



Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud

**INDUCCIÓN DE TOLERANCIA ORAL CON HUEVO EN PACIENTES
PEDIÁTRICOS CON ALERGIA PERSISTENTE**

**Tesis Doctoral presentada por
VICTORIA FUENTES APARICIO**

AÑO 2020



Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud

**INDUCCIÓN DE TOLERANCIA ORAL CON HUEVO EN
PACIENTES PEDIÁTRICOS CON ALERGIA
PERSISTENTE**

Tesis Doctoral presentada por

VICTORIA FUENTES APARICIO

Dirigida por:

Dra. M.^a LUISA BAEZA OCHOA DE OCÁRIZ

Dr. JOSÉ MANUEL ZUBELDIA ORTUÑO

Tutor: Dr. FELIPE LUCENA MAROTTA

Alcalá de Henares, 2020

A mis padres, en reconocimiento y agradecimiento por haberme educado bajo los principios del tesón y el trabajo que hacen posible continuar adelante a pesar de las dificultades encontradas en el camino, y a mi hermana por su cariño, comprensión e incondicional apoyo, que me ha animado continuamente a realizar esta tesis.

AGRADECIMIENTOS

Deseo mostrar mi más sincero agradecimiento y rendir un merecido homenaje a todos aquellos que me han ayudado a desarrollarme como persona y especialmente a llevar a buen puerto este trabajo de investigación. A todas aquellas personas, sin las cuales, este trabajo no habría visto la luz, incluso aquellas que por descuido haya olvidado citar en estas páginas.

A todos ellos mi más sincero agradecimiento por sus aportaciones a lo largo de mi vida.

En primer lugar, a la Dra. María Luisa Baeza, directora de esta tesis. Por confiar en mí para la realización de este trabajo y dirigírmelo como sólo ella puede hacerlo. Por su disponibilidad y asesoramiento en todo momento, aportando valiosas correcciones. Por facilitarme la realización de este trabajo y por transmitirme confianza y seguridad en mis resultados. Lleva 22 años formándome y enseñándome a ser investigadora y comunicadora. Ha puesto a mi disposición los recursos disponibles y a veces también casi los que no estaban disponibles para que pudiera desarrollar mi carrera y llegar hasta aquí.

Al Dr. José Manuel Zubeldia, codirector de esta tesis, mi jefe, por su ayuda, sabios consejos y amable disponibilidad siempre que se necesita. Por enseñarme a pensar con mentalidad científica. Por sus críticas y comentarios, siempre positivos, que me han hecho crecer como profesional.

Al Dr. Felipe Lucena, gracias por ayudarme y hacer fácil lo difícil, a la hora de la tutoría de este trabajo.

A la Dra. Lydia Zapatero, mi “ejemplo a seguir”, por su ayuda desinteresada en todo momento en la realización de este proyecto y su constante apoyo y estímulo. Por sus excelentes y siempre acertados comentarios, por ser tan buena persona, haciendo siempre gala de valores como la lealtad y la honestidad. Por ser una excelente profesional y mejor persona y por transmitirme confianza y seguridad en mí. Por recibirme siempre con una sonrisa. De ella he aprendido que uno puede conseguir todo lo que se proponga con esfuerzo, decisión y buen hacer.

A las Dras. María Rubio Sotés y M^a Isabel Martínez Molero, antigua Jefa del Servicio de Alergología del Hospital General Universitario Gregorio Marañón y de la Sección de

Alergia Infantil del mismo hospital, respectivamente. Mis primeras jefas. Unas maestras en todos los sentidos. A ambas por la confianza que depositaron siempre en mí y haberme dado su apoyo incondicional. A la Dra. M^a Isabel Martínez Molero, en especial por su estímulo, asesoramiento y colaboración en la puesta en marcha y el desarrollo de este abordaje terapéutico. Por haber confiado en mí y haberme dado la oportunidad para poner en marcha y desarrollar este abordaje terapéutico cuando comenzaba sus primeros pasos y yo era una entusiasta inexperta. Personas de las que tanto aprendí y que tantas y tan buenas oportunidades me ofrecieron a cambio de nada.

A la Dra. Infante, muchas gracias Sonso, por tu apoyo, por ayudarme con todos los trámites administrativos y animarme a que este trabajo salga finalmente a la luz.

Al Dr. Alberto Álvarez, por su inestimable ayuda, trabajo y apoyo en este proyecto desde sus primeras fases y el “soporte” estadístico constante y desinteresado.

A mis compañeros de la sección de Alergología Infantil del Hospital General Universitario Gregorio Marañón desde siempre, las Dra. Elena Alonso, Elena Seoane, Sonsoles Infante, Alberto Álvarez y Paula Cabrera por su profesionalidad y la confianza que depositan y han depositado en mí. Gracias por vuestra comprensión en la vorágine del trabajo diario, habéis sido un apoyo imprescindible. Siempre será un honor trabajar a vuestro lado y participar en todos los proyectos que tengamos delante.

A todos los entonces residentes de Alergia del Hospital General Universitario Gregorio Marañón que colaboraron conmigo en los primeros pasos de este trabajo, Alberto Álvarez, Elena Rodríguez, Carinne Sost y Aristides D’Oleo por pasar muchas horas haciendo “pesadas de huevo” en el laboratorio, y compartir las alegrías y sinsabores que ha dado este proyecto.

A mis compañeros del Servicio de Alergia de adultos del Hospital Gregorio Marañón, actuales o antiguos, Pilar Tornero, Teresa Herrero, Manuel de Barrio, Alicia Prieto, Francisco de Castro, Elena Rodríguez, Roberto Pelta, Patricia Rojas, Blanca Noguerado, Gabriela Zambrano, Santiago Olalde y a todos los residentes actuales y antiguos. Todos ellos me han aportado mucho y es un privilegio haber trabajado y trabajar con este

excepcional grupo de profesionales, desde hace muchos años, aprendiendo y compartiendo experiencias y momentos.

A la Dra. Guadalupe Marco, por su ayuda, amistad, bondad, trabajo y apoyo.

Al Dr. Rafael Correa, gracias por ayudarme con la interpretación de las técnicas de laboratorio realizadas en parte de este proyecto.

A las enfermeras de Alergia Infantil del Hospital Materno-Infantil Gregorio Marañón a lo largo de estos años, Teresa, Patricia, Paquita, Loli, Marta, Rocío y Belén por su excelente labor de enfermería y apoyo en todo momento y sin las que este trabajo no habría sido posible.

A las auxiliares de la consulta, Inés, Juana, Elena y M^a Ángeles por tantas y tantas peticiones “extras” de historias al archivo para revisar una y mil veces más las historias clínicas de estos pacientes.

Al servicio de Alergia del hospital Clínico Universitario San Carlos, las Dras. Montserrat Fernández Rivas, Mercedes Cimarra, Teresa Robledo, M.^a Luisa González, Leticia Sánchez y Sonia Vázquez por su apoyo y ayuda en la elaboración de este trabajo en el tiempo que tuve la oportunidad de trabajar con ellas.

A Isabel Almendros y José María Bellón de la Unidad de estadística del Hospital Gregorio Marañón y a Náyade e Irene de la Unidad de investigación del Hospital Clínico San Carlos por las interminables horas dedicadas al análisis de datos. Gracias en especial a Isabel, por todo el tiempo que este trabajo “te ha robado”.

A toda mi familia y amigos, que a lo largo de mi vida me han aportado experiencias maravillosas y me han permitido disfrutar con ellos y a los que pido perdón por las horas “robadas” para la realización de este trabajo. Espero poder recompensarlos de ahora en adelante.

Y sobre todo gracias a los padres y los pacientes por aventurarse con nosotros en este tratamiento que hoy cuenta con una experiencia de más de 200 pacientes tratados a lo

largo de más de diez años y con unos excelentes resultados que han contribuido a que nuestro hospital se convierta en centro de referencia nacional en inmunoterapia oral con alimentos.

Muchas gracias a todos.

INDICE

ÍNDICE DE FIGURAS	1
ÍNDICE DE TABLAS	3
RESUMEN	7
1. INTRODUCCION	17
1.1. ALERGIA A ALIMENTOS	17
1.1.1. CLASIFICACIÓN	17
1.1.2. PREVALENCIA	20
1.1.3. FISIOPATOLOGÍA	22
1.2. ALERGIA A HUEVO	32
1.2.1. EL HUEVO COMO ALIMENTO	32
1.2.2. ALÉRGENOS DEL HUEVO	33
1.2.3. HISTORIA NATURAL DE LA ALERGIA AL HUEVO	37
1.2.4. TIPOS DE ALERGIA A HUEVO	39
1.2.5. DIAGNÓSTICO DE LA ALERGIA AL HUEVO	39
1.2.6. TRATAMIENTO	43
2. JUSTIFICACIÓN	57
3. OBJETIVOS	61
4. METODOLOGÍA	65
4.1. DISEÑO DEL ESTUDIO	65
4.1.1. FASE INICIAL: INDUCCIÓN ORAL DE TOLERANCIA (INMUNOTERAPIA ORAL)	65
4.1.2. EVOLUCIÓN: MANTENIMIENTO DE LA TOLERANCIA	68
4.2. PACIENTES	70
4.2.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN	70
4.2.2. HISTORIA CLÍNICA	71
4.2.3. ESTUDIO ALERGOLÓGICO	71
4.2.3.1. PRUEBAS CUTÁNEAS	71

4.2.3.2. ESTUDIO INMUNOLÓGICO	72
4.2.3.3. PRUEBA DE EXPOSICIÓN ORAL CONTROLADA.....	72
4.2.4. PROTOCOLO DE INMUNOTERAPIA ORAL.....	76
4.3. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	81
5. RESULTADOS.....	85
5.1. FASE INICIAL: INDUCCIÓN ORAL DE TOLERANCIA (INMUNOTERAPIA ORAL).....	85
5.1.1. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES	85
5.1.1.1. Datos Demográficos.....	86
5.1.1.2. Clínica	87
5.1.1.3. Estudio alergológico.....	87
5.1.2. INMUNOTERAPIA ORAL.....	90
5.1.3. SEGUIMIENTO DURANTE UN AÑO	94
5.1.3.1. Pruebas cutáneas	97
5.1.3.2. Determinación de IgE total y específica.....	98
5.1.3.3. Estudio de subpoblaciones linfocitarias	100
5.1.3.4. Prueba de provocación oral controlada	105
5.2. EVOLUCIÓN: MANTENIMIENTO DE LA TOLERANCIA	107
5.2.1. Características de los pacientes	108
5.2.2. Cálculo de la duración de la fase de inducción	111
5.2.3. Eficacia del tratamiento de inmunoterapia oral.....	112
5.2.4. Seguridad del procedimiento.....	114
5.2.4.1. Síntomas y gravedad de las reacciones objetivadas durante la fase de inducción del tratamiento	114
5.2.4.2. Repetición de dosis.....	115
5.2.4.3. Relación entre las pruebas cutáneas e IgE específica con la repetición de dosis	117
5.2.5. Evaluación clínica de la tolerancia a los 3 años de la fase de mantenimiento	122
5.2.5.1. Clínica	122
5.2.5.2. Preparaciones culinarias de consumo durante los 3 primeros años de la fase de mantenimiento.....	123

5.2.5.3. Reacciones ocurridas durante los 3 primeros años de la fase de mantenimiento: análisis de cofactores	123
5.2.6. Evaluación clínica de la tolerancia a los 6 años de la fase de mantenimiento	124
5.2.6.1. Clínica	124
5.2.6.2. Preparaciones culinarias de consumo a los 6 años de la fase de mantenimiento.....	126
5.2.6.3. Reacciones ocurridas a los 6 años de la fase de mantenimiento: análisis de cofactores	126
5.2.6.4. Encuesta telefónica.....	128
5.2.7. Evolución de las pruebas cutáneas y determinaciones de IgE e IgG específicas a lo largo del seguimiento	129
6. LIMITACIONES DEL TRABAJO	135
7. DISCUSIÓN.....	139
7.1. FASE DE INDUCCIÓN DE LA INMUNOTERAPIA ORAL	140
7.1.1. Características de los pacientes	140
7.1.2. Protocolos de inmunoterapia oral.....	140
7.1.3. Eficacia de la fase de inducción	143
7.1.4. Seguridad de la fase de inducción	144
7.2. FASE DE MANTENIMIENTO DE LA TOLERANCIA	147
7.2.1. Persistencia de la tolerancia a largo plazo	149
7.2.2. Cambios inmunológicos	154
8. CONCLUSIONES.....	161
9. REFERENCIAS	165
10. ANEXOS	187
I. FORMULARIO DE RECOGIDA DE DATOS.....	189
II. INFORMACIÓN Y CONSENTIMIENTOS INFORMADOS	195
III. PRODUCCIÓN CIENTÍFICA.....	205

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Clasificación de las reacciones adversas a alimentos de la Comisión de Nomenclatura de la EAACI. Fuente (6): Antón Gironés M. y cols. Tratado de Alergología. Madrid. 2015. ... 18	
Figura 2. Captación de los antígenos proteicos por los diferentes tipos de células de la mucosa intestinal. 24	24
Figura 3. Mecanismos de tolerancia oral y de alergia. 28	28
Figura 4. Mecanismos implicados en las reacciones alérgicas. 31	31
Figura 5. Fases del protocolo A de inmunoterapia oral con huevo. 77	77
Figura 6. Representación del diseño del estudio 85	85
Figura 7. Correlación de la duración del periodo de inducción del tratamiento y el tamaño de las pruebas cutáneas con clara, yema, OVA y OVM. 93	93
Figura 8. Correlación en el tiempo requerido para alcanzar tolerancia y niveles séricos de IgE específica para clara, yema, OVA y OVM. 94	94
Figura 9. Evolución de las pruebas cutáneas con clara, yema, OVA y OVM en los grupos activo y control al año de seguimiento. 98	98
Figura 10. Evolución de la mediana de IgE total en los grupos activo y control a lo largo del seguimiento 99	99
Figura 11. Evolución de la IgE específica a clara, yema, OVA y OVM a lo largo del seguimiento. 100	100
Figura 12. Variaciones de subpoblaciones de linfocitos TCD4+. 103	103
Figura 13. Relación de los valores de Treg entre Treg y linfocitos efectoros de memoria TCD4+ (TEM). 105	105
Figura 14. Tolerancia en la prueba de exposición oral controlada realizada al año de seguimiento. Grupos activo y control 107	107
Figura 15. Órganos implicados en las reacciones anafilácticas objetivadas en la prueba de exposición oral/ingesta accidental. 110	110
Figura 16. Síntomas globales que presentaron los pacientes en la prueba de exposición oral o ingesta accidental previa al inicio del tratamiento ITO 110	110
Figura 17. Correlación entre la duración del tratamiento en semanas y niveles séricos iniciales de IgE específica a OVM. 112	112
Figura 18. Modificaciones en el protocolo. 116	116
Figura 19. Número de repeticiones por dosis y proporción de pacientes que repitieron cada dosis. 116	116

Figura 20. Relación entre el tamaño de las pruebas cutáneas con clara, yema, OVA y OVM en los pacientes que precisaron repetir dosis y los que no lo precisaron	117
Figura 21. Relación entre la IgE total entre los pacientes que precisaron repetir dosis y los que no.	118
Figura 22. Relación entre la IgE específica para clara, yema, OVA y OVM entre los pacientes que precisaron repetir dosis y los que no	119
Figura 23. Curva ROC para IgE específica a clara, yema, OVA y OVM con la necesidad de repetir dosis.....	121
Figura 24. Evolución de la tolerancia a lo largo de 3 años de seguimiento.....	122
Figura 25. Evolución de la gravedad de las reacciones presentadas a lo largo del seguimiento.	126
Figura 26. Evolución de la tolerancia a huevo crudo a lo largo del seguimiento	127
Figura 27. Evolución de las pruebas cutáneas (mm) a clara, yema, OVA y OVM a lo largo del seguimiento	130
Figura 28. Evolución de la mediana de IgE específica a clara, yema, OVA y OVM a lo largo del seguimiento	131
Figura 29. Evolución de la IgE específica para clara y yema de huevo y de la IgG específica a clara y yema de huevo a lo largo del seguimiento.....	132

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Evolución de la prevalencia de alergia a alimentos en pacientes atendidos en las consultas de alergología en España en los años 1992, 2005 y 2015.....	21
Tabla 2. Causas de alergia alimentaria (Alergológica 2015).....	22
Tabla 3. Causas de alergia a alimentos estratificado por edad (Alergológica 2015).....	22
Tabla 4. Propiedades nutricionales del huevo de gallina, (expresados como valor nutricional medio por cada 100 g).....	33
Tabla 5. Procedimientos realizados en ambos grupos (activo x, control o).....	68
Tabla 6. Procedimientos realizados en la segunda parte del estudio (mantenimiento de la tolerancia).....	69
Tabla 7. Pauta de provocación oral abierta con huevo (peso 40g).....	74
Tabla 8. Clasificación de la reacción alérgica inducida por alimentos según la gravedad de los síntomas clínicos	75
Tabla 9. Esquema de administración de dosis de huevo durante el primer día de la primera semana.....	78
Tabla 10. Esquema de administración de dosis de huevo en la segunda fase del protocolo A.....	79
Tabla 11. Esquema de administración de huevo en los pacientes que realizaron el protocolo B	80
Tabla 12. Características clínicas de los pacientes.....	86
Tabla 13. Clínica de inicio en los pacientes del grupo activo y control.....	87
Tabla 14. Comparación del tamaño de pruebas cutáneas (PC) (semisuma de diámetros) en los grupos activo y control.....	88
Tabla 15. Comparación de la IgE total y específica (Mediana (RIQ)) al inicio y significación estadística en ambos grupos de pacientes.....	89
Tabla 16. Prueba diagnóstica definitiva.....	89
Tabla 17. Valoración de la gravedad de síntomas en la provocación al inicio del estudio.....	90
Tabla 18. Reacciones adversas durante la fase de inducción de ITO.....	92

Tabla 19. Semisuma de los diámetros de las pruebas cutáneas expresado como media en mm (DS) y significación estadística, al año de seguimiento.	98
Tabla 20. Determinación de la mediana (RIQ) de la IgE total y específica al año de seguimiento.....	99
Tabla 21. Parámetros inmunológicos en 16 niños alérgicos que alcanzaron tolerancia después de ITO	102
Tabla 22. Concentración plasmática de citocinas en 16 niños alérgicos con tolerancia alcanzada después de ITO.	104
Tabla 23. Resultados de la prueba de exposición oral controlada realizada al año de seguimiento. Grupos activo y control.....	106
Tabla 24. Antecedentes personales de los pacientes.	108
Tabla 25. Tipos de pruebas de provocación realizadas.	109
Tabla 26. Síntomas objetivados en la provocación o ingestión accidental.....	109
Tabla 27. Intensidad de los síntomas presentados en la provocación o ingestión accidental.	111
Tabla 28. Gravedad de síntomas objetivados a lo largo de la fase de inducción de ITO.	114
Tabla 29. Mediana de IgE específica para clara, OVA y OVM y número de repeticiones de dosis.	120

ABREVIATURAS

Ag-Ac: Antígeno-anticuerpo.

CEIm: Comité ético de investigación con medicamentos.

CLI 2: células linfoides innatas de tipo 2.

DA: Dermatitis atópica.

DS: Desviación estándar.

EAACI: Academia Europea de Alergia e Inmunología Clínica, *European Academy of Allergy and Clinical Immunology*.

EEO: Esofagitis eosinofílica.

EVA: Escala visual analógica.

GALT: Tejido linfoide asociado al intestino, *Gut-associated lymphoid tissue*.

IC: Intervalo de confianza.

IgE: Inmunoglobulina E.

IgG: Inmunoglobulina G.

IL-1 β : Interleucina 1 β .

IL-2: Interleucina 2.

IL-3: Interleucina 3.

IL-4: Interleucina 4.

IL-5: Interleucina 5.

IL-6: Interleucina 6.

IL-9: Interleucina 9.

IL-10: Interleucina 10.

IL-13: Interleucina 13.

IL-17: Interleucina 17.

IL-22: Interleucina 22.

INF- γ : Interferón γ .

ITE: Inmunoterapia específica.

ITO: Inmunoterapia oral.

LIS: Lisozima.

MHC: Complejo principal de histocompatibilidad.

OVA: Ovoalbúmina.

OVM: Ovomucoide.

OVT: Ovotransferrina.

PC: Prueba cutánea.

PEOC: Prueba de exposición oral controlada.

RET: linfocitos recién emigrados del timo.

RIQ: Rango intercuartílico o amplitud intercuartil.

ROC: Característica Operativa del Receptor, *Receiver Operating Characteristic*.

SEAIC: Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica.

TEM: Linfocito T efector de memoria.

TGF- β : Factor de crecimiento transformador beta.

Th1: Linfocito T1 cooperador.

Th2: Linfocito T2 cooperador.

TNF- α : Factor de necrosis tumoral alfa.

TGF- β : Factor de necrosis tumoral beta.

T reg: Linfocitos T reguladores.

RESUMEN

INTRODUCCION

El huevo es, junto a la leche, el alimento responsable del mayor número de casos de alergia en niños menores de 5 años. Aunque el pronóstico de la alergia al huevo evoluciona, en la mitad de los casos, hacia la tolerancia espontánea entre los 3 y los 5 años, queda una proporción importante de niños que mantiene una alergia persistente después de los 5 años. Esto supone un riesgo para el niño alérgico, por encontrarse fuera de la vigilancia de los padres y en un ambiente de riesgo de ingestión accidental.

Existe un porcentaje considerable de pacientes, en los que la única alternativa terapéutica capaz de modificar el curso de la enfermedad es realizar un protocolo de inmunoterapia oral.

Existen múltiples trabajos sobre la ITO en niños, sin embargo, se desconoce el pronóstico de la eficacia a largo plazo y los factores que puedan predecir una mejor o peor evolución.

OBJETIVOS

El objetivo del presente estudio fue estudiar la eficacia y seguridad de un protocolo de inmunoterapia oral con huevo y la persistencia a largo plazo de la tolerancia alcanzada, en niños diagnosticados de alergia persistente a huevo mediada por IgE que no hayan alcanzado la tolerancia espontánea a los 5 años de edad. Así como, evaluar los biomarcadores de éxito y de morbilidad durante la inmunoterapia oral y estudiar los cambios inmunológicos que se producen durante el proceso de inmunoterapia oral.

METODOLOGÍA

Se ha realizado un estudio observacional ambispectivo en el que se incluyeron niños mayores de 5 años diagnosticados de alergia persistente a proteínas de huevo en la consulta del Servicio de Alergia del Hospital Materno Infantil Gregorio Marañón de Madrid.

El estudio constó de dos fases: En la primera fase se realizó un estudio de eficacia y seguridad de un protocolo programado para 13 semanas de duración de inmunoterapia oral con huevo realizado en 40 pacientes comparados con un grupo control de 32 pacientes que realizaron dieta de evitación. Se realizó un seguimiento posterior en ambos grupos durante un año.

En la segunda fase, se estudiaron 80 niños diagnosticados de alergia a huevo mediada por IgE con edades entre los 5 y 15 años, revisados en la sección de Alergia Infantil del hospital Materno Infantil Gregorio Marañón de Madrid desde febrero de 2007 a octubre de 2011, a los que se les realizó un tratamiento de inducción oral de tolerancia (ITO) y seguimiento posterior durante un mínimo de 6 años.

En el caso de los pacientes que, o bien no acudieron a revisión o fueron dados de alta antes de los 6 años, se contactó telefónicamente con los padres a los 6 y 8 años para comprobar estado de la tolerancia. A todos los pacientes y sus padres se les realizó una encuesta, telefónica o durante su revisión en consulta, el último año de seguimiento, para comprobar el estado de tolerancia, valorar la satisfacción y mejoría percibida en la calidad de vida, conseguida con el tratamiento.

Se recogieron las características demográficas y clínicas (síntomas al diagnóstico; edad al iniciar la inmunoterapia oral; reacciones posteriores al diagnóstico; medicación necesaria para el control de los síntomas y tiempo transcurrido entre el tratamiento y la mejoría de los síntomas).

En todos pacientes se realizaron, al inicio del estudio, pruebas cutáneas en *prick* con clara, yema de huevo y proteínas OVA y OVM, determinación de IgE total y específica a clara, yema, OVA y OVM, determinación de IgG específica frente a clara y yema, y provocación oral abierta con huevo cocido para confirmación del diagnóstico, excepto en aquellos que hubieran presentado ingesta accidental reciente en los 3 meses previos, con síntomas claros de alergia.

A 19 pacientes sometidos al protocolo de inmunoterapia oral se les realizó estudio inmunológico mediante citometría de flujo al inicio de la ITO y a su finalización. Se realizó el marcaje de células sanguíneas con anticuerpos de superficie e intracelulares para determinar el porcentaje y número absoluto de distintas subpoblaciones linfocitarias.

Se realizaron dos tipos de protocolos de inducción de tolerancia:

Protocolo A) Pacientes con reacción a dosis mínimas de huevo. Consistió en un protocolo de 13 semanas de duración.

Protocolo B) Pacientes con un umbral de tolerancia superior en la dosis de provocación, a partir de 10 g de clara cocida. En estos pacientes, se comenzó el protocolo con huevo cocido comenzando con la mitad de la dosis que produjo una reacción en la provocación oral.

Se buscó un parámetro que pudiera predecir el tiempo aproximado de la fase de inducción de tolerancia.

RESULTADOS

Fase inicial (Inducción oral de tolerancia):

Treinta y siete niños (92,5%) de los 40 inicialmente incluidos, completaron la fase de inducción del tratamiento y alcanzaron tolerancia de un huevo completo con el tratamiento en una mediana de 10 semanas (RIQ 4-28 semanas).

Todos los pacientes fueron revisados a los 12 meses de la visita de inicio, realizándose en ese momento una nueva prueba de exposición oral. Sólo 9 pacientes del grupo control (28,13%) alcanzaron tolerancia frente a los 35 (87,5%) del grupo activo.

Fase de evolución (mantenimiento de la tolerancia):

De los 80 pacientes incluidos, 76 lograron tolerar huevo (95%). La duración mediana global de la fase de inducción del procedimiento fue de 9 semanas (RIQ: 4-14).

El “protocolo A” se realizó en 51 pacientes (63,75%). El “protocolo B” se llevó a cabo en 29 niños (36,25%) La duración mediana de la fase de inducción del “protocolo A” fue de 14 semanas (RIQ: 9,57-16). La mediada de duración en los 29 niños restantes, en los que se realizó el “protocolo B” fue de 4,8 semanas (RIQ: 3,07-6,21).

Cuatro pacientes se retiraron del estudio por reacciones durante el tratamiento. Todos estos pacientes realizaron el “protocolo A”.

Treinta y seis niños (45,6%) permanecieron asintomáticos durante todo el protocolo. Por el contrario, 43 pacientes (55%) presentaron síntomas a lo largo del tratamiento. De ellos, 35 pacientes (43,8%) precisaron repetir alguna dosis.

Los 51 pacientes que comenzaron el protocolo por la primera dosis establecida (protocolo A) precisaron repeticiones de dosis con mayor frecuencia, respecto a los 29 niños restantes que comenzaron el protocolo con dosis más elevadas (protocolo B), siendo estas diferencias significativas ($p=0,002$).

Un mayor tamaño de pápulas de pruebas cutáneas para huevo, clara, OVA y OVM predijeron una mayor frecuencia de síntomas a lo largo del tratamiento y mayor duración para alcanzar tolerancia al huevo.

Los niveles de IgE específica para OVM fueron los que con mayor probabilidad predecían la necesidad de repetir dosis, por lo tanto, el aumento en la duración de la fase de inducción hasta alcanzar la tolerancia.

Únicamente, los niveles de IgE específica a OVM al inicio, fueron capaces de predecir la duración de la inducción de la inmunoterapia (R^2 de 0,247, $p=0,014$)

A lo largo del seguimiento se observa una disminución progresiva tanto en el tamaño de las pruebas cutáneas como en los valores de IgE específica para las proteínas del huevo, que alcanza significación estadística al año de finalizar el tratamiento y se mantiene a lo largo de los 6 años. Paralelamente al descenso en IgE específica se observa una tendencia ascendente en la IgG específica para clara y yema, con significación estadística, desde los 6 meses de finalizar la fase de inducción de ITO.

Modificación de los valores de las poblaciones de linfocitos T tras la inmunoterapia oral

El porcentaje y valores absolutos de los linfocitos T CD4+, no sufrieron cambios, pero sí se encontraron variaciones en tres de sus subpoblaciones:

- a) descensos significativos en el porcentaje y número absoluto de linfocitos T CD4+ efectores de memoria.
- b) los recuentos absolutos de linfocitos CD4+ recién emigrados del timo (RET) aumentaron significativamente en T1.
- c) La ITO también indujo un aumento significativo en los recuentos absolutos de una subpoblación de células definidas como CD4+ CD38+ CD45RO⁻.

Al finalizar la ITO se demostró un descenso significativo en algunas citocinas del grupo Th2 (IL-5), del grupo Th1 tales como IL-2, TNF- α e IFN- γ y otras como citocinas como IL-10; IL9; IL-22; y citocinas IL-17A.

Mantenimiento de la tolerancia

A los 6 años de finalizar la fase de inducción, el 77,5% de los niños, continuaban consumiendo huevo en cualquier presentación culinaria, sin restricciones en la dieta. Los pacientes que retiraron voluntariamente el consumo de huevo continuaban consumiendo alimentos con huevo horneado y rebozados con regularidad y habían normalizado su vida cotidiana.

La mayoría de los niños no presentaron ninguna reacción y los que las presentaron, todas ellas fueron leves, grado 1 de Sampson.

Por tanto, con el paso del tiempo, y manteniendo un consumo regular y frecuente de presentaciones normalmente cocinadas de huevo, se observó una disminución en el número de reacciones y gravedad de estas y aumentó la tolerancia al huevo crudo.

Como posibles complicaciones del tratamiento, hay que destacar la esofagitis eosinofílica que se presentó en 3 pacientes (3,75%), uno en la fase de inducción y 2 en la fase de mantenimiento, ambos en el sexto año de la misma. Estos dos últimos pacientes, continuaron consumiendo huevo y alimentos con huevo y realizando tratamiento con inhibidores de la bomba de protones con adecuado control clínico y endoscópico.

La mediana de edad de los pacientes cuando se les realizó la encuesta telefónica fue de 16 años (RIQ 22-11). La media de tiempo transcurrido desde que todos pacientes finalizaron el tratamiento fue de 8,6 años. La mayoría de los pacientes (87,5%) continuaban consumiendo 2-3 huevos completos a la semana sin problemas. Ocho de ellos, (10,8%), evitaban el consumo de huevo crudo por continuar presentando síntomas leves no habían precisado tratamiento, pero consumían huevo cocinado con frecuencia y regularidad sin problemas y con gusto.

Cuatro pacientes (5,26%), habían abandonado su ingesta por aversión al sabor, pero todos ellos continuaban realizando dieta libre, con consumo regular y frecuente de alimentos con huevo cocinado y horneado, con mejoría importante en su calidad de vida.

CONCLUSIONES

Con este trabajo podemos concluir:

- El protocolo de inmunoterapia oral con huevo ha demostrado ser eficaz en la mayoría de los pacientes mayores de 5 años con alergia persistente.
- Los beneficios de la inmunoterapia persisten a largo plazo, al menos 6 años, cuando se mantiene una ingesta regular y frecuente de huevo cocinado.
- Las reacciones adversas durante el procedimiento son frecuentes, aunque mayoritariamente leves-moderadas, pero no impiden continuar con el tratamiento.

- Se propone el nivel de OVM como factor determinante para la duración de la fase de inducción.
- Tras la inmunoterapia oral se producen cambios inmunomoduladores, con descensos a medio plazo de la reactividad cutánea, modificaciones en los niveles de inmunoglobulinas específicas, aumento en el porcentaje de algunos subtipos de linfocitos T reguladores y descensos de citocinas de perfil Th2 que pueden establecer las bases mecanicistas de la inmunoterapia oral.

1.

INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCION

El huevo de gallina (*Gallus domesticus*), es un alimento de consumo habitual en la dieta mediterránea por constituir una excelente fuente proteica, de vitaminas del complejo B y minerales. Su coste es relativamente bajo con respecto a otros alimentos de contenido proteico similar, por lo que le convierte en un alimento importante en la alimentación del niño. Desafortunadamente, el huevo es, junto a la leche, uno de los alimentos más frecuentemente implicados en reacciones alérgicas en los primeros años de vida. Además, su presencia como alérgeno oculto dificulta, en gran medida, la dieta de exclusión y, por tanto, la calidad de vida de los pacientes y de sus familiares.

1.1. ALERGIA A ALIMENTOS

1.1.1. CLASIFICACIÓN

La definición y clasificación de reacción alérgica a un alimento han sufrido cambios a lo largo de los años. Se han propuesto diferentes terminologías y clasificaciones basadas fundamentalmente en la naturaleza de la reacción y el mecanismo fisiopatológico implicado.

La Academia Europea de Alergia e Inmunología Clínica (EAACI), en un consenso publicado en 1995 (1), clasificaba las reacciones alérgicas en:

-*Tóxicas*: Reacciones que pueden ocurrir en cualquier individuo al ingerir la cantidad suficiente de un determinado alimento.

-*No tóxicas*: Reacciones que dependen de la susceptibilidad individual.

Esta clasificación dividió las reacciones no tóxicas en reacciones mediadas por mecanismos inmunológicos, “Alergia”, y reacciones no mediadas por mecanismos inmunológicos (anteriormente conocidas como “Intolerancia”)(2).

Posteriormente, en 2001 la Comisión de nomenclatura de EAACI revisó la clasificación (3), definiendo cualquier reacción adversa a alimentos como de “Hipersensibilidad”. De esta manera, distingue entre aquellas reacciones mediadas por mecanismos inmunológicos, definidas como “Reacciones alérgicas” y las no mediadas inmunológicamente denominadas “Hipersensibilidad no alérgica” (Figura 1). La alergia a los alimentos se divide a su vez en alergia mediada por IgE, y alergia no mediada por IgE. La alergia mediada por IgE, corresponde a aquellas reacciones de hipersensibilidad que se producen por anticuerpos IgE específicos frente a un determinado alimento que se

puede confirmar por pruebas *in vitro* y/o *in vivo*, con una correlación entre los síntomas del paciente y/o las pruebas de provocación (3–5)

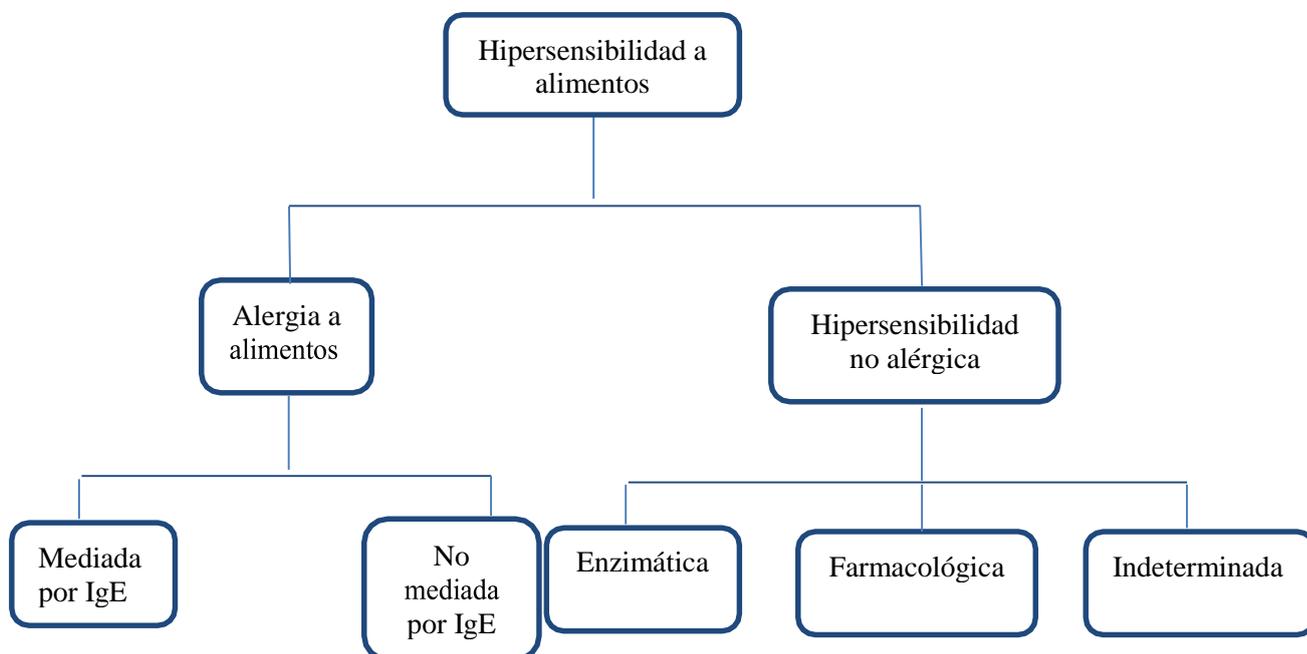


Figura 1. Clasificación de las reacciones adversas a alimentos de la Comisión de Nomenclatura de la EAACI. Fuente (6): Antón Gironés M. y cols. Tratado de Alergología. Madrid. 2015.

Esta última clasificación ha sido refrendada por el Comité revisor de nomenclaturas de la Organización Mundial de Alergia (*WAO World Allergy Organization*) en 2003 y es la más aceptada en los últimos años (4).

La Guía de Diagnóstico y Tratamiento de Alergia a Alimentos, promovida por el *National Institute of Allergy and Infectious Diseases* de EEUU en 2010 (7) definió la alergia a alimentos como un “efecto adverso sobre la salud provocado por una respuesta inmune específica que aparece de forma reproducible al exponerse a un determinado alimento”. Incluiría tanto las reacciones inmediatas, mediadas por IgE, como las tardías, en las que está implicado un mecanismo celular o mixto. Es el caso de la esofagitis eosinofílica, dermatitis atópica y las enterocolitis o enteropatías inducidas por proteínas de la dieta. De este concepto se excluyen las reacciones adversas a alimentos no mediadas por mecanismo inmunológico, como los déficits metabólicos o enzimáticos (intolerancia a la lactosa, galactosemia, etc), las contaminaciones del alimento por sustancias tóxicas (intoxicación escromboidea de los pescados) o por microorganismos (gastroenteritis infecciosas) (8)

La alergia a los alimentos mediada por IgE se caracteriza por la aparición de síntomas típicos de este tipo de reacciones (cutáneos, respiratorios, rinoconjuntivales, digestivos, edema laríngeo, compromiso circulatorio o neurológico) en el plazo de minutos a pocas horas (<2 horas) de la ingesta del alimento. El diagnóstico se basa en la demostración de un mecanismo de hipersensibilidad inmediata al alimento mediante pruebas cutáneas, la determinación de IgE específica sérica y en la prueba de exposición oral controlada.

La positividad de pruebas cutáneas o de IgE específica no es suficiente para el diagnóstico de alergia a un alimento, pudiendo con frecuencia detectarse en pacientes que lo toleran. En este caso se trata de *sensibilización* al alimento. Para que un paciente pueda ser diagnosticado de *alérgico*, las pruebas positivas deberán ir acompañadas de una historia reciente e inequívoca de reacción clínica al alimento o bien demostrarse tal reacción tras una exposición oral controlada (8).

Las reacciones no mediadas por IgE engloban una serie de enfermedades mediadas por otros mecanismos inmunológicos, tipo II o tipo IV en su mayoría, que dan lugar a distintas manifestaciones clínicas entre las que se encuentran:

Enteropatía: Ocurre en el plazo de horas a días de la ingestión del alimento. Se manifiesta por diarrea crónica, vómitos, dolor abdominal y puede ocasionar malnutrición y retraso pondero-estatural.

Enterocolitis: Periodo de latencia agudo, 2-4 horas después de la ingesta del alimento. Se manifiesta por vómitos de repetición, con o sin diarrea, afectación del estado general, decaimiento, palidez, hipotensión y letargia.

Esofagitis, gastritis y gastroenteritis eosinofílica: El periodo de latencia es insidioso. Se manifiestan por dolor abdominal, vómitos, diarrea, disfagia o impactación esofágica. Según el tramo del tubo digestivo afectado y la intensidad de la afectación de la mucosa, las manifestaciones clínicas pueden ser diferentes y de diversa gravedad (9). Se consideran procesos mixtos (mediados por IgE e hipersensibilidad celular).

Es importante la distinción entre las enfermedades alérgicas no mediadas por IgE, frente a la alergia mediada por IgE, ya que su evolución clínica, el planteamiento terapéutico y su pronóstico son diferentes.

1.1.2. PREVALENCIA

Es difícil establecer cifras precisas de prevalencia en la alergia a alimentos. Estas variaciones en los datos publicados van a depender fundamentalmente de la metodología de los diferentes estudios, de las diferencias que existen entre las distintas poblaciones, variaciones geográficas, exposiciones dietéticas etc.

Aunque es difícil establecer una cifra, es una constante en la mayoría de los estudios que la prevalencia de alergia a alimentos está aumentando en los últimos años (10). Un estudio realizado en Estados Unidos en 2008 por el “Centro para el control y la prevención de las enfermedades” muestra un incremento de un 18% de la prevalencia de alergia alimentaria, entre los años 1997-2007 (11).

En 2005, se diseñó el proyecto “EUROPREVALL” para investigar la prevalencia de alergia a alimentos en población general en la Unión Europea. El estudio se llevó a cabo siguiendo la misma metodología en todos los países participantes que incluyó, cuestionarios, pruebas cutáneas, determinaciones de IgE específica y pruebas de provocación oral para el diagnóstico. Los datos de prevalencia de alergia a alimentos variaron desde el 21,9% en Italia, hasta el 7,7% en Islandia. Según este estudio la frecuencia de alergia a alimentos en la población española se sitúa en el 11,1% (12). La prevalencia de la alergia a alimentos y su distribución varía entre las distintas áreas geográficas debido a diferentes factores tales como la dieta, edad de introducción de los alimentos, diferencias en los hábitos de consumo de la población y la forma de preparación de los alimentos (2). Otros factores que se han relacionado con una mayor o menor prevalencia de alergia a alimentos son los factores genéticos, la raza, frecuencia de atopia en la población, parto con cesárea en el nacimiento, edad elevada de la madre, exposición al tabaco, disminución del consumo de ácidos grasos poliinsaturados omega-3, niveles de vitamina D y la utilización de fármacos antiácidos por parte de la madre (13).

En 2005, un trabajo realizado por la Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica (SEAIC), Alergológica 2005 (14) en pacientes que consultaron por primera vez a un alergólogo, recoge datos en la población española sobre la frecuencia de alergia a alimentos. En este estudio, se encuentra una prevalencia de alergia a alimentos en las consultas de alergia del 7,4% en 2005, mientras que los datos de Alergológica 1992, realizado con la misma metodología, mostraban una frecuencia de 4%.

Posteriormente, en Alergológica 2015 (15), la prevalencia de alergia a los alimentos en España fue del 11,4%. Comparándolos se constata que la alergia a los alimentos en las consultas de alergia se ha duplicado en nuestro país en poco más de un decenio, pasando de una prevalencia de 4% en 1992 al 7,4% en 2005 y al 11,4% en 2015, lo que indica un importante aumento de la prevalencia de la enfermedad en nuestra población(16). (Tabla 1).

Alergológica 1992	Alergológica 2005	Alergológica
4% (3,4-4,6%)	7,4 (6,7-8,1%)	11,4 (10,3-12,6%)

Tabla 1. Evolución de la prevalencia de alergia a alimentos en pacientes atendidos en las consultas de alergología en España en los años 1992, 2005 y 2015 (IC 95%).

Rona y cols. (17), en un meta-análisis publicado en 2007 sobre la prevalencia de la alergia a alimentos refieren que ésta varía entre los diferentes estudios con un rango entre el 3% y el 35% en los que se utiliza exclusivamente como parámetro la historia clínica. Cuando la prevalencia se estima mediante pruebas cutáneas o determinación de IgE específica, los valores eran del 4-6% y del 7-17%, respectivamente. Cuando se combinaban síntomas y sensibilización concordante para el mismo alimento, la prevalencia era del 2 al 4,5%. Sin embargo, en los estudios que realizan provocaciones orales para el diagnóstico (*gold standar*) la prevalencia se establece entre el 1-10,8%. En este mismo estudio se refiere que, en concreto, la prevalencia estimada de alergia a huevo oscila entre el 0,5 y el 2,5 % de la población general en los primeros años de vida (niños preescolares) considerados alérgicos en función de la historia clínica y de los resultados de las pruebas cutáneas e IgE específica. Esta prevalencia no superaba el 1% en los estudios realizados sobre niños mayores de 5 años o adultos, lo que sugiere una evolución natural a la tolerancia con la edad.

En 2014, en una revisión sistemática sobre la prevalencia de la alergia a alimentos en Europa (18), se analizaron los estudios publicados desde enero de 2002 a septiembre de 2012. La prevalencia a lo largo de la vida y la prevalencia puntual de alergia a alimentos referida fueron 17,3% y del 5,9%, respectivamente.

En el estudio Alergológica 2015 (15,19), fueron evaluados 2.914 pacientes. Los principales grupos de alimentos implicados en las reacciones alérgicas por orden de

frecuencia fueron: frutas (44,7%), frutos secos (28,4%), mariscos (14,8%), huevo (9,8%), leche (11,2%) y pescado (10%). El 17% de los pacientes de este estudio correspondió a población pediátrica y se recoge que el 51.2% de las reacciones producidas por la leche de vaca se dieron en los dos primeros años de vida, en relación con la introducción de las fórmulas adaptadas en los lactantes. El 43,5% (78,9% en Alergológica 2005) de las reacciones al huevo se produjeron en menores de cinco años. Tabla 2.

Frutas	44,7%
Frutos secos	28,4
Mariscos	14,8
Huevo	9,8
Leche	11,2
Pescado	10%

Tabla 2. Causas de alergia alimentaria (Alergológica 2015). (15).

Cuando se realiza un análisis estratificado por la edad se observan distintos patrones, representando el huevo y la leche los alimentos más frecuentemente implicados como causa de alergia en menores de 5 años, mientras que las frutas y frutos secos representan la causa más importante de reacciones alérgicas por alimentos en la adolescencia y edad adulta (15). Tabla 3.

Etiología	0-2	3-5 años	>15 años
Leche	51,2%	27,8%	2,9%
Huevo	26,8%	16,7%	2,5%
Frutas	14,6%	22,2%	52,9%
Frutos secos	9,8%	44,4%	30,4%

Tabla 3. Causas de alergia a alimentos estratificado por edad (Alergológica 2015). (15).

Estudios posteriores publicados en 2017 (20), la prevalencia de sensibilización al huevo en menores de un año en Australia fue del 13,6%, cifra que se reduce al 9,5% cuando se realiza prueba de exposición oral. En este mismo estudio, a los 4 años, el porcentaje de niños alérgicos al huevo comprobados mediante provocación fue del 1,9%.

1.1.3. FISIOPATOLOGÍA

El sistema inmunitario en condiciones normales tolera los alimentos, y al mismo tiempo, es capaz de reaccionar de manera adecuada frente a agentes potencialmente patógenos. Sin embargo, en algunas personas, reacciona de manera diferente frente a los antígenos

de alimentos que hayan sido presentados bien por vía oral, inhalada o por contacto, dando lugar a la alergia alimentaria (5).

La alergia a alimentos es más frecuente en los dos primeros años de vida, coincidiendo con la etapa en la que existe una inmadurez de la barrera intestinal (21,22). El tracto gastrointestinal es el mayor órgano linfoide del organismo. Es rico en linfocitos B, linfocitos T, células dendríticas y macrófagos. Consta, además, de una barrera inespecífica formada por el ácido gástrico, el moco, las enzimas digestivas y el peristaltismo y una barrera inmunológica específica está constituida por la IgA e IgM secretoras (5,6).

El sistema inmunitario intestinal consta de barreras luminales, tejido linfoide asociado al intestino (GALT) y órganos linfoides, y se ha desarrollado para proporcionar tolerancia a las proteínas no patógenas. La tolerancia se logra a través de dos mecanismos principales: prevenir la absorción de alérgenos intactos y limitar las respuestas inmunológicas dañinas proalérgicas a los antígenos no degradados que entran al sistema (23).

Las proteínas aportadas en la dieta son asimiladas tras la acción gástrica, pancreática y de las proteasas del borde en cepillo intestinal, dando lugar a una mezcla de aminoácidos, dipéptidos, tripéptidos, que son absorbidos por las células intestinales. De esta manera, las proteínas ingeridas sufren un proceso de degradación y destrucción de sus epítomos inmunogénicos. Sin embargo, los productos de la proteólisis y aquellas proteínas que hayan quedado intactas, serán reconocidos por las células del sistema inmunitario, dando lugar a tolerancia, en una respuesta normal, y a alergia, en el caso de producirse una reacción de hipersensibilidad (5).

Los elementos más importantes del sistema inmunitario intestinal son: las placas de Peyer; las células M, que son células epiteliales modificadas del epitelio intestinal, exclusivamente de zonas que recubren nódulos linfoides y expresan el complejo principal de histocompatibilidad (MHC) clase II; los linfocitos intraepiteliales; las células presentadoras de Ag (macrófagos y células dendríticas); los linfocitos T de la lámina propia; y, las moléculas de clase I y II del MHC (5,6,24).

Las células dendríticas son potentes presentadoras de antígeno y se encuentran presentes en la lámina propia, en las placas de Peyer y en los ganglios mesentéricos. Estas células

dirigen el equilibrio entre tolerancia y respuesta inmune en el intestino, orquestado a través de diferentes citocinas y la expresión de moléculas coestimuladoras (5). Las células dendríticas, u otras células presentadoras de antígeno, capturan el antígeno que ha alcanzado la lámina propia y migran a los folículos linfoides. Allí, el antígeno procesado es expuesto a los linfocitos T indiferenciados en presencia del complejo MHC-II, originando su diferenciación a linfocitos Th1, Th2, Th17 o T reguladores (Treg) (25). En la figura 2 se muestra la captación de los antígenos por los diferentes tipos de células dependiendo de sus características.

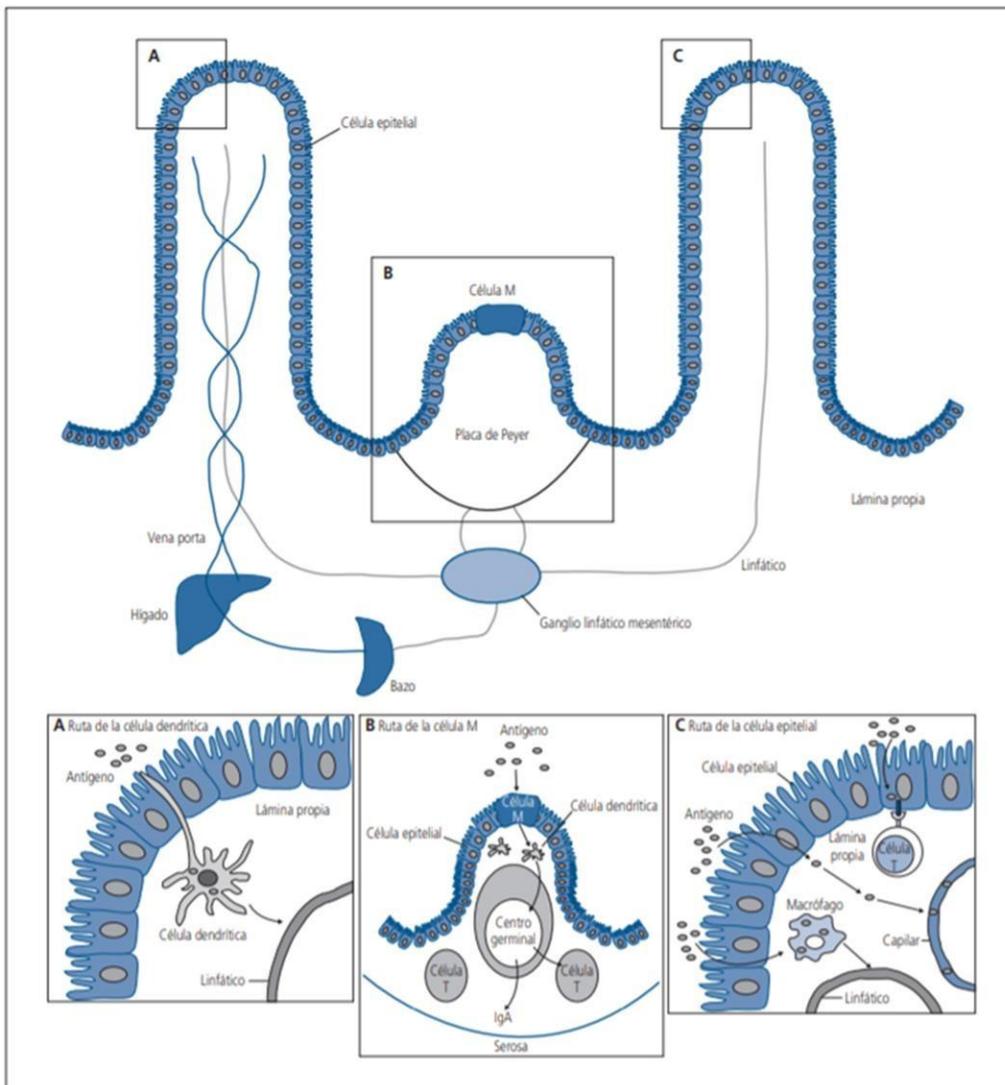


Figura 2. Captación de los antígenos proteicos por los diferentes tipos de células de la mucosa intestinal.

Zonas de captación de antígenos: A) Células dendríticas. B) Células M. C) Células epiteliales.

Fuente: Antón Gironés M. y cols. Tratado de Alergología. Madrid. 2015 (6).

Esta activación de los linfocitos T también puede producirse en los nódulos linfáticos mesentéricos cuando las células dendríticas que han capturado el antígeno migran a ellos para realizar la presentación del antígeno. La diferenciación hacia uno u otro tipo de célula dependerá de distintas señales estimuladoras en las células dendríticas, como citocinas (proteínas reguladoras celulares) y moléculas derivadas de microorganismos.

Se han descrito dos tipos de células dendríticas, CD103 y CXCR1. Las células dendríticas CD103⁺ tienen acceso a los linfocitos T indiferenciados para iniciar la respuesta inmunológica. Estos linfocitos T evolucionan a Treg FOXP3⁺ con capacidad de migrar a la mucosa intestinal. El subtipo de células dendríticas CX3CR1⁺ también tiene un papel en el inicio de la tolerancia, favoreciendo la expansión de FOXP3⁺Treg. (26).

La alergia a los alimentos, al igual que otras enfermedades alérgicas, se asocia con un perfil de linfocitos T específicos de los alérgenos Th2. El suceso clave en la alergia alimentaria consiste en la proliferación predominante de linfocitos Th2 tras la ingestión del alérgeno (27). En los folículos linfoides, dichas células interactúan con los linfocitos B que exponen el antígeno unido al complejo MHC-II, induciendo la producción de citocinas Th2, mayoritariamente IL-4 e IL-13, que ocasionan la diferenciación de los linfocitos B a células plasmáticas productoras de inmunoglobulinas E (IgE) específicas (28). La diferenciación completa ocurre tras la migración de los linfocitos B a los nódulos linfáticos mesentéricos, de donde pasan a la circulación sanguínea y de ahí a la mucosa intestinal. Los anticuerpos IgE producidos por las células plasmáticas se unirán al receptor FcεRI de mastocitos residentes en la lámina propia y a los receptores de basófilos circulantes (28). Los linfocitos Th2 también secretan la citocina IL-5, que activa los eosinófilos. Además de los linfocitos Th1 y Th2 descritos clásicamente en la inflamación alérgica, se han descrito linfocitos Th17 secretores de IL-

17 (29). La IL-17 y la IL-23 secretadas por estas células contribuyen a diversos fenómenos inflamatorios en el intestino. Los linfocitos T que producen IL-9 también se han encontrado elevados en alérgicos al cacahuete (30,31). Además, la IL-25 y la IL-33 también juegan un papel en la alergia alimentaria. La IL-25 favorece la sensibilización a los alimentos. Los niveles de esta citocina están aumentados en modelos animales de alergia a los alimentos, y los ratones transgénicos que carecen de expresión del receptor de IL-25 son resistentes a la sensibilización a los alimentos (32,33). La IL-33 se regula al alza en los queratinocitos de la piel humana después de la exposición al antígeno del cacahuete y genera una respuesta de tipo Th2. En un modelo experimental de ratón, la

producción de IL-4 por células linfoides innatas activadas por IL-33 inhibe los linfocitos Treg específicos de alérgenos y favorece la alergia alimentaria (34).

En los últimos años, la inmunidad innata se ha implicado en la patogenia de la alergia alimentaria. En concreto, las células linfoides innatas tipo 2 (CLI2) son un grupo de células inmunes innatas que producen citocinas Th2 (34) pero su contribución para iniciar la inmunidad Th2 adaptativa no está clara (35,36). En un modelo murino de alergia alimentaria, las CLI2 contribuyeron a la inflamación eosinofílica dependiente de interleucina 1 (35). Las CLI2 también aumentan la sensibilidad a los mediadores de mastocitos liberados durante la anafilaxia inducida por alimentos y pueden incrementar la capacidad de respuesta a los mediadores de la anafilaxia producida por los mastocitos (35).

Mecanismos de inducción de tolerancia

La tolerancia inmunológica es un fenómeno adquirido en el curso del desarrollo embrionario y de la maduración del organismo, y es tan específico como la respuesta inmune en sí, es decir solo es válido para los antígenos que lo inducen.

Los productos de la proteólisis y las proteínas intactas son reconocidas por las células del sistema inmunitario de la mucosa intestinal dando lugar a diferentes tipos de respuesta inmune: tolerancia oral o alergia (2). En ambos casos se requiere un proceso inmunológico activo (27,37).

Tolerancia oral:

En condiciones normales tras el contacto con el alimento se produce la tolerancia oral. Estudios experimentales en animales muestran que, en el desarrollo de tolerancia pueden estar implicados diferentes mecanismos inmunológicos entre los que encuentran, la inducción de linfocitos T reguladores y la anergia o delección clonal (38,39).

-Tolerancia mediante inducción de linfocitos T reguladores.

Estudios experimentales muestran que tras la administración de dosis bajas de antígeno se observa la aparición de un subtipo de linfocitos CD4⁺ denominados linfocitos Treg, que muestran en su superficie, CD4⁺CD25⁺ y el factor de transcripción FOXP3 (40). La presencia de linfocitos Treg favorece la secreción de IL-10 y TGFβ, que suprime la proliferación y producción de IgE e induce la producción de IgG4 e IgA, regulando, por tanto, la actividad de los linfocitos Th2 induciendo un estado de tolerancia (2).

Aunque los linfocitos T reguladores más estudiados son los que expresan FOXP3, también hay poblaciones de Treg que no expresan FOXP3. Estos incluyen tres tipos

principales de células T: células Tr1, que expresan los marcadores de superficie LAG-3 (gen de activación de linfocitos 3) y CD49b; las células Th3, que median la supresión celular al secretar la citocina TGF- β ; y finalmente, Tregs CD8⁺, descritos como linfocitos T de memoria específicos de antígeno con propiedades Treg, que pueden regular la respuesta inmunológica mediante la producción de IL-10, TGF- β 1 e IFN- γ aunque los mecanismos subyacentes a esta supresión continúan siendo desconocidos (41).

-Tolerancia mediante anergia o delección clonal:

La anergia y delección clonal ocurren en presencia de altas dosis del alérgeno. El mecanismo inmunológico implicado, aunque no es bien conocido, implica la presentación incompleta (ausencia de segunda señal) o el bloqueo de alguna molécula coestimuladora a los linfocitos, lo que hace que tras la unión Ag-Ac no se produzca la cascada de señales necesaria para el desarrollo de la respuesta inmune (2).

La anergia consiste en la inactivación del linfocito T cuando encuentra el antígeno por falta de señales coestimuladoras, como ocurre en ausencia de gérmenes. La delección es un mecanismo de apoptosis que se induce cuando la presentación del antígeno tiene lugar en presencia de ligandos inhibidores (2).

Alergia:

En determinadas circunstancias el paso de estas proteínas determina el desarrollo de una respuesta alérgica (2). Las proteínas no digeridas alcanzan el íleon terminal en el que tras atravesar la barrera intestinal serán procesadas por las células presentadoras de antígeno y presentadas junto a moléculas del MHC-II al linfocito T CD4+. Los linfocitos producen interleucinas entre las que se encuentran IL-4, IL-13 que favorecen el cambio de isotipo de las inmunoglobulinas y la producción de IgE por parte de los linfocitos B, lo que en el ambiente adecuado de señales coestimuladoras dará lugar a la producción de la respuesta alérgica (2,42). Además, los linfocitos Th2 también secretan IL-5, que activa los eosinófilos. Otras citocinas implicadas son la IL-17 (29) y la IL-9, IL-23, IL-25 e IL-33 como se ha mencionado anteriormente (30,31,33,34).

Los factores que determinan que la respuesta que se desarrolle sea tolerancia o alergia no son bien conocidos en el momento actual. En el caso de las proteínas alimentarias, el tipo de respuesta inmunológica derivada de la interacción entre las células presentadoras de antígenos y los linfocitos T efectores determinará si se desarrolla tolerancia oral o alergia alimentaria (figura 3). La alergia alimentaria deriva de una respuesta inmune activa frente a las proteínas de la dieta. Por el contrario, la tolerancia inmunológica oral ocurre por

una supresión antígeno-específica de las respuestas inmunes celulares o humorales, que conllevará la ausencia de manifestaciones clínicas ante la ingesta del antígeno (43).

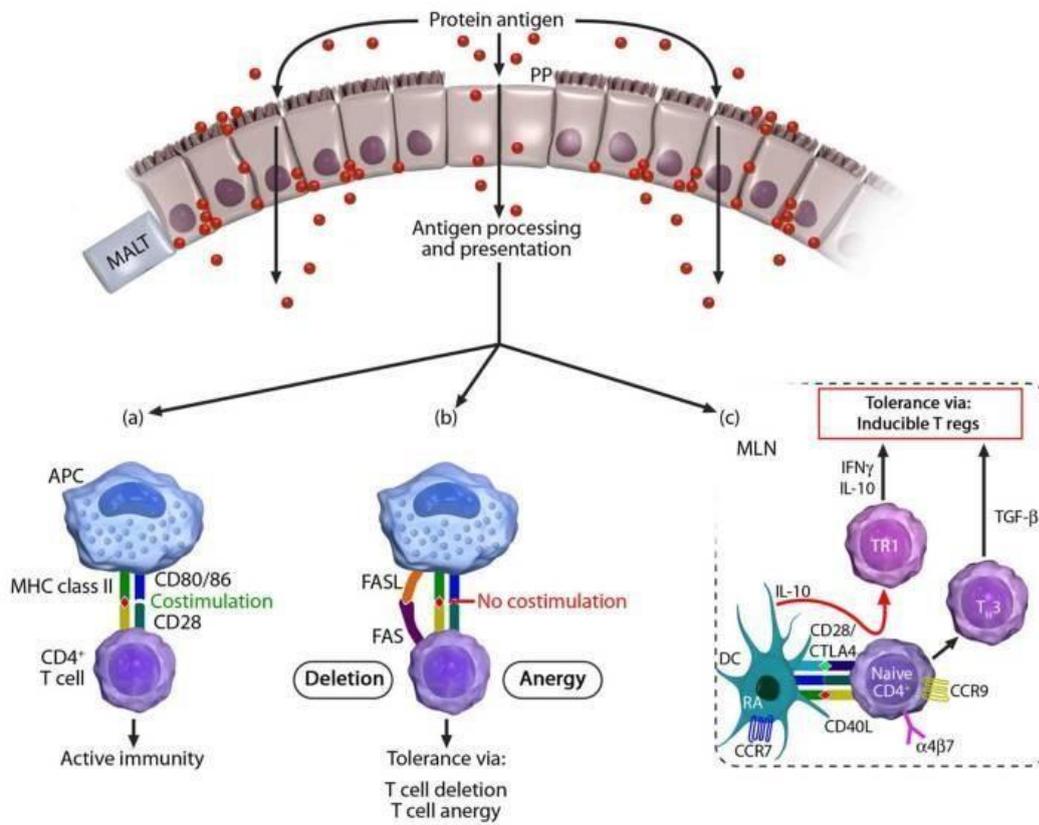


Figura 3. Mecanismos de tolerancia oral y de alergia. Una vez que los antígenos han pasado a través del epitelio y son captados y presentados por las células presentadoras de antígenos unidas a moléculas del complejo principal de histocompatibilidad de clase II (MHC II), pueden darse diferentes tipos de respuesta inmune, dependiendo de las condiciones presentes en el microentorno: a) respuesta inmune activa, que puede derivar en alergia alimentaria; b) respuesta supresora mediante delección; anergia clonal o c) respuesta supresora mediante inducción de linfocitos T reguladores. Los mecanismos (b) y (c) conducirían a tolerancia oral. Abreviaturas: PP: Placas de Peyer. MLN: nódulo linfóide mesentérico. APC: célula presentadora de antígeno. MHC Complejo principal de histocompatibilidad. DC: célula dendrítica. Fuente: Mechanisms of immune tolerance relevant to food allergy. *JAllergy Clin Immunol.* 2011(43).

Inmunopatología de la alergia alimentaria

Los mecanismos por los que se desarrolla la alergia a alimentos aún no están del todo claros. Se postula que la permeabilidad incrementada entre las células epiteliales de la mucosa intestinal, junto con un sistema inmunitario protector no desarrollado por completo, puede dar lugar a la absorción intestinal de péptidos procedentes de las proteínas de alimentos. De esta manera cuando la función barrera de la mucosa intestinal

está alterada, como por ejemplo tras un proceso infeccioso o con enfermedades inflamatorias concomitantes, la posibilidad de desarrollar una alergia alimentaria se incrementa (5,44)

Otros factores que intervienen en el desarrollo de una respuesta inmunológica alterada son los siguientes:

- Dosis de antígeno: las dosis bajas inducen tolerancia oral mientras que dosis altas, pueden inducir mecanismos de supresión inmune. Paradójicamente, dosis extremadamente bajas, del orden de 1-50 µg de proteína, tienen la capacidad de inducir una respuesta inmune (5,45).

- Frecuencia de administración del antígeno: exposiciones repetidas y continuadas favorecen la tolerancia inmunológica. Si la exposición es a cantidades bajas de proteína, entre 1 y 5 mg de proteína, se estimulan los linfocitos T reguladores CD4+CD25+, mientras que, si la exposición es con cantidades altas de proteína, más de 20 mg, se relacionan con la anergia clonal o la delección de linfocitos T efectores (5,37).

- Alteraciones en la microflora intestinal: los lipopolisacáridos de la flora intestinal, así como otros productos derivados de la flora intestinal, pueden actuar como mediadores inmunológicos en el desarrollo de una respuesta inmune normal o alterada a los alérgenos alimentarios. 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 la respuesta inmune de tipo Th2 (5,46).

En el desarrollo de la alergia alimentaria se establecen tres fases:

1.- Fase de sensibilización: tras la absorción y el procesamiento del antígeno por las células presentadoras de antígeno, éstas presentan los péptidos antigénicos a los linfocitos T CD4+ indiferenciados. Estos linfocitos bajo la influencia de diversas citocinas, especialmente IL-4, e IL-13, se transforman en linfocitos Th2, los cuales son necesarios para la transformación de linfocitos B en células plasmáticas productoras del anticuerpo IgE frente al antígeno. En esta fase, ausente de manifestaciones clínicas, se genera IgE específica frente al alimento al que se ha expuesto la persona (5).

2.- Fase efectora: la exposición antigénica recurrente induce la unión de las moléculas de IgE a sus receptores de alta afinidad para IgE que expresan los mastocitos y basófilos. Esto desencadena la activación de los mismos y liberación de mediadores (histamina, leucotrienos, etc.). Esta respuesta inmunológica desencadena una serie de síntomas

clínicos que puede ir seguida de una fase tardía, al cabo de 2-24 horas, debido a la infiltración celular del tejido con basófilos, linfocitos Th2 y eosinófilos (5).

3.- Fase crónica: Es el resultado de sucesivas fases tardías. La patogenia de esta fase se basa en un conjunto de células y citocinas tipo Th1 y Th2, dilatación arteriolar, aumento de la permeabilidad vascular, estimulación de los nervios sensitivos y alteración de la función del tracto gastrointestinal(5). Los mediadores pro-inflamatorios y las citocinas inducen una estimulación de las moléculas de adhesión y la liberación de factores quimiotácticos, ocasionando una infiltración eosinofílica, de basófilos y de linfocitos específicos de alérgeno, que ocasiona cambios estructurales crónicos con fibrosis y disfunción orgánica (47).

Los mecanismos implicados en las reacciones alérgicas se muestran en la figura 4.

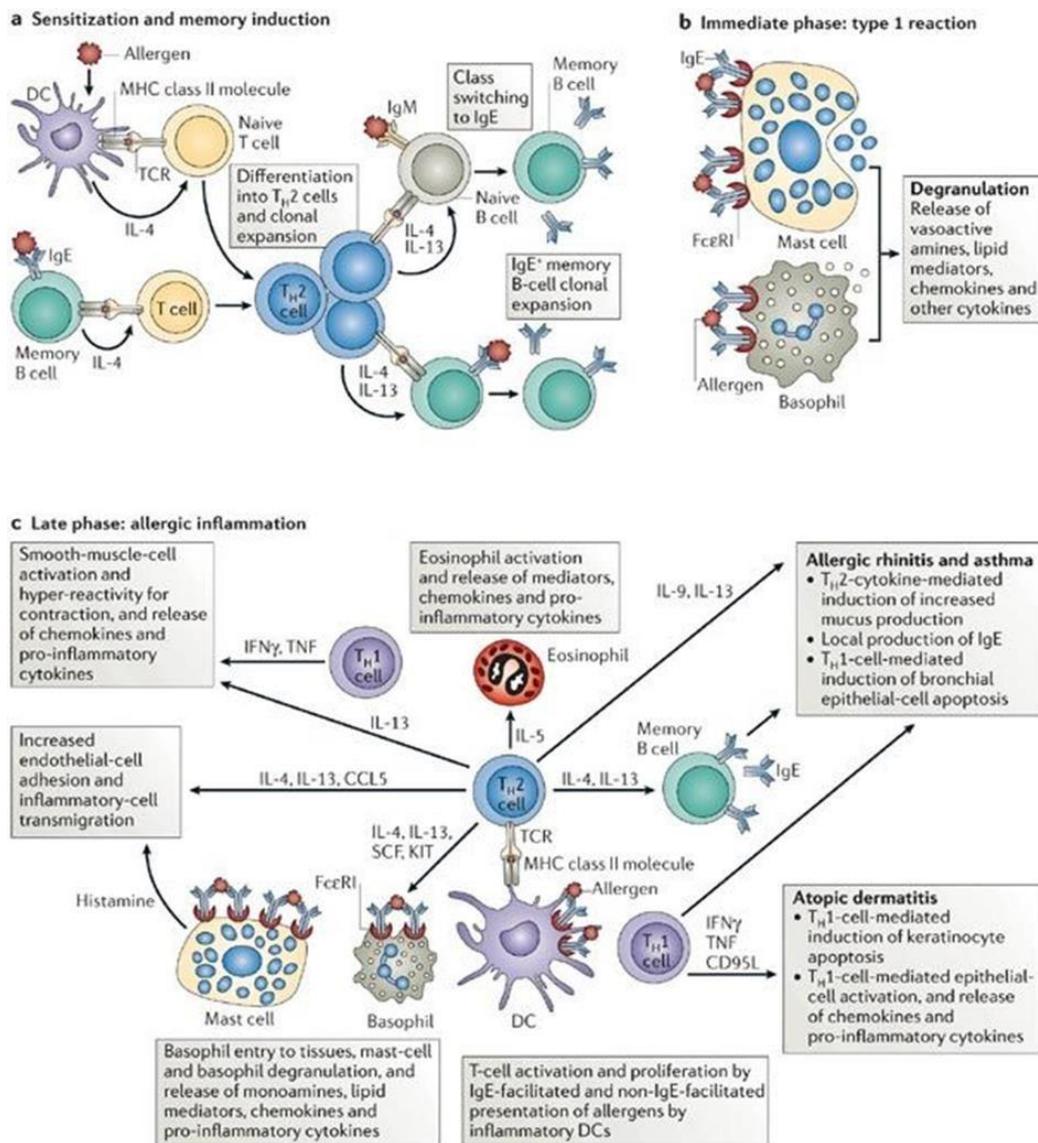


Figura 4. Mecanismos implicados en las reacciones alérgicas. La sensibilización a un antígeno específico es un requisito previo para la aparición de enfermedades alérgicas. La diferenciación y la expansión a los subtipos de linfocitos Th2 conducen a la producción de citocinas inflamatorias (IL-4, IL-5 e IL-13). Impulsan el cambio de clase de inmunoglobulina E (IgE) en las células B y el reclutamiento y activación de células proinflamatorias (eosinófilos y mastocitos) en los órganos diana. Estas activaciones contribuyen al desarrollo de la inflamación y los síntomas de la enfermedad alérgica. Fuente: Larché y cols. Nat Rev Immunol. 2006 (48).

1.2. ALERGIA A HUEVO

1.2.1. EL HUEVO COMO ALIMENTO

El huevo de gallina (*Gallus domesticus*) es, desde la antigüedad, un alimento muy importante para el hombre y su consumo es casi generalizado en todo el mundo en la actualidad. La avicultura tiene su origen hace unos 8.000 años, cuando pobladores de ciertas regiones de la India, China y otras zonas del sudeste de Asia iniciaron la domesticación de las gallinas que habitaban en la jungla. Desde la India, acompañando a las tribus nómadas, las gallinas cruzaron Mesopotamia hasta llegar a Egipto y Grecia. Más tarde serían los celtas quienes en sus rutas de conquista fueron dejando núcleos de población que facilitaron la propagación de las gallinas por toda Europa. Se cree que el período de mayor dispersión fue en la Edad de Hierro.

El primer tratado en el que se hace alusión a la avicultura puede considerarse el de Catón el Viejo, político y escritor romano que en su manual *De Agri Cultura* (200 a. de C.) hace referencia a la alimentación de las gallinas dentro de la economía agrícola y la vida doméstica. En España, la historia documentada de la avicultura comienza con Lucio Junio Moderato Columela, coetáneo de Séneca, que escribió en latín la obra *Los Doce Libros de la Agricultura*. Esta obra describe las características de las gallinas de puesta, la ubicación de los gallineros, cómo han de construirse y detalla la comida que ha de darse a las gallinas. En el siglo XVI, Alonso de Herrera en su obra *Tratado de Agricultura General* ofrece consejos sobre la crianza casera de gallinas. A lo largo del siglo XIX, e incluso hasta bien entrado el siglo XX, la avicultura en España, como en otros países, seguía siendo una actividad ligada al autoconsumo en el medio rural.

A principios del siglo XX, la avicultura industrial inicia los primeros pasos en nuestro país favorecida por la creación en 1896 de la Real Escuela de Avicultura de Arenys de Mar (Barcelona). A partir de 1960 surge la avicultura intensiva y la selección en las razas de gallinas autóctonas que permitió mejorar sensiblemente la producción (49).

El contenido comestible del huevo lo forman la clara y la yema. La clara contiene principalmente agua (88%) y proteínas, de las cuales la albúmina es la más importante. En la yema el 50% es agua, y el resto se reparte equitativamente entre proteínas y lípidos. Un huevo de gallina común de tamaño mediano (50-63 g de peso total, y 50 g de parte comestible), de los cuales 37 g corresponden a la clara y 16 g a la yema. La riqueza proteica del huevo es alta y sus proteínas tienen gran calidad nutritiva. Se define esta calidad por el valor biológico, que refleja el índice de utilización proteica de la proteína

por el organismo. Este valor es mayor para la proteína del huevo que para otros alimentos, debido a la concentración y equilibrio en que se encuentran los distintos aminoácidos que las constituyen, tanto en las proteínas de la clara como en las de la yema. Las vitaminas liposolubles (A, D, E), la colina, el ácido fólico y la vitamina B12 se encuentran en la yema, donde se concentra igualmente la mayor parte de la biotina, el ácido pantoténico y las vitaminas B1 y B6. El huevo contiene también minerales de gran interés para la salud, tales como el fósforo, el zinc, el hierro y el yodo. El alto contenido proteico del huevo ha llevado a recomendar el consumo regular y frecuente de huevo, sin límite semanal en la cantidad ingerida (excepto en casos de hipercolesterolemia familiar), como parte de una dieta sana y recomendable (8,50).

La tabla 4 resume el contenido en los principales nutrientes del huevo.

Aporte por ración	Minerales	Vitaminas
Energía (Kcal) 141	Calcio (mg) 56,20	Vitamina A (µg) 227
Proteínas (g) 12,7	Hierro (mg) 2,2	Vitamina D (µg) 1,80
Hidratos de carbono (g) 0,68	Yodo (mg) 12,7	Vitamina E (mg) 1,9
Fibra (g) 0	Magnesio (mg) 12,10	Riboflavina (mg) 0,37
Grasa (g) 9,7	Zinc (mg) 2	Niacina (mg) 3,33
Agua (g) 73,8	Selenio (mg) 10	Ácido fólico (µg) 51,2
Colesterol (mg) 410	Sodio (mg) 144	Vitamina B12 (µg) 2,10
	Potasio (mg) 147	Vitamina B6 (mg) 0,12
	Fósforo (mg) 216	Ácido pantoténico (mg) 1,8
		Biotina (µg) 20

Tabla 4. Propiedades nutricionales del huevo de gallina, (expresados como valor nutricional medio por cada 100 g).

1.2.2. ALÉRGENOS DEL HUEVO

Los alérgenos más frecuentemente implicados se encuentran en la clara siendo los principales el ovomucoide (Gal d 1), la ovoalbúmina (Gal d 2), la conalbúmina u ovotransferrina (Gal d 3) y la lisozima (Gal d 4). Los alérgenos más relevantes de la yema son la α -livetina (Gal d 5) y la glicoproteína YGP-42 (Gal d 6) (28).

ALÉRGENOS DE LA CLARA

a) Ovomucoide

El Ovomucoide (OVM o Gal d 1) es una glicoproteína de 28 kDa y punto isoelectrico 4,1 que representa el 11% de las proteínas de la clara. Su secuencia está constituida por 186 aminoácidos y posee 9 puentes disulfuro intramoleculares y aproximadamente un 25% de carbohidratos (28). La molécula tiene actividad inhibidora de tripsina y está formada por tres dominios homólogos en tándem (28). Los epítomos reconocidos por la IgE han sido estudiados por varios autores mediante ensayos de unión del suero de pacientes alérgicos a péptidos derivados de la proteína (51). De esta forma, se han descrito diferentes epítomos en los tres dominios del alérgeno, siendo los epítomos lineales del tercer dominio los inmunodominantes (52). También se ha señalado que los epítomos de unión a IgE contienen preferentemente residuos hidrofóbicos fundamentales para la interacción con dicha inmunoglobulina (53). Por otro lado, Holen y cols. caracterizaron 10 epítomos de unión al receptor del linfocito T, de los cuales 6 también eran reconocidos por la IgE del suero. Los otros 4 péptidos fueron exclusivamente epítomos de linfocitos T sin afinidad por anticuerpos específicos (54).

El ovomucoide se caracteriza por su alta estabilidad térmica y resistencia a la desnaturalización, propiedad que se atribuye a la presencia de los 9 puentes disulfuro de su molécula. De hecho, la reducción de los enlaces disulfuro conlleva un aumento de su digestibilidad por pepsina y una reducción de su alergenicidad (28,55).

b) Ovoalbúmina

La ovalbúmina (OVA o Gal d 2) es la proteína más abundante del huevo, constituyendo el 54% de las proteínas de la clara y, junto al ovomucoide, la más alergénica. Es una fosfoglicoproteína de 45 kDa y punto isoelectrico 4,6, perteneciente a la superfamilia de las serpinas, pero que, a diferencia de éstas, no tiene actividad inhibidora de proteasas. Tiene 385 aminoácidos en su secuencia y prácticamente toda su cadena polipeptídica presenta motivos de estructura secundaria (hélice alfa y lámina beta). Presenta un solo puente disulfuro expuesto y cuatro grupos sulfhidrilo libres en el interior de la molécula (28).

La OVA es una proteína lábil al calor y diversos estudios han demostrado una disminución del reconocimiento de IgE cuando la proteína es calentada a temperaturas superiores a 90°C (28,56).

c) Ovotransferrina

La ovotransferrina o conalbúmina (OVT o Gal d 3) es una glicoproteína de 77 kDa y punto isoeléctrico de 6,1. Su estructura es monomérica, con 15 puentes disulfuro. Presenta una abundancia del 12% de las proteínas de la clara y la concentración más alta de cualquier transferrina encontrada en alimentos. Tiene una actividad transportadora de hierro y bacteriostática gracias a su capacidad de fijar dicho metal. También se le han atribuido efectos inmunomoduladores y antioxidantes (28). Presenta epítomos tanto lineales como conformacionales y es lábil al calor. Su antigenicidad se reduce con el tratamiento térmico a 95°C durante 15 minutos (28,56). Aún no se han caracterizado los epítomos responsables de la alergia, aunque se ha documentado la existencia de reactividad cruzada entre la OVT y componentes de la yema de huevo (57,58).

d) Lisozima

La lisozima (LIS o Gal d 4) es una glicoproteína, de masa molecular 14,3 kDa y punto isoeléctrico 11. Constituye únicamente un 3,4% del contenido proteico total de la clara de huevo. Presenta cuatro enlaces disulfuro en su molécula y es bien conocida su actividad bacteriolítica frente a organismos procariotas (28). La LIS es estable en el rango de pH entre 3,5 a 5 y presenta una temperatura de desnaturalización alrededor de 80°C. A pH inferior su estabilidad disminuye rápidamente. Es resistente a la digestión por pepsina y proteinasa K, a 37°C durante 60 minutos (28,59).

ALÉRGENOS DE LA YEMA

En un principio se pensaba que la yema estaba libre de componentes alérgicos, sin embargo, son numerosos los estudios que describen el reconocimiento de la IgE de la yema en pacientes alérgicos. El alérgeno de la yema más frecuentemente implicado es la **α -livetina** (Gal d 5) o albúmina sérica de pollo. Es una proteína presente en la fracción plasmática soluble de la yema, que produce síntomas alérgicos tras su ingestión en individuos previamente sensibilizados a las plumas de ave. Tiene una masa molecular de 66 kDa y presenta 17 puentes disulfuro y un grupo sulfhidrilo libre que puede dar lugar a dímeros. Constituye menos del 10% de las proteínas de la yema y se ha descrito reactividad cruzada con la OVT (57,58). Es un alérgeno termolábil, ya que la capacidad de unión a IgE se reduce más de un 80% al calentarlo a 90°C durante 30 minutos (28,60).

En 2010, se identificó otro alérgeno presente en la yema, la **glicoproteína YGP-42** (Gal d 6), un fragmento C-terminal de la proteína vitelogenina I. Es una proteína de 31,4 kDa resistente al calor, pero lábil a la digestión por pepsina (61).

MODIFICACIONES DE LA ALERGENICIDAD CON EL COCINADO

El huevo es uno de los alimentos cuya alergenicidad se altera más con la cocción o el procesamiento. Las características de termolabilidad o termoresistencia de los alérgenos del huevo, les confiere modificaciones en la alergenicidad. El alérgeno dominante en la alergia al huevo en la infancia es el ovomucoide, a pesar de ser la ovoalbúmina la proteína más abundante de la clara. A diferencia de la ovoalbúmina y de la ovotransferrina, el ovomucoide es resistente tanto al calor como parcialmente a la digestión enzimática por proteasas. La digestión gástrica, no obstante, reduce en parte la alergenicidad del ovomucoide, de ahí que algunos pacientes presenten urticaria de contacto con huevo, pero toleren su ingesta (8).

Lemon-Mulé y cols. (62) demostraron que la clara cruda es más alergénica que la que se consume habitualmente (en revuelto, cocida, tortilla, etc.) y ésta lo es mucho más que la horneada con harina a altas temperaturas. Esto es debido a la termolabilidad de la ovoalbúmina y a que el ovomucoide, a pesar de ser termoestable, puede formar polímeros con el gluten del trigo al ser sometido a muy elevadas temperaturas (180°C, 10 minutos), lo que lo insolubilizaría y reduciría su interacción con el sistema inmunitario (8,63). Según estos autores un 74% de los pacientes alérgicos al huevo lo toleran en productos de bollería horneados, pero de ellos sólo algo más del 26% lo toleran cocinado de la forma habitual (8,62,63).

Otros estudios muestran cifras inferiores, de un 43% de tolerancia a huevo sometido al calor (90°C durante 60 minutos) en los pacientes alérgicos (64).

Shin M y cols. en 2013, analizaron el suero de 7 pacientes alérgicos a huevo, demostrando que la duración del calentamiento es más importante para reducir la alergenicidad de la clara de huevo que la temperatura alcanzada, siendo el huevo cocido durante 30 minutos menos alergénico que el horneado a 170°C durante 20 minutos y éste menos que el frito o cocinado durante menos tiempo (8,65).

Estas consideraciones son importantes, no sólo en el manejo clínico de estos pacientes sino también en la elección de la forma de preparación del huevo tanto para ser utilizado en las pruebas de exposición oral, para confirmar o descartar alergia clínica, como en las pautas de inmunoterapia oral (8).

1.2.3. HISTORIA NATURAL DE LA ALERGIA AL HUEVO

Los síntomas de la alergia a huevo comienzan alrededor de los 10-12 meses de vida, coincidiendo con la introducción de la clara en la dieta (66).

La sensibilización inicial ha debido producirse a través de otras vías diferentes a la oral, como la vía uterina (67), la vía de la lactancia materna (66) o la vía cutánea (68). La vía de sensibilización más aceptada es la sensibilización cutánea (68). Esto podría explicar la asociación entre la dermatitis atópica y la alergia a huevo. La existencia de una alteración en la barrera cutánea, 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 los linfocitos B (8,69). Algunos estudios sugieren que el nivel de exposición al alimento en el hogar se asocia a la sensibilización al alimento (70,71).

En los adultos, aunque también se ha descrito algún caso en niños, se han comunicado casos de sensibilización a huevo a través de las vías respiratorias (72).

La historia natural de la alergia al huevo en la infancia es habitualmente favorable. En estudios publicados por autores españoles, el 50% de los niños alérgicos al huevo alcanzan tolerancia entre los 3 y los 5 años siendo, a partir de entonces, la instauración de tolerancia más lenta (56). De hecho, la persistencia de alergia al huevo a los 9 años de edad se ha considerado como un marcador de mal pronóstico (75). En un estudio prospectivo realizado en 2002 sobre una cohorte de 58 niños, se comunicó que alrededor de un 28 % los niños alérgicos al huevo toleraron el alimento a los 24 meses, 52% a los 36 meses y el 66% a los 7 años. Pasada la adolescencia la tolerancia a huevo es excepcional (74).

En estudios posteriores publicados en 2007 (76), se demuestra una adquisición mucho más tardía de la tolerancia (53% a los 10 años). Esta diferencia probablemente se debe a la inclusión de una población más atópica o a los criterios utilizados para definir la adquisición de tolerancia. También se concluye que los niveles inicialmente elevados de IgE específica a huevo, la presencia de otras enfermedades atópicas y la alergia a otros alimentos, son factores de riesgo de alergia persistente. Por el contrario, un descenso a lo largo del tiempo de los niveles de IgE específica a huevo se asocia de forma significativa a la adquisición de tolerancia, especialmente en niños menores de 4 años (77).

Sicherer y cols. en 2014 (78) encuentran una tasa de resolución de la alergia al huevo de casi el 50% hasta los 6 años de edad, similar pero ligeramente más lenta que la tasa de

resolución de la alergia a la leche en esta misma cohorte, que fue aproximadamente del 50% a la edad de 5 años (79). Este resultado parece ser ligeramente inferior al comunicado en 58 niños por Boyano-Martínez y cols. que encontraron tasas de resolución del 50% a los 3 años y del 66% a los 7 años (74).

Otro estudio mostró una alergia al huevo persistente en el 42% de los niños en la adolescencia tardía, sugiriendo que el número de adultos alérgicos al huevo podría aumentar con el tiempo, aunque la estimación de la alergia al huevo entre los adultos es del 0,2% (78).

La edad de la adquisición de tolerancia también depende de la forma de preparación de huevo. Así, Clark y cols. observaron que la mediana de la edad de tolerancia natural para el huevo cocinado fue de 67 meses (5,6 años) y se duplicó para la tolerancia a huevo crudo, alcanzándose a una edad superior a los 10 años (80). Los niveles elevados de IgE específica a ovoalbúmina y ovomucoide, y la presencia de IgE específica frente a los epítomos secuenciales del ovomucoide se asociaron a riesgo de alergia persistente (81).

Con frecuencia, las diferentes manifestaciones de atopia se desarrollan de forma secuencial en los pacientes, como dermatitis atópica y/o alergia alimentaria en la infancia precoz, seguido de rinitis y/o asma en la infancia o adolescencia. Este fenómeno se ha denominado “marcha atópica”. El huevo es uno de los alimentos más frecuentemente detectados.

La alergia a huevo es especialmente frecuente en niños con dermatitis atópica, con una prevalencia media de sensibilización a huevo en este grupo de pacientes del 42% (82). Asimismo, es el alimento al que reaccionan 2/3 de los pacientes con dermatitis atópica en las pruebas de exposición oral controladas con alimentos (83), cursando, además, con una dermatitis más grave y persistente (8).

Otra de las peculiaridades de la alergia a huevo es la elevada asociación con el asma (8). El desarrollo de IgE específica frente al huevo durante el primer año de vida es un factor predictivo del riesgo de enfermedad atópica, y diversos estudios indican que la reactividad inmunológica al huevo puede ser el principal y más precoz marcador serológico de riesgo de una posterior sensibilización a aeroalérgenos y del desarrollo de patología respiratoria (73,84–87). Schroeder A y cols. en 2009, sobre una cohorte de niños con alergia a alimentos, encontró asociación significativa con asma, especialmente en el caso de alergia a varios alimentos (88).

1.2.4. TIPOS DE ALERGIA A HUEVO

Las manifestaciones clínicas más frecuentes de la alergia al huevo suelen ser de hipersensibilidad inmediata, mediada por IgE. Con menos frecuencia puede ocasionar patologías mediadas por un mecanismo celular o mixto (IgE y linfocitos T) (8). Asimismo, es uno de los alimentos más frecuentemente implicados en la esofagitis eosinofílica (89) y puede ser responsable de enterocolitis o enteropatías producidas por proteínas de alimentos (8,90).

La alergia al huevo mediada por IgE aparece en la primera infancia. En este caso, la sensibilización se produce por la vía oral o a través de la vía cutánea, la lactancia materna o durante la gestación (67). El alérgeno responsable en este tipo de alergia a huevo es un antígeno completo, capaz de provocar la sensibilización y la reacción clínica posterior a través de la vía digestiva, como ocurre con la mayoría de los alérgenos alimentarios (8). Algunos niños toleran la clara cocida, pero presentan los síntomas cuando se introducen en la dieta preparaciones de huevo menos cocinadas (tortilla, revuelto) o huevo crudo (helados, merengue, mayonesa).

Con menor frecuencia el huevo puede ocasionar el denominado síndrome ave-huevo. Este tipo de alergia se desarrolla generalmente en la edad adulta. Estos pacientes se sensibilizan a través de la vía respiratoria, por exposición a aves en edades tempranas de la vida, presentando rinitis y/o asma alérgica al exponerse a estos animales y, en años posteriores, síntomas tras la ingesta de yema de huevo y carne de pollo. Los síntomas ocurren no sólo con la inhalación, provocando síntomas respiratorios, sino también con la ingesta, ocasionando reacciones sistémicas o en la cavidad oral. El alérgeno responsable de este tipo de reacciones es la α -livetina (Gal d 5) y con menos frecuencia, la glicoproteína (Gal d 6), presentes en la yema de huevo. Gal d 5 es una proteína termolábil, pudiendo ocasionar síntomas más o menos intensos dependiendo del calentamiento al que se someta el alimento (8).

1.2.5. DIAGNÓSTICO DE LA ALERGIA AL HUEVO

Diagnóstico de sospecha

El primer paso para llegar al diagnóstico de alergia al huevo es establecer un diagnóstico de sospecha (91). Las guías de diagnóstico y manejo de la alergia a alimentos recomiendan sospecharlo en los siguientes casos (2):

1. - Anafilaxia o cualquier combinación de síntomas (cutáneos, respiratorios y/o gastrointestinales) característicos de las reacciones mediadas por IgE que ocurra desde minutos a horas de la ingesta del alimento.
2. -Niños y adultos jóvenes diagnosticados de algunas enfermedades como dermatitis atópica grave, esofagitis eosinofílica, enterocolitis y enteropatía.
3. -Adultos diagnosticados de esofagitis eosinofílica.
4. -Síndrome ave-huevo.

Historia clínica

La historia clínica continúa siendo la herramienta diagnóstica fundamental para el diagnóstico de la alergia alimentaria. Con ella se pretende establecer cómo ocurrió la reacción alérgica, el alimento implicado y el mecanismo inmunológico responsable de la reacción (92). El Comité de Reacciones Adversas a Alimentos de la SEAIC (93), establece los puntos fundamentales que debe recoger la historia clínica ante la sospecha de alergia a un alimento:

-Datos del alimento: Alimento implicado, cantidad consumida y forma de preparación y consumo, previo y posterior del mismo.

-Datos de la reacción: Clínica con la manipulación, contacto o inhalación del alimento, tiempo transcurrido entre la ingesta y la reacción, descripción y duración de los síntomas, necesidad de tratamiento, asistencia en urgencias, número de episodios, frecuencia de los episodios y fecha del último episodio.

-Datos del paciente: Edad, estado del paciente en el momento de la reacción (enfermedades concomitantes no alérgicas, ejercicio físico, tratamiento farmacológico), diagnóstico de dermatitis atópica, otras enfermedades alérgicas y antecedentes familiares de atopia.

Ante la sospecha de una reacción alérgica a un alimento se debe tener en cuenta que el mecanismo por el que se produce puede ser mediado por IgE o no mediado por IgE o por un mecanismo mixto, para utilizar las herramientas diagnósticas específicas en cada caso. En las reacciones mediadas por IgE además de una historia clínica compatible es necesario demostrar la existencia de un mecanismo mediado por IgE implicado en su etiología (2). El diagnóstico de las reacciones no mediadas por IgE se basa fundamentalmente en los síntomas característicos de la enfermedad que desaparecen tras la retirada de la dieta del alimento causal y la reproductibilidad de los síntomas tras

exposiciones repetidas al alimento y PEOC para confirmarlo en caso de dudas diagnósticas. Hoy en día, no existen pruebas complementarias que nos confirmen un diagnóstico de sospecha en las reacciones no mediadas por IgE. En el caso de esofagitis eosinofílica, el diagnóstico se basa en síntomas sugestivos que se confirmarán mediante endoscopia digestiva y biopsia.

La reacción puede aparecer con cantidades moderadas de huevo o, por el contrario, con trazas del alimento. Puede tolerarse en unas formas de preparación determinada (p. ej. cocido) y no en otras, con el alimento más crudo. Todo ello dependerá de la gravedad de la alergia y del alérgeno responsable de la reacción, pero en todos los casos se hablará de una probable alergia a huevo que deberá ser confirmada con la determinación de IgE específica en el suero del paciente o pruebas cutáneas positivas (8).

Prueba cutánea

La prueba cutánea intraepidérmica (*prick test*) con huevo resulta de gran utilidad en el diagnóstico inicial y en el seguimiento de los pacientes con alergia a este alimento. Debe realizarse siguiendo las normas internacionalmente aceptadas (94). Para su realización se utilizan extractos alérgicos estandarizados. Son el método más rápido, barato, sensible y específico de determinar una hipersensibilidad inmediata. En la actualidad se dispone de extractos comerciales para clara, yema, OVA y OVM. Deben completarse con plumas, carne de pollo y albúmina de pollo (α -livetina), si se sospecha de un síndrome ave-huevo. Las pruebas cutáneas intraepidérmicas tienen una elevada sensibilidad, entre el 73 y el 100% según diversos autores, y una especificidad, entre el 46 y el 71%. El valor predictivo positivo se sitúa entre el 61 y el 92% con un valor predictivo negativo, entre el 86 y el 91%, por lo que la negatividad de las pruebas cutáneas, utilizando un extracto adecuado, excluye prácticamente la alergia al huevo (95,96). En los casos negativos con clínica sugestiva, la utilización de la clara cruda o cocida (*prick-prick*), permite aumentar la sensibilidad de la prueba cutánea y mejora la correlación con la prueba de provocación (97).

Las pruebas cutáneas positivas indican únicamente sensibilización al alimento, no alergia. Su tamaño se ha intentado correlacionar en múltiples estudios con la existencia de alergia clínica al huevo, sugiriéndose que existen puntos de corte de las pruebas cutáneas capaces de predecir la sensibilización sintomática sin necesidad de realizar pruebas de

provocación para confirmar el diagnóstico. Esto supondría un gran avance en el manejo de estos pacientes, al poder prescindir de las pruebas de exposición, no exentas de riesgo y que precisan tiempo y recursos médicos importantes (8).

Los resultados de los diversos trabajos publicados en este sentido son bastante dispares. En una revisión sistemática, publicada en 2012 sobre el valor predictivo de las pruebas cutáneas con alimentos se constata la gran variabilidad de los puntos de corte de los diferentes estudios, quizás por las diferencias de la población seleccionada en cuanto a edad, gravedad de la reacción, alérgenos probados o protocolos de exposición oral utilizados para la confirmación del diagnóstico (98). En general, se acepta que los puntos de corte son menores para niños menores de 2 años y también si se usan extractos comerciales en lugar de los alimentos en fresco. En el caso de la alergia a huevo, un tamaño de pruebas cutáneas de 3 a 5 mm de diámetro medio de la pápula en menores de 2 años y de 6 a 9 mm en niños mayores, son altamente sugestivas de alergia, es decir de reactividad clínica a huevo. Si se utiliza la clara de huevo fresca el tamaño de la pápula sugestivo de sensibilización sintomática es de 13-14 mm (8,99).

Determinación de IgE específica

Los métodos validados para medir cuantitativamente IgE específica tienen una fiabilidad diagnóstica muy elevada (100).

Existen diversas técnicas para la detección de anticuerpos (radioisotópicas, inmunoenzimáticas, colorimétricas, fluorométricas y quimioluminiscentes) en las que el alérgeno se encuentra en fase líquida o unido a una fase sólida en la que tras la incubación con el suero se producirá la unión con el anticuerpo (IgE). Uno de los dos, dependiendo de la técnica, estará marcado, lo que permite su cuantificación (2).

El InmunoCAP® Phadia, método fluorimétrico es la técnica más utilizada para la determinación de IgE específica considerándose el resultado como positivo si las cifras de IgE específica son mayores a 0,15 kU/L (2).

A pesar de que el significado de la IgE específica en suero a huevo o sus proteínas es similar al de la prueba cutánea con estos alérgenos, no existe individualmente una alta correlación entre ambos (101). Por esta razón, se aconseja habitualmente la realización de ambas pruebas, especialmente si existe alguna discordancia con la historia clínica (8). La determinación de los puntos de corte de IgE específica sugestivos de reactividad clínica ofrece diferentes resultados según la técnica comercial utilizada y dependerá de

las variables que afectan también a las pruebas cutáneas (edad del paciente, nivel de atopia de la población estudiada, etc) (8).

La mayoría de los estudios confirman que los pacientes que reaccionan positivamente en una prueba de exposición al alimento, suelen presentar concentraciones más elevadas de IgE específica que aquellos que lo toleran (8). Sin embargo, en los pacientes con dermatitis atópica, no es tan clara la correlación entre la gravedad de las reacciones y las concentraciones de IgE específica al alimento (102).

Diéguez y cols, presentaron los resultados de un estudio realizado en 100 niños alérgicos a huevo en los que se realizó una 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 mismo (99). Concluyeron que la IgE específica a clara es la que más discrimina entre los que toleran y no toleran el alimento. Para estos autores, niveles $>1,3$ kU/L a clara ofrecerían un 90% de probabilidad de reacción con la ingesta del alimento. Sus resultados son similares a los publicados anteriormente por Crespo (103), Sampson (104), Sporik (105) u Osterballe (106) pero diferentes a los 0,35 kU/L propuestos como punto de corte por Boyano y cols. en niños menores de 2 años (107), a los 7 kU/L sugeridos por Sampson (108), a los 10 kU/L de Celik-Bilgili (109) o a los 15,9 kU/L de Mehl (110). Los resultados son muy dispares, quizás por los motivos antes propuestos (edad, población, dermatitis atópica), pero, probablemente, también por la implicación de diferentes alérgenos en la alergia a huevo, como el ovomucoide (8). Existe una elevada correlación positiva entre la IgE específica a clara y a ovoalbúmina, pero no así entre clara y ovomucoide, por lo que es recomendable realizar los estudios con los alérgenos por separado, o al menos con clara y ovomucoide (64).

1.2.6. TRATAMIENTO

Tratamiento dietético (dieta de exclusión)

La evitación de la ingesta de huevo, así como de aquellos alimentos que lo contengan, constituye el primer tratamiento que se debe instaurar en la alergia a huevo.

Según el Real Decreto 126/2015, de 27 de febrero, por el que se aprueba la norma general relativa a la información 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 (BOE 4

marzo de 2015), el huevo y los productos a base de huevo, deben estar incluidos obligatoriamente en las etiquetas de los alimentos, independientemente de su cantidad. Tradicionalmente, se ha considerado que la dieta de un paciente alérgico a huevo debía consistir en la evitación absoluta del alimento, con el fin de evitar reacciones accidentales y adelantar la instauración de la tolerancia natural. Sin embargo, ello conlleva dietas muy restrictivas y desde hace unos años se ha cuestionado la necesidad de una dieta de evitación tan estricta. Konstantinou y cols. en el año 2008, sugirieron, que la ingesta regular y diaria, de huevo horneado, podría facilitar la tolerancia a huevo completo, aunque no se especificaba la forma de preparación con la que se comprobaba esa tolerancia (111). Estos hallazgos se confirmaron posteriormente en el año 2012, por el grupo de Nowak-Węgrzyn y cols. (112). Estos mismos autores concluyeron que la mayoría de los alérgicos a huevo lo toleraban en bollería y que su ingesta regular a largo plazo aceleraba el desarrollo de tolerancia a huevo en la forma habitual de preparación. El 53% de los pacientes alcanzaron tolerancia a huevo normalmente cocinado tras un periodo de seguimiento de más de 3 años (112).

En el caso de pacientes con alergia grave, que presenten reacciones con cantidades mínimas o con trazas del alimento y en cualquier forma de preparación, la dieta deberá ser muy restrictiva, con estrecho control sobre la composición de los alimentos ingeridos (lectura de etiquetado, información sobre la composición de presentaciones culinarias, etc.) y se deberá tener especial precaución en las comidas que se realicen fuera de casa (celebraciones colectivas, colegios, buffets, etc.) (8). A los pacientes que toleren huevo horneado (bollería, galletas, etc.) se podría indicar no sólo la inclusión de estos productos en la dieta, sino que sería recomendable mantener un consumo regular, para facilitar la tolerancia al huevo cocinado normalmente (112).

Es asimismo importante la educación del paciente y/o de los familiares acerca de la dieta de eliminación y de las posibles fuentes ocultas del alérgeno, con la lectura correcta de los etiquetados de los productos manufacturados que pudieran contener proteínas de huevo y familiarizarle con los diversos términos correspondientes al huevo y sus proteínas con el fin de evitar futuras reacciones con ingestas accidentales.

Además del etiquetado incorrecto de los productos, otra fuente de posible exposición al huevo es la contaminación cruzada con otros alimentos, ya sea en la misma fábrica de elaboración, o bien a nivel doméstico por utilizar los mismos utensilios para cocinar diferentes alimentos (5).

Las dietas altamente restrictivas, empeoran en gran medida la calidad de vida de los pacientes, pudiendo, en ocasiones, ocasionar desequilibrio nutricional con consecuencias en el desarrollo. Por otra parte, cuando se trata de un alérgeno alimentario de consumo habitual en la dieta, como ocurre con el huevo, se produce un importante impacto psicoemocional, económico y en la calidad de vida de estos pacientes y de sus familiares (113,114).

Tratamiento farmacológico sintomático de las reacciones

La mayoría de las reacciones alérgicas al huevo suelen aparecer en las primeras dos horas tras la ingesta del alimento.

Es fundamental, por tanto, el reconocimiento y tratamiento precoz de las reacciones por parte del paciente o sus familiares y cuidadores e instaurar las primeras medidas terapéuticas, mientras se solicita atención médica urgente (8). Estas medidas consistirán fundamentalmente en la administración precoz de adrenalina, en el caso de reacciones graves, que afecten a varios órganos, a la vía respiratoria o que progresen rápidamente (115). Todos los pacientes y cuidadores deberán estar entrenados en el uso de autoinyectores de adrenalina y éstos deberán estar disponibles en el domicilio y en el colegio, vigilándose periódicamente la fecha de caducidad. El alergólogo responsable deberá proporcionar un plan de actuación con instrucciones por escrito sobre los fármacos a administrar según la sintomatología presentada y el momento en que deberá solicitarse atención médica urgente (8).

Pero a pesar de la educación del paciente o de sus familiares en la dieta de exclusión, no son infrecuentes las reacciones. Fleischer y cols. realizaron un seguimiento de 512 niños alérgicos a leche o huevo durante una media de 36 meses (116). Los autores observaron 0,82 reacciones anuales en cada niño, siendo el 42% debidas al huevo. Aunque, un 11,4% de las reacciones fueron graves, sólo se utilizó adrenalina en 1/3 de ellas. Las reacciones se debieron a ingestiones accidentales, errores en el etiquetado o contaminación cruzada de otros alimentos. En nuestro país, también en 2012, Boyano-Martínez y cols. analizaron la frecuencia de reacciones alérgicas accidentales en 92 niños alérgicos a huevo durante un período de 12 meses. El 21% de los niños sufrieron reacciones en el año previo (42% leves, 50% moderadas y 8% graves). La mayoría de las reacciones tuvieron lugar en el

domicilio, en el 83% de las ocasiones, en circunstancias habituales de la vida cotidiana (74).

Inducción oral de tolerancia o inmunoterapia oral

La dieta de exclusión de huevo no suele suponer un problema nutricional, pero sí mantiene al paciente en riesgo de reacciones, potencialmente graves, por ingestión accidental (117). La ingestión regular de huevo horneado puede adelantar la tolerancia al huevo cocinado, sólo podría aplicarse a los pacientes que ya toleran esta presentación (bollería). Sin embargo, mantendría al paciente expuesto al riesgo de reacciones por el consumo inadvertido de huevo poco cocinado (8). Este hecho justifica la necesidad de desarrollar tratamientos que modifiquen el curso natural de la alergia al huevo, con el fin de acelerar la tolerancia o al menos, evitar reacciones potencialmente graves con ingestiones accidentales, como la inmunoterapia con alimentos (45,118–126).

En la última década se ha producido un incremento gradual del conocimiento en el campo de la alergia a los alimentos. Este hecho ha llevado al desarrollo de nuevos tratamientos como la ITO que ha supuesto un gran avance como alternativa de tratamiento en los pacientes con alergia alimentaria persistente.

La desensibilización oral la podemos encontrar con diversa terminología en la literatura: inmunoterapia oral, desensibilización o inducción de tolerancia oral específica y, desde 2015, se tiende a denominar inmunoterapia oral con alimentos, asemejando el modelo de la inmunoterapia con neumoalérgenos o himenópteros.

La inmunoterapia oral con alimentos consiste en la administración de cantidades progresivamente crecientes del alimento al que el paciente es alérgico, hasta alcanzar una cantidad equivalente a una ración normal o la suficiente como para evitar reacciones adversas frente a tomas accidentales del mismo. Suele comenzarse con una dosis lo suficientemente baja como para ser bien tolerada por los pacientes, bien por haberlo comprobado en una prueba provocación oral previa o bien utilizando una cantidad pequeña. Las dosis del alimento se incrementan periódicamente (a diario, semanalmente o cada 15 días) con la velocidad suficiente como para alcanzar la dosis máxima en un periodo variable de tiempo con el mínimo número de reacciones. El objetivo es proteger a los niños alérgicos frente a la ingestión accidental del alimento o, idealmente, el de lograr que el paciente realice una dieta normal del alimento (8). La fase de inducción se

sigue de la fase de mantenimiento, indicándose la ingesta regular y frecuente del alimento, por haberse descritos casos en los que se pierde la tolerancia en el plazo de 48 horas (127), aunque la mayoría de los estudios con huevo mantienen la tolerancia con dos huevos completos semanales.

Se han descrito varios protocolos utilizando diferentes vías de administración (subcutánea, sublingual, oral) y empleando diferentes formas del alimento u ovoproducto (pasteurizado, liofilizado, crudo, cocinado, etc.).

En el momento actual, la ITO con huevo puede realizarse con distintas presentaciones de huevo: huevo cocinado, clara líquida pasteurizada, huevo liofilizado en presentaciones comerciales y cápsulas de clara cruda deshidratada en cantidades prefijadas. El huevo crudo, tiene como principal ventaja que mantiene toda la alergenicidad e integridad de las proteínas. De hecho, tanto la ovoalbúmina, la lisozima y la ovotransferrina son alérgenos termolábiles, no así el ovomucoide, caracterizado por su termorresistencia. Pero pese a mantener esta alergenicidad, su uso no se recomienda en la práctica clínica, dada la alta probabilidad de poder transmitir infecciones como la *Salmonella spp.* Para minimizar el riesgo de contagio, se ha utilizado sobre todo el huevo pasteurizado, tanto completo (clara y yema), como únicamente la clara, existiendo presentaciones comerciales tanto en forma líquida como en polvo.

También se ha utilizado huevo cocido, especialmente en pacientes con alergia más grave a huevo, que no toleran el huevo crudo, o alimentos cocinados con huevo horneado. El principal inconveniente de estos productos, en su mayoría, bollería, es la variabilidad en la dosis de huevo que se administra, así como la dificultad en conocer qué cantidad exacta de huevo se tolera.

La vía subcutánea para la inmunoterapia con alimentos se ha asociado con un riesgo alto de reacciones anafilácticas graves, por lo que se han investigado otras vías alternativas de administración de inmunoterapia (128).

La inmunoterapia específica por vía oral (122,123,129–134), sublingual (135–137) o epicutánea y la inmunoterapia con péptidos (138) han demostrado ser eficaces para aumentar el umbral de tolerancia de la dosis del alimento e inducir cambios inmunológicos asociados.

La inmunoterapia oral con alimentos (ITO) ha sido, hasta el momento, el procedimiento mejor estudiado y uno de los que ha ofrecido mejores resultados en cuanto a eficacia y seguridad, y el que han implantado la mayoría de los grupos clínicos españoles.

Se distinguen dos fases a lo largo del tratamiento de ITO, la fase de inducción y la fase de mantenimiento:

-Fase de inducción: Consiste en la administración de dosis progresivamente crecientes del alimento hasta alcanzar la dosis máxima, que sería la correspondiente a una ración normal en la dieta, en el caso del huevo, un huevo de gallina.

-Fase de mantenimiento: Tras alcanzar la dosis máxima el paciente debe continuar la ingesta regular del alimento (un huevo completo 2-3 veces por semana) para mantener la tolerancia.

No se deben confundir los términos *inducción de tolerancia oral* y *desensibilización*. El término *tolerancia* se define como la pérdida permanente de la reactividad a una sustancia a la que previamente se era alérgico. El término *desensibilización* se utiliza para definir el proceso de aumentar el umbral de tolerancia del alimento al que el paciente es alérgico. Sin embargo, la persistencia de la desensibilización requiere del mantenimiento de dicha exposición. Su efecto es temporal ya que permanece durante el tiempo que se mantenga la administración continuada de esa dosis del alimento. La inducción de tolerancia se reserva para aquellos pacientes en los que el fin sea alcanzar la tolerancia del alimento, sin precisar su ingesta diaria; es decir, que, una vez finalizado el protocolo de inducción de tolerancia, el paciente, independientemente de que tome o no con regularidad el alimento, mantenga la tolerancia alcanzada (5).

El objetivo óptimo de este tratamiento es conseguir la tolerancia permanente o curación del paciente que consiste en la desaparición total de la reactividad clínica sin condiciones, debido a cambios persistentes en la respuesta inmune y que permite suspender el tratamiento (139). Posiblemente el estado de tolerancia permanente se produzca como una continuidad de la desensibilización. En este contexto, el objetivo final de la inmunoterapia para la alergia a alimentos es lograr un estado permanente de la tolerancia. Si no se consigue la tolerancia permanente, los pacientes pueden beneficiarse de un estado de desensibilización, ya que podrían tolerar exposiciones accidentales al alimento mientras están realizando este tratamiento.

Los grupos de investigación que trabajan en ITO con alimentos han diseñado y puesto en práctica diferentes protocolos de tratamiento. Las diferencias entre los protocolos residen en la vía utilizada para administrar la dosis de alimento, la duración de la fase de incremento de dosis (pautas rápidas de varios días de duración o lentas de varios meses) y en la dosis de mantenimiento programada. Sobre este último aspecto, existen dos líneas

definidas, la que siguen los grupos estadounidenses que establecen como dosis de mantenimiento una dosis inferior a la equivalente a una ración del alimento (134), y la que siguen los grupos europeos cuyo objetivo de eficacia es alcanzar como dosis de mantenimiento, la equivalente a una ración del alimento (un vaso de leche o un huevo entero) (140). En el primer caso, la eficacia se mide en función del aumento de la dosis umbral capaz de producir una reacción alérgica en las pruebas de exposición oral (PEOC) realizadas tras la fase de mantenimiento. En algunos estudios, se plantea además el objetivo de valorar la eficacia del tratamiento en términos de tolerancia permanente o curación. En este caso, el diseño del protocolo incluye una nueva PEOC tras completar el tratamiento y seguir dieta de eliminación del alimento entre 4-8 semanas. Si el paciente tolera el alimento en la segunda PEOC después de este periodo, significaría que ha alcanzado la tolerancia permanente (123).

Antecedentes históricos de la inmunoterapia oral

La literatura muestra cómo la inmunoterapia con alimentos, aunque pueda parecer un tratamiento novedoso, comenzó a ser utilizada para el tratamiento de la alergia alimentaria hace más de 100 años (73).

El primer caso de inducción oral de tolerancia con huevo se publicó en el año 1908, bajo el título “*Un caso de envenenamiento por huevo*” (73). Schofield realizó con éxito una inducción oral en un paciente alérgico a huevo mediante la administración de píldoras elaboradas con clara de huevo. Posteriormente, en 1930, Freeman (141), pionero junto con Noon de la inmunoterapia con aeroalérgenos, informó sobre el estado de tolerancia que había alcanzado un paciente alérgico a pescado tras recibir un tratamiento de inmunoterapia subcutánea con este alimento. A partir de los años 80, bajo numerosas críticas, la inmunoterapia oral con alimentos comienza su andadura moderna (142,143). Posteriormente, aparecen algunos casos aislados en la literatura (118,130) y es a finales de los años 90 cuando aparecen las primeras series de pacientes desensibilizados. A partir de la última década, la ITO empieza a cobrar importancia como tratamiento de la alergia a alimentos, apareciendo en la literatura numerosas publicaciones y comenzándose a estudiar la eficacia del tratamiento.

En 1998, Patriarca y cols. publicaron protocolos de desensibilización con distintos alimentos (leche, huevo, pescado y manzana), en los que incluyeron 5 niños alérgicos a huevo. La tasa de éxito global fue del 85,7%, sin embargo, no se especifica por alimento (118). En 2003, estos mismos autores, publicaron una serie de 59 pacientes (3-55 años)

con alergia a diferentes alimentos, de los cuales 15 eran alérgicos a huevo y de ellos, 9 eran niños, de edades comprendidas entre 3 y 16 años (144). Estos autores realizaron una pauta de desensibilización con huevo entero, administrando pretratamiento con cromoglicato disódico. Comenzaron el protocolo con 1 gota de una dilución preparada con 10 gotas de huevo batido en 100 ml agua, y realizaron incrementos periódicos hasta alcanzar la tolerancia a 50 ml, cantidad equivalente a un huevo, en 139 días. Dos pacientes fueron retirados del estudio. Once de los 13 pacientes restantes (84,6%), alcanzaron tolerancia total. En dos pacientes, se interrumpió el tratamiento debido a reacciones adversas no controladas. Los autores realizaron un seguimiento a 18 meses con buenos resultados, sin especificar resultados individualizados por alimento.

En 2007, Buchanan y cols., estudiaron 7 niños alérgicos a huevo no anafilácticos con edades comprendidas entre 14 meses y 7 años y publicaron un protocolo de inducción de tolerancia con clara en polvo, realizado en dos fases de 24 meses de duración (122). En una primera fase, los autores realizaron incrementos periódicos hasta alcanzar 300 mg. Posteriormente, continuaron con una fase de mantenimiento de 300 mg diarios de huevo durante 24 meses. A continuación, realizaron una prueba de provocación oral doble ciego controlada con placebo y 3-4 meses después, en los cuales los pacientes realizaban dieta restrictiva de huevo, realizaron una provocación oral abierta. Cuatro de los 7 pacientes, superaron la provocación doble ciego y de ellos, 2 la provocación oral abierta. En este trabajo no se hace referencia a los pacientes retirados ni a los que alcanzaron una tolerancia parcial.

En 2007, Staden y cols., evaluaron la eficacia y los patrones clínicos de respuesta de un protocolo de ITO en 25 niños alérgicos, de los cuales, 11 lo eran a huevo, en comparación con un grupo control que seguía dieta de evitación (123). Los pacientes asignados al grupo activo consumieron $\frac{1}{2}$ huevo al día como dosis de mantenimiento. Tras una media de 21 meses de tratamiento, siguieron una dieta de evitación durante 2 meses. Posteriormente, se comprobó la tolerancia del alimento mediante una provocación oral. De los 11 pacientes del grupo activo, el 36% no presentó reacciones adversas en la provocación oral (respondedores o tolerancia permanente), el 12% de los pacientes toleró las dosis de mantenimiento pero tuvieron reacciones adversas en la provocación (respondedores con ingestión regular o desensibilizados), el 16% toleraron dosis de mantenimiento inferiores a la dosis máxima de mantenimiento programada por el estudio (respondedores parciales o desensibilización parcial) y finalmente, en el 36% el tratamiento tuvo que ser suspendido por la aparición de reacciones adversas (no respondedores). El 36% de los

pacientes del grupo control toleraron el alimento, tras una dieta exenta de huevo durante el mismo periodo de tiempo en el que los pacientes del grupo activo siguieron tratamiento con dosis de mantenimiento. No se observaron diferencias en términos de curación entre los pacientes que recibieron el tratamiento activo y los que siguieron la dieta de evitación. En este trabajo todos los pacientes sufrieron reacciones leves o moderadas a lo largo del tratamiento. Estos autores a diferencia de Patriarca y cols., no administraron premedicación.

Akashi y cols., comunicaron en el congreso anual de la Academia Americana de Alergia e Inmunología Clínica, en 2007, un trabajo en el que incluyeron a 13 niños alérgicos a huevo. El 85% de los niños (11 pacientes) alcanzaron la tolerancia total y los 2 pacientes restantes toleraron 2 y 7 g de huevo (124). Estos mismos autores en 2017, realizaron ITO de huevo en polvo en 14 pacientes, comparados con 16 que realizaron dieta de evitación (grupo control). Ocho de los 14 pacientes (57%) del grupo activo superaron una provocación oral doble ciego con 4 g de huevo, mientras que ninguno de los 16 pacientes del grupo control la superó. Los 14 pacientes que realizaron ITO presentaron un umbral más elevado en una segunda provocación, realizada aproximadamente 6 meses después de finalizar el tratamiento, en comparación con la provocación basal (145).

Itoh y cols. en 2010, publicaron los resultados de un estudio en el que realizaron una pauta rápida de ITO en 6 niños alérgicos a huevo con edades comprendidas entre 7 y 12 años. Todos los pacientes alcanzaron tolerancia y todos presentaron reacciones alérgicas a lo largo del periodo de tratamiento (125).

Fisher y cols. analizaron en un metaanálisis, en 2011, si la inmunoterapia oral era más efectiva que la dieta de eliminación en la inducción de la tolerancia en pacientes alérgicos a alimentos mediada por IgE, de entre 1 y 18 años. Solamente tres estudios cumplieron los criterios de inclusión. En dos de ellos se observó una diferencia estadísticamente significativa a favor de este tratamiento respecto a la dieta de evitación. El metaanálisis de los estudios incluidos encontró un menor riesgo relativo de alergia después de la ITO, pero globalmente no se observaron diferencias significativas. Entre las causas de este hecho destacaron la heterogeneidad de los distintos estudios y el que uno de ellos contribuía al 40% del resultado del metaanálisis (146).

Posteriormente, en 2014 se comunicó en una revisión Cochrane el desarrollo de tolerancia a huevo tras la desensibilización y la seguridad de la inmunoterapia oral y sublingual en niños y adultos con alergia a huevo mediada por IgE, comparado con un tratamiento con placebo o dieta de evitación. Se incluyeron cuatro ensayos clínicos aleatorizados, con un

total de 167 pacientes de edades comprendidas entre 4 y 15 años (100 pacientes recibieron ITO y 67 pertenecieron al grupo control). Un estudio utilizó un placebo y tres estudios utilizaron como control la dieta de evitación. Cada estudio utilizó un protocolo de ITO diferente. El 39% de los pacientes sometidos a ITO toleraron un huevo completo en comparación con el 11,9% de los controles. El 40% de los pacientes que realizaron ITO, obtuvieron tolerancia parcial (desde 1 g hasta 7,5 g). El 69% de los niños sufrieron reacciones adversas durante la ITO y cinco de los 100 pacientes precisaron adrenalina. Según se concluye en esta revisión, la ITO puede desensibilizar a un gran número de pacientes alérgicos a huevo, aunque aún se desconoce si la tolerancia persiste a largo plazo. La dificultad de la ITO radica en la frecuencia de reacciones adversas a lo largo del tratamiento, aunque, en general, éstas son generalmente leves y autolimitadas, siendo poco frecuente, el requerimiento de adrenalina (147).

Más recientemente, Martín-Muñoz y cols. han publicado los resultados de un estudio multicéntrico, aleatorizado y controlado que evaluó la efectividad y seguridad de la ITO de huevo, utilizando clara de huevo pasteurizada. Se incluyeron 101 niños entre 6-9 años, de los cuales, 76 realizaron un protocolo de ITO con dos patrones diferentes y 25 niños se incluyeron en el grupo control. Al año de seguimiento, el 84,2% de los pacientes del grupo activo alcanzaron tolerancia frente al 16% del grupo control (148).

Las pautas de desensibilización publicadas se han llevado a cabo generalmente en varias semanas o meses. La mayoría de estos protocolos son eficaces y entre el 75 y el 87% finalizan el tratamiento con éxito (99,100,108,113,130–134), si bien, un estudio encuentra cifras de tolerancia inferiores, del 57% (122). No obstante, la mayoría de los niños alcanzan tolerancia a cantidades del alimento, suficientemente seguras como para evitar reacciones por ingestiones accidentales del alimento (8).

Los protocolos de ITO están ofreciendo en general buenos resultados; sin embargo, hay dos aspectos pendientes de determinar: el mecanismo subyacente en la tolerancia inducida por estos procedimientos y si la tolerancia alcanzada es definitiva o temporal (8).

Los cambios que dan origen a la tolerancia oral inducida en alergia a alimentos son peor conocidos que los de la inmunoterapia clásica con aeroalérgenos o veneno de himenópteros (153). La falta de protocolos uniformes con alimentos puede contribuir a la

confusión existente sobre los cambios inmunológicos inducidos con estos procedimientos (8).

Al igual que en la inmunoterapia con aeroalérgenos se ha podido objetivar un incremento inicial del tamaño de las pruebas cutáneas y de la IgE específica al alimento, con una reducción progresiva tras 6 meses o hasta 2 años de tratamiento, mucho después del momento en el que se alcanza la tolerancia clínica (154–156). La disminución en el tamaño de las pruebas cutáneas suele correlacionarse con el descenso de la activación de los basófilos, como se ha podido objetivar al cabo de 6 meses de inmunoterapia oral con cacahuete (155).

En la mayoría de los estudios se ha podido constatar, con independencia del protocolo aplicado, un incremento en la IgG4 específica al alimento al cabo de 3 meses (155) o un año (122,157) del inicio de la ITO con alimentos. La IgG4 es un isotipo de inmunoglobulina que compite con la IgE evitando la activación específica de mastocitos y basófilos, actuando como anticuerpo bloqueante. Sin embargo, sus niveles séricos no se correlacionan habitualmente con la mejoría clínica (158,159) por lo que no puede asegurarse que ejerza un papel protector por sí solo frente al alérgeno, pudiendo tratarse de un indicador de exposición al mismo (8).

A nivel de linfocitos T periféricos, la tolerancia puede adquirirse por delección de los linfocitos T efectores alérgeno-específicos, anergia de dichas células o generación de linfocitos T reguladores. Cualquiera de estos hechos limita la función de los linfocitos Th2 específicos al alimento, objetivo para una inmunoterapia eficaz. En estudios con ratones se han demostrado que la tolerancia se encuentra en relación con la inducción de linfocitos T reguladores antígeno-específicos CD4+FOXP3+ generados por la inmunización pero no se requiere sin embargo de los linfocitos T reguladores CD4+FOXP3+ naturales derivados del timo (160). Existen pocos estudios que evalúen los cambios en los linfocitos T durante o después de los protocolos de inducción de tolerancia con alimentos, y los que existen han mostrado resultados controvertidos (8).

Se sigue sin determinar si la tolerancia adquirida con los protocolos de ITO es transitoria o permanente. Staden y cols, demostraron una tolerancia mantenida al cabo de 2 meses de la evitación del alérgeno sólo en un 36% de los sometidos a ITO (123). En este trabajo, dado lo prolongado de su pauta de desensibilización y el periodo de seguimiento (aproximadamente 21 meses) no podría descartarse que se tratase de una evolución natural de la alergia a huevo, teniendo en cuenta, además, que en el grupo control la

adquisición natural de tolerancia fue similar (35%). Burks y cols. en 2012, informaron de la persistencia de tolerancia en los desensibilizados con huevo sólo en un 37% tras una dieta de evitación durante 4-6 semanas (161).

La mayoría de los datos orientan a que se trate de desensibilizaciones en sentido estricto, es decir, reversible a corto o medio plazo, entre 2 semanas y pocos meses tras suspender la exposición al alérgeno (123,127,162). Se trataría de procedimientos más similares a los aplicados en el caso de alergia a fármacos que a la inmunoterapia tradicional con aeroalérgenos o venenos de himenópteros. Pudiera ser que precise de una mayor duración de la fase de mantenimiento de la ITO para conseguir una tolerancia más persistente, precisándose más estudios en este sentido (8).

Existen múltiples trabajos sobre la ITO en niños, sin embargo, se desconoce el pronóstico de la eficacia a largo plazo y los factores que puedan predecir una mejor o peor evolución. Asimismo, faltan estudios a largo plazo sobre el mantenimiento de la tolerancia a largo plazo en pacientes sometidos a este tratamiento.

La finalidad de este trabajo es presentar los resultados de la persistencia a largo plazo de la tolerancia inducida tras realización de un protocolo de ITO con huevo pasteurizado en niños mayores de 5 años con alergia a huevo persistente mediada por IgE.

2. JUSTIFICACIÓN

2. JUSTIFICACIÓN

El huevo es, junto a la leche, el alimento responsable del mayor número de casos de alergia en niños menores de 5 años (15,163,164). Aunque el pronóstico de la alergia al huevo evoluciona, en la mitad de los casos, hacia la tolerancia espontánea entre los 3 y los 5 años, queda una proporción importante de niños que mantiene una alergia persistente después de los 5 años (165,166). A partir de esa edad, el niño comienza a ser más independiente, participando en nuevas actividades escolares o sociales. Esto supone un riesgo para el niño alérgico, por encontrarse fuera de la vigilancia de los padres y en un ambiente de riesgo de ingestión accidental, bien por intercambio de alimentos con otros niños, exposición a nuevos productos alérgicos o contaminación cruzada de éstos 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 potencialmente graves, y, por otro lado, a una disminución de la calidad de vida del paciente (5). En las series de anafilaxia más recientes, la alergia a alimentos es la primera causa de anafilaxia en la infancia y la juventud (167).

Por tanto, en base a los diversos estudios de pronóstico, existe un porcentaje considerable de pacientes, en los que la única alternativa terapéutica capaz de modificar el curso de la enfermedad es realizar un protocolo de inmunoterapia oral.

Existen múltiples trabajos sobre la ITO en niños, sin embargo, se desconoce el pronóstico de la eficacia a largo plazo y los factores que puedan predecir una mejor o peor evolución. La finalidad de este trabajo es presentar los resultados de la persistencia a largo plazo de la tolerancia inducida tras realización de un protocolo de ITO con huevo pasteurizado en niños mayores de 5 años con alergia a huevo mediada por IgE.

3. OBJETIVOS

3. OBJETIVOS

Determinar si la inmunoterapia oral con huevo realizada con el protocolo, diseñado en nuestro centro para niños con alergia persistente, es eficaz y se mantiene durante al menos 6 años.

Objetivo principal:

Estudiar la eficacia y seguridad de un protocolo de inmunoterapia oral con huevo y la persistencia a largo plazo de la tolerancia alcanzada, en niños diagnosticados de alergia persistente a huevo mediada por IgE que no hayan alcanzado la tolerancia espontánea a los 5 años de edad.

Objetivos secundarios:

1. Estudiar el porcentaje de niños que alcanzan con éxito la tolerancia al huevo después de un tratamiento de inmunoterapia oral comparados con niños que realizan dieta de evitación del alimento durante el mismo periodo.
2. Evaluar el tiempo medio requerido para conseguir la tolerancia.
3. Evaluar la persistencia de la tolerancia oral al huevo a los tres y seis años de mantenimiento.
4. Evaluar la seguridad de la inmunoterapia oral.
5. Evaluar los biomarcadores de éxito y de morbilidad durante la inmunoterapia oral.
6. Estudiar los cambios inmunológicos que se producen durante el proceso de inmunoterapia oral.

4. METODOLOGÍA

4. METODOLOGÍA

4.1. DISEÑO DEL ESTUDIO

Se ha realizado un estudio observacional ambispectivo en el que se incluyeron niños mayores de 5 años diagnosticados de alergia persistente a proteínas de huevo en la consulta del Servicio de Alergia del Hospital Materno Infantil Gregorio Marañón de Madrid.

El estudio constó de dos fases: En la primera fase se realizó un estudio de eficacia y seguridad de un protocolo programado para 13 semanas de duración de inmunoterapia oral con huevo realizado en 40 pacientes comparados con un grupo control y seguimiento posterior durante un año. En la segunda fase, se evaluó la persistencia de la tolerancia alcanzada al finalizar el tratamiento, durante un periodo de al menos 6 años.

4.1.1. FASE INICIAL: INDUCCIÓN ORAL DE TOLERANCIA (INMUNOTERAPIA ORAL)

La muestra de esta fase del estudio está formada por 40 pacientes con edades comprendidas entre 5-15 años. Los pacientes fueron diagnosticados de alergia a huevo en la sección de Alergia Infantil, del Hospital Materno Infantil Gregorio Marañón durante un periodo comprendido entre febrero de 2007 y enero de 2010. Estos pacientes fueron asignados a realizar tratamiento de ITO (grupo activo). En paralelo se compararon con un grupo control de 32 pacientes que realizaron dieta de evitación (grupo control) durante un año. El grupo control se seleccionó de una lista de espera de pacientes susceptibles de realizar el tratamiento de ITO.

Tras la firma del consentimiento informado por parte de los padres de los pacientes, se reevaluó la historia clínica, el estudio inmunológico completo y se realizó una prueba de exposición oral abierta con huevo cocido, salvo en los casos de existencia de clínica reciente con síntomas claros de alergia por exposición accidental en los 3 meses anteriores.

Las pruebas de exposición oral se realizaron en forma de provocación oral abierta, precedidas en algunos casos de pruebas de contacto labial en la cara interna del labio inferior.

En los pacientes incluidos en el grupo activo se llevó a cabo la desensibilización y se siguieron revisiones a los 6 y 12 meses donde se confirmaba la persistencia de tolerancia

a huevo mediante historia clínica, presencia de reacciones en el domicilio y necesidad de tratamiento de dichas reacciones en caso de haberlas presentado, y se realizaban de nuevo pruebas cutáneas con clara, yema de huevo y proteínas OVA y OVM, y determinación de IgE total y específicas.

En este grupo activo de pacientes se realizaron dos tipos de protocolos de inducción de tolerancia:

Protocolo A) Pacientes con reacción a dosis mínimas de huevo. Consistió en un protocolo de 13 semanas de duración.

Protocolo B) Pacientes con un umbral de tolerancia superior en la dosis de provocación, a partir de 10 g de clara cocida. En estos pacientes, se comenzó el protocolo con huevo cocido comenzando con la mitad de la dosis que produjo una reacción en la provocación oral.

El tamaño de la prueba cutánea, los niveles de IgE total y específica frente a clara, yema, OVA y OVM al inicio del protocolo se evaluaron como factores predictores de éxito o fracaso de la desensibilización, de reacciones adversas durante el protocolo y de la duración media del periodo de inducción.

En los pacientes del grupo activo, se realizó una prueba de provocación oral con clara cruda a los 12 meses de finalizar ITO.

En los pacientes incluidos en el grupo control, la alergia a huevo siguió el curso natural de la enfermedad y sirvieron como grupo de comparación. Estos pacientes, realizaron su revisión anual, donde se realizaron pruebas cutáneas en *prick* para clara y yema de huevo y sus proteínas OVA y OVM, determinación de IgE total y específica a clara, yema, OVA y OVM, así como una provocación oral abierta con huevo cocido si no existía contraindicación para la misma.

La indicación o contraindicación para la PEOC y la valoración de la respuesta fueron las mismas que para la PEOC al inicio del estudio y que se detallan posteriormente en el epígrafe “prueba de exposición oral controlada”.

Se registraron los cambios en el tamaño de prueba cutánea y la evolución de IgE total y específica tras la inducción de tolerancia y en el seguimiento anual en ambos grupos de pacientes.

Con los niveles de IgE específica, se elaboraron modelos matemáticos que predijeran la duración aproximada de la fase de inducción de la inmunoterapia oral.

Estudio de inmunidad celular

A 19 pacientes sometidos al protocolo de inmunoterapia oral se les realizó estudio inmunológico mediante citometría de flujo al inicio de la ITO y a su finalización. Se realizó el marcaje de células sanguíneas con anticuerpos de superficie e intracelulares para determinar el porcentaje y número absoluto de distintas subpoblaciones linfocitarias.

A estos pacientes se les extrajo un tubo de sangre de 5 ml, en EDTA antes de iniciar el protocolo de ITO (T0) y al finalizar el periodo de inducción de la ITO cuando se alcanzó la tolerancia a un huevo completo (T1). Las muestras de sangre se procesaron dentro de las 6h desde su extracción. Se separaron muestras de plasma de cada muestra mediante centrifugación y se almacenaron a -80°C para su posterior uso en el análisis de citocinas séricas. Parte de la sangre se utilizó para la determinación de las poblaciones celulares mediante citometría de flujo. La sangre se procesó inmediatamente después de su extracción en el Laboratorio de Inmunobiología Molecular (Hospital General Universitario Gregorio Marañón) (168).

Los linfocitos expresan un gran número de moléculas de superficie diferentes, que se pueden utilizar para distinguir (o “marcar”) las distintas poblaciones celulares. En la actualidad, muchos de estos marcadores celulares pueden ser detectados mediante anticuerpos monoclonales específicos. Se ha desarrollado un método sistemático de nomenclatura, denominado sistema CD, en el que el término CD (del inglés *cluster designation*) designa grupos (clusters) de anticuerpos monoclonales, cada uno de los cuales se une específicamente a un marcador celular.

Se determinaron mediante citometría de flujo la frecuencia y los valores absolutos de linfocitos B, linfocitos NK, linfocitos T CD4 + y linfocitos T CD8 +, incluidos los marcadores para los siguientes subconjuntos: indiferenciados ($\text{CD45RA}^+ \text{CD27}^+$), activado (HLA-DR^+), de memoria ($\text{CD45RA}^- \text{CD45RO}^+$), y linfocitos efectores de memoria ($\text{CD45RA}^+ \text{CD27}^-$). La concentración plasmática de diferentes citocinas se determinó utilizando el kit comercial Human Th1/Th2/Th9/Th17/Th22 13plex (eBioscience, San Diego, CA, EE. UU.) (168).

El porcentaje y número absoluto de las distintas poblaciones inmunitarias se determinó a partir de muestras de sangre total. Se añadieron 50 μl de sangre total por cada tubo de citometría, se le añadieron los distintos anticuerpos monoclonales correspondientes a cada panel y se incubaron durante 20 minutos a temperatura ambiente. El tubo con la

sangre y anticuerpos se procesó directamente en un sistema Coulter TQ-Prep (Beckman Coulter, Marsella, Francia) que de forma automatizada realiza la lisis de eritrocitos. A continuación, se añadieron 50 µl de Flow-count Fluorospheres (Beckman Coulter) para poder determinar el número absoluto de células de las distintas poblaciones inmunes.

El análisis de linfocitos Treg se realizó bien en sangre total, identificándolas como células CD45⁺CD3⁺CD4⁺CD25⁺CD127⁻, o a partir de células mononucleares de sangre periférica realizando un marcaje intracelular de Foxp3 (CD45⁺CD3⁺CD4⁺CD25⁺FOXP3⁺).

El fenotipo de los linfocitos Treg se estableció añadiendo como marcador de superficie un anticuerpo anti-CD45RA que permitía definir la población de linfocitos Treg indiferenciados (CD45⁺CD3⁺CD4⁺CD25⁺FOXP3⁺CD45RA⁺) y de linfocitos Treg efectores (CD45⁺CD3⁺CD4⁺CD25⁺FOXP3⁺CD45RA⁻).

	Inicio	Fin ITO	6 meses	12 meses
Anamnesis	x o		x	x o
Pruebas cutáneas	x o	x	x	x o
Determinación de IgE específicas	x o	x	x	x o
Estudio de poblaciones linfocitarias	x	x		
Provocación oral	x			x o

Tabla 5. Procedimientos realizados en ambos grupos (activo x, control o).

4.1.2. EVOLUCIÓN: MANTENIMIENTO DE LA TOLERANCIA

Se estudiaron 80 niños diagnosticados de alergia a huevo mediada por IgE con edades entre los 5 y 15 años, revisados en la sección de Alergia Infantil del hospital Materno Infantil Gregorio Marañón de Madrid desde febrero de 2007 a octubre de 2011, a los que se les ha realizado un tratamiento de inducción oral de tolerancia (ITO) y seguimiento posterior durante un mínimo de 6 años.

En estos pacientes se realizaron pruebas cutáneas en *prick* con clara, yema de huevo y proteínas OVA y OVM, determinación de IgE total y específica a clara, yema, OVA y OVM, determinación de IgG específica frente a clara y yema, y provocación oral abierta con huevo cocido si no existía contraindicación para la misma.

La valoración de las reacciones adversas y la administración de tratamiento en esta fase se realizaron igual que en la primera fase.

En el caso de los pacientes que, o bien no acudieron a revisión o fueron dados de alta antes de los 6 años, se contactó telefónicamente con los padres a los 6 y 8 años para comprobar estado de la tolerancia.

A todos los pacientes y sus padres se les realizó una encuesta, telefónica o durante su revisión en consulta, el último año de seguimiento, para comprobar el estado de tolerancia, valorar la satisfacción y mejoría percibida en la calidad de vida, según una EVA de 0-10 puntos, conseguida con el tratamiento.

	Inicio	Fin	6	12	24	36	4°	5°	6°	8°
	ITO	ITO	meses	meses	meses	meses	año	año	año	año
Anamnesis	x		x	x	x	x	x	x	x	
Pruebas cutáneas	x	x	x	x	x	x	x	x	x	
Determinación de IgE específica	x	x	x	x	x	x	x	x	x	
Determinación de IgG específica	x	x	x	x	x	x	x	x	x	
Provocación oral	x									
Encuesta telefónica										x
										x

Tabla 6. Procedimientos realizados en la segunda parte del estudio (mantenimiento de la tolerancia).

4.2.PACIENTES

4.2.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

El diagnóstico se basó en historia clínica sugestiva de alergia al huevo, pruebas cutáneas y determinación de IgE específica frente a huevo y fracciones, así como prueba de exposición oral controlada.

Criterios de inclusión

1. Niños de al menos 5 años, diagnosticados de alergia a proteínas de huevo mediada por IgE que no hubiesen alcanzado la tolerancia de forma espontánea a esta edad.
2. Pruebas cutáneas positivas con extracto comercial de clara, yema y/o sus proteínas OVA y OVM.
3. IgE específica positiva ($>0,15$ kU/L) para clara y/o OVA y OVM, determinada mediante el método ImmunoCAP® Thermo Fisher Scientific.
4. Prueba de exposición oral abierta o provocación labial con huevo cocido positiva o historia muy sugestiva de alergia por ingestión accidental en los 3 meses previos.
5. Todos los padres o tutores legales del paciente firmaron el correspondiente consentimiento informado para participar en el estudio: “Alergia persistente a huevo: abordaje terapéutico y evolución”, aprobado por el Comité de Ética de Investigación Clínica (CEIC) del Hospital General Universitario Gregorio Marañón de Madrid (Anexo II).

Dado el carácter ambispectivo del estudio, para la recogida de datos, se les explicó a los padres y/o tutores legales la naturaleza, propósito y posibles riesgos y beneficios del estudio.

Los pacientes debían cumplir todos los criterios de inclusión.

Criterios de exclusión

1. Reacciones alérgicas a huevo no mediadas por IgE y cuadros de malabsorción intestinal.
2. Pacientes con inmunodeficiencias, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedades graves o déficits nutricionales graves.
3. Mastocitosis.
4. Pacientes con tratamiento inmunosupresor, excepto omalizumab.
5. Diagnóstico previo de Esofagitis eosinofílica.

6. Asma inestable o DA grave. En estos casos, la enfermedad debe estar controlada antes de iniciar la inmunoterapia oral.

Datos basados en Martorell y cols. (169).

4.2.2. HISTORIA CLÍNICA

A los pacientes se les asignó un número en la hoja de recogida de datos, en la que constaban:

- a) Características del paciente: edad y sexo.
- b) Edad y síntomas al diagnóstico.
- c) Edad al iniciar la inmunoterapia oral.
- d) Reacciones posteriores al diagnóstico: ingestas accidentales y número de las mismas, contactos indirectos y directos con reactividad clínica, alimento implicado, periodo de latencia con la reacción, tipo de reacción, medicación necesaria para el control de los síntomas y tiempo transcurrido entre el tratamiento y la mejoría de los síntomas.
- e) Antecedentes familiares: historia de familiar de enfermedades alérgicas (madre, padre, hermanos).
- f) Antecedentes personales: dermatitis atópica, asma y alergia a otros alimentos, previa o en el momento de iniciar la inmunoterapia.

4.2.3. ESTUDIO ALERGOLÓGICO

4.2.3.1. PRUEBAS CUTÁNEAS

Se realizaron a todos los pacientes pruebas cutáneas en *prick* con extractos de huevo, clara, ovoalbúmina (OVA) y yema (laboratorios Leti) (Barcelona) y para ovomucoide (OVM) (ALK-ABELLO) (Madrid).

Las pruebas cutáneas se realizaron de acuerdo con los procedimientos estándar siguiendo las normas aceptadas internacionalmente (94).

El tamaño de la prueba se valoró mediante la media de la semisuma entre el diámetro mayor y menor, expresado en mm. Las reacciones fueron leídas a los 15 minutos. Un diámetro mayor en 3 mm al tamaño del control negativo fue considerado positivo.

4.2.3.2. ESTUDIO INMUNOLÓGICO

a) Determinación de IgE total y específicas

Para la determinación de IgE total y específica se utilizó el sistema automatizado ImmunoCAP® Thermo Fisher Scientific (Pharmacia Diagnostic, Uppsala, Suecia), que proporciona la medida en kU/L (170). Se trata de un fluoroenzimoensayo de tipo sándwich con el alérgeno fijado a la fase sólida y la antiIgE marcada con enzima betagalactosidasa, liberando el producto fluorescente 4-metil umbeliferona al añadir el sustrato. La fluorescencia es medida por un fluorímetro (2). Para calcular los resultados se construye una curva de referencia semilogarítmica colocando la media de fluorescencia de cada estándar frente a la concentración de IgE. Posteriormente, la medida de fluorescencia de cada suero problema se lleva a la curva estándar y se extrapola la concentración de IgE que le corresponde.

Los valores se expresan en kU/L, con un rango de medida de 0,15 a 100 kU/L.

b) Determinación de IgG específica

Para la determinación de IgG específica a clara y yema, se utilizó el sistema ImmunoCAP® Thermo Fisher Scientific (Pharmacia Diagnostic, Uppsala, Suecia) (170). El principio utilizado para la detección de IgG fue el mismo que para la detección de IgE. En este caso la enzima se conjugó con una anti-IgG de la clase o subclases que se quiera detectar (2).

La medida de la IgG es también una medida semicuantitativa que se expresa en mg/l con un rango entre 0 a 30 mg/L. No se dispone de valores de referencia de normalidad en la población.

4.2.3.3. PRUEBA DE EXPOSICIÓN ORAL CONTROLADA

A todos los pacientes se les realizó al inicio del estudio una PEOC abierta con huevo cocido, para confirmación del diagnóstico, excepto en aquellos que hubieran presentado ingesta accidental reciente en los 3 meses previos, con síntomas claros de alergia. A estos últimos niños se les realizó prueba de contacto mucoso en cara interna de labio inferior y si esta fue positiva, objetivando síntomas claros de edema o urticaria fuera de la zona de contacto, no se continuó con la PEOC por seguridad del paciente. La prueba de contacto mucoso se realizó aplicando una muestra del alimento en la cara interna del labio inferior durante unos minutos, y se valoró posteriormente la respuesta. Sólo si ésta fue negativa, se prosiguió con la prueba PEOC.

a) Condiciones para realizar la provocación oral

La PEOC se realizó siguiendo las recomendaciones establecidas por el Comité de Reacciones Alérgicas a Alimentos de la SEAIC (93):

- Paciente asintomático.
- Buen control de las lesiones de DA si las tuviera y asma bien controlado (FEV1 >80%) con la medicación habitual.
- Suspensión de los antihistamínicos, si los estuviese utilizando, al menos 7 días antes de la provocación.
- Ausencia de vacunación en los 7 días previos.
- Ausencia de infecciones u otras enfermedades intercurrentes, activas en el momento de la provocación ni en los 7 días previos.
- Ausencia de tratamiento sistémico en los últimos 7 días.
- Ayuno previo.
- Compromiso de no realizar ejercicio físico en las horas posteriores a la provocación.

La PEOC se realizó en el Hospital de Día, bajo supervisión médica y del personal de enfermería entrenado, contando con los medios necesarios para controlar una reacción alérgica en caso de que ésta se produjera.

b) Contraindicaciones de la prueba de exposición oral controlada con huevo

1. Reacción anafiláctica (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 3 meses anteriores a la visita.
2. Reacciones de urticaria generalizada, síntomas respiratorios o síntomas digestivos en los 3 meses previos a la visita, en clara relación con la ingesta de huevo.

Previamente al inicio de la prueba, se realizó en cada paciente un examen físico completo, anamnesis detallada ante posibles infecciones concomitantes y toma de medicación. Se interrogó acerca de la medicación utilizada en días previos, sobre todo antihistamínicos, corticoides y antitusígenos, ya que podían distorsionar el resultado de las pruebas de provocación.

c) Protocolo de la prueba de exposición oral abierta con huevo cocido

La provocación se llevó a cabo en el hospital de día de alergia infantil a lo largo de la mañana administrando 4 dosis con intervalos de 30 minutos entre cada una de ellas. (Tabla 7).

Intervalo entre dosis	Porción de huevo (g)
0	1/32 (1,25 g)
30 min.	1/16 (2,5 g)
60 min.	1/8 (5 g)
90 min.	1/4 (10 g)
120 min.	1/2 (20 g)

Tabla 7. Pauta de provocación oral abierta con huevo (peso 40g).

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

a) Criterios de positividad de la prueba de exposición oral controlada.

Se consideró positiva la PEOC si aparecía al menos uno de los siguientes síntomas:

Síntomas objetivos:

- Urticaria y/o angioedema.
- Síntomas bronquiales (tos, sibilancias, broncoespasmo).
- Reactivación de las lesiones de DA.
- Síntomas gastrointestinales (vómitos o diarrea con dolor abdominal asociado).
- Síncope (descenso de la TA superior al 30% TA sistólica), considerando TA baja en la infancia: menor de 70 mm Hg de 1 mes a 1 año, menor de [70 mm Hg + (2x edad)] de 1 a 10 años y menor de 90 mm Hg de 11 a 17 años.

Síntomas subjetivos que persistieran más de 45 minutos:

- Dolor abdominal, no acompañado de otros síntomas gastrointestinales.
- Prurito oral, no acompañado de enantema ni angioedema.

b) Gravedad de los síntomas en la prueba de exposición oral controlada.

La gravedad de los síntomas se estableció en cinco grados según la clasificación de Sampson (171).Tabla 8.

Grado De Reacción	Síntomas Cutáneos	Síntomas Gastrointestinales	Síntomas Respiratorios	Síntomas Cardiovasculares	Síntomas Neurológicos
1	Prurito, urticaria o angioedema localizados	Prurito oral, hormigueo oral, edema labial leve	—	—	—
2	Prurito, urticaria, angioedema generalizados	Cualquiera de los anteriores y/o náuseas y/o vómitos x1	Congestión nasal y/o estornudos		Cambio en el nivel de actividad
3	Cualquiera de los anteriores	Cualquiera de los anteriores más vómitos repetitivos	Rinorrea, congestión marcada, sensación de bolo faríngeo u opresión	Taquicardia (aumento de 15 latidos / min)	Cambio en el nivel de actividad más ansiedad
4	Cualquiera de los anteriores	Cualquiera de los anteriores más diarrea	Cualquiera de los anteriores, disfonía, tos "ronca", dificultad a la deglución, disnea, sibilancias, cianosis	Cualquiera de los anteriores, disritmia y / o hipotensión leve	"Mareos ligeros", "sensación de muerte"
5	Cualquiera de los anteriores	cualquiera de las anteriores, pérdida del control de esfínteres	Cualquiera de los anteriores, parada respiratoria	Bradicardia y / o hipotensión grave o parada cardíaca	Pérdida de consciencia

Tabla 8. Clasificación de la reacción alérgica inducida por alimentos según la gravedad de los síntomas clínicos. (171). Todos los síntomas no son obligatorios. La gravedad se basa en el sistema de órganos más afectado. Los síntomas en negrita son indicaciones absolutas para el uso de adrenalina.

c) Tratamiento de las reacciones en la prueba de exposición oral controlada

Los síntomas cutáneos exclusivos y el prurito orofaríngeo se trataron con antihistamínicos a dosis adecuada según edad y peso del paciente. Los síntomas respiratorios y gastrointestinales (objetivos), se trataron con antihistamínicos y corticoides orales, y/o beta-agonistas a dosis adecuadas según el peso y la edad del paciente.

Si se objetivó afectación de dos o más órganos se administró adrenalina IM a dosis de 0,1 mg/Kg hasta el control de la reacción.

4.2.4. PROTOCOLO DE INMUNOTERAPIA ORAL

Tras confirmar el diagnóstico de alergia persistente, mediante un resultado positivo en la provocación, se realizó a todos los pacientes del grupo activo, el tratamiento de la inducción oral de tolerancia al huevo.

- **Preparación**

En el proceso de ITO, se utilizaron los siguientes alimentos:

1. Huevo en polvo pasteurizado deshidratado Gallina Blanca ® (46 g de proteínas). Para reconstruir el valor teórico de un huevo, es necesario añadir 10 g de huevo en polvo a 40 ml de agua.
2. Zumos de frutas aportados por el hospital o batidos lácteos aportados por los pacientes.
3. Huevo cocinado (huevo cocido o tortilla francesa) aportado por el paciente.

- **Protocolo**

Se diseñaron dos protocolos de inmunoterapia oral:

Protocolo A): Pacientes con reacción a dosis mínimas de huevo. Consistió en un protocolo de 13 semanas de duración. Se les denominó “grupo a”.

Protocolo B): Pacientes con un umbral de tolerancia superior en la dosis de provocación, a partir de 10 g de clara cocida. Se les denominó “grupo b”.

El protocolo A, se programó para llevarlo a cabo en 13 semanas, divididas en tres fases: Primera fase de incremento agrupado (1ª semana, dos días consecutivos) y segunda fase de inducción, (incrementos semanales durante las semanas 2ª a 13ª o hasta alcanzar tolerancia a un huevo completo).

Se siguió de una tercera fase de mantenimiento durante al menos un año, en la que los pacientes debían mantener un consumo regular de 2-3 huevos completos por semana.

Figura 5.



Figura 5. Fases del protocolo A de inmunoterapia oral con huevo.

La administración de las dosis se llevó a cabo siguiendo el esquema de la tabla 9.

En el “grupo a”, el protocolo se inició en el primer día (dosis inicial de 1 mg de huevo en polvo). En el “grupo b”, se inició el protocolo con la mitad de la dosis que obtuvo una respuesta positiva en la prueba de provocación.

Se inició la ITO al cabo máximo de un mes después de realizar la PEOC.

El protocolo se inició con huevo en polvo diluido en zumos o batidos lácteos, administrando cantidades progresivamente crecientes en visitas semanales. Los incrementos de dosis se realizaron de forma semanal en el Hospital de Día del Servicio de Alergia Infantil, y la dosis tolerada debía mantenerse en el domicilio de forma diaria hasta la siguiente visita al hospital.

Durante el protocolo se evaluaron todas las reacciones adversas que ocurrieron relacionadas con la ingesta de huevo, posibles situaciones desencadenantes, cofactores, necesidad de premedicación y retrasos en el protocolo.

Los padres se entrenaron en el reconocimiento y tratamiento de las posibles reacciones que pudieran presentarse.

1. Fase de incremento agrupado

Los pacientes del “grupo a”, siguieron el protocolo A y acudieron al hospital de día en horario de 9 a 15 h durante dos días consecutivos de la primera semana. Se administraron, siempre bajo supervisión médica, el primer día, 4 dosis progresivamente crecientes de huevo pasteurizado en polvo con intervalos de 30 minutos entre cada una de ellas. Tras la última dosis, el paciente permanecía en observación al menos 2 horas. El primer día se preparaban 10 mg de huevo en 10 cc de zumo o batidos lácteos.

El segundo día se administraba la dosis total acumulada del 1º día en una única dosis.

La pauta de administración de este preparado se llevó a cabo siguiendo el esquema que se detalla en tabla 9.

Intervalo entre dosis	Huevo diluido (1mg/ml)
0	1 cc (1 mg)
30 min.	3 cc (3 mg)
60 min.	9 cc (9 mg)
120 min.	18 cc (18 mg)

Tabla 9. Esquema de administración de dosis de huevo durante el primer día de la primera semana.

La dosis total administrada fue de 31 mg.

Si el paciente presentaba reacción con alguna dosis, tras el control de los síntomas, se reanudaba el protocolo en la dosis anterior a la que produjo la reacción o a las 24 horas en el caso de reacción grave.

Para considerar una reacción positiva, se utilizaron los mismos parámetros utilizados para valorar la provocación oral. Para el tratamiento de las reacciones, también se siguió el mismo esquema que el utilizado para las reacciones en la PEOC.

El segundo día, se administró la dosis total acumulada del día anterior (31 mg) en una única dosis, esperando al menos 2 horas tras la toma y con la indicación escrita de continuar tomando a diario la dosis tolerada en consulta y la pauta de tratamiento a administrar en caso de presentar una reacción adversa en su domicilio.

2. Fase de inducción

Durante la segunda fase (desde la 2ª a la 13ª semana), el paciente acudió a nuestro hospital de día en horario de 9 a 15h. Se realizaron incrementos periódicos semanales en la consulta hasta alcanzar los 10 g de huevo en polvo, cantidad equivalente en este preparado, a un huevo. Por último, a las 48 horas de la última dosis programada (10 g), se comprobó tolerancia con el alimento natural (Tabla 10).

Semana	Consulta	Domicilio
2ª	60 mg (6 cc dilución 1g en 100 cc)	60 mg
3ª	90 mg (9 cc dilución 1g en 100 cc)	90 mg
4ª	150 mg (15 cc dilución 1 g en 100 cc)	150 mg
5ª	250 mg (1cc dilución 1 g en 4 cc)	250 mg
6ª	500 mg (2 cc dilución 1 g en 4 cc)	500 mg
7ª	1.000 mg (4 cc dilución 1 g en 4 cc)	1.000 mg
8ª	1.500 mg (6 cc dilución 3 g en 12 cc)	1.500 mg
9ª	2.500 mg (10 cc dilución 3 g en 12 cc)	2.500 mg
10ª	4.500 mg (18 cc dilución 6 g en 24 cc)	4.500 mg
11ª	6.000 mg (24 cc dilución 6 g en 24 cc)	6.000 mg
12ª	8.000 mg (32 cc dilución 10 g en 40 cc)	8.000 mg
13ª	10.000 mg (10 cc dilución 10 g en 40 cc)	10.000 mg
13ª día 2	1 huevo	2-3 huevos/semana

Tabla 10. Esquema de administración de dosis de huevo en la segunda fase del protocolo A.

Durante los días que el paciente no acudía a nuestro servicio debía recibir en su domicilio la última dosis tolerada en el hospital, para mantener la tolerancia a dicha dosis.

A partir de la dosis de 2,5 g de huevo en polvo, equivalente a aproximadamente 1/16 de huevo, si la aceptación del sabor no era la adecuada por parte de los pacientes, se continuaba con la misma dosis correspondiente de huevo cocinado (cocido/tortilla).

Si presentaba una reacción en el hospital con la nueva dosis administrada, se establecía el tratamiento necesario y a las 24 horas se volvía a administrar en el domicilio la última dosis anterior tolerada.

En la siguiente visita, se reanudaba el incremento de dosis aumentando la mitad de la dosis que en el día anterior (en caso de reacción grave), o repitiendo la dosis que produjo reacción en el caso de reacciones leves.

Los pacientes del “grupo b”, con umbral de tolerancia mayor (a partir de 10 g de clara cocida), comenzaron la fase de inducción con la mitad de la dosis que produjo reacción en la prueba de provocación (protocolo B). Tabla 11.

Semana	Consulta	Domicilio
1 ^a	1/8 huevo cocido (5 g)	1/8 huevo cocido
2 ^a	1/4 huevo cocido (10 g)	1/4 huevo cocido
3 ^a	1/2 huevo cocido (20 g)	1/2 huevo cocido
4 ^a	3/4 huevo cocido (30 g)	3/4 huevo cocido
5 ^a	1 huevo (40 g)	2-3 huevos/semana

Tabla 11. Esquema de administración de huevo en los pacientes que realizaron el protocolo B.

En caso de presentar reacciones en su domicilio, los pacientes se ponían en contacto con la consulta o acudían a la misma en una visita no programada donde se reevaluaba la dosis a administrar o se continuaba con la dosis anterior bien tolerada.

Los pacientes y familiares disponían de la medicación prescrita en domicilio (antihistamínicos, corticoides orales, broncodilatadores de acción rápida y 2 autoinyectores de adrenalina IM) y estaban entrenados en el reconocimiento y tratamiento de las posibles reacciones adversas que pudieran presentarse.

Al alcanzar tolerancia a 4,5 g de huevo pasteurizado se permitió introducir trazas y alimentos que contenían huevo en su composición en la dieta habitual.

3. Fase de mantenimiento

Tras alcanzar la tolerancia a un huevo completo en dosis única (o a la máxima dosis tolerada por el paciente en caso de no alcanzar la de un huevo completo), los pacientes debían continuar con consumo regular de 2-3 huevos completos por semana o la dosis correspondiente a la máxima dosis tolerada y, a diario, alimentos que contenían huevo horneado, permitiéndose dieta libre de éstos. Al mes de finalizar la fase de inducción se contactó telefónicamente con los pacientes.

Si durante la fase de mantenimiento los pacientes presentaban reacciones con las dosis administradas en el domicilio, se ponían en contacto con el servicio donde, tras valoración de la gravedad de la reacción, posibles cofactores asociados, necesidad de tratamiento para el control de los síntomas, se valoraba la necesidad de disminuir la dosis, suspender el tratamiento, continuar con la administración de la misma presentación culinaria de

huevo o cambio de ésta a presentaciones más cocinadas (huevo cocido) en caso de mala tolerancia a huevo crudo o poco cocinado.

4.3. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis descriptivo de los datos se realizó mediante frecuencias absolutas y porcentajes, n (%), en el caso de que las variables fueran categóricas cualitativas. En el caso de variables cuantitativas continuas, con distribución normal, se expresaron los resultados en forma de media \pm desviación típica, o mediana [RIQ, Q1-Q3] si la variable no tenía una distribución normal.

Se utilizó el test estadístico chi cuadrado o el test de Fisher para comparar las variables categóricas. Para comparar variables continuas independientes se usó la prueba de la t de Student o con la prueba U de Mann Whitney, dependiendo si la variable cumple la condición de normalidad o no, respectivamente. Se utilizó la prueba de la t de Student para dos muestras relacionadas cuantitativas normales.

Para la estimación de las correlaciones se calculó el coeficiente de correlación de Spearman si alguna de las variables estudiadas no seguía la distribución normal.

Asimismo, se calcularon los siguientes términos:

- Sensibilidad: el número de verdaderos positivos dividido por la suma de verdaderos positivos y falsos negativos, multiplicado por cien.
- Especificidad: el número de verdaderos negativos dividido por la suma de los falsos positivos y verdaderos negativos, multiplicado por cien.

Todos los contrastes de hipótesis realizados fueron de tipo bilateral. Se utilizó un nivel de significación de $\alpha=0.05$, por lo que se rechazó la hipótesis nula y se consideraron estadísticamente significativos los contrastes de hipótesis en el que el valor “p” fue menor de 0.05.

Para el análisis estadístico se utilizó el paquete estadístico StataSE 14 y SPSS Statistics for Windows, versión 21.0 (SPSS INC).

5. RESULTADOS

5. RESULTADOS

5.1. FASE INICIAL: INDUCCIÓN ORAL DE TOLERANCIA (INMUNOTERAPIA ORAL)

5.1.1. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES

Se incluyeron 72 niños mayores de 5 años diagnosticados de alergia a huevo valorados en la Consulta de Alergia Infantil desde febrero de 2007 a enero de 2010. Cuarenta niños realizaron el tratamiento de ITO (grupo activo) y 32 pacientes permanecieron con dieta de eliminación (grupo control). Figura 6.

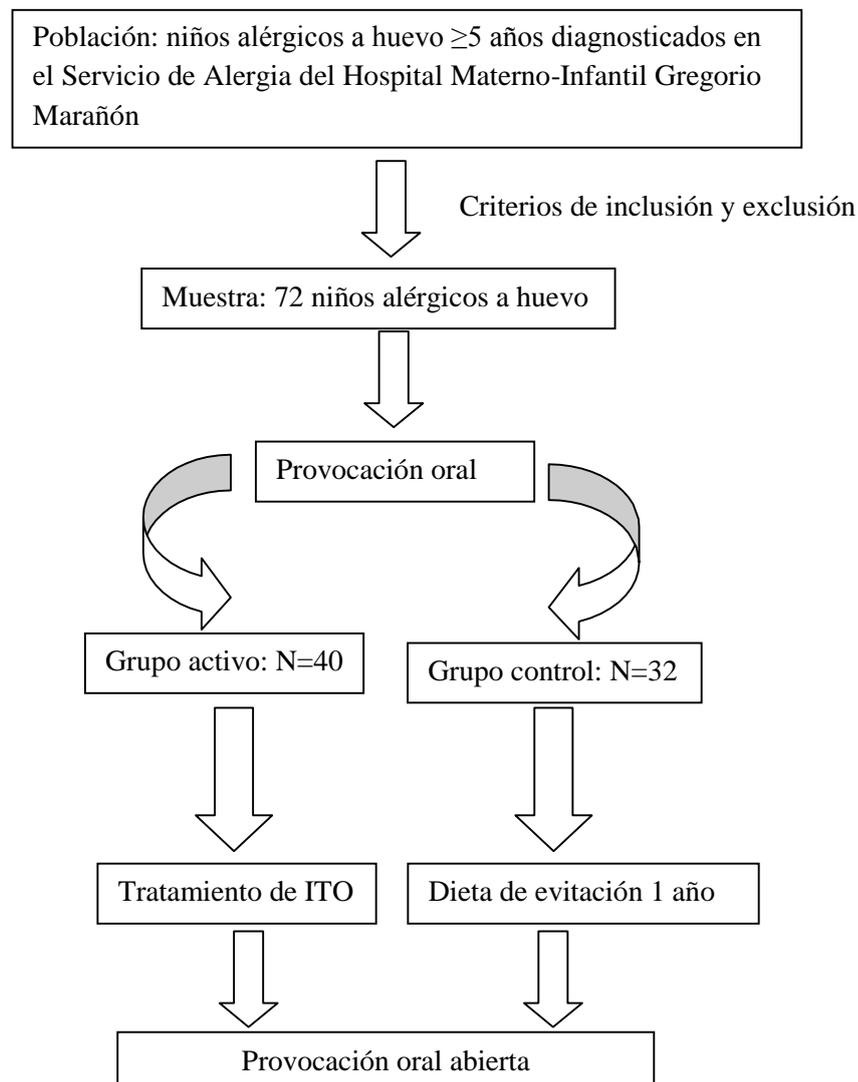


Figura 6. Representación del diseño del estudio.

5.1.1.1. Datos Demográficos

Grupo activo

Se incluyeron 40 pacientes (30 niños y 10 niñas) con una mediana de edad de 8 años (RIQ: 7-10) y media de 8,7 años (DS: 2,53).

El diagnóstico de alergia al huevo se realizó con una mediana de edad de 11,5 meses (RIQ: 2 - 20 meses).

Grupo control

Se incluyeron 32 pacientes (20 niños y 12 niñas) con una mediana de edad de 8 años (RIQ: 6-10) y media de 8,25 años (DS: 2,51).

Estos pacientes se diagnosticaron de alergia al huevo con una mediana de edad de 11,4 meses (RIQ: 4 - 24 meses).

Las características clínicas de los pacientes: edad, sexo, antecedentes personales de asma, dermatitis atópica y otras alergias alimentarias los resultados se recogen en la tabla 12.

Variables	Grupo Activo n=40	Grupo Control n=32	Significación estadística p
Varón	30 (75%)	20 (62,5%)	0,253
Mujer	10 (25%)	12 (37,5%)	
Edad (años) (mediana RIQ)	8 (7-10)	8 (6-10)	0,453
Dermatitis atópica	37 (92,5%)	28 (87,5%)	0,477
Asma	28 (70%)	23 (71,88%)	0,862
Alergia otros alimentos	28 (70%)	24 (75%)	0,638
Leche	15 (37,5%)	10 (31,25%)	0,580
Pescados	14 (35%)	12 (37,5%)	0,826
Legumbres	6 (15%)	6 (18,75%)	0,671
Frutos secos	13 (32,5%)	8 (25%)	0,487
Frutas	11 (27,5%)	5 (15,63%)	0,228

Tabla 12. Características clínicas de los pacientes.

Ambos grupos fueron homogéneos respecto a edad, sexo, antecedentes personales de atopía, antecedentes personales de dermatitis atópica, asma, u otras alergias alimentarias asociadas.

5.1.1.2. Clínica

En el momento del diagnóstico los pacientes del grupo activo habían presentado los siguientes síntomas: once pacientes, presentaron urticaria perioral; siete presentaron síntomas digestivos; ocho de urticaria generalizada, y tres pacientes habían sido diagnosticados de anafilaxia.

Once de los pacientes del grupo activo no habían llegado a introducir el huevo en la dieta, siendo diagnosticados de sensibilización a huevo por presentar pruebas cutáneas e IgE específica positiva al ser valorados por dermatitis atópica o alergia a proteínas de leche de vaca asociada.

En el grupo control, la distribución de la clínica presentada por los pacientes al diagnóstico fue la siguiente: 10 reacciones periorales leves, 6 pacientes debutaron con síntomas digestivos, 4 pacientes con urticaria generalizada y 1 paciente presentó una reacción anafiláctica.

Los 11 pacientes restantes, fueron diagnosticados de sensibilización al huevo antes de su introducción en la dieta.

En la siguiente tabla se especifican las reacciones de los pacientes alérgicos al huevo que motivaron el estudio. Tabla 13.

No se encontraron diferencias entre los grupos activo y control en cuanto a la gravedad de las reacciones.

CLÍNICA	GRUPO ACTIVO n=40	GRUPO CONTROL n=32
Urticaria perioral	11	10
Síntomas digestivos	7	6
Urticaria generalizada	8	4
Anafilaxia	3	1
Sensibilización subclínica	11	11

Tabla 13. Clínica de inicio en los pacientes del grupo activo y control.

5.1.1.3. Estudio alergológico

Antes de iniciar el tratamiento de ITO se realizó el correspondiente estudio alergológico, que incluyó pruebas cutáneas, determinación de IgE total y específica y prueba de exposición oral controlada.

1) Pruebas cutáneas

En el grupo activo la media del tamaño de la prueba cutánea en *prick* al inicio del protocolo fue de 8,64 mm (DS: 0,47) para clara; 6,56 mm (DS: 0,49) para yema; 8,74 mm (DS: 0,61) para OVA; y 8,16 mm (DS:0,54) para OVM.

En el grupo control la media del tamaño de la prueba cutánea al inicio de protocolo fue 8,45 mm (DS: 0,58) para clara; 6,5 mm (DS: 0,59) para yema; 8,06 mm (DS:0,59) para OVA; y 8,28 mm (DS: 0,79) para OVM.

No se encontraron diferencias significativas entre el tamaño del *prick* al inicio del protocolo entre ambos grupos de pacientes. La media de tamaño de las pruebas cutáneas (PC) para clara, yema, OVA y OVM (semisuma de diámetros) se recoge en la tabla 14.

	Grupo Activo (mm)	Grupo Control (mm)	Significación estadística p
Clara	8,64 (DS:0,47)	8,45 (DS: 0,58)	0.469
Yema	6,56 (DS:0,49)	6,50 (DS:0,59)	0.854
OVA	8,74 (DS:0,61)	8,06 (DS: 0,59)	0.3764
OVM	8,16 (DS:0,54)	8,28 (DS: 0,79)	0.238

Tabla 14. Comparación del tamaño de pruebas cutáneas (PC) (semisuma de diámetros) en los grupos activo y control. Se recoge la media (DS) y significación estadística de pruebas intraepidérmicas en ambos grupos de pacientes al inicio del estudio.

2) Niveles de IgE total y específica

En el grupo activo, la mediana de la IgE total al inicio del protocolo fue de 321 kU/L (RIQ: 128-788). En el grupo control, la mediana de la IgE total al inicio del estudio fue de 551 kU/L (RIQ: 232-1163). No se encontraron diferencias significativas en la IgE total en ambos grupos de pacientes (321 vs 551 kU/L).

Los resultados de los niveles de IgE específica para clara, yema, OVA y OVM y la significación estadística analizados al inicio del estudio en ambos grupos fueron las que se muestran en la tabla 15. En el grupo activo la mediana de la IgE específica al inicio del protocolo para clara fue de 2,22 kU/L; 0,745 kU/L para yema; 1,63 kU/L para OVA; y 1,76 kU/L para OVM.

En el grupo control la mediana de la IgE específica al inicio del protocolo para clara fue de 4,50 kU/L; 1,48 kU/L para yema; 5,44 kU/L para OVA; y 4,49 kU/L para OVM.

Se encontraron diferencias significativas en la IgE específica para OVA y OVM, que fueron superiores en el grupo control.

	Grupo Activo IgE (kU/L)	Grupo Control IgE (kU/L)	Significación estadística p
IgE total	321(128-788)	551 (232-1163)	0.108
IgE clara	2,22 (0,88-5,8)	4,50 (1,23-13,25)	0.260
IgE yema	0,745 (0,35-2,11)	1,48 (0,35-3,5)	0.432
IgE OVA	1,63 (0,75-3,76)	5,44 (1,25-11,1)	0.041*
IgE OVM	1,76 (0,46- 4,95)	4,49 (1,74-10,7)	0.033*

Tabla 15. Comparación de la IgE total y específica (Mediana (RIQ)) al inicio y significación estadística en ambos grupos de pacientes.

3) Pruebas de exposición oral

Las pruebas de exposición oral se realizaron en forma de provocación oral abierta o prueba de contacto mucoso labial en caso de haber presentado síntomas leves claros de alergia por ingestión accidental en los 3 meses previos. A la mayoría de los pacientes de ambos grupos se les realizó prueba de provocación oral abierta. En 8 pacientes del grupo activo no se le realizó debido a que habían sufrido una ingestión accidental reciente con síntomas moderados-graves de alergia en los 3 meses previos al comienzo del tratamiento. Todos los pacientes presentaron un resultado positivo en la prueba de exposición o habían presentado síntomas moderados-graves por ingestión accidental en los 3 meses previos y, por lo tanto, fueron incluidos en el estudio.

Se encontraron diferencias significativas en el grupo control en la proporción entre la provocación oral e ingestión accidental. Ningún paciente del grupo control sufrió ingesta accidental. Tabla 16.

Provocación	Grupo Activo n=40	Grupo Control n=32	Significación estadística p
Labial	5 (12,50%)	3 (9,38%)	0,967
Oral Abierta	27 (67,50%)	29 (90,63%)	0,039
Ingestión accidental	8 (20%)	0 (0%)	0,021

Pearson $\chi^2(2) = 7,7786$ $p = 0,020$

Tabla 16. Prueba diagnóstica definitiva.

31 Valoración de la gravedad en la prueba de exposición oral en grupos activo y control

La mayoría de las reacciones objetivadas en la prueba de exposición oral en los grupos activo y control fueron grados 1-2 de Sampson. No se objetivó ninguna reacción grado 1 en el grupo control y ninguna reacción grado 5 en ninguno de los dos grupos.

Ambos grupos fueron homogéneos en cuanto a la gravedad de los síntomas presentados en la provocación al inicio del estudio. Datos representados en la tabla 17.

Gravedad PEOC	Grupo Activo	Grupo Control	Significación estadística p
Grado 1	3 (7,5%)	0 (0%)	0,323
Grado 2	21 (52,5%)	17(53,1%)	0,853
Grado 3	10 (25%)	12(37,5%)	0,375
Grado 4	6 (15%)	3(9,3%)	0,720
Grado 5	0 (0,0%)	0 (0,0%)	n.d.
Total	40	32	

Pearson chi2(2) =0.343 p=0.558. n.d.: no disponible

Tabla 17. Valoración de la gravedad de síntomas en la provocación al inicio del estudio.

3.2. Dosis umbral en la prueba de exposición oral al inicio del estudio en los grupos activo y control

La mediana de la dosis que produjo un resultado positivo en la PEOC fue de 10 g de proteína de huevo cocido (RIQ: 2,5-20) en el grupo activo y de 2,5 g (RIQ: 2,25-10) en el grupo control, encontrándose diferencias significativas, con una $p=0.0419$.

Ningún paciente del grupo control sufrió ingesta accidental.

5.1.2. INMUNOTERAPIA ORAL

Antes de iniciar el tratamiento de ITO, 21 de los 40 pacientes incluidos en el grupo activo (52,5%) habían presentado síntomas por ingestión accidental, 15 de ellos en más de una ocasión.

Los 40 niños incluidos en el grupo activo realizaron el tratamiento de ITO y los 32 pacientes del grupo control, permanecieron con dieta de eliminación del alimento durante un año. Posteriormente, todos los pacientes fueron revisados a los 12 meses de la visita de inicio.

En el grupo activo, el tratamiento de ITO se siguió según el protocolo establecido en 20 pacientes (“grupo a”). En los 20 restantes se inició el procedimiento con dosis mayores por tratarse de niños con un umbral de reactividad clínica más elevado en la prueba de provocación (“grupo b”).

Treinta y siete niños (92,5%) completaron el tratamiento de desensibilización y alcanzaron tolerancia de un huevo completo (40 g) con el tratamiento en una mediana de 10 semanas (RIQ 4-28 semanas).

Tres pacientes se retiraron del estudio: dos pacientes, por síntomas digestivos repetidos con las primeras dosis del protocolo y otro al diagnosticarse de esofagitis eosinofílica con la dosis de 500 mg.

En este último paciente, tras normalización de la endoscopia digestiva, a los 6 años, se realizó nueva prueba de provocación oral, presentando un cuadro de anafilaxia. Esta paciente, continuó con dieta exenta de huevo, pero tolerando alimentos con trazas de huevo sin problemas.

Durante la fase de inducción, 21 de los 40 pacientes (52,5%) manifestaron síntomas con alguna dosis. En 8 niños los síntomas fueron muy leves (prurito orofaríngeo, pápulas aisladas periorales o dolor abdominal leve) y no requirieron tratamiento. En los otros 13 pacientes (42,5%) las reacciones fueron moderadas-graves, necesitando repetir alguna dosis, y en cinco de ellos se precisó tratamiento con adrenalina.

Los tres pacientes retirados del procedimiento presentaron dolor abdominal y vómitos repetidos que precisaron tratamiento con corticoides y antihistamínicos.

En la tabla 18, se detallan las características de los pacientes que presentaron síntomas a lo largo de la fase de inducción, así como las dosis que precisaron ser repetidas y el tratamiento requerido para su control.

Paciente	Edad ITO (años)	IgE específica (kU/L)	Dosis	Síntomas de las reacciones	Tratamiento
2*	6	OVA > 100 OVM > 100	60 mg	Dolor abdominal, vómitos.	Corticoides orales Anti H1
5	6	OVA 8,56 OVM 6,38	30 mg, 50 mg, 1 g	Prurito orofaríngeo	No
8	7	OVA 1,36 OVM 0,35	30 mg, 1 g	Dolor abdominal	No
10	9	OVA 2,14 OVM 0,77	1 g	Dolor abdominal	Corticoides orales Anti H1
11	8	OVA 32 OVM 37,3	60 mg, 90 mg, 2 g	Urticaria, tos	Adrenalina Corticoides orales Anti H1
12	6	OVA 4,04 OVM 1,93	1 g	Dolor abdominal	No
13	7	OVA 0,64 OVM 0,40	2.5 g	Dolor abdominal, vómitos, rinoconjuntivitis	Corticoides orales Anti H1
14	7	OVA 3,22 OVM 4,75	1g, 1.5 g	Dolor abdominal	No
16*	7	OVA 39,6 OVM 22	30 mg, 80 mg, 500 mg,	Dolor abdominal Vómitos	Corticoides orales Anti H1
20	8	OVA 2,16 OVM 1,87	1g	Dolor abdominal	Corticoides orales Anti H1
25	13	OVA 0,35 OVM 0,35	400 mg 5 g	Urticaria perioral	No
26	9	OVA 7,95 OVM 8,02	1,25 g 7,5 g	Rinoconjuntivitis, tos	Adrenalina
27	12	OVA 36,7 OVM 43	6,25 mg 7.5 g	Asma, Urticaria, Rinoconjuntivitis	Corticoides orales Anti H1 Adrenalina
28	15	OVA 17,5 OVM 20,3	2,5 g 10 g	Dolor abdominal, diarrea, urticaria perioral	No
30	10	OVA 42,1 OVM 11	150 mg, 250 mg, 500 mg	Dolor abdominal, vomitos	Corticoides orales Anti H1
31	9	OVA 2,16 OVM 2,36	500 mg	Dolor abdominal	No
32	14	OVA 3,2 OVM 2,25	7,5 g	Vómitos	Corticoides orales Anti H1
36	8	OVA 0,77 OVM 0,82	2,5 g	Urticaria perioral	Anti H1
38	8	OVA 2,26 OVM 1,65	1 g	Vómitos	No
39*	9	OVA 5,8 OVM 9,55	1 g 8 g	Dolor abdominal, tos	Adrenalina
40	10	OVA 3,98 OVM 5,15	1 g	Tos, rinoconjuntivitis, urticaria	Adrenalina Corticoides orales Anti H1

Tabla 18. Reacciones adversas durante la fase de inducción de ITO. Características de los pacientes que sufrieron reacciones adversas durante la ITO, síntomas de estas y tratamiento requerido para su control. Abreviaturas: Anti H1: H1 anti-histamínicos.

* Pacientes retirados.

Correlación de las pruebas cutáneas e IgE específica con la duración de la fase de inducción

La correlación entre el tamaño de la prueba cutánea intraepidérmica al inicio del estudio con la duración de la fase de inducción, tiempo que tardaron los pacientes en alcanzar la tolerancia a la dosis de un huevo fue de $r=0,247$ ($p=0,032$) para yema; de $r=0,246$ ($p=0,049$) para OVA; y de $r=0,357$ ($p=0,004$) para OVM.

Se obtuvo una correlación positiva moderada significativa para OVM y débil, con significación estadística, para OVA y yema. No se obtuvieron correlaciones estadísticamente significativas para la prueba cutánea con clara, $r=0,182$ ($p=0,108$).

Los pacientes que presentan prueba cutánea con yema, OVA y OVM de mayor tamaño al inicio de ITO requirieron más tiempo para alcanzar tolerancia a un huevo, existiendo una asociación positiva moderada para OVM ($r=0,357$, $p=0,004$). Figura 7.

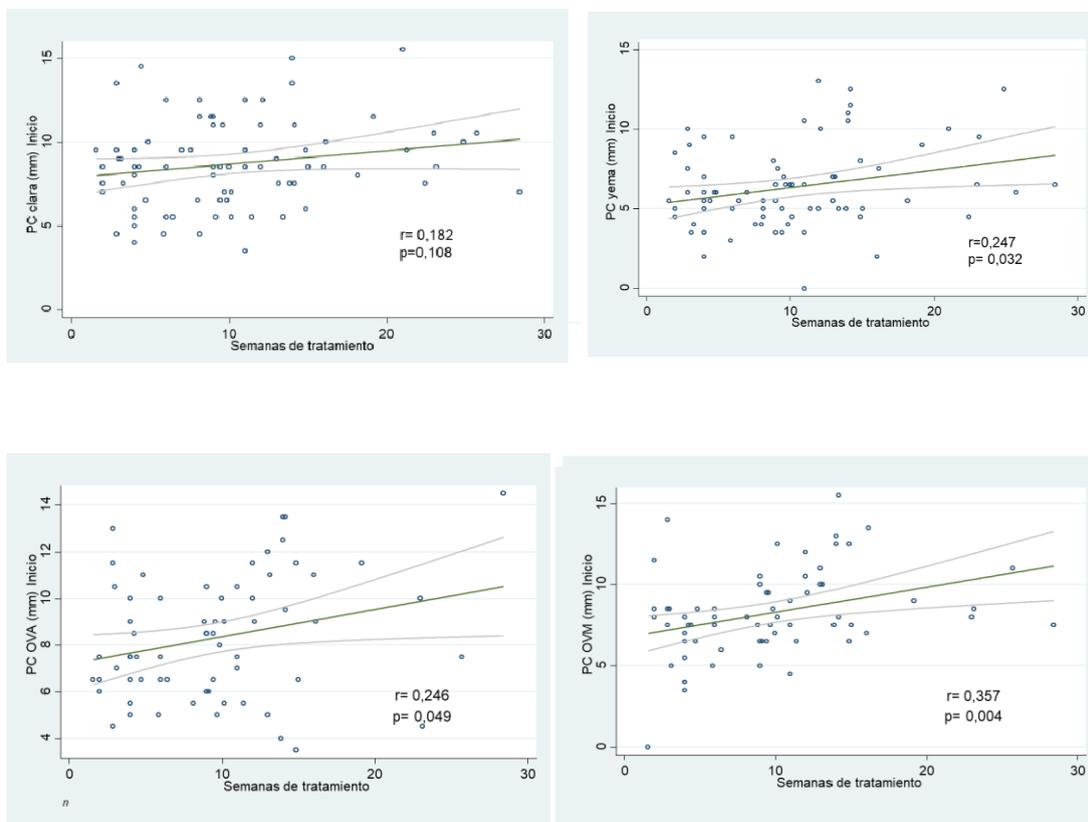


Figura 7. Correlación de la duración del periodo de inducción del tratamiento y el tamaño de las pruebas cutáneas con clara, yema, OVA y OVM.

Los pacientes que presentaron niveles séricos más altos de IgE específica de clara, yema, OVA y OVM tardaron más tiempo en lograr la tolerancia al huevo, existiendo una asociación positiva moderada entre ambas variables.

Se obtuvo una correlación positiva moderada entre el nivel de IgE específica al inicio del estudio con la duración del tratamiento, tiempo que tardaron los pacientes en alcanzar la tolerancia a la dosis de un huevo, de $r=0,393$ ($p<0,001$) para clara; de $r=0,374$ ($p=0,001$) para la yema; de $r=0,425$ ($p<0,001$) para OVA; y de $r=0,480$ ($p<0,001$) para OVM.

La correlación entre la duración de la fase de inducción y la IgE específica para clara, yema, OVA y OVM se muestra en la figura 8.

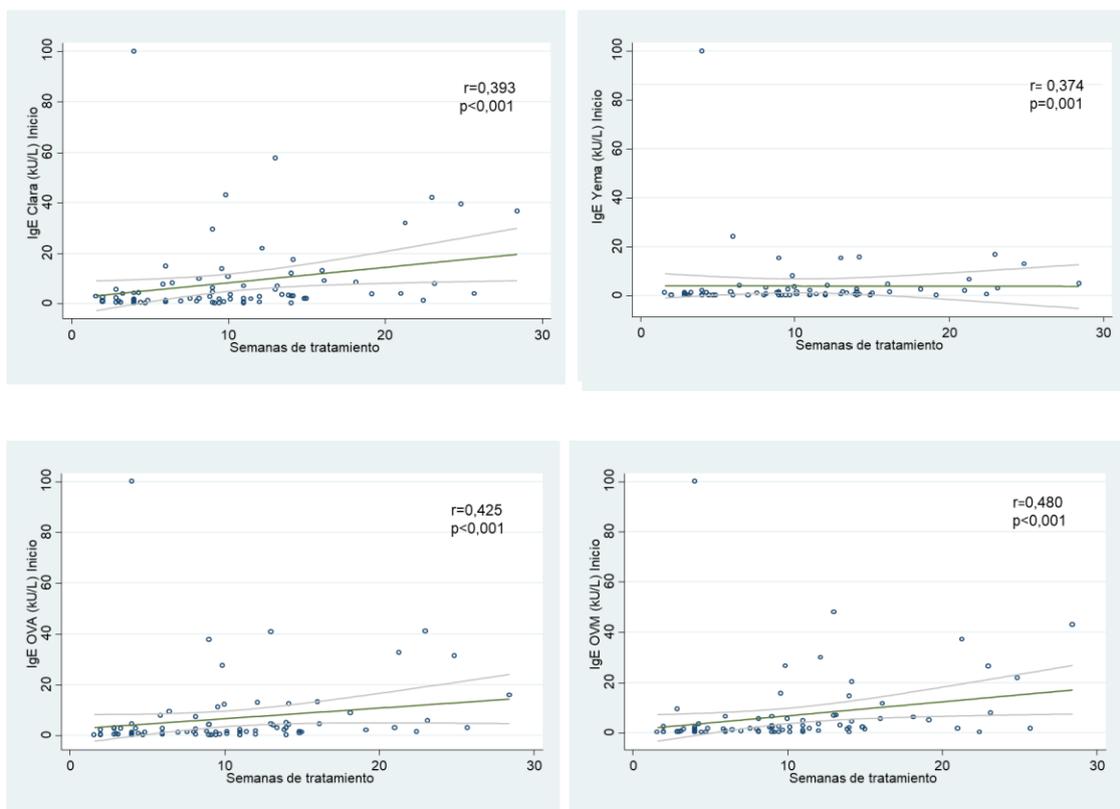


Figura 8. Correlación en el tiempo requerido para alcanzar tolerancia y niveles séricos de IgE específica para clara, yema, OVA y OVM.

5.1.3. SEGUIMIENTO DURANTE UN AÑO

Al cabo de un año de seguimiento a los dos grupos de pacientes se les citó a consulta y se repitió de nuevo el estudio alergológico.

A los pacientes del grupo activo, se les realizó, además, un estudio a los 6 meses de la fase de mantenimiento.

a) Tolerancia a los 6 meses de seguimiento (grupo activo)

A los 6 meses de seguimiento, dos de los pacientes que habían finalizado la fase de inducción del ITO suspendieron la ingesta de huevo por reacciones adversas, siendo por tanto la tolerancia en este punto de la fase de mantenimiento del 87,5% de los pacientes frente al 92,5% inicial.

El primero suspendió el consumo regular de huevo al mes de finalizar la fase de inducción por episodios de dolor abdominal moderado, de aproximadamente 15 minutos de duración, tras comer una tortilla francesa y prurito oral con un gofre. Los episodios de dolor abdominal se repitieron siempre que consumía el huevo, sobre todo con tortilla francesa menos cocinada, por lo que finalmente, abandonó la ingesta de huevo como tal. Este niño, sin embargo, continuó consumiendo sin problemas, alimentos con huevo horneado y rebozados, con mejoría en su calidad de vida.

El segundo paciente suspendió la ingesta de huevo por presentar vómitos 15-20 días después de finalizar la fase de inducción. Al igual que en el paciente anterior, los síntomas ocurrieron de manera casi diaria, siempre después de consumir el huevo, tanto con huevo cocido como en tortilla francesa. No comunicó estos síntomas hasta que acudió a revisión a los 6 meses. Este niño, aunque evitó el consumo de huevo en varias presentaciones, continuaba comiendo alimentos con trazas de huevo y rebozados sin incidencias.

Los 35 pacientes restantes continuaron tolerando el consumo de 2-3 huevos completos por semana sin problemas. Al 57,5% de los niños, le gustaba el sabor del huevo, hecho que facilitaba en la familia, el seguir con las recomendaciones dadas en la consulta, al finalizar la fase de inducción, sobre la obligación de consumir 2-3 huevos completos semanales. La presentación culinaria que consumían la mayoría de los pacientes (73,8%), fue la tortilla francesa.

El 31,9% de los pacientes sufrieron al menos una reacción en este periodo: de los pacientes que sufrieron reacciones adversas, 10 niños (28%) presentaron reacciones leves (grado 1); dos niños (5,7%) presentaron reacciones grado 2 y únicamente 2 pacientes presentaron reacciones grado 3 (5,7%). No se presentaron reacciones grados 4 o 5 de Sampson. No se encontraron cofactores responsables en estas reacciones. El 31,9% del total de las reacciones grados 1 y 2 estuvieron en relación con el consumo de huevo crudo o poco cocinado.

Los dos pacientes que presentaron reacciones grado 3, continuaron la fase de mantenimiento con huevo cocido, evitando el huevo crudo y poco cocinado: un paciente

habiendo alcanzado tolerancia total, sufrió una reacción grave tras comer tortilla de patatas en su domicilio coincidente con la realización de ejercicio físico posterior, que precisó tratamiento con adrenalina y que motivó la retirada del huevo poco cocinado de la dieta. Este niño continuó consumiendo, con buena tolerancia, el huevo cocido. Otro paciente sufrió una anafilaxia en su domicilio tras ingesta de una tortilla poco cuajada, que se controló con adrenalina y que motivó la continuación de la fase de mantenimiento con huevo cocinado. Se trataba de un niño con asma bronquial por sensibilización a hongos que había sufrido tres reacciones anafilácticas previas en consulta, a lo largo de la fase de inducción del tratamiento, y una reacción grave en su domicilio en la fase de mantenimiento, coincidiendo con época de lluvias y estrés escolar. En este paciente se limitó el consumo de huevo, a huevo cocido, presentando una buena tolerancia al mismo. En resumen, de los 37 que completaron el tratamiento, dos abandonaron el tratamiento por síntomas digestivos y el 31,9% presentaron alguna reacción, de los cuales, dos continuaron consumiendo huevo cocido, evitando el consumo de huevo crudo.

b) Tolerancia al año de seguimiento en pacientes (grupo activo y grupo control)

b.1. Grupo activo

Durante la fase de mantenimiento, a los 12 meses de finalizar la fase de inducción de ITO, continuaron tolerando 2-3 huevos completos por semana, realizando dieta libre sin restricciones en la dieta, el mismo número de pacientes que a los 6 meses, 35 niños (87,5 %).

Al 66,2% de los niños le gustaba el huevo. En el primer año de la fase de mantenimiento, el 49,3% de los pacientes tolerantes consumían tortilla francesa, el 45,2% consumía presentaciones menos cocinadas de huevo (huevo frito, huevo revuelto y mayonesa), y el 5,5% consumía únicamente huevo cocido.

Durante el primer año de la fase de mantenimiento, se objetivaron reacciones en el 28,5% de los pacientes. Ocho pacientes presentaron reacción grado 1 (22,8%), que consistieron en prurito orofaríngeo tras comer huevo poco cocinado y 2 niños, sufrieron reacciones grado 2 (5,7%). No se objetivó ninguna reacción de grados 3, 4 o 5 de Sampson. El 71,5% de los pacientes no presentó reacciones en este periodo.

El 21,9% del total de estas reacciones se atribuyeron al consumo de presentaciones menos cocinadas de huevo.

Únicamente se encontraron cofactores en una reacción grado 2. Se trataba de una niña de 10 años, que, en una ocasión, coincidiendo con otitis media aguda y toma de ibuprofeno, presentó tras ingesta de una tortilla y realizar ejercicio físico posterior, una hora después, una urticaria generalizada y congestión nasal. Recibió tratamiento en su domicilio con antihistamínicos y corticoides orales con mejoría progresiva en una hora. Posteriormente, toleró ibuprofeno y ha realizado ejercicio físico sin restricciones, sin incidencias.

El otro caso de reacción grado 2, consistió en una urticaria generalizada tras consumir una tortilla de patatas. Se trataba de una niña de 12 años, que, por rechazo al sabor, había disminuido el consumo de huevo y únicamente consumía, escasamente, 1 huevo a la semana, generalmente en forma de tortilla francesa muy hecha. En el momento de presentar la reacción, llevaba una semana sin comer huevo, y tras consumir un trozo de tortilla de patatas, presentó de manera inmediata, prurito orofaríngeo y a los 15 minutos, un brote de urticaria generalizada que se controló con una dosis antihistamínico oral.

Estos síntomas no motivaron la retirada del huevo en ningún paciente.

b.2. Grupo control

Todos los pacientes del grupo control continuaron realizando dieta exenta de huevo, sin transgresiones accidentales ni sufrieron reacciones por contacto directo o indirecto.

5.1.3.1. Pruebas cutáneas

En el grupo activo la media del tamaño de la prueba cutánea en prick al inicio del estudio fue de 8,64 mm (DS: 0,94) para clara; 6,57 mm (DS: 1,00) para yema; 8,74 mm (DS: 1,22) para OVA; y 8,16 mm (DS: 1,09) para OVM. En el grupo control, la media del tamaño de la prueba cutánea al inicio, fue 8,45 mm (DS: 1,16) para clara; 6,5 mm (DS:1,10) para yema; 8,07 mm (DS: 1,19) para OVA; y 8,29 mm (DS:1,59) para OVM.

Los resultados del estudio alergológico de los pacientes al año de seguimiento en ambos grupos, respecto al tamaño de la prueba cutánea a clara, yema, OVA y OVM expresado media y DS y su significación estadística se muestran en la tabla 19.

Al año de seguimiento, se objetivó una disminución significativa del tamaño de las pruebas cutáneas en el grupo activo, no observado en el grupo control. No se objetivaron cambios significativos en la media de las pruebas cutáneas con extracto comercial de clara a los 12 meses. Tabla 19.

	Grupo Activo (mm)	Grupo Control (mm)	p
Clara	6,62 (0,65)	7,94 (0,58)	0,1182
Yema	3,45 (0,60)	5,2(0,51)	0,0176*
OVA	5,47 (0,52)	7,75 (0,61)	0,0080*
OVM	5,53 (0,77)	7,45 (0,71)	0,0414*

Tabla 19. Semisuma de los diámetros de las pruebas cutáneas expresado como media en mm (DS) y significación estadística, al año de seguimiento.

La evolución del tamaño de las pruebas cutáneas intraepidérmicas al año de seguimiento se recoge en la figura 9.

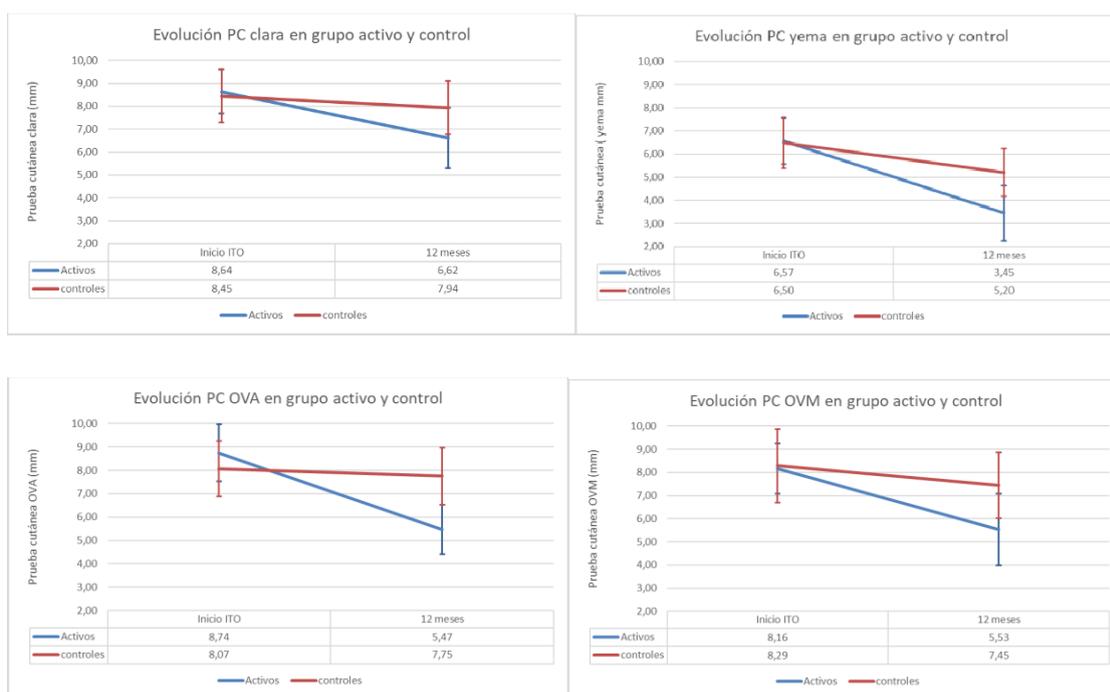


Figura 9. Evolución de las pruebas cutáneas con clara, yema, OVA y OVM en los grupos activo y control al año de seguimiento.

5.1.3.2. Determinación de IgE total y específica

La mediana de los niveles séricos de IgE total al inicio del estudio fue de 321 kU/L (RIQ: 12,8-788) en el grupo activo y de 551 kU/L (RIQ: 232-1.163) en el grupo control (p=0,564). A lo largo del seguimiento a 12 meses la IgE total tendió a aumentar en ambos grupos. En el grupo activo alcanzó valores de 599 kU/L (RIQ: 252-981) con incremento superior respecto al grupo control, donde la mediana de IgE total a los 12 meses fue de 648 kU/L (RIQ: 274-1.294). Estos cambios no fueron estadísticamente significativos (p=0.46).

En el grupo activo se observó un descenso importante de la IgE específica para clara, yema, OVA y OVM al año de seguimiento no observado en el grupo control. Al año de

seguimiento, se objetivó un descenso del 44% para la IgE a clara en el grupo activo frente al 9,3% del grupo control (p=0,0109). El descenso para la OVA y OVM fue más acusado que para la clara y yema, aunque con significación estadística para ambos (p=0,0082 y p=0,0041, respectivamente). Estos datos se encuentran recogidos en la tabla 20.

	Grupo Activo mediana (RIQ)	Grupo Control mediana (RIQ)	p	%variación
IgE total kU/L	599 (252-981)	648 (274-1.294)	0,4600	+86% vs +17%
IgE clara kU/L	1,22(0,41-3,78)	4,92 (0,67-9,23)	0,0109*	-44% vs -9,3%
IgE yema kU/L	0,35(0,35-0,86)	1,51 (0,35-3,59)	0,0060*	-52,7% vs -1,98%
IgE OVA kU/L	0,62(0,35-1,89)	2,6 (0,59-7,05)	0,0082*	-61,9% vs -52%
IgE OVM kU/L	0,72(0,35-1,49)	1,74(0,71-7,09)	0,0041*	-59% vs -61%

Tabla 20. Determinación de la mediana (RIQ) de la IgE total y específica al año de seguimiento.

La evolución de la mediana de IgE total en los grupos activo y control se recoge en la figura 10.

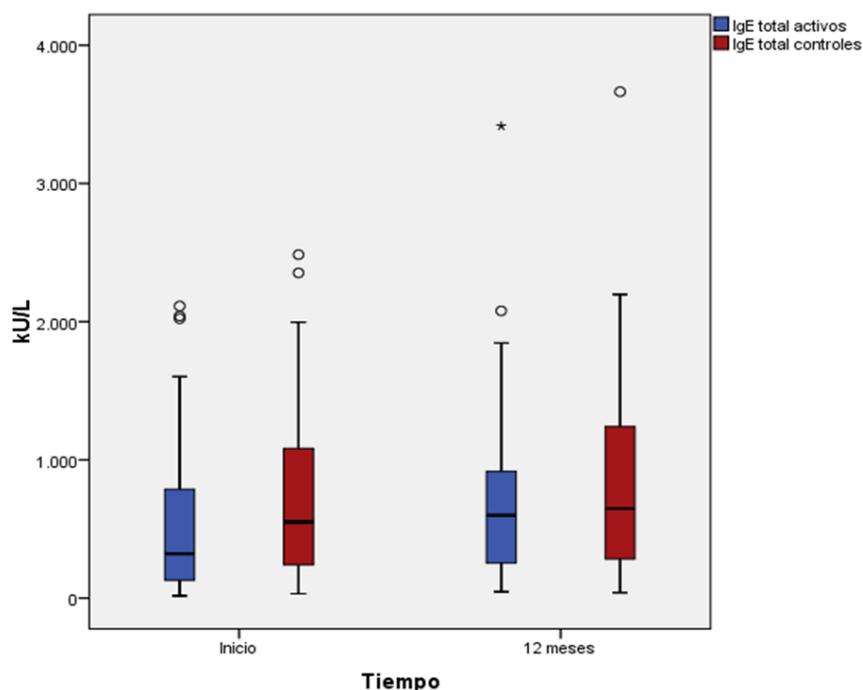


Figura 10. Evolución de la mediana de IgE total en los grupos activo y control a lo largo del seguimiento (p=0,221 para el grupo activo y p=0,689 para el grupo control).

La evolución de las medianas de IgE específicas a clara, yema, OVA y OVM en los grupos activo y control se recogen en la figura 11.

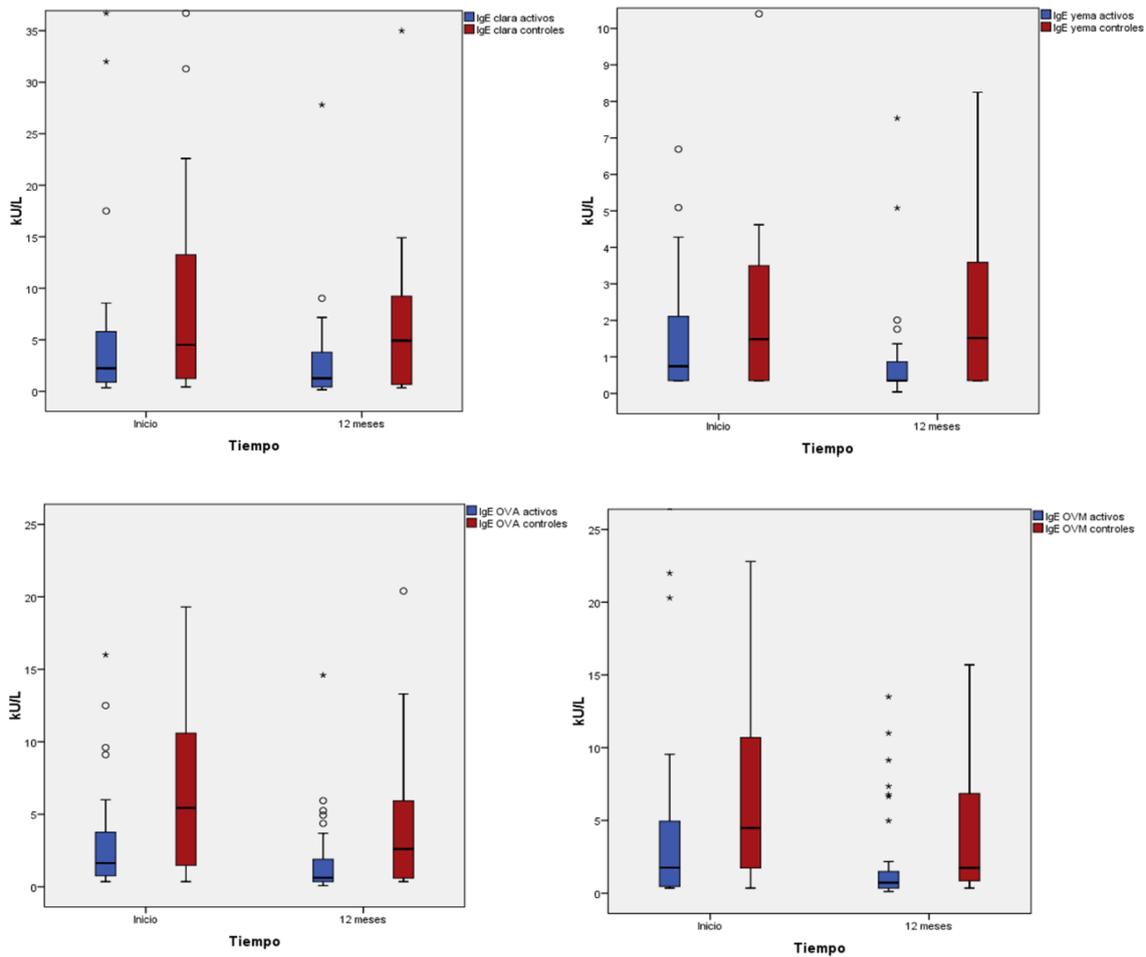


Figura 11. Evolución de la IgE específica a clara, yema, OVA y OVM a lo largo del seguimiento.

La significación estadística para clara fue de $p < 0,001$ en el grupo activo y de $p = 0,023$ en el grupo control; para la yema fue $p < 0,001$ en el grupo activo y de $p = 0,191$ en el grupo control; para la OVA se obtuvo $p < 0,001$ en el grupo activo y de $p < 0,001$ en el grupo control; y para el OVM, $p < 0,001$ en el grupo activo y del $0,036$ en el grupo control

En resumen, al año de seguimiento se objetivó un descenso en el tamaño de las pruebas cutáneas con clara, yema, OVA y OVM, y de la IgE específica para clara, yema en el grupo activo. Sin embargo, en el caso de la IgE específica para OVA y OVM el descenso fue menos evidente. A lo largo del seguimiento a 12 meses la IgE total tendió a aumentar en ambos grupos.

5.1.3.3. Estudio de subpoblaciones linfocitarias

Se realizó un estudio inmunológico en 19 pacientes que realizaron el tratamiento de ITO mediante citometría de flujo para determinar el porcentaje y número absoluto de distintas subpoblaciones linfocitarias. Se buscaron diferencias de todas las poblaciones antes y después de la ITO y los resultados se compararon con un grupo control de 22 niños sanos.

Dieciséis de los 19 pacientes (84,2%) lograron una tolerancia completa y se extrajo una nueva muestra de sangre de cada paciente en ese momento (T1).

Modificación de los valores de las poblaciones de linfocitos T tras la inmunoterapia oral

Al comparar las muestras del inicio y el final de la ITO en los 16 niños que alcanzaron tolerancia se observó que, aunque el porcentaje y valores absolutos de los linfocitos T CD4+, no sufrieron cambios, sí se encontraron variaciones en tres de sus subpoblaciones:

- d) descenso significativo en el porcentaje (0,56% vs 0,29%), $p=0,017$ y número absoluto de linfocitos T CD4+ efectores de memoria (5 vs 3) con $p=0,032$.
- e) los recuentos absolutos de linfocitos CD4+ recién emigrados del timo (RET) aumentaron significativamente en T1 (368 vs 514), $p=0,041$.
- f) Los linfocitos RET son un subconjunto de linfocitos T CD4+ (identificados como CD3⁺CD4⁺CD45RA⁺CD31⁺) producidos por el timo, que constituyen un marcador de la producción tímica de nuevos linfocitos T. La ITO también indujo un aumento significativo ($p=0,003$) en los recuentos absolutos de una subpoblación de células definidas como CD4⁺ CD38⁺ CD45RO⁻ (353 vs 638), $p=0,003$.

La mayoría de las subpoblaciones de linfocitos B, linfocitos NK, linfocitos NKT y células T CD8+ no experimentaron cambios significativos tras la ITO. Todos estos datos se recogen en la Tabla 21.

RESULTADOS

	Porcentaje			Células/ μ L		
	Inicio ITO	Fin ITO	<i>p</i>	Inicio ITO	Fin ITO	<i>p</i>
Linfocitos totales	40,1 (30,9-45,4)	41,1 (35,5-43,3)	0.653	2217 (1750-2818)	2533 (2030-2892)	0.356
Linfoc.CD4+ T	39,9 (34,7-42,7)	41,2 (37,6-42,4)	0.297	804 (697-1090)	942 (881-1220)	0.200
Linfoc.CD8+ T	24,4 (21,5-26,7)	22,2 (20,4-25,4)	0.300	548 (390-695)	600 (453-703)	0.621
Linfoc. NK	9,39 (6,9-10,2)	8,07 (7,2-10,8)	0.710	185 (153-270)	204 (152-260)	0.621
Linfoc.NKT	1,22 (0,9-2,1)	1,44 (1,0-1,8)	0.891	33 (20-48)	38 (22-44)	0.837
Linfocitos B	15,2 (12,5-18,6)	15,8 (13,4-18,1)	0.984	353 (203-507)	375 (287-493)	0.653
Linfoc. T CD4+						
Naive	57,1 (52,9-62,6)	58,1 (50,4-68,8)	0.751	477 (382-625)	621 (478-758)	0.130
Activados	3,92 (3,0-4,8)	3,92 (2,3-5,8)	0.860	36 (26-48)	41 (27-73)	0.279
Memoria	34,2 (29,2-36,4)	30,6 (25,6-36,8)	0.468	287 (242-410)	329 (253-418)	0.421
TEM	0,56 (0,45-1,5)	0,29 (0,16-0,58)	0.017*	5 (3-12)	3 (1,2-4,7)	0.032*
RET	42,4 (39,2-49,2)	43,5 (40-56,1)	0.685	368 (277-489)	514 (404-650)	0.041*
CD38 ⁺ CD45RO ⁻	42,6 (31,4-51,7)	50,4 (42,6-57,6)	0.109	353 (263-596)	638 (415-718)	0.003*
Linfoc. T CD8+						
Naive	57,5 (51,7-63,6)	57,6 (51,3-65,6)	0.846	303 (254-372)	327 (286-365)	0.397
Activados	4,18 (2,0-6,7)	6,68 (2,4-8,3)	0.173	22 (11-44)	51 (13-63)	0.059
Memoria	24,8 (16,6-25,6)	22,6 (16,1-28,4)	0.922	140 (79-193)	150 (115-231)	0.468
TEM	14,5 (3,9-22,1)	15,5 (10,8-20,3)	0.983	76 (22-125)	95 (59-134)	0.450
RET	55,9 (46,1-58,6)	51,5 (48,2-61,4)	0.786	270 (227-316)	322 (263-355)	0.139

Tabla 21. Parámetros inmunológicos en 16 niños alérgicos que alcanzaron tolerancia después de ITO. Los valores se expresan como mediana (RIQ). *: $P < 0,05$ en la prueba de t-student comparando los valores del inicio del protocolo ITO y al alcanzar tolerancia.

Se compararon los valores de las subpoblaciones linfocitarias en los niños alérgicos antes y después de realizar la ITO comparados con controles sanos. Se observó un aumento en el porcentaje y número absoluto de linfocitos T CD4+ efectores de memoria (TEM) en los niños alérgicos al inicio de la ITO respecto a los controles sanos ($p < 0.05$). Al finalizar la ITO, estos valores alcanzaron niveles similares a los de los controles sanos (Fig. 12 a, b). Del mismo modo, el porcentaje y número absoluto de células CD38/RO⁻ disminuyeron

en niños alérgicos en comparación con los controles sanos ($p < 0.01$). Al final de la ITO, estos valores alcanzaron valores comparables a los observados en el grupo control (Fig. 12 c,d).

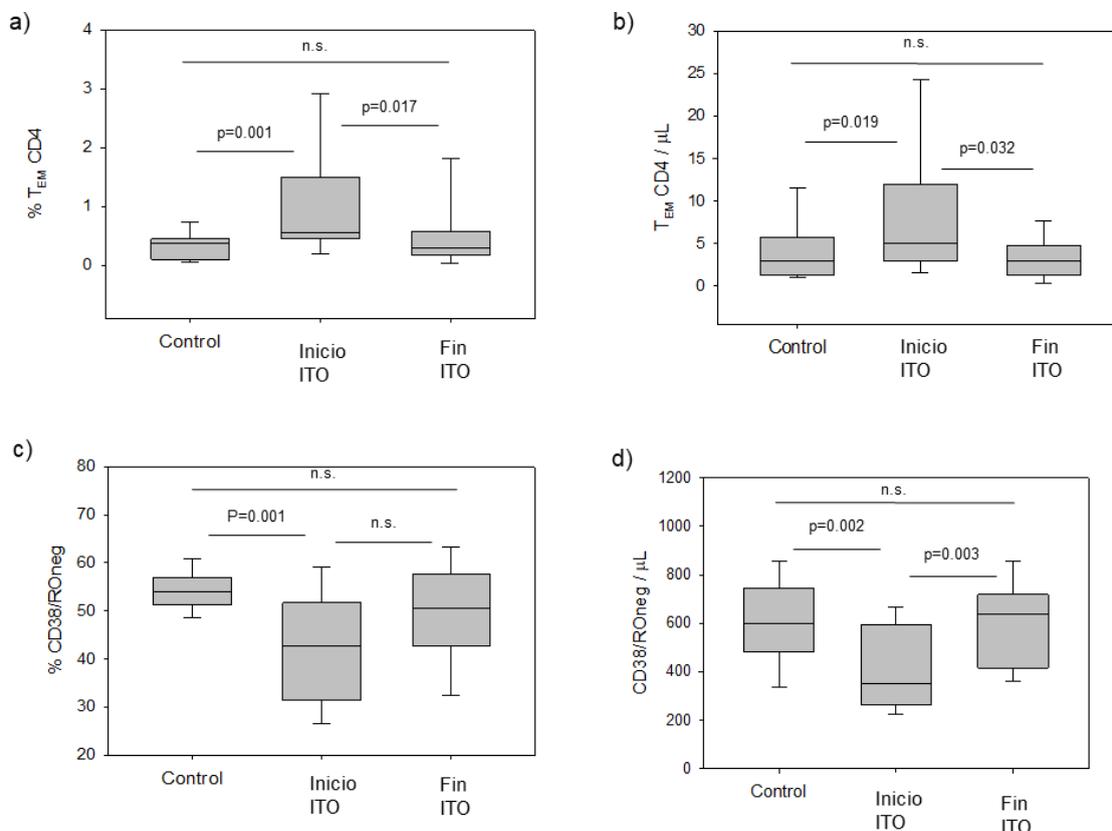


Figura 12. Variaciones de subpoblaciones de linfocitos TCD4+.

El porcentaje (a) y recuento absoluto (b) de linfocitos T CD4⁺ efectores de memoria (T_{EM}) y el porcentaje (c) y número absoluto (d) de linfocitos CD38/ROneg y se representan mediante gráficos de diagrama de caja (percentiles 25 a 75). Las barras de error indican los percentiles 90 y 10, y la mediana se representa mediante una línea dentro del cuadro. Se muestran los valores de p para el análisis estadístico de Mann-Whitney. ns: diferencias no significativas.

a) Modificación en la concentración sérica de citocinas entre el inicio y final de ITO

Se determinó la concentración de citocinas séricas al inicio y final del procedimiento de ITO en cada paciente (Tabla 22). Al finalizar la ITO se demostró un descenso significativo en algunas citocinas del grupo Th2 (IL-5), del grupo Th1 tales como IL-2, TNF- α e IFN- γ y otras como citocinas como IL-10; IL9; IL-22; y citocinas IL-17A. La concentración plasmática de IL-6 no fue detectable en ninguno de los niños, y no se encontraron diferencias significativas para IL-12, IL-4, IL-13 e IL-1 β ($p > 0.05$). Aunque

no se encontraron diferencias significativas en la IL-13 antes y después de la ITO, fue la única citocina con una tendencia a aumentar tras la ITO (Tabla 22).

Concentración plasmática (pg/ml)			
	Inicio ITO	Fin ITO	p
Citocinas Th1			
IL-2	125,05 (36,4)	27,53 (14,2)	0,041
INF- γ	174,69 (57,4)	42,15 (27,2)	0,036
IL-12	42,43 (25,2)	<1,5	0,068
TNF- α	30,73 (12)	<3,2	0,046
Citocinas Th2			
IL-4	88,49 (29,8)	25,32 (12,1)	0,097
IL-5	75,95 (27,9)	3,31 (3,2)	0,028
IL-13	119,76 (33,2)	158,86 (17,9)	0,657
Otras citocinas			
IL-9	76,15 (29,8)	51,2 (40,9)	0,021
IL-17A	279,96 (68,6)	197,94 (103,1)	0,006
IL-22	467,47 (104)	275,73 (68,2)	0,028
IL-1 β	140,33 (38,8)	67,07 (43,8)	0,059
IL-10	36,94 (12)	12,9 (4,4)	0,025

Tabla 22. Concentración plasmática de citocinas en 16 niños alérgicos con tolerancia alcanzada después de ITO expresadas como Media (\pm DS) de la concentración plasmática (pg/ml) de citocinas en T0 y T1.

b) Análisis de los fenotipos de linfocitos Treg

La ITO no modificó los porcentajes ni los recuentos absolutos de monocitos, basófilos, neutrófilos o eosinófilos. Sin embargo, al finalizar la fase de inducción se observó un incremento significativo en el porcentaje y número absoluto de linfocitos Treg (Fig. 13 a,b). Respecto al fenotipo de estos linfocitos Treg, no se observaron cambios significativos en la proporción del fenotipo Treg indiferenciados (definidos como CD4⁺CD25⁺FOXP3⁺CD45RA⁺ o linfocitos Treg efectores (definidos como CD4⁺CD25⁺FOXP3⁺CD45RA⁻ al final de la ITO. Sin embargo, el aumento en el número absoluto de linfocitos Treg fue más significativo para el subconjunto de Treg efectores. Asimismo, se observó que la proporción entre el número de linfocitos Treg y T CD4⁺ efectores de memoria (T_{EM}) en sangre periférica aumentó 2-3 veces después de la ITO, alcanzando valores comparables con la proporción Treg/T efectores de memoria observados en controles sanos. (Fig. 13c)

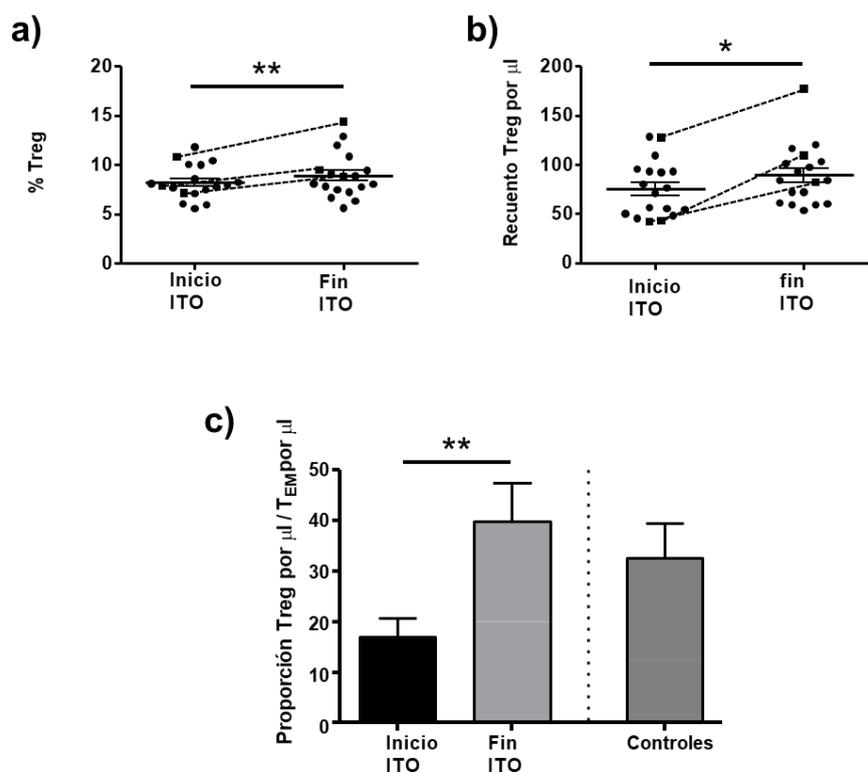


Figura 13. Relación de los valores de Treg entre Treg y linfocitos efectores de memoria TCD4+ (T_{EM}). Proporción (a) y número de linfocitos Treg por μL de sangre periférica (b) en niños alérgicos a huevo antes de ITO y al alcanzar la tolerancia (fin ITO). Las líneas horizontales representan la media \pm DS. Las líneas de puntos representan la variación entre el inicio y el final de ITO en 3 niños representativos. (c) La media \pm DS de la relación entre el número (por μL de sangre periférica) de Treg y linfocitos efectores memoria T CD4+ (T_{EM}) en T0, T 1 y en un control grupo (n = 22). * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ mediante la prueba de Wilcoxon para muestras pareadas.

5.1.3.4. Prueba de provocación oral controlada

Todos los pacientes fueron revisados a los 12 meses de la visita de inicio, realizándose en ese momento una nueva prueba de exposición oral.

Al año de seguimiento, la mediana de la dosis que produjo un resultado positivo en la PEOC en el grupo control fue de 10 g (RIQ: 2,5-40). Al año de seguimiento, se observa por tanto una tendencia a aumentar el umbral de tolerancia en el grupo control, sin llegar

a conseguir tolerancia completa en la mayoría de los pacientes. Sólo 9 pacientes del grupo control (28,13%) alcanzaron tolerancia frente a los 35 (87,5%) del grupo activo.

En el grupo activo, de los 40 pacientes que iniciaron ITO se realizó nueva prueba de exposición oral con clara cruda pasteurizada al año de seguimiento en los 35 pacientes que toleraban huevo a los 6 meses de la fase de mantenimiento (87,5%), con el fin de corroborar la tolerancia de un huevo completo (40g) y si la tolerancia era completa (tolerando huevo crudo) o parcial (huevo cocinado).

Se observó cómo 8 de los 35 pacientes (22,8%), toleraron el consumo de huevo crudo, mientras que 27 pacientes (77,2%) no lo toleraron, continuando con el consumo de presentaciones cocinadas de huevo (tortilla/cocido).

En el grupo control, se realizó PEOC a los 32 pacientes. Sólo 9 de ellos (28,13%) desarrollaron tolerancia espontánea al huevo cocinado a diferencia del 87,5% del grupo activo ($p < 0.001$).

Las diferencias respecto a la tolerancia en ambos grupos resultaron estadísticamente significativas. Datos representados en la tabla 23 y figura 14.

Tolerancia	Grupo Activo (n=40)	Grupo Control (n=32)
SI	35 (87,50%)	9 (28,13%)
NO	5 (12,50%)	23 (71,88%)
Total	40 (100%)	32 (100%)

Pearson $\chi^2(1) = 31.9334 p \leq 0,001$

Tabla 23. Resultados de la prueba de exposición oral controlada realizada al año de seguimiento. Grupos activo y control.

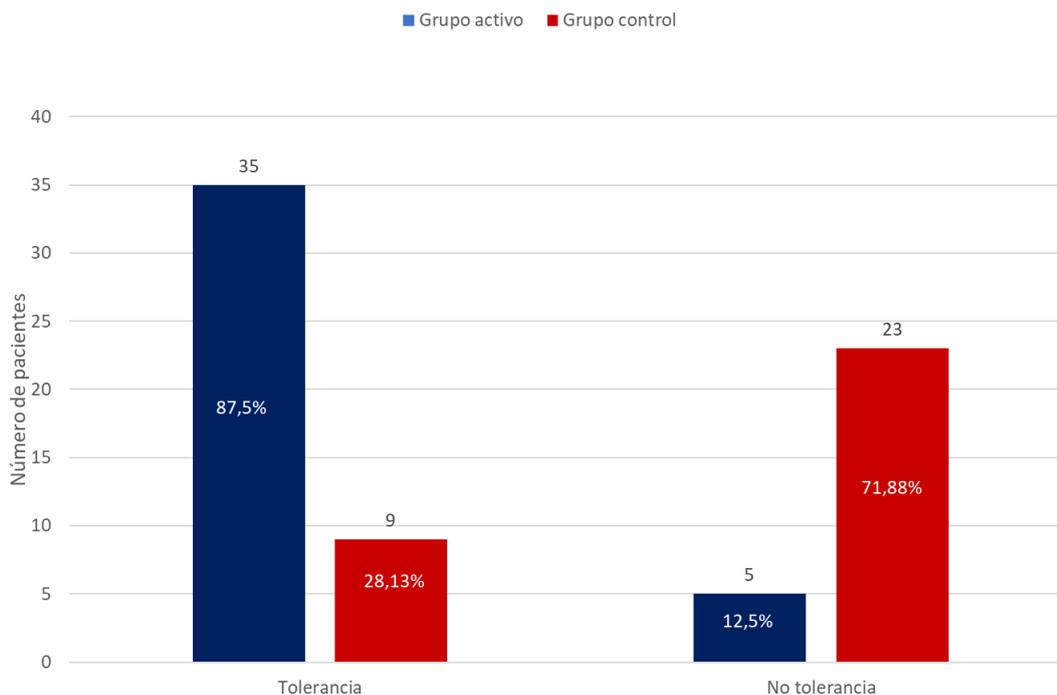


Figura 14. Tolerancia en la prueba de exposición oral controlada realizada al año de seguimiento. Grupos activo y control.

En resumen, al año de tratamiento, la mayor parte de los pacientes que realizaron ITO (87,5%), pudieron continuar consumiendo huevo, sin restricciones dietéticas. De ellos, el 22,8% toleraron el consumo de huevo crudo, mientras que 27 pacientes (77,2%) no lo toleraron, continuando con el consumo de presentaciones cocinadas de huevo (tortilla/cocido) pero sin guardar precaución por la presencia de trazas en alimentos ocultos. En el grupo control, el 73,88% de los niños, continuó evitando el consumo de huevo, revisando etiquetados y evitando trazas del alimento.

5.2. EVOLUCIÓN: MANTENIMIENTO DE LA TOLERANCIA

El objetivo de la segunda fase del estudio fue estudiar la evolución y persistencia de la tolerancia en 80 niños (55 niños y 25 niñas) diagnosticados de alergia persistente a huevo mediada por IgE, con edades entre los 5 y 15 años, a los que se les realizó un tratamiento de inmunoterapia oral y un seguimiento posterior superior a 6 años.

5.2.1. Características de los pacientes

La mediana de edad al diagnóstico fue de 12 meses (RIQ: 9-14) y la mediana de edad al comenzar el tratamiento fue de 8 años (RIQ: 7-10).

Sesenta y ocho pacientes (85%) padecían dermatitis atópica y 54 (67,5%) asma, 71 (88,4%) eran alérgicos a otros alimentos además del huevo. De éstos, 29 (46%) eran alérgicos a leche (Tabla 24).

Variables	N (%)
Sexo	
Varón	55 (68,8)
Mujer	25 (31,3)
Edad (años)	8 (7-10)
Dermatitis atópica	68 (85)
Asma	54 (67,5)
Alergia a alimentos	71 (88,4)
Leche	29 (46)
Pescados/mariscos	22 (27,5)
Legumbres	5 (6,3)
Frutos secos	23 (28,8)
Frutas	21 (26,3)

Tabla 24. Antecedentes personales de los pacientes.

En el momento de iniciar el tratamiento de ITO, el 3,8% de los pacientes mantenían alergia a proteínas de leche de vaca. El 17,5% de los pacientes la superaron mediante inmunoterapia oral y el 16,25 % lo hicieron de manera espontánea.

Durante el periodo comprendido entre el diagnóstico y el inicio del tratamiento, se observó que el 61,3% de los pacientes habían sufrido reacciones por ingestiones accidentales.

Pruebas de exposición para el diagnóstico

En 61 pacientes (76,3%), se realizó al inicio del estudio PEOC con huevo cocido, para confirmación del diagnóstico. En 10 pacientes (12,5%) no se realizó por haber presentado síntomas moderados o graves tras ingesta accidental reciente en los 3 meses previos. En 9 niños (11,3%) que habían presentado síntomas claros de reacción alérgica leve tras ingesta accidental de huevo en los 3 meses anteriores a la visita, se realizó prueba de

contacto mucoso en cara interna de labio inferior. En el grupo en el que esta prueba era positiva, objetivándose síntomas claros de edema o urticaria fuera de la zona de contacto, no se continuó con la PEOC por seguridad del paciente (Tabla 25).

Provocación	N=80 (100%)
Oral	61 (76,3)
Labial	9 (11,3)
Ingestión accidental	10 (12,5)

Tabla 25. Tipos de pruebas de provocación realizadas.

Síntomas en las pruebas de exposición o en la ingestión accidental

El 50% de los pacientes presentaron anafilaxia, cursando en el 38,8% de estas reacciones con síntomas digestivos. De los pacientes que no sufrieron anafilaxia en las ingestiones accidentales o en la prueba de exposición oral, desglosando los síntomas, se observó como los síntomas digestivos aislados fueron los más frecuentes (27,5%), seguidos de los síntomas cutáneos (21,3%). Sólo presentaron síntomas respiratorios en el 1,3% de los pacientes. No se objetivaron síntomas cardiovasculares ni neurológicos. Estos datos se recogen en la tabla 26. Los órganos afectados en las reacciones anafilácticas se recogen en la figura 15.

Órganos afectados			
		N	%
Cutáneos		17	21,3
Digestivos		22	27,5
Respiratorios		1	1,3
Anafilaxia		40	50
	<i>Cutáneos + digestivos</i>	16	20
	<i>Cutáneos + respiratorios</i>	9	11,3
	<i>Digestivos + respiratorios</i>	4	5
	<i>Cutáneos + digestivos + respiratorios</i>	11	13
TOTAL		80	100

Tabla 26. Síntomas objetivados en la provocación/ingestión accidental.

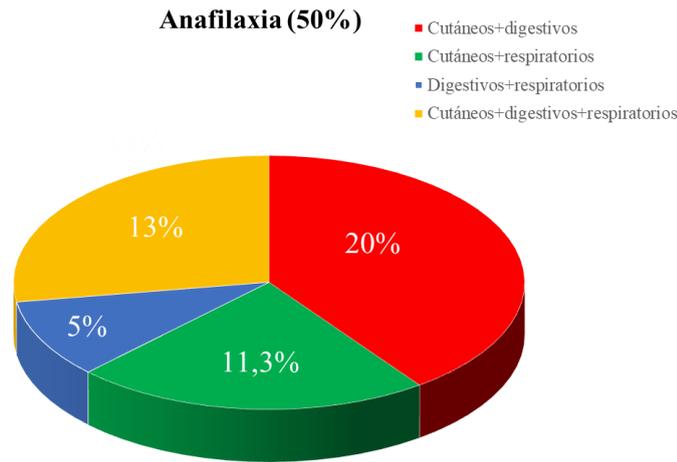


Figura 15. Órganos implicados en las reacciones anafilácticas objetivadas en la prueba de exposición oral/ingesta accidental.

Analizando globalmente los síntomas que presentaron los pacientes en la prueba de exposición oral, se observaron cómo los más frecuentes fueron los cutáneos y digestivos, ambos en el 66,25%. Datos detallados en la figura 16.

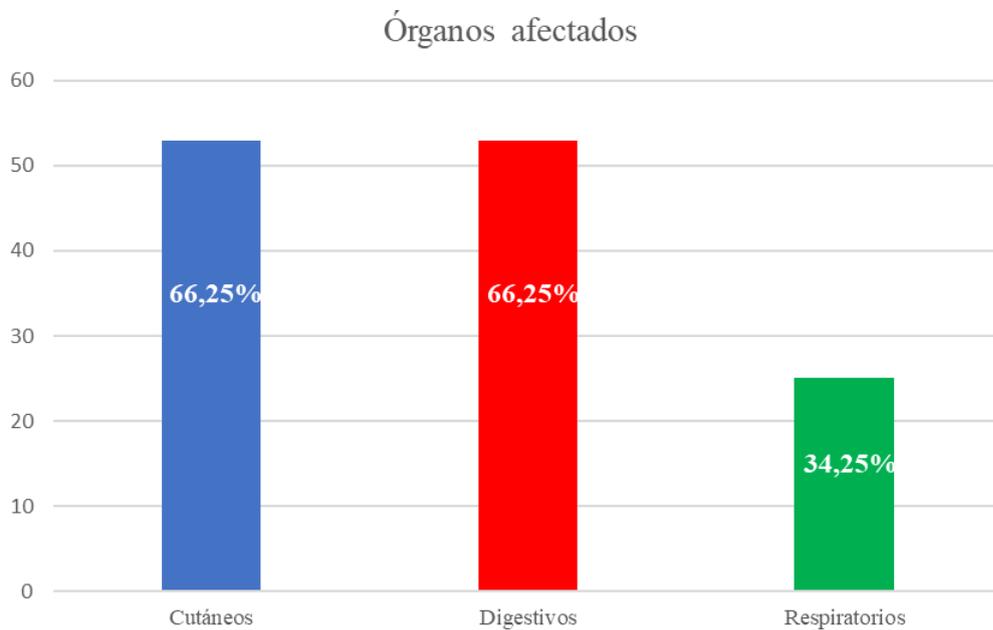


Figura 16. Síntomas globales que presentaron los pacientes en la prueba de exposición oral o ingesta accidental previa al inicio del tratamiento ITO.

Gravedad de la provocación/ingesta accidental

La mayoría de las reacciones que se presentaron en la PEOC o ingestión accidental, (56,3%), fueron de grados 1-2, según la clasificación de Sampson, no precisando tratamiento para su control en el 16,7% de los pacientes. En la tabla 27 se recoge la gravedad de los síntomas que se presentaron.

Gravedad de síntomas	N (%)
Grado 1	3 (3,8)
Grado 2	42 (52,5)
Grado 3	26 (32,5)
Grado 4	9 (11,3)
Grado 5	0 (0,0)

Tabla 27. Intensidad de los síntomas presentados en la provocación o ingestión accidental.

En estas reacciones se precisó únicamente tratamiento antihistamínico en el 27,8 % de las reacciones y en un 30.6% se precisaron tratamiento de antihistamínicos y corticoides. En 15 pacientes (18,75%) se precisó adrenalina, de los cuales en el 4,2% se asoció a antihistamínicos, en el 1,4% a corticoides y en el 12,5%, se asoció a antihistamínicos y corticoides para controlar los síntomas. Sólo 2 pacientes (2,8%) precisaron tratamiento con antihistamínicos, corticoides, broncodilatadores y adrenalina.

5.2.2. Cálculo de la duración de la fase de inducción

Se buscó un parámetro que pudiera predecir el tiempo aproximado de la fase de inducción de tolerancia. Únicamente, los niveles de IgE específica a OVM al inicio, fueron capaces de predecir la duración de la inducción de la inmunoterapia (R^2 de 0,247, $p=0,014$ (figura 17).

$$8,49+0,334x [\text{IgE OVM (kU/L)}]=\text{semanas de duración de la fase de inducción del tratamiento}$$

No se obtuvieron correlaciones significativas para los niveles de IgE específica para clara ($p=0,30$), yema ($p=0,97$) ni OVA ($p=0,23$).

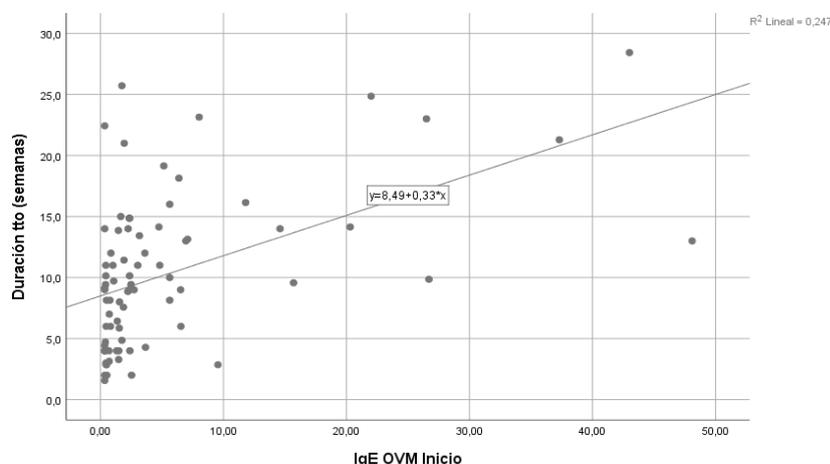


Figura 17. Correlación entre la duración del tratamiento en semanas y niveles séricos iniciales de IgE específica a OVM.

5.2.3. Eficacia del tratamiento de inmunoterapia oral

De los 80 pacientes incluidos, 76 lograron tolerar huevo (95%). La duración mediana global de la fase de inducción del procedimiento fue de 9 semanas (RIQ: 4-14).

En el “grupo a” (51 pacientes, 63,75%) se siguió el protocolo establecido (material y métodos). En el “grupo b” (29 niños, 36,25%) se inició el procedimiento con dosis mayores por tratarse de niños con una dosis umbral más elevada en la prueba de provocación (a partir de 10 g de clara cocida). La duración mediana de la fase de inducción del “grupo a”, que comenzaron el tratamiento con la primera dosis establecida fue de 14 semanas (RIQ:9,57-16). La mediada de duración en los 29 niños restantes, que comenzaron el tratamiento con la mitad de la dosis que produjo un resultado positivo en la PEOC, fue de 4,8 semanas (RIQ:3,07-6,21).

La mediana global de la dosis de inicio del tratamiento fue de 14,5 mg (RIQ 1-137,5). La mediana de la dosis de inicio en el “grupo a” fue de 2 mg (RIQ 1-30). En el “grupo b” la mediana de la dosis de inicio fue de 1250 mg (RIQ 2,5-2500).

Cuatro pacientes se retiraron del estudio por reacciones durante el tratamiento. Todos pertenecían al “grupo a”. Tres de ellos lo hicieron por síntomas digestivos repetidos con las primeras dosis. El primer paciente retirado del tratamiento presentó episodios repetidos de dolor abdominal persistente desde el segundo día de ITO (con dosis de 60 mg) que persistieron durante la primera semana, siendo finalmente retirado al mes de

haber iniciado el tratamiento. Este paciente presentaba unos valores de IgE específica >100 kU/L para clara, yema, OVA y OVM. En este paciente, 4 años más tarde, se realizó un nuevo protocolo de ITO con clara cruda pasteurizada y tratamiento concomitante con omalizumab con buena tolerancia. Llegó a consumir un huevo completo y sin presentar síntomas digestivos a lo largo del tratamiento. Posteriormente, abandonó la ingesta de huevo como tal por aversión al sabor y sensación de plenitud gástrica, consumiendo con buena tolerancia, únicamente alimentos elaborados con huevo horneado. La segunda paciente presentó síntomas de dolor abdominal leve e intermitente con las primeras dosis del protocolo (desde la dosis de 30 mg a 80 mg) que se controlaron sin necesidad de tratamiento hasta alcanzar la dosis de 500 mg, asociando en ese momento vómitos y dolor abdominal de mayor intensidad. La paciente fue finalmente diagnosticada de esofagitis eosinofílica. Por este motivo, inició tratamiento con inhibidores de la bomba de protones y se retiró del tratamiento a los 6 meses de su inicio, con lo que quedó asintomática. Esta paciente presentaba unos valores de IgE específica de 37,8 kU/L para clara, 7,48 kU/L para yema, 12,5 kU/L para OVA y 15,7 kU/L para OVM. El tercer paciente, presentó síntomas de dolor abdominal intermitente tras la administración de la mayoría de las dosis, desde 100 mg. Inicialmente, los síntomas se controlaron sin tratamiento y permitieron continuar con el protocolo. Posteriormente, ante la persistencia de los síntomas y aumento en la intensidad del dolor, fue valorado por el Servicio de Gastroenterología pediátrica al mes de haber iniciado el tratamiento, siendo diagnosticado de esofagitis, gastritis, duodenitis y colitis crónicas inespecíficas, descartándose patología eosinofílica. Finalmente, este paciente fue retirado del protocolo con la dosis de 500 mg a los 5 meses de su inicio. Este paciente presentaba unos valores de IgE específica de 7,73 kU/L para clara, 5,28 kU/L para yema, 3,15 kU/L para OVA y 7,89 kU/L para OVM. Se intentó abordar posteriormente con un nuevo protocolo de ITO sublingual, que tampoco fue efectivo. Aunque no consiguió finalizar el tratamiento, se logró aumentar el umbral de reactividad clínica, tolerando huevo horneado y alimentos con trazas de huevo. Finalmente, el cuarto paciente fue retirado del tratamiento a los 20 días de su inicio por presentar varios episodios de anafilaxia, uno de ellos en su domicilio con la dosis de 40 mg (dosis previamente tolerada en el hospital) y dos anafilaxias posteriores en el hospital con 30 mg. No se objetivaron cofactores en estas reacciones. Este paciente presentaba unos valores de IgE específica de 5,8 kU/L para clara, 0,95 kU/L para yema, 3,13 kU/L para OVA y 9,55 kU/L para OVM.

En resumen, el 95% de los pacientes lograron superar el tratamiento y continuaron consumiendo huevo en la fase de mantenimiento. Hubo un 5% de fracasos, la mayoría, por síntomas digestivos.

5.2.4. Seguridad del procedimiento

5.2.4.1. Síntomas y gravedad de las reacciones objetivadas durante la fase de inducción del tratamiento

Treinta y seis niños (45,6%) permanecieron asintomáticos durante todo el protocolo. Por el contrario, 43 pacientes (55%) presentaron síntomas a lo largo del tratamiento. De ellos, 35 pacientes (43,8%) precisaron repetir alguna dosis.

Los 51 pacientes que comenzaron el protocolo por la primera dosis establecida (grupo a) precisaron repeticiones de dosis con mayor frecuencia, respecto a los 29 niños restantes que comenzaron el protocolo con dosis más elevadas (grupo b), siendo estas diferencias significativas ($p=0,002$).

En cuanto a la gravedad de las reacciones que se presentaron a lo largo de la ITO, 32 niños (34,1%) presentaron reacciones grados 1-2 y 11 (11,7%), sufrieron reacciones grado 3 de la clasificación de Sampson (171). No se presentó ninguna reacción grados 4 ó 5. La gravedad de las reacciones a lo largo de la fase de inducción del tratamiento ITO se recoge en la tabla 28.

Gravedad de reacciones	N (%)
Grado 1	17 (21,5)
Grado 2	15 (19)
Grado 3	11 (13,9)
Grado 4	0 (0,0)
Grado 5	0 (0,0)

Tabla 28. Gravedad de síntomas objetivados a lo largo de la fase de inducción de ITO.

En cuanto al tratamiento requerido para el control de las reacciones, fue necesaria la utilización de adrenalina para el control de las reacciones en 10 niños (23,9%). Seis pacientes sólo precisaron una dosis de adrenalina (7,5%). Dos pacientes precisaron 2 dosis y otros dos precisaron 3 y 4 dosis de adrenalina, respectivamente. El 28,6 % de los

pacientes precisaron antihistamínicos y corticoides y en el 9,5% de los pacientes se precisaron únicamente antihistamínicos para controlar los síntomas.

Durante la fase de inducción, todas las reacciones se controlaron mediante la administración de medicación en nuestro hospital de día, siguiendo el mismo esquema de tratamiento que en la provocación oral. Únicamente se precisó ingreso hospitalario para seguimiento posterior de la reacción en un paciente. Se trataba de un paciente adolescente de 15 años que, durante la fase de inducción, presentó una anafilaxia tras la dosis de 3/8 de tortilla francesa. Este paciente presentaba unos valores de IgE específica al inicio del tratamiento de 9,27 kU/L para clara, 1,71 kU/L para yema, 4,77 kU/L para OVA y 11,8 kU/L para OVM. Alcanzó finalmente tolerancia a un huevo completo y fue disminuyendo progresivamente el consumo de huevo por rechazo del sabor y, por tanto, la tolerancia alcanzada.

Se encontró asociación estadística entre la gravedad de las reacciones ($p=0,004$) y necesidad de adrenalina ($p=0,021$) con la tolerancia final. A menor gravedad de las reacciones, mayor es la tolerancia alcanzada.

5.2.4.2. Repetición de dosis

Cuarenta y cinco de los niños (56,3%), no precisaron modificaciones del protocolo diseñado para lograr la tolerancia a un huevo.

Treinta y cinco pacientes (43,8%) precisaron modificaciones en el protocolo y repetir alguna dosis. De ellos, 17 pacientes (21,27%) únicamente precisaron repetir una dosis. Dos pacientes (2,5%) repitieron 2 dosis y 6 pacientes (7,5%) precisaron 3 repeticiones de dosis. Diez pacientes precisaron ≥ 4 repeticiones de dosis y 2 de ellos precisaron repetir 8 dosis. El número máximo de repeticiones de dosis del total de pacientes fue de 8. Estos datos se reflejan en la figura 18.

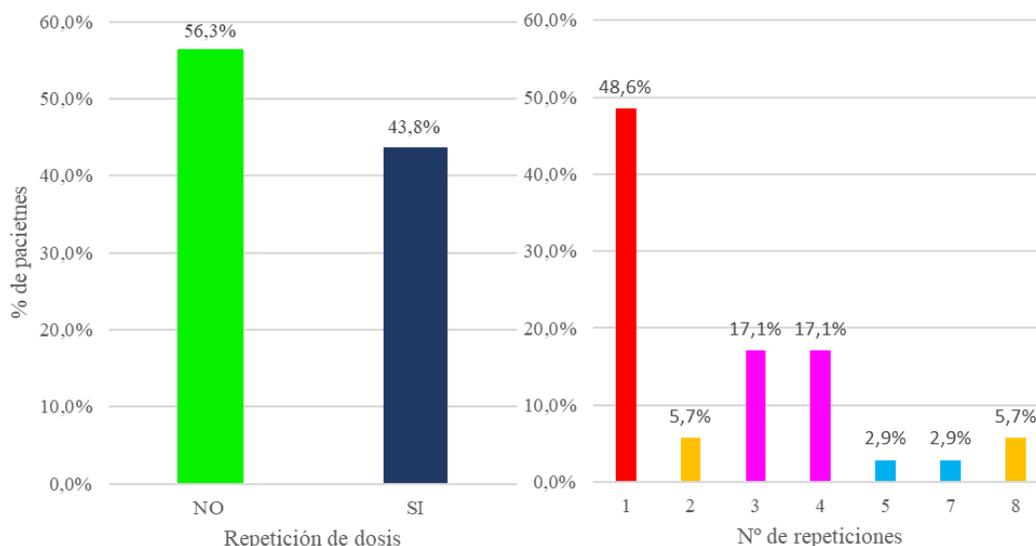


Figura 18. Modificaciones en el protocolo. Se recoge el porcentaje de pacientes que precisan o no repeticiones de dosis para alcanzar la tolerancia y número de repeticiones.

Las dosis más elevadas fueron las que precisaron ser repetidas más veces. La moda de las dosis que precisaron ser repetidas por los pacientes fue de 7.500 mg, que se repitió en 12 ocasiones. En 10 ocasiones (8 pacientes) se repitió la dosis de 2.500 mg y en 7 ocasiones (9 niños) se repitió 5.000 mg, equivalente a ½ huevo. Estos datos y el porcentaje de pacientes que requirieron repeticiones de dosis están recogidos en la figura 19.

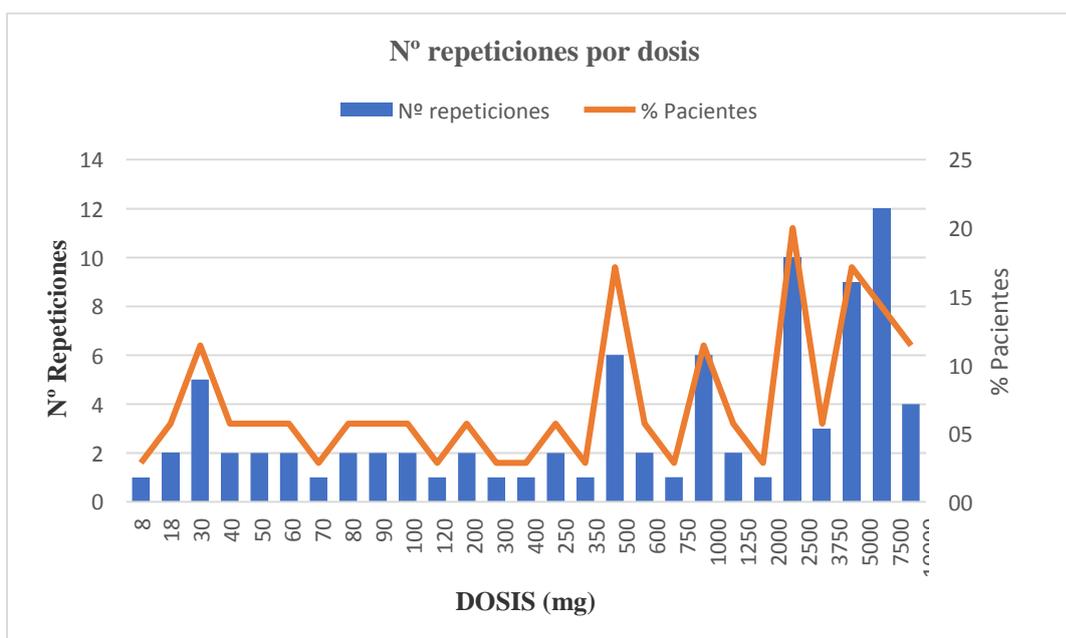


Figura 19. Número de repeticiones por dosis y proporción de pacientes que repitieron cada dosis.

5.2.4.3. Relación entre las pruebas cutáneas e IgE específica con la repetición de dosis

1. Pruebas cutáneas

Se observó una relación directamente proporcional entre el tamaño de la prueba cutánea con huevo, clara, OVA y OVM y la necesidad de repetir dosis. Se observó significación estadística para las pruebas cutáneas para clara ($p < 0,001$), OVA ($p = 0,013$) y OVM ($p = 0,049$) entre los pacientes que precisaron repetir alguna dosis y los que no repitieron dosis. No se encontraron diferencias significativas para yema ($p = 0,084$). Figura 20.

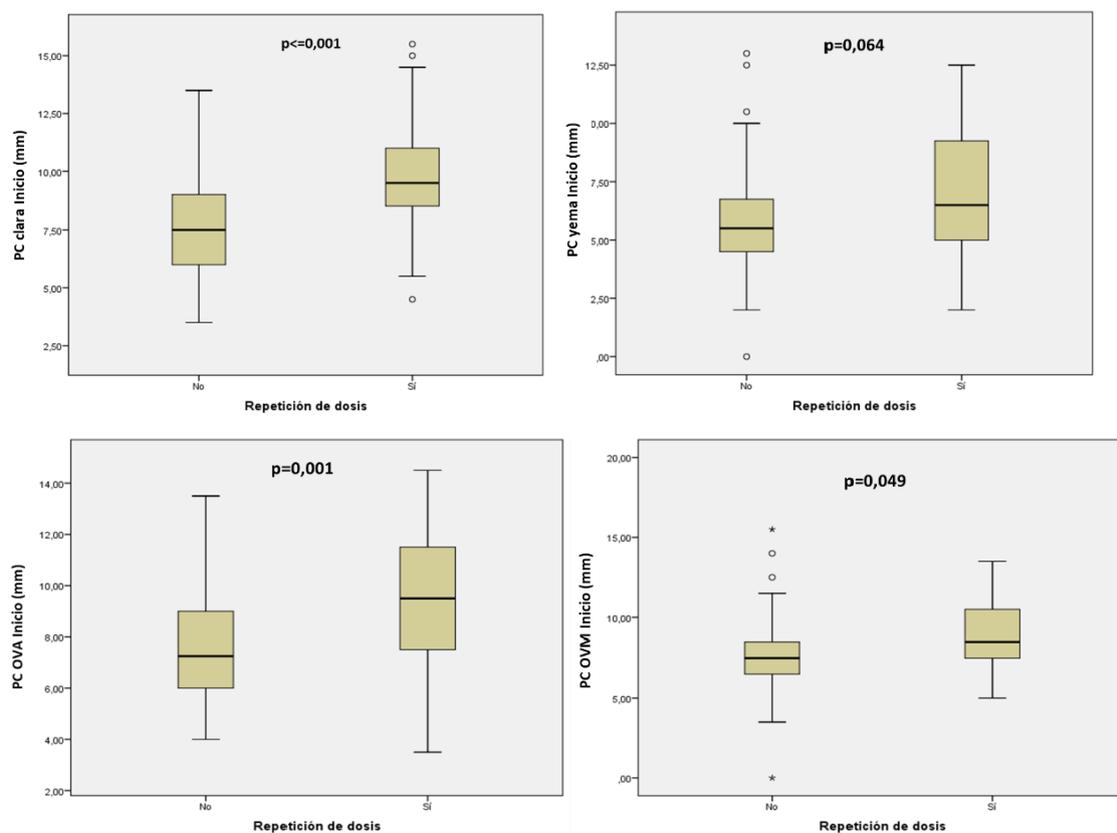


Figura 20. Relación entre el tamaño de las pruebas cutáneas con clara, yema, OVA y OVM en los pacientes que precisaron repetir dosis y los que no lo precisaron.

En resumen, un mayor tamaño de pápulas de pruebas cutáneas para huevo, clara, OVA y OVM predicen una mayor frecuencia de síntomas a lo largo del tratamiento y mayor duración para alcanzar tolerancia al huevo.

6. Determinación de IgE total y específica

No se encontraron diferencias significativas en el nivel de IgE total al inicio del tratamiento ($p=0,261$) con la necesidad de repetir dosis. Se observó una relación proporcional entre el nivel de IgE específica frente a clara, yema, OVA y OVA y la necesidad de repetir dosis, con significación estadística para clara ($p<0,001$), yema ($0,001$), OVA ($p<0,001$) y OVM ($p<0,001$) entre los pacientes que precisaron repetir alguna dosis y los que no repitieron dosis.

Estos datos se recogen en las figuras 21 y 22.

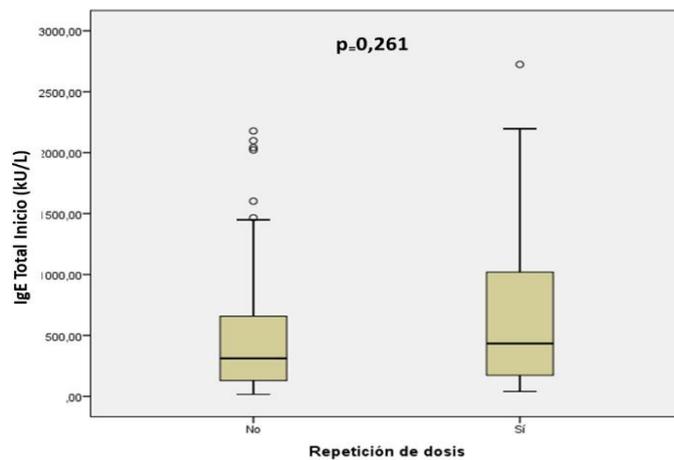


Figura 21. Relación entre la IgE total entre los pacientes que precisaron repetir dosis y los que no.

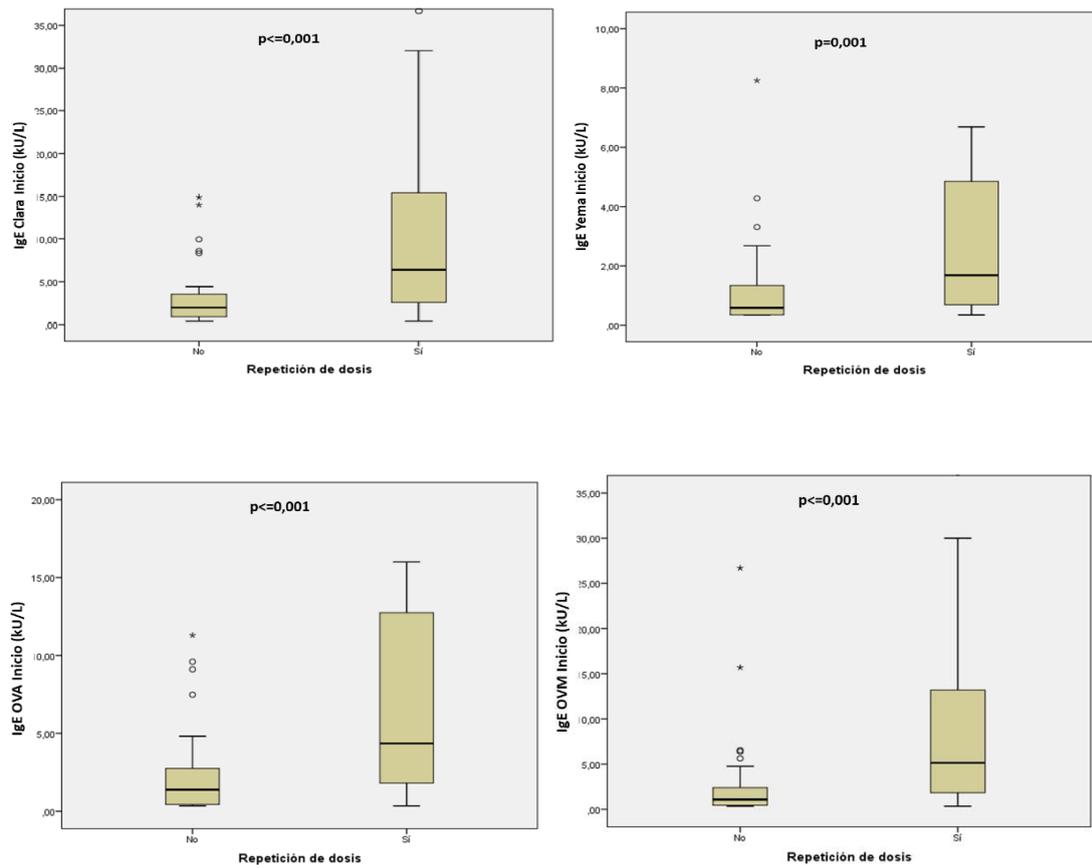


Figura 22. Relación entre la IgE específica para clara, yema, OVA y OVM entre los pacientes que precisaron repetir dosis y los que no.

Por tanto, niveles más elevados de IgE específica para clara, yema, OVA y OVM se asociaron con una mayor frecuencia de síntomas a lo largo del tratamiento y mayor duración de este.

Analizando las cifras de IgE específica para clara, OVA y OVM en los pacientes que precisaron repetir dosis para alcanzar la tolerancia a un huevo, se objetivó que la mediana y RIQ de IgE en los pacientes que únicamente repitieron una dosis fue de 3,22 (0,35-17,5 kU/L) para clara, 2,36 (0,35-12,5) para OVA y 2,25 (0,35-20,3) para OVM.

En cambio, los pacientes que requirieron repetir dosis en 8 ocasiones fueron de 30,8 (22-36,9) para clara, 22,2 (13-31,4) para OVA y 26 (22-30) para OVM. Ningún paciente repitió en 6 ocasiones.

Estos datos quedan reflejados en la tabla 29.

Nº Repeticiones	Clara kU/L Mediana (RIQ)	OVA kU/L Mediana (RIQ)	OVM kU/L Mediana (RIQ)
0	1,91 (0,85-3,58)	1,29 (0,42-2,69)	1,08 (0,44-2,38)
1	3,22 (0,35-17,5)	2,36 (0,35-12,5)	2,25 (0,35-20,3)
2	16,75 (4-29,5)	4,77 (3,16-37,7)	2,23 (1,74-2,73)
3	7,19 (2,26-57,8)	4,685 (1,47-40,8)	6,66 (3,61-48,1)
4	12,6 (5,8-100)	9,65 (3,13-100)	12,07(9,55-100)
5	42,1	41	26,5
7	36,7	16	43
8	30,8 (22-39,6)	22,2 (13-31,4)	26 (22-30)

Tabla 29. Mediana de IgE específica para clara, OVA y OVM y número de repeticiones de dosis.

Correlación de la IgE específica con la necesidad de repetir dosis

Las curvas ROC permiten la elección de distintos *niveles de decisión* o *valores de corte* que permitan una clasificación dicotómica de los valores de la prueba según sean superiores o inferiores al valor elegido.

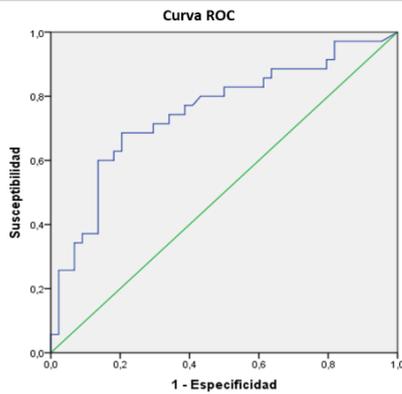
Estudiamos mediante curvas ROC el punto de corte para la IgE específica a clara, yema, OVA y OVM al inicio del tratamiento, con mejor sensibilidad y especificidad para clasificar a los pacientes al inicio del estudio en aquellos que precisaron repetir dosis para alcanzar la tolerancia a un huevo completo y los que no. Estos datos se reflejan en la figura 23.

El punto de corte para clara que predice con mayor sensibilidad y especificidad que pacientes van a precisar ajustes en el protocolo fue IgE clara 2,77 kU/l, S=74% y E=66%.

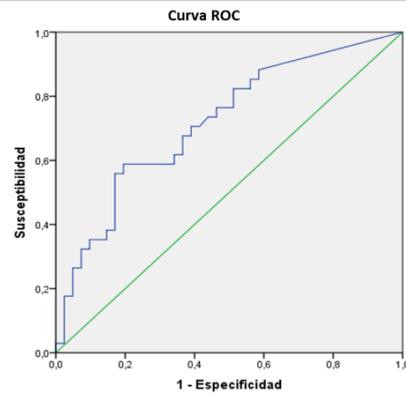
El punto de corte para yema que predice con mayor sensibilidad y especificidad que pacientes van a precisar ajustes en el protocolo fue IgE yema 1,1 kU/l, S=62% y E=63%

El punto de corte para OVA que predice con mayor sensibilidad y especificidad que pacientes van a precisar ajustes en el protocolo fue IgE OVA 1,63 kU/l, S=77% y E=62%.

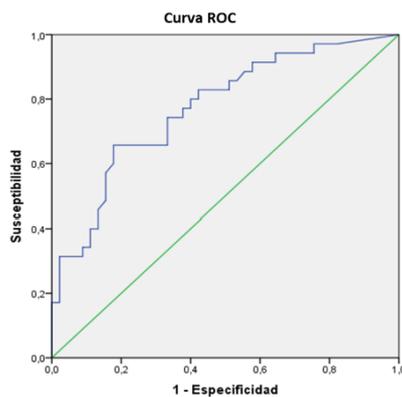
El punto de corte para OVM que predice con mayor sensibilidad y especificidad que pacientes van a precisar ajustes de dosis en el protocolo fue IgE OVM 1,51 kU/l, S=85% y E=62%.

CLARA

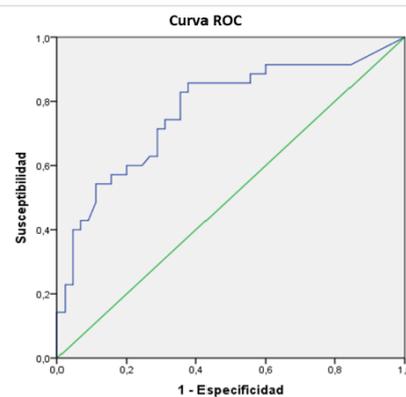
Área bajo la curva=0,750

YEMA

Área bajo la curva= 0,718

OVA

Área bajo la curva= 0,772

OVM

Área bajo la curva= 0,772

Figura 23. Curva ROC para IgE específica a clara, yema, OVA y OVM con la necesidad de repetir dosis.

En resumen, las dosis que más se repitieron fueron las más cercanas a la dosis completa, especialmente en los niños con niveles más elevados de IgE específica para la clara y sus proteínas OVA y OVM. Los niveles de IgE específica para OVM fueron los que con mayor probabilidad predecían la necesidad de repetir dosis, por lo tanto, el aumento en la duración de la fase de inducción hasta alcanzar la tolerancia.

5.2.5. Evaluación clínica de la tolerancia a los 3 años de la fase de mantenimiento

En el tercer año de la fase de mantenimiento de ITO, acudieron a revisión 73 pacientes. Cinco pacientes no acudieron a la revisión programada y 2 pacientes, que habían realizado el tratamiento en nuestro centro pero que provenían de otro centro hospitalario, continuaron desde el segundo año, las revisiones posteriores en su hospital de referencia. En el siguiente diagrama se muestra el número de pacientes tolerantes en cada punto desde el inicio de ITO (figura 24).

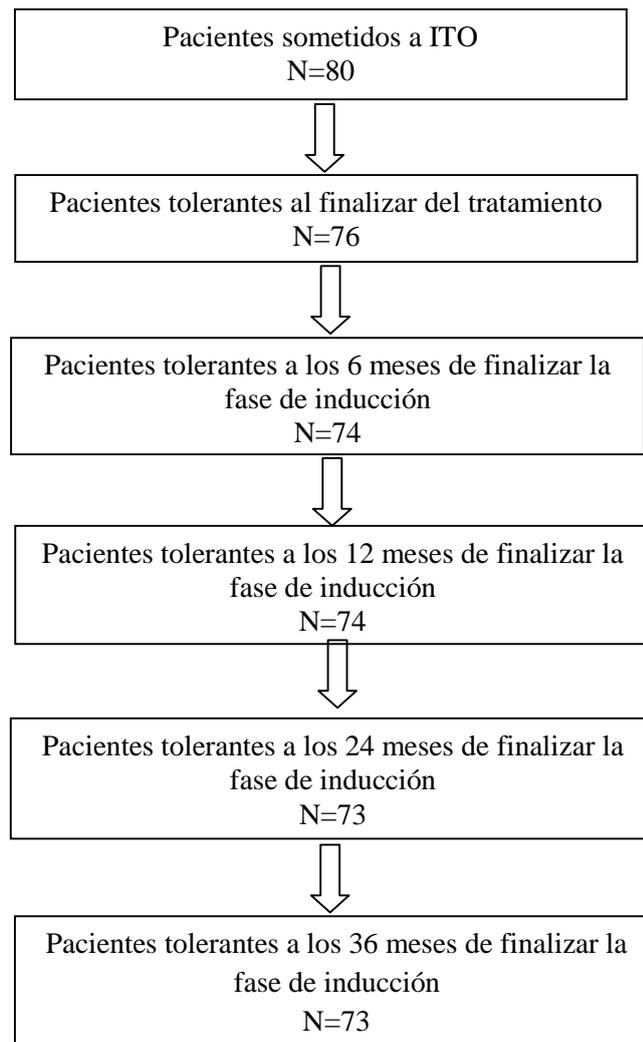


Figura 24. Evolución de la tolerancia a lo largo de 3 años de seguimiento.

5.2.5.1. Clínica

A los tres años de seguimiento, los 73 pacientes que acudieron a revisión (91,3%) continuaban tolerando 2-3 huevos cocinados completos a la semana, pero el 31,3% de los niños, evitaban el huevo crudo. El 68,7% toleraban el consumo de huevo crudo. Dos

pacientes (2,5%) de los pacientes continuaban consumiendo únicamente huevo cocido, evitando el consumo de tortilla o huevo poco cocinado.

En cuanto a los síntomas que refirieron los pacientes, sólo se presentó un episodio de anafilaxia (1,3%) durante el segundo año de la fase de mantenimiento que motivó la retirada del paciente del tratamiento. Se trataba de un paciente adolescente de 15 años que, a los 24 meses de finalizar el tratamiento, presentó dos episodios graves de anafilaxia, uno de ellos tras comer un flan con huevo, que precisó ingreso hospitalario, y otro tras comer torrijas y realizar posteriormente ejercicio físico y que precisó traslado en helicóptero al servicio de urgencias. Este paciente había precisado ingreso hospitalario durante la fase de inducción de ITO por anafilaxia tras la dosis de 3/8 de tortilla francesa. Alcanzó finalmente tolerancia a un huevo completo y fue disminuyendo progresivamente el consumo de huevo por rechazo del sabor y, por tanto, la tolerancia alcanzada. A este paciente, dada la gravedad de las reacciones y las peculiaridades de la edad (adolescencia) se le recomendó retirar completamente el huevo de la dieta, continuando con dieta estricta de evitación del alimento. En el momento de presentar ambas reacciones, este paciente no realizaba correctamente las recomendaciones dadas en consulta sobre la obligación de ingesta regular y frecuente de un huevo cocinado completo para mantener la tolerancia alcanzada.

5.2.5.2. Preparaciones culinarias de consumo durante los 3 primeros años de la fase de mantenimiento

Al tercer año de la fase de mantenimiento, observamos como el 4,4% de los niños consumía únicamente huevo cocido, el 25% de los pacientes, tortilla y el 68,7% consumía el huevo en presentaciones menos cocinadas o huevo crudo.

5.2.5.3. Reacciones ocurridas durante los 3 primeros años de la fase de mantenimiento: análisis de cofactores

Desde el primer al tercer año de seguimiento tras finalizar la fase de inducción de la ITO, el 83,6% de los niños no presentaron ninguna reacción. Siete pacientes (10,4%) presentaron reacciones de grado 1 y tres niños (4,5%) presentaron reacciones grado 2.

Se objetivaron una reacción grado 4, referida anteriormente y una reacción grado 3. Se trataba de un niño de 11 años que, 45 minutos después de comer huevo revuelto, presentó un cuadro de rinoconjuntivitis, tos, disnea, eritema de pabellones auriculares y edema palpebral. Coincidió con una infección respiratoria concomitante y la toma de ibuprofeno horas antes. Recibió tratamiento domiciliario con antihistamínicos, corticoides orales y

broncodilatadores inhalados con mejoría en 60 minutos. Esta reacción fue atribuida al proceso infeccioso y al ibuprofeno. Posteriormente, en este niño se comprobó tolerancia a ibuprofeno.

No se identificó ningún otro cofactor en el resto de las reacciones objetivadas en el resto de los pacientes en este tiempo, excepto el ejercicio en paciente que sufrió una reacción grado 4.

En el 16,4% de los casos, estas reacciones se atribuyeron a la ingesta de huevo crudo o poco cocinado.

No se objetivó ninguna reacción grado 5 de Sampson en este periodo de tiempo.

En resumen, al analizar la tolerancia alcanzada al tercer año de mantenimiento, se observó cómo el 91% de los niños continuaban consumiendo huevo y más de la mitad de los pacientes toleraban el consumo de huevo crudo o poco cocinado. Únicamente se retiraron dos pacientes. Uno de ellos tras sufrir la reacción anafiláctica grado 4 referida anteriormente y otro, por dolor abdominal persistente con varias presentaciones de huevo. El 14% de los pacientes sufrieron reacciones leves-moderadas (grados 1-2). Se presentaron 2 reacciones graves, grados 3 y 4 de Sampson.

5.2.6. Evaluación clínica de la tolerancia a los 6 años de la fase de mantenimiento

5.2.6.1. Clínica

A los 6 años de finalizar el tratamiento, de los 80 pacientes que iniciaron el tratamiento, 45 pacientes (56,25%) acudieron a consulta de revisión. Cuarenta de estos niños (42,6%) confirmaron que continuaban tolerando huevo sin problemas. Los 5 pacientes restantes, fueron pacientes que habían abandonado el tratamiento en la fase de inducción o durante los 3 primeros años de la fase de mantenimiento.

Dos pacientes fueron diagnosticados de esofagitis eosinofílica en la fase de mantenimiento, a los 6 años de finalizar la fase de inducción de ITO: el primero se trataba de un paciente de 14 años en ese momento, con antecedentes personales de asma por sensibilización a pólenes, hongos y epitelios y alergia a frutas y frutos secos, que, a los 6 años de finalizar la fase de inducción de la ITO, presentó un episodio de atragantamiento. Se realizó endoscopia digestiva, evidenciándose 25 eosinófilos por campo. Inició tratamiento indicado por el servicio de gastroenterología pediátrica con inhibidores de la bomba de protones y corticoides deglutidos, con lo que quedó asintomático y con

normalización de los controles endoscópicos. Continuó consumiendo 1-2 huevos a la semana con buena tolerancia. En este paciente, en ese momento las pruebas cutáneas y la IgE específica para huevo y sus proteínas fueron negativas. A los 4 años del diagnóstico, se suspendió todo el tratamiento médico, con empeoramiento en el control endoscópico, objetivándose hasta 47 eosinófilos por campo y traquealización en los tercios medio y superior del esófago, aunque clínicamente se encontraba asintomático. Este paciente volvió a reintroducir el tratamiento médico y continuó consumiendo un huevo a la semana sin incidencias. El segundo paciente se trata de un adolescente de 14 años, con antecedentes personales de asma por sensibilización a pólenes y atresia esofágica intervenida en la primera infancia, que, a los 6 años de finalizar la fase de inducción de ITO, presentó 3 episodios de atragantamientos con diferentes alimentos. Antes de iniciar el tratamiento de ITO, desde el periodo de lactante, había presentado otros episodios de atragantamientos en número de 2-3 al año, de menor intensidad y con resolución espontánea y nunca referidos por los padres, al atribuirlos a su patología esofágica intervenida. Se realizó endoscopia, objetivando hallazgos compatibles con esofagitis eosinofílica, 48 eosinófilos por campo. Inició tratamiento con inhibidores de la bomba de protones y corticoides deglutidos indicados por el servicio de gastroenterología pediátrica, y continuó consumiendo huevo. A los 2 años del diagnóstico, se realizó nueva endoscopia tras retirada del tratamiento, inicialmente de los corticoides, y, después de los inhibidores de la bomba de protones con empeoramiento endoscópico, objetivándose hasta 25 Eosinófilos por campo, tras la retirada de éstos últimos, por lo que se volvieron reintroducir. Este paciente continuó consumiendo huevo sin incidencias.

De los 35 niños que no acudieron a consulta, 15 de ellos no lo hicieron por tratarse de pacientes que fueron dados de alta al 5º año por buena evolución clínica y 17 pacientes no acudieron a la cita programada de revisión. Con los pacientes que no acudieron a revisión, se contactó telefónicamente para comprobar el estado de tolerancia, realizándose un cuestionario de calidad de vida. Todos ellos continuaban consumiendo huevo sin problemas.

A los 8 años de la fase de mantenimiento acudieron a revisión 16 de los 80 pacientes que iniciaron ITO, y 4 pacientes contaban con una evolución superior a 10 años desde que finalizaron la fase de inducción.

5.2.6.2. Preparaciones culinarias de consumo a los 6 años de la fase de mantenimiento

El 51,3 % de los niños tolerantes, consumía el huevo con gusto.

La mayoría de los pacientes (77%) toleraban el consumo de huevo crudo (mayonesa y merengue). Doce pacientes (30%) de los pacientes consumían presentaciones menos cocinadas de huevo (tortilla francesa, de patatas, huevo frito y huevo revuelto) además de huevo cocido.

5.2.6.3. Reacciones ocurridas a los 6 años de la fase de mantenimiento: análisis de cofactores

En cuanto a los síntomas que refirieron los pacientes, únicamente se presentaron reacciones leves (grado 1 de Sampson) en 4 pacientes (11,8%). No se identificó ningún cofactor responsable de las reacciones. Todas ellas fueron atribuidas por los pacientes, al consumo de huevo crudo o poco cocinado Ninguno de estos pacientes abandonó el consumo de huevo entre los 3 y 6 años de finalizar el tratamiento.

La evolución de la gravedad de las reacciones presentadas a lo largo del seguimiento se recoge en la figura 25.

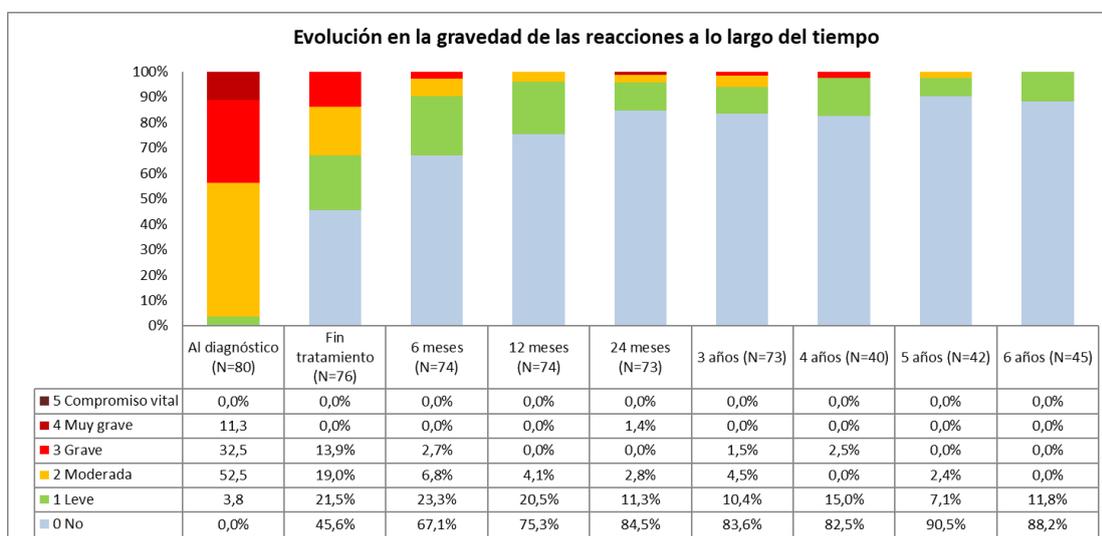


Figura 25. Evolución de la gravedad de las reacciones presentadas a lo largo del seguimiento.

En resumen, a los 6 años de finalizar la fase de inducción, el 77,5% de los niños, continuaban consumiendo huevo en cualquier presentación culinaria, sin restricciones en

la dieta. Los pacientes que retiraron voluntariamente el consumo de huevo continuaban consumiendo alimentos con huevo horneado y rebozados con regularidad y habían normalizado su vida cotidiana (figura 26).

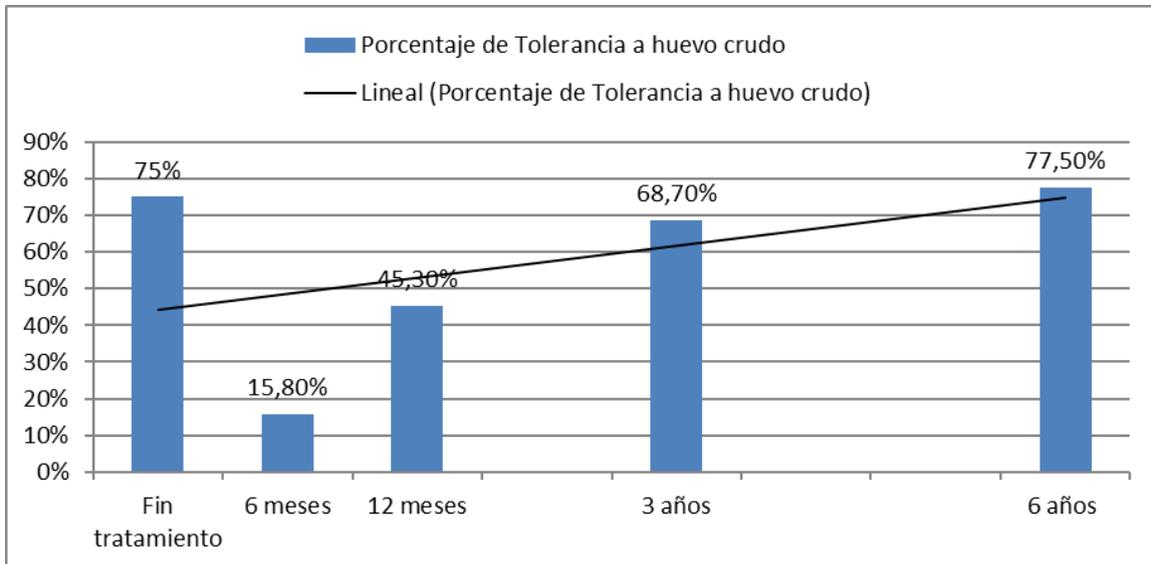


Figura 26. Evolución de la tolerancia a huevo crudo a lo largo del seguimiento.

La mayoría de los niños no presentaron ninguna reacción y los que las presentaron, todas ellas fueron leves, grado 1 de Sampson.

Por tanto, con el paso del tiempo, y manteniendo un consumo regular y frecuente de presentaciones normalmente cocinadas de huevo, se observó una disminución en el número de reacciones y gravedad de estas y aumentó la tolerancia al huevo crudo.

Como posibles complicaciones del tratamiento, hay que destacar la esofagitis eosinofílica que se presentó en 3 pacientes (3,75%), uno en la fase de inducción y 2 en la fase de mantenimiento, ambos en el sexto año de la misma. Estos dos últimos pacientes, continuaron consumiendo huevo y alimentos con huevo y realizando tratamiento con inhibidores de la bomba de protones con adecuado control clínico y endoscópico. Sin embargo, es desconocido el porcentaje de niños que, siendo alérgicos a alimentos sin realizar ITO, desarrollan EEO.

Por otro lado, el 87,5% de los pacientes, continúan tolerando huevo después de al menos 7 años de finalizar la fase de inducción. Con el paso del tiempo, y manteniendo un

consumo regular y frecuente de presentaciones normalmente cocinadas de huevo, se redujeron los efectos adversos y aumentó la tolerancia al huevo crudo.

5.2.6.4. Encuesta telefónica

A todos los pacientes, tanto los que acudieron a sus citas programadas de revisión como a los que no acudieron o fueron dados de alta en revisiones anteriores, se les realizó en diciembre de 2018, una encuesta telefónica para corroborar el estado de la tolerancia y valorar el grado de satisfacción con el tratamiento y mejoría en la calidad de vida. Esta encuesta se realizó tanto a los padres como a los propios pacientes en una escala numérica analógica de 0-10, siendo 10 el grado máximo y 0 el mínimo.

Evaluando el grado de satisfacción del tratamiento por parte de los padres y los propios pacientes, se observó como los padres le otorgaban una puntuación media de 9,6 y los niños algo más baja, 9,2.

Valorando la mejoría en la calidad de vida proporcionada por el tratamiento, pudimos comprobar como los padres la valoraron en 9,6 de media, mientras que los niños, en 9,4. El tratamiento ha supuesto, por tanto, una mejoría importante en la calidad de vida de estos niños y sus familiares.

La mediana de edad de los pacientes cuando se les realizó la encuesta telefónica fue de 16 años (RIQ 22-11). La media de tiempo transcurrido desde que todos pacientes finalizaron el tratamiento fue de 8,6 años. La mayoría de los pacientes (87,5%) continuaban consumiendo 2-3 huevos completos a la semana sin problemas. Ocho de ellos, (10,8%), evitaban el consumo de huevo crudo por continuar presentando síntomas leves (prurito orofaríngeo o dolor abdominal leve que no habían precisado tratamiento), pero consumían huevo cocinado en forma de tortilla francesa con frecuencia y regularidad sin problemas y con gusto. Las reacciones que refirieron los pacientes fueron todas leves que no habían precisado tratamiento ni asistencia a urgencias. Ningún paciente refirió haber presentado reacciones moderadas o graves.

Cuatro pacientes (5,26%), habían abandonado su ingesta por aversión al sabor, pero todos ellos continuaban realizando dieta libre, con consumo regular y frecuente de alimentos con huevo cocinado y horneado, con mejoría importante en su calidad de vida.

5.2.7. Evolución de las pruebas cutáneas y determinaciones de IgE e IgG específicas a lo largo del seguimiento

a) Pruebas cutáneas

Los valores de las pruebas cutáneas siguieron una distribución normal, por tanto, se reflejan como media y desviación típica.

La media del tamaño de prueba cutánea en *prick* al inicio del protocolo ITO fue de 8,7 mm (DS 6,62) para clara; 6,3 mm (DS 2,61) para yema; 8,3 mm (DS 2,61) para OVA; y 8,2 mm (DS 2,71) para OVM.

Al finalizar el tratamiento, la media del tamaño de la prueba cutánea en *prick* para clara fue 7,9 mm (DS 2,9); para yema 5,1 mm (DS 2,92); para OVA 6,2 mm (DS 2,39); y 7,1mm (DS 2,84) para OVM.

A los 6 meses de mantenimiento, con ingestión de 2-3 huevos completos a la semana, se observa una disminución de la media del tamaño de la prueba cutánea en *prick* para clara 7 mm (DS 2,85); yema 4 mm (DS 2,76); OVA 5,9 mm (DS 2,98); y OVM 5,8 mm (DS 3,39), siendo ésta estadísticamente significativa respecto al tamaño de la prueba al inicio del protocolo ($p < 0,001$ para cada una de las proteínas).

Esta disminución aumenta a los 12 meses, presentando unos valores de *prick* para, clara de 6,5 mm (DS 3,61); yema 3,5 mm (DS 2,47); OVA 5 mm (DS 3,02); y OVM 4,56 mm (DS 3,91) que continúa siendo significativa ($p < 0,001$).

Esta significación estadística en las pruebas cutáneas para clara, yema, OVA y OVM se mantiene a lo largo de los 6 años de seguimiento.

En la figura 27 se muestra la evolución de las pruebas cutáneas a lo largo de los 6 años.

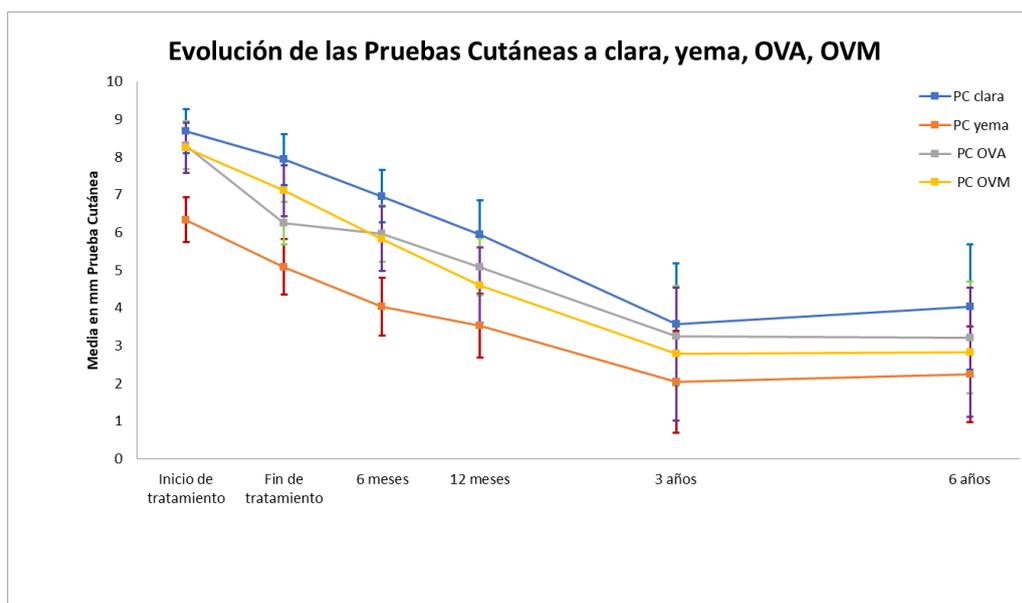


Figura 27. Evolución de las pruebas cutáneas (mm) a clara, yema, OVA y OVM a lo largo del seguimiento.

b) Determinación de IgE total

La mediana de la IgE total al inicio del estudio fue de 373 kU/L (RIQ: 133,50-948). A lo largo del seguimiento la IgE total tiene tendencia a aumentar, sin encontrar diferencias significativas a los 6 meses ($p=0,552$) ni 12 meses ($p=0,185$) del inicio ITO. Este aumento se hace significativo, a los 24 meses de mantenimiento ($p=0,022$) y posteriormente, al 5° ($p=0,010$) y 6° año ($p=0,03$).

c) Determinación de IgE específica

La mediana de la IgE específica al inicio del protocolo ITO para clara fue de 2,98 kU/L (RIQ: 1,11-7,95); 0,95 kU/L (RIQ: 0,35-2,54) para yema; 2,09 kU/L (RIQ: 0,76-4,8) para OVA; y 1,92 kU/L (RIQ: 0,56-5,63) para OVM. Inmediatamente tras finalizar la fase de inducción de ITO, la mediana de la IgE específica fue, 2,59 kU/L (RIQ: 1,02-8,67) para clara; 0,71 kU/L (RIQ: 0,35-1,38) para yema; 1,89 kU/L (RIQ 0,7- 4,1) para OVA; y 1,82kU/L (RIQ: 0,79-5,95) kU/L para OVM. Únicamente se encontraron diferencias significativas para yema ($p<0,001$) OVA ($p=0,002$).

A los 6 meses de mantenimiento, se observó una disminución de la mediana de IgE para clara 1,90 (RIQ: 0,79-5,68); yema 0,52 (RIQ: 0,35-1,16); OVA 1,16 (RIQ: 0,46-3); y OVM 1,12 (RIQ: 0,50-3,22), siendo ésta estadísticamente significativa respecto al tamaño de la prueba al inicio del protocolo ($p< 0,001$ para cada una de las proteínas).

Esta disminución aumentó a los 12 meses, presentando unos valores de IgE para clara de 1,31 (RIQ: 0,40-4,62); yema 0,35 (RIQ: 0,35-0,89); OVA 0,67 (RIQ: 0,35-2,21); y OVM 0,74 (RIQ: 0,35-3,23) que continúa siendo significativa ($p < 0,001$).

Esta significación estadística en los niveles de IgE para clara, yema, OVA y OVM se mantuvo a lo largo de los 6 años de seguimiento (figura 28).

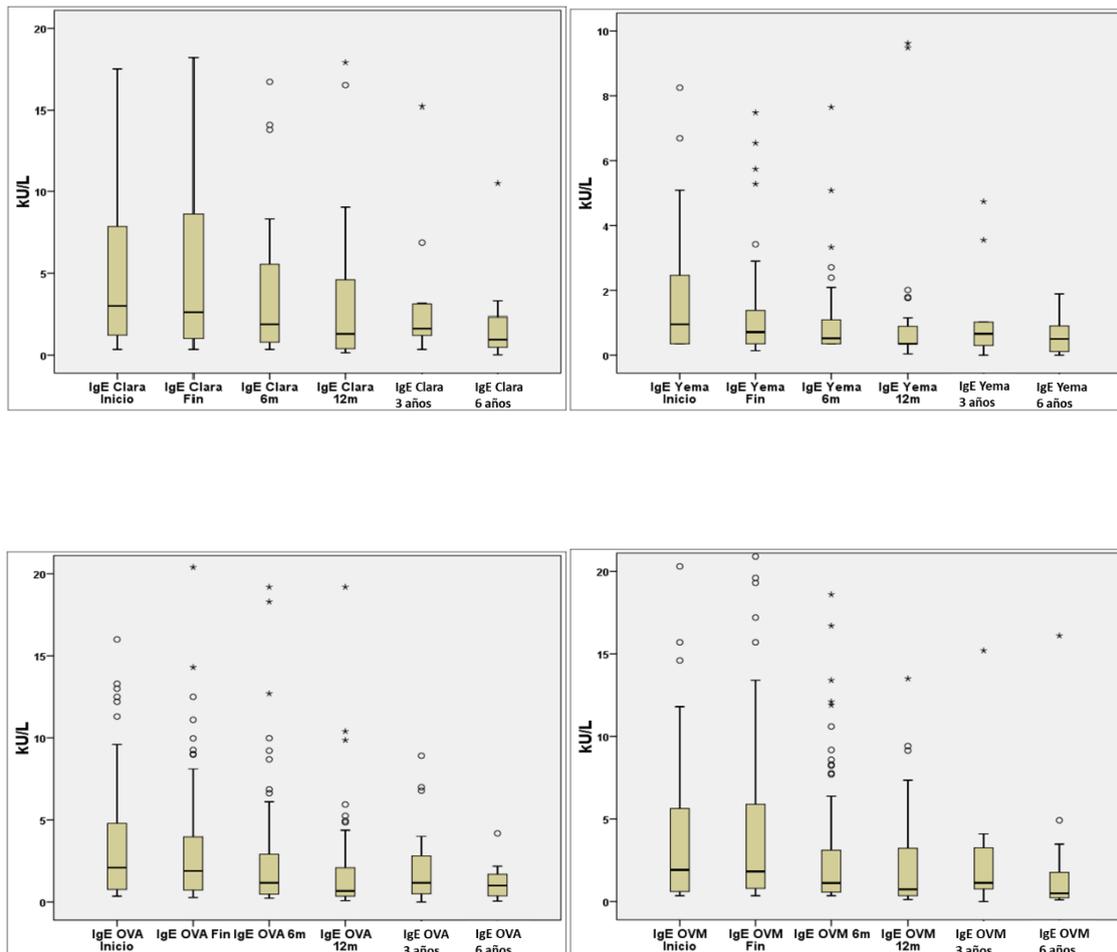


Figura 28. Evolución de la mediana de IgE específica a clara, yema, OVA y OVM a lo largo del seguimiento.

d) Determinación de IgG específica

La mediana de la IgG específica a clara al inicio del estudio fue de 3,7 mg/L (RIQ: 2,11-5) y de 3,04 (RIQ: 2-3,74) para yema. A lo largo del seguimiento la IgG total tiene tendencia a aumentar, encontrando diferencias significativas a los 6 meses y 12 meses del inicio de ITO en la IgG para clara con un valor 10 mg/L ($p < 0,001$) y 11,4 mg/L ($p = 0,041$),

respectivamente y yema 6,22 mg/L ($p < 0,001$) a los 6 meses y 5,62 mg/L ($p = 0,020$) a los 12 meses).

No se encontraron diferencias significativas a partir del 2º año de la fase de mantenimiento para IgG a clara ni yema.

Los datos de la evolución de la evolución de la IgE específica para la clara de huevo y de la IgG a clara de huevo, realizado antes y después de terminar el protocolo ITO y en el seguimiento a 6 años se recogen en la figura 29.

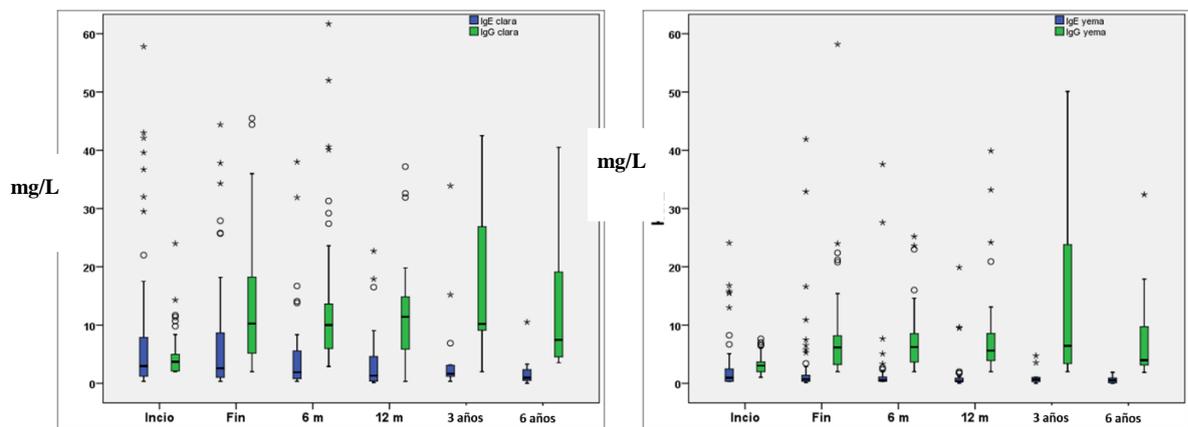


Figura 29. Evolución de la IgE específica para clara y yema de huevo y de la IgG específica a clara y yema de huevo a lo largo del seguimiento.

En resumen, a lo largo del seguimiento se observa una disminución progresiva tanto en el tamaño de las pruebas cutáneas como en los valores de IgE específica para las proteínas del huevo, que alcanza significación estadística al año de finalizar el tratamiento y se mantiene a lo largo de los 6 años. Paralelamente al descenso en IgE específica se observa una tendencia ascendente en la IgG específica para clara y yema, con significación estadística, desde los 6 meses de finalizar la fase de inducción de ITO.

6. LIMITACIONES DEL TRABAJO

6. LIMITACIONES DEL TRABAJO

Las principales limitaciones de este trabajo son las inherentes a los estudios retrospectivos y la inclusión de pacientes, en la fase inicial del tratamiento, que se encuentran en diferentes momentos de la evolución natural de la enfermedad. Esto es debido a que el tiempo desde que comienza de la enfermedad hasta que ésta se considera persistente, es de 5 años. El planteamiento ideal sería un estudio prospectivo con un seguimiento mínimo de 5 años en todos los pacientes desde el momento en el que se estableciera el diagnóstico de alergia persistente.

En este estudio, no se realizó provocación doble ciego controlado con placebo, que es el método recomendado en los estudios de investigación. En su lugar, se utilizó el método estándar realizado en la práctica clínica pediátrica que es la provocación oral abierta. Se consideró que la utilización de provocación oral abierta no alteraba la validez de una alternativa terapéutica que podía ofrecerse a los pacientes que no hubieran alcanzado la tolerancia al huevo de manera espontánea y que podría cambiar su pronóstico y, por tanto, su calidad de vida. No obstante, considerando que al inicio del tratamiento sólo se incluyeron los pacientes alérgicos a huevo comprobado mediante provocación oral con el mismo protocolo en todos, se consideró que los resultados obtenidos pueden ser representativos de nuestra población.

El estudio carece de falta de seguimiento de los marcadores inmunológicos (pruebas cutáneas y determinaciones de IgE específica) a partir del sexto año de la fase de mantenimiento. No obstante, los datos clínicos obtenidos al realizar una encuesta telefónica a todos los pacientes al final del estudio, se considera que son de importante valor para corroborar el mantenimiento a largo plazo de la tolerancia alcanzada al finalizar la fase de inducción.

Finalmente, el estudio inmunológico fue realizado a sólo una parte de los pacientes. A pesar de este sesgo, se consideró que los resultados que se obtendrían tendrían suficiente interés para contribuir a un mejor conocimiento de los mecanismos implicados en la inmunoterapia oral.

7. DISCUSIÓN

7. DISCUSIÓN

Se presentan los resultados de un estudio ambispectivo con 80 pacientes alérgicos a huevo de la eficacia, seguridad y persistencia de la tolerancia a largo plazo de un protocolo de inmunoterapia oral con huevo pasteurizado deshidratado.

No existe un consenso general sobre qué presentación de huevo u ovoproducto es la que ofrece más ventaja a la hora de realizar un tratamiento de ITO. Los extractos utilizados pueden ser productos modificados o naturales. La fuente de alérgeno utilizada durante la fase de mantenimiento puede ser la misma que la utilizada durante la fase de inducción, o puede reemplazarse por huevo fresco poco cocinado (tortilla, huevo revuelto, huevo frito) o huevo cocido (huevo duro) (172). En varios trabajos, se ha utilizado huevo crudo entero al final de la fase de inducción y para el mantenimiento (140,149,152). Sin embargo, en la mayoría de los estudios, la fuente natural se ha modificado, como es el caso del huevo entero pasteurizado (173), clara de huevo cruda pasteurizada (174,175), clara de huevo liofilizada (123) y clara de huevo deshidratada (122,125,134,161,176–178).

En este estudio, se ha utilizado huevo entero en polvo pasteurizado y deshidratado, con resultados de eficacia similar a los obtenidos por otros autores (133), ya que se ha demostrado que el procesamiento utilizado con la clara cruda deshidratada para la obtención del producto no afecta a la alergenicidad de sus proteínas (179). Esto también se ha comprobado por otros autores con la clara de huevo líquida pasteurizada (180). La utilización de huevo deshidratado facilita la manipulación y el almacenamiento, simplifica la dosificación, permite la preparación de dosis pequeñas y asegura la ausencia de *Salmonella spp.*

Tras iniciar el protocolo con huevo en polvo pasteurizado, a partir de 2,5 g, equivalente a aproximadamente $\frac{1}{4}$ de huevo (10 g de huevo cocinado), si la aceptación del sabor no era la adecuada, se continuó con la dosis correspondiente con huevo cocinado (cocido/tortilla), al igual que Itoh y cols. (125). A los pacientes se les indicó la ingesta de huevo normalmente cocinado y sólo se les restringió sobre la ingesta de grandes cantidades de clara cruda, como ocurre en los huevos pasados por agua o en el merengue. No tendría sentido forzar la desensibilización con un huevo crudo entero si al paciente posteriormente no se le indicaba la ingesta frecuente de un huevo crudo con regularidad, lo que supondría una dieta difícilmente asumible por los niños.

7.1. FASE DE INDUCCIÓN DE LA INMUNOTERAPIA ORAL

7.1.1. Características de los pacientes

La media de edad de nuestros pacientes fue de 8,69 años (mediana 8 años), próxima a los 9 años en que algunos de los estudios (181) señalan como indicador de mal pronóstico evolutivo y similar a la de otros autores en inmunoterapia oral con huevo (125,173,175,177,178), leche (131) o cacahuete (182).

En este estudio, el 67,5% de nuestros pacientes eran asmáticos, en rango similar a las cifras encontradas en la literatura por algunos autores españoles (148,174,175). Otros estudios en cambio, encuentran cifras inferiores, entre el 30-40% (122,134,140,152,177) o superiores (100%) (125).

Aunque en la mayoría de los estudios referidos anteriormente, los autores no mencionan el porcentaje de pacientes con dermatitis atópica, en nuestro estudio cabe destacar que el 85% de los pacientes la presentaban. Sin embargo, pese a la fuerte relación entre esta enfermedad y la alergia al huevo, ninguno de nuestros pacientes presentó exacerbación de la misma durante la ITO, a diferencia de Burks y cols. (161) que en su trabajo refieren el caso de un paciente cuyo tratamiento fracasó debido a la exacerbación del eccema preexistente.

El presentar en la historia clínica una reacción grave, o cifras elevadas de IgE, no fueron criterios de exclusión, es decir, no se excluyeron a los pacientes anafilácticos, a diferencia de otros estudios (122). El 50% de los pacientes incluidos en este estudio fueron pacientes que presentaron anafilaxia en la provocación inicial. Este grupo de pacientes más graves, son los pacientes que más se beneficiaron del tratamiento y en los que *a priori* la posibilidad de alcanzar la tolerancia de manera espontánea es menor (183).

7.1.2. Protocolos de inmunoterapia oral

Existen protocolos que se han llevado a cabo en pautas rápidas, lentas e incluso ultra lentas, sin que en el momento actual se pueda establecer cuál de ellas es la más adecuada. Para facilitar el análisis, los investigadores han clasificado arbitrariamente las pautas, según la duración de la fase de inducción como rápida (<3 meses), intermedia (3-6 meses) y lenta (> 6 meses) (172). La mayoría de los autores emplean pautas lentas con incrementos en la consulta y algunos con incrementos domiciliarios, con visitas de control para cambios de dilución o incrementos significativos (173). Sin embargo, se han publicado en la literatura dos protocolos de ITO ultrarrápida de huevo de

aproximadamente 12 días de duración. En 2011, García-Rodríguez y cols. publicaron los resultados de un protocolo rápido de ITO programado para 5 días. Se incluyeron 23 pacientes con una media de edad de 8,1 años y media de IgE específica para clara 9.87 kU/L. Estos autores realizaron incrementos periódicos hasta 8 ml de clara de huevo pasteurizada, equivalente a 1060 mg de clara en polvo y, el último día, administraron 1060 mg de clara de huevo pasteurizada cruda más un huevo entero en tortilla. La mediana de la fase de inducción fue de 11 días (175). Itoh y cols. administraron hasta 1000 mg de clara de huevo deshidratada y continuaron con huevo cocido hasta el final de la fase de inducción. La media de la fase de inducción en este trabajo fue de 12 días (125). En el primer estudio, el 86,9% de los pacientes toleraron huevo con la pauta rápida mientras que, en el segundo, se logró la tolerancia en el 100% de los casos. Todos los niños presentaron reacciones adversas, de gravedades similares en ambos estudios.

En pacientes anafilácticos, la tendencia es administrar las primeras dosis, que resultan las más problemáticas, en la consulta o incluso en régimen de ingreso hospitalario (120,129,130). El propósito de la fase de inducción en todos ellos es alcanzar una dosis específica de huevo que se ingiera periódicamente durante la fase de mantenimiento.

El protocolo que se ha propuesto en este trabajo para la fase de inducción en pacientes más graves consta de 13 semanas. Se implementó un segundo protocolo para los pacientes que ya habían tolerado dosis pequeñas en la PEOC. En estos últimos pacientes se comenzó con la mitad de la dosis inicialmente no tolerada. La duración mediana de la fase de inducción de los 51 pacientes que comenzaron el tratamiento con el protocolo establecido fue de 14 semanas (98 días) en concordancia con lo publicado por Martín-Muñoz y cols. (148) cuya mediana fue de 98 días.

La mediana de duración en los 29 niños con un umbral de tolerancia más alto en la PEOC fue de 4,8 semanas (33 días). Unos datos similares los comunicaron Escudero y cols., 32,5 días (177) y fueron inferiores a los comunicados por otros autores que oscilaron entre los 43 y 66 días (122,161,173,178). De esta manera, pudo normalizarse la dieta en un mes, con la consiguiente mejoría en la calidad de vida para el paciente y sus familiares. Por lo tanto, un 36,25% de los pacientes se beneficiaron de un protocolo corto, más rápido, de ITO. Esto supone un acortamiento en casi 8 semanas del protocolo original. Este protocolo ha sido eficaz, especialmente en pacientes con alergia a huevo con un umbral de tolerancia más elevado en la prueba de provocación sin menoscabo de la seguridad del procedimiento.

Para mayor seguridad, todos los incrementos de dosis se realizaron semanalmente en el hospital de día de Alergia, a diferencia de otros autores que realizaron incrementos de dosis en domicilio (122,152,173) y pese a incluir pacientes anafilácticos, ninguno se realizó en régimen de ingreso hospitalario. Únicamente se ha requerido ingreso hospitalario en un paciente para el control de una reacción anafiláctica grave sufrida durante la fase de inducción en el hospital de día.

Con el objetivo de llevar a cabo un procedimiento más seguro y minimizar los síntomas en la fase de inicio de la desensibilización, algunos autores utilizan premedicación sistemáticamente durante el tiempo que dura la fase de inducción de ITO. Algunos la incluyen desde el inicio del tratamiento, otros la inician únicamente si es necesario a lo largo del procedimiento y otros realizan el tratamiento sin premedicación.

La premedicación utilizada en los diferentes estudios han sido los antihistamínicos orales en la mayoría de ellos y el cromoglicato en alguno (144), sin que se haya justificado si es o no necesario el uso o no de estos fármacos hasta el momento.

Los antihistamínicos orales de segunda generación se han utilizado para evitar los síntomas orofaríngeos y las reacciones leves, y para mejorar la adherencia a la ITO (173). Algunos autores han utilizado los corticoides inhalados (173,174) para minimizar el broncoespasmo en pacientes asmáticos y la hiperreactividad bronquial ocasionada por las infecciones respiratorias, lo que debilitaría su impacto como cofactor. Otros investigadores (144) han utilizado cromoglicato sódico como premedicación para el dolor abdominal aunque su eficacia es controvertida (161).

Los pacientes de este estudio no realizaron pretratamiento con antihistamínicos de forma sistemática ni se mantuvo una premedicación de manera regular a lo largo del protocolo. La premedicación puede mejorar la adherencia del paciente al tratamiento, pero puede llevar a enmascarar síntomas que orientarían al inicio de una reacción adversa más grave. En este estudio la medicación se estableció con antihistamínicos, broncodilatadores o corticoides inhalados únicamente si se requería para el tratamiento de las reacciones adversas o si estaba indicado por comorbilidad de rinitis, dermatitis atópica o asma para un control adecuado que evitara interferencias en la valoración de los síntomas y solamente, durante el tiempo necesario para su control.

7.1.3. Eficacia de la fase de inducción

Los estudios de ITO llevados a cabo en niños con alergia a huevo demuestran resultados satisfactorios (117,122–125,144), con tasas de éxito que oscilan entre el 57% (122), 64% (123) u 84% (148) hasta el 90-100% (125,140,152). Esta gran variabilidad depende fundamentalmente de las diferentes características de las poblaciones de pacientes incluidas en los estudios, la heterogeneidad en los diseños y los protocolos utilizados. En este estudio se ha obtenido una tasa de éxitos inicial en los primeros 40 pacientes, del 92,5%, alcanzando la tolerancia de un huevo completo (40 g). En el grupo control, se realizó PEOC a los 32 pacientes a los 12 meses de seguimiento. Sólo nueve de los 32 pacientes (28,13%) desarrollaron tolerancia espontánea al huevo. De lo que se puede concluir que un 71,87% de los pacientes con alergia persistente a huevo mayores de 5 años se beneficiarían del tratamiento y no habrían alcanzado la tolerancia de forma espontánea en el primer año de seguimiento. Estos resultados demostrarían que el protocolo utilizado de ITO con huevo ha sido muy eficaz.

La eficacia global de nuestro tratamiento, en el total de 80 pacientes seguidos durante al menos 6 años, ha sido del 95% al finalizar la fase de inducción. Esta cifra disminuye hasta el 91,3% a los 3 años de tratamiento. También se ha observado que, a los 6 años de seguimiento, el 91,3% de los pacientes continúan consumiendo y tolerando el huevo y el 77,5% de ellos lo toleran en cualquier presentación culinaria. Se pudo seguir a los 73 pacientes tolerantes a los 8,5 años de media tras finalizar la fase de inducción. El 87,5% de los niños consumían el huevo sin problemas.

Los resultados de la fase de inducción son similares a los obtenidos por otros autores, tales con Escudero y cols. con un porcentaje de éxitos del 93% (133), Dello Iacono que alcanza tolerancia en el 90% (140) y Martín-Muñoz (148) que alcanza tolerancia en el 96%.

Los resultados respecto a la eficacia de la desensibilización son favorables en la mayoría de los trabajos, aunque existen diferencias importantes entre ellos (123,184). Algunos autores incluyen también a pacientes con alergia grave, obteniendo una alta tasa de éxitos (125). Los trabajos en los que se excluyen pacientes anafilácticos, como en el caso del estudio de Morisset (126) o Buchanan (122) la tasa de éxitos aumenta hasta el 90%-100%. Sin embargo, entre los estudios de ITO en los que se excluyen pacientes con clínica grave, se encuentran también importantes diferencias en cuanto a la tasa de éxitos. El estudio publicado por Morisset y cols. en 2007, incluye 57 niños alérgicos a leche y 90 alérgicos a huevo. Cuarenta y nueve de los 90 alérgicos a huevo se incluyeron en el grupo activo y

39 en el grupo control, con una edad media de 3,6 años (1-8 años). El 69,4% de los niños del grupo activo alcanzó tolerancia frente al 51,4% del grupo control (126). En el estudio de Skripak y cols., con una edad media de 10 años, el 30,7% de los pacientes del grupo activo alcanzaron tolerancia total y 46,1% de tolerancia parcial. En el grupo control ningún paciente alcanzó la tolerancia (131). Las diferencias en el caso de estos estudios no se deben a la gravedad inicial de los pacientes incluidos sino a la edad media de los pacientes al inicio del estudio.

7.1.4. Seguridad de la fase de inducción

La inmunoterapia oral, es un procedimiento no exento de riesgos en el que encontramos que la mayoría de los pacientes, presentan reacciones a lo largo del tratamiento. Las reacciones adversas son la causa de la mayoría de los fracasos y del incremento en la duración de los protocolos de ITO de huevo, dado que las dosis deben repetirse o disminuirse, lo que lleva a retrasos en la duración. El análisis de la seguridad es complejo, ya que no existe un consenso sobre cómo clasificar e informar las reacciones adversas durante la ITO (172). La clasificación más frecuentemente utilizada es la propuesta por Sampson y cols. basada en la gravedad de la reacción (171).

El porcentaje de pacientes que presentan reacciones es muy variable, oscilando entre el 50% y el 100% de los pacientes (45,78,117,120–123,129,144), dependiendo de los estudios. En los trabajos en los que se incluye a los pacientes con “alergia grave”, como el trabajo de Longo y cols. (129) se observan reacciones hasta en el 100% de los casos. Por este motivo, el riesgo /beneficio de la inmunoterapia oral con alimentos, es decir, si a pesar del riesgo de presentar reacciones a lo largo del proceso, está justificado el uso de este tratamiento, es otro de los problemas más discutidos en la literatura (182,185–187).

En este estudio, durante la fase de inducción, 21 de los 40 pacientes (52,5%) manifestaron síntomas con alguna dosis. En 4 niños los síntomas fueron muy leves y no requirieron tratamiento. En los otros 17 pacientes (42,5%) las reacciones fueron de mayor intensidad, necesitando repetir alguna dosis, y en cinco de ellos se precisó tratamiento con adrenalina. En total se objetivaron 8 reacciones leves (prurito orofaríngeo, pápulas aisladas periorales o dolor abdominal leve) que no precisaron tratamiento y 13 reacciones moderadas-graves. Analizando el total de 80 pacientes, 35 (43,8%), presentaron síntomas con una o más dosis, durante la fase de inducción siendo en su mayoría leves (21,5%) o moderadas

(19%), grados 1-2 de Sampson. Se objetivaron reacciones graves, grado 3, en el 13,9 % de los pacientes. No se produjo ninguna reacción de grado 4-5. Los síntomas leves, tales como prurito orofaríngeo, pápulas periorales y dolor abdominal leve se resolvieron espontáneamente o con antihistamínicos. Se precisó adrenalina en aproximadamente el 24 % de nuestros pacientes. Todas las reacciones se controlaron en nuestro Hospital de Día, excepto en el caso de un paciente adolescente que sufrió una anafilaxia grave en el Hospital de Día durante la fase de inducción, tras la administración de 3/8 de tortilla francesa, que precisó ingreso hospitalario para control posterior de la reacción. Generalmente, los síntomas ocurrieron en el hospital coincidiendo con el incremento de dosis, siendo los síntomas digestivos, los que se presentaron con mayor frecuencia (27,5%). El hecho de que aproximadamente el 14 % de las reacciones que presentaron estos pacientes fueran consideradas graves podría deberse a la inclusión de pacientes anafilácticos o con alta sensibilización, que son excluidos en otros estudios (122,131). Comparando estos resultados con otros estudios, observamos como la frecuencia de reacciones (alrededor del 50%), es inferior a la publicada por otros autores que describen reacciones entre el 70 y 100% de los pacientes (122,123,125,134,140,173–175,188). Es de resaltar, además que, en la población de este estudio, existe un alto porcentaje de pacientes asmáticos, considerado como un factor de riesgo para presentar reacciones durante la ITO. Estos antecedentes son más frecuentes que en la mayoría de los estudios referidos.

Respecto a la distribución por gravedad de estas reacciones, la incidencia de reacciones leves (21,5%), fue similar a la encontrada por Dello Iacono y cols. (140) y Burks y cols. (161) que también incluyeron a pacientes anafilácticos. En cuanto a la incidencia de reacciones moderadas, ha sido del 19%, similar, aunque ligeramente superior a la comunicada por Ojeda y cols. (173). Por último, la incidencia de reacciones graves en nuestros pacientes fue del 13,9%, similar a la referida por Buchanan y cols. (122).

Las reacciones adversas que más frecuentemente se describen en la ITO con huevo en la literatura son gastrointestinales (122,125,173,174,177), en concordancia con los resultados de este estudio. No obstante, en otros estudios los síntomas orofaríngeos y cutáneos son más frecuentes (123,140,152,161,175).

Con respecto a la distribución de dosis repetidas, es de destacar que las dosis que más se repitieron en este estudio fueron las más cercanas a la dosis completa, especialmente en los niños con niveles más elevados de IgE específica para la clara y sus proteínas OVA y

OVM, ya que en los pacientes que requirieron repetir dosis en 8 ocasiones la mediana de IgE específica fue de 30,8 kU/L (RIQ 22-36,9) para clara; 22,2 kU/L (RIQ 13-31,4) para OVA; y 26 kU/L (RIQ 22-30) para OVM. Estos resultados están en concordancia con los que Vázquez-Ortiz y cols.(174), comunican como puntos de corte de IgE específica frente a OVA y OVM para pertenecer al grupo de lo que los autores denominan como “interrupción temprana” es decir, abandono de la inmunoterapia oral en aquellos pacientes con niveles de IgE específica frente a OVM $>36,5$ kU/L y de IgE específica para OVA $>39,6$ kU/L.

Se han intentado encontrar marcadores clínicos y/o biológicos que permitan identificar a los pacientes con mayor probabilidad para presentar reacciones adversas durante la ITO. Los factores de riesgo identificados hasta la fecha, relacionados con la anafilaxia o la interrupción temprana de la ITO son: la gravedad de los síntomas iniciales (síntomas respiratorios, anafilaxia y/o reacción grado 4 de Sampson) durante la provocación basal previa a la ITO; el diagnóstico previo de asma (174); y niveles basales de IgE específica más elevados (123,174). Los valores de corte publicados por Vázquez Ortiz y cols. (174) para la IgE específica que predicen un mayor riesgo de presentar reacciones adversas durante la inmunoterapia oral con huevo son IgE específica frente a clara y OVM $>8,85$ kU/L y de IgE específica para OVA $>6,49$ kU/L, valores inferiores a los que hemos encontrado en este estudio, en el que los pacientes que precisaron al menos 4 repeticiones de dosis presentaron una IgE específica para clara de 12,6 kU/L, OVA 9,65 kU/L y OVM 12,07 kU/L. Sin embargo, los resultados de este estudio estarían en concordancia con los comunicados por estos mismos autores (174), para pertenecer al grupo de pacientes que estos autores denominan como “reacciones persistentes”, pacientes que van a presentar un elevado número de reacciones a lo largo de la ITO y con menos probabilidades para alcanzar tolerancia completa.

Como cabría esperar, los pacientes con niveles séricos menores de IgE específica a clara, ovoalbúmina y a ovomucoide podrían finalizar la fase de inducción en un plazo menor y los resultados de este estudio demuestran que cifras inferiores a 5,31 kU/L de IgE específica para clara de huevo, 3,1 kU/L para OVA y 8,78 kU/L de ovomucoide, indicarían con una elevada sensibilidad y especificidad (OVA, sensibilidad, 100% y especificidad del 67% y OVM, sensibilidad del 75% y especificidad del 86%) la posibilidad tener menos reacciones adversas con este protocolo.

Cuando se elabora un protocolo de inmunoterapia oral existe la posibilidad del fracaso o que, debido a la aparición de reacciones adversas, haya que realizar modificaciones en su pauta, como ha ocurrido en casi el 44% de nuestros pacientes que han precisado repeticiones de dosis para alcanzar tolerancia a un huevo. Esto indica que la duración del protocolo no es igual para todos los pacientes ya que algunos pacientes se beneficiarían de la aplicación de protocolos cortos, mientras que en otros la duración del protocolo deberá ser más prolongada con incrementos de dosis menores en cada paso para intentar minimizar el número de reacciones y aumentar la seguridad del tratamiento.

Aunque debe mejorarse la seguridad de los tratamientos de desensibilización, para intentar minimizar el número de reacciones, hoy en día no existe otra alternativa de tratamiento para los pacientes con “alergia persistente” al huevo, y, aunque las reacciones fueron frecuentes, se han controlado mediante las medidas habituales de tratamiento, lo que justifica el riesgo /beneficio de la desensibilización.

Por tanto, se debe ser cauto a lo largo de todo el tratamiento y valorar hacer modificaciones del protocolo e incluir pasos intermedios en las últimas fases del mismo, sobre todo en los pacientes con niveles elevados de IgE específica.

Cuando se propone un procedimiento de ITO a los pacientes, una de las preguntas frecuentes de los padres se refiere al tiempo en que sus hijos consigan llegar a la ingesta de un huevo completo. Es decir, el tiempo en la adquisición de la tolerancia. En este trabajo se ha diseñado una fórmula matemática relacionada con los niveles de IgE específica a OVM que predice de forma aproximada, la duración en semanas, de esta fase. Este es un dato que no se ha comunicado en otros estudios y que puede ser de gran utilidad para el paciente y personal sanitario.

7.2. FASE DE MANTENIMIENTO DE LA TOLERANCIA

La fase de mantenimiento consiste en la administración regular de la misma dosis de huevo, determinada como objetivo para la fase de inducción durante un período de tiempo definido. El intervalo de administración varía de una vez al día, a cada 2-3 días, según el objetivo establecido previamente. La duración tampoco está definida. Esta fase puede durar varios años o incluso puede durar toda la vida del paciente, ya que, en muchos casos,

el abandono de la ingesta semanal se ha relacionado con nuevas reacciones en pacientes que llevan mucho tiempo en la fase de mantenimiento.

En algunos estudios, la fuente de alérgeno utilizada en la fase de inducción se sustituye por el alimento natural cocinado. Otros estudios usan clara de huevo deshidratada utilizando dosis que variaban desde 300 mg (5% de un huevo de tamaño grande) (122) hasta 4000 mg de producto (123). Otros protocolos establecen dosis menores de un huevo como tratamiento de mantenimiento (122,123,134,140,161,173). Los protocolos basados en el consumo de huevo cocido durante la fase de mantenimiento permiten la ingesta regular de huevo horneado, flanes y cremas (126).

A estos pacientes se les indicó el consumo regular de 2-3 huevos semanales, al igual que la mayoría de los protocolos que establecen una dosis de mantenimiento de un huevo, que debe ser consumida por el paciente cada 1-3 días (125,149,152,174,175,177). Otros grupos recomendaron al paciente que continuara con el consumo de huevo crudo (140,152,173,174), huevo poco cocido (177), huevo cocido (175) o huevo horneado (126). Además del consumo de 2-3 huevos a la semana, a los pacientes incluidos en este estudio, se les recomendó el consumo frecuente, prácticamente a diario, de alimentos elaborados con huevo, de manera similar a los estudios mencionados anteriormente (152,173,175,177,178).

Se desconoce si el estado de desensibilización de los pacientes se mantiene a lo largo del tiempo (149,152,173–175,178) o solo hasta el final de la fase de inducción (122,123,126,134,140,161,176,177). En este trabajo, la eficacia al finalizar la fase de inducción fue del 95%, siendo del 91% a los 3 años de la fase de mantenimiento. Este mismo porcentaje se mantiene a los 6 años de seguimiento. A los 6 años de finalizar la fase de inducción, el 91% de los pacientes continúan tolerando el huevo y el 77,5% de ellos lo toleran en cualquier presentación culinaria, incluido crudo. Se pudo seguir a los 73 pacientes tolerantes a los 8,5 años de media tras finalizar la fase de inducción. El 87,5% de los niños consumían el huevo sin problemas.

Itoh y cols. estudiaron la eficacia de la desensibilización al final de la fase de inducción y durante la fase de mantenimiento. La eficacia fue menor durante la fase de mantenimiento que al final de la fase de inducción debido a los eventos adversos que

motivaron la retirada de algunos pacientes del estudio. El 50% de los pacientes, que consumieron 60 g de huevo cocinado dos veces por semana durante más de 9 meses, no toleraron 1 g de clara de huevo cruda deshidratada después de la fase de mantenimiento (125).

En este estudio se ha encontrado que solo el 15,8 % de los pacientes desensibilizados a 10 g de huevo entero deshidratado (1 huevo) al final de la fase de inducción toleraron la clara de huevo cruda 6 meses después de finalizar dicha fase, aumentando esta cifra al 45,3% a los 12 meses. Sin embargo, el 75% toleró esta dosis inmediatamente después de finalizar la fase de inducción. Esta disminución de la eficacia para el huevo crudo durante la fase de mantenimiento se puede atribuir al consumo de huevo cocinado en lugar de crudo, que se administró regularmente durante la fase de inducción, dado que a los pacientes se les indicaba la ingesta regular y frecuente, al menos 2-3 huevos completos normalmente cocinados a la semana, y únicamente se les advertía sobre la evitación de grandes cantidades de clara cruda. Este hecho, ha podido resultar en una pérdida de la tolerancia para el huevo crudo, al realizar la fase de mantenimiento con productos de menor alergenicidad que durante la fase de inducción. Sin embargo, aunque estas recomendaciones han podido ser suficientes desde el punto de vista práctico, al permitir abrir la dieta a todos aquellos alimentos que contienen huevo en sus presentaciones habituales, se debería comprobar periódicamente la tolerancia a la clara cruda mediante una prueba de exposición.

7.2.1. Persistencia de la tolerancia a largo plazo

Los estudios de ITO con un seguimiento a largo plazo con huevo son escasos (189,190) y la mayoría son de ITO con leche (191–195). Con este estudio se aportan importantes datos de tolerancia a 7 y 8 años.

Comparando nuestros resultados con lo publicado en la literatura, en el primer punto de corte en el seguimiento (3º año), la tolerancia global fue del 91,3%, respecto al 95% al finalizar la fase de inducción y aunque a los tres años, el 31% de los pacientes de este estudio que realizaron ITO habían alcanzado tolerancia parcial, evitando el consumo de huevo crudo, todos ellos continuaban consumiendo el huevo normalmente cocinado, con mejoría importante en su calidad de vida. Esta cifra es similar a la recogida por Meglio y cols. en 2017, que refieren que un 30% de sus pacientes no toleran huevo crudo a los 2,5 años (189). Sin embargo, es de destacar el pequeño número de pacientes incluidos en ese estudio, solo 10, lo que hace que los resultados sean escasamente comparables.

La mayoría de las reacciones que se presentaron fueron leves o moderadas en concordancia con lo comunicado por Pajno y cols. (190), Meglio y cols. (189), Luyt y cols. (194) y Alves-Correia y cols. (195), sin embargo el número de pacientes incluidos en estos estudios es inferior, especialmente en los estudios de Alves-Correia y cols. y Meglio y cols. que incluyen únicamente 4 y 10 niños respectivamente, por lo que los resultados son difícilmente comparables. A diferencia de Meglio y cols., que ninguno de sus pacientes precisó adrenalina (189), en nuestro estudio, un paciente precisó tres dosis de adrenalina. Este hecho fue debido a que este paciente había ido disminuyendo el consumo del alimento y no realizaba una ingesta regular y frecuente de huevo cocinado, lo que se tradujo en una pérdida de la tolerancia alcanzada.

Al igual que Meglio y cols. (189) únicamente se han registrado dos retiradas del tratamiento. El primer caso, se trata de un adolescente que, a los 18 meses de finalizar la fase de inducción, precisó ingreso hospitalario por dos anafilaxias muy graves tras ingesta huevo poco cocinado y realizar ejercicio físico posteriormente. Se daba la circunstancia que este paciente fue disminuyendo progresivamente el consumo de huevo cocinado por aversión al sabor y únicamente consumía en ese momento un máximo de $\frac{1}{4}$ de huevo cocido enmascarado a la semana y no realizaba correctamente las recomendaciones indicadas en consulta sobre la necesidad de mantener un consumo regular y frecuente de huevo. Otro paciente abandonó voluntariamente el tratamiento por dolor abdominal persistente con varias presentaciones culinarias de huevo cocinado.

La tolerancia completa a huevo crudo en el 2º punto de nuestro seguimiento, a los 6 años, es del 77%, observándose como alcanza valores similares, incluso ligeramente superiores a los encontrados al finalizar la fase de inducción (70%) y superiores a los comunicados por Meglio y cols., que en su serie de 10 pacientes, comunican tolerancia a huevo crudo en el 70% de sus pacientes, valores similares a los de su segundo punto de seguimiento (2,5 años) (189). Por tanto, a diferencia de estos autores, el porcentaje de pacientes que alcanza tolerancia completa a los 6 años en este estudio es superior.

Asimismo, es de destacar que en esta fase de mantenimiento, que sólo se presentaron reacciones adversas en 4 pacientes (aproximadamente un 12%), siendo todas ellas de carácter leve, en concordancia a lo comunicado por Meglio y cols. en su estudio de huevo, que en su seguimiento a 7 años, únicamente se recoge un abandono y todas las reacciones que se presentaron fueron leves (189).

Por lo tanto, a pesar de las reacciones durante el procedimiento, el efecto de la ITO es beneficioso, aunque algunos pacientes tengan que evitar el huevo crudo en concordancia con los resultados de García Rodríguez en su tesis doctoral (8). Con el tiempo muchos pacientes, acaban tolerándolo como ocurre en estos pacientes a los 6 años.

Con el paso del tiempo, han surgido otras preguntas en los estudios de inmunoterapia oral: ¿se considera que la tolerancia alcanzada es transitoria o persistente?, ¿cómo han evolucionado los pacientes en los que se ha realizado el tratamiento?.

En la evaluación inmediata de este estudio, el 95% de los pacientes alcanzó la tolerancia a un huevo cocinado (tortilla francesa o huevo cocido). Lo más interesante es el seguimiento posterior a estos pacientes. Todos ellos han sido re-evaluados recientemente, bien por entrevista telefónica o presencial, durante la última revisión efectuada en la consulta. Cabe destacar, como resultado alentador, que, al cabo de una media de 8,6 años, el 87,5% de los pacientes que alcanzaron el éxito en la primera fase de este protocolo ITO continúan tolerando el huevo. Sin embargo, es interesante observar que un porcentaje importante de los pacientes que llegaron a completar, con éxito el protocolo de ITO, presentaron un rechazo importante del sabor e incluso del olor del huevo en sus distintas presentaciones, siendo la tortilla francesa la presentación culinaria mejor aceptada por nuestros pacientes. En este estudio hasta el 48% de los pacientes a los 6 años de haber finalizado el tratamiento refería no gustarles el sabor del huevo.

Mantener la ingesta mínima de 2-3 huevos por semana ha supuesto una normalización de la dieta del niño, eliminando los potenciales riesgos derivados de la posible ingesta accidental del alimento, con mejoría importante en la calidad de vida. Este protocolo ha supuesto una mejoría importante en la calidad de vida proporcionada por el tratamiento, y se pudo comprobar como los padres la valoraron en 9,6 de media, mientras que los niños, en 9,4.

Aunque no ha sido frecuente, cuatro pacientes (5,26%) abandonaron la ingesta regular de huevo tras finalizar el protocolo y lograr su tolerancia, por rechazo al alimento. Este porcentaje es inferior al comunicado por Meglio y cols. que en su seguimiento a 7 años de pacientes desensibilizados a huevo, encuentran un 10% de abandonos (189).

Por tanto, que es preciso contar con una elevada motivación por parte del paciente y de sus padres o tutores y que entiendan bien el procedimiento al que se va a someter el niño,

la perseverancia que requiere y el riesgo a posibles reacciones a lo largo del tratamiento, con el fin de no someter infructuosamente al niño a un procedimiento tan exigente.

Pajno y cols. publicaron en 2016 un estudio de seguimiento a 10 años en 28 niños que recibieron ITO con huevo. Veintisiete pacientes completaron el estudio. Tres pacientes sufrieron reacciones leves y dos, reacciones moderadas, pero continuaron con el tratamiento. Durante la fase de mantenimiento, tres pacientes presentaron reacciones relacionadas con el ejercicio, infecciones respiratorias o menstruación que se controlaron con tratamiento sintomático (190).

En 2017, Meglio y cols. publicaron los resultados de un estudio de seguimiento a 2,5 y 7 años de un estudio previo de 20 niños que se incluyeron en ITO de huevo, 10 incluidos en el grupo activo y 10 en el grupo control. En el primer estudio, 8 de los 10 niños que realizaron ITO fueron desensibilizados con éxito, un niño alcanzó desensibilización parcial y la desensibilización falló en otro paciente. De los 20 niños, 2 pacientes abandonaron, por lo que el seguimiento se realizó sobre 18 pacientes. En el primer punto de seguimiento (2,5 años) y en el segundo (7 años), el 87,5% de los niños que toleraron huevo en la ITO continuaban tolerándolo, mientras que los niños incluidos en el grupo control eran significativamente menos tolerantes (189).

Varios cofactores pueden estar involucrados en la aparición de reacciones a una dosis previamente bien tolerada durante la ITO. Los cofactores identificados con mayor frecuencia son el ejercicio físico (123,176) y las infecciones (123,134,176). Otros incluyen la mala adherencia a la ITO (123,149,175), el estrés (175), la menstruación (175) y la polinosis (123). En este estudio, no se han objetivado cofactores en la mayoría de las reacciones y las que se han objetivado, han sido, sobre todo, en la fase de mantenimiento, cuando los pacientes y sus familiares, se han distraído y han ido perdiendo el miedo a sufrir reacciones. Únicamente se encontraron como cofactores la infección, y toma de AINEs conjuntamente en una reacción de grado 3 que sufrió una paciente en la fase de mantenimiento, a los 18 meses de finalizar la fase de inducción, coincidiendo con otitis media aguda, y el ejercicio físico en una reacción de grado 4 en otro paciente a los 24 meses de la fase de mantenimiento.

En los últimos años, se ha descrito como una complicación en algunos pacientes que realizan tratamientos de inmunoterapia oral con alimentos, la esofagitis eosinofílica. La

esofagitis eosinofílica (EEo) es una enfermedad crónica que se produce como consecuencia de una exposición mantenida a antígenos alimentarios. Considerando que la principal vía de sensibilización es la gastrointestinal, la ITO con alimentos podría aumentar el riesgo de desarrollar eosinofilia esofágica.

En este estudio, la prevalencia de EEo se ha estimado en el 3,7%, cercana a comunicada por Petroni y cols. (196) recientemente. En cuanto al tiempo de desarrollo de EEo, en este estudio también ha sido variable en cada paciente, dado que la primera paciente se diagnosticó durante la fase de inducción y los otros 2 casos, a los 6 años de la fase de mantenimiento de la ITO.

A pesar de que gran mayoría de los autores refieren la aparición de EEo como un hecho infrecuente en pacientes en los que se ha realizado un tratamiento de ITO, un metaanálisis publicado por Lucendo y cols. en 2014, (197) situaba esta prevalencia en un 2.7%. En 2016, en un estudio prospectivo de 128 pacientes que realizaron ITO con leche y/o huevo, se observó una prevalencia de EEo confirmada con biopsia del 6,25% (198). Posteriormente, Gómez Torrijos y cols. (199) en un estudio realizado en 57 niños sometidos a ITO de leche, encuentran una prevalencia de EEo del 5,2%. Otro estudio más reciente, realizado en 2018 por Petroni y cols. (196) revela una prevalencia de EEo confirmada con biopsia del 5,3 % en los pacientes que realizan ITO con alimentos (leche, huevo o cacahuete), y en concreto del 4,2 % de los pacientes que realizan ITO con huevo. El tiempo hasta el desarrollo de la EEo es variable. Para Echevarría-Zudaire y cols. (198) dos casos se presentaron durante la fase de inducción de la ITO y el resto (6 niños) con una mediana de tiempo de 29 meses (15-48 meses). Gómez Torrijos y cols. (199), comunicaron que la EEo se diagnosticó a los 3 años de finalizar la fase de inducción de la ITO.

Por tanto, si bien existe un riesgo de esofagitis eosinofílica como complicación tardía en pacientes sometidos a ITO con alimentos, los beneficios potenciales deben sopesarse por la protección que este tratamiento supone frente al riesgo de reacciones inmediatas y potencialmente graves debido a la ingestión accidental de alimentos.

Los pacientes y cuidadores deben estar informados sobre esta complicación y realizar un seguimiento estrecho tanto en las fases de inducción como de mantenimiento de la ITO, valorando la necesidad de realización de endoscopia diagnóstica para confirmar la EEo y/o la posible eliminación del alérgeno alimentario, teniendo en cuenta la gravedad de los síntomas y la respuesta al tratamiento.

7.2.2. Cambios inmunológicos

Los mecanismos inmunológicos implicados en los cambios clínicos observados durante la inmunoterapia oral con huevo no están suficientemente claros. Los estudios previos en los que se analiza el comportamiento clínico de los pacientes, estudios *in vivo* e *in vitro* han intentado evaluar si el desarrollo de tolerancia a largo plazo podría ir acompañado de cambios inmunológicos que se producen tras la desensibilización (200). Diferentes autores demuestran un descenso en el tamaño de la pápula en las pruebas cutáneas y en los niveles de IgE específica frente a huevo y un aumento de las cifras de IgG4 una vez alcanzada la tolerancia (45,117,120,123,127,150,176). Además de la magnitud de la respuesta de IgE específica, la especificidad del epítipo de la respuesta de IgE parece ser un factor importante que determine la transitoriedad frente a la persistencia (201).

En este estudio, se detectó una disminución progresiva del tamaño de las pruebas cutáneas con clara, yema, OVA y OVM a lo largo del seguimiento, encontrando diferencias significativas desde el momento en que se alcanza tolerancia. Este hecho va en concordancia con otros estudios publicados (134,140,152,175,176,189), aunque en este caso los cambios fueron algo más precoces, encontrando diferencias significativas al finalizar la fase de inducción.

Los valores de IgE específica para huevo y sus proteínas, tienden a bajar más lentamente, permaneciendo semejantes al inicio o superiores al alcanzar la tolerancia para clara y OVM, en consonancia con otros autores (161,176). Únicamente se encontraron diferencias significativas al finalizar el tratamiento para yema y OVA. Desde los 6 meses de alcanzar la tolerancia a los 6 años de la fase de mantenimiento, se encontró un descenso progresivo significativo para la IgE específica frente a huevo y todas sus proteínas en consonancia con lo comunicado por otros autores (122,125,134,140,175).

En general, los niveles de IgG4 específica para huevo, OVA (152) y clara (134) aumentan con el tiempo y en etapas muy precoces del tratamiento, incluso desde la tercera semana después de finalizar la fase de inducción (175,176), permaneciendo sobre los valores de referencia a los 12 meses (125), a los 22 meses, y cuando se alcanza la tolerancia mantenida (161). Sin embargo, no se han descrito diferencias en los valores de IgG4 para OVM durante el tratamiento (152).

En este estudio no se ha podido determinar IgG4 específica, pero se ha observado un aumento significativo de los niveles de IgG específica para clara entre el inicio y el final

de la ITO. A lo largo del seguimiento la IgG específica total tiene tendencia a aumentar, encontrando diferencias estadísticamente significativas para clara y yema de huevo al finalizar el procedimiento, que se mantienen en las revisiones a los 6 y 12 meses, de manera similar a lo comunicado por otros autores (125,134,175,176). Sin embargo, no se encontraron cambios significativos a partir del segundo año de la fase de mantenimiento. Estos cambios se han detectado más precozmente que en otros estudios (122,125,155) y con la primera determinación realizada tras la desensibilización, por lo que no se puede descartar que dichos cambios vayan paralelos la inducción de tolerancia (8).

Por tanto, los primeros cambios inmunológicos encontrados en el estudio tras la desensibilización fueron descensos de la IgE e incrementos en las IgG específicas, como los encontrados en protocolos de inmunoterapia oral con otros alimentos (96–100,103) y similares a los que se producen tras la inmunoterapia convencional con aeroalérgenos e himenópteros.

Por este motivo, en estudios posteriores los autores han enfocado sus investigaciones a estudiar los cambios inmunológicos en el perfil Th1/Th2 y los cambios que se producen en las células Treg tras la desensibilización con la idea de poder determinar si la desensibilización induce cambios que conduzcan a la tolerancia oral a largo plazo (2).

Los cambios en la respuesta inmunitaria específica a los alérgenos deben medirse a través de un cambio en el perfil de las citocinas, de modo que haya una disminución en las citocinas Th2 (IL-4, IL-5 e IL-13). Hay estudios que apoyan que este tipo de tratamiento induce la proliferación de linfocitos T reguladores específicos que liberan, junto con otras citocinas, IL-17, IL-10, TGF- α y TGF- β (156).

Dos trabajos estudian los cambios inmunológicos que se producen tras la desensibilización a huevo. Uno de ellos, excluye pacientes anafilácticos. Se registraron los cambios inmunológicos a los 6 y 12 meses de la interrupción del tratamiento encontrando disminución en las pruebas cutáneas e IgE y un aumento en la IgG4 cuando se alcanza tolerancia, un aumento de la IL-10 a los 12 meses y una disminución del cociente IL-3/IFN γ a los 18 meses. No detectaron cambios en las células CD4⁺ y CD25⁺. Los autores justificaron este hecho debido a que no se estudiaron FOXP3 (205). El segundo estudio se realiza con una pauta ultrarrápida (mediana de 12 días) e incluye pacientes anafilácticos. Los autores estudiaron los cambios inmunológicos a los 6 y 12 meses y encontraron una disminución en la IgE específica, y aumento de la IgG4 a los 12 meses, con una disminución de la ratio Th1/Th2 a los 6 meses que no resultó significativa

a los 12 meses. Sin embargo, encontraron una disminución en la IL-10 y un aumento de la TGF- β a los 6 meses que sí persistía a los 12 meses (202). Estos mismos autores en 2012, objetivaron un descenso de los linfocitos T reguladores CD4⁺FOXP3⁺ en sangre periférica a las 3 semanas de finalizar la desensibilización con huevo. Los autores detectaron también una mayor respuesta T reguladora, una mayor expansión de los linfocitos CD4⁺FOXP3⁺ al ser expuestos a huevo. Estos datos sugieren que la desensibilización no depende del número de linfocitos T reguladores en sangre periférica sino de su capacidad de expansión frente al alérgeno (206).

Perenzabad y cols. en 2014, encontraron al inicio del estudio de inmunoterapia oral con huevo una producción significativamente menor de la IL-10 y del TNF- α tras el estímulo con la ovoalbúmina y niveles mayores de la IL-5 e IL-13 en los niños alérgicos. Encontraron aumentos significativos en los niveles de IgG4 específica e IL-10 y una tendencia hacia una menor producción de IL-5 e IL-13 y mayor de factor de necrosis tumoral- α , así como una disminución significativa en la concentración de IgE específica (207).

Meglio y cols. encontraron un aumento significativo de la IL-5 inmediatamente después de la fase de inducción (152). Otros investigadores no detectaron diferencias en la secreción de IL-4, IL-6, IL-12, IL-13, IFN- γ , TNF- α , TGF- β 1 o TGF- β 2 (107,115,136). Los resultados para la secreción de IL-10 son contradictorios, ya que algunos estudios encontraron una disminución (125), mientras que otros encontraron un aumento (134) y otros, no objetivaron ningún cambio (152).

Recientemente, García-Lirio y cols. realizaron determinaciones de citocinas en sangre periférica en 48 niños alérgicos a leche o huevo que realizaron ITO. Las determinaciones se realizaron antes y tras finalizar el tratamiento, así como tras una reprovocación final, un mes después de seguir una dieta exenta del alimento implicado. Los autores no encontraron cambios significativos en las citocinas estudiadas (IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IL-12, IL-17, IFN- γ y TNF- α) entre ninguna de las tres determinaciones temporales. Tampoco encontraron diferencias en el patrón de citocinas entre los niños que presentaron anafilaxias durante la ITO ni entre los que superaron o no la provocación final. Los autores concluyeron que las citocinas periféricas no sufren cambios significativos a lo largo de la ITO y que no son factores predictivos de reacciones graves ni del resultado final de la misma (203).

En este estudio, la desensibilización se acompañó en todos los casos de un descenso significativo en el porcentaje y número absoluto de linfocitos T CD4⁺ efectores de memoria y un aumento significativo en el número absoluto de un subconjunto de linfocitos CD4⁺CD38⁺ CD45RO⁻. Se ha observado, asimismo, una reducción en los niveles plasmáticos de diferentes citocinas Th1 (IL-2, INF- γ , TNF- α), Th2 (IL-4, IL-5) y otras citocinas (IL-9, IL-10, IL-17A, IL-22, IL-1 β) tras alcanzar la tolerancia (168), en consonancia con otros Itoh y cols. que encuentran un descenso de la IL-10 (125), Vickery y cols. que objetivan un descenso del INF- γ (134,202) y a diferencia de Meglio y cols. (152), que encontraron un aumento en la IL-5 y de García-Lirio y cols. (203) que no detectaron cambios en los valores séricos de las citocinas estudiadas.

En este trabajo se ha encontrado una correlación directa entre los niveles de IgG específica a clara y el número absoluto de células CD38/RO⁻ (principales productoras de IL-13) (204), lo que podría estar mediado por la desviación para la producción de IL-13 (175). La IL-13 fue la única citocina con tendencia a aumentar después de la ITO. La mayoría de las otras citocinas analizadas en nuestro estudio mostraron una disminución después de la ITO (168).

Por otro lado, la mayoría de las subpoblaciones de linfocitos B, células NK y NKT no experimentaron cambios significativos tras la inmunoterapia. Sin embargo, sí se observó un descenso significativo en el porcentaje y número absoluto de linfocitos T CD4⁺ efectores de memoria, que han mostrado su implicación en el proceso alérgico. Además, este descenso de células efectoras estaba acompañado por un aumento significativo en una subpoblación en particular definida por los marcadores CD3⁺CD4⁺CD45RA⁺CD31⁺. Se ha descrito que esta población no se ajusta a los paradigmas existentes de células indiferenciadas ni memoria y no adquieren capacidad efectora tras su estimulación (204). La adquisición de este fenotipo estático o hipo-proliferativo de estas células podría constituir un marcador del proceso de tolerancia (168).

En resumen, existen muchas discrepancias entre los diferentes estudios sobre los cambios inmunológicos generados durante la ITO que pudieran reflejar las diferentes características de las poblaciones estudiadas.

En conclusión, la ITO debe considerarse como una alternativa al tratamiento en todos los pacientes alérgicos al huevo mayores de 5 años que no hayan alcanzado la tolerancia de forma espontánea. Si bien, es cierto, que son frecuentes las reacciones adversas en todos

los estudios y éstas aumentan con la gravedad de los pacientes, la gran mayoría de ellos alcanzaron la tolerancia que se mantiene a lo largo de los años. En este trabajo se demuestra la persistencia de tolerancia durante más de 6 años y la disminución progresiva de las reacciones adversas. Es un tratamiento que debe realizarse en centros que reúnan las condiciones necesarias y estén dotados de personal entrenado en el control y tratamiento de la alergia a alimentos. Por último, se propone una fórmula relacionada con el nivel de IgE específica a OVM que puede estimar la duración aproximada de la fase de inducción de la ITO en niños alérgicos al huevo en los que se detecte un nivel de IgE específica similar a estos pacientes.

8. CONCLUSIONES

8. CONCLUSIONES

1. El protocolo de inmunoterapia oral con huevo ha demostrado ser eficaz en la mayoría de los pacientes mayores de 5 años con alergia persistente.
2. De forma paralela al protocolo de 13 semanas de duración para pacientes más graves, se propone un protocolo de “inducción rápida” (mediana de 4,8 semanas), para aquellos pacientes con un umbral de reactividad clínica al alimento más elevado.
3. Los beneficios de la inmunoterapia persisten a largo plazo, al menos 6 años, cuando se mantiene una ingesta regular y frecuente de huevo cocinado.
4. La seguridad es un factor relevante en la ITO. Las reacciones adversas durante el procedimiento son frecuentes, aunque mayoritariamente leves-moderadas, pero no impiden continuar con el tratamiento. Se deberá llevar a cabo un entrenamiento riguroso de los padres y tutores en el reconocimiento y tratamiento inicial de las reacciones, así como en la evitación de los cofactores facilitadores. La frecuencia y gravedad de las reacciones disminuyen con el tiempo y al sexto año, son leves y excepcionales.
5. El mayor tamaño de la prueba cutánea con clara, OVA u OVM y la elevación de la IgE específica a clara, yema, OVA u OVM al inicio del tratamiento, se asocian a una mayor dificultad en la fase de inducción de la inmunoterapia oral. Se propone el nivel de OVM como factor determinante para la duración de la fase de inducción.
6. Tras la inmunoterapia oral se producen cambios inmunomoduladores, con descensos a medio plazo de la reactividad cutánea, modificaciones en los niveles de inmunoglobulinas específicas, aumento en el porcentaje de algunos subtipos de linfocitos T reguladores y descensos de citocinas de perfil Th2 que pueden establecer las bases mecanicistas de la inmunoterapia oral.

9. REFERENCIAS

9. REFERENCIAS

1. Bruijnzeel-Koomen C, Ortolani C, Aas K, Bindslev-Jensen C, Björkstén B, Moneret-Vautrin D, et al. Adverse reactions to food. European Academy of Allergology and Clinical Immunology Subcommittee. *Allergy*. 1995 Aug;50(8):623–35.
2. Mónica Rodríguez Álvarez. Inducción de Tolerancia oral en pacientes con alergia persistente a proteínas de leche de vaca. Universidad Complutense de Madrid. Tesis Doctoral. 2013;19-29.
3. Johansson SG, Hourihane JO, Bousquet J, Bruijnzeel-Koomen C, Dreborg S, Haahtela T, et al. A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy*. 2001 Sep;56(9):813–24.
4. Johansson SGO, Bieber T, Dahl R, Friedmann PS, Lanier BQ, Lockey RF, et al. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J Allergy Clin Immunol*. 2004 May;113(5):832–6.
5. Frutos MR. Inducción de tolerancia oral a leche de vaca en pacientes con alergia a leche de vaca IgE mediada. Tesis Doctoral. 2012;17–47.
6. Antón Gironés M, Andreu Balaguer CM, Cerecedo Carballo I GNI. Clasificación y etiopatogenia de la alergia a los alimentos. En: Dávila González IJ, Jáuregui Presa I, Olaguibel Rivera J.M. Zubeldia Ortuño JM, editor. *Tratado de Alergología Tomo III*. 2ª. Madrid; 2015. p. 941–58.
7. 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.
8. García Rodríguez R. Inducción rápida de tolerancia oral a huevo en pacientes alérgicos mayores de 5 años y su seguimiento clínico e inmunológico durante 2 años. Universidad de Córdoba. Tesis Doctoral. 2014;17–26.
9. Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy: Epidemiology, pathogenesis, diagnosis,

- and treatment. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(2):291–307.
10. Kattan J. The Prevalence and Natural History of Food Allergy. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2016 Jul 22;16(7):47–50.
 11. Branum AM, Lukacs SL. Food allergy among children in the United States. *Pediatrics*. 2009 Dec;124(6):1549–55.
 12. Burney P, Summers C, Chinn S, Hooper R, van Ree R, Lidholm J. Prevalence and distribution of sensitization to foods in the European Community Respiratory Health Survey: a EuroPrevall analysis. *Allergy*. 2010 Sep;65(9):1182–8.
 13. Sicherer SH. Epidemiology of food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2011 Mar;127(3):594–602.
 14. Caballero Martínez F. *Alergológica 2005*. Methodological aspects and sample characteristics of the study. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2009;19 Suppl 2:2–6.
 15. Romero DJD, Culla DTD, Madoz DSE, Herrera DLH, Caballero DB de la H, Sandín DPI, et al. *Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica. Alergológica 2015*. In Madrid; 2017. p. 206–29.
 16. Fernández Rivas M. Food allergy in *Alergológica-2005*. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2009;19 Suppl 2:37–44.
 17. Rona RJ, Keil T, Summers C, Gislason D, Zuidmeer L, Sodergren E, et al. The prevalence of food allergy: a meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol*. 2007 Sep;120(3):638–46.
 18. Nwaru BI, Hickstein L, Panesar SS, Muraro A, Werfel T, Cardona V, et al. The epidemiology of food allergy in Europe: a systematic review and meta-analysis. *Allergy*. 2014 Jan;69(1):62–75.
 19. Ojeda P, Ibáñez MD, Olaguibel JM, Sastre J, Chivato T. *Alergológica 2015: A National Survey on Allergic Diseases in the Spanish Pediatric Population*. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2018;28(5):321–9.
 20. Peters RL, Koplin JJ, Gurrin LC, Dharmage SC, Wake M, Ponsonby A-L, et al.

- The prevalence of food allergy and other allergic diseases in early childhood in a population-based study: HealthNuts age 4-year follow-up. *J Allergy Clin Immunol*. 2017 Jul 1;140(1):145-153.
21. Sampson HA. Food allergy. Part 1: immunopathogenesis and clinical disorders. *J Allergy Clin Immunol*. 1999 May;103(5 Pt 1):717-28.
 22. Sampson HA. Immunological approaches to the treatment of food allergy. *Pediatr Allergy Immunol*. 2001;12 Suppl 14:91-6.
 23. Holmgren J, Czerkinsky C. Mucosal immunity and vaccines. *Nat Med*. 2005 Apr 5;11(S4):S45-53.
 24. Benhamou AH, Schäppi Tempia MG, Belli DC, Eigenmann PA. An overview of cow's milk allergy in children. *Swiss Med Wkly*. 2009 May 30;139(21-22):300-7.
 25. Berin MC, Shreffler WG. T(H)2 adjuvants: implications for food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2008 Jun;121(6):1311-20.
 26. Hadis U, Wahl B, Schulz O, Hardtke-Wolenski M, Schippers A, Wagner N, et al. Article Intestinal Tolerance Requires Gut Homing and Expansion of FoxP3 + Regulatory T Cells in the Lamina Propria. *Immunity*. 2011;34:237-46.
 27. San Miguel Moncin, MM, García Figueroa, B, Sanz Larruga, ML, Lasa Luaces E. Concepto, epidemiología y fisiopatología de la alergia a los alimentos. In: Peláez Hernández, A DGI, editor. *Tratado de Alergología Tomo II*. Madrid; 2007. p. 789-806.
 28. Martos Sevilla G. Alérenos del huevo: Digestión gastrointestinal, inmunorreactividad y mecanismos de desensibilización. Universidad Autónoma de Madrid. Tesis Doctoral. 2012;34-8.
 29. Littman DR, Rudensky AY. Th17 and Regulatory T Cells in Mediating and Restraining Inflammation. Vol. 140, *Cell*. 2010. p. 845-58.
 30. Berin MC. Pathogenesis of IgE-mediated food allergy. *Clin Exp Allergy*. 2015 Oct 1;45(10):1483-96.

31. Brough HA, Cousins DJ, Munteanu A, Wong YF, Sudra A, Makinson K, et al. IL-9 is a key component of memory TH cell peanut-specific responses from children with peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134(6):1329-1338.
32. Han H, Thelen TD, Comeau MR, Ziegler SF. Thymic stromal lymphopoietin-mediated epicutaneous inflammation promotes acute diarrhea and anaphylaxis. *J Clin Invest*. 2014;124(12):5442–52.
33. Lee JB, Chen CY, Liu B, Mugge L, Angkasekwinai P, Facchinetti V, et al. IL-25 and CD4 + T H 2 cells enhance type 2 innate lymphoid cell-derived IL-13 production, which promotes IgE-mediated experimental food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137(4):1216-1225.
34. Noval Rivas M, Burton OT, Oettgen HC, Chatila T. IL-4 production by group 2 innate lymphoid cells promotes food allergy by blocking regulatory T-cell function. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138(3):801-811.
35. Chu DK, Mohammed-Ali Z, Jiménez-Saiz R, Walker TD, Goncharova S, Llop-Guevara A, et al. T helper cell IL-4 drives intestinal Th2 priming to oral peanut antigen, under the control of OX40L and independent of innate-like lymphocytes. *Mucosal Immunol*. 2014 Nov 30;7(6):1395–404.
36. Licona-Limón P, Kim LK, Palm NW, Flavell RA. TH2, allergy and group 2 innate lymphoid cells. *Nat Immunol*. 2013 Jun 20;14(6):536–42.
37. Chehade M, Mayer L. Oral tolerance and its relation to food hypersensitivities. *J Allergy Clin Immunol*. 2005 Jan;115(1):3–12.
38. Karlsson MR, Kahu H, Hanson LA, Telemo E, Dahlgren UI. An established immune response against ovalbumin is suppressed by a transferable serum factor produced after ovalbumin feeding: a role of CD25+ regulatory cells. *Scand J Immunol*. 2002 May;55(5):470–7.
39. Karlsson MR, Rugtveit J, Brandtzaeg P. Allergen-responsive CD4+CD25+ regulatory T cells in children who have outgrown cow's milk allergy. *J Exp Med*. 2004 Jun 21;199(12):1679–88.
40. Bamboat ZM, Stableford JA, Plitas G, Burt BM, Nguyen HM, Welles AP, et al.

- Human liver dendritic cells promote T cell hyporesponsiveness. *J Immunol.* 2009 Feb 15;182(4):1901–11.
41. Calzada D, Baos S, Cremades-Jimeno L, Cárđaba B. Immunological Mechanisms in Allergic Diseases and Allergen Tolerance: The Role of Treg Cells. *J Immunol Res.* 2018;2018:1–10.
 42. Bischoff SC, Mayer JH, Manns MP. Allergy and the gut. *Int Arch Allergy Immunol.* 2000 Apr;121(4):270–83.
 43. Vickery BP, Scurlock AM, Jones SM, Burks AW. Mechanisms of immune tolerance relevant to food allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127(3):576–84.
 44. 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.
 45. Burks W, Kulis M, Pons L. Food allergies and hypersensitivity: a review of pharmacotherapy and therapeutic strategies. *Expert Opin Pharmacother.* 2008 May 21;9(7):1145–52.
 46. Burks AW, Laubach S, Jones SM. Oral tolerance, food allergy, and immunotherapy: Implications for future treatment. *J Allergy Clin Immunol.* 2008 Jun;121(6):1344–50.
 47. Kim JS, Sampson HA. Food allergy: a glimpse into the inner workings of gut immunology. *Curr Opin Gastroenterol.* 2012 Mar;28(2):99–103.
 48. Larché M, Akdis CA, Valenta R. Immunological mechanisms of allergen-specific immunotherapy. *Nat Rev Immunol.* 2006 Oct;6(10):761–71.
 49. Instituto de Estudios del Huevo. En: *El gran libro del huevo*. 1ª edición. Octubre 2009; Editorial Everest. p 12–8.
 50. Ruxton C. Recommendations for the use of eggs in the diet. *Nurs Stand.* 2010 May 19;24(37):47–55.
 51. Mine Y, Rupa P. Fine mapping and structural analysis of immunodominant IgE allergenic epitopes in chicken egg ovalbumin. *Protein Eng.* 2003

- Oct;16(10):747–52.
52. Zhang JW, Mine Y. Characterization of IgE and IgG epitopes on ovomucoid using egg-white-allergic patients' sera. *Biochem Biophys Res Commun*. 1998 Dec 9;253(1):124–7.
 53. Zhang JW, Mine Y. Characterization of residues in human IgE and IgG binding site by chemical modification of ovomucoid third domain. *Biochem Biophys Res Commun*. 1999 Aug 11;261(3):610–3.
 54. Holen E, Bolann B, Elsayed S. Novel B and T cell epitopes of chicken ovomucoid (Gal d 1) induce T cell secretion of IL-6, IL-13, and IFN-gamma. *Clin Exp Allergy*. 2001 Jun;31(6):952–64.
 55. Kovacs-Nolan J, Zhang JW, Hayakawa S, Mine Y. Immunochemical and structural analysis of pepsin-digested egg white ovomucoid. *J Agric Food Chem*. 2000 Dec;48(12):6261–6.
 56. Mine Y, Zhang JW. Comparative studies on antigenicity and allergenicity of native and denatured egg white proteins. *J Agric Food Chem*. 2002 Apr 24;50(9):2679–83.
 57. Langeland T. A clinical and immunological study of allergy to hen's egg white. VI. Occurrence of proteins cross-reacting with allergens in hen's egg white as studied in egg white from turkey, duck, goose, seagull, and in hen egg yolk, and hen and chicken sera and flesh. *Allergy*. 1983 Aug;38(6):399–412.
 58. Mine Y, Yang M. Recent advances in the understanding of egg allergens: basic, industrial, and clinical perspectives. *J Agric Food Chem*. 2008 Jul 9;56(13):4874–900.
 59. Polverino de Laureto P, Frare E, Gottardo R, Van Dael H, Fontana A. Partly folded states of members of the lysozyme/lactalbumin superfamily: a comparative study by circular dichroism spectroscopy and limited proteolysis. *Protein Sci*. 2002 Dec;11(12):2932–46.
 60. 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.
61. Amo A, Rodríguez-Pérez R, Blanco J, Villota J, Juste S, Moneo I, et al. Gal d 6 is the second allergen characterized from egg yolk. *J Agric Food Chem*. 2010 Jun 23;58(12):7453–7.
 62. 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.
 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 Clin Immunol*. 2009 Jun;9(3):234–7.
 64. 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.
 65. 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 Res*. 2013 Mar;5(2):96–101.
 66. Vance GHS, Grimshaw KEC, Briggs R, Lewis SA, Mullee MA, Thornton CA, et al. Serum ovalbumin-specific immunoglobulin G responses during pregnancy reflect maternal intake of dietary egg and relate to the development of allergy in early infancy. *Clin Exp Allergy*. 2004 Dec;34(12):1855–61.
 67. 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.
 68. Lack G, Fox D, Northstone K, Golding J, Avon Longitudinal Study of Parents and Children Study Team. Factors associated with the development of peanut allergy in childhood. *N Engl J Med*. 2003 Mar 13;348(11):977–85.
 69. Dubrac S, Schmuth M, Ebner S. Atopic dermatitis: the role of Langerhans cells in disease pathogenesis. *Immunol Cell Biol*. 2010;88(4):400–9.
 70. Fox AT, Sasieni P, du Toit G, Syed H, Lack G. Household peanut consumption

- as a risk factor for the development of peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2009 Feb;123(2):417–23.
71. Lack G. Update on risk factors for food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2012 May;129(5):1187–97.
72. Nevot Falcó S, Casas Ramisa R LBR. Bird-egg syndrome in children. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2003;31(3):161–5.
73. Schofield AT. A case of egg poisoning. *Lancet*. 1908;171(4410):716.
74. Boyano-Martínez T, García-Ara C, Díaz-Pena JM, Martín-Esteban M. Prediction of tolerance on the basis of quantification of egg white-specific IgE antibodies in children with egg allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2002 Aug;110(2):304–9.
75. García MC, Boyano T, Martín M, Díaz JM OJ. Actitud terapéutica y pronóstico en la alergia a alimentos. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 1996;24(1):31–5.
76. Savage JH, Matsui EC, Skripak JM, Wood RA. The natural history of egg allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2007 Dec;120(6):1413–7.
77. 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.
78. Sicherer SH, Wood RA, Vickery BP, Jones SM, Liu AH, Fleischer DM, et al. The natural history of egg allergy in an observational cohort. *J Allergy Clin Immunol*. 2014 Feb 1;133(2):492–9.
79. Wood RA, Sicherer SH, Vickery BP, Jones SM, Liu AH, Fleischer DM, et al. The natural history of milk allergy in an observational cohort. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131(3):805-812.
80. 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.
81. Järvinen K-M, Beyer K, Vila L, Bardina L, Mishoe M, Sampson HA. Specificity

- of IgE antibodies to sequential epitopes of hen's egg ovomucoid as a marker for persistence of egg allergy. *Allergy*. 2007 Jul;62(7):758–65.
82. de Benedictis FM, Franceschini F, Hill D, Naspitz C, Simons FER, Wahn U, et al. The allergic sensitization in infants with atopic eczema from different countries. *Allergy*. 2009 Feb;64(2):295–303.
 83. Niggemann B, Sielaff B, Beyer K, Binder C, Wahn U. Outcome of double-blind, placebo-controlled food challenge tests in 107 children with atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy*. 1999 Jan;29(1):91–6.
 84. Nickel R, Kulig M, Forster J, Bergmann R, Bauer CP, Lau S, et al. Sensitization to hen's egg at the age of twelve months is predictive for allergic sensitization to common indoor and outdoor allergens at the age of three years. *J Allergy Clin Immunol*. 1997 May;99(5):613–7.
 85. Rhodes HL, Sporik R, Thomas P, Holgate ST, Cogswell JJ. Early life risk factors for adult asthma: a birth cohort study of subjects at risk. *J Allergy Clin Immunol*. 2001 Nov;108(5):720–5.
 86. Wang J, Visness CM, Sampson HA. Food allergen sensitization in inner-city children with asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2005 May;115(5):1076–80.
 87. Dean T, Venter C, Pereira B, Arshad SH, Grundy J, Clayton CB, et al. Patterns of sensitization to food and aeroallergens in the first 3 years of life. *J Allergy Clin Immunol*. 2007 Nov;120(5):1166–71.
 88. Schroeder A, Kumar R, Pongracic JA, Sullivan CL, Caruso DM, Costello J, et al. Food allergy is associated with an increased risk of asthma. *Clin Exp Allergy*. 2009 Feb;39(2):261–70.
 89. Lucendo AJ, Arias Á, González-Cervera J, Yagüe-Compadre JL, Guagnozzi D, Angueira T, et al. Empiric 6-food elimination diet induced and maintained prolonged remission in patients with adult eosinophilic esophagitis: a prospective study on the food cause of the disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2013 Mar;131(3):797–804.
 90. Caubet J-C, Nowak-Węgrzyn A. Food protein-induced enterocolitis to hen's egg.

- J Allergy Clin Immunol. 2011 Dec;128(6):1386–8.
91. Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW, Jones SM, Sampson HA, Jaffe R, 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;126(0):1–58.
 92. Sampson HA. Update on food allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2004 May;113(5):805-19.
 93. Comité de Reacciones Adversas a Alimentos. Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica. Metodología diagnóstica en la alergia a alimentos. *Alergol Inmunol Clin.* 1999;14(2):50–62.
 94. Malling HJ. Methods of skin testing. *Allergy.* 1993;48(14):55–6.
 95. Sampson HA, Albergo R. Comparison of results of skin tests, RAST, and double-blind, placebo-controlled food challenges in children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 1984 Jul;74(1):26–33.
 96. Roger A, Pena M, Botey J, Eserverri JL, Marín A. The prick test and specific IgE (RAST and MAST-CLA) compared with the oral challenge test with milk, eggs and nuts. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 1994;4(4):178–81.
 97. Norgaard A, Skov PS, Bindslev-Jensen C. Egg and milk allergy in adults: comparison between fresh foods and commercial allergen extracts in skin prick test and histamine release from basophils. *Clin Exp Allergy.* 1992 Oct;22(10):940–7.
 98. Peters RL, Gurrin LC, Allen KJ. The predictive value of skin prick testing for challenge-proven food allergy: a systematic review. *Pediatr Allergy Immunol.* 2012 Jun;23(4):347–52.
 99. 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.
 100. Williams P, Sewell WAC, Bunn C, Pumphrey R, Read G, Jolles S. Clinical immunology review series: an approach to the use of the immunology laboratory

- in the diagnosis of clinical allergy. *Clin Exp Immunol*. 2008 Jul;153(1):10–8.
101. 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.
 102. Sicherer SH, Morrow EH, Sampson HA. Dose-response in double-blind, placebo-controlled oral food challenges in children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2000 Mar;105(3):582–6.
 103. Crespo JF, Pascual C, Ferrer A, Burks AW, Díaz Peña JM MEM. Egg white-specific IgE level as a tolerance marker in the follow up of egg allergy. *Allergy Proc*. 1994;15(2):73–6.
 104. 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.
 105. Sporik R, Hill DJ, Hosking CS. Specificity of allergen skin testing in predicting positive open food challenges to milk, egg and peanut in children. *Clin Exp Allergy*. 2000 Nov;30(11):1540–6.
 106. Osterballe M, Andersen KE, Bindslev-Jensen C. The diagnostic accuracy of the atopy patch test in diagnosing hypersensitivity to cow's milk and hen's egg in unselected children with and without atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2004 Oct;51(4):556–62.
 107. Boyano Martínez T, García-Ara C, Díaz-Pena JM, Muñoz FM, García Sánchez G, Esteban MM. Validity of specific IgE antibodies in children with egg allergy. *Clin Exp Allergy*. 2001 Sep;31(9):1464–9.
 108. Sampson HA. Utility of food-specific IgE concentrations in predicting symptomatic food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2001 May;107(5):891–6.
 109. Celik-Bilgili S, Mehl A, Verstege A, Staden U, Nocon M, Beyer K, et al. The predictive value of specific immunoglobulin E levels in serum for the outcome of oral food challenges. *Clin Exp Allergy*. 2005 Mar;35(3):268–73.

110. Mehl A, Rolinck-Werninghaus C, Staden U, Verstege A, Wahn U, Beyer K, et al. The atopy patch test in the diagnostic workup of suspected food-related symptoms in children. *J Allergy Clin Immunol*. 2006 Oct;118(4):923–9.
111. 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.
112. Leonard SA, Sampson HA, Sicherer SH, Noone S, Moshier EL, Godbold J, et al. Dietary baked egg accelerates resolution of egg allergy in children. 2012 Aug;130(2):473–80.
113. Sicherer SH, Noone SA, Muñoz-Furlong A. The impact of childhood food allergy on quality of life. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2001 Dec;87(6):461–4.
114. Flokstra-de Blok BMJ, Dubois AEJ, Vlieg-Boerstra BJ, Oude Elberink JNG, Raat H, DunnGalvin A, et al. Health-related quality of life of food allergic patients: comparison with the general population and other diseases. *Allergy*. 2010 Feb;65(2):238–44.
115. 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.
116. Fleischer DM, Perry TT, Atkins D, Wood RA, Burks AW, Jones SM, et al. Allergic reactions to foods in preschool-aged children in a prospective observational food allergy study. *Pediatrics*. 2012 Jul 1;130(1):25–32.
117. Allen CW, Kemp AS, Campbell DE. Dietary advice, dietary adherence and the acquisition of tolerance in egg-allergic children: a 5-yr follow-up. *Pediatr Allergy Immunol*. 2009 May;20(3):213–8.
118. Patriarca G, Schiavino D, Nucera E, Schinco G, Milani A GG. Food Allergy in children: Results of a standardized Protocol for Oral Desensitization. *Hepato-gastroenterology*. 1998;45(19):52–8.

119. 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 Feb;17(3):459–65.
120. 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.
121. 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.
122. 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 1;119(1):199–205.
123. 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.
124. Akashi M, Narita M, Saito A, Suda T, Nomura I, Akasawa A OY. Oral desensitization Therapy in children with egg allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;S 74:291.
125. 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.
126. 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.
127. Rolinck-Werninghaus C, Staden U, Mehl A, Hamelmann E, Beyer K, Niggemann B. Specific oral tolerance induction with food in children: transient or persistent effect on food allergy? *Allergy.* 2005 Oct;60(10):1320–2.
128. Nelson HS, Lahr J, Rule R, Bock A LD. Treatment of anaphylactic sensitivity to

- peanuts by immunotherapy with injections of aqueous peanut extract. *J Allergy Clin Immunol.* 1997;99(6 Pt1):744–51.
129. 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.
 130. Bauer A, Ekanayake Mudiyansele S, Wigger-Alberti W, Elsner P. Oral rush desensitization to milk. *Allergy.* 1999 Aug;54(8):894–5.
 131. Skripak JM, Nash SD, Rowley H, Brereton NH, Oh S, Hamilton RG, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of milk oral immunotherapy for cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2008 Dec;122(6):1154–60.
 132. Martorell A, De la Hoz B, Ibáñez MD, Bone J, Terrados MS, Michavila A, Plaza AM, Alonso E, Garde J, Nevot S, Echeverria L, Santana C, Cerdá JC, Escudero C, Guallar I, Piquer M, Zapatero L, Ferré L, Bracamonte T, Muriel A, Martínez MI FR. Oral desensitization as a useful treatment in 2-year-old children with cow's milk allergy. *Clin Exp Allergy.* 2011;41(9):1297–304.
 133. Escudero C, Sánchez-García S; Rodríguez-del Río et al. Oral immunotherapy with dehydrated egg white: randomised study of efficacy, safety and follow-up. *Allergy.* 2011;66(94):413–4.
 134. 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.
 135. de Boissieu D DC. Sublingual immunotherapy for cow's milk protein allergy: a preliminary report. *Allergy.* 2006;61(10):1238–9.
 136. Enrique E, Pineda F, Malek T, Bartra J, Basagaña M, Tella R, et al. Sublingual immunotherapy for hazelnut food allergy: a randomized, double-blind, placebo-controlled study with a standardized hazelnut extract. *J Allergy Clin Immunol.* 2005 Nov;116(5):1073–9.
 137. Fernández-Rivas M, Garrido Fernández S, Nadal JA, Díaz de Durana MD, García BE, González-Mancebo E, Martín S, Barber D, Rico P TA. Randomized

- double-blind, placebo-controlled trial of sublingual immunotherapy with a Pru p 3 quantified peach extract. *Allergy*. 2009;64(6):876–83.
138. Yang M, Yang C MY. Multiple T cell epitope peptides suppress allergic responses in an egg allergy mouse model by the elicitation of forkhead box transcription factor 3- and transforming growth factor-beta-associated mechanisms. *Clin Exp Allergy*. 2010;40(4):668–78.
 139. Scurlock AM JS. An update on immunotherapy for food allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2010;10(6):587–93.
 140. 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;24(1):66–74.
 141. Freeman J. "Rush" inoculation with special reference to hay-fever treatment. *Lancet*. 1930;215(5562):744-7.
 142. Patriarca C , Romano A , Venuti A , Schiavino D , Di Rienzo V , Nucera E PS. Oral specific hyposensitization in the management of patients allergic to food. *Allergol et Immunopathol*. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 1984;12(4):275–81.
 143. Nelson HS, Lahr J, Rule R, Bock A, Leung D. Treatment of anaphylactic sensitivity to peanuts by immunotherapy with injections of aqueous peanut extract. *J Allergy Clin Immunol*. 1997 Jun;99(6 Pt 1):744–51.
 144. 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 Feb 1;17(3):459–65.
 145. Akashi M, Yasudo H, Narita M, Nomura I, Akasawa A, Ebisawa M, et al. Randomized controlled trial of oral immunotherapy for egg allergy in Japanese patients. *Pediatr Int*. 2017 May 1;59(5):534–9.
 146. Fisher HR, du Toit G, Lack G. Specific oral tolerance induction in food allergic children: is oral desensitisation more effective than allergen avoidance?: a meta-analysis of published RCTs. *Arch Dis Child*. 2011 Mar 1;96(3):259–64.

147. Romantsik O, Bruschetti M, Tosca MA, Zappettini S, Della Casa Alberighi O, Calevo MG. Oral and sublingual immunotherapy for egg allergy. *Cochrane database Syst Rev.* 2014 Nov 18;(11):CD010638.
148. Martín-Muñoz MF, Belver MT, Alonso Lebrero E, Zapatero Remón L, Fuentes Aparicio V, Piquer Gibert M, et al. Egg oral immunotherapy in children (SEICAP I): Daily or weekly desensitization pattern. *Pediatr Allergy Immunol.* 2019 Feb;30(1):81–92.
149. Patriarca G, Nucera E, Pollastrini E, Roncallo C, De Pasquale T, Lombardo C, et al. Oral specific desensitization in food-allergic children. *Dig Dis Sci.* 2007 Jul;52(7):1662–72.
150. Beyer K, Wahn U. Oral immunotherapy for food allergy in children. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2008 Dec;8(6):553–6.
151. Niggemann B, Staden U, Rolinck-Werninghaus C, Beyer K. Specific oral tolerance induction in food allergy. *Allergy.* 2006 Jul;61(7):808–11.
152. 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.
153. Rachid R, Umetsu DT. Immunological mechanisms for desensitization and tolerance in food allergy. *Semin Immunopathol.* 2012 Sep 21;34(5):689–702.
154. 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):640–6.
155. 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.
156. Varshney P, Jones SM, Scurlock AM, Perry TT, Kemper A, Steele P, et al. A randomized controlled study of peanut oral immunotherapy: clinical desensitization and modulation of the allergic response. *J Allergy Clin Immunol.* 2011 Mar;127(3):654–60.

157. 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.
158. Golden DB, Meyers DA, Kagey-Sobotka A, Valentine MD, Lichtenstein LM. Clinical relevance of the venom-specific immunoglobulin G antibody level during immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 1982 Jun;69(6):489–93.
159. Müller U, Helbling A, Bischof M. Predictive value of venom-specific IgE, IgG and IgG subclass antibodies in patients on immunotherapy with honey bee venom. *Allergy*. 1989 Aug;44(6):412–8.
160. Mucida D, Kutchukhidze N, Erazo A, Russo M, Lafaille JJ, Curotto de Lafaille MA. Oral tolerance in the absence of naturally occurring Tregs. *J Clin Invest*. 2005 Jul 1;115(7):1923–33.
161. 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.
162. 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 Jul;126(1):83-91.
163. Sarkis Novoa y Novoa C, Rodríguez-Álvarez, M, Rodríguez del Río, P, Robledo Echarren, T, Bartolomé Álvarez, JM M-CC. Estudio de la frecuencia de alergia alimentaria en adultos del área sanitaria 7 de Madrid. *J Investig Allergy Clin Immunol*. 2006;16(Suppl 2):158.
164. Rodríguez-Álvarez, M, Sarkis Novoa y Novoa, C, Sánchez López J, González Gutiérrez, ML, Bartolomé JM, Martínez-Cóccera C. Estudio de la frecuencia de alergia a alimentos en la población infantil del área sanitaria 7 de Madrid. *J Investig Allergy Clin Immunol*. 2006;16(Suppl 2):158-9.
165. Venter C, Pereira B, Voigt K, Grundy J, Clayton CB, Higgins B, et al. Prevalence and cumulative incidence of food hypersensitivity in the first 3 years of life. *Allergy*. 2008 Mar 5;63(3):354–9.

166. Lack G. Clinical practice. Food allergy. *N Engl J Med*. 2008 Sep 18;359(12):1252–60.
167. Cardona, V Cabañes N, Chivato T, De la Hoz B, Fernández Rivas M, Gangoiti I, Guardia P HM y cols. *Guía Galaxia de Anafilaxia_2016*. Fundación SEAIC, editor. 2016;2–68.
168. Fuentes-Aparicio V, Alonso-Lebrero E, Zapatero L, Infante S, Lorente R, Angeles Muñoz-Fernández M C-RR. Oral immunotherapy in hen's egg-allergic children increases a hypo-proliferative subset of CD4+ T cells that could constitute a marker of tolerance achievement. *Pediatr Allergy Immunol*. 2012;23(7):648-53.
169. Martorell A, Alonso E, Echeverría L, Escudero C, García-Rodríguez R, Blasco C, et al. Oral Immunotherapy for Food Allergy: A Spanish Guideline. *Immunotherapy Egg and Milk Spanish Guide (ITEMS Guide)*. Part I: Cow Milk and Egg Oral Immunotherapy: Introduction, Methodology, Rationale, Current State, Indications, Contraindications, and Oral Im. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2017 Jul 21;27(4):225–37.
170. Adkinson JN , Brochner B BW. *Laboratory Test for Allergic and Immunodeficiency Diseases: Middleton's Allergy: Principles and Practice*. 7th ed. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2009. 1247–66 p.
171. Sampson HA. Anaphylaxis and emergency treatment. *Pediatrics*. 2003 Jun;111(6 Pt 3):1601–8.
172. 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.
173. 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.
174. 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;44(1):130-141.

175. 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.
176. 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;3(4):532-539.
177. 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;45(12):1833-1843.
178. Ruiz Garcia M, Haroun E, Landivar ME, Torres Hernandez JA, Sastre J. Commercial dehydrated egg white for specific oral tolerance induction (SOTT): an easier treatment for egg allergy. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2012;22(7):529–31.
179. Escudero C, Sánchez-García S, Rodríguez del Río P, Pastor-Vargas C, García-Fernández C, Pérez-Rangel I, et al. Dehydrated egg white: an allergen source for improving efficacy and safety in the diagnosis and treatment for egg allergy. *Pediatr Allergy Immunol*. 2013 May;24(3):263–9.
180. 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.
181. Sicherer SH, Wood RA, Stablein D, Lindblad R, Burks AW, Liu AH, Jones SM, Fleischer DM, Leung DY SH. Maternal consumption of peanut during pregnancy is associated with peanut sensitization in atopic infants. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126(6):1191–7.
182. Varshney P, Steele PH, Vickery BP, Bird JA, Thyagarajan A, Scurlock AM, et al. Adverse reactions during peanut oral immunotherapy home dosing. *J Allergy Clin Immunol*. 2009 Dec;124(6):1351–2.
183. Vazquez-Ortiz M, Turner PJ. Improving the safety of oral immunotherapy for food allergy. *Pediatr Allergy Immunol*. 2016 Mar;27(2):117–25.

184. Kulis M, Wesley Burks A. Oral immunotherapy for food allergy: clinical and preclinical studies. *Adv Drug Deliv Rev.* 2013 Jun 15;65(6):774–81.
185. Anagnostou K, Clark A, King Y, Islam S, Deighton J, Ewan P. Efficacy and safety of high-dose peanut oral immunotherapy with factors predicting outcome. *Clin Exp Allergy.* 2011 Sep;41(9):1273–81.
186. Pajno GB. Oral desensitization for milk allergy in children: state of the art. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2011 Dec;11(6):560–4.
187. Sheikh A, Nurmatov U, Venderbosch I, Bischoff E. Oral immunotherapy for the treatment of peanut allergy: systematic review of six case series studies. *Prim Care Respir J.* 2012 Mar 21;21(1):41–9.
188. Martín-Muñoz MF, Alonso Lebrero E, Zapatero L, Fuentes Aparicio V, Piquer Gibert M, Plaza Martín AM, et al. Egg OIT in clinical practice (SEICAP II): Maintenance patterns and desensitization state after normalizing the diet. *Pediatr Allergy Immunol.* 2019 Mar;30(2):214–24.
189. Meglio P, Giampietro PG, Carello R, Galli E. Oral Immunotherapy in Children with IgE-mediated Hen's Egg Allergy: Follow-ups at 2.5 and 7 Years. *Allergy Rhinol.* 2017 Jan 1;8(3):157-169.
190. Pajno GB, Caminiti L, Chiera F, Crisafulli G, Salzano G, Arasi S, et al. Safety profile of oral immunotherapy with cow's milk and hen egg: A 10-year experience in controlled trials. *Allergy asthma Proc.* 2016 Sep 1;37(5):400–3.
191. 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;19(5):412–9.
192. Martorell Aragonés A, Félix Toledo R, Cerdá Mir JC, Martorell Calatayud A. Oral rush desensitization to cow milk. Following of desensitized patients during three years. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2007;35(5):174–6.
193. Keet CA, Seopaul S, Knorr S, Narisety S, Skripak J, Wood RA. Long-term follow-up of oral immunotherapy for cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;132(3):737-739.

194. Luyt D, Bravin K, Luyt J. Implementing specific oral tolerance induction to milk into routine clinical practice: experience from first 50 patients. *J Asthma Allergy*. 2014;28(7):1–9.
195. Alves-Correia M, Gaspar, Borrego LM, Azevedo J, Martins C, Morais-Almeida M. Successful oral desensitization in children with cow's milk anaphylaxis: Clinical and laboratory evaluation up to nine-years follow-up. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2018;47(2):133–40.
196. Petroni D, Spergel JM. Eosinophilic esophagitis and symptoms possibly related to eosinophilic esophagitis in oral immunotherapy. *Ann Allergy, Asthma Immunol*. 2018;120(3):237-240.
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. Echeverría-Zudaire LÁ, Fernández-Fernández S, Rayo-Fernández A, Muñoz-Archidona C, Checa-Rodríguez R. Primary eosinophilic gastrointestinal disorders in children who have received food oral immunotherapy. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2016;44(6):531–6.
199. Gómez Torrijos E, Mendez Díaz Y, Moreno Lozano L, Extremera Ortega AM, Borja Segade J, Feo Brito JF, Rodríguez Sánchez J GRR. Frequency and Course of Eosinophilic Esophagitis During Oral Immunotherapy for Cow's Milk Allergy in a Series of 57 Children. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2017;27(2):132–3.
200. Savilahti EM, Savilahti E. Development of natural tolerance and induced desensitization in cow's milk allergy. *Pediatr Allergy Immunol*. 2013 Mar;24(2):114–21.
201. Berin MC. Mechanisms that define transient versus persistent food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;143(2):453–7.
202. Vickery BP. Egg oral immunotherapy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2012 Jun;12(3):278–82.
203. García-Lirio E, Gonzalez Diaz C, Gonzalez Hermosa A, Gamboa P, Aranguren

- R, Sanz ML. Oral immunotherapy with egg and milk: Changes in peripheral serum cytokines are not predictive factors for severe adverse reactions or for the final report. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2018;28(1):24–8.
204. Scalzo-Inguanti K, Plebanski M. CD38 identifies a hypo-proliferative IL-13-secreting CD4+ T-cell subset that does not fit into existing naive and memory phenotype paradigms. *Eur J Immunol*. 2011 May;41(5):1298–308.
205. Eller E, Kjaer HF, Høst A, Andersen KE, Bindslev-Jensen C. Food allergy and food sensitization in early childhood: results from the DARC cohort. *Allergy*. 2009 Jul;64(7):1023–9.
206. Urra JM, Garcia Rodriguez R, Feo Brito F, Mur P, Guerra F. Oral desensitization to egg enables CD4+FoxP3+ cells to expand in egg-stimulated cells. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2012;22(1):71–3.
207. Perezábad L, Reche M, Valbuena T, López-Fandiño R, Molina E, López-Expósito I. Clinical efficacy and immunological changes subjacent to egg oral immunotherapy. *Ann Allergy, Asthma Immunol*. 2015;114(6):504–9.
208. 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.

10. ANEXOS

I. FORMULARIO DE RECOGIDA DE DATOS

PROTOCOLO DE INDUCCIÓN DE TOLERANCIA CON HUEVO

Nº

Dermatitis Atópica Sí/No

Asma Sí/No

Alergia a otros alimentos: Sí/No

Previa superada (alimentos):

Actual (alimento):

Edad al diagnóstico Alergia Huevo:

Síntomas al diagnóstico:

Edad inducción de tolerancia:

Ingestión accidental: Sí/No

Síntomas:

Nº episodios:

INDUCCIÓN DE TOLERANCIA

Provocación: Contacto mucoso.

Frotamiento (contacto cutáneo).

Oral (Dosis).

Síntomas:

Tratamiento:

Pruebas cutáneas (D+d/2)Clara cocida (*Prick-Prick*):

Huevo:

Clara:

Yema:

OVA:

OVM:

IgE total:

Eosinófilos:

CAP:

Clara:

Yema:

OVA:

OVM:

IgG

Clara:

Yema:

PROCEDIMIENTO

Dosis de inicio:

Dosis alcanzada:

Duración en semanas:

Fecha inicio:

Fecha Final:

Repetición de dosis: Sí/No

Cuántas:

Cantidades:

Síntomas con dosis: Sí/No

Cuáles:

Necesidad de tratamiento: Sí/No

Fármacos requeridos:

Pruebas cutáneas (D+d/2)Clara cocida (*Prick-Prick*):

Huevo: Clara: Yema: OVA: OVM:

IgE total: Eosinófilos:

CAP:

Clara: Yema: OVA: OVM:

IgG

Clara: Yema:

Control Telefónico al mes (fecha):

Tolerancia Sí/No Gusta Sí/No
Presentaciones que toma:
Cantidad:
Síntomas:

Control presencial a los 6 meses (fecha):

Tolerancia Sí/No Gusta Sí/No
Presentaciones que toma:
Cantidad:
Síntomas:

Pruebas cutáneas (D+d/2)

Clara cocida (*Prick-Prick*):

Huevo: Clara: Yema: OVA: OVM:

IgE total: Eosinófilos:

CAP:

Clara: Yema: OVA: OVM:

IgG

Clara: Yema:

Control presencial a los 12 meses (fecha):

Tolerancia Sí/No Gusta Sí/No
Presentaciones que toma:
Cantidad:
Síntomas:

Pruebas cutáneas (D+d/2)

Clara cocida (*Prick-Prick*):

Huevo: Clara: Yema: OVA: OVM:
IgE total: Eosinófilos:

CAP:

Clara: Yema: OVA: OVM:

IgG

Clara: Yema:

INCIDENCIAS ESPECIALES

II. INFORMACIÓN Y CONSENTIMIENTOS INFORMADOS

Hoja de información a los padres y/o tutores legales y pacientes mayores de edad

TÍTULO: “ALERGIA PERSISTENTE A HUEVO: ABORDAJE TERAPEÚTICO Y EVOLUCIÓN”

PROMOTOR: Lydia Zapatero Remón, Servicio de Alergia.

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Lydia Zapatero Remón, Servicio de Alergia.

CENTRO: HGU GREGORIO MARAÑÓN.

INTRODUCCIÓN

Nos dirigimos a usted para informarle sobre un estudio de investigación en el que se le invita a participar. El estudio ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica correspondiente de acuerdo a la legislación vigente. Nuestra intención es que usted reciba la información correcta y suficiente para que pueda evaluar si quiere o no participar en este estudio. Para ello lea esta hoja informativa con atención y nosotros le aclararemos las dudas que puedan surgir después de la explicación. Además, puede consultar con las personas que considere oportuno.

PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA

La participación en este estudio es voluntaria por lo que puede decidir no participar o cambiar su decisión y revocar el consentimiento en cualquier momento, sin que ello altere la relación con su médico ni produzca perjuicio alguno en el tratamiento.

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

Se le está pidiendo que participe en un estudio de investigación porque su hija/o está diagnosticado de alergia a huevo persistente.

¿Cuál es el objetivo de este estudio?

El objetivo de este estudio es el de ampliar el conocimiento de esta patología, así como

evaluar el curso de la enfermedad.

¿Cómo se va a realizar en estudio?

El estudio se realizará en el Servicio de Alergia en el Hospital Materno-Infantil. El hecho de que acceda a colaborar en este estudio no supondrá ninguna alteración en el programa de controles en el hospital, ni se someterá a ningún procedimiento distinto a los que recibiría por parte de su médico si no participara en el estudio.

BENEFICIOS Y RIESGOS DERIVADOS DE LA PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO

La atención médica recibida no variará independientemente de la participación o no en el estudio. En consecuencia, no obtendrá ningún beneficio directo de la participación en el mismo y por lo tanto ningún riesgo adicional. No obstante, la información obtenida de todos los participantes en el estudio nos será de gran utilidad para mejorar el conocimiento que tenemos hoy día de esta patología y ello permitirá idear formas de manejo y tratamiento mejores de las que poseemos en la actualidad. Esperamos que sea útil para el mejor manejo de esta enfermedad en el futuro.

CONFIDENCIALIDAD

El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los sujetos participantes se ajustarán a lo dispuesto en la ley orgánica 15/1999, de 13 de diciembre de protección de datos de carácter personal. De acuerdo a lo que establece la legislación mencionada, usted puede ejercer los derechos de acceso, modificación, oposición y cancelación de datos, para lo cual deberá dirigirse a su médico del estudio. Los datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código y solo su médico y colaboradores del estudio podrán relacionar dichos datos con la historia clínica. Por lo tanto, la identidad del participante en el estudio no será revelada a persona alguna. El acceso a la información personal quedará restringido al médico y colaboradores del estudio, y al Comité Ético de Investigación Clínica, cuando lo precisen para comprobar los datos y procedimientos del estudio, pero siempre manteniendo la confidencialidad de los mismos de acuerdo a la legislación vigente.

COMPENSACIÓN ECONÓMICA

La participación en el estudio no le supondrá ningún gasto. Tampoco se abonará ningún tipo de compensación económica.

OTRA INFORMACIÓN RELEVANTE

Si usted decide revocar el consentimiento para participar en este estudio, ningún dato nuevo será añadido a la base de datos.

Hoja de información para el menor maduro (Mayor de 12 años)

TÍTULO: “ALERGIA PERSISTENTE A HUEVO: ABORDAJE TERAPEÚTICO Y EVOLUCIÓN”

PROMOTOR: Lydia Zapatero Remón, Servicio de Alergia.

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Lydia Zapatero Remón, Servicio de Alergia.

CENTRO: HGU GREGORIO MARAÑÓN.

INTRODUCCIÓN

Nos dirigimos a ti para informarte sobre un estudio de investigación en el que se te invita a participar. El estudio ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica correspondiente de acuerdo a la legislación vigente. Nuestra intención es que recibas la información necesaria para que puedas decidir si quieres o no participar en este estudio. Para ello lee esta hoja informativa con atención y nosotros te aclararemos las dudas que puedan surgir después de la explicación.

PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA

La participación en este estudio es totalmente voluntaria por lo que puedes decidir no participar o cambiar su opinión en cualquier momento, sin ningún problema.

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

Estás diagnosticado de una alergia a huevo distinta de la que tiene otros niños y por este motivo te pedimos que nos ayudes en este estudio.

¿Cuál es el objetivo de este estudio?

El objetivo de este estudio es el de ampliar el conocimiento de esta patología así como evaluar el curso de la enfermedad.

¿Cómo se va a realizar en estudio?

El estudio se realizará en el Servicio de Alergia en el Hospital Materno-Infantil. Participar en el estudio no supone hacer más pruebas de las normales.

BENEFICIOS Y RIESGOS DERIVADOS DE LA PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO

La participación en estudio no implica beneficios ni riesgos adicionales, pero nos sirve para ayudar a otros niños que tienen una alergia como la tuya.

CONFIDENCIALIDAD

Los datos obtenidos de la participación en el estudio no serán conocidos por nadie salvo por los médicos que forman parte del estudio.

OTRA INFORMACIÓN RELEVANTE

Puedes decidir no participar más en el estudio cuando quieras.

DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PADRES Y/O REPRESENTANTES LEGALES

Título: “ALERGIA PERSISTENTE A HUEVO: ABORDAJE TERAPEÚTICO Y EVOLUCIÓN”

Yo (nombre y apellidos)

.....

En calidad de

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer suficientes preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con:

.....

.....

(Nombre del investigador)

Comprendo que la participación es voluntaria.

Comprendo que puedo revocar la participación en el estudio: 1. Cuando quiera. 2. Sin tener que dar explicaciones. 3. Sin que esto repercuta en la atención médica.

Presto libremente mi conformidad para la participación en el estudio y doy mi consentimiento para el acceso y utilización de los datos en las condiciones detalladas en la hoja de información.

Firma del padre/madre/representante legal

Firma del investigador

Nombre:

Nombre:

Fecha:

Fecha:

DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA MENOR MADURO (MAYOR DE 12 AÑOS)

Título: “ALERGIA PERSISTENTE A HUEVO: ABORDAJE TERAPEÚTICO Y EVOLUCIÓN”

Yo (nombre y apellidos)

.....

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer suficientes preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con:

.....

.....

(Nombre del investigador)

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo anular mi participación en el estudio: 1. Cuando quiera. 2. Sin tener que dar explicaciones. 3. Sin que esto afecte a mi atención médica.

Estoy de acuerdo en la participación en el estudio y doy mi consentimiento para el acceso y utilización de los datos en las condiciones detalladas en la hoja de información.

Firma del menor: Firma del investigador

Nombre:

Nombre:

Fecha:

Fecha:

**DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PACIENTES
MAYORES DE EDAD**

Título: “ALERGIA PERSISTENTE A HUEVO: ABORDAJE TERAPEÚTICO Y EVOLUCIÓN”

Yo (nombre y apellidos)

.....

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer suficientes preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con:

.....

.....

(Nombre del investigador)

Comprendo que la participación es voluntaria.

Comprendo que puedo revocar la participación en el estudio: 1. Cuando quiera. 2. Sin tener que dar explicaciones. 3. Sin que esto repercuta en la atención médica.

Presto libremente mi conformidad para la participación en el estudio y doy mi consentimiento para el acceso y utilización de los datos en las condiciones detalladas en la hoja de información.

Firma del paciente: Firma del investigador

Nombre:

Nombre:

Fecha:

Fecha:

III. PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

El trabajo de esta Tesis Doctoral ha permitido la publicación de los siguientes artículos:

1.- Fuentes-Aparicio, V, Alonso-Lebrero, E; Zapatero, L, Infante, S, Lorente, R; Muñoz-Fernández MA; Correa-Rocha, R. Oral immunotherapy in hen's egg allergic children increases a hypo-proliferative subset of CD4+ T cells that could constitute a predictive marker of tolerance. *Pediatric Allergy and Immunology* 2012;(23) 7:648-53.

2.- Fuentes-Aparicio V, Álvarez-Perea A, Infante S, Zapatero L, D'Oleo A, Alonso-Lebrero E. Specific Oral Tolerance Induction (SOTI) in Pediatric Patients with Persistent Egg Allergy. *Allergol Immunopathol* 2013;41 (3):143-150.

3.- Fuentes-Aparicio V; Alonso-Lebrero E; Zapatero L; Infante S; Lorente R; Muñoz-Fernández MA, Correa-Rocha R. Induction of Treg cells after oral immunotherapy in hen's egg-allergic children. *Pediatric Allergy and Immunology* 2014 (25) 103–106.