingesting extensively heated egg. *J Allergy Clin Immunol*. 2008 Nov;122(5):977–983.e1.
115. Tey D, Heine RG. Egg allergy in childhood: an update. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2009 Jun;9(3):244–50.
116. Clark A, Islam S, King Y, Deighton J, Szun S, Anagnostou K, et al. A longitudinal study of resolution of allergy to well-cooked and uncooked egg. *Clin Exp Allergy*. 2011 May;41(5):706–12.

117. Clark AT, Skypala I, Leech SC, Ewan PW, Dugué P, Brathwaite N, et al. British Society for Allergy and Clinical Immunology guidelines for the management of egg allergy. *Clin Exp Allergy*. 2010 Aug;40(8):1116–29.
118. Paganelli R, Scala E, Di Gioacchino M, Bellioni B, Stefanini GF. Prophylaxis and treatment of food allergy with disodium cromoglycate. *Monogr Allergy*. 1996;32:246–52.
119. Shaikh WA. Cetirizine: effective treatment for food (egg) allergy. *Allergy*. 1996 Apr;51(4):275–6.
120. Cummings AJ, Knibb RC, King RM, Lucas JS. The psychosocial impact of food allergy and food hypersensitivity in children, adolescents and their families: a review. *Allergy*. 2010 Feb 22;65(8):933–45.
121. DunnGalvin A, de BlokFlokstra BMJ, Burks AW, Dubois AEJ, Hourihane JO. Food allergy QoL questionnaire for children aged 0–12 years: content, construct, and cross-cultural validity. *Clin Exp Allergy*. 2008 Jun;38(6):977–86.
122. Flokstra-de Blok BMJ, DunnGalvin A, Vlieg-Boerstra BJ, Oude Elberink JNG, Duiverman EJ, Hourihane JO, et al. Development and validation of a self-administered Food Allergy Quality of Life Questionnaire for children. *Clin Exp Allergy*. 2009 Jan;39(1):127–37.
123. SAMPSON M, MUNOZFURLONG A, SICHERER S. Risk-taking and coping strategies of adolescents and young adults with food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2006 Jun;117(6):1440–5.
124. Noone SA. Food allergy: Impact on health-related quality of life [Internet]. [cited 2017 Feb 11]. Available from: <http://www.uptodate.com/contents/food-allergy-impact-on-health-related-quality-of-life>
125. Fathi SM, Tavakol M, Rezaei N, Movahedi M, Aghamohammadi A, Shariat M, et al. Impact of IgE-mediated Food Allergy on Parental Quality of Life in Iranian Patients. *Iran J Allergy Asthma Immunol*. 2016 Oct;15(5):372–80.
126. Ward C, Greenhawt M. Differences in Caregiver Food Allergy Quality of Life Between Tertiary Care, Specialty Clinic, and Caregiver-Reported Food Allergic Populations. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016 Mar;4(2):257–264.e3.
127. Cohen BL, Noone S, Muñoz-Furlong A, Sicherer SH. Development of a questionnaire to measure quality of life in families with a child with food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2004 Nov;114(5):1159–63.
128. Taylor SL, Hefle SL, Bindslev-Jensen C, Bock SA, Burks AW, Christie L, et al. Factors affecting the determination of threshold doses for allergenic foods: how much is too much? *J Allergy Clin Immunol*. 2002 Jan;109(1):24–30.
129. Bailey S, Albardiaz R, Frew AJ, Smith H. Restaurant staff's knowledge of anaphylaxis and dietary care of people with allergies. *Clin Exp Allergy*. 2011 May;41(5):713–7.
130. Eriksson NE, Möller C, Werner S, Magnusson J, Bengtsson U. The hazards of kissing when you are food allergic. A survey on the occurrence of kiss-induced allergic reactions among 1139 patients with self-reported food hypersensitivity. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2003;13(3):149–54.
131. Burks AW, Jones SM, Wood RA, Fleischer DM, Sicherer SH, Lindblad RW, et al. Oral immunotherapy for treatment of egg allergy in children. *N Engl J Med*. 2012;367(3):233–43.
132. Nowak-Węgrzyn A. Future therapies for food allergy [Internet]. [cited 2017 Feb 12]. Available from: <http://www.uptodate.com/contents/future-therapies-for-food-allergy>



133. Schofield A. A CASE OF EGG POISONING. *Lancet*. 1908 Mar;171(4410):716.
134. Nowak-Węgrzyn A, Sampson HA. Future therapies for food allergies. *J Allergy Clin Immunol*. 2011 Mar;127(3):558–73.
135. García Rodríguez R, Urrea JM, Feo-Brito F, Galindo PA, Borja J, Gómez E, et al. Oral rush desensitization to egg: efficacy and safety. *Clin Exp Allergy*. 2011 Sep;41(9):1289–96.
136. Itoh N, Itagaki Y, Kurihara K. Rush Specific Oral Tolerance Induction in School-Age Children with Severe Egg Allergy: One Year Follow Up. *Allergol Int*. 2010;59(1):43–51.
137. Staden U, Blumchen K, Blankenstein N, Dannenberg N, Ulbricht H, Dobberstein K, et al. Rush oral immunotherapy in children with persistent cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2008 Aug;122(2):418–9.
138. Patriarca G, Nucera E, Roncallo C, Pollastrini E, Bartolozzi F, De Pasquale T, et al. Oral desensitizing treatment in food allergy: Clinical and immunological results. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;17(3):459–65.
139. Patriarca G, Nucera E, Pollastrini E, Roncallo C, Pasquale T De, Lombardo C, et al. Oral Specific Desensitization in Food-Allergic Children. *Dig Dis Sci*. 2007 Jun 1;52(7):1662–72.
140. Staden U, Rolinck-Werninghaus C, Brewe F, Wahn U, Niggemann B, Beyer K. Specific oral tolerance induction in food allergy in children: efficacy and clinical patterns of reaction. *Allergy*. 2007 Nov;62(11):1261–9.
141. Morisset M, Moneret-Vautrin DA, Guenard L, Cuny JM, Frenzt P, Hatahet R, et al. Oral desensitization in children with milk and egg allergies obtains recovery in a significant proportion of cases. A randomized study in 60 children with cow's milk allergy and 90 children with egg allergy. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2007 Jan;39(1):12–9.
142. Meglio P, Bartone E, Plantamura M, Arabito E, Giampietro PG. A protocol for oral desensitization in children with IgE-mediated cow's milk allergy. *Allergy*. 2004 Sep;59(9):980–7.
143. Meglio P, Giampietro PG, Gianni S, Galli E. Oral desensitization in children with immunoglobulin E-mediated cows milk allergy follow-up at 4yr and 8months. *Pediatr Allergy Immunol*. 2008 Aug;19(5):412–9.
144. Meglio P, Giampietro PG, Carello R, Gabriele I, Avitabile S, Galli E. Oral food desensitization in children with IgE-mediated hen's egg allergy: a new protocol with raw hen's egg. *Pediatr Allergy Immunol*. 2013 Feb;24(1):75–83.
145. Pajno GB, Caminiti L, Ruggeri P, De Luca R, Vita D, La Rosa M, et al. Oral immunotherapy for cow's milk allergy with a weekly up-dosing regimen: a randomized single-blind controlled study. *Ann Allergy, Asthma Immunol*. 2010 Nov;105(5):376–81.
146. Ojeda P, Ojeda I, Rubio G, Pineda F. Home-based oral immunotherapy protocol with pasteurized egg for children allergic to hen's egg. *Isr Med Assoc J*. 2012 Jan;14(1):34–9.
147. Dello Iacono I, Tripodi S, Calvani M, Panetta V, Verga MC, Miceli Sopo S. Specific oral tolerance induction with raw hen's egg in children with very severe egg allergy: A randomized controlled trial. *Pediatr Allergy Immunol*. 2013 Feb;24(1):66–74.
148. Nowak-Węgrzyn A, Albin S. Oral immunotherapy for food allergy: Mechanisms and role in management. *Clin Exp Allergy*. 2015;45(2):368–83.

149. Caminiti L, Pajno GB, Crisafulli G, Chiera F, Collura M, Panasci G, et al. Oral Immunotherapy for Egg Allergy: A Double-Blind Placebo-Controlled Study, with Postdesensitization Follow-Up. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2015 Jul;3(4):532–9.
150. Syed A, Garcia MA, Lyu S-C, Bucayu R, Kohli A, Ishida S, et al. Peanut oral immunotherapy results in increased antigen-induced regulatory T-cell function and hypomethylation of forkhead box protein 3 (FOXP3). *J Allergy Clin Immunol*. 2014 Feb;133(2):500–510.e11.
151. Vickery BP, Pons L, Kulis M, Steele P, Jones SM, Burks AW. Individualized IgE-based dosing of egg oral immunotherapy and the development of tolerance. *Ann Allergy, Asthma Immunol*. 2010 Dec;105(6):444–50.
152. Buchanan AD, Green TD, Jones SM, Scurlock AM, Christie L, Althage KA, et al. Egg oral immunotherapy in nonanaphylactic children with egg allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2007 Jan;119(1):199–205.
153. Escudero C, Rodríguez del Río P, Sánchez-García S, Pérez-Rangel I, Pérez-Farinós N, García-Fernández C, et al. Early sustained unresponsiveness after short-course egg oral immunotherapy: a randomized controlled study in egg-allergic children. *Clin Exp Allergy*. 2015 Dec;45(12):1833–43.
154. Burks AW, Jones SM, Wood RA, Fleischer DM, Sicherer SH, Lindblad RW, et al. Oral Immunotherapy for Treatment of Egg Allergy in Children. *N Engl J Med*. 2012 Jul 19;367(3):233–43.
155. Wood RA, Kim 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 Allergy Clin Immunol*. 2016 Apr;137(4):1103–1110.e11.
156. 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;137(4):1117–1127.e10.
157. Giavi S, Vissers YM, Muraro A, Lauener R KA, Mercenier A et al. Oral immunotherapy with low allergenic hydrolysed egg in egg allergic children. *Allergy*. 2016;71:1575–84.
158. Oka T, Rios EJ, Tsai M, Kalesnikoff J, Galli SJ. Rapid desensitization induces internalization of antigen-specific IgE on mouse mast cells. *J Allergy Clin Immunol*. 2013 Oct;132(4):922–32-16.
159. Jones SM, Pons L, Roberts JL, Scurlock AM, Perry TT, Kulis M, et al. Clinical efficacy and immune regulation with peanut oral immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2009 Aug;124(2):292–300.e97.
160. Narisety SD, Skripak JM, Steele P, Hamilton RG, Matsui EC, Burks AW, et al. Open-label maintenance after milk oral immunotherapy for IgE-mediated cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2009 Sep;124(3):610–2.
161. Wright BL, Kulis M, Orgel KA, Burks AW, Dawson P, Henning AK et al. Component-resolved analysis of IgA, IgE, and IgG4 during egg OIT identifies markers associated with sustained unresponsiveness. *Allergy*. 2016;71:1552–60.
162. Furuya K, Nagao M, Sato Y, Ito S, Fujisawa T, IPAD3g investigators I, et al. Predictive values of egg-specific IgE by two commonly used assay systems for the diagnosis of egg allergy in young children: a prospective multicenter study. *Allergy*. 2016 Oct;71(10):1435–43.

163. 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 Jan;67(1):74–82.
164. Kim EH, Bird JA, Kulis M, Laubach S, Pons L, Shreffler W, et al. Sublingual immunotherapy for peanut allergy: Clinical and immunologic evidence of desensitization. *J Allergy Clin Immunol*. 2011 Mar;127(3):640–646.e1.
165. Blumchen K, Ulbricht H, Staden U, Dobberstein K, Beschorner J, de Oliveira LCL, et al. Oral peanut immunotherapy in children with peanut anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126(1):83–91.e1.
166. Leonard SA, Martos G, Wang W, Nowak-Węgrzyn A, Berin MC. Oral immunotherapy induces local protective mechanisms in the gastrointestinal mucosa. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129(6):1579–1587.e1.
167. Kulis M, Saba K, Kim EH, Bird JA, Kamilaris N, Vickery BP, et al. Increased peanut-specific IgA levels in saliva correlate with food challenge outcomes after peanut sublingual immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2012 Apr;129(4):1159–62.
168. Gernez Y, Nowak-Węgrzyn A, York N. Immunotherapy for Food Allergy: Are We There Yet? *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017;5:250–72.
169. Keet CA, Frischmeyer-Guerrero PA, Thyagarajan A, Schroeder JT, Hamilton RG, Boden S, et al. The safety and efficacy of sublingual and oral immunotherapy for milk allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129(2):448–455.e5.
170. Fleischer DM, Burks AW, Vickery BP, Scurlock AM, Wood RA, Jones SM, et al. Sublingual immunotherapy for peanut allergy: a randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2013 Jan;131(1):119-27-7.
171. Couroux P, Patel D, Armstrong K, Larché M, Hafner RP. Fel d 1-derived synthetic peptide immuno-regulatory epitopes show a long-term treatment effect in cat allergic subjects. *Clin Exp Allergy*. 2015 May;45(5):974–81.
172. Li S, Li XM, Burks AW SH. Modulation of Peanut Allergy by Peptide-Based Immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;107(2):S233.
173. Prickett SR, Voskamp AL, Dacumos-Hill A, Symons K, Rolland JM, O’Hehir RE. Ara h 2 peptides containing dominant CD4+ T-cell epitopes: Candidates for a peanut allergy therapeutic. *J Allergy Clin Immunol*. 2011 Mar;127:608–615.e5.
174. MacGlashan DW, Bochner BS, Adelman DC, Jardieu PM, Togias A, McKenzie-White J, et al. Down-regulation of Fc(epsilon)RI expression on human basophils during in vivo treatment of atopic patients with anti-IgE antibody. *J Immunol*. 1997 Feb 1;158(3):1438–45.
175. Nadeau KC, Schneider LC, Hoyte L, Borrás I, Umetsu DT. Rapid oral desensitization in combination with omalizumab therapy in patients with cow’s milk allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2011 Jun;127(6):1622–4.
176. Leung DYM. Food allergy: are we getting closer to a cure? *J Allergy Clin Immunol*. 2011 Mar;127(3):555–7.
177. Meglio P, Bartone E, Plantamura M, Arabito E, Giampietro PG. A protocol for oral desensitization in children with IgE-mediated cow’s milk allergy. *Allergy*. 2004 Sep;59(9):980–7.
178. Longo G, Barbi E, Berti I, Meneghetti R, Pittalis A, Ronfani L, et al. Specific oral tolerance induction in children with very severe cow’s milk-induced reactions. *J Allergy Clin Immunol*. 2008 Feb;121(2):343–7.

179. Takahashi M, Taniuchi S, Soejima K, Sudo K, Hatano Y, Kaneko K. New efficacy of LTRAs (montelukast sodium): it possibly prevents food-induced abdominal symptoms during oral immunotherapy. *Allergy, Asthma Clin Immunol*. 2014 Jan 17;10(1):3.
180. Ibáñez MD, Escudero C, Sánchez-García S, Rodríguez del Río P. Comprehensive Review of Current Knowledge on Egg Oral Immunotherapy. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2015;25(5):316–28; quiz 2 p following 328.
181. Vazquez-Ortiz M, Alvaro M, Piquer M, Dominguez O, Machinena A, Martín-Mateos MA, et al. Baseline specific IgE levels are useful to predict safety of oral immunotherapy in egg-allergic children. *Clin Exp Allergy*. 2014 Jan;44(1):130–41.
182. Fuentes-Aparicio V, Alvarez-Perea A, Infante S, Zapatero L, D'Oleo A, Alonso-Lebrero E. Specific oral tolerance induction in paediatric patients with persistent egg allergy. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2013 May;41(3):143–50.
183. Patriarca G, Schiavino D, Nucera E, Schinco G, Milani A, Gasbarrini GB. Food allergy in children: results of a standardized protocol for oral desensitization. *Hepatogastroenterology*. 1998;45(19):52–8.
184. García Rodríguez R, Urra JM, Feo-Brito F, Galindo PA, Borja J, Gómez E, et al. Oral rush desensitization to egg: efficacy and safety. *Clin Exp Allergy*. 2011 Sep;41(9):1289–96.
185. Tortajada-Girbés M, Porcar-Almela M, Martorell-Giménez L, Tallón-Guerola M, Gracia-Antequera M, Codoñer-Franch P. Specific oral tolerance induction (SOTI) to egg: our experience with 19 children. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2012;22(1):75–7.
186. Leonard SA, Sampson HA, Sicherer SH, Noone S, Moshier EL, Godbold J, et al. Dietary baked egg accelerates resolution of egg allergy in children. *J Allergy Clin Immunol*. 2012 Aug;130(2):473–480.e1.
187. Itoh N, Itagaki Y, Kurihara K. Rush specific oral tolerance induction in school-age children with severe egg allergy: one year follow up. *Allergol Int*. 2010 Mar;59(1):43–51.
188. Pérez-Rangel I, Rodríguez del Río P, Escudero C, Sánchez-García S, Sánchez-Hernández JJ, Ibáñez MD. Efficacy and safety of high-dose rush oral immunotherapy in persistent egg allergic children. *Ann Allergy, Asthma Immunol*. 2017;118(3):356–364.e3.
189. Romantsik O, Bruschetini M, Tosca MA, Zappettini S, Della Casa Alberighi O, Calevo MG. Oral and sublingual immunotherapy for egg allergy. Romantsik O, editor. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Nov 18;(11):CD010638.
190. Plewako H, Wosińska K, Arvidsson M, Bjorkander J, Skov PS, Håkansson L, et al. Basophil interleukin 4 and interleukin 13 production is suppressed during the early phase of rush immunotherapy. *Int Arch Allergy Immunol*. 2006;141(4):346–53.
191. Vila L, Moreno A, Gamboa PM, Martínez-Aranguren R, Sanz ML. Decrease in antigen-specific CD63 basophil expression is associated with the development of tolerance to egg by SOTI in children. *Pediatr Allergy Immunol*. 2013 Aug;24(5):463–8.
192. Sampson HA. Food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2003 Feb;111(2 Suppl):S540-7.
193. Clark AT, Ewan PW. Food allergy in childhood. *Arch Dis Child*. 2004 Feb;89(2):197.

194. Fuentes-Aparicio V, Alvarez-Perea A, Infante S, Zapatero L, D'Oleo A, Alonso-Lebrero E. Specific oral tolerance induction in paediatric patients with persistent egg allergy. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2013 May;41(3):143–50.
195. Itoh N, Itagaki Y, Kurihara K. Rush Specific Oral Tolerance Induction in School-Age Children with Severe Egg Allergy: One Year Follow Up. *Allergol Int*. 2010;59(1):43–51.
196. Ridolo E, De Angelis GL, Dall'Aglio P. Eosinophilic esophagitis after specific oral tolerance induction for egg protein. *Ann Allergy, Asthma Immunol*. 2011 Jan;106(1):73–4.
197. Lucendo AJ, Arias Á, Tenias JM. Relation between eosinophilic esophagitis and oral immunotherapy for food allergy: a systematic review with meta-analysis. *Ann Allergy, Asthma Immunol*. 2014 Dec;113(6):624–9.
198. Staden U, Rolinck-Werninghaus C, Brewe F, Wahn U, Niggemann B, Beyer K. Specific oral tolerance induction in food allergy in children: efficacy and clinical patterns of reaction. *Allergy*. 2007 Nov;62(11):1261–9.
199. Martorell A, De la Hoz B, Ibáñez MD, Bone J, Terrados MS, Michavila A, et al. Oral desensitization as a useful treatment in 2-year-old children with cow's milk allergy. *Clin Exp Allergy*. 2011 Sep;41(9):1297–304.
200. Lucendo AJ, Arias Á, Tenias JM. Relation between eosinophilic esophagitis and oral immunotherapy for food allergy: a systematic review with meta-analysis. *Ann Allergy, Asthma Immunol*. 2014;113(6):624–9.
201. Brożek JL, Terracciano L, Hsu J, Kreis J, Compalati E, Santesso N, et al. Oral immunotherapy for IgE-mediated cow's milk allergy: a systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Allergy*. 2012 Mar;42(3):363–74.
202. Yeung JP, Kloda LA, McDevitt J, Ben-Shoshan M, Alizadehfar R. Oral immunotherapy for milk allergy. In: Yeung JP, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2012. p. CD009542.
203. Vazquez-Ortiz M, Turner PJ. Improving the safety of oral immunotherapy for food allergy. *Pediatr Allergy Immunol*. 2016;27(2):117–25.
204. Ishizaka A, Sakiyama Y, Nakanishi M, Tomizawa K, Oshika E, Kojima K, et al. The inductive effect of interleukin-4 on IgG4 and IgE synthesis in human peripheral blood lymphocytes. *Clin Exp Immunol*. 1990 Mar;79(3):392–6.
205. Satoguina JS, Weyand E, Larbi J, Hoerauf A. T regulatory-1 cells induce IgG4 production by B cells: role of IL-10. *J Immunol*. 2005 Apr 15;174(8):4718–26.
206. Platts-Mills T, Vaughan J, Squillace S, Woodfolk J, Sporik R. Sensitisation, asthma, and a modified Th2 response in children exposed to cat allergen: a population-based cross-sectional study. *Lancet*. 2001;357(9258):752–6.
207. Mousallem T, Burks AW. Immunology in the Clinic Review Series; focus on allergies: immunotherapy for food allergy. *Clin Exp Immunol*. 2012 Jan;167(1):26–31.
208. Savilahti EM, Rantanen V, Lin JS, Karinen S, Saarinen KM, Goldis M, et al. Early recovery from cow's milk allergy is associated with decreasing IgE and increasing IgG4 binding to cow's milk epitopes. *J Allergy Clin Immunol*. 2010 Jun;125(6):1315–1321.e9.
209. Stapel SO, Asero R, Ballmer-Weber BK, Knol EF, Strobel S, Vieths S, et al. Testing for IgG4 against foods is not recommended as a diagnostic tool: EAACI Task Force Report. *Allergy*. 2008 Jul 16;63(7):793–6.
210. Ruiter B, Knol EF, van Neerven RJJ, Garssen J, Bruijnzeel-Koomen CAFM,

- Knulst AC, et al. Maintenance of tolerance to cow's milk in atopic individuals is characterized by high levels of specific immunoglobulin G4. *Clin Exp Allergy*. 2007 Jul;37(7):1103–10.
211. Shek LPC, Bardina L, Castro R, Sampson HA, Beyer K. Humoral and cellular responses to cow milk proteins in patients with milk-induced IgE-mediated and non-IgE-mediated disorders. *Allergy*. 2005 Jul;60(7):912–9.
212. Ahrens B, Lopes de Oliveira LC, Schulz G, Borres MP, Niggemann B, Wahn U, et al. The role of hen's egg-specific IgE, IgG and IgG4 in the diagnostic procedure of hen's egg allergy. *Allergy*. 2010 Dec;65(12):1554–7.
213. Okamoto S, Taniuchi S, Sudo K, Hatano Y, Nakano K, Shimo T, et al. Correction: Predictive value of IgE/IgG4 antibody ratio in children with egg allergy. *Allergy, Asthma Clin Immunol*. 2013;9(1):34.
214. Oxelius VA. IgG subclass levels in infancy and childhood. *Acta Paediatr Scand*. 1979 Jan;68(1):23–7.
215. Yanagida N, Sato S, Asaumi T, Nagakura K, Ogura K, Ebisawa M. Safety and Efficacy of Low-Dose Oral Immunotherapy for Hen's Egg Allergy in Children. *Int Arch Allergy Immunol*. 2016;171(3–4):265–8.
216. Tosca MA, Pistorio A, Accogli A, Silvestri M, Rossi GA, Ciprandi G. Egg allergy: The relevance of molecular-based allergy diagnostics. *Clin Exp Allergy*. 2014;44(8):1094–5.
217. Alessandri C, Zennaro D, Scala E, Ferrara R, Bernardi ML, Santoro M, et al. Ovomucoid (Gal d 1) specific IgE detected by microarray system predict tolerability to boiled hen's egg and an increased risk to progress to multiple environmental allergen sensitisation. *Clin Exp Allergy*. 2012;42(3):441–50.
218. Ott H, Baron JM, Heise R, Ocklenburg C, Stanzel S, Merk HF, et al. Clinical usefulness of microarray-based IgE detection in children with suspected food allergy. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2008;63(11):1521–8.
219. D'Urbano LE, Pellegrino K, Artesani MC, Donnanno S, Luciano R, Riccardi C, et al. Performance of a component-based allergen-microarray in the diagnosis of cow's milk and hen's egg allergy. *Clin Exp Allergy*. 2010;40(10):1561–70.
220. Lemon-Mulé H, Sampson HA, Sicherer SH, Shreffler WG, Noone S, Nowak-Wegrzyn A. Immunologic changes in children with egg allergy ingesting extensively heated egg. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;122(5):977–84.
221. Ibanez MD, Escudero C, Sanchez-Garcia S, Rodriguez del Rio P, Ibáñez MD, Escudero C, et al. Comprehensive review of current knowledge on egg oral immunotherapy. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2015;25(5):316–28.
222. MacGlashan DW. Basophil activation testing. *J Allergy Clin Immunol*. 2013 Oct;132(4):777–87.
223. Wanich N, Nowak-Wegrzyn A, Sampson HA, Shreffler WG. Allergen-specific basophil suppression associated with clinical tolerance in patients with milk allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2009 Apr;123(4):789–94.e20.
224. MacGlashan DW. Self-termination/anergic mechanisms in human basophils and mast cells. *Int Arch Allergy Immunol*. 2009;150(2):109–21.
225. Macglashan D, Miura K. Loss of syk kinase during IgE-mediated stimulation of human basophils. *J Allergy Clin Immunol*. 2004 Dec;114(6):1317–24.

226. Marone G, Spadaro G, Patella V, Genovese A. The clinical relevance of basophil releasability. *J Allergy Clin Immunol*. 1994 Dec;94(6 Pt 2):1293–303.
227. Shreffler WG. Evaluation of basophil activation in food allergy: present and future applications. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2006 Jun;6(3):226–33.
228. Sampson HA, Broadbent KR, Bernhisel-Broadbent J. Spontaneous release of histamine from basophils and histamine-releasing factor in patients with atopic dermatitis and food hypersensitivity. *N Engl J Med*. 1989 Jul 27;321(4):228–32.
229. Gernez Y, Tirouvanziam R, Yu G, Ghosn EEB, Reshamwala N, Nguyen T, et al. Basophil CD203c levels are increased at baseline and can be used to monitor omalizumab treatment in subjects with nut allergy. *Int Arch Allergy Immunol*. 2011;154(4):318–27.
230. Ford LS, Bloom KA, Nowak-Węgrzyn AH, Shreffler WG, Masilamani M, Sampson HA. Basophil reactivity, wheal size, and immunoglobulin levels distinguish degrees of cow's milk tolerance. *J Allergy Clin Immunol*. 2013 Jan;131(1):180-6-3.
231. Dello Iacono I, Tripodi S, Calvani M, Panetta V, Verga MC, Miceli Sopo S. Specific oral tolerance induction with raw hen's egg in children with very severe egg allergy: a randomized controlled trial. *Pediatr Allergy Immunol*. 2013 Feb;24(1):66–74.
232. Meglio P, Giampietro PG, Gianni S, Galli E. Oral desensitization in children with immunoglobulin E-mediated cow's milk allergy--follow-up at 4 yr and 8 months. *Pediatr Allergy Immunol*. 2008 Aug;19(5):412–9.
233. Zapatero L, Alonso E, Fuentes V, Martínez MI. Oral desensitization in children with cow's milk allergy. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2008;18(5):389–96.
234. Jones SM, Pons L, Roberts JL, Scurlock AM, Perry TT, Kulis M, et al. Clinical efficacy and immune regulation with peanut oral immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2009 Aug;124(2):292–300, 300-97.
235. Rodríguez del Río P, Díaz-Perales A, Sanchez-García S, Escudero C, do Santos P, Catarino M, et al. Oral immunotherapy in children with IgE-mediated wheat allergy: outcome and molecular changes. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2014;24(4):240–8.
236. Strid J, Thomson M, Hourihane J, Kimber I, Strobel S. A novel model of sensitization and oral tolerance to peanut protein. *Immunology*. 2004 Nov;113(3):293–303.
237. Alonso R, Pineda F, Enrique\* E, Tella R, Cisteró-Bahíma A. Usefulness of serum interleukin-10 in determining food tolerance. *Allergy*. 2007 Jun;62(6):710–1.
238. Poza-Guedes P, Barrios Y, Fuentes V, Franco A, Sánchez-Machín I, Alonso E, et al. Downregulation of angiogenesis factors, VEGF and PDGF, after rapid IgE desensitization and oral immunotherapy in children with food allergy. *Biomed Res Int*. 2014;2014.
239. Fuentes-Aparicio V, Alonso-Lebrero E, Zapatero L, Infante S, Lorente R, Muñoz-Fernández MÁ, et al. Induction of Treg cells after oral immunotherapy in hen's egg-allergic children. *Pediatr Allergy Immunol*. 2014 Feb;25(1):103–6.





**ANEXOS**

## ANEXOS

## Anexo I: Variables

CODIGO PACIENTE	Codificación paciente
EVOLUTIVO	Evolución ITO (fase mantenimiento e inducción): fallo/ pérdida tolerancia
PROVOFINAL	Resultado reprovocación (éxito: SI/pérdida tolerancia)
FECHAINICIO	Fecha inicio fase inducción ITO
FECHAFIN	Fecha fin fase inducción ITO
AÑOSINICIO	Edad al inicio ITO
DURACIONINDUCCION	Duración de la inducción ITO en días
ANTFAMILIARES	Antecedentes familiares de alergia
ASMA	Si padece asma
DERMATITIS	Si padece dermatitis
ACARO	Alergia a ácaros
POLEN	Alergia al polen
OTROSALIMENTOS	Alergia a otros alimentos
OTROSACUAL	Descripción de otros alimentos
IgETOTAL0	IgE inicio ITO
CAPCLARA0	IgE específica clara inicio ITO
CAPOVOA0	IgE específica ovoalbúmina inicio ITO
CAPOVOM0	IgE específica ovomucoide inicio ITO
IgETOTAL1	IgE fin de ITO
CAPCLARA1	IgE específica clara fin ITO
CAPOVOA1	IgE específica ovoalbúmina fin ITO
CAPOVOM1	IgE específica ovomucoide fin ITO
IgETOTAL3	IgE previo reprovocación
CAPCLARA3	IgE específica clara previo reprovocación
CAPOVOA3	IgE específica ovoalbúmina previo reprovocación
CAPOVOM3	IgE específica ovomucoide previo reprovocación
IgG <sub>4</sub> clarai	IgG <sub>4</sub> específica clara inicio ITO
IgG <sub>4</sub> ovoai	IgG <sub>4</sub> específica ovoalbúmina inicio ITO
IgG <sub>4</sub> ovomi	IgG <sub>4</sub> específica ovomucoide inicio ITO
IgG <sub>4</sub> claraf	IgG <sub>4</sub> específica clara fin ITO
IgG <sub>4</sub> ovoaf	IgG <sub>4</sub> específica ovoalbúmina fin ITO
IgG <sub>4</sub> ovomf	IgG <sub>4</sub> específica ovomucoide fin ITO
IgG <sub>4</sub> clarar	IgG <sub>4</sub> específica clara previo reprovocación
IgG <sub>4</sub> ovoar	IgG <sub>4</sub> específica ovoalbúmina previo reprovocación
IgG <sub>4</sub> ovomr	IgG <sub>4</sub> específica ovomucoide previo reprovocación
PCCLARA0	Tamaño prueba cutánea clara inicio ITO
PCOVOA0	Tamaño prueba cutánea ovoalbúmina inicio ITO
PCOVOM0	Tamaño prueba cutánea ovomucoide inicio ITO
PCCLARA1	Tamaño prick clara fin de ITO
PCOVOA1	Tamaño prick ovoalbúmina fin ITO
PCOVOM1	Tamaño prick ovomucoide fin ITO
PCCLARA3	Tamaño prick clara previo reprovocación
PCOVOA3	Tamaño prick ovoalbúmina previo reprovocación

PCOVOM3	Tamaño prick ovomucoide previo reprovocación
ANAFILAXIA	SI/NO
IL2 T0/T1/T3	Interleuquina 2 en T0, T1 y T3
IL4 T0/T1/T3	Interleuquina 4 en T0, T1 y T3
IL6 T0/T1/T3	Interleuquina 6 en T0, T1 y T3
IL10 T0/T1/T3	Interleuquina 10 en T0, T1 y T3
TNF T0/T1/T3	Factor necrosis tumoral en T0, T1 y T3
IFNG T0/T1/T3	Interferon gamma en T0, T1 y T3
IL17 T0/T1/T3	Interleuquina 17 en T0, T1 y T3
IgE Gal d 1 T0/T1/T3	Array IgE ovomucoide en T0, T1 y T3
IgE Gal d 2 T0/T1/T3	Array IgE ovoalbúmina en T0, T1 y T3
IgE Gal d 3 T0/T1/T3	Array IgE conalbúmina/ovotransferrina en T0, T1 y T3
IgE Gal d 5 T0/T1/T3	Array IgE livetina en T0, T1 y T3
IgG <sub>4</sub> Gal d 1 T0/T1/T3	Array IgG <sub>4</sub> ovomucoide en T0, T1 y T3
IgG <sub>4</sub> Gal d 2 T0/T1/T3	Array IgG <sub>4</sub> ovoalbúmina en T0, T1 y T3
IgG <sub>4</sub> Gal d 3 T0/T1/T3	Array IgG <sub>4</sub> conalbúmina/ovotransferrina en T0, T1 y T3
IgG <sub>4</sub> Gal d 5 T0/T1/T3	Array IgG <sub>4</sub> livetina en T0, T1 y T3

**Anexo II: Cuadernillo ITO**



**INMUNOTERAPIA ORAL CON ALIMENTOS (ITO)**

## INTRODUCCIÓN

Su hijo/a presenta alergia a leche/huevo. Este tipo de alergia es transitorio en la mayoría de los casos, alcanzando la tolerancia en los primeros años de vida. Pero en algunos casos persiste y permanece durante años con el riesgo de reacción, que puede llegar a ser grave, ante la ingestión accidental de alimentos o bebidas que contienen leche de vaca/huevo. Esta situación obliga a estar pendiente de la composición de los alimentos que puede tomar el/la niño/a.

Existe la posibilidad de adelantar la tolerancia mediante un protocolo de tratamiento que consiste en dar pequeñas cantidades del alimento que se van aumentando progresivamente hasta la cantidad igual a una toma habitual, con la ventaja de que el paciente pueda ya tolerar la leche de vaca/huevo o los alimentos que los contengan.

Este tratamiento tiene el riesgo de producir una reacción alérgica al llegar a una determinada cantidad del alimento. Esta reacción puede llegar a ser grave, con aparición de urticaria (ronchas por el cuerpo), hinchazón de labios, de párpados, congestión nasal, ocular, espasmo bronquial, vómitos, diarrea, dificultad respiratoria por hinchazón de las vías respiratorias, caída de la tensión o shock y es la misma que se produciría si por accidente le dieran a tomar al niño una cantidad equivalente de leche de vaca/huevo en el colegio o durante una excursión fuera del domicilio, con la diferencia de que en el Hospital disponemos de los medios necesarios para tratarla y controlarla.

Esta reacción puede aparecer de manera inmediata o al cabo de unas horas, por lo que deberá permanecer el tiempo necesario en observación en nuestra consulta.

Los síntomas que puede aparecer más tardíamente fuera de horario de consulta son los mismos, pero habitualmente de menor intensidad. Por este motivo, deberá llevar siempre la medicación de rescate y el cuadernillo informativo con las instrucciones necesarias.

Este tratamiento será realizado por personal sanitario especializado y durante su realización su hijo/a recibirá la asistencia médica necesaria.

En el caso de no querer realizar el tratamiento deberá suspender de la dieta

de su hijo/a, de forma indefinida, la leche de vaca/huevo y todos aquellos alimentos que pudieran contener este alimento o sus proteínas.

Puede usted formular a su médico todas las preguntas que crea conveniente para aclarar todas sus dudas.

## INSTRUCCIONES PARA LA ITO

1. Mantendrá la **dieta de exclusión** del alimento y los productos elaborados que lo contengan, según las recomendaciones que se entregaron por escrito.
2. Tomará **todos los días** la cantidad de HUEVO administrada en la consulta y que se indica en el cuadernillo.
3. La dosis del alimento deberá administrarse **una vez al día**, eligiendo preferiblemente las horas de la tarde-noche y, aproximadamente, la misma hora todos los días.
4. Se debe tomar la dosis del alimento con el estómago lleno, evitando hacerlo en ayunas.
5. Deberá mantener a su hijo/a en **observación durante 1-2 horas** tras la administración del alimento.
6. Deberá **evitar la realización del ejercicio físico durante las 2 horas** tras la administración del alimento.
7. **Evitará tumbarse durante 1 hora** tras la administración del medicamento.
8. En caso necesario, deberá tomar la **medicación** indicada por su médico de manera ininterrumpida:  

---

---

---
9. Como analgésico/antiinflamatorio utilizará el **paracetamol**, debiendo evitar otro tipo de antiinflamatorios como el ibuprofeno,...
10. En este cuadernillo se anotará la fecha en que tendrá que acudir a la Unidad de Alergología Infantil para la administración de la siguiente dosis del alimento.

**11.** En caso de infecciones, empeoramiento de su proceso alérgico (rinoconjuntivitis, asma bronquial, dermatitis atópica,...) o aparición de otros **procesos intercurrentes**, no podrá acudir a aumentar la dosis en la consulta, manteniendo siempre la misma dosis, a excepción de presentar una gastroenteritis o proceso grave, en cuyo caso se pondrá en contacto con nosotros.

**12.** En caso de no poder acudir a la consulta al incremento de dosis por presentar alguna enfermedad o por otro motivo, deberá continuar con la misma dosis hasta la siguiente fecha de consulta. Deberá llamar para anular o cambiar la cita al **teléfono**:

---

---

---

**13.** Ante cualquier duda o problema, llamará a estos mismos teléfonos.

**14.****INSTRUCCIONES EN CASO DE REACCIÓN ALÉRGICA**

Las reacciones adversas serán tratadas en función de su gravedad:

**1.** En caso de presentar:

- erupción cutánea, hinchazón
- dolor abdominal o vómito

utilizará:

---

---

---

**2.** En caso de presentar:

- erupción cutánea extensa que progresa rápidamente y/o con picor de palmas y plantas o que se acompaña de síntomas de nariz o dolor abdominal o vómitos,
- dificultad para respirar, pitos en el pecho, tos de perro, afonía brusca, ruido al respirar, mareo, utilizará:
- adrenalina autoinyectable: \_\_\_\_\_
- la medicación del punto 1: \_\_\_\_\_

Acudirán Urgencias de Pediatría, para su valoración y completar el tratamiento si fuera necesario.

Tras cualquier tipo de reacción, además de administrar el tratamiento correspondiente, informarán de la reacción llamando al teléfono: 944006330

o escribiendo un correo electrónico a: [carlos.gonzalezdiaz@osakidetza.eus](mailto:carlos.gonzalezdiaz@osakidetza.eus)

El uso de medicación de rescate no influirá para la continuación normal de la ITO.



## INSTRUCCIONES PARA EL AJUSTE DE DOSIS

- 1.** Si por algún motivo se interrumpe la administración del alimento durante tres días o más, informará por teléfono para administrar la dosis bajo control en la consulta.
- 2.** En caso de que el paciente no pueda acudir al hospital al incremento de dosis semanal, continuará con la misma dosis hasta la fecha en que pueda acudir al hospital a dicho incremento.
- 3.** En caso de reacción adversa, deberá realizarse un ajuste de dosis en función de la gravedad de la reacción.
  - **Si la reacción consiste en síntomas subjetivos** (picor de boca, dolor abdominal leve...) repetirá la dosis al día siguiente.
  - **Si la reacción consiste en síntomas objetivos exclusivamente cutáneos leves** (erupción en la piel/hinchazón) **o sólo vómito o sólo síntomas de nariz:** se pondrá en contacto con nosotros para valorar la administración de la siguiente dosis.
  - **Si la reacción consiste en síntomas objetivos cutáneos extensos o que tienen indicación del uso de adrenalina** (punto 2 de la página anterior): acudirá al Urgencias de Pediatría del Hospital, tras haber administrado la medicación.

En caso de **duda** o de **reacciones repetidas con la misma dosis** (independientemente de su gravedad), se pondrá en contacto con nosotros, llamando por teléfono o escribiendo un correo electrónico.

FECHA	DOSIS	REACCIÓN EN CONSULTA	REACCIÓN EN DOMICILIO

## Anexo III: Hoja consentimiento

### HOJA DE INFORMACIÓN AL RESPONSABLE LEGAL DEL

### NIÑO ALÉRGICO A HUEVO QUE PARTICIPA EN EL PROCESO DE INDUCCIÓN DE TOLERANCIA CON DICHO ALIMENTO

**TÍTULO DEL PROYECTO:** Inducción de tolerancia oral a niños con alergia a huevo. Detección de posibles factores predictores de reacciones adversas y tolerancia. Seguimiento durante tres años.

**INVESTIGADOR PRINCIPAL:** Dr. Pedro Manuel Gamboa Setien

**INVESTIGADOR COLABORADOR:** Dr. Carlos González Díaz

**ENTIDAD FINANCIADORA:** Gobierno Vasco

**DURACIÓN:** 3 años

#### **DESCRIPCIÓN GENERAL:**

El objetivo de este proyecto consiste en identificar los posibles factores que van a condicionar la aparición de efectos adversos durante la fase de inducción de tolerancia, así como aquellos que condicionen lograr o no una tolerancia completa frente a dicho alimento una vez terminada la fase de inducción.

**Tal y como se recoge en el Consentimiento informado para el inicio de la inducción de tolerancia con huevo, este procedimiento no está exento de riesgos pudiendo aparecer reacciones moderadas en el 50% de los niños. Tampoco se sabe con exactitud qué porcentaje de niños alcanzarán una tolerancia completa (ingesta de un huevo) al finalizar esta fase o si se logrará una tolerancia parcial. El número mínimo de visitas desde el inicio hasta el fin del estudio-alta será de 12, si bien esta cifra puede aumentar en función de la respuesta de cada uno de los niños.**

Considerando que su hijo/a va a iniciar el proceso de inducción de tolerancia, el investigador/responsable clínico que le informa, (Dr. Pedro Gamboa o Dr. Carlos González) le invita a participar en este proyecto de investigación, para lo que solicitamos su consentimiento.

Su participación es totalmente voluntaria. Antes de decidir si quiere que su hijo/a participe o no, le rogamos lea detenidamente este documento que incluye la información sobre este estudio. Queremos asegurarnos de que está perfectamente informado sobre el propósito y lo que implica la participación en el mismo. Puede formular todas las preguntas que le surjan y solicitar aclaración sobre cualquier aspecto para asegurar que entiende todos los procedimientos del estudio, incluyendo los posibles riesgos y/o los beneficios esperados. No firme antes de tener la seguridad de entender todos los aspectos y objetivos del estudio.

La duración total del estudio será de tres años

#### **PROPÓSITO DEL ESTUDIO:**

Con la ayuda de los anticuerpos de su hijo/a frente a proteínas de la leche de vaca o del huevo, generados durante la alergia, los investigadores tratarán de analizar, cómo esos anticuerpos condicionan el número e intensidad de las reacciones adversas durante la fase de inducción de tolerancia, así como intentar predecir que niños lograrán superar definitivamente su alergia a alimentos.

#### **PROCEDIMIENTOS Y TOMA DE MUESTRAS:**

**Si su hijo ha tenido síntomas objetivos (ronchas, hinchazón, etc) en los últimos 6 meses tras ingesta de huevo, se iniciará de inmediato el proceso de inducción de tolerancia. En el caso de que le periodo transcurrido haya**

sidio superior a este tiempo se realizará una administración controlada y progresiva del alimento con el fin de comprobar la persistencia o bien superación de la alergia del niño frente a este alimento. Únicamente en los casos en que el niño refiera sólo síntomas subjetivos (picor en la boca, molestias abdominales, etc), se realizará una provocación oral doble ciego en la que ni el médico ni el niño o su familia saben si recibe el alimento al que es supuestamente alérgico o bien placebo (preparado ausente de alimento). Esta última provocación se realiza en dos días diferentes (uno para el alimento y otro para el placebo).

Para este estudio se le pedirá una muestra de sangre (5ml en total). Esta sangre se la extraerán en el Servicio de Extracciones cuando acudan a realizarle la analítica rutinaria que le han solicitado en su consulta y no supondrá ninguna extracción adicional a lo largo de todo el estudio. Esta muestra se le solicitará antes de iniciar la inducción de tolerancia, al finalizar la misma y cada año con posterioridad, a lo largo del periodo de estudio.

De esta muestra se obtendrá el suero donde se encontrarán los anticuerpos responsables de la alergia. No habrá que realizar extracciones adicionales, dado que existe una pequeña cantidad de suero sobrante de cada una de las extracciones analíticas, que se guardó para evitar nuevas extracciones en caso de producirse algún error durante su realización. En el caso de que rechace su participación el estudio las muestras de suero serán destruidas.

**Las muestras de suero se guardan en un congelador a -20º C, de forma anónima, con una clave de identificación, que será accesible sólo a los investigadores del estudio. El tiempo máximo de almacenamiento será de tres años siendo destruidas las muestras de suero sobrantes al finalizar este plazo de tiempo.**

**En todo caso, este estudio no supone ninguna prueba adicional a las que se realizan de forma rutinaria en el proceso de inducción de tolerancia.**

No hay contraprestación económica de ningún tipo, tampoco por el tiempo empleado.

#### **RIESGOS Y BENEFICIOS**

La extracción de sangre no conlleva más molestias que un simple pinchazo en la vena en el brazo. A veces, muy raramente, puede ocasionar un pequeño hematoma o una leve inflamación que remitirán en pocos días. Además coincidirá con alguna extracción de rutina que deba realizársele.

No se espera que reciba ningún beneficio personal por su participación en este estudio. En cualquier caso, los datos recogidos en el mismo podrán derivar en un mayor conocimiento de su enfermedad o condición objeto de estudio.

Su participación en este estudio es completamente voluntaria: Si usted decide no participar recibirá todos los cuidados médicos que pudiera necesitar y su relación con los equipos médicos que le atiendan no se verá afectada.

#### **TRATAMIENTO DE LOS DATOS Y CONFIDENCIALIDAD**

Se solicita su consentimiento para la utilización de los datos y la muestra de su hijo para el desarrollo de este proyecto de investigación. Tanto los datos personales (edad, sexo, raza), como los datos de salud o la muestra para investigación, se recogerán empleando un procedimiento de codificación. Sólo el investigador y/o médico responsable podrá relacionar estos datos con Vd, siendo responsable de custodiar el documento de consentimiento. Sólo a él/ella le corresponde garantizar el cumplimiento de su voluntad en relación al uso de la muestra biológica que vd. cede para investigación.

La información que será procesada durante el análisis de los datos obtenidos y aparecerá en los informes y/o memorias del Proyecto, aunque en ningún caso será posible identificarle, asegurando en todo momento el cumplimiento de la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal. En

observancia a esta ley le informamos que los datos de carácter personal recogidos en este estudio pasarán a formar parte de un fichero automatizado que reúne las medidas de seguridad de nivel alto. Asimismo, los resultados de esta investigación podrán publicarse en revistas científicas o presentarse en sesiones clínicas, pero siempre garantizando el completo anonimato. El Hospital de Basurto garantiza que en ningún caso saldrá del centro dato alguno que le identifique personalmente.

Se garantiza el respeto a la calidad de los proyectos de investigación biomédica y el respeto a la dignidad de las personas durante su consecución, en cumplimiento de la Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica, y la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica.

#### **BENEFICIO**

La donación de muestras para investigación es voluntaria y altruista. Su único beneficio es el que corresponde al avance de la medicina en beneficio de la sociedad, y el saber que ha colaborado en este proceso.

La muestra así recogida no podrá ser objeto directo de actividades con ánimo de lucro.

El Hospital de Basurto garantiza que en ningún caso saldrá del centro dato alguno que identifique personalmente a su hijo/a.

Los resultados de futuros estudios podrán ser comunicados en reuniones científicas, congresos médicos o publicaciones científicas. Siempre se mantendrá una estricta confidencialidad sobre su identidad.

**La utilización de la muestra biológica para una finalidad distinta** a la expresada habrá de ser expresamente autorizada por Vd. o su hijo/a en caso de mayoría de edad, en un nuevo documento de consentimiento, siempre y cuando se le haya suministrado previamente la información que fuere necesaria.

#### **REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO**

En cualquier momento podrá Vd. revocar el consentimiento para participar en el proyecto de investigación y/o utilizar las muestras obtenidas. No obstante, los efectos de la revocación no se extenderán a los datos resultantes de las investigaciones que se hayan llevado a cabo previamente a las mismas.

Los derechos de acceso, rectificación, cancelación y oposición puede ejercitarlos ante el Dr. Pedro Manuel Gamboa Setien del Hospital de Basurto, responsable clínico de la donación de su muestra biológica.

Si necesita más información o alguna aclaración no dude en dirigirse al Dr. Pedro Manuel Gamboa Setien del Hospital de Basurto, Tfno: 946006000

**CONSENTIMIENTO PARA LA PARTICIPACIÓN EN EL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN**

**Investigador/Responsable clínico:** Dr. Pedro M. Gamboa Setien / Dr Carlos González Díaz

**TÍTULO DEL PROYECTO:** Inducción de tolerancia oral a niños con alergia a leche o huevo.

**Detección de posibles factores predictores de reacciones adversas y tolerancia. Seguimiento durante tres años.**

Yo.....  
 ...con DNI..... declaro bajo mi responsabilidad que he leído la Hoja de Información al paciente, de la que se me ha entregado una copia. Se me han explicado las características y el objetivo del estudio, así como los posibles beneficios y riesgos que puedo esperar, los derechos que puedo ejercitar, y las previsiones sobre el tratamiento de datos y muestras. Se me ha dado tiempo y oportunidad para realizar preguntas, que han sido respondidas a mi entera satisfacción.

Sé que se mantendrá en secreto la identidad de mi hijo/a y que se identificarán mis muestras con un sistema de codificación. Soy libre de revocar mi consentimiento en cualquier momento y por cualquier motivo, sin tener que dar explicación y sin que repercuta negativamente sobre cualquier tratamiento médico presente o futuro.

Yo doy mi consentimiento para que se utilicen las muestras y los datos asociados de mi hijo/a como parte de **este proyecto de investigación**. Consiento en que mi hijo/a participe voluntariamente en este proyecto de investigación y renuncio a reclamar cualquier beneficio económico por la participación en el estudio.

Fecha ..... Firma del paciente

.....

Fecha :..... Firma representante legal (si procede).....

Nombre representante legal:

**Relación con el paciente:**

Confirmando que he explicado las características del proyecto de investigación y las condiciones de conservación y seguridad que se aplicarán a la muestra y a los datos conservados.

.....Dr.

Pedro

Gamboa.....

*(Nombre del Investigador o la persona designada para proporcionar la información)*

Fecha ...8 abril de2013.....

Firma .....

**INTRODUZCA ESTA HOJA EN EL SOBRE YA FRANQUEADO**

## Anexo IV: Cuaderno de adrenalina

### Información sobre el uso de autoinyectores de adrenalina

#### Debe conocer que:

1. La adrenalina es el tratamiento de elección en caso de anafilaxia.
2. La rapidez en su administración es **FUNDAMENTAL** ya que la evolución de la reacción alérgica es impredecible y puede progresar rápidamente de una reacción leve a otra muy severa.
3. El niño debe llevar **SIEMPRE** el autoinyector de adrenalina, porque la reacción alérgica puede ocurrir en cualquier lugar y contexto. En el centro escolar también deben tener la medicación.
4. El dispositivo es de un solo uso. Si los síntomas no ceden en 10 minutos y tiene otro autoinyector de adrenalina, puede utilizar una segunda dosis.

#### Cuándo usar la adrenalina:

Debe administrar la adrenalina en caso de:

- Afectación cutánea extensa que progresa rápidamente y/o se acompaña de picor intenso en palmas o plantas.
- Afectación cutánea que se acompaña de vómitos repetidos o síntomas de nariz-ojos de aparición brusca.
- Afonía brusca o dificultad para tragar brusca e intensa.
- Dificultad respiratoria, pitidos en el pecho, tos perruna o tos seca repetida
- Mareo o alteración de la conciencia

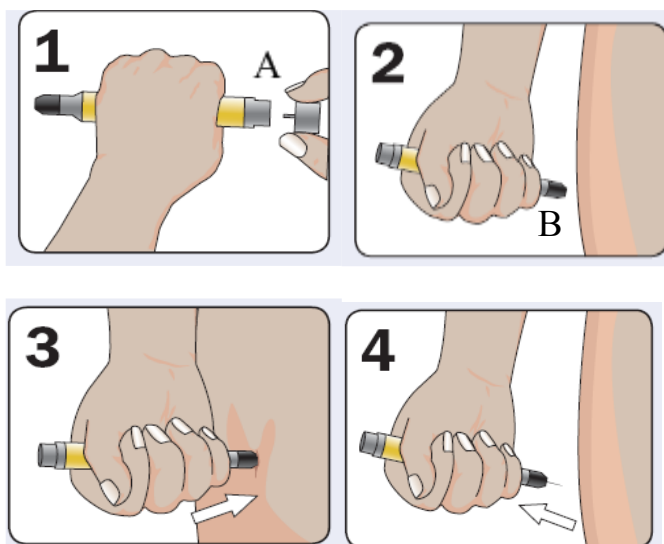
#### Qué efectos secundarios tiene la adrenalina:

Los efectos secundarios de la adrenalina intramuscular son leves y transitorios y son similares a los que sentimos cuando estamos nerviosos:

- Taquicardia y palpitaciones.
- Temblor de manos o generalizado.
- Dolor de cabeza.
- Sequedad de boca.

**Cómo usar la adrenalina:**

- Tumbarse al niño.
- Sacar la adrenalina de su envase.
- Agarrar el autoinyector con la mano asegurándose de que los dedos no están sobre el extremo del dispositivo.
- Retirar el tapón de seguridad.
- Presionar el extremo contrario al tapón de seguridad sobre la parte externa del muslo hasta oír un “click”.
- Mantener el autoinyector en esa posición durante 10 segundos.
- Masajear el muslo durante 10 segundos.
- Avisar al 112 explicando que el niño ha tenido una anafilaxia que ha precisado adrenalina.



- 1.- Quitar el tapón (A);
- 2.- Colocar el extremo opuesto (B) en la cara externa del muslo;
- 3.- Presionar con fuerza, se oye un “click”. Mantener 10 segundos la presión;
- 4.- Retirar y masajear durante 10 segundos.