

# TESIS DOCTORAL

---

Y ANEXOS

Rosa García Rodríguez

TITULO: *Inducción rápida de tolerancia oral a huevo en pacientes alérgicos mayores de 5 años y su seguimiento clínico e inmunológico durante 2 años*

AUTOR: *Rosa García Rodríguez*

---

© Edita: Servicio de Publicaciones de la Universidad de Córdoba. 2014  
Campus de Rabanales  
Ctra. Nacional IV, Km. 396 A  
14071 Córdoba

[www.uco.es/publicaciones](http://www.uco.es/publicaciones)  
[publicaciones@uco.es](mailto:publicaciones@uco.es)

---

# INDICE DE DOCUMENTOS:

	<i>Pág</i>
<i>1. Informe razonado de los directores de la tesis.....</i>	<i>2</i>
<i>2. Cronología de los trabajos que soportan la tesis doctoral.....</i>	<i>3</i>
<i>3. Tesis doctoral.....</i>	<i>8</i>
<i>4. Anexo I. Proyecto de investigación Máster.....</i>	<i>95</i>
<i>5. Anexo II. Comunicación oral. Pruebas cutáneas con productos de huevo. SEAIC 2010.....</i>	<i>110</i>
<i>6. Anexo III. Ponencia. Desensibilización rápida a huevo. SMCLM de Alergología e IC. 2010.....</i>	<i>113</i>
<i>7. Anexo IV. Comunicación oral. Desensibilización rápida a huevo. SEICAP 2010.....</i>	<i>115</i>
<i>8. Anexo V. Artículo Clinical &amp; Experimental Allergy 2011.....</i>	<i>117</i>
<i>9. Anexo VI. Premio trabajo investigación Hospital General de Ciudad Real. 2012.....</i>	<i>126</i>
<i>10. Anexo VII. Comunicación oral. Seguimiento clínico de inmunoterapia rápida con huevo. SEAIC 2011.....</i>	<i>128</i>
<i>11. Anexo VIII. Artículo JIACI. 2012.....</i>	<i>130</i>
<i>12. Anexo IX. Consentimiento informado desensibilización rápida a huevo.....</i>	<i>134</i>
<i>13. Anexo X: Cuaderno de recogida de datos.....</i>	<i>137</i>



**TÍTULO DE LA TESIS:**

**DOCTORANDO/A: ROSA GARCÍA RODRÍGUEZ**

**INFORME RAZONADO DEL/DE LOS DIRECTOR/ES DE LA TESIS**

(se hará mención a la evolución y desarrollo de la tesis, así como a trabajos y publicaciones derivados de la misma).

Durante los últimos años se ha producido un aumento general de las enfermedades alérgicas, siendo la edad pediátrica el segmento en el que este incremento ha resultado más destacado. La prevalencia de alergia a huevo llega a afectar hasta el 2,5 % de los niños, persistiendo en el 1 % por encima de la edad de 5 años. Además, no sólo se trata de un amplio número de pacientes afectados, sino que la severidad de las reacciones supone un importante deterioro en la calidad de vida del paciente y de su familia. Por este motivo, está justificada la necesidad de desarrollar terapias activas que modifiquen el curso natural de la enfermedad alérgica.

Este estudio prospectivo experimental, abierto y controlado tiene como objetivo la inducción oral de tolerancia (IOT) rápida en niños mayores de 5 años con alergia a huevo mediada por IgE. Asimismo, se lleva a cabo el análisis de las modificaciones inmunológicas inducidas durante el proceso de desensibilización específica. Con una metodología adecuada al problema a analizar, se obtienen unos resultados muy relevantes. La calidad del estudio ha sido reconocida por el impacto de las publicaciones científicas derivadas de esta tesis (*Clinical & Experimental Allergy*, 41, 1289-1296; *J Investig Allergol Clin Immunol* 2012; Vol. 22(1): 63-79), por haber recibido el premio al mejor artículo del Hospital Universitario de Ciudad Real y haber dado origen a comunicaciones en diversos congresos nacionales e internacionales de Alergología.

El modelo de IOT desarrollado en este trabajo resulta muy novedoso y de gran utilidad clínica. La casi totalidad de los niños incluidos en el estudio modificaron la evolución de su alergia alimentaria, alcanzando la tolerancia al huevo en sólo cinco días. Igualmente, se demostraron modificaciones inmunológicas que pueden ser utilizadas como marcadores predictivos y de seguimiento del proceso. Por todo ello, se autoriza la presentación de la tesis doctoral.

Córdoba, 30 de septiembre de 2013.

Firma de los directores

Fdo: PROF. F. GUERRA PASADAS

Fdo: Francisco Fco. Bido

# CRONOLOGÍA DE LOS TRABAJOS QUE SOPORTAN LA TESIS DOCTORAL

---

Rosa García Rodríguez

## **CRONOLOGÍA DE LOS TRABAJOS QUE SOPORTAN ESTA TESIS**

### **DOCTORAL:**

En el año 2008 y tras un paréntesis profesional de varios años de dedicación a la gestión hospitalaria, me incorporé a la actividad clínica en mi especialidad, la alergología. Consideré imprescindible actualizarme en los conocimientos y habilidades para el desarrollar con rigor mi práctica clínica así como ampliar mi formación en investigación. A pesar de no contar en ese momento con una Facultad de Medicina en Ciudad Real, el Colegio de Médicos de esta provincia, a través de un convenio de colaboración con la Universidad de Córdoba, facilitó a sus colegiados la realización de un Máster en Metodología de la Investigación del que disfruté siendo alumna.

Como parte del programa Máster debía presentar un proyecto de investigación al finalizar dicho postgrado. Tras 10 años en gestión, aprecié muchas áreas de progreso en la especialidad, pero hubo dos que me llamaron especialmente la atención: el desarrollo del diagnóstico molecular o por componentes y la inducción oral de tolerancia a alimentos. Por su aplicabilidad clínica pensé que sería interesante buscar algún aspecto a desarrollar sobre la inducción oral de tolerancia. Tras una exhaustiva revisión de la bibliografía sobre el tema detecté el existencia de numerosos y diferentes protocolos descritos con tal fin, pero, al contrario que con la leche, ninguno de ellos de corta duración (el único publicado data del año 2010). Me preguntaba por qué no se habían llevado a cabo estas pautas rápidas con huevo a pesar de las ventajas que podría aportar al paciente una desensibilización con el alimento en pocos días: adelantar el periodo en riesgo de reacciones y reducir las jornadas invertidas en el procedimiento, con las consecuentes ventajas a nivel escolar para el niño y laboral para los padres o tutores.

Animada por todo ello elaboré un protocolo de desensibilización o inducción oral de tolerancia “ad hoc”. El proyecto inicial, dentro del programa del Máster de Metodología de la Investigación, se incluye en el anexo I.

Con el fin de confirmar la adecuación de ciertos aspectos novedosos del protocolo propuesto y antes del comienzo del proyecto, el grupo de enfermería de la Sección de Alergología de nuestro hospital realizó, bajo mi supervisión, un estudio con diferentes preparados de clara de huevo (fresca, pasteurizada y comercial). Habíamos previsto utilizar la clara pasteurizada en el procedimiento de la desensibilización por su seguridad biológica y su facilidad de manipulación pero, a pesar de que sí existían estudios que confirmaban que su alergenicidad era al menos igual que la de la clara cruda en las pruebas de exposición oral, no se había estudiado con anterioridad la reactividad cutánea con este producto de clara de huevo. Los datos que obtuvimos sobre una población de niños alérgicos a huevo demostraron que la clara pasteurizada ofrecía resultados similares a los de la clara fresca, lo que nos permitía utilizar este producto para el protocolo de inducción oral de tolerancia propuesto. Estos resultados fueron presentados como comunicación oral con el título “Pruebas cutáneas con diferentes productos de huevo” en el Congreso Nacional de la Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica de Madrid del año 2010. Anexo II.

A lo largo de los 2 años del Máster y gracias a la colaboración de todo el equipo médico y de enfermería de la Sección de alergología del Hospital General Universitario de Ciudad Real que dirige el Dr. Feo Brito y al acertado asesoramiento del Dr Guerra Pasadas (Universidad de Córdoba) desarrollé la primera fase del del proyecto, y los resultados de los primeros 23 pacientes desensibilizados fueron presentados como trabajo de fin de máster y en la ponencia titulada “Desensibilización rápida a huevo” en la Reunión de Clausura de las XIX sesiones interhospitalarias de la Sociedad Madrid-

Castilla La Mancha de Alergología e Inmunología Clínica (Oropesa 2010) Anexo III. También fueron expuestos como comunicación oral en el XXXIV Congreso de la Sociedad Española de Inmunología Clínica y Alergología Pediátrica (La Coruña, 2010) con el título “Desensibilización rápida a huevo: seguridad y eficacia”. Anexo IV Finalmente, fueron publicados en la revista *Clinical and Experimental Allergy* en un artículo titulado “Oral rush desensitization to egg: efficacy and safety”. Anexo V. Dicho artículo obtuvo el primer premio al mejor trabajo de investigación en el ámbito sanitario otorgado por la comisión de investigación del Hospital General Universitario de Ciudad Real en el año 2012. Anexo VI.

Con nuestros resultados demostramos que la desensibilización rápida con huevo era posible en la mayoría de los pacientes, con una eficacia y seguridad similar a la de otros protocolos más lentos, aunque hasta ese momento el seguimiento de los pacientes se había limitado a los 6 meses siguientes tras el proceso de inducción de tolerancia.

Continuamos trabajando en el proyecto, incluyendo más pacientes y prolongando su seguimiento y, en el año 2011, presentamos la comunicación “Inmunoterapia rápida con huevo: seguimiento clínico a medio plazo” en el Simposio Internacional de Alergia Alimentaria celebrado en Barcelona en el que describimos la evolución después de 1- 2 años de la fase de inducción en la totalidad de los 42 pacientes incluidos finalmente en el grupo activo. Anexo VII

Gracias a la excelente relación con el Servicio de Inmunología de nuestro hospital realizamos el estudio sobre los cambios en el sistema inmune humoral y celular desencadenados en nuestros pacientes con la desensibilización. Las modificaciones en los niveles de IgE e IgG específicas a las proteínas de huevo quedaron reflejados ya en la publicación previa pero los resultados del estudio sobre los linfocitos T, realizado bajo la dirección y supervisión del Dr. Urra, se describen en un estudio publicado con el

título Oral desensitization to Egg Enables CD4<sup>+</sup>FoxP3<sup>+</sup> Cells to Expand in Egg-Stimulated Cells, en la revista Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology en el año 2012. Anexo VIII. Es este estudio se pone de manifiesto el papel trascendental de las células T reguladoras en el desarrollo de la tolerancia oral y la necesidad de seguir investigando en las bases inmunológicas responsables de la tolerancia inducida.

La mayor dificultad con la que nos encontramos a lo largo de todo el estudio fue la inclusión de pacientes para el grupo control. Era comprensible que los padres o tutores se resistieran a dar su consentimiento para el que el niño fuese estudiado en 2 ocasiones diferentes, con pruebas de exposición oral que se esperaban positivas en ambos momentos del estudio. Este hecho y algunas circunstancias personales han prolongado el estudio hasta los primeros meses del año 2013 pero finalmente han podido incluirse no sólo los 42 pacientes del grupo activo sino un grupo control y otro de alérgicos a sólo a huevo crudo. Los resultados, incluyendo estos dos grupos de pacientes son los que finalmente se presentan en esta Tesis.

# TESIS DOCTORAL

Rosa García Rodríguez

***INDUCCIÓN RÁPIDA DE  
TOLERANCIA ORAL A HUEVO EN  
PACIENTES ALÉRGICOS MAYORES DE  
5 AÑOS Y SU SEGUIMIENTO CLÍNICO  
E INMUNOLÓGICO DURANTE 2 AÑOS***

*Tesis doctoral de Rosa García Rodríguez 2013*

---

Director: Dr. D. Francisco Guerra Pasadas

Co Director: Dr. D. Francisco Feo Brito.



UNIVERSIDAD DE CÓRDOBA

<b><u>ÍNDICE:</u></b>	<b>Pag.</b>
<b>1.Introducción.....</b>	<b>14</b>
<b>1.1 Alergia a alimentos: definición.....</b>	<b>15</b>
<b>1.2 Prevalencia de la alergia a huevo.....</b>	<b>16</b>
<b>1.3 Historia natural de la alergia a huevo.....</b>	<b>17</b>
<b>1.4 Peculiaridades de la alergia a huevo.....</b>	<b>19</b>
<b>1.4.1 Tipos de alergia a huevo.....</b>	<b>19</b>
<b>1.4.2 Modificaciones de la alergenicidad del huevo con el cocinado.....</b>	<b>20</b>
<b>1.4.3 La alergia a huevo, ¿es predictor de asma?.....</b>	<b>21</b>
<b>1.5 Diagnóstico de la alergia a huevo.....</b>	<b>23</b>
<b>1.5.1 Anamnesis.....</b>	<b>23</b>
<b>1.5.2 Pruebas cutáneas.....</b>	<b>23</b>
<b>1.5.4 IgE específica sérica.....</b>	<b>24</b>
<b>1.6 Tratamiento.....</b>	<b>27</b>
<b>1.6.1 Dieta.....</b>	<b>27</b>
<b>1.6.2 Tratamiento de las reacciones.....</b>	<b>29</b>
<b>1.6.3 Inducción oral de tolerancia o desensibilización.....</b>	<b>30</b>
<b>2.Justificación del estudio.....</b>	<b>35</b>
<b>3. Objetivos.....</b>	<b>37</b>
<b>4. Metodología.....</b>	<b>38</b>

	12
<i>4.1 Diseño</i> .....	38
<i>4.2 Sujetos</i> .....	38
<i>4.3 Diagrama del estudio</i> .....	41
<i>4.4 Diagrama del estudio: grupo activo</i> .....	43
<i>4.5 Intervención: nuevo protocolo de inducción oral rápida de tolerancia o desensibilización</i> .....	44
<i>4.6 Seguimiento de los pacientes</i> .....	48
<i>4.7 Variables del estudio</i> .....	49
<i>4.8 Análisis estadístico</i> .....	50
<b>5. Resultados</b> .....	51
<i>5.1 Grupo activo: resultados de la desensibilización</i> .....	54
<i>5.1.1 Eficacia</i> .....	54
<i>5.1.2 Seguridad</i> .....	58
<i>5.1.3 Seguimiento clínico</i> .....	59
<i>5.1.4 Cambios inmunológicos</i> .....	63
<i>5.2 Grupo de alérgicos a proteínas termolábiles del huevo</i> .....	66
<i>5.2.1 Seguimiento clínico</i> .....	66
<i>5.2.1 Cambios inmunológicos</i> .....	66
<i>5.3 Grupo control</i> .....	67
<i>5.3.1 Seguimiento clínico</i> .....	67
<i>5.3.1 Cambios inmunológicos</i> .....	67

<i>5.4 Comparación entre grupos: cambios inmunológicos.....</i>	<i>68</i>
<i>6. Discusión.....</i>	<i>69</i>
<i>7. Conclusiones.....</i>	<i>76</i>
<i>8. Referencias bibliográficas.....</i>	<i>78</i>

## **1.INTRODUCCIÓN**

El huevo es un alimento muy consumido en la mayoría de las culturas por ser una excelente fuente de proteínas de alto valor biológico, de vitaminas y de minerales, y por su coste relativamente bajo con respecto a otros alimentos de contenido proteico similar. Un huevo de tamaño medio contiene 6,5 gr de proteínas en sus 30 ml de clara, y elevadas cantidades de vitaminas A, D, complejo vitamínico B y fósforo en la yema. A pesar del alto contenido en colesterol de la yema, existen numerosos estudios que concluyen que su consumo no aumenta el riesgo cardiovascular [1-2]. Todos estos datos han llevado a la mayoría de los expertos 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 [3].

Además de ingerirse como tal, el huevo se encuentra frecuentemente formando parte de muchos platos culinarios o como alimento oculto o en pequeñas cantidades en innumerables productos elaborados. Este elevado consumo de huevo hace que, junto con la leche, sea una de las principales causas de alergia a alimentos en menores de 3 años.

## 1.1 ALERGIA A ALIMENTOS: DEFINICIÓN

La alergia a alimentos ha sido definida recientemente en la Guía de diagnóstico y tratamiento de alergia a alimentos promovida por el National Institute of Allergy and Infectious Diseases de EEUU [4] 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, por tanto, las repuestas provocadas por reacciones inmediatas, mediadas por IgE, pero también las tardías, en las que está implicado un mecanismo celular o mixto, como en el caso de las esofagitis eosinofílicas, la dermatitis atópica o las enteropatías por proteínas alimentarias. Se excluyen del concepto de alergia las reacciones adversas a alimentos no mediadas inmunológicamente, como los déficits metabólicos o enzimáticos (intolerancia a la lactosa), los efectos farmacológicos de algunas sustancias ingeridas (cafeína), las contaminaciones del alimento por sustancias tóxicas (intoxicación escromboidea de los pescados) o por microorganismos (gastroenteritis infecciosas).

La alergia IgE mediada, que es la que nos ocupa, se caracteriza por la aparición de síntomas típicos de este tipo de reacciones (urticaria, angioedema, rinitis, broncoespasmo, anafilaxia...) en el plazo de minutos a pocas horas de la ingesta del alimento, y por la detección de IgE específica al alimento mediante pruebas cutáneas o determinación de IgE específica sérica. La sola detección de IgE específica por una u otra técnica no son suficientes para el diagnóstico, pudiendo con frecuencia detectarse en pacientes que toleran el alimento; se habla, en este caso, de *sensibilización* al alimento. Para que un paciente pueda ser catalogado de *alérgico* las pruebas positivas deberán ir acompañadas de una historia reciente e inequívoca de reacción clínica al alimento o bien demostrarse que tal reacción ocurre tras una exposición oral controlada, ante personal experimentado en la detección y el tratamiento de este tipo de reacciones.

## 1.2.PREVALENCIA DE LA ALERGIA A HUEVO

La prevalencia de alergia a huevo es variable según los estudios y en ello influyen los criterios tenidos en cuenta para su definición como la inclusión en exclusiva o no de clínica inmediata, las pruebas exigidas para considerar a un paciente alérgico y, especialmente, si se ha requerido para el diagnóstico una exposición oral controlada.

Sólo existe hasta el momento un meta-análisis [5] sobre la prevalencia de la alergia a alimentos en el que se confirma la variabilidad de los resultados de los estudios dependiendo de los referidos criterios. Las cifras de la prevalencia de alergia a huevo oscilan entre un 0,5 y un 2,5 % en niños preescolares considerados alérgicos en función de la historia clínica y de los resultados de las pruebas cutáneas y la IgE específica. Esta prevalencia nunca 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.

La alergia a huevo es especialmente frecuente en niños con dermatitis atópica, con una prevalencia media de sensibilización a huevo del 42 % en este grupo de pacientes [6] y es el alimento al que reaccionan 2/3 de los pacientes con esta dermatitis en las pruebas de exposición oral controladas con alimentos [7].

### 1.3. HISTORIA NATURAL DE LA ALERGIA A HUEVO:

La mayoría de los pacientes desarrolla alergia clínica a huevo en los dos primeros años de vida, típicamente con la primera ingesta [8], alrededor del año de edad. La sensibilización ha debido de tener lugar, por tanto, a través de otras vías diferentes a la oral, como la trasplacentaria, la lactancia materna o la cutánea, ya que, al tratarse de un proceso inmunológico antígeno-específico, es precisa una exposición previa para el cambio de isotipo de inmunoglobulina y la maduración de las células T específicas. Efectivamente, se ha sugerido la posibilidad de sensibilización a huevo a través de la placenta [9] y de la lactancia materna, hechos que han sido estudiados especialmente con otros alimentos como el cacahuete, siendo los resultados controvertidos [10-11]. Más aceptada es la vía de sensibilización cutánea [12] que podría explicar la asociación mencionada previamente entre el eccema atópico y la alergia a huevo. Hay estudios que sugieren que el nivel de exposición al alimento en el hogar se asocia a la sensibilización al alimento [11]. La existencia de una barrera cutánea alterada, como ocurre en la dermatitis atópica, facilitaría el contacto en pequeñas cantidades, a través de la piel, del alimento presente en el ambiente. Las proteínas del huevo o de otros alimentos serían captadas por las células de Langerhans de la piel dando lugar a una respuesta  $T_H2$  y a la producción de IgE específica por las células B [13].

Los alérgicos a huevo, como los que lo son a la leche, suelen desarrollar tolerancia al alimento en los primeros años de vida, especialmente a partir de los 4 años. Efectivamente, el mayor estudio prospectivo descrito, sobre una cohorte de 53 niños mostró el desarrollo de tolerancia en un 50% de los alérgicos a huevo a los 4-4,5 años de edad [14] aunque existen estudios más recientes [15] que demuestran una adquisición mucho más tardía de la tolerancia (53% a los 10 años), probablemente debido a la inclusión de una población más atópica o a los criterios utilizados para

definir la adquisición de tolerancia. También concluyen que los niveles inicialmente elevados de IgE específica a huevo, la presencia de otras enfermedades atópicas y la alergia a otros alimentos además del huevo, 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 está significativamente asociado a la adquisición de tolerancia, especialmente en niños menores de 4 años [16]. La probabilidad de adquirir la tolerancia es, según este estudio, similar al porcentaje de descenso en la IgE específica a huevo.

La edad de la adquisición de tolerancia también depende de la forma de preparación de huevo que se considere, así, Clark y colaboradores observaron que la mediana de la edad de tolerancia natural para el huevo cocinado era de 67 meses (5,6 años) y se duplicaba para la tolerancia a huevo crudo, alcanzándose a una edad superior a los 10 años [17]. Niveles elevados de IgE específica a los alérgenos del huevo ovoalbúmina y ovomucoide y la presencia de IgE específica frente a los epítomos secuenciales del ovomucoide se asocian a riesgo de alergia persistente [18].

Existe por otro lado un pequeño grupo de alérgicos a huevo que comienzan a presentar los síntomas en la edad adulta, aunque también se ha descrito algún caso en niños [19]; son los afectados por el síndrome ave-huevo, que se describe más adelante en este trabajo. Aunque peor estudiado, no parece existir remisión espontánea en los pacientes con este tipo bien diferenciado de alergia a huevo.

#### 1.4. PECULIARIDADES DE LA ALERGIA A HUEVO.

##### 1.4.1. TIPOS DE ALERGIA A HUEVO:

###### **Hipersensibilidad inmediata y tardía:**

El huevo suele dar lugar a reacciones de hipersensibilidad inmediata, mediada por IgE, pero también es capaz de ocasionar, aunque con mucha menor frecuencia, otras patologías mediadas por un mecanismo celular o mixto (IgE y linfocitos T). Es un alimento implicado con frecuencia en la esofagitis eosinofílica [20] pero también puede ser el responsable de enteropatías inducidas por proteínas de la dieta.

###### **Alergia de clases 1 y 2:**

En la alergia clásica a huevo que aparece en la primera infancia, la sensibilización se produce por la vía oral o, como se ha descrito previamente, a través de la vía cutánea, la lactancia materna o durante la gestación. 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. Es lo que se conoce como alergia clase 1.

Los alérgenos en este caso 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).

El huevo es también capaz de desencadenar reacciones de hipersensibilidad inmediata de clase 2: son las que tienen lugar generalmente en la edad adulta. Se trata de pacientes que se sensibilizan a través de la vía respiratoria, por exposición a aves en edades tempranas de la vida, presentando rinitis y/o asma alérgicas al exponerse a estos animales y, en años posteriores, síntomas con la ingesta de yema y carne de pollo. Los

síntomas ocurrirían no sólo con la inhalación, provocando el cuadro respiratorio, sino con la ingesta, ocasionando reacciones sistémicas o en la cavidad oral. El alérgeno responsable de este tipo de reacciones es la  $\alpha$ -livetina (Gal d 5) y la glicoproteína (Gal d 6), presentes en la yema de huevo. Son proteínas termolábiles, por lo que podrán ocasionar síntomas más o menos intensos dependiendo del calentamiento que soporten antes de ser ingeridas. Es el *síndrome ave-huevo*, un cuadro bien diferenciado del que aparece en la infancia pero equivalente al que presentan algunos pacientes alérgicos a pólenes tras la ingesta de frutas u otros alimentos vegetales, debido en estos casos a sensibilización previa a panalergenos de los pólenes (p.ej. profilina) por la vía respiratoria.

#### 1.4.2.MODIFICACIONES DE LA ALERGENICIDAD CON EL COCINADO

En la alergia inmediata a huevo en la infancia el ovomucoide es el alérgeno dominante, a pesar de que la ovoalbúmina es el más abundante. A diferencia de la ovoalbúmina y de la conalbúmina, el ovomucoide es resistente al calor y parcialmente a la digestión enzimática por proteasas, probablemente por la presencia de fuertes puentes disulfuro que estabilizan la molécula o por poseer epítomos secuenciales, independientes de la estructura conformacional de la molécula, que es la susceptible de ser destruida por las altas temperaturas o la digestión. La digestión gástrica, no obstante, reduce en parte la alergenidad del ovomucoide, de ahí que algunos pacientes presenten urticaria de contacto con huevo pero toleren su ingesta.

Efectivamente, el huevo es uno de los alimentos cuya alergenidad más se altera con la cocción o el procesamiento. Según demuestran Lemon-Mulé y cols [21], la clara cruda es más alérgica que en la forma de preparación habitual para su consumo (en revuelto, cocida...) y ésta lo es mucho más que la horneada con harina a altas temperaturas. Este hecho se debe no sólo a la termolabilidad de la ovoalbúmina sino

también a que el ovomucoide, a pesar de ser termoestable, es capaz de 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 inmune [22]. Según el referido estudio [21] y al igual que en la alergia a leche [23] un 74% de los alérgicos a huevo lo toleran en bollería al horno pero de ellos sólo algo más del 26% lo toleran cocinado de la forma habitual. Otros estudios [24] muestran cifras menores, del 43% de tolerancia a huevo sometido a calentamiento (90°C durante 60 minutos) en los alérgicos. Un reciente estudio [25], analizando el suero de 7 pacientes alérgicos a huevo, demuestra que la duración del calentamiento es más trascendental 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.

Estas consideraciones tienen su trascendencia no sólo en el manejo clínico de estos pacientes sino también en la elección de la forma de preparación del huevo a utilizar en las pruebas de exposición oral, es decir, para confirmar o descartar alergia clínica a huevo, y en las pautas de desensibilización a este alimento en los pacientes con alergia confirmada.

#### 1.4.3.LA ALERGIA A HUEVO ¿ES PREDICTOR DE ASMA?

Otra de las peculiaridades de la alergia a huevo es la elevada asociación no sólo con la dermatitis atópica sino también con el asma. Algunos estudios apoyan la idea de que la sensibilización a este alimento en la infancia supone un factor de riesgo para el desarrollo de alergia a aeroalérgenos [26,27]. Hay varios estudios en los que se demuestra que la sensibilización a huevo al año de edad se asocia con una mayor frecuencia de la sensibilización a aeroalérgenos a los 3 años [28,29]. Otro estudio más reciente, sobre una cohorte de niños con alergia sintomática a alimentos, encontró

asociación significativa con asma, especialmente en el caso de alergias a varios alimentos o de alergias graves [30]. Aunque el huevo es uno de los alimentos más frecuentemente detectados, parece comportarse como uno más, lo que podría interpretarse como un dato esperable en la secuencia de acontecimientos que tienen lugar en la denominada *marcha atópica*: la presencia de alergia a alimentos y dermatitis atópica en los primeros años de vida se sucedería de alergia respiratoria en años posteriores en pacientes con predisposición alérgica, es decir, en atópicos. Es controvertido, por tanto, su papel especial, diferenciado, en la predicción del asma en edades más tardías y su significado podría ser similar al de la alergia a otros alimentos como la leche.

## 1.5 DIAGNÓSTICO:

### 1.5.1 ANAMNESIS:

Para poder diagnosticar a un paciente de alergia inmediata a huevo debe existir una historia previa de síntomas característicos de una reacción de hipersensibilidad inmediata (urticaria, angioedema, broncoespasmo, rinitis, vómitos dolor abdominal, anafilaxia...) en el plazo de minutos a 2-3 horas tras la ingesta de huevo o alimentos que lo contengan o estén contaminados por él. 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 hablaremos de una probable alergia a huevo que deberá ser confirmada con la presencia de una IgE específica positiva a este alimento mediante pruebas cutáneas o determinación de IgE específica en el suero del paciente.

### 1.5.2 PRUEBAS CUTÁNEAS

Las pruebas intraepidérmicas o pricks positivas con clara y yema de huevo naturales o con extractos comerciales de los alérgenos de huevo son indicativas de la existencia de IgE específica a huevo unida a receptores de los mastocitos de la piel. Sólo significan sensibilización al alimento, pero su tamaño se ha intentado correlacionar en múltiples estudios con la existencia de una verdadera alergia al huevo, sugiriéndose que existen puntos de corte de las pruebas cutáneas capaces de predecir la sensibilización sintomática sin necesidad de realizar pruebas de exposición oral para confirmar el diagnóstico. Supondría un gran avance en el manejo de estos pacientes, al poder prescindir de las provocaciones o pruebas de exposición, no exentas de riesgo y que precisan tiempo y recursos médicos importantes.

Los resultados de los diversos trabajos publicados sobre los puntos de corte de las pruebas cutáneas son bastante divergentes. Existe una revisión sistemática reciente [31] sobre el valor predictivo de las pruebas cutáneas con alimentos donde se constata la gran variabilidad de los puntos de corte propuestos, quizás por las diferencias de la población seleccionada en cuanto a edad, gravedad de la reacción, alérgenos probados, protocolos de exposición oral utilizados para confirmar el diagnóstico etc.

Está generalmente aceptado que los puntos de corte son menores para niños menores de 2 años y menores también si se usan extractos comerciales en lugar de los alimentos en fresco. Básicamente podemos afirmar que, en el caso del huevo, unas 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 mayores son altamente sugestivas de alergia, es decir de reactividad clínica a huevo. Si se utiliza la clara de huevo fresca el tamaño sugestivo de sensibilización sintomática se eleva a 13-14 mm.

### 1.5.3. DETERMINACIÓN DE IGE ESPECÍFICA

A pesar de que el significado de la IgE específica a huevo o sus proteínas en suero es similar al de la prueba cutánea en prick con estos alérgenos, no existe individualmente una alta correlación entre ambos [32], por lo que ambas pruebas no son intercambiables y se aconseja habitualmente la realización de las dos exploraciones, especialmente si existe alguna discordancia con la historia clínica.

La determinación de los puntos de corte de IgE específica sugestivos de reactividad clínica ofrece diferentes resultados según la técnica comercial y el extracto utilizados y dependerá de las variables que afectan también a las pruebas cutáneas: la edad del paciente, el nivel de atopia de la población estudiada, el protocolo de provocación oral utilizado para el diagnóstico, etc.

La mayoría de los estudios confirman que los pacientes que reaccionan positivamente a una prueba de exposición al alimento suelen presentar concentraciones más elevadas de IgE específica que aquellos que lo toleran, aunque algunos autores no encuentran correlación entre la gravedad de las reacciones y las concentraciones de IgE específica al alimento en pacientes con dermatitis atópica [33].

No se dispone en la literatura médica de una revisión sistemática como en el caso de las pruebas cutáneas con huevo, pero en el año 2009, Diéguez y colaboradores, del Hospital Ramón y Cajal de Madrid [34], realizaron una amplia revisión del tema y presentaron los resultados de un estudio realizado sobre 100 niños alérgicos a huevo a los que se sometía a prueba de exposición oral doble ciego controlada con placebo, pruebas cutáneas e IgE específica a todos los alérgenos del huevo cada 6 meses hasta la tolerancia al alimento. Concluyen que el alérgeno que más discrimina entre los que toleran y no toleran el huevo es la IgE específica a clara y que niveles  $>1,3$  KU/L ofrecerían un 90% de probabilidad de reacción con la ingesta del alimento. Sus resultados son similares a los publicados por Crespo [35], Sampson en 1997 [36], Sporik [37] u Osterballe [38] pero muy diferentes a los 0,35 KU/L propuestos como punto de corte por Boyano en niños menores de 2 [39], a los 7 KU/L que sugiere Sampson del año 2001 [40], a los 10 KU/L de Celik-Bilgili [41] o a los 15,9 KU/L de Mehl del año 2006 [42].

Los resultados son, por tanto, muy divergentes, quizás por los motivos antes propuestos pero también por el papel que en la alergia a huevo ejercen los diferentes alérgenos, como el ovomucoide. Existe una elevada correlación 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, al menos con clara y con

ovomucoide, por presentar puntos de corte óptimos diferentes en el diagnóstico de los alérgicos tanto a clara cocinada como a clara cruda [24].

## 1.6. TRATAMIENTO:

### 1.6.1. DIETA

Clásicamente se ha considerado que la dieta de un alérgico a huevo debía consistir en la exclusión absoluta del alimento, incluso de trazas del mismo, con el fin de evitar reacciones y de adelantar el momento de la tolerancia natural al alimento. En los últimos años se ha puesto en cuestión la necesidad de que la dieta de evitación deba ser estricta. Fue Konstantinou [43] el que por primera vez, en el año 2008 sugirió, con un estudio no controlado, que la ingesta regular, diaria, de huevo horneado, podría facilitar la tolerancia a huevo completo, aunque no se especificaba con qué forma de preparación se comprobaba esa tolerancia. Estos hallazgos han sido confirmados recientemente por el grupo de Sampson [44] que concluyó que la mayoría de los alérgicos a huevo lo toleraban en bollería y que su ingesta regular a largo plazo era bien tolerada y acelera el desarrollo de tolerancia a huevo consumido en la forma habitual de preparación. Estos resultados se obtuvieron, sin embargo, tras un periodo de seguimiento de más de 3 años y se alcanzaba una tolerancia a huevo normalmente cocinado en un 53% de los pacientes. Estos mismos autores ya habían demostrado en un estudio previo [21] un descenso en las pruebas cutáneas y en la IgE específica a huevo así como un incremento en la IgG4 a ovoalbúmina y a ovomucoide al cabo de 3 meses de la ingesta regular de huevo en bollería, cambios similares a los que resultan de la inmunoterapia oral con alimentos.

En caso de que el paciente mantenga una alergia grave, con reacciones incluso con trazas del alimento y en cualquier forma de preparación, la dieta deberá ser estricta, realizando una estrecha vigilancia sobre la composición de los alimentos ingeridos (lectura de etiquetado, información sobre la composición de platos culinarios...) y evitando situaciones de riesgo (comidas colectivas, buffets...).

De lo mencionado previamente puede deducirse, sin embargo, que en los pacientes que toleren huevo horneado (bollería, galletas) se podrá indicar no sólo su inclusión de estos productos en la dieta sino que sería recomendable su ingesta regular, ya que ello facilitaría la tolerancia al huevo cocinado normalmente. Se desconoce si en los pacientes que toleran el huevo cocinado pero no crudo pueden obtenerse resultados similares, es decir si al ingerido en su forma de preparación habitual (en tortilla, frito, cocido) se facilitaría la tolerancia al huevo crudo, lo que facilitaría una dieta más normalizada y precoz en una gran proporción de alérgicos.

### 1.6.2. TRATAMIENTO DE LAS REACCIONES:

A pesar de la educación del paciente o de sus familiares en las medidas de exclusión de huevo, no son infrecuentes las reacciones. En un reciente estudio [45] realizado sobre 512 niños alérgicos a leche o huevo a los que se realizó un seguimiento durante una media de 36 meses, se observó la presencia de 0,82 reacciones anuales en cada niño, el 42% ocasionadas por huevo. Un 11,4% de las reacciones fueron graves pero sólo se utilizó Adrenalina en 1/3 de ellas. Las reacciones se debieron a ingestiones accidentales, errores en el etiquetado o contaminación de otros alimentos. Es preciso, por tanto, que el paciente o sus familiares y cuidadores sepan reconocer precozmente las reacciones e instaurar las primeras medidas terapéuticas, mientras se solicita atención médica urgente. 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. Deberá entrenarse a las personas implicadas (padres, cuidadores, pacientes en su caso) en el uso de autoinyectores de Adrenalina disponibles en el mercado y éstos deberán estar disponibles no sólo en el domicilio sino en la escuela, vigilándose periódicamente la fecha de caducidad del fármaco. El alergólogo responsable deberá proporcionar instrucciones claras, por escrito, sobre los fármacos a administrar según la sintomatología presentada y el momento en que deberá solicitarse atención médica urgente.

### 1.6.3. INDUCCIÓN ORAL DE TOLERANCIA O DESENSIBILIZACIÓN:

La dieta estricta de exclusión de huevo no supone un problema nutricional pero sí mantiene al paciente en riesgo de reacciones, a veces graves, con su ingestión inadvertida [46]. La alimentación es una actividad cotidiana y el riesgo de ingerir accidentalmente el huevo es, por tanto, diario, al tratarse de un alimento muy ubicuo. Ello exige una vigilancia continua y una limitación importante en las actividades sociales del paciente. Estos factores y el miedo a sufrir reacciones ocasionan un importante deterioro en la calidad de vida del paciente y de su familia [47], afectándose especialmente los adolescentes y adultos, por lo que se obtendría un gran beneficio si el número de pacientes que alcanzase la adolescencia sin tolerar el alimento fuese mínimo.

Existe, por tanto, una justificada necesidad de desarrollar terapias activas que modifiquen el curso natural de la alergia alimentaria en casos en que ésta sea persistente, con el fin de acelerar la tolerancia o al menos de poder evitar reacciones con ingestiones accidentales del alimento.

La alternativa de la ingestión regular de huevo en bollería, aunque fuese capaz de adelantar su tolerancia y se tratase de una actuación segura, mantendría al paciente por un periodo de tiempo de años expuesto al riesgo de reacción por la toma inadvertida de huevo poco cocinado y sólo podría aplicarse a los pacientes que ya lo toleran horneado.

Hace varias décadas comenzaron a publicarse algunos casos aislados o ensayos clínicos no controlados, con escaso número de casos, de inmunoterapia oral con alimentos. Se han descrito multitud de protocolos utilizando diferentes vías (subcutánea, sublingual, oral) y diferentes formas del alimento (extracto, liofilizado, crudo,

cocinado...). La vía subcutánea se ha demostrado eficaz pero poco segura, sin embargo, las experiencias previas de inducción de tolerancia oral (ITO) con varios alimentos [48-59] están ofreciendo resultados prometedores. La variedad de las pautas propuestas hace difícil la comparación de los resultados entre ellas pero básicamente todas consisten en la administración de dosis crecientes del alimento por vía oral hasta alcanzar una cantidad equivalente a una ración normal del alimento o la suficiente como para protegerse de 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 provocación previa o bien utilizando una a cantidad muy pequeña, común para todo el grupo a desensibilizar. Las dosis del alimento se incrementan periódicamente (a diario, cada semana o cada 15 días) con la velocidad suficiente como para alcanzar la dosis máxima en un plazo razonable con el mínimo número de reacciones. El objetivo sería, como mínimo, el de proteger a los niños alérgicos frente a la ingestión accidental del alimento o, idealmente, el de lograr que el paciente realice una dieta normal con el alimento. Existe más experiencia con la inmunoterapia oral con leche que con otros alimentos e, incluso, se ha publicado un meta-análisis [60] del que se desprende que los pacientes sometidos a inmunoterapia oral tienen 10 veces más probabilidades de lograr la tolerancia que los sometidos a dietas de exclusión de leche, si bien no es un procedimiento exento de reacciones, con un riesgo relativo de 5.8 de precisar el uso de Adrenalina intramuscular durante la desensibilización.

Tras la fase de inducción de la tolerancia oral se indica la ingesta regular y frecuente del alimento, al haber casos descritos en los que se pierde la tolerancia en el plazo de 48 horas [61] aunque en la mayoría de los estudios con huevo se mantiene la tolerancia con 2 raciones semanales.

Las pautas de desensibilización publicadas se han llevado a cabo generalmente en varias semanas o meses. La mayoría de estos protocolos se han probado eficaces y entre el 45 y el 90% [49-59, 61-63] de los niños logra tolerar cantidades al menos suficientes como para quedar protegidos de las ingestiones accidentales del alimento. Tal y como se ha mencionado previamente en el caso de la leche, estos protocolos suelen provocar reacciones adversas, no siendo infrecuente que ocurran en el 100% de los casos [56,58]. Aunque la mayoría suelen ser leves, no son excepcionales las reacciones moderadas o que han requerido el uso de adrenalina intramuscular [58,64].

Las pautas de inducción oral de tolerancia o de desensibilización están ofreciendo en general buenos resultados; sin embargo, hay dos aspectos pendientes de determinar: el mecanismo que subyace en la tolerancia inducida por estos procedimientos y si dicha tolerancia es definitiva o temporal.

Los cambios que dan origen a la tolerancia inducida son peor conocidos que los de la inmunoterapia clásica con aeroalergenos o veneno de himenópteros [65]. La falta de protocolos uniformes con alimentos puede haber contribuido a la confusión existente sobre los cambios inmunológicos inducidos con estos procedimientos.

Al igual que en la inmunoterapia con aeroalergenos, ha podido constatar un incremento inicial de las pruebas cutáneas y de la IgE específica al alimento con una reducción tras 6 meses o hasta 2 años de tratamiento, mucho después del momento en el que se obtiene la tolerancia clínica [66-70]. La reducción en las pruebas cutáneas suele correlacionarse con el descenso de la activación de los basófilos, como se ha demostrado al cabo de 6 meses de inmunoterapia oral con cacahuete [68]. Es difícil, por tanto, explicar que estos cambios sean los responsables de una tolerancia alcanzada más precozmente, que sí podría justificarse por la liberación por los mastocitos de pequeñas cantidades de mediadores que aumentarían el umbral de activación de mastocitos y

basófilos. Parece deducirse de estos estudios que la inmunoterapia con alimentos puede reducir la degranulación específica de mastocitos y basófilos por el alimento y provocar un descenso de la reactividad cutánea en fases tardías, debido a la reducción también tardía de la IgE específica.

Un hecho que se ha constatado en la mayoría de los estudios, independientemente del protocolo aplicado, es el incremento de la IgG4 específica al alimento al cabo de 3 meses [68] o un año [52,71] del inicio de la inmunoterapia oral con alimentos. La IgG4 es un isotipo de inmunoglobulina que compite con la IgE evitando de este modo la activación específica de mastocitos y basófilos, actuando como anticuerpo bloqueante. Sin embargo, sus cifras no se correlacionan con frecuencia con la mejoría clínica [72,73] por lo que no puede asegurarse que ejerza un papel en la protección del paciente frente al alérgeno, pudiendo tratarse simplemente de un indicador de exposición al mismo.

A nivel de células T periféricas, la tolerancia puede adquirirse por deleción de células T efectoras alérgeno-específicas, anergia de dichas células o generación de células T reguladoras. Cualquiera de estos hechos limita la función de las células Th2 alimento-específicas, objetivo esencial para una inmunoterapia eficaz. En estudios con ratones se llega a la conclusión de que la tolerancia se encuentra en relación con la inducción de novo de linfocitos T reguladores antígeno-específicos CD4<sup>+</sup>Foxp3<sup>+</sup> pero no se requiere sin embargo de los LT reguladores CD4<sup>+</sup>Foxp3<sup>+</sup> naturales [74]. Existen pocos estudios que evalúen los cambios en las células T durante o después de los protocolos de inducción de tolerancia con alimentos y los que existen han mostrado resultados controvertidos.

Con los protocolos de inducción oral de tolerancia se busca que el paciente pueda tolerar el alimento al que es alérgico en mayor o menor cantidad e, idealmente, de

forma permanente. Se lograría así la curación del paciente. En tal caso el paciente sería capaz de exponerse al alimento si presentar síntomas tras un periodo prolongado sin ingerirlo o si la ingestión fuese irregular. Uno de los aspectos pendientes de determinar es si, efectivamente, la tolerancia adquirida con estos protocolos es permanente o transitoria. El estudio de Staden [56] demuestra una tolerancia mantenida al cabo de 2 meses de la evitación del alérgeno sólo en un 36% de los sometidos a ITO; dado lo prolongado de la pauta de desensibilización y el periodo de seguimiento (aprox. 21 meses) no podría descartarse que se tratase de una resolución natural de la alergia a huevo, teniendo en cuenta, además, que en el grupo control la adquisición natural de tolerancia fue también del 35%. Un reciente estudio de Burks [57] informa de la persistencia de tolerancia en los desensibilizados con huevo sólo en un 37% tras evitar el alimento durante 4-6 semanas.

La mayoría de los datos apuntan a favor de que se trate de desensibilizaciones en sentido estricto, es decir, reversibles a corto o medio plazo, entre 2 semanas y pocos meses tras suspender la exposición al alérgeno [56,61,75]. 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, o puede que se precise una mayor duración de la inmunoterapia oral para conseguir una tolerancia más persistente, precisándose más estudios en este sentido.

## 2. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO:

A pesar de que existe la posibilidad de desarrollar tolerancia de forma natural a huevo, aún queda una proporción importante de niños que mantiene una alergia persistente después de los 5 años [76,77]. A partir de esa edad, el niño adquiere más independencia y amplía su círculo de convivencia, con asistencia a nuevas actividades escolares o sociales como excursiones o fiestas de cumpleaños, lo que supone un reto para el niño alérgico, por encontrarse fuera de la estrecha vigilancia de los padres y en un ambiente de riesgo de ingestión inadvertida de huevo, por intercambio de alimentos con otros niños, exposición a nuevos productos que lo contienen o contaminación de los mismos con huevo.

Las pautas mencionadas de inducción oral de tolerancia son la única medida capaz de modificar el curso de la enfermedad, pero los protocolos rápidos, de días de duración, suponen una ventaja crucial para el paciente al adelantar sustancialmente el momento en el que el sujeto queda protegido de reacciones alérgicas potencialmente graves con huevo en cualquier forma de preparación. Desde el punto de vista práctico supondrían una alternativa a las pautas prolongadas de inducción oral de tolerancia, pudiendo adaptarse estos protocolos breves, con más facilidad, al calendario escolar del niño, a las actividades laborales de los padres o a otras circunstancias familiares.

En los últimos años se han descrito, con leche de vaca y otros alimentos [78-82], pautas rápidas, de una semana de duración de la fase de inducción. Las series más amplias son la de Staden[78] y la de Martorell [81] con 9 y 4 niños respectivamente, desensibilizados a leche de vaca con éxito en un plazo de entre 3 y 7 días en el 66-75% de los casos pero lográndose la tolerancia para dosis protectoras en el 100% de los niños, siendo el perfil de seguridad de estas pautas similar al observado con los protocolos tradicionales, más lentos.

Hasta donde hemos podido conocer, sólo se han publicado con huevo los resultados de un protocolo rápido, de 12 días de duración, en 6 pacientes [83]. Todos los pacientes participantes en este estudio pudieron ingerir al menos 1 huevo completo y, aunque se produjeron reacciones en todos ellos, ninguna fue grave.

Presentamos los resultados de un nuevo protocolo de inmunoterapia o inducción oral de tolerancia (IOT) rápida en niños mayores de 5 años con alergia a huevo mediada por IgE, su seguridad, eficacia y evolución clínica e inmunológica a lo largo de 2 años de seguimiento así como los efectos de la ingestión regular de huevo cocido en pacientes alérgicos exclusivamente a huevo crudo.

### 3.OBJETIVOS:

#### Principal:

- Valorar la seguridad y eficacia de un nuevo protocolo de IOT programado para 5 días, en niños mayores de 5 años con alergia sintomática a huevo, IgE mediada, durante el procedimiento y su seguimiento a lo largo de 2 años.

#### Secundarios:

- Analizar los cambios inmunológicos en los pacientes desensibilizados a lo largo de su seguimiento durante 2 años.
- Comparar las características clínicas e inmunológicas de los sujetos desensibilizados con éxito con los que no lo logran o precisan de un protocolo más lento.
- Valorar el efecto de la ingestión regular de huevo normalmente cocinado sobre la tolerancia a clara cruda en los pacientes desensibilizados y en los que han adquirido tolerancia a huevo cocinado de forma natural.

## 4. METODOLOGÍA:

### 4.1. DISEÑO:

Estudio prospectivo, cuasi-experimental, abierto, controlado.

### 4.2. SUJETOS:

Pacientes mayores de 5 años con alergia a huevo mediada por IgE, atendidos en la sección de Alergología del Hospital General Universitario de Ciudad Real y que cumplieron los criterios de inclusión

#### a) Criterios de inclusión:

- Anamnesis de reacción inmediata: Urticaria, angioedema, vómitos, diarrea, rinitis, disnea...en el plazo de 2 horas tras la ingesta de huevo y que cumplan al menos unos de los dos siguientes criterios.
  - Pruebas cutáneas intraepidérmicas (prick test) con clara pasteurizada, ovaalbúmina u ovomucoide (laboratorios Leti, Barcelona, España) positivas (>3mm que control con suero salino). Se realizan según la técnica habitual, aplicando una gota de cada extracto alérgico o producto natural (clara pasteurizada) en la cara interna del antebrazo y puncionando con una lanceta específica para tal fin, con punta de 1 mm para lograr la penetración del alérgeno sólo a través de la epidermis. Se calcula el tamaño medio entre el diámetro mayor de la pápula y su perpendicular, obtenidos a los 15 minutos de la punción.
  - IgE específica positiva a clara, ovoalbúmina u ovomucoide, (>0,35 KU/L) mediante CAP (Phadia, CAP system, Uppsala,

Suecia).

- Prueba de exposición oral positiva con huevo cocido o clara cruda pasteurizada según protocolos que se indican en tabla I o reacción inequívoca tras la ingestión de huevo en los 3 últimos meses. No se exigió prueba de exposición oral si las pruebas cutáneas con clara cruda eran  $\geq 13$  mm diámetro medio de pápula [71] o la IgE específica a clara era  $\geq 7$  KU/L [40] por ser estos valores altamente sugestivos de alergia sintomática, con un valor predictivo positivo superior al 95%.
- Firma del consentimiento informado por parte de los padres o tutores (Anexo IX).

b) Criterios de exclusión:

- Pacientes inestables desde el punto de vista respiratorio o con alguna enfermedad intercurrente en el momento del comienzo del estudio.

El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital

Los pacientes que reaccionaron a la prueba de exposición oral con clara cocida fueron incluidos en el protocolo de desensibilización y formaron parte del grupo activo (GA). Aquellos que, cumpliendo los requisitos del grupo activo, no dieron su consentimiento informado para ser incluidos en el protocolo de desensibilización o IOT con huevo continuaron con dieta de exclusión de huevo y se incluyeron en el grupo control (GC).

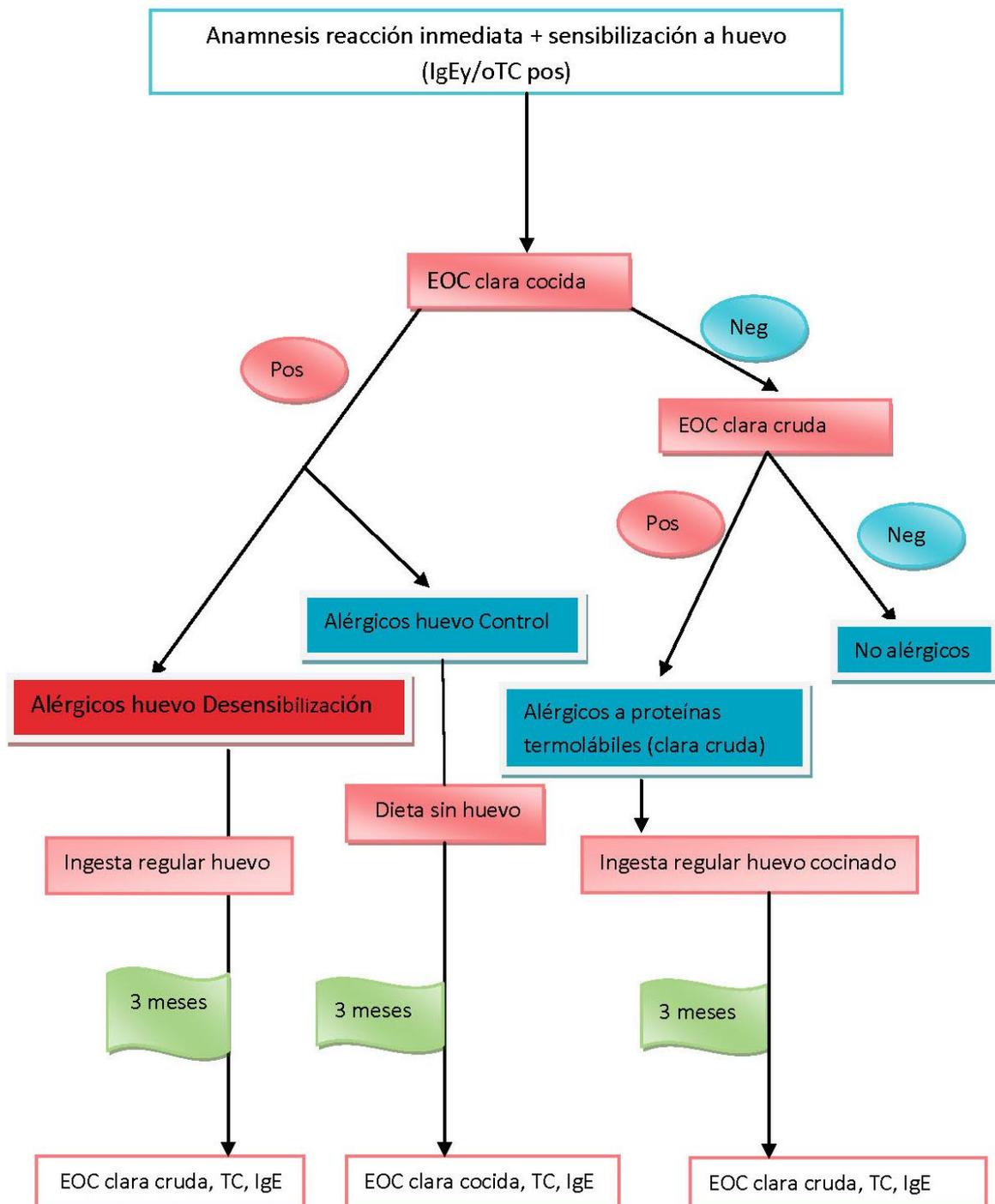
A los pacientes que toleraron la prueba de exposición oral con clara cocida se les sometió a una segunda provocación oral con clara cruda pasteurizada según el protocolo descrito en la tabla I. En caso de no tolerarla se les incluyó en el grupo de alérgicos a proteínas termolábiles (GAPTL) y se les indicó la ingestión regular de huevo bien cocinado al menos 2 días a la semana, evitando huevo crudo en mayonesas, merengue...

Los pacientes que toleraron las claras cocida y cruda fueron considerados no alérgicos a huevo y se excluyeron del estudio.

**Tabla I**

<b>Producto</b>	<b>Intervalo</b>	<b>Hora</b>	<b>Dosis</b>
<b>Clara cocida</b> (½ clara en un yogur: 130 ml)	30 minutos	9	<b>5 ml</b>
		9.30	<b>10 ml</b>
		10	<b>20 ml</b>
		10.30	<b>40 ml</b>
		11	<b>55 ml</b>
Clara cocida tal cual		11.30	<b>½ clara cocida</b>
<hr/>			
<b>Clara cruda</b>	30 minutos	9	<b>0,01 ml</b>
		9.30	<b>0,1 ml</b>
		10	<b>0,5 ml</b>
		10.30	<b>1 ml</b>
		11	<b>2 ml</b>
		11.30	<b>4 ml</b>
		12	<b>8 ml</b>
<b>Total</b>			<b>15,61 ml</b>

### 4.3 DIAGRAMA DEL ESTUDIO



EOC: exposición oral controlada

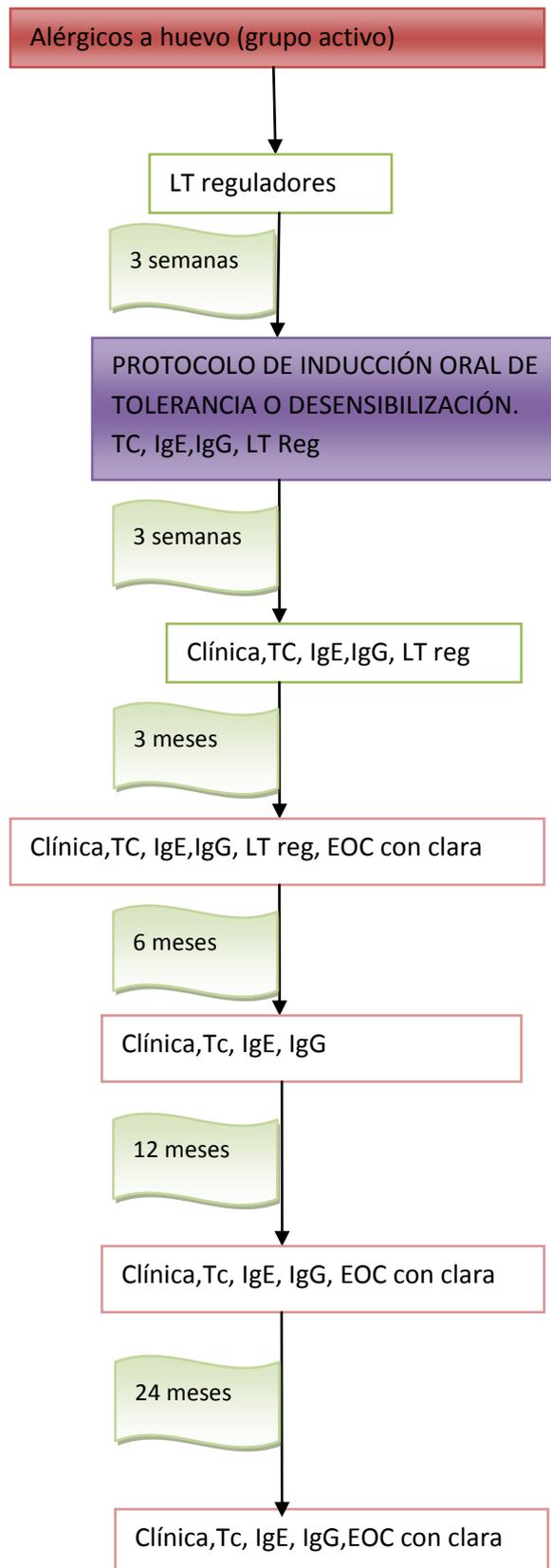
TC: tests cutáneos a clara de huevo, OVA y ovomucoide

IgE: IgE específica a clara de huevo, ovoalbúmina y ovomucoide

- Los pacientes del GA fueron revisados a las 3 semanas, 3, 6, 12 y 24 meses. En todas las visitas se recogieron datos clínicos sobre cumplimiento de la dieta con huevo, tolerancia al mismo e incidencias, y se les realizaron pruebas cutáneas en prick e IgE específicas a clara, OVA y ovomucoide. A los 3, 12 y 24 meses se les realizaron además pruebas de exposición oral con clara cruda. En algunos de los pacientes que iban a ser desensibilizados se determinó el número de células CD4<sup>+</sup>FoxP3<sup>+</sup> en sangre periférica por citometría de flujo y su expansión al ser estimuladas en un cultivo con 1% de clara de huevo pasteurizada durante 48 h y en cultivo sin huevo. La tinción intracelular para Fox P3 se realizó utilizando el kit FoxP3 (BD Biosciences, San Diego, California, USA).

Se repitió dicho análisis al cabo de 3 semanas y 3 meses de la inducción de tolerancia oral a huevo. Algunos de ellos serían sus propios controles al realizárseles una determinación previa de linfocitos T reguladores, 3 semanas antes de la desensibilización.

#### 4.4 DIAGRAMA DEL ESTUDIO: GRUPO ACTIVO



#### 4.5. INTERVENCIÓN: NUEVO PROTOCOLO DE INDUCCIÓN ORAL RÁPIDA DE TOLERANCIA O DESENSIBILIZACIÓN

Al tratarse de un protocolo novedoso, nunca diseñado hasta entonces para inducir tolerancia a huevo en un espacio tan breve de tiempo (5 días), realizamos una revisión exhaustiva de la literatura médica sobre el tema buscando respuesta a algunos interrogantes:

- ¿Qué producto utilizar?: Puesto que hay evidencia utilizando pruebas de exposición oral e in vitro de que su alergenicidad es al menos igual que la de la clara fresca [53], se utilizó la clara pasteurizada por estar libre de contaminación biológica, poderse manipular, diluir y fraccionar mejor. Nuestro grupo de enfermería ha realizado un estudio con diferentes preparados de clara (fresca, pasteurizada y comercial) en el que se demuestra una respuesta cutánea similar entre la clara natural y la pasteurizada, aunque las pruebas cutáneas fueron significativamente mayores con ambas que con la clara comercial proporcionada por los laboratorios farmacéuticos. Estos resultados fueron presentados como comunicación oral en el Congreso nacional de la SEAIC de Madrid del año 2010 [84]. Según las indicaciones del fabricante, la clara de huevo utilizada se pasteurizó sometiéndola a calentamiento a 57,1°C durante 4,25 minutos
- ¿Con qué dosis comenzar?. Deberíamos seleccionar una dosis que ofreciera un cierto margen de seguridad. Los protocolos descritos con pautas más lentas comenzaban con cuantías equivalentes a 0,02-0,2 mg de clara liofilizada y algún estudio ha referido dosis medias de reacción  $4,04 \pm 9,3$  ml de clara cruda [50]
- ¿Cómo incrementar dosis y a qué intervalos?. Los intervalos previamente descritos oscilaban entre 30 min a 2 h., generalmente duplicando dosis.

- ¿Qué dosis alcanzar?. Consideramos que debíamos lograr en los pacientes la tolerancia a una ración normal, en la forma de preparación habitual, es decir, un huevo entero cocinado y una moderada cantidad de clara cruda [57] que ofreciera protección frente a la cantidad de clara cruda que pueda ingerirse en determinados productos como mayonesa, helados, huevo frito...Debemos recordar que la biodisponibilidad del huevo ingerido crudo es mucho menor que la del cocinado y no es recomendable desde el punto de vista nutricional el huevo sin cocinar.

Teniendo estos datos en consideración programamos las desensibilizaciones según el protocolo referido en la tabla II.

**Tabla II**

<b>Día</b>	<b>Intervalo</b>	<b>Dosis clara past. (ml)</b>	<b>Dosis eq. clara en polvo (mg)</b>
<b>1</b>	1 hora	0,001	<b>0,13</b>
		0,005	<b>0,65</b>
		0,01	<b>1,3</b>
		0,05	<b>6,5</b>
<b>2</b>	1 hora	0,1	<b>13</b>
		0,2	<b>26</b>
		0,5	<b>65</b>
		1	<b>130</b>
<b>3</b>	2 horas	2	<b>260</b>
		4	<b>530</b>
<b>4</b>	Dosis única	6	<b>795</b>
<b>5</b>	2 horas	8	<b>1060</b>
	30 minutos	½ huevo cocinado	<b>2000</b>
		½ huevo cocinado	<b>2000</b>

El protocolo de desensibilización se llevó a cabo en el Hospital de día de Alergología del Hospital General de Ciudad Real, con supervisión directa por personal médico y de enfermería y todas las medidas de reanimación cardiopulmonar y para el tratamiento de las eventuales reacciones alérgicas que pudiesen desencadenarse durante el procedimiento. El centro dispone además de UVI pediátrica.

Los pacientes no fueron ingresados pero permanecían vigilados durante 7 horas cada día con posibilidad de ampliación de dicho horario en caso de precisarlos.

Se utilizó para la desensibilización la clara cruda pasteurizada mezclada algún alimento (yogur, batido, zumo) bien tolerado por el paciente.

En caso de lograrse la tolerancia a 8 ml de clara cruda y un huevo cocinado se dio por finalizada la desensibilización. En los que sufrieron varias reacciones moderadas se les ofreció proseguir con la desensibilización con una pauta lenta, incrementando 0,5 ml de clara cada semana a partir de la dosis tolerada.

El protocolo de desensibilización se modificó para cada paciente en función de la tolerancia al huevo de la siguiente manera:

- En caso de **reacción alérgica leve**: Síntomas subjetivos aislados (prurito en cavidad oral, náuseas, dolor abdominal de <30 minutos de duración) o que afecten sólo a la piel o tejido celular subcutáneo (urticaria o angioedema). Se trataron los síntomas en caso necesario y se prosiguió con la pauta tras quedar asintomático.
- En caso de **reacción moderada**, que afecte a más de un órgano: Urticaria generalizada o angioedema y/o rinitis, tos, disnea leve, sibilancias y/o vómitos o despeño diarreico. Se trató la reacción y se reanudó la desensibilización al día siguiente comenzando por la dosis previa tolerada.
- En caso de **reacción grave**, con compromiso hemodinámico, neurológico o insuficiencia respiratoria: Cianosis, desaturación, hipotensión, confusión, pérdida de la consciencia. Se trataría la reacción con los recursos y en el servicio adecuado y se valoraría o suspender la desensibilización o reducir la dosis a la décima parte de la que le provocó la reacción

#### 4.6 SEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES:

Los 3 grupos, activo, control y tolerantes a proteínas termolábiles de huevo se revisaron a los 3 meses, con registro de posibles reacciones, nuevas pruebas cutáneas y determinación de IgE e IgG4 específicas y pruebas de exposición oral con clara cruda en el GA y GAPTL y con clara cocida en el GC. El GA fue revisado también a las 3 semanas y de nuevo a los 6, 12 y 24 meses.

A los padres de los pacientes se les informó verbalmente y por escrito de las normas a seguir tras la desensibilización, se les instruyó para el tratamiento de eventuales reacciones alérgicas y se les proporcionó un teléfono directo de contacto para consultas. Se le recomendó no realizar ejercicio físico en las 3 horas siguientes a la ingesta de huevo ni tomar antiinflamatorios no esteroideos 3 horas antes o después de la misma por considerarse estas circunstancias cofactores que podrían facilitar una reacción anafiláctica.

## 4.7 VARIABLES DEL ESTUDIO

### a) Principales

- Número y gravedad de las reacciones adversas durante la fase de desensibilización o IOT y durante el seguimiento.
- Días hasta alcanzar la tolerancia

### b) Secundarias:

- Dosis mínimas de clara de huevo (ml) que provocaron la reacción en la IOT y en las pruebas de exposición oral a lo largo del seguimiento
- Tamaño de la pápula (mm) de las pruebas cutáneas en prick a clara de huevo pasteurizada y ovomucoide, basales y durante las revisiones sucesivas.
- IgE a ovomucoide (KU/L) basal e IgE (KU/L) e IgG4 (mg/L) específicas a clara de huevo basales y durante las revisiones de seguimiento
- Recuento absoluto de células CD4<sup>+</sup>FoxP3<sup>+</sup> en sangre periférica y su incremento tras ser estimuladas con clara de huevo cruda o cultivadas sólo en medio de cultivo durante 48 h.

#### 4.8 ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

Los datos de cada paciente fueron recogidos en un Cuaderno de Recogida de Datos (Anexo X) con el fin de facilitar la captura detallada y sistemática de los mismos. Para el análisis estadístico se utilizó el paquete estadístico SPSS versión 15.0.

Se realizó el estudio descriptivo de las variables demográficas y del estudio (número y gravedad de las reacciones durante la desensibilización y durante el seguimiento, días hasta la adquisición de la tolerancia total a huevo, IgE e IgG específicas); se incluyeron las medias y desviaciones standard en el caso de variables cuantitativas y las frecuencias en el caso de variables cualitativas.

Se compararon las variables cuantitativas (tamaño de la pápula, IgE e IgG específicas, Linfocitos CD4+FoxP3+, dosis de reacción de clara) recogidas en los diferentes momentos del estudio ( 3 semanas, 3, 6, 12 y 24 meses) con los valores basales utilizando el test de student para datos apareados o, en su caso, el test de Wilcoxon, tras verificar la distribución normal o no de las diferencias entre los datos utilizando el test Shapiro-Wilk.

La prueba t de student o la de Mann-Whitney fue utilizada para comparar variables cuantitativas (pruebas cutáneas e IgE a clara y ovomucoide, IgG4 a clara...) entre los grupos ( GA, APTL y GC) o bien entre los que lograron o no desensibilizarse o invirtieron más o menos días en la desensibilización.

Las diferencias fueron consideradas significativas si  $p < 0,05$

Para el estudio de la capacidad discriminadora de las distintas pruebas (cutáneas, IgE a clara, IgE a ovomucoide) en la detección de los pacientes con diferentes respuestas a la desensibilización o a las pruebas de exposición oral, se utilizaron las curvas ROC.

## 5. RESULTADOS

Se incluyeron en el estudio 62 pacientes, 40 niños y 22 niñas. La edad media fue de 8,7 años (DS 5,6). En cuanto a los antecedentes personales, 31 padecían dermatitis atópica y 35 asma y 10 habían sufrido cuadros de anafilaxia con la toma de huevo.

Se realizaron pruebas de exposición oral con clara cocida en 49 de los 60 pacientes. Los 11 restantes no fueron sometidos a ellas por presentar pruebas cutáneas y/o IgE específicas a proteínas de huevo altamente sugestivas de alergia clínica.

Tras los resultados de dichas pruebas, fueron incluidos en el GA 42 pacientes, 13 en el GAPTL y 7 en el GC. Las características basales de cada uno de estos grupos se muestra en la tabla III

Tabla III

Grupo	Activo N=42	Tolerantes cocinado. N=13	huevo Control N=7
Sexo ♂/♀	28/14	7/6	5/2
Edad años. Media (DS)	8,1 (2,6)	10,5 (11)	9 (3,4)
Asma	26	5	4
Dermatitis atópica	26	5	0
Prick clara pasteur., mm Media (DS)	9,9 (3,2)	10,9 (3,2)	10,3 (4,2)
Prick ovomucoide, mm Media (DS)	5,6 (3,3)	1,3 (2,2) *§	6,2 (3)
IgE total KU/L Media (DS)	827,3 (697,2)	562 (689,6)	427,9 (292,6)
IgE clara huevo KU/L. Media (DS)	11,7 (21,1)	1,8 (1,4)*	18 (35,9)
IgE ovomucoide KU/L. Media (DS)	7,1 (11,1)	0,4 (1,1) *§	17,2 (36,6)
IgG4 clara huevo mg/L. Media (DS)	0,8 (1,1)	0,5 (0,7)	1,1 (1,5)

\*P < 0,05. Test de Mann Whitney. §Nueve de los pacientes tuvieron prueba cutánea y 8 IgE específica a negativas a ovomucoide. DS: Desviación standard

Los 3 grupos fueron similares en las características basales excepto en las pruebas cutáneas a ovomucoide y en la IgE específica frente a clara y ovomucoide, que fueron significativamente menores en el grupo de APTL que en los otros dos.

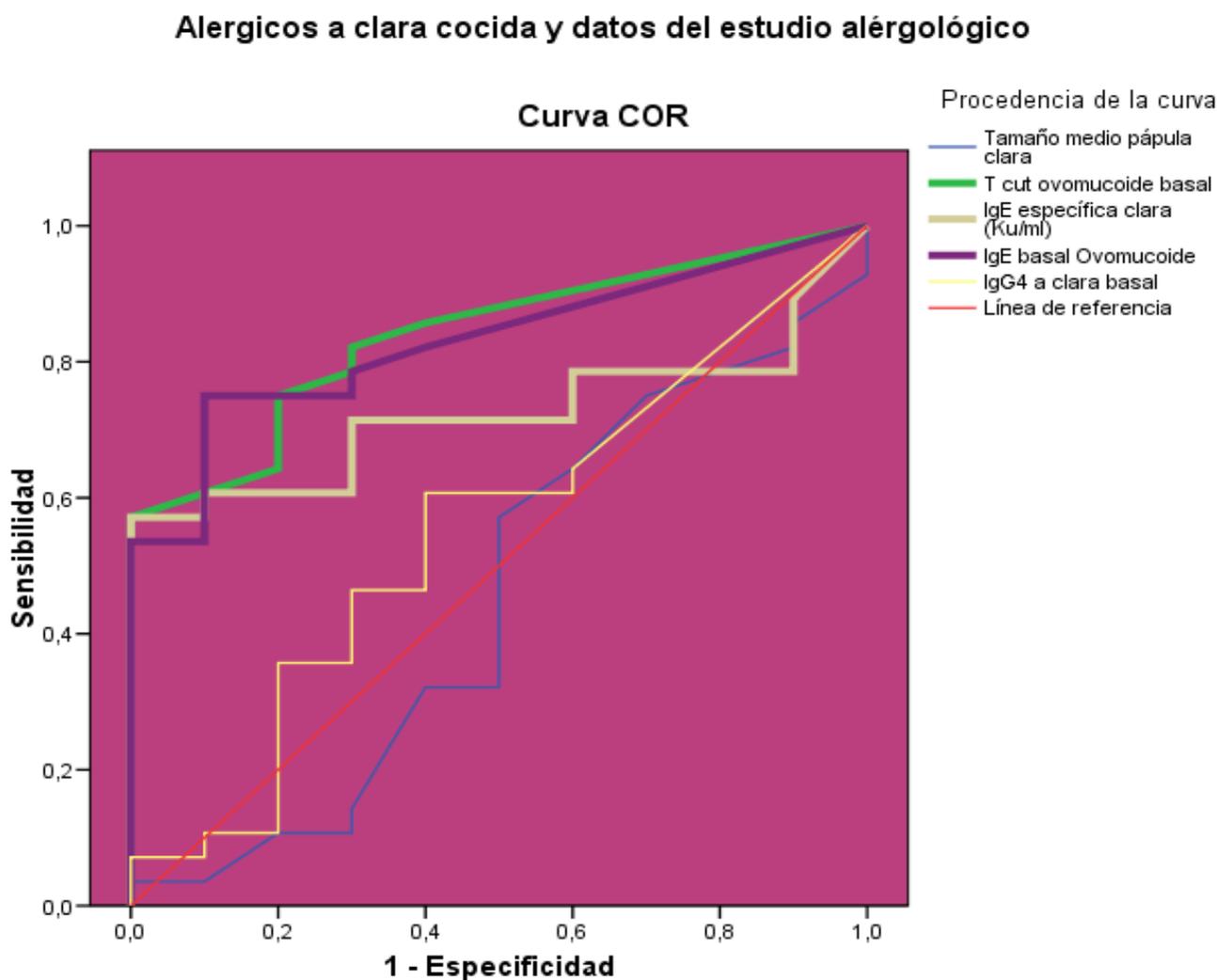
Las pruebas cutáneas y la IgE específica a ovomucoide fueron las determinaciones que mejor discriminaron entre los que reaccionaron con clara cocida y los que la toleraron pero continuaban siendo alérgicos a clara cruda, con un área bajo la curva ROC de 0,83 para ambas variables. Fig 1

El punto de decisión positivo de las pruebas cutáneas a ovomucoide, basado en el 95 % de especificidad clínica fue de 5,7 mm de diámetro medio de la pápula. El punto de decisión negativo, con un 95% de sensibilidad fue de menos de 1 mm. El

punto de corte óptimo, con una sensibilidad del 75% y una especificidad del 84,6% fue de aproximadamente de 4 mm de diámetro.

En cuanto a la IgE específica a ovomucoide, 4,5 KU/L sería en punto de decisión positivo y 0,1 KU/L el negativo, siendo el punto de corte óptimo de 0,46 KU/L.

**Fig. 1**



## 5.1. GRUPO ACTIVO: RESULTADOS DE LA INDUCCIÓN ORAL DE TOLERANCIA O DESENSIBILIZACIÓN

### 5.1.1 EFICACIA:

Los resultados de la aplicación del protocolo en los primeros 23 pacientes han sido previamente publicados [85]. De los 42 pacientes finalmente incluidos en el citado protocolo de inducción oral de tolerancia, 37 lograron tolerar huevo (88%) con la pauta rápida aunque en 3 de ellos, de acuerdo con la familia, se decidió por diferentes motivos (rechazo del niño, reacciones repetidas durante el proceso) buscar la tolerancia sólo de ½ huevo cocinado (y los 8 ml de clara cruda) con el fin de asegurarse la protección frente a la ingestión accidental de cantidades moderadas de huevo, sin buscar la tolerancia a una ración normal de huevo.

Los 5 fracasos en la desensibilización rápida lo constituyeron:

- Un paciente de 14 años que abandonó el protocolo en la fase de inducción por presentar reacciones repetidas con la misma dosis de clara de huevo, alguna de ellas moderada. Este paciente padecía asma y presentaba IgE específica a clara >100 kU/L. No refería historia previa de anafilaxia sino de vómitos y despeños diarreicos unos minutos después de tomar un helado.
- Cuatro pacientes que fueron desplazados a un protocolo más lento, con incrementos semanales y más reducidos de clara de huevo, por reacciones moderadas frecuentes, alcanzando finalmente la tolerancia al cabo de 48-80 días.

El resto de los pacientes (37) lograron la tolerancia a huevo con la pauta rápida descrita:

- 24 en 5 días (grupo 1)

- 8 entre 6 y 10 días (grupo 2)
- 5 entre 11 y 16 días (grupo 3).

Se compararon los resultados de las pruebas cutáneas y de la IgE específica a clara de huevo y ovomucoide entre los diferentes grupos, incluyendo los 4 de la desensibilización lenta en el 3er grupo.

Las pruebas cutáneas fueron similares frente a clara y frente a ovomucoide en los 3 grupos. No hubo diferencias en ninguna de las variables entre los grupos 2º y 3º, es decir, entre los que invirtieron entre 6 y 10 días y los que precisaron más de 10 días para tolerar huevo.

Se detectaron diferencias significativas en la IgE específica frente a clara y frente a ovomucoide entre el grupo 1 y los otros 2 siendo ambas significativamente menores en los pacientes que se desensibilizaron en los 5 días programados que en los que precisaron una pauta más prolongada para lograr la tolerancia. Tabla IV

**Tabla IV. Relación entre duración de la inducción de tolerancia y resultados del estudio alérgico. Media (DS)**

Variable	Grupo 1 (5 días)	Grupo 2 (de 5 a 10 días)	Grupo 3 ( $\geq 11$ días)
<b>TC clara</b>	8,9 (3,2)	11,5(3,2)	10 (1,9)
<b>TC ovomucoide</b>	4,4 (3,3)	7,4 (3,4)	6,9 (2,6)
<b>IgE clara</b>	3,1 (6,7)*	21,3 (32,3)	28,7 (26,6)
<b>IgE vomucoide</b>	1,8 (3,1)*	12,8 (18,1)	17,2 (10,8)

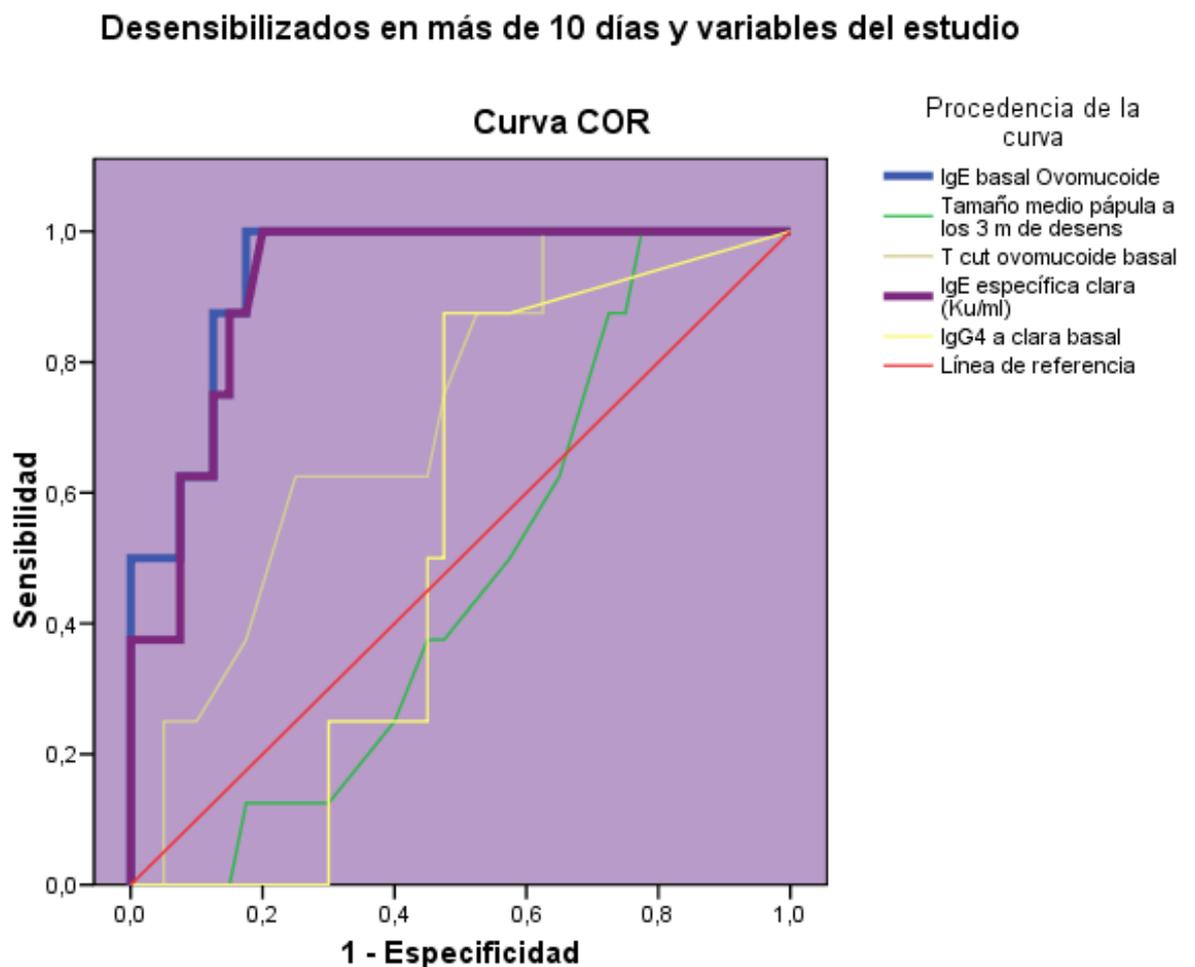
\* $P < 0,05$ . Test de Mann-Whitney.

La IgE específica a clara es, efectivamente, el dato que más discrimina entre los pacientes que pueden ser desensibilizados en 5 días y el resto, con un área bajo la curva

ROC de 0,804. El punto de decisión positivo fue de aproximadamente 20 KU/L y el negativo de 0,6 KU/L, siendo el óptimo de 1,9 KU/L.

Para el reconocimiento de los pacientes que precisaron más de 10 días de la fase de inducción, las IgE específicas a clara y ovomucoide mostraron áreas bajo la curva ROC elevadas (0,92 y 0,94 respectivamente) Fig 2. Los puntos de decisión y óptimos se muestran en la Tabla V

**Fig.2**



**Tabla V. Puntos de corte en pacientes que precisan más de 10 días para la desensibilización.**

	<b>IgE específica a clara</b>	<b>IgE específica a ovomucoide</b>
Punto de decisión negativo	7,5 KU/L	5,8 KU/L
Punto de decisión positivo	22 KU/L	12 KU/L
Punto óptimo	7,6 KU/L	7,5 KU/L

### 5.1.2 SEGURIDAD:

La mayoría de los pacientes (35/42) sufrieron reacciones durante el procedimiento de inducción oral de tolerancia, aunque fueron generalmente leves. Se registraron un total de 55 reacciones en los 35 pacientes y 35 de ellas fueron leves. No hubo ninguna reacción grave. Sólo 7 pacientes estuvieron libres de síntomas durante la fase de inducción de tolerancia.

El dolor abdominal fue desencadenado en alguna de las dosis en 20 de los pacientes y el prurito oral y la urticaria en 19. La rinitis y el broncoespasmo, aunque no fueron tan frecuentes, no fueron un hecho excepcional: 11 niños presentaron estornudos e hidrorrea y 7 tos o disnea.

Doce pacientes reaccionaron al huevo en tortilla tras haber tolerado 8 ml de clara cruda. La mayoría de estas reacciones fueron leves, en forma de algunos habones o angioedema palpebral leve. Cuatro pacientes presentaron, sin embargo, reacciones moderadas.

La media de las dosis mínimas de reacción durante el protocolo de desensibilización fue de 1,06 ml de clara cruda (DS 1,9). Dos de los pacientes reaccionaron con la primera dosis pero los síntomas fueron leves.

### 5.1.3 SEGUIMIENTO CLÍNICO:

Tras la desensibilización todos los pacientes del GA fueron evaluados periódicamente a lo largo de 2 años.

Tres pacientes abandonaron la ingesta regular de huevo, dos de ellos por rechazo del niño al alimento y una niña por haber sufrido un episodio de anafilaxia al cabo de 2,5 meses de comerlo con regularidad, con buena tolerancia.

De los 35 pacientes que mantuvieron el consumo regular de huevo:

- El 77,1% (27 pacientes) no sufrieron ninguna reacción, tolerando el huevo en todas las formas de preparación durante los 2 años de seguimiento.
- Seis de los niños (17,1%) presentaron síntomas leves con su ingesta que no obligaron a modificar la dosis de huevo ingerida; dichos síntomas cedieron al cabo de 4-5 meses de seguimiento.
- Dos pacientes sufrieron reacciones moderadas durante las primeras semanas, precisando reducir la cantidad de huevo ingerida regularmente.
- Un paciente sufrió un episodio de anafilaxia pero continuó manteniendo la ingestión de cantidades normales de huevo.

Los pacientes que sufrieron anafilaxias tras finalizar el protocolo de inducción de tolerancia (uno de los pacientes que abandonó y otro que mantuvo el consumo regular) se describen a continuación:

#### **Caso nº 1:**

Niño de 7 años de edad, con antecedentes de asma y dermatitis atópica. La prueba cutánea en prick a clara mostraba una pápula con un diámetro medio de 9 mm; La IgE específica a clara fue de 4,31 KU/l.

Durante el protocolo de inducción oral de tolerancia sólo presentó una reacción leve en forma de náuseas y dolor abdominal, con 4 ml de clara (10ª dosis).

Tres meses después de haber tolerado sin incidencias la ingestión de huevo y encontrándose previamente asintomático, presentó vómitos, mareo e hipotonía al cabo de aprox 1 hora de haber cenado una tortilla francesa. Fue tratado en un servicio de urgencias recuperándose con corticoides y antihistamínicos sistémicos, sin precisar adrenalina. El paciente no padecía en ese momento infección respiratoria, no había tomado fármacos ni realizado ejercicio físico. Como único posible factor favorecedor de la reacción se recogió en la anamnesis que le niño adoptó la posición de decúbito inmediatamente después de tomar el huevo.

Tras contactar con nuestro servicio y ante las dudas diagnósticas que ofrecía el cuadro clínico presentado, se le realizó una prueba de exposición oral al cabo de unas 36 h de haber sufrido la posible reacción, tolerando de nuevo un huevo entero cocinado. En ese momento se realizó una determinación de triptasa sérica que fue de 19,2 mcg/l. Repetida un mes más tarde los niveles obtenidos fueron de 3,3 mcg/l. Actualmente continúa con la ingestión regular de huevo 2 días a la semana sin incidencias.

#### **Caso nº 2:**

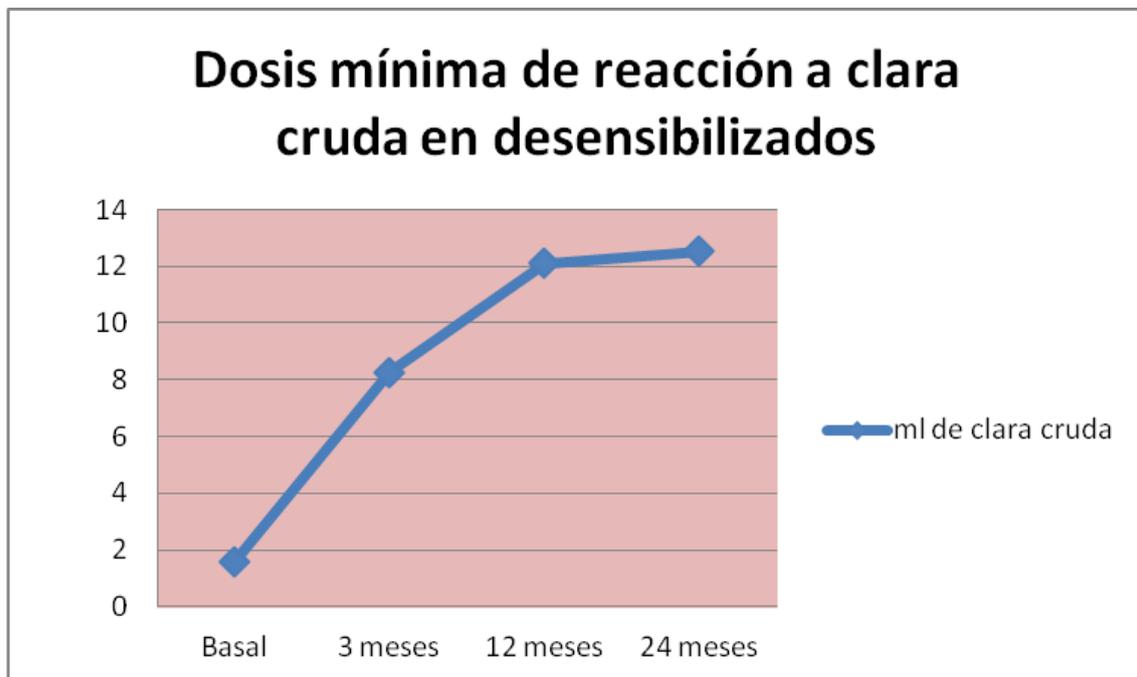
Niña de 6 años de edad, con antecedentes de asma por alergia a polen de olivo y dermatitis atópica. La prueba cutánea basal con clara pasteurizada fue de 7 mm; la IgE específica a clara mostró unos niveles de 56,3 KU/L.

Durante la inducción oral de tolerancia sufrió varias reacciones, una de ellas moderada con 1 tortilla, con broncoespasmo y rash cutáneo persistentes. Precisó para su resolución dos dosis de adrenalina. Mantuvo a continuación la ingestión regular de ½ huevo en tortilla.

A los 2,5 meses de ingerirla regularmente, y tras haber estado expuesta al aire libre durante el mes de abril, presentó broncoespasmo y urticaria generalizada al cabo de 1 h de tomar  $\frac{1}{2}$  tortilla. No se detectaron otros posibles factores facilitadores de la reacción excepto su alergia a pólenes. Los padres decidieron abandonar desde entonces la ingesta de huevo por temor a nuevas reacciones.

### Pruebas de exposición oral con clara cruda:

En las revisiones de los 3, 12 y 24 meses los pacientes fueron sometidos a nuevas pruebas de exposición oral con clara cruda pasteurizada con el fin de confirmar que se mantenía la tolerancia a 8 ml lograda durante la desensibilización. En los 3 momentos la tolerancia media fue superior a los 8 ml y fue incrementándose hasta los 24 meses. Se toleró una cantidad significativamente mayor de clara cruda ya en la revisión de los 3 meses. Dieciocho de los 37 pacientes toleraban al año la cantidad máxima probada en la prueba de exposición oral, es decir, 15 ml de clara cruda (medio huevo crudo) aunque 4 pacientes notaron síntomas leves con menos de 8 ml. Fig 3.



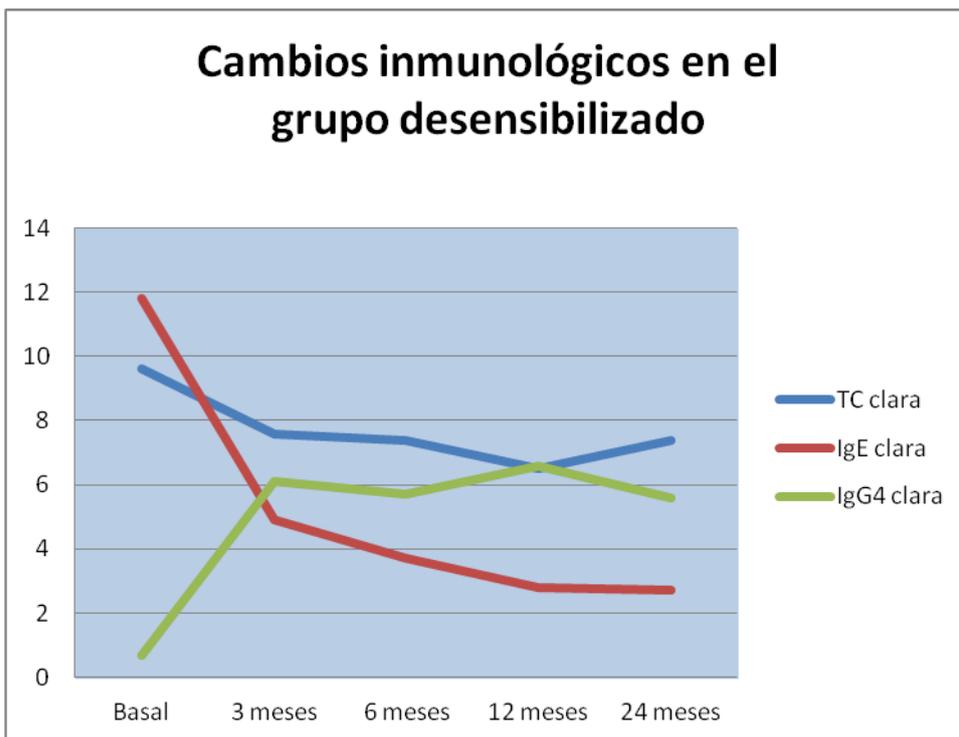
**Fig 3.**

#### 5.1.4 CAMBIOS INMUNOLÓGICOS:

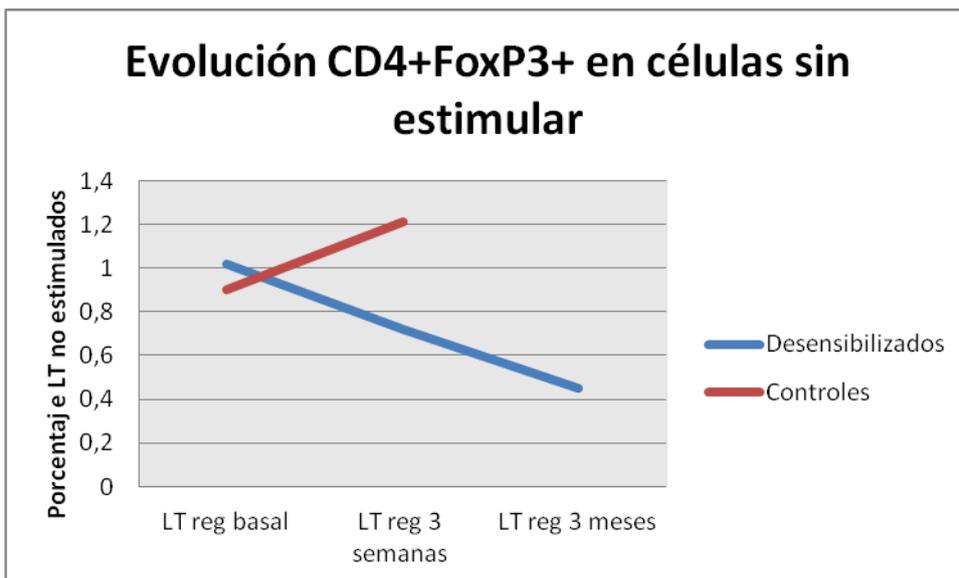
El tamaño medio de la pápula a clara se redujo significativamente desde la primera revisión en la que se repitió la prueba es decir, a los 3 meses. Esta reducción de la prueba cutánea a clara también fue significativa a los 6, 12 y 24 meses con respecto a la prueba basal exclusivamente, no entre los demás momentos del seguimiento (ANOVA de medidas repetidas). A los 24 meses se objetivó un cambio en la tendencia descendente de la prueba aunque siguió siendo significativamente menor que la basal.

Se obtuvieron datos de la IgE e IgG4 específica a clara a partir de las 3 semanas. La IgE específica a clara no se redujo significativamente hasta los 3 meses con respecto a los valores basales (test de Wilcoxon,  $p=0,02$ ), manteniéndose el descenso progresivo en sus valores a lo largo de las sucesivas revisiones hasta los 2 años de seguimiento.

La IgG4 a clara sí se elevó significativamente desde la primera determinación tras la desensibilización, es decir, desde la 3ª semana (t de Wilcoxon,  $p<0,001$ ). Estas diferencias con respecto a la prueba basal se mantuvieron en las determinaciones posteriores aunque no siguió incrementándose la cifra a partir del primer año. Fig 4.

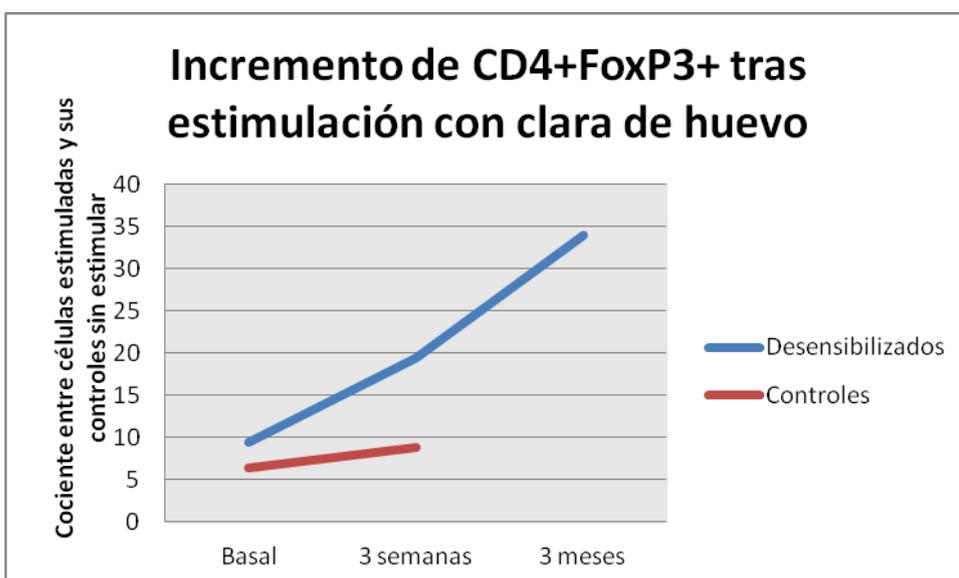
**Fig 4**

Los linfocitos T reguladores CD4+Fox P3+ fueron estudiados en 20 de los pacientes sometidos a desensibilización, con tomas de muestras de sangre periférica antes y a las 3 semanas y 3 meses del inicio de la fase de inducción de la tolerancia a huevo; 9 de ellos actuaron a su vez como sus propios controles; se obtuvo de estos últimos una muestra 3 semanas antes de comenzar la fase de inducción, al comenzarla y a las 3 semanas de su inicio. El porcentaje de células CD4+FoxP3+ en sangre periférica descendió progresivamente a las 3 y 12 semanas y fue significativo desde la 3ª semana (test de Wilcoxon  $p=0,015$ ). Este descenso no se observó a las 3 semanas en el grupo control (no se determinó en este grupo a las 12 semanas). Fig 5



**Fig 5**

En los pacientes desensibilizados se produjo también un aumento significativo de la expansión de CD4+FoxP3+ en las células estimuladas con clara de huevo a las 3 semanas de la desensibilización (t de Wilcoxon  $p=0,019$ ). Esta expansión celular en presencia de huevo persistió a las 12 semanas aunque sin cambios significativos con respecto a la obtenida a las 3 semanas. No se produjo este incremento de la expansión celular en el grupo control. Estos datos han sido publicados en los últimos años por el servicio de inmunología de nuestro hospital en colaboración con nuestro servicio [87].



**Fig 6**

## **5.2.GRUPO DE ALÉRGICOS A PROTEÍNAS TERMOLÁBILES DEL HUEVO (GAPTL) O TOLERANTES A HUEVO COCINADO**

El GAPTL lo constituyeron finalmente 13 pacientes que toleraron la EOC con huevo cocinado hasta 1 huevo entero pero que tuvieron síntomas con la EOC con clara cruda.

La cantidad media de clara cruda a la que reaccionaron fue de 2,92 ml (DS 3,36), 3 de ellos con la primera dosis de 0,01 ml.

### **5.2.1 SEGUIMIENTO CLÍNICO:**

A pesar de que se les indicó ingerir regularmente huevo (2 veces a la semana) dos pacientes rechazaron el alimento y lo tomaron en menor cantidad que la indicada aunque sí de forma regular. Todos tomaron huevo cocinado como tal (tortilla, frito, cocido) y en otros alimentos como bollería, empanados, albóndigas, etc

Tres pacientes presentaron reacciones leves (prurito oral, algún habón aislado o dolor abdominal autolimitado) ocasionalmente, especialmente cuando ingerían huevo menos cocinado (frito o tortilla menos cuajada). En ningún caso precisaron tratamiento sintomático. El resto no sufrieron ninguna reacción en los 3 meses de seguimiento.

La dosis mínima de clara cruda que provocó la reacción en los pacientes se elevó significativamente ( $p=0,005$ ) de 2,9 ml (DS 3,4) al comienzo del estudio a 8,9 ml (DS 6,7) a los 3 meses de tomar regularmente huevo cocinado.

### **5.2.2 CAMBIOS INMUNOLÓGICOS:**

Las pruebas cutáneas y la IgE específica a clara de huevo no se modificaron a los 3 meses del consumo regular de huevo cocinado aunque sí hubo cambios

significativos en la IgG4, que pasó de unos valores medios de 0,47 mg/L (DS 0,68) a 1,98 mg/L (DS 2,24).

### 5.3.GRUPO CONTROL:

Se lograron incluir finalmente en este grupo 7 pacientes que, rechazando ser incluidos en el protocolo de inducción oral de tolerancia a huevo aceptaron someterse al estudio.

#### 5.3.1 SEGUIMIENTO CLÍNICO:

Durante los 3 meses de seguimiento los pacientes continuaron con dieta sin huevo y no sufrieron incidencias.

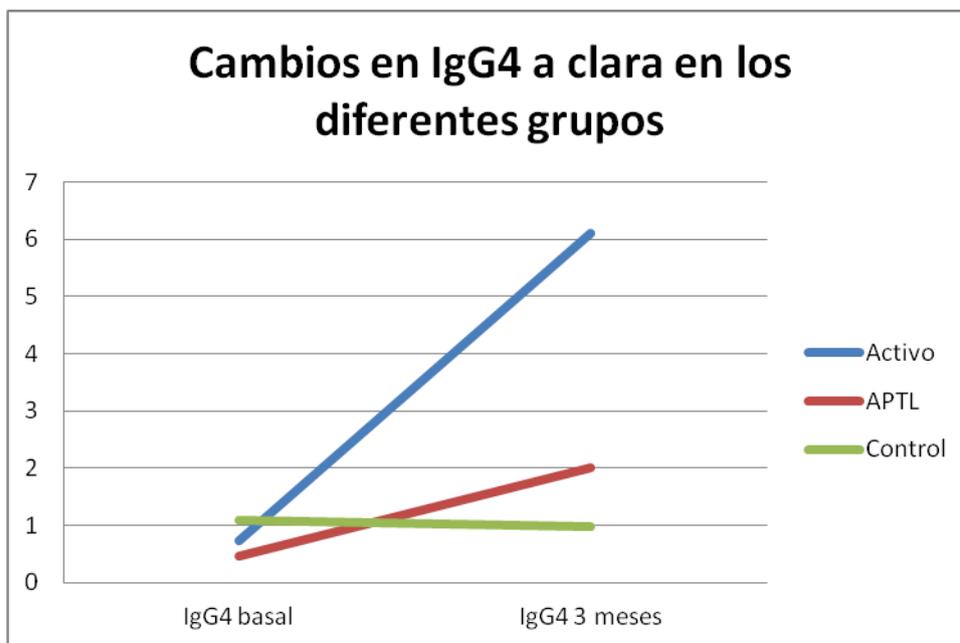
La media de la dosis mínima de reacción con clara cocinada al inicio del estudio fue de 3,8 ml (DS 2,4 ml). Todos los pacientes volvieron a reaccionar con dicha clara a los 3 meses y no hubo diferencias significativas en las dosis mínimas de reacción.

#### 5.3.2 CAMBIOS INMUNOLÓGICOS:

No se objetivó ningún cambio en las pruebas cutáneas, la IgE específica o la IgG4 específica a los 3 meses de seguimiento.

#### 5.4 COMPARACIÓN ENTRE GRUPOS: CAMBIOS INMUNOLÓGICOS

A pesar de que no hubo diferencias estadísticamente significativas en las medias de las diferentes variables estudiadas (prueba cutánea, IgE e IgG4 específicas a clara) entre los 3 grupos a los 3 meses del seguimiento, los niveles de IgG4 ascendieron en los GA y de APTL siendo muy superiores las cifras mostradas por el GA (media 6,12 mg/L; DS 7,8) con respecto al grupo de APTL ( 1,99 mg/L; DS 2,2) en dicho momento del estudio aunque no se alcanzó la significación estadística (t de Mann-Whitney). Fig 7



**Fig. 7**

## 5. DISCUSIÓN:

Con la presente tesis presentamos los resultados del primer estudio controlado y con un número significativo de pacientes (N=42) sobre la eficacia y seguridad de un nuevo protocolo rápido de inducción oral de tolerancia a huevo en niños alérgicos. Hemos demostrado la posibilidad de lograr la tolerancia a huevo normalmente cocinado y una moderada cantidad de clara cruda en el plazo de pocos días, especialmente en pacientes con alergia menos grave. La eficacia fue algo menor que la obtenida con el único protocolo rápido publicado con huevo, propuesto por un grupo japonés [83]. En dicho estudio se logró la tolerancia en el 100% de los casos, manteniéndose la desensibilización tras más de 1 año de seguimiento, aunque todos los niños presentaron también reacciones adversas, con síntomas similares a los referidos en nuestro estudio. Debe tenerse en cuenta, sin embargo, el escaso número de pacientes incluidos en dicho trabajo (solamente 6), lo que lo hace difícilmente comparable con nuestros resultados.

Al igual que en el mencionado estudio [83] consideramos suficiente buscar la tolerancia de 8 ml de clara cruda y un huevo cocinado por tratarse de una cantidad del alimento crudo no inferior a la cantidad que se ingiere en una dieta normal. A pesar de que la biodisponibilidad del huevo es mucho mayor si se ingiere cocinado, es cierto que hay alimentos en los que se suele ingerir crudo en pequeñas cantidades. Por ejemplo, una cucharada de mayonesa contiene 0,3 ml de clara de huevo, la mayoría de los helados contienen yema en lugar de clara pero en caso de contener clara la cuantía no suele ser superior a  $\frac{1}{4}$  de huevo (menos de 8 ml) en 125 ml de helado.

A nuestros pacientes se les indicaba la ingesta de huevo normalmente cocinado y sólo se les advertía sobre la ingesta de grandes cantidades de clara cruda, como ocurre en los huevos pasados por agua o los merengues. Por otro lado, no tendría sentido forzar la desensibilización con un huevo crudo entero si al paciente posteriormente no se le

indicaba la ingesta regular de esa cantidad de clara cruda (unos 30 ml) con regularidad, lo que supondría una dieta difícilmente asumible por los niños. Por otro lado y dados los efectos terapéuticos del consumo regular de huevo en bollería sobre la tolerancia a huevo normalmente cocinado [43,44], cabría esperar unos resultados similares con la ingesta de huevo cocinado sobre la tolerancia a cantidades cada vez mayores de clara cruda. Este hecho ha podido ser demostrado también en nuestro estudio: tanto en los pacientes desensibilizados (GA) como en los alérgicos sólo a clara cruda (GAPTL), se mejoró significativamente la tolerancia a clara cruda a los 3 meses de ingerir huevo normalmente cocinado, sin que se produjesen reacciones adversas. El incremento de la tolerancia a clara cruda se produjo, efectivamente, también, en los desensibilizados a huevo, llegando a tolerar de media una cantidad muy superior a la lograda durante la fase de inducción de tolerancia oral. Podemos confirmar, por tanto, el efecto beneficioso que una dieta con ingesta de huevo normalmente cocinado provoca en alérgicos a huevo aunque no toleren aún la clara cruda y, por otro lado, se demuestra que se mantiene e incluso se incrementa la tolerancia a clara cruda lograda con la desensibilización aunque no se indique la ingesta regular de clara cruda sino de huevo normalmente cocinado.

Estos resultados también apoyan la idea de no someter a procesos de inmunoterapia oral o desensibilización a los pacientes que ya toleren el huevo cocinado aunque sigan siendo alérgicos a huevo crudo y sugieren la recomendación en estos casos de la ingesta regular de huevo cocinado desde el primer momento en que fuese tolerado, sin esperar a la tolerancia, generalmente más tardía, del huevo crudo.

Es importante, por tanto, conocer el momento en que se produce la tolerancia al huevo normalmente cocinado. En el estudio de Lemon Mulé referido previamente [21] se llegó a la conclusión de que la IgE específica a clara, OVA u ovomucoide no eran capaces de predecir con fiabilidad qué pacientes reaccionarían con huevo cocinado y

quienes lo tolerarían. Ando y cols [24] establecen la cifra de 1,16 KU/L de IgE específica a ovomucoide como aquella con el 95% de sensibilidad para la detección de alérgicos a huevo cocinado. Nuestro estudio demuestra que las pruebas cutáneas y la IgE a ovomucoide son las pruebas que mejor nos orientarán sobre si un paciente va a tolerar o no huevo cocinado. La positividad de la IgE específica y unas pruebas cutáneas  $\geq 4$  mm de diámetro de la pápula con ovomucoide nos sugerirán alergia clínica a huevo cocinado. Al enfrentarnos a la toma de decisiones sobre la realización de pruebas de exposición oral o dietas de evitación del alimento, debemos tener en consideración no sólo los resultados de las pruebas cutáneas y de la IgE específica a clara de huevo u ovoalbúmina sino muy especialmente los obtenidos con ovomucoide.

El protocolo de inducción oral rápida de tolerancia descrito ha sido eficaz a corto plazo, lográndose en el 88% de los casos una tolerancia a huevo normalmente cocinado y una moderada cantidad de clara cruda, suficiente para llevar a cabo una dieta habitual con huevo. Sólo se logró la desensibilización en los 5 días previstos en el 57,1% de los casos pero una elevada proporción pudo beneficiarse de la adquisición de tolerancia en 10 días o menos (32 de los 42 pacientes), lo que supone un gran avance con respecto de protocolos previos, de varios meses de duración.

Como cabría esperar, pacientes con niveles menores de IgE específica a clara y a ovomucoide podrían desensibilizarse con más probabilidad en un plazo menor y los resultados de nuestro estudio demuestran que cifras menores de 7,5 KU/L de IgE específica para clara de huevo y ovomucoide nos indicarían con una elevada sensibilidad y especificidad la posibilidad de ser desensibilizados con este protocolo en un periodo aceptable de 10 días o menos. La presencia de cifras superiores a 22 KU/L de clara y 12 KU/L de ovomucoide haría no recomendable la desensibilización rápida

por precisar estos pacientes, con una alta probabilidad, una mayor duración de la inducción de tolerancia.

El procedimiento no está exento de riesgo, tanto en la fase de inducción como en la de seguimiento, fundamentalmente durante los primeros meses. No hubo reacciones graves durante el periodo de escalada de las dosis pero sí varias reacciones moderadas que obligaron a un abandono y a derivar a 4 pacientes a un protocolo lento.

Durante los 2 años de seguimiento la mayoría de los pacientes no volvió a sufrir reacciones o fueron leves (94,3%) pero ha sido preocupante constatar que 2 niños presentaron sendos episodios de anafilaxia a los 2-3 meses de estar tolerando con normalidad huevo cocinado. Ambos son asmáticos y ello podría haber contribuido a la gravedad de la reacción de acuerdo con lo que señalan diferentes estudios [88-89]. En los dos pacientes pudo haber algunos cofactores que facilitaran la reacción como la estación polínica en la niña alérgica a pólenes o el decúbito inmediatamente después de la ingesta en el otro paciente. Uno de ellos continúa con la ingesta regular de huevo sin incidencias ya que el diagnóstico inicial no fue de anafilaxia y sólo se confirmó tras determinaciones seriadas de triptasa, cuando ya había vuelto a ingerir huevo regularmente. Llama también la atención que este paciente presentase cifras basales relativamente bajas de IgE específica a clara de huevo y se desensibilizase con éxito en 5 días, presentando únicamente una reacción leve durante el procedimiento. Este tipo de reacciones, aunque escasas tras la desensibilización (4,8%), parecen ser impredecibles, aunque más frecuentes en asmáticos.

A partir del 4º o 5º mes de seguimiento los síntomas leves que presentaban algunos pacientes desaparecieron y no se han dado nuevas reacciones.

La mayoría de los estudios no presentan los resultados de un seguimiento a largo plazo tras la desensibilización pero en los casos en que ha sido así no se describen

reacciones similares a las referidas. Sí se han dado en la fase domiciliaria de diversos protocolos, durante la semana o 15 días en que se mantiene la misma dosis hasta el cambio a una dosis mayor en el centro hospitalario. Esto podría sugerir que durante las primeras semanas la tolerancia es más “inestable”, que el paciente está menos protegido y es más susceptible a ciertos cofactores que faciliten las reacciones y, al ser nuestro protocolo más breve, se den en el periodo de mantenimiento y no en el de inducción, como ocurriría cuando el paciente se desensibiliza con protocolos más lentos.

Estos hallazgos indican la necesidad de un seguimiento muy estrecho de los pacientes, al menos durante los primeros 6 meses, y refuerzan la importancia de una buena instrucción de los padres, los profesores y, en su caso, del paciente, en el reconocimiento y tratamiento de una reacción alérgica.

Aunque no ha sido frecuente, dos pacientes abandonaron la ingesta regular de huevo tras lograr su tolerancia, por rechazo al alimento. Es preciso contar con una elevada motivación por parte del paciente y con padres o tutores colaboradores y que entiendan bien el procedimiento al que se va a someter el paciente, la perseverancia que requiere y el riesgo a posibles reacciones, con el fin de no someter infructuosamente al niño a un procedimiento tan exigente.

En cuanto a los cambios inmunológicos, fue el GA el único en el que se detectaron cambios significativos en las pruebas cutáneas y en la IgE específica a clara de huevo, en consonancia con la mayoría de los estudios publicados [66-70], aunque en nuestro caso los cambios fueron algo más precoces, quizás por tratarse de un número mayor de pacientes, aunque no puede excluirse que se deba a la rapidez de la pauta aplicada.

Los cambios en la IgG4 específica a clara se detectaron a partir de la 3ª semana, tanto en el GA como en GAPTL, incrementándose en ambos grupos, aunque el aumento

fue muy superior en el primero. Estos cambios se han detectado más precozmente que en otros estudios [68, 52, 83] y con la primera determinación realizada tras la desensibilización, por lo que no podemos descartar que dichos cambios vayan paralelos a la inducción de tolerancia. El desarrollo de cifras superiores en los desensibilizados que en los que inician la ingesta de huevo de forma regular sugiere que sus niveles pueden desempeñar algún papel en la inducción activa de tolerancia y no sólo indicar exposición al alérgeno.

Estos cambios inmunológicos humorales detectados en nuestro estudio, como en otros protocolos de inmunoterapia oral con alimentos [56, 58, 89, 90], son similares a los que se producen tras la inmunoterapia convencional con aeroalergenos e himenópteros, es decir, descensos de la IgE e incrementos en las IgG específicas, aunque aún no está claro el mecanismo inmunológico implicado en esta tolerancia inducida.

El descenso objetivado de las células T reguladoras CD4+Fox P3+ en sangre periférica a las 3 semanas de la desensibilización [86] con huevo fue un hecho sorprendente, ya que el número de células T reguladoras específicas a huevo debería suponer una cifra muy baja dentro del conjunto de las células T reguladoras, y es difícil entender que la inmunoterapia específica pueda ocasionar un descenso en la población total de linfocitos CD4+FoxP3+ , población que incluye células de diferentes clonalidades frente a diferentes antígenos. Este hecho se ha descrito en pacientes alérgicos a leche tras la introducción de una dieta con leche en productos horneados [91] y recientemente en inmunoterapia con veneno de avispa [92] demostrándose un desplazamiento masivo (homing) de dichas células a los lugares de contacto con el antígeno de la dieta, es decir, al tracto gastrointestinal.

Hemos detectado también una mayor respuesta T reguladora, una mayor expansión de las células CD4+FoxP3+ al ser expuestas a huevo. Estos datos sugieren que la desensibilización no depende del número de células T reguladoras en sangre periférica sino de su capacidad de expansión frente al alérgeno.

## 7. CONCLUSIONES:

- El nuevo protocolo de desensibilización o inducción oral de tolerancia rápida descrito es eficaz, especialmente en pacientes con alergia a huevo menos grave.
  
- Está recomendado para pacientes con niveles de IgE específica a clara de huevo  $\leq$  22KU/L y a ovomucoide  $\leq$  12 KU/L.
  
- La seguridad durante la fase de escalada de dosis o de inducción es similar a la de los protocolos tradicionales, más lentos. No se han detectado reacciones graves pero el procedimiento no está exento de riesgo, debiendo ser aplicado siempre por personal experto en el reconocimiento y tratamiento de este tipo de reacciones.
  
- La seguridad durante los primeros meses de la fase de mantenimiento en el domicilio no está garantizada, por lo que deberá llevarse a cabo un entrenamiento riguroso de los padres y tutores en el reconocimiento y tratamiento inicial de las reacciones y en la evitación de los cofactores facilitadores, especialmente en el caso de niños asmáticos.
  
- La ingesta regular de huevo cocinado en sus formas habituales (revuelto, tortilla, cocido...) mejora la tolerancia a clara cruda, tanto en los pacientes sometidos a desensibilización como en los que toleran el huevo cocinado de forma espontánea.

-En los pacientes que toleran huevo cocinado pero no crudo podría indicarse su ingesta regular, sin que sea preciso someterlos a un protocolo de inducción de tolerancia a huevo crudo.

- La inducción rápida de tolerancia provoca cambios inmunológicos humorales similares a los obtenidos en la inmunoterapia con aerolergenos o himenópteros y a la inducción más lenta de tolerancia oral, pero son más precoces, con descensos de la reactividad cutánea y de la IgE específica a huevo a los 3 meses y elevaciones de la IgG4 a las 3 semanas del comienzo del tratamiento.

- La inducción oral rápida provoca, además, una mayor expansión de las células CD4<sup>+</sup>FoxP3<sup>+</sup> al ser expuestas al huevo a partir de las 3 semanas, es decir una respuesta de las células T reguladoras de forma precoz, acompañada de un descenso en el recuento de dichas células en sangre periférica, posiblemente por su desplazamiento a los órganos expuestos al alérgeno durante el procedimiento.

## 8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Nakamura Y, Iso H, Kita Y *et al.* Egg consumption, serum total cholesterol concentrations and coronary heart disease incidence: Japan Public Health Center-based prospective study. *British Journal of Nutrition*.2006; 96, 5:921-928.
2. Djoussé L, Gaziano JM. Egg consumption in relation to cardiovascular disease and mortality: the Physicians' Health Study. *The American Journal of Clinical Nutrition* 2008; 87, 4: 964-969.
3. Ruxton C (2010) Recommendations for the use of eggs in the diet. *Nursing Standard*.2010;24 (37): 47-55.
4. A.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;126:S1-S58.
5. 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; 120:638-46.
6. 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;64:295–303.

7. Niggemann B, Sielaff B, Beyer K, Binder C, Wahn U. Outcome of double-blind, placebocontrolled. food challenge tests in 107 children with atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy* 1999;29:91–99.
8. De Bossieu D, Dupont C. Natural course of sensitization to hen's egg in children not previously exposed to egg ingestion. *Allerg Immunol* 2006;38:113–117.
9. Vance GH, Grimshaw KE, 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;34:1855–1861.
10. Sicherer SH, Wood RA, Stablein D, Lindblad R, Burks AW, Liu AH, *et al.* Maternal consumption of peanut during pregnancy is associated with peanut sensitization in atopic infants. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:1191-7.
11. 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;123:417-23.
12. Lack G, Fox D, Northstone K, Golding J. Factors associated with the development of peanut allergy in childhood. *N Eng J Med* 2003;45:977–985.

13. Dubrac S, Schmuth M, Ebner S. Atopic dermatitis: the role of Langerhans cells in disease pathogenesis. *Immunol Cell Biol* 2010;88:400-9.
14. Boyano Martinez 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;110:304-9.
15. Savage HJ, Matsui EC, Skripak J, Wood RA. The natural history of egg allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:1413-7.
16. Sheck LP, 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.
17. Clark A, Islam S, King Y, *et al.* A longitudinal study of resolution of allergy to well cooked and uncooked egg. *Clin Exp Allergy* 2011; 41:706–712.
18. Järvinen KM, Beyer K, Vila L, *et al.* Specificity of IgE antibodies to sequential epitopes of hen's egg ovomucoid as a marker for persistence of egg allergy. *Allergy* 2007; 62:758–765.

19. Nevot Falcó S, Casas Ramisa R, Leonart Bellfill R. Bird-egg syndrome in children. *Allergol Immunopathol (Madr)*2008;31(3):161-5.
20. Lucendo AJ, Arias Á, González-Cervera J, Yagüe-Compadre JL, Guagnozzi D, Angueira T, Jiménez-Contreras S, González-Castillo S, Rodríguez-Domínguez B, De Rezende LC, Tenias JM. 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;131(3):797-804.
21. Lemon-Mule H, Sampson HA, Sicherer SH, Schreffler WG, Noone S, Novak-Wegrzyn A. Immunologic changes in children with egg allergy ingesting extensively heated egg. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:977-983.
22. Novak-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;9:234-237.
23. Novak-Wegrzyn A, Bloom KA, Sicherer SH, Schreffler WG, Noone S, Wanich N, Sampson HA. Tolerance to extensively heated milk in children with cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:342-7.

24. Ando H, Moverare R, Kondo Y, Tsuge I, Tanaka A, Magnus P, Borres MP, Urisu A. Utility of ovomucoid-specific IgE concentrations in predicting symptomatic egg allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:583-8
25. 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;5(2):96-101.
26. 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;108:720–725.
27. Wang J, Visness CM, Sampson HA. Food allergen sensitization in inner-city children with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:1076–1080.
28. Nickel R, Kulig M, Forster J, *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; 99(5):613–7.
29. Dean T, Venter C, Pereira B, Arshad SH, Grundy J, Clayton CB, Higgins B. Patterns of sensitization to food and aeroallergens in the first 3 years of life. *J Allergy Clin Immunol.* 2007 Nov;120(5):1166-7.

30. Schroeder A, Kumar R, Pongracic JA, Sullivan CL, Caruso DM, Costello J, Meyer KE, Vucic Y, Gupta R, Kim JS, Fuleihan R, and Wang X Food Allergy is Associated with an Increased Risk of Asthma *Clin Exp Allergy*. 2009; 39(2): 261–270.
31. 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; 23:347-352.
32. Mehl A, Niggemann B, Kei T, Wahn U and 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 (42)1266–1272.
33. 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;105:582-6.
34. Diéguez MC, Cerecedo L, Muriel A, Abaira V, Camacho E, Antón M and de la Hoz B. Utility of diagnostic tests in the follow-up of egg-allergic children. *Clinical and Experimental Allergy*. 2009(39) 1575-1584.
35. Crespo JF, Pascual C, Ferrer A, Burks AW, Diaz Pena JM, Martin Esteban M. Egg white-specific IgE level as a tolerance marker in the follow up of egg allergy. *Allergy Proc* 1994; 15:73–6.

36. 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;100:444–51.
37. 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; 30:1540–6.
38. 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; 51:556–62.
39. Boyano Martinez T, Garcia-Ara C, Diaz-Pena JM, Munoz FM, Garcia Sanchez G, Esteban MM. Validity of specific IgE antibodies in children with egg allergy. *Clin Exp Allergy* 2001;31:1464–9.
40. Sampson HA. Utility of food-specific IgE concentrations in predicting symptomatic food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:891-6.
41. Celik-Bilgili S, Mehl A, Verstege A *et al.* The predictive value of specific immunoglobulin E levels in serum for the outcome of oral food challenges. *Clin Exp Allergy* 2005; 35:268–73.

42. Mehl A, Rolinck-Werninghaus C, Staden U *et al.* The atopy patch test in the diagnostic workup of suspected food-related symptoms in children. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118:923–9.

43. Konstantinou GN, Giavi S, Kalobatsou A, *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; 122(2):414–5.

44. Stephanie AL, Sampson HA, Sicherer SH, Noone SA, Moshier EL, Godbold J, Nowak-Wegrzyn A. Dietary baked egg accelerates resolution of egg allergy in Children. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:473-80.

45. Fleischer DM, Tamara, Perry TT, Atkins D, Wood RA, Burks AW, Jones SM, Henning AK, Stablein D, Sampson HA, and Sicherer SH. Allergic Reactions to Foods in Preschool-Aged Children in a Prospective Observational Food Allergy Study. *Pediatrics* 2012. 130; e25-e32.

46. 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;20:213-8.

47. Flokstra-de Blok BM, Dubois AE, Vlieg-Boerstra BJ, Oude Elberink JN, Raat H, DunnGalvin A, Hourihane JO, Duiverman EJ. Health-related quality of life of food allergic patients: comparison with the general population and other diseases. *Allergy*. 2010;65(2):238-44.
48. Patriarca G, Schiavino D, Nucera E, Schinco G, Milani A, Gasbarrini GB. Food Allergy in children: Results of a standardized protocol for oral desensitization. *Hepato-gastroenterology* 1998; 45:52-58.
49. Patriarca G, Nucera E, Roncallo C, Pollastrini E, Bartolozzi F, De Paquale T *et al*. Oral desensitizing treatment in food allergy: clinical and immunological results. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:459-465.
50. PatriarcaG, Nucera E, Pollastrini E, Roncallo Ch, De Pasqualle T, Lombardo C *et al*. Oral specific desensitization in food-allergic children. *Dig Dis Sci* 2007;52:1662-1672.
51. 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;59:890-897.

52. Buchanan AD, Green TD, Jones SM, Scurlock AM, Chrstie L, Althage KA *et al.*. Egg oral immunotherapy in non-anaphylactic children with egg allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 199-205.

53. 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;151:331-5.

54. Beyer K, Wahn U. Oral immunotherapy for food allergy in children. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2008;8:553-556.

55. Niggeman B, Staden U, Rolinck-Werninghaus C, Beyer K. Specific oral tolerance induction in food allergy. *Allergy* 2006;61:808-811.

56. Staden U, Rolinck-Werninghouse 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;62:1261-1269.

57. Burks AW, Jones SM, Wood RA, Fleischer DM, Sicherer SH, Lindblad RW, *et al.* Oral Immunotherapy for Treatment o Egg Allergy in children. *N Engl J Med* 2012; 367:233-243.

58. 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;121:343-7.
59. 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* 105: 444–450.
60. Brozek JL, Terracciano L, Hsu J, Kreis J, Compalati E, Santesso N, *et al.* Oral immunotherapy for IgE-mediated cow's milk allergy: a systematic review and metaanalysis. *Clin Exp Allergy* 2012;42:363-74.
61. 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* 2005;60:1320-1322.
62. 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; 24: 75–83.
63. Burks AW, Jones SM, Wood RA, Fleischer DM, Sicherer SH, Lindblad RW, Stablein D, Henning AK, Vickery BP, Liu AH, Scurlock AM, Wayne G, Shreffle WG,

Plaut M, Sampson HA. Oral Immunotherapy for Treatment of Egg Allergy in Children. *N Engl J Med* 2012;367:233-43.

64. Skripak JM, Nash SD, Rowley H, Brereton NH, Oh S, Hamilton RG, Matsui EC, Burks AW, Wood RA. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of milk oral immunotherapy for cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol*.2008 ;122(6):1154-60.

65. Rachid R, Umetsu DT. Immunological mechanisms for desensitization and tolerance in food allergy. *Semin Immunopathol* 2012;34(5):689-702.

66. Kim EH, Bird JA, Kulis M, Laubach S, Pons L, Shreffler W, Steele P, Kamilaris J, Vickery B, Burks AW. Sublingual immunotherapy for peanut allergy: clinical and immunologic evidence of desensitization. *J Allergy Clin Immunol* 127: 640–6e1.

67. Keet CA, Frischmeyer-Guerrero PA, Thyagarajan A, Schroeder JT, Hamilton RG, Boden S, Steele P, Driggers S, Burks AW, Wood RA. The safety and efficacy of sublingual and oral immunotherapy for milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 129: 448–55.

68. Jones SM, Pons L, Roberts JL, Scurlock AM, Perry TT, Kulis M, Shreffler WG, Steele P, Henry KA, Adair M, Francis JM, Durham S, Vickery BP, Zhong X, Burks AW (2009) Clinical efficacy and immune regulation with peanut oral immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 124:292–300.

69. Blumchen K, Ulbricht H, Staden U, Dobberstein K, Beschorner J, de Oliveira LC, Shreffler WG, Sampson HA, Niggemann B, Wahn U, Beyer K (2010) Oral peanut immunotherapy in children with peanut anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 126:83–91.

70. Varshney P, Jones SM, Scurlock AM, Perry TT, Kemper A, Steele P, Hiegel A, Kamilaris J, Carlisle S, Yue X, Kulis M, Pons L, Vickery B, Burks AW. A randomized controlled study of peanut oral immunotherapy: clinical desensitization and modulation of the allergic response. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:654–660.

71. Verstege, A Mehl, C Rolinck-Werninghaus, U Staden , M Nocon, K Beyer and B Niggemann. The predictive value of the skin prick test weal size for the outcome of oral food challenges. *Clin Exp Allergy* 2005; 35:1220-1226.

72. 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;69:489–93.

73. Muller 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; 44:412–418.

74. 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; 115:1923–1933.
75. Blumchen K, Ulbricht H, Staden U, Dobberstein K, Beschorner J, de Oliveira LC, Shreffler WG, Sampson HA, Niggemann B, Wahn U, Beyer K. Oral peanut immunotherapy in children with peanut anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 126: 83–91.
76. Venter C, Pereira B, Voigt K, Grundy J, Clayton CB, Higgins B, Arshad SH, Dean T. Prevalence and cumulative incidence of food hypersensitivity in the first 3 years of life. *Allergy* 2008;63:354-359.
77. Gideon Lack. Food allergy. *N Engl J Med* 2008;359:1252-60.
78. Staden U, Blumchen K, Blankenstein N, Dannenberg N, Ulbricht H, Dobberstein K et al. Rush oral immunotherapy in children with persistent cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:418-419.
79. Bauer A, Ekanayake Mudiyansele S, Wigger-Alberti W, Elsner P. Oral rush desensitization to milk. *Allergy* 1999;54:894-895.

80. Patriarca G, Nucera E, Pollastrini E, de Pasquale T, Lombardo C, Buonomo A et al. Oral rush desensitization in peanut allergy: A case report. *Dig Dis Sci* 2006;51:471-73.

81. Martorell A, Félix Toledo R, Cerdá Mir JC, Martorell Calatayud A. Oral rush desensitization to cow milk. Following of desensitized patients during three years *Allergol et Immunopathol* 2007;35:174-6.

82. Nucera E, Schiavino D, Buonomo A, Pollastrini E, Altomonte G, Pecora V et al. Sublingual oral rush desensitization with mixed cow and sheep milk: A case report . *J Investig Allergol Clin Immunol* 2008; 18(3):219-222.

83. Itoh N, Itagaki Y, Kiruhara K. Rush Specific Oral Tolerance Induction in School-Age Children with Severe Egg Allergy: One Year Follow Up. *Allergology International* 2010;59:43-51.

84. Muñoz Ruiz MJ. Pruebas cutáneas con diferentes productos de huevo. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2010; Vol. 20, Sup 2:150.

85. García Rodríguez R, Urra JM, Feo-Brito F, Galindo PA, Borja J, Gómez E, Lara P and Guerra F. Oral rush desensitization to egg: efficacy and safety. *Clin Exp Allergy*. 2011;41(9):1289–1296.

86. Urra JM, Garcia Rodriguez R, Feo Brito F, Mur P, F Guerra. Oral desensitization to Egg Enables CD4+FoxP3+ Cells to Expand in Egg-Stimulated Cells. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2012; Vol. 22(1): 63-79.

87. Iribarren C, Tolstykh IV, Miller MK. Asthma and the prospective risk of anaphylactic shock and other allergy diagnoses in a large integrated health care delivery system. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010;104:371–7.

88. Gonzalez-Perez A, Aponte Z, Vidaurre CF. Anaphylaxis epidemiology in patients with and patients without asthma: a United Kingdom database review. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:1098–104.

89. Buchanan AD, Green TD, Jones SM, Scurlock AM, Chsistie L, Althage KA *et al.* Egg oral immunotherapy in non-anaphylactic children with egg allergy. *J allergy clin Immunol* 2007;119:199-205.

90. 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):389-396.

91. Shreffler WG, Wanich N, Moloney M. Association of allergen-specific regulatory T cells with the onset of clinical tolerance to milk protein. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123:43–52.

92. Kerstan A, Albert CH, Klein D, Broker EB, Trautmann A. Wasp venom immunotherapy induces activation and homing of CD41CD251 forkhead box protein 3-positive regulatory Tcells controlling TH1 responses. *J Allergy Clin Immunol.*2011;127:495-501.

# ANEXO I

***SEGURIDAD Y EFICACIA DE  
UN NUEVO PROTOCOLO DE  
DESENSIBILIZACIÓN RÁPIDA  
A HUEVO EN NIÑOS  
ALÉRGICOS Y SU  
SEGUIMIENTO DURANTE 2  
AÑOS.***

*Proyecto de Investigación*

*Rosa García Rodríguez*

*S. de Alergología*

*Hospital General de Ciudad Real*

## **TÍTULO DEL PROYECTO**

Seguridad y eficacia de un nuevo protocolo desensibilización rápida a huevo en niños alérgicos mayores de 5 años.

## **RESUMEN**

### **-Objetivos del estudio:**

Valorar la seguridad y eficacia de un protocolo rápido de desensibilización a huevo en niños alérgicos mayores de 5 años. Se determinará asimismo la persistencia de dicha tolerancia así como los cambios inmunológicos detectados en dichos pacientes durante su seguimiento.

### **-Metodología del estudio:**

#### **Sujetos:**

Niños mayores de 5 años atendidos en la consulta de Alergología del Hospital General de Ciudad Real, con alergia sintomática a huevo, mediada por IgE.

#### **Diseño:**

Estudio prospectivo, cuasiexperimental, abierto, controlado.

#### **Intervención:**

Se someterá a los sujetos a un protocolo rápido, de 5 días de duración, de ingestión de clara de huevo en dosis crecientes, hasta lograr la tolerancia de un huevo cocinado. Se realizará un seguimiento de dichos pacientes y de un grupo control de niños alérgicos a huevo no desensibilizados, a lo largo de 2 años, con controles clínicos e inmunológicos a los 1, 3, 6, 12 y 24 meses. Se probará la persistencia de la tolerancia en los desensibilizados tras varios periodos de evitación del alimento.

#### **Variables:**

Las variables principales serán el número y gravedad de las reacciones presentadas durante la desensibilización, la cantidad de huevo tolerada y los días hasta lograr dicha tolerancia. Serán variables secundarias los resultados de las pruebas de provocación con huevo, la IgE y la IgG específicas en los diferentes momentos del seguimiento.

#### **Estudio estadístico:**

Se realizará un análisis descriptivo de las variables principales del estudio y se compararán los dos grupos entre sí y el grupo activo en diferentes momentos del seguimiento, aplicando en cada caso los análisis estadísticos correspondientes.

## ANTECEDENTES Y JUSTIFICACIÓN:

El huevo es uno de los alimentos básicos en la dieta occidental y se encuentra frecuentemente como alimento oculto o en pequeñas cantidades en innumerables productos elaborados. Este elevado consumo de huevo hace que, con la leche, sea una de las principales causas de alergia a alimentos en menores de 3 años y la causa más frecuente de anafilaxia en niños en Europa. La mayoría de los pacientes desarrolla alergia clínica a huevo en los dos primeros años de vida y pierde la sensibilidad clínica a partir de los 5-7 años de edad aunque una proporción importante (34%) mantiene una alergia persistente a partir de esa edad<sup>1-4</sup>.

La prevalencia de alergia a huevo es variable según los estudios debido a los diferentes criterios empleados para su diagnóstico y a la edad de los pacientes estudiados. En un meta-análisis publicado en el año 2007<sup>1</sup> con búsqueda sistemática en MEDLINE y EMBASE a partir del año 1990, las cifras oscilaban entre un 0,5 y un 2,5 % en niños preescolares considerados alérgicos en función de la H<sup>e</sup> clínica y los resultados de las pruebas cutáneas y la IgE. Esta prevalencia nunca superaba el 1% en los estudios realizados sobre niños mayores de 5 años o adultos, confirmando la evolución a la tolerancia oral mencionada previamente.

Hasta hace pocos años, la única intervención posible sobre los alérgicos a alimentos era su evitación estricta. Esta medida no soluciona definitivamente el problema al permanecer esta población en riesgo de reacciones, a veces graves, con la ingesta inadvertida del huevo. Por otro lado, la vigilancia constante que requiere la evitación de un alimento tan ubicuo y el miedo a posibles reacciones supone una importante merma en su calidad de vida.

Existen experiencias previas de inducción de tolerancia oral (ITO) con varios alimentos<sup>5-11</sup> como única forma de modificar el curso natural de la alergia persistente a los mismos o, al menos, como medio para evitar reacciones con su toma inadvertida. Las pautas propuestas consisten en la administración de dosis crecientes del alimento por vía oral hasta alcanzar una cantidad equivalente a una ración normal del alimento o la suficiente como para protegerse de tomas inadvertidas del mismo. Tras esta fase de inducción se indica la ingesta regular del alimento, generalmente diaria. Dicha medida se aconseja al no existir consenso sobre la persistencia de la tolerancia inducida, que según algunos autores sería persistente, como la lograda tras inmunoterapia con aeroalergenos mientras que otros la consideran una desensibilización en sentido estricto, manteniéndose exclusivamente mientras el sujeto está expuesto al alérgeno.

La mayoría de las experiencias en este sentido son desalentadoras y hay casos descritos en los que se pierde la tolerancia en el plazo de 48 horas<sup>12</sup> de la eliminación del alimento en la dieta. En otros<sup>10</sup> se demuestra una tolerancia que se mantiene sin necesidad de la ingestión del alimento en un 36% de los sometidos a ITO pero, dado lo prolongado de la pauta de desensibilización y el periodo de seguimiento (aprox. 21 meses) en dicho estudio, no puede descartarse que se trate de un desarrollo natural de tolerancia.

Este comportamiento clínico debería tener su traducción en los cambios inmunológicos desarrollados a lo largo de la ITO. No se conoce aún si se trata de una modificación duradera del sistema inmune, es decir, de una recuperación del imbalance Th1/Th2 hacia el predominio de la actividad Th1 o si se trataría de una reducción temporal de la IgE específica como ocurre en la desensibilización con fármacos. Los datos inmunológicos que se han obtenido sobre pacientes desensibilizados no aportan luz en este sentido. En la mayoría de los estudios se detectan cambios inmunológicos similares a los que se producen tras la inmunoterapia convencional con aeroalergenos, es decir, un descenso de la IgE y un incremento de las IgG específicas<sup>10,11,13,14</sup> a pesar de que el comportamiento clínico parece asemejarse más al de una desensibilización por la reversibilidad de los resultados.

Por otro lado, se observa en algunos estudios una asociación entre niveles altos de IgE específica al alimento y el fracaso en la ITO, lo que podría ser utilizado en la predicción de su éxito<sup>5</sup>, resultados que no han podido confirmarse en todos los casos<sup>14</sup>.

Las pautas de desensibilización publicadas se han llevado a cabo generalmente en varias semanas o meses. La mayoría de estos protocolos se han probado seguros y eficaces<sup>5-15</sup> y entre el 52% y el 90% de los niños logra tolerar cantidades al menos suficientes para quedar protegidos de las ingestas accidentales del alimento.

Recientemente se han descrito, con leche de vaca y otros alimentos<sup>16-20</sup>, pautas rápidas, de una semana de duración de la fase de inducción. Las series más amplias son la de Staden<sup>(16)</sup> y la de Martorell<sup>(19)</sup> con 9 y 4 niños respectivamente, desensibilizados a leche de vaca con éxito en un plazo de entre 3 y 7 días en el 66-75% de los casos pero lográndose la tolerancia para dosis protectoras en el 100% de los niños, siendo siempre leves las reacciones observadas durante el procedimiento. Dichas pautas suponen una ventaja crucial para el paciente al adelantar sustancialmente el momento en que el sujeto queda protegido de reacciones alérgicas potencialmente graves, sin que parezca incrementarse el riesgo con respecto a los protocolos descritos previamente. Hasta donde hemos podido conocer, no se ha publicado por el momento ninguna pauta de inducción de tolerancia oral rápida con huevo.

## **HIPÓTESIS DEL ESTUDIO**

El nuevo protocolo de inducción rápida de tolerancia oral a huevo en niños alérgicos mayores de 5 años es seguro y eficaz.

**OBJETIVOS:****Objetivo principal:**

-Determinar la seguridad y eficacia de un nuevo protocolo de inducción rápida de tolerancia oral a huevo en niños alérgicos mayores de 5 años.

**Objetivos secundarios:**

-Analizar los cambios en el estudio alergológico ( pápula de la prueba cutánea, IgE, IgG específicas) en los pacientes desensibilizados a lo largo del seguimiento y comparar dichos resultados con los obtenidos en el grupo control.

- Comparar los sujetos desensibilizados con éxito con los que no puedan lograrlo, en cuanto a características clínicas e inmunológicas.

-Evaluar la persistencia de la tolerancia inducida tras dieta de evitación de huevo.

**METODOLOGÍA DEL ESTUDIO:****Diseño:**

Estudio piloto, prospectivo, cuasiexperimental, abierto, controlado.

**Sujetos del estudio:**

Niños mayores de 5 años atendidos en el Sº de alergología del Hospital General de Ciudad Real, diagnosticados de alergia sintomática a huevo

**Criterios de inclusión:**

Niños mayores de 5 años y que cumplan todos estos requisitos:

-Anamnesis sugestiva de alergia inmediata a huevo (urticaria, angioedema, vómitos, diarrea, disnea, hipotensión en las primeras dos horas tras ingerir huevo)

-Pruebas cutáneas positivas a huevo o sus proteínas ( pápula 3 mm mayor que la del control negativo). Se utilizará para ello clara cruda pasteurizada y extractos comerciales (Laboratorios LETI.)

-IgE > 0.35 KU/L (CAP, Phadia) a huevo o sus proteínas determinada mediante CAP (Farmacia).

-Prueba de exposición oral a huevo positiva o historia inequívoca de reacción a huevo en los 6 últimos meses.

No será imprescindible la prueba de exposición oral positiva si:

-Las pruebas cutáneas con huevo o sus proteínas presentan un diámetro  $\geq$  a 13

mm de diámetro medio <sup>21</sup> ó

-La IgE específica a huevo o sus proteínas es  $\geq$  a 7 KU/L <sup>22</sup>

#### **Criterios de exclusión:**

Pacientes inestables desde el punto de vista respiratorio o con enfermedades intercurrentes en el momento de comenzar la desensibilización.

Se obtendrá de los padres o tutores la firma del consentimiento informado para la ITO. Los niños de los que no se obtenga dicho consentimiento serán incluidos en el grupo control en caso de autorizarlo.

#### **Tamaño de la muestra:**

Teniendo en cuenta que la exposición a la intervención (factor protector) es eficaz en un 70 % de los casos aprox y que en los pacientes no desensibilizados la tolerancia espontánea en el corto periodo del protocolo es prácticamente nula (1%); considerando una elevada razón (99) entre no expuestos y expuestos al protocolo de desensibilización, con un nivel de confianza del 95% y una potencia del 80%, el tamaño de muestra necesario sería de un caso y 9 controles. No obstante, al tratarse de un estudio piloto en el que no sólo se pretende valorar la eficacia de la pauta propuesta, se incluirán en el estudio todos los casos que nos permita la capacidad de atención del servicio y la voluntad de los participantes, durante los próximos 12 meses, lo que calculamos en unos 25 pacientes por rama de tratamiento.

#### **Intervención:**

Se solicitará la aprobación por parte del Comité Ético y de Investigación Clínica (CEIC) del Hospital.

Antes de comenzar la desensibilización se realizarán pruebas cutáneas y una extracción de sangre para estudio inmunológico.

El protocolo de desensibilización se llevara a cabo en el H de día de Alergología del Hospital General de Ciudad Real, con supervisión directa por personal médico y de enfermería y todas las medidas de reanimación cardiopulmonar y para el tratamiento de las eventuales reacciones alérgicas que podrían desencadenarse durante el procedimiento.

Los pacientes permanecerán vigilados durante 7 horas cada día con posibilidad de ampliación de dicho horario en caso de precisarlos. A los pacientes con anamnesis de anafilaxia o que

durante la desensibilización presenten reacciones moderadas mantendrán durante el procedimiento un vía venosa.

Se utilizará para la desensibilización clara de huevo pasteurizada mezclada algún alimento (yogur, batido) bien tolerado por el paciente.

Su administración oral se programará de la siguiente manera:

Día	Intervalo	Hora	Dosis (ml de clara)
1	1 hora	9	0,1 ml al 1/100
		10	0,5 1ml al 1/100
		11	1 ml al 1/100
		12	5 ml al 1/100
2	1 hora	9	1 ml al 1/10
		10	2 ml al 1/10
		11	5 ml al 1/10
		12	1 ml sd*
3	1,5 horas	9	2 ml sd
		11,30	4 ml sd
4	1,5 horas	9	6 ml sd
5		9	8 ml sd
		11,30	Tortilla francesa

\*sd: Sin diluir

El protocolo se modificará para cada paciente en función de la tolerancia al huevo de la siguiente manera:

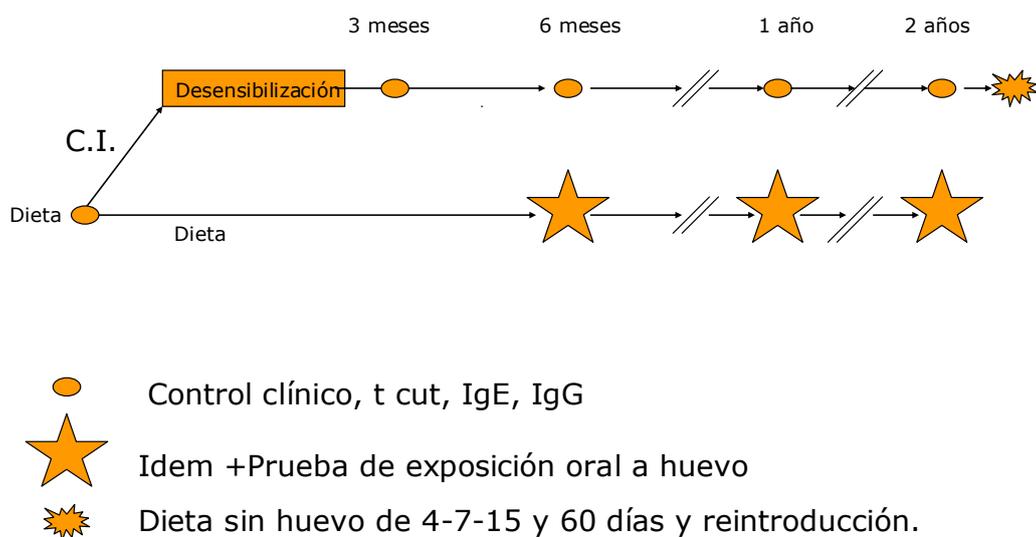
-En caso de **reacción alérgica leve**: Síntomas subjetivos aislados (prurito en cavidad oral, náuseas, dolor abdominal) o que afecten sólo a la piel o tejido celular subcutáneo (urticaria o angioedema). Se tratarán los síntomas en caso necesario y se proseguirá con la pauta tras quedar el paciente asintomático.

-En caso de **reacción moderada**, que afecte a más de un órgano: Urticaria generalizada o angioedema y/o rinitis, tos, disnea leve, sibilancias y/o vómitos o despeño diarreico. Se tratará la reacción y se reanudará la desensibilización al día siguiente comenzando por la dosis previa tolerada.

-En caso de **reacción grave**, con compromiso hemodinámico, neurológico o insuficiencia respiratoria: Cianosis, Sat O<sub>2</sub> < 90%, hipotensión, confusión incontinencia, pérdida de la consciencia. Se tratará la reacción con los recursos y en el servicio adecuado y se valorará o suspender la desensibilización o reducir la dosis a la décima parte de la que le provocó la reacción

En caso de lograrse la tolerancia a 8 ml de clara cruda y un huevo cocinado se dará por finalizada la desensibilización. En los que no toleren el huevo entero cocinado o no lleguen a tolerar 8 ml de clara se proseguirá la desensibilización con una pauta lenta, incrementando 0,5 ml de clara cada semana. En los que, a pesar de tolerar 8 ml de clara no toleren huevo cocinado, se buscará alcanzar la tolerancia de 15 ml de clara antes de exponer al paciente de nuevo a la ingesta de un huevo entero (un huevo=30 ml de clara).

## DISEÑO DEL ESTUDIO



**Seguimiento de los pacientes:**

Se realizará el seguimiento de ambos grupos (activo y control) durante 24 meses. Se registrarán las reacciones adversas con huevo presentadas a lo largo de dicho seguimiento en todos los sujetos.

A mes y a los 3, 6 12 y 24 meses se realizarán nuevas pruebas cutáneas y determinaciones analíticas en el grupo activo.

En el grupo control se realizarán las mismas exploraciones y una prueba de exposición oral controlada con huevo a los 6, 12 y 24 meses de seguimiento.

A los 24 meses el grupo activo será sometido a dieta de eliminación estricta de huevo durante 4, 7, 15 y 60 días sucesivamente. Tras dichos periodos se les someterá de nuevo a exposición oral a huevo

**VARIABLES DEL ESTUDIO:**

- Principales:**
- Número y gravedad de las reacciones adversas a la exposición oral a huevo durante la fase de inducción de tolerancia
  - Dosis máximas de huevo toleradas por cada paciente y días hasta alcanzarlas.

**Secundarias:**

- Número y gravedad de las reacciones adversas a la exposición oral (accidental o programada) a huevo durante la fase de seguimiento, en ambos grupos.
- Resultado de las pruebas de exposición oral en pacientes del grupo control, en los diferentes momentos del seguimiento.
- Resultado de las pruebas de exposición oral en pacientes desensibilizados, tras las diferentes dietas de evitación,.
- Tamaño de la pápula de la prueba cutánea en prick, IgE específica e IgG específica, en ambos grupos a lo largo del seguimiento

**ANÁLISIS ESTADÍSTICO:**

Los datos de cada paciente serán recogidos en un Cuaderno de Recogida de Datos con el fin de facilitar la captura detallada y sistemática de los mismos. Para el análisis estadístico se utilizará el paquete estadístico SPSS versión 15.0.

Se realizará un análisis por intención de tratar, incluyendo las pérdidas durante la desensibilización o a lo largo del seguimiento

Se analizarán los grupos activo y control en cuanto a las características demográficas y clínicas basales (edad, sexo, historia de anafilaxia o no, niveles de IgE basales o tamaño de pápula de la prueba cutánea ) con el fin de demostrar que son comparables .

Se realizará un estudio descriptivo de las variables del estudio (nº y gravedad de las reacciones durante la desensibilización y durante el seguimiento, días hasta la adquisición de la tolerancia, dosis máximas toleradas, IgE e IgG específicas y resultados de la prueba de exposición oral en los diferentes momentos).

Se compararán los resultados obtenidos en ambos grupos mediante las pruebas de Chi cuadrado o test exacto de Fisher en caso variables dicotómicas o mediante la prueba t de Student para las variables cuantitativas que sigan distribución normal. Se recurrirá a la U de Mann-Whitney para las cualitativas policotómicas o las cuantitativas no normales.

Tras el seguimiento se compararán la IgE e IgG específicas y el tamaño de la pápula recogidos en los diferentes momentos del estudio (3, 6, 12 y 24 meses) con las cifras basales mediante el t de student para datos apareados o el test de Wilcoxon dependiendo de que las diferencias entre los datos sigan o no una distribución normal.

#### **UTILIDAD CLÍNICA:**

De confirmarse la hipótesis del estudio podría proporcionarse a los niños alérgicos a huevo una alternativa segura y rápida a la dieta exenta de huevo, evitando el riesgo de las reacciones accidentales y los efectos psico-sociales que implica el difícil seguimiento de dicha dieta.

**Referencias bibliográficas:**

1. Roberto J Rona, Thomas Keil, Colin Summers, David Gislason, Laurian Zuidmeer, Eva sodergren et al. The prevalence of food allergy: A meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120:638-46.

2. Venter C, Pereira B, Voigt K, Grundy J, Clayton CB, Higgins B, Arshad SH, Dean T. Prevalence and cumulative incidence of food hypersensitivity in the first 3 years of life. *Allergy* 2008;63:354-359.

3. Gideon Lack. Food allergy. *N Engl J Med* 2008;359:1252-60.

4. Boyano Martinez , 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;110:304-9

5. G Patriarca, Dschiavino, E Nucera, G Schinco, a Milani, GB Gasbarrini. Food Allergy in children: Results of a standardized protocol for oral desensitization. *Hepato-gastroenterology* 1998; 45:52-58.

6. Giampiero Patriarca, Eleonora Nucera, Emanuela Pollastrini, Chiara Roncallo, Tiziana De Pasquale, Carla Lombardo et al. Oral specific desensitization in food-allergic children. *Dig Dis Sci* 2007;52:1662-1672.

7. 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;59:890-897

8. Ariana D Buchanan, Todd D Green, Stacie M Jones, Amy M Scurlock, Lynn Chrsitie, Karen A Althage et al.. Egg oral immunotherapy in nonanaphylactic children with egg allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 199-205.

9. Kirsten Beyer, Ulrich Wahn. Oral immunotherapy for food allergy in children. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2008;8:553-556.

10. U Staden, C Rolinck-Werninghouse, F Brewe, U Wahn, B Niggemann, K Beyer. Specific oral tolerance induction in food allergy in children: efficacy and clinical patterns of reaction. *Allergy* 2007;62:1261-1269.

11. 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;121:343-7.

12. C Rolinck-Werninghaus, U Staden, A Mehl, E Hamelmann, K Beyer, B Niggemann. Specific oral tolerance induction with food in children: transient or persistent effect on food?. *Allergy* 2005;60:1320-1322.

13. Buchanan AD, Green TD, Jones SM, Scurlock AM, Chsistie L, Althage KA et al. Egg oral immunotherapy in nonanaphylactic children with egg allergy. *J allergy clin Immunol* 2007;119:199-205).

14. L Zapatero, E Alonso, V Fuentes, MI Marínez. Oral desensitization in children with cow's milk allergy. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2008; 18(5):389-396.

15. Kristen Beyer and Ulrich Wahn, Oral immunotherapy for food allergy in children. *Current Opinio in Allergy and Clinical Immunology* 2008;8:553-556.

16. Ute Staden, Katharina Bluncken, Nike Blankenstein, Nicole Dannenberg, Helen Ulbricht, Kerstin Dobberstein et al. Rush oral immunotherapy in children with persistent cow's milk allergy. *J allergy clin Immunol* 2008;122:418-419.

17. Bauer A, Ekanayake Mudiyanseilage S, Wigger-Alberti W, elsner P. Oral rush desensitization to milk. *Allergy* 1999;54:894-895.

18. G Patriarca, E Nucera, E Pollastrini, T de Pasquale, C Lombardo, A Buonomo et al. Oral rush desensitization in peanut allergy: A case report. *Dig Dis Sci* 2006;51:471-73.

19. A Martorell, R Félix Toledo, JC Cerdá Mir, A Martorell Calatayud. Oral rush desensitization to cow milk. Following of desensitized patients during three years  
Allergol et Immunopathol 2007;35:174-6.

20. E Nucera, D Schiavino, A Buonomo, E Pollastrini, G Altomonte, V Pecora et al. Sublingual oral rush desensitization mixed cow and sheep milk: A case report . J Investig Allergol Clin Immunol 2008; 18(3):219-222.

21. A. Verstege, A Mehl, C Rolinck-Werninghaus, U Staden , M Nocon, K Beyer and B Niggemann. The predictive value of the skin prick test wheal size for the outcome of oral food challenges. Clin Exp Allergy 2005; 35:1220-1226.

22. Sampson HA. Utility of food-specific IgE concentrations in predicting symptomatic food allergy. J Allergy Clin Immunol 2001;107:891-6.

# ANEXO II

ISSN 1018-9068

# Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology

Volume 20, Supplement 2, 2010

**PONENCIAS Y COMUNICACIONES****XXVII Congreso Nacional de la Sociedad Española  
de Alergología e Inmunología Clínica****Madrid, 10-13 de noviembre de 2010**

---

Official Organ of the Spanish Society  
of Allergology and Clinical Immunology



seaic

---

Official Organ of INTERASMA-  
The International Association of Asthmology



---

[www.jiaci.org](http://www.jiaci.org)

 **ESTYON** publicidad

Estudio, valoración y seguimiento de los perfiles de sensibilización alérgica en población pediátrica del sur de Madrid (Proyecto ESPLORA). Objetivos del estudio y análisis de la muestra

*J Ruíz, Hornillos, B Rodríguez, Jiménez, E González, Mancebo, A Losada Peña, MJ Trujillo Trujillo, F de la Torre Martínez, ..... 149*

Perfiles de sensibilización en pacientes españoles e inmigrantes extranjeros con alergia respiratoria

*D González de Olano, A Moreno Fernández, C Vidal Albareda, B Rodríguez Domínguez, J González Cervera, J Domínguez Ortega ..... 149*

## Enfermería

→ Pruebas cutáneas con diferentes productos de clara de huevo  
*MJ Muñoz Ruíz, E Andrés Mayor, AM Sánchez Ortiz, MJ Ruíz Asensio, P García Pozo, MD Díaz García ..... 150*

Pruebas de exposición controlada con AINEs en pacientes asmáticos

*E Gimeno Genovés, A Lis March, E Ibáñez Echevarría, M Fuertes Ríos, MA Díaz Palacios, MD Hernández Fernández de Rojas . 150*

Necesidad de creación de un protocolo de administración de inmunoterapia

*MA Pacheco Martínez, MD Alcolea Martínez, M Antón Gironés, R Rodríguez Pacheco, V Jover Cerdà, J Doménech Witek ..... 151*

Estudio de enfermería a pacientes que inician tratamiento con inmunoterapia subcutánea

*A Santos Jareño, MP Calonge Flores, D Moral Cuellar, M Herrera García 151*

Adherencia al tratamiento con adrenalina para autoadministración

*MC Armñana Domingo, E Gimeno Genovés, J Reyes Balaguer, R López Salgueiro, S Calaforra Méndez, MD Hernández Fdez. de Rojas ..... 152*

## Enfermería II

Experiencia de educación comunitaria para la salud mediante un taller de autocuidados para niños con alergia a alimentos  
*P de Diego Pardo, S del Río Prados, R Heredia Revuelto, V López Carrasco, J Contreras Porta, MC López Serrano ..... 152*

Plan de cuidados para pacientes con patología alérgica  
*R Heredia Revuelto, S del Río Prados, V López Carrasco, A Tallón López, P de Diego Pardo ..... 153*

# ANEXO III



El Comité Organizador de la  
**REUNIÓN DE CLAUSURA DE LAS XIX SESIONES INTER-HOSPITALARIAS  
DE LA SOCIEDAD MADRID-CASTILLA LA MANCHA  
DE ALERGOLOGÍA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA**

**CERTIFICA** que  
**Dña. Rosa García Rodríguez**  
ha presentado la Ponencia  
**“Desensibilización Rápida a Huevo”**

Dr. Álvaro Moreno Ancillo  
Pte. Comité Organizador

Oropesa, Toledo  
18 y 19 de Junio de 2010

Dra. Matilde Rodríguez Mosquera  
Pta. SMCLM

# ANEXO IV

**20** **XXXIV Congreso**  
**10** **Sociedad Española de Inmunología Clínica**  
**y Alergología Pediátrica**

**20 a**  
**22 de**  
**Mayo**

**Sede:**  
**Palexco**

**Ciudad:**  
**A Coruña**



## COMUNICACIÓN ORAL

**SESCAM**  
**HOSPITAL GENERAL DE CIUDAD REAL**  
 DILIGENCIA: Para hacer constar que la  
 presente fotocopia concuerda en todos sus  
 extremos con el documento original.

Ciudad Real, 26 MAY 2010

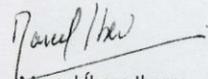
El Director de Gestión y S.S.G.O.  
 P.O.

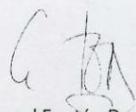
Don / Doña

**R.García Rodríguez, P.A. Galindo, F. Feo, E. Gómez, J.  
 Borja, B. Mateo, V. Peña, P.Lara, A. Castro, N.Sánchez**

han participado en el  
**XXXIV Congreso de la Sociedad Española**  
**de Inmunología Clínica y Alergología Pediátrica, SEICAP,**  
 celebrado en A Coruña los días 20, 21 y 22 de mayo de 2010  
 con la presentación de la comunicación oral

**DESENSIBILIZACIÓN RÁPIDA A HUEVO: SEGURIDAD Y EFICACIA**

  
 Dr. Marcel Íbero Iborra  
 Presidente del Comité Científico  
 y Presidente SEICAP

  
 Dr. Manuel Fontán Domínguez  
 Presidente del XXXIV Congreso  
 de la SEICAP



Congreso Declarado de Interés Científico Sanitario por el Ministerio de Sanidad y Consumo.  
 Congreso Reconocido de Interés Científico Sanitario por el Departamento Territorial de Sanidad de la Coruña

# ANEXO V

## Oral rush desensitization to egg: efficacy and safety

R. García Rodríguez<sup>1</sup>, J. M. Urra<sup>2</sup>, F. Feo-Brito<sup>1</sup>, P. A. Galindo<sup>1</sup>, J. Borja<sup>1</sup>, E. Gómez<sup>1</sup>, P. Lara<sup>1</sup> and F. Guerra<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Allergy Section, Hospital General de Ciudad Real, Ciudad Real, Spain, <sup>2</sup>Immunology Section, Hospital General de Ciudad Real, Ciudad Real, Spain and

<sup>3</sup>Department of Allergy and Pathology, Medical School Unit, Hospital Reina Sofía, Córdoba, Spain

### Clinical & Experimental Allergy

#### Summary

**Background** Current management of egg allergy relies on egg elimination from the diet. It does not protect patients from reactions after accidental ingestion of the food and it has a negative influence on quality of life. To solve these problems, some desensitization protocols have been described that are safe and effective, but only one study of a rush regimen for egg with a small patient sample has been published.

**Objective** To evaluate the safety, efficacy and immunologic effects of an oral rush desensitization protocol for immediate egg allergy.

**Methods** Subjects aged 5 years or older with symptomatic IgE-mediated allergy to hen's egg underwent a 5-day oral tolerance induction regimen and were subsequently maintained on a regular egg intake. The variables studied were the reactions that occurred during the induction regimen and follow-up and the duration of desensitization. Prick test weal size and egg white-specific IgE and IgG concentrations were monitored.

**Results** Twenty-three patients between 5 and 17 years of age entered the protocol. Twenty (86.9%) achieved the daily intake of a whole cooked egg, 14 of them within the scheduled 5 days. One abandoned the protocol and two were changed to a slower regimen because of repeated reactions. Allergic reactions were frequent but in general were mild. No severe reactions occurred. During follow-up of at least 6 months, egg was well tolerated by all patients. Compared with baseline, skin prick test weal size and egg white-sIgE levels had fallen at 3 months, although the differences were only significant at 6 months.

**Conclusions and Clinical Relevance** The rush protocol described is useful and safe for achieving tolerance to egg within a few days but it should always be performed in a highly supervised setting. A high proportion of patients allergic to egg can effectively be desensitized using the described schedule, with the advantage of shortening the time to become protected from reactions after inadvertent ingestion of egg, with no increase in the risk compared with the earlier reported slower protocols.

**Keywords** egg allergy, egg immunotherapy, oral rush desensitization, specific oral tolerance induction

Submitted 4 August 2010; revised 15 December 2010; accepted 17 January 2011

#### Correspondence:

R. García Rodríguez, Sección de Alergología, Hospital General de Ciudad Real, C/Obispo Torija s/n, 13005 Ciudad Real, Spain. E-mail: rosag@sescam.org  
Cite this as: R. García Rodríguez, J. M. Urra, F. Feo-Brito, P. A. Galindo, J. Borja, E. Gómez, P. Lara and F. Guerra, *Clinical & Experimental Allergy*, 2011 (41) 1289–1296.

#### Introduction

Hen's egg is one of the main causes of food allergy in children under 3 years of age in Europe. The prevalence of egg allergy varies depending on the study; data from a meta-analysis [1] reported figures between 0.5% and 2.5% in pre-schoolchildren considered to be allergic based on the clinical history, the results of skin prick tests (SPT) and specific IgE (sIgE) levels. The prevalence has never exceeded 1% in studies performed in children over 5 years of age or in adults, suggesting a natural progression of the disorder towards tolerance. The largest prospective study

published, with a cohort of 53 children, reported the onset of tolerance in 50% of cases by 4–4.5 years of age [2]; however, there are more recent studies that suggest that tolerance develops later, although this may be due to the inclusion of a more atopic population [3]. In any case, allergy persists in a significant proportion of patients after 5 years of age [4, 5].

Until a few years ago, the only possible intervention for food allergy was avoidance of the food, but this does not adequately resolve the problem, as the affected population remains at risk of sometimes serious reactions after accidental ingestion of the food [6]. Furthermore, the

constant attention required to avoid egg, a food that is so widely used, and the fear of possible reactions, lead to a substantial decrease in the health-related quality of life of both the patients and their families.

Previous experience has shown oral tolerance induction or desensitization to various foods to be the only method to modify the natural course of allergy, or at least, to avoid reactions after inadvertent ingestion [7–14]. The proposed regimens consist of the administration of increasing doses of the food orally until a normal portion is tolerated, or at least, until a sufficient quantity is tolerated to protect against accidental intake. After desensitization, the food must be eaten regularly to maintain tolerance.

Modification of the clinical response to egg ingestion after the regimens described above usually leads to parallel immunological changes. In most cases, there are changes similar to those that occur after conventional immunotherapy with aeroallergens, that is, a fall in the sIgE and a rise in the specific IgG (sIgG) [13–16].

The desensitization regimens published in the literature have usually been performed over periods of weeks or months. Most of these protocols have been found to be safe and effective, and between 52% and 90% of children achieve the above-mentioned objectives [7–17].

Recently, rush protocols have been reported for cow's milk and other foods; those protocols have a 1-week induction phase [18–22]. The largest series are published by Staden *et al.* [18] and Martorell *et al.* [21], with nine and four children, respectively; desensitization to cow's milk was successful in 3–7 days in 66–75% of cases; tolerance to protective doses was achieved in all the children. The reactions that occurred during the procedures were always mild. These regimens gave patients a crucial advantage by significantly bringing forward the moment at which they were protected from potentially severe allergic reactions, with no apparent increase in the risk compared with earlier protocols. As far as we have been able to ascertain, only one oral rush desensitization protocol with few patients has been published for egg [23].

We performed a study to evaluate the safety and efficacy of a new protocol for rush desensitization to egg designed for children over 5 years of age with IgE-mediated egg allergy. We also evaluated the immunological changes detected during the follow-up.

## Methods

### Study design

This was a prospective, open, uncontrolled study.

### Patient selection

The patients recruited for inclusion in the protocol were children over 5 years of age seen in the Allergy Depart-

ment of Ciudad Real General Hospital and diagnosed with symptomatic IgE-mediated egg allergy. The study was approved by the hospital ethics committee.

**Inclusion criteria.** Children over 5 years of age who satisfied all the following criteria were included:

- A history suggestive of immediate allergy to egg (urticaria, angioedema, vomiting, diarrhoea, rhinitis, dyspnoea or hypotension within the first 2 h after eating egg).
- IgE-mediated egg allergy demonstrated by at least one of the following tests:
  - (a) Positive SPT to egg or its proteins (weal diameter 3 mm larger than that of the normal saline control). The allergens used were pasteurized raw egg white and commercial extracts of egg, egg white, ovalbumin and ovomucoid supplied by LETI Laboratories (Barcelona, Spain).
  - (b) Detection of serum sIgE (> 0.35 kU/L) to egg white or any of its proteins (ovalbumin, ovomucoid, lysozyme and conalbumin), measured by fluorescence enzyme immunoassay (Phadia, CAP System, Uppsala, Sweden).
  - (c) Positive oral challenge test to egg or an unequivocal history of a reaction to egg in the previous 3 months. Oral challenges were performed with cooked whole egg and raw egg white according to the recommendations of the position paper of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology [24] and in an open manner. When subjective symptoms were triggered (oral pruritus, abdominal discomfort), the challenge tests were blinded.
- Informed consent form signed by the father, mother or legal guardian.

Oral challenge tests were not performed when the mean weal diameter or the sIgE to egg white was equal to or exceeded 13 mm [25] or 7 kU/L [26], respectively, unless there was any doubt about the reaction suffered by the patient.

**Exclusion criteria.** Patients who were unstable from a respiratory point of view or who presented intercurrent disease at the time of starting desensitization were excluded.

### Desensitization protocol

The desensitization protocol was performed at the Allergy Day Unit of the Ciudad Real General Hospital, under the direct supervision of the medical and nursing staff, and with full cardiopulmonary resuscitation measures available for the treatment of possible allergic reactions that could occur during the procedure. A paediatric intensive care unit was available at the hospital.

Patients were not admitted, but remained under observation for 7 h each day, with the possibility for increasing this period if required.

Desensitization was performed using pasteurized raw egg white mixed with a food product well tolerated by the patient (yoghurt, milkshake). According to information supplied by the manufacturer, the egg white had been pasteurized by heating to 57 °C for 4.25 min in order to reduce contamination by microorganisms without destroying the proteins. Oral administration of pasteurized egg was programmed as described in Table 1.

When the desensitization lasted more than 5 days, parents were instructed to administer the last tolerated dose of egg white at home each day over the weekend.

Desensitization was considered to have been achieved when the patient tolerated one whole cooked egg and 8 mL of raw egg white (one egg = 30 mL of egg white). A slow regimen was proposed in those patients who suffered repeated moderate reactions or any severe reaction to a given dose; that regimen involved a weekly increase of 0.5 mL in the dose from the last tolerated dose of egg white.

SPT with the allergens listed above was performed on all patients before starting desensitization, and the tests were repeated at 3, 6 and 12 months. Blood tests were also performed to measure sIgE and sIgG before desensitization, at 3 weeks and at 3, 6 and 12 months.

Reactions that occurred during the desensitization protocol were classified according to the categories proposed by Perry et al. [27]: mild reactions were those limited to oral or skin symptoms; severe reactions included cardiovascular or respiratory symptoms or involvement of any four systems; all other reactions were classified as moderate, although we considered isolated abdominal discomfort as mild when it lasted for 30 min or less.

Table 1. Desensitization protocol

Day	Time interval	Egg white (mL)	Equivalent egg-white powder (mg)
1	1 h	0.001	0.13
		0.005	0.65
		0.01	1.3
		0.05	6.5
2	1 h	0.1	13
		0.2	26
		0.5	65
		1	130
3	2.5 h	2	260
		4	530
4	2 h	6	795
		8	1060
5	30 min	Half a cooked egg	2000
		Half a cooked egg	2000

The protocol was individualized according to each patient's tolerance to egg:

- Mild allergic reactions were to be treated when necessary and the regimen was to be continued when the patient became asymptomatic.
- Moderate reactions were to be treated and desensitization would be restarted on the following day at the previously tolerated dose.
- Severe reactions were to be treated with the necessary measures and in the appropriate department, followed by an assessment of whether to interrupt desensitization or reduce the dose on the following day to 1/10 of the dose that caused the reaction.

*Patient follow-up.* As there have been reports of loss of tolerance within 48 h after elimination of the food from the diet, patients who achieved tolerance to a whole egg continued with daily ingestion of a cooked egg for the first 3 months [17]. They were allowed to eat any food containing egg in lesser quantities. At 3 months, they were told to space out exposure to every 48 h and at 6 months to every 72 h. Tolerance to these intervals of egg avoidance was monitored in the hospital.

The patients' parents were instructed verbally and in writing about the recommendations to be followed after desensitization and how to treat possible allergic reactions. They were also given a direct telephone line for consultation. Patients were told not to perform physical exercise [28, 29] for 2 h after eating egg and not to take non-steroidal anti-inflammatory drugs for 3 h before or after ingestion. No special recommendations were given for viral infections.

*Variables measured.* The following variables were measured in each patient:

- Number and severity of adverse reactions occurring after oral exposure to egg during the desensitization and follow-up phases.
- Minimum dose of egg white that triggered symptoms during the desensitization protocols or challenge tests.
- Days until tolerance to a whole cooked egg was achieved, excluding weekends.
- SPT weal size and levels of sIgE and sIgG before desensitization and during follow-up.

*Statistical analysis.* The data from each patient were gathered in a case report form in order to enable detailed and systematic data collection. The SPSS version 15.0 statistical package (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) was used for the statistical analysis.

Descriptive statistics of the variables including means, standard deviations and frequencies were computed. The

concentrations of egg-sIgE and sIgG and the mean size of the weal at the different study time-points were compared with their baseline values using the one-sample paired *t*-test or the Wilcoxon's test, after verifying the distribution of the difference between data using the Shapiro-Wilk test. The *t*-test or Mann-Whitney test was used to compare different groups.

Differences were considered significant when  $P < 0.05$ .

### Results

Twenty-three patients (six girls and 17 boys) aged between 5 and 17 years (mean, 8.1 years) were included in the protocol. Fourteen patients had atopic dermatitis and 15 had allergic asthma. Twelve of the 23 patients reacted to their first egg intake. The diagnosis of symptomatic egg allergy was made in 12 patients by means of a controlled oral challenge test. Patients no. 1 and 2 did not present a clear history of egg allergy (perioral erythema with the first ingestion of egg white) and were therefore challenged despite having a positive SPT or higher sIgE levels than the established cut-off point. Anaphylaxis was triggered in both cases by the oral challenge test, performed 10 days before starting the desensitization protocol in one patient

and 3 months before in the other. Patient no. 7 was not challenged as he had developed an unequivocal reaction to egg 2 months before starting the desensitization programme (Table 2).

Twenty (86.9%) of the 23 patients in the study achieved tolerance to a whole cooked egg (omelette) with our protocol, 14 of them within the programmed 5 days and six in < 10 days.

One patient, a 14-year-old boy with allergic asthma and sIgE to egg white > 100 kU/L, abandoned the desensitization due to repeated reactions with the same dose of egg white, although the reactions were generally mild (abdominal pain with or without vomiting). He had no history of anaphylaxis but had presented vomiting and diarrhoea a few minutes after eating an ice cream.

Two patients were switched to a slow protocol and achieved tolerance in 60 and 80 days. One of them presented a previous history of anaphylaxis to egg and the other had rhinoconjunctivitis and vomiting after a challenge test with egg white; they did not show more intense SPTs or higher levels of sIgE to egg white than the group that completed rush desensitization. Significant differences were detected in these variables between patients who could be desensitized in 5 days and those

Table 2. Subject demographics at enrollment and anamnesis on egg exposure

Patient no	Age (years)	Sex	AD	Asthma	sIgE (kU/L)*	SPT (mm)†	CHT‡	Symptoms before egg desensitization
1	5	F	Yes	Yes	19.2	12.5	+	Anaphylaxis (challenge test)
2	8	M	No	No	8.21	9.5	+	Anaphylaxis
3	6	F	No	No	0.93	10	+	Urticaria, angioedema
4	6	M	No	Yes	1.73	6.5	+	Cough, abdominal pain
5	9	M	Yes	Yes	1.47	13	ND	Urticaria, angioedema, diarrhoea
6	9	M	Yes	Yes	7.5	9.5	+	Rhino-conjunctivitis, oral pruritus, vomiting
7	6	M	No	No	1.3	7	ND	Cutaneous rash, chest tightness (2 months before)
8	6	M	Yes	Yes	28.1	7	ND	Cutaneous rash
9	17	F	Yes	Yes	11.5	10.5	ND	Urticaria, angioedema, vomiting, asthma
10	7	M	Yes	Yes	4.31	9	ND	Urticaria, vomiting
11	8	M	Yes	Yes	0	4.5	+	Palpebral angioedema
12	14	M	Yes	No	1.1	12.5	+	Urticaria, rhinitis
13	7	M	Yes	No	0.52	13.5	ND	Rhinitis, vomiting
14	8	M	Yes	Yes	7.5	8	ND	Asthma, urticaria
15	7	M	Yes	Yes	0.86	6	+	Urticaria
16	5	F	No	No	0	8	+	Angioedema, abdominal pain
17	14	M	No	Yes	> 100	8	ND	Vomiting, diarrhoea
18	6	M	No	Yes	1.09	6	+	Urticaria, angioedema
19	7	F	Yes	No	0	9.5	+	Disphonia, diarrhoea
20	9	M	No	Yes	6.56	13	ND	Urticaria
21	6	M	Yes	No	2.21	15	ND	Angioedema
22	10	F	No	Yes	22.5	15	ND	Abdominal pain, vomiting
23	6	M	Yes	Yes	0.48	6.5	+	Cutaneous rash

\*sIgE to egg white.

†Papule mean diameter with pasteurized egg white.

‡Oral challenge test.

AD, atopic dermatitis; SPT, skin prick test; sIgE, specific IgE; ND, not done.

who needed longer to achieve tolerance; the mean SPT to egg white in the latter group was 11.2 mm, which was 2.6 mm larger than in the former group ( $P=0.037$ ); and mean sIgE levels to egg white and ovomucoid were 18.6 and 11.6 kU/L, respectively, in the group that achieved tolerance in more than 5 days, compared with 4.35 kU/L ( $P=0.005$ ) and 2.15 kU/L ( $P=0.009$ ), respectively, in patients who were desensitized in 5 days.

Eighteen (78.3%) of the 23 patients suffered at least one allergic reaction during desensitization; in total, there were 35 mild reactions and 20 moderate ones. There were no severe reactions. Three of the five patients who did not suffer any reaction during the desensitization procedure had a positive challenged test in the previous 3 months and one had an unequivocal reaction to egg a few weeks before. The other patient (patient no. 8) had an sIgE of 28.1 kU/L. Seven patients reacted to an omelette after they had tolerated 8 mL of raw egg white, but all of these

reactions were mild. The responses of each patient to desensitization are presented in Table 3.

The minimum quantity of egg white that produced a reaction was 0.005 mL (0.65 mg of powdered egg white) and the mean  $\pm$ SD dose was 1.17 mL (155 mg)  $\pm$  2.01 mL.

To date, the length of follow-up of the patients has been between 6 and 14 months, with almost no incidents.

Despite usually tolerating egg ingestion, a 17-year-old girl (patient no. 9) reported contact urticaria with raw egg and occasional abdominal pain after the ingestion of cooked egg, coinciding with stress or menstruation. These symptoms disappeared after several months and the patient was completely asymptomatic at the 6-month visit. Patient no. 10 had an episode of sudden vomiting 1 h after eating an omelette and when he was asleep. He was seen in an emergency department and recovered within few minutes with corticosteroid therapy; no adrenaline was used. Unfortunately, no blood tests were taken

Table 3. Response to desensitization

Subject no	MRD	Symptoms	Number of reactions	Type of egg*	Days†
1	0.2	Oral pruritus, perioral erythema	2 mild	RE	5
2	2	Lip and eyes angioedema, rhinitis, cutaneous rash, vomiting	1 mild 3 moderate	RE	80
3	6	Perioral urticaria	1 mild	RE	5
4	6	Oral pruritus, abdominal pain	2 mild	RE	5
5	0.5	Pharyngeal tightness, lip angioedema, abdominal pain	1 mild 1 moderate	RE	7
6	0.05	Abdominal pain, vomiting, rhinoconjunctivitis, cutaneous rash	2 mild 4 moderate	RE	60
7	-	None	0	-	5
8	-	None	0	-	5
9	0.005	Pharyngeal pruritus, abdominal pain, dysphonia, rhinitis, vomiting	4 mild 3 moderate	RE	7
10	4	Nausea, abdominal pain	1 mild	RE	5
11	-	None	0	-	5
12	0.1	Oral pruritus, mild urticaria	2 mild	RE, O	5
13	0.05	Abdominal pain	2 mild	RE	5
14	0.1	Rhinitis, vomiting abdominal pain, urticaria	2 mild 2 moderate	RE, O	9
15	0.1	Oral pruritus, mild urticaria	2 mild	RE, O	5
16	-	None	0	-	5
17	0.5	Vomiting, diarrhoea, abdominal pain	3 mild 2 moderate	Abandoned at 0.5 mL	-
18	0.005	Oral pruritus, mild urticaria	3 mild	RE, O	5
19	0.2	Oral pruritus	1 mild	RE	5
20	0.2	Oral pruritus, abdominal pain, urticaria	1 mild 3 moderate	RE, O	6
21	0.2	Oral pruritus, rhinitis, vomiting, urticaria.	3 mild 1 moderate	RE, O	6
22	1	Oral pruritus, abdominal pain, urticaria	2 mild 1 moderate	RE, O	6
23	-	None	0	-	5

\*Type of egg the patients reacted to: RE, raw egg; O, omelette.

†Days to complete desensitization.

MRD, minimum reacting dose (mL raw pasteurized egg white).

Table 4. SPT, sIgE and sIgG to egg white at follow-up

	Baseline	3 weeks	3 months	6 months
SPT <sup>†</sup> (mm)	9.09 (2.61)	ND	7.32 (4.12)	6.78 (3.47)*
sIgE <sup>†</sup> (kU/L)	9.87 (21.11)	9.25 (20.97)	3.36 (3.62)	3.6 (4.02)*
sIgG <sup>†</sup> (mg/L)	0.59 (0.8)	7.12 (9.82)*	6.32 (8.02)*	11.07 (11.38)*

\* $P < 0.05$  compared with the baseline.

<sup>†</sup>Mean and SD.

SPT, skin prick test; sIgE, specific IgE; sIgG, specific IgG; ND, not done.

for serum tryptase measurement at that moment. He had tolerated daily cooked egg during the 3 previous months. Thirty-six hours later an oral challenge test was performed with cooked egg with good tolerance and since that time he has been eating egg and has had no further reactions.

One patient became symptomatic again on egg exposure owing to poor adherence. He had reduced and spaced out the amount of egg intake: at the 3-month visit, he had eaten less than a quarter of an egg in the previous week. He could not tolerate 1 mL of raw egg white on a new challenge test. This is the only patient who initially refused the regular egg intake; the other patients showed no problem regarding the introduction of egg into their diets.

Desensitization led to a fall in the mean values of the weal size and sIgE levels and an increase in sIgG levels, although the differences compared with baseline were only significant at 6 months for SPT and sIgE (Table 4). sIgG levels were significantly different from baseline at the 3-week follow-up.

## Discussion

The aim of this study was to develop a practical rush desensitization protocol for patients allergic to egg in order to reduce the period of time at risk of reactions in the case of accidental ingestion of this food and to offer an alternative regimen adaptable to school time and other circumstances of the children.

All children over 5 years of age who fulfilled the inclusion criteria were included, without taking into account the severity of their allergy. This age was selected for two reasons: first, there is a reduction in the rate of acquisition of tolerance after this age, and second, this is the time when children acquire greater autonomy and may be exposed to a higher risk of accidental egg ingestion.

Pasteurized egg white was used for its ease of handling and safety against biological contamination; furthermore, there are no allergenic differences between this product and natural raw egg [30]. Egg is one of the foods whose allergenicity is most altered by cooking or processing. As demonstrated by Lemon-Mulé *et al.* [31], raw egg white is more allergenic than egg white prepared for consumption using common cooking methods (scrambled, boiled, etc.), and egg prepared in these ways is much more allergenic

than after baking at high temperatures with flour [32]. In fact, according to the study by Lemon-Mulé *et al.* [33] and as occurs with milk allergy, 74% of patients allergic to egg can tolerate this food in baked cakes. These facts are important when choosing the method of egg preparation for oral food challenges and for desensitization regimens. Despite these considerations, desensitization was started with raw rather than cooked egg white as this facilitated dilution and the accurate preparation of the very small doses required at the beginning of the protocol. There would be no need to achieve tolerance to a whole raw egg as it is not usually eaten uncooked in that amount and it is much more dangerous in egg-allergic patients. However, some raw egg white is frequently ingested in incompletely cooked eggs or even raw in other foods such as mayonnaise or ice cream (500 mL of mayonnaise or ice cream contains approximately one raw egg). We considered that tolerance to 8 mL of raw egg white (more than a quarter of the white of a whole egg) should be sufficient to protect patients from egg contained in a normal diet.

This regimen achieved desensitization in 86.9% of patients, similar to the results obtained with other slower egg desensitization regimens [8, 9], and better than those reported by some authors [13]. Most of the patients achieved tolerance to egg within 5 days, representing a substantial reduction in the time required compared with earlier protocols for this allergen [7, 9, 13], and a few days shorter than the only published rush regimen [23]. In that study published by Itoh *et al.*, all six patients included were successfully desensitized; they used raw (powdered) egg white and switched to cooked egg when a certain quantity was tolerated (1 g), as we did in our study. This, together with the fact that all the doses were given under medical supervision, in controlled circumstances rather than at home, could explain the good results in both studies, even though the subjects included in the Japanese study had severe egg allergy.

All the reactions in our study were mild or moderate, none was severe, and there were no reactions with the first dose of the proposed regimen, all of which would indicate a significant safety margin. In order for staff to be aware of any minimal symptom, patients did not receive prophylactic treatment with antihistamines; this could explain the numerous mild reactions observed. There were almost no incidents during follow-up and none of the patients suffered a recurrence of symptoms on ingestion of egg (except for the patient who did not comply with the regular intake of egg). The children tolerated not only one cooked egg but also other foods that contain raw egg, such as mayonnaise and ice cream.

For safety and ethical reasons, challenge tests with egg white were not performed in patients who showed sIgE or SPTs to raw egg highly suggestive of symptomatic allergy [25, 26]. This could be considered a limitation of our study, although most of these patients developed reactions

during the desensitization procedure, confirming the symptomatic allergy to egg. Only two of them did not react to egg during the protocol. These are the only cases in which there could be some doubt about the diagnosis of symptomatic egg allergy. However, even after removing those two patients from the analysis, the regimen offered a good rate of desensitization (85.7%).

The patient who abandoned the desensitization protocol had the highest sIgE level of the group, whereas the two patients who had to be switched to the slower protocol did not differ in this determination from the rest of the group. However, the 5-day regimen appears to be more successful in patients with smaller SPT reactions and lower levels of sIgE to egg proteins. More patients should be included to confirm that very high levels of sIgE would be a relative contraindication for this rush regimen.

Given the slow rate of change in the SPT and sIgE, becoming significantly different only after several months of tolerance, we believe that this is a consequence or an epiphenomenon and not the mechanism of desensitization. sIgG was already elevated at the first control, 3 weeks after desensitization. Earlier controls should have been performed to confirm that these changes parallel the clinical tolerance to egg.

Another limitation of our study was the lack of a control group, although, given the short period of desensitization, it would be practically impossible to acquire

tolerance naturally in that time and it would be difficult to justify the performance of a new challenge test in the control group only a week after a positive one. However, it would be interesting to evaluate the long-term immunological response to egg in both desensitized patients and a control group.

In conclusion, this study confirms that tolerance to egg can be achieved within a matter of days in symptomatic allergic patients, even in patients with episodes of anaphylaxis. The proposed protocol is relatively safe, although not risk free; the procedure must therefore be carried out in specialized centres with staff experienced in the treatment of this type of reaction and with sufficient means to perform close clinical monitoring of the patients.

#### Acknowledgements

We would like to thank Patricia García Pozo, M. José Muñoz Ruiz, M. Jose Ruiz Asensio and Elena Andrés Mayor, nurses of the Allergy Section, for their professional and enthusiastic contribution to the performance of the study.

The study was supported in full by the Ciudad Real General Hospital (SESCAM, Health Service of Castilla-La Mancha, Spain). No external financial support was provided for the study.

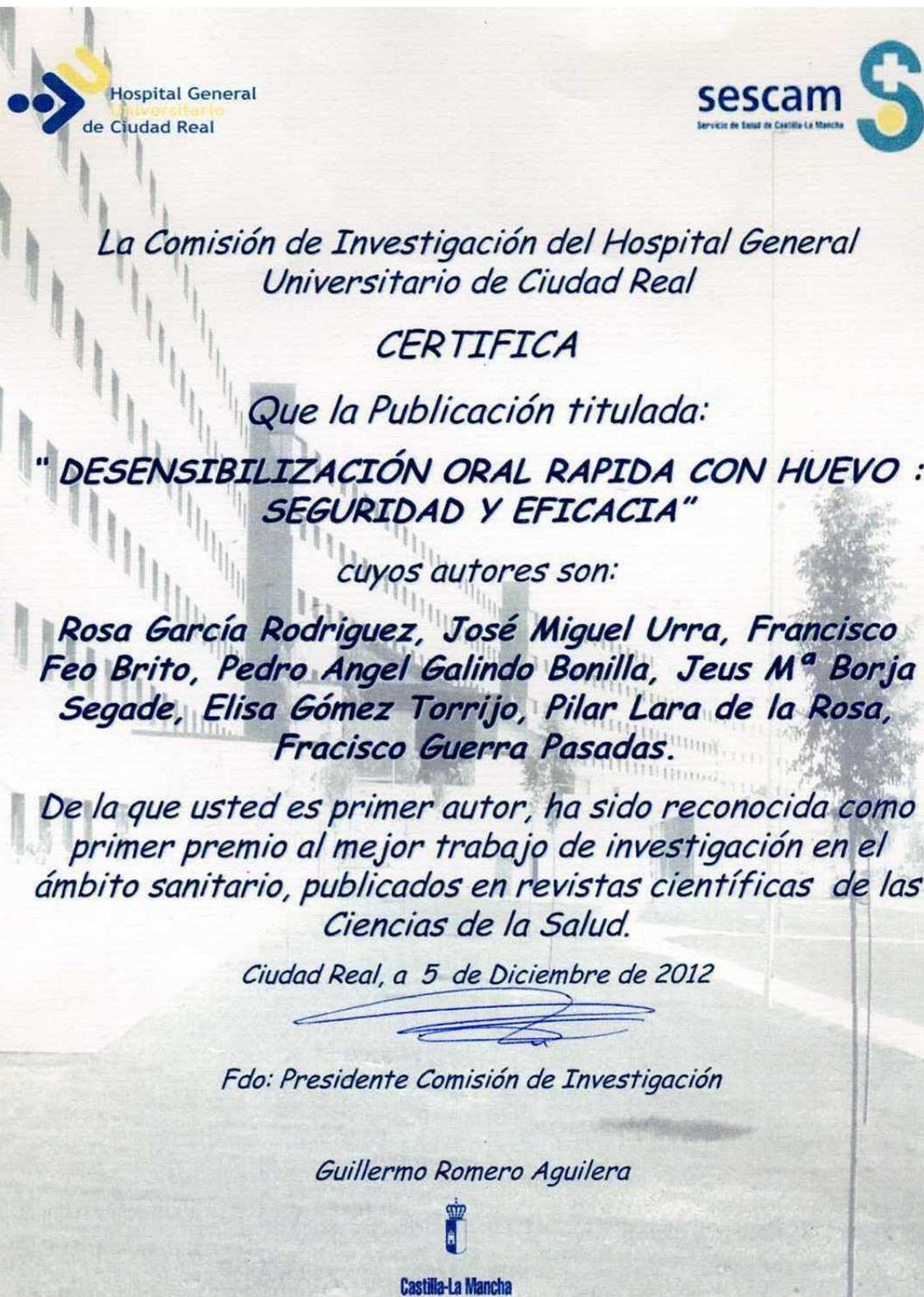
The authors declare that they have no conflicts of interest.

#### References

- Rona RJ, Keil T, Summers C *et al.* The prevalence of food allergy: a meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120:638–46.
- 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; 110:304–9.
- Savage HJ, Matsui EC, Skripak J, Wood RA. The natural history of egg allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120:1413–7.
- Venter C, Pereira B, Voigt K *et al.* Prevalence and cumulative incidence of food hypersensitivity in the first 3 years of life. *Allergy* 2008; 63:354–9.
- Lack G Food allergy. *N Engl J Med* 2008; 359:1252–60.
- 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; 20:213–8.
- Patriarca G, Schiavino D, Nucera E, Schinco G, Milani A, Gasbarrini GB. Food allergy in children: results of a standardized protocol for oral desensitization. *Hepato-gastroenterology* 1998; 45:52–8.
- Patriarca G, Nucera E, Roncallo C *et al.* Oral desensitizing treatment in food allergy: clinical and immunological results. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17:459–65.
- Patriarca G, Nucera E, Pollastrini E *et al.* Oral specific desensitization in food-allergic children. *Dig Dis Sci* 2007; 52:1662–7.
- 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; 59:890–7.
- Buchanan AD, Green TD, Jones SM *et al.* Egg oral immunotherapy in non-anaphylactic children with egg allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119:199–205.
- Beyer K, Wahn U. Oral immunotherapy for food allergy in children. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2008; 8:553–6.
- 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; 62:1261–9.
- Longo G, Barbi E, Berti I *et al.* Specific oral tolerance induction in children with very severe cow's milk-induced reactions. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121:343–7.
- Buchanan AD, Green TD, Jones SM *et al.* Egg oral immunotherapy in non-anaphylactic children with egg allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119:199–205.
- Zapatero L, Alonso E, Fuentes V, Martínez MI. Oral desensitization in children with cow's milk allergy. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2008; 18:389–96.
- 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* 2005; 60:1320–2.
- Staden U, Bluncken K, Blankenstein N *et al.* Rush oral immunotherapy in children with persistent cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122:418–9.
- Bauer A, Ekanayake Mudiyansele S, Wigger-Alberti W, Elsner P. Oral rush desensitization to milk. *Allergy* 1999; 54:894–5.

- 20 Patriarca G, Nucera E, Pollastrini E *et al*. Oral rush desensitization in peanut allergy: a case report. *Dig Dis Sci* 2006; 51:471-3.
- 21 Martorell A, Félix Toledo R, Cerdá Mir JC, Martorell Calatayud A. Oral rush desensitization to cow milk. Following of desensitized patients during three years. *Allergol et Immunopathol* 2007; 35:174-6.
- 22 Nucera E, Schiavino D, Buonomo D *et al*. Sublingual oral rush desensitization with mixed cow and sheep milk: a case report. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2008; 18:219-22.
- 23 Itoh N, Itagaki Y, Kiruhara K. Rush specific oral tolerance induction in school-age children with severe egg allergy: one year follow up. *Allergol Int* 2010; 59:43-51.
- 24 Bindslev-Jensen C, Ballmer-Weber BK, Bengtsson U *et al*. Standardization of food challenges in patients with immediate reactions to foods. Position paper from the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *Allergy* 2004; 59:690-7.
- 25 Verstege A, Mehl A, Rolinck-Werninghaus C *et al*. The predictive value of the skin prick test wheal size for the outcome of oral food challenges. *Clin Exp Allergy* 2005; 35:1220-6.
- 26 Sampson HA. Utility of food-specific IgE concentrations in predicting symptomatic food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107:891-6.
- 27 Perry TT, Matsui EC, Conover-Walker MK, Wood RA. Risk of oral food challenges. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114:1164-8.
- 28 Calvani M, Miceli Sopo S. Exercise-induced anaphylaxis caused by wheat during specific oral tolerance induction. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007; 98:98-9.
- 29 Caminiti L, Passalacqua G, Vita D, Ruggeri Barberio G, Pajno GB. Food-exercise-induced anaphylaxis in a boy successfully desensitized to cow milk allergy. *Allergy* 2007; 62:335-6.
- 30 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; 151:331-5.
- 31 Lemon-Mulé H, Sampson HA, Sicherer SH, Schreffler WG, Noone S, Novak-Wegrzyn A. Immunologic changes in children with egg allergy ingesting extensively heated egg. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122:977-83.
- 32 Novak-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; 9:234-7.
- 33 Novak-Wegrzyn A, Bloom KA, Sicherer SH *et al*. Tolerance to extensively heated milk in children with cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122:342-7.

# ANEXO VI



*La Comisión de Investigación del Hospital General  
Universitario de Ciudad Real*

**CERTIFICA**

*Que la Publicación titulada:*

**" DESENSIBILIZACIÓN ORAL RAPIDA CON HUEVO :  
SEGURIDAD Y EFICACIA "**

*cuyos autores son:*

***Rosa García Rodríguez, José Miguel Urra, Francisco  
Feo Brito, Pedro Angel Galindo Bonilla, Jeus M<sup>a</sup> Borja  
Segade, Elisa Gómez Torrijo, Pilar Lara de la Rosa,  
Francisco Guerra Pasadas.***

*De la que usted es primer autor, ha sido reconocida como  
primer premio al mejor trabajo de investigación en el  
ámbito sanitario, publicados en revistas científicas de las  
Ciencias de la Salud.*

*Ciudad Real, a 5 de Diciembre de 2012*



*Fdo: Presidente Comisión de Investigación*

*Guillermo Romero Aguilera*



Castilla-La Mancha

# ANEXO VII

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



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

## DIPLOMA

A favor de **García Rodríguez, Rosa; Gómez Torrijos, Elisa; Castro Jiménez, Araceli; Sánchez Rodríguez, Nazaret; Muñoz Ruiz, M José; Feo Brito, Francisco J.**

por haber presentado como comunicación oral el trabajo titulado:

**“INMUNOTERAPIA RÁPIDA CON HUEVO: SEGUIMIENTO CLÍNICO A MEDIO PLAZO.”**

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



Dr. José María Olaguibel Rivera  
*Presidente de la SEAIC*



Dr. Enric Martí Gudaño / Dr. Antonio Luis Valero Santiago  
*Coordinadores del Comité Organizador*



Dra. Montserrat Fernández Rivas / Dra. Belén de la Hoz Cabeller  
*Coordinadoras del Comité Científico*

[RECONOCIDO DE INTERÉS SANITARIO]

# ANEXO VIII

Table. Spirometric Values of Oral Challenge Test with Paracetamol and Acetylsalicylic Acid (ASA)

	Paracetamol (500 mg)				ASA (500 mg)	
	Baseline (% of predicted) <sup>a</sup>	Placebo (% var) <sup>b</sup>	Paracetamol (% var) <sup>b</sup>	After salbutamol inhalation (% var) <sup>c</sup>	Baseline (% var) <sup>a</sup>	ASA (% var) <sup>b</sup>
FVC	2.99 (72)	2.95 (0)	2.60 (-13)	2.91 (11)	3.10 (74)	3.10 (0)
FEV <sub>1</sub>	2.70 (76)	2.53 (-5)	2.10 (-28)	2.53 (18)	2.72 (76)	2.77 (2)
FEV <sub>1</sub> /FVC	90.37 (104)	85.85 (-4)	80.86 (-10)	86.91 (7)	87.90 (101)	89.36 (2)
FEF 25%-75%	3.38 (81)	2.91 (-14)	1.97 (-71)	3.03 (42)	3.30 (78)	3.27 (0)

Abbreviations: FEF, forced expiratory flow; FEV<sub>1</sub>, forced expiratory volume in the first second; FVC, forced vital capacity; var, variability.

<sup>a</sup>% of variability with respect to reference values.

<sup>b</sup>% of variability with respect to baseline values.

<sup>c</sup>% of variability with respect to values obtained in paracetamol challenge.

respect, TRPA1, a member of the transient receptor potential cation channel family, could be the main neuronal mediator in the induction of asthma [4]. TRPA1 is activated by reactive substances and also by N-acetyl-p-benzoquinoneimine (NAPQI), an acetaminophen metabolite.

Studies performed on mice have shown that administration of acetaminophen (at a single or repeated dose) quickly produces detectable levels of NAPQI in the lungs, and also increases neutrophil infiltration, myeloperoxidase activity, and cytokine and chemokine levels in the airway [5].

In conclusion, we have reported a case of a patient with bronchospasm induced by paracetamol, but not by other NSAIDs. We propose the implication of a neurogenic mechanism activated by a metabolite of this drug.

## References

1. Etminan M, Sadatsafavi M, Jafari S, Doyle-Waters M, Aminzadeh K, Fitzgerald JM. Acetaminophen use and the risk of asthma in children and adults: a systematic review and meta-analysis. *Chest*. 2009;136:1316-23.
2. Thomsen SF, Kyvik KO, Skadhaug L, Steffensen I, Backer V. Intake of paracetamol and risk of asthma in adults. *J Asthma* 2008;45:675-6.
3. Groneberg DA, Quarcoo D, Frossard N, Fischer A. Neurogenic mechanisms in bronchial inflammatory diseases. *Allergy*. 2004;59:1139-52.
4. Caceres AI, Brackmann M, Elia MD, Bessac BF, del Camino D, D'Amours M, Witek JS, Fanger CM, Chong JA, Hayward NJ, Homer RJ, Cohn L, Huang X, Moran MM, Jordt SE. A sensory neuronal ion channel essential for airway inflammation and hypersensitivity in asthma. *PNAS*. 2009;106:9099-104.
5. Nassini R, Materazzi S, André E, Sartiani L, Aldini G, Trevisani M, Carnini C, Massi D, Pedretti P, Carlini M, Cerbal E, Preti D, Villetti G, Civelli M, Trevisan G, Azzari C, Stokesberry S, Sadofsky L, McGarvey L, Patacchini R, Geppetti P. Acetaminophen, via its reactive metabolite N-acetyl-p-benzo-quinoneimine and transient receptor potential ankyrin-1 stimulation, causes neurogenic inflammation in the airways and other tissues in rodents. *FASEB J*. 2010;24:4904-16.

|| Manuscript received February 22, 2011; accepted for publication, July 26, 2011.

**Mercè Corominas**

Alergología, Hospital Universitari de Bellvitge

C/ Feixa Llarga, s/n

08907 L'Hospitalet de Llobregat, Spain

E-mail: mcorominas@bellvitgehospital.cat

## Oral Desensitization to Egg Enables CD4<sup>+</sup>FoxP3<sup>+</sup> Cells to Expand in Egg-Stimulated Cells

JM Urra,<sup>1</sup> R Garcia Rodriguez,<sup>2</sup> F Feo Brito,<sup>2</sup>

P Mur,<sup>3</sup> F Guerra<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Immunology Section, Ciudad Real General Hospital, Ciudad Real, Spain

<sup>2</sup>Allergy Section, Ciudad Real General Hospital, Ciudad Real, Spain

<sup>3</sup>Allergy Section, Santa Barbara Hospital, Puertollano, Spain

<sup>4</sup>Department of Allergy and Pathology, Medical School Unit, Reina Sofia University Hospital, Cordoba, Spain

**Key words:** Egg allergy. Food allergy. Oral desensitization. Treg. FoxP3.

**Palabras clave:** Alergia al huevo. Alergia alimentaria. Desensibilización oral. Treg. FoxP3.

The only current treatment option in food allergy is strict allergen avoidance with appropriate pharmacological treatment in the event of accidental ingestion. Specific desensitization in food allergy can be induced by controlled oral administration of the offending food. The initial daily doses are very low and are gradually increased until an amount equivalent to a usually relevant daily intake is achieved; this must be followed by a daily maintenance dose.

Regulatory T cells (Tregs), which are a subset of CD4<sup>+</sup> cells with immunoregulatory properties, have been described as a

key component in the induction and maintenance of immune tolerance to allergens [1]. The phenotypic and functional characterization of Tregs has been a focus of intense study. It is now well established that forkhead box (Fox) P3 acts as a master switch transcription factor for Treg development and function [2]. FoxP3 expression closely correlates with CD4<sup>+</sup>CD25<sup>hi</sup> cells in humans [3]. The induction and maintenance of peripheral tolerance depend on the generation of Tregs, which can be affected by specific circumstances and microenvironments. It has been shown that increased numbers of FoxP3<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> Tregs in immunotherapy correlate with clinical efficacy [4].

We recently reported an oral rush egg desensitization protocol in which desensitization was performed using pasteurised raw egg white mixed with a food product well tolerated by the patient (yoghurt, milkshake) [5]. The protocol for the oral administration of pasteurized egg is described in this previous report. Desensitization was considered complete when tolerance was achieved for 8 mL of raw egg white (1 egg=30 mL of egg white) and a whole cooked egg. Patients who achieved tolerance to a whole egg continued with daily ingestion of 1 egg for 3 months, followed by 1 egg every 48 hours for a further 3 months. The criteria for including patients in the protocol were an age of over 5 years, a history suggestive of immediate allergy to egg, and immunoglobulin (Ig) E-mediated egg allergy demonstrated by a positive skin prick test (SPT) to egg and/or the detection of serum specific IgE (sIgE) to egg white.

Here we report the results of the impact of oral desensitization on CD4<sup>+</sup>FoxP3<sup>+</sup> cell numbers, and CD4<sup>+</sup>FoxP3<sup>+</sup> cell expansion in egg white-stimulated cells. Twenty patients included in the desensitization protocol and 9 controls not included and matched at baseline for clinical characteristics (age, sex, sIgE, sIgG4, and SPT) were recruited. Peripheral blood mononuclear cells were stimulated with 1% of pasteurised raw egg white or cultured in medium alone for 48 hours. Determinations were made prior to starting the desensitization protocol, at 3 weeks, and for some patients (n=9) at 12 weeks. For ethical reasons the control group could not be studied at 12 weeks as they were included in the desensitization protocol. CD4<sup>+</sup>FoxP3<sup>+</sup> cells were assessed by flow cytometry. Intracellular staining for FoxP3 was performed using phycoerythrin-conjugated antibody, and fixation and permeabilization buffers provided with the FoxP3 kit (BD Biosciences, San Diego, California, USA).

Eighteen patients (90%) achieved desensitization to egg. Unlike controls, children undergoing the desensitization protocol showed significantly increased CD4<sup>+</sup>FoxP3<sup>+</sup> expansion in egg white-stimulated cells at 3 weeks. Cell expansion secondary to in vitro egg stimulation persisted at 12 weeks, though it did not differ significantly from the results obtained at 3 weeks (Figure A). Desensitization seems to enable the expansion of FoxP3<sup>+</sup> cells in food allergy as confirmed in a report of peanut allergy desensitization where peripheral FoxP3<sup>+</sup> T cells increased in peanut-stimulated cells [6]. All these data suggest that oral desensitization has a powerful effect on the expansion of CD4<sup>+</sup>FoxP3<sup>+</sup> cells. It is interesting to note that just before starting the desensitization protocol, egg white-stimulated cells multiplied fivefold the number of

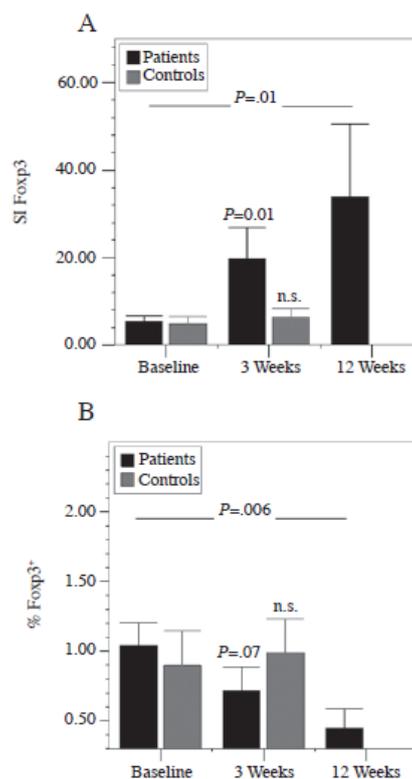


Figure. Effect of oral egg desensitization protocol on the increment of CD4<sup>+</sup>FoxP3<sup>+</sup> cells in egg white-stimulated cells. The effect of stimulation is expressed as the ratio between egg white-stimulated cells and their respective controls without stimulation (SI FoxP3). The results are expressed as the mean with 95% confidence interval (CI). The black bars represent the children included in the oral desensitization protocol (n=20), and the gray bars the controls not included in the protocol (n=9). B, Effect of oral egg desensitization protocol on the peripheral decline in CD4<sup>+</sup>FoxP3<sup>+</sup> cells. The results are expressed as the mean (with 95% CI) of the percentage of CD4<sup>+</sup>FoxP3<sup>+</sup> cells in unstimulated cells. The black bars represent the children included in the oral desensitization protocol (n=20), and the gray bars the patients not included in the protocol (n=9). n.s. indicates nonsignificant.

CD4<sup>+</sup>FoxP3<sup>+</sup> cells. This expansion did not occur in nonatopic individuals (data not shown).

Otherwise, the number of CD4<sup>+</sup>FoxP3<sup>+</sup> cells in peripheral blood fell progressively during desensitization. In the absence of in vitro egg white stimulation, peripheral CD4<sup>+</sup>FoxP3<sup>+</sup> cells showed a decreasing trend at 3 and 12 weeks, as shown in Figure B. The decline in peripheral CD4<sup>+</sup>FoxP3<sup>+</sup> cells was not observed in the control group. It is surprising that a decrease in peripheral cells was seen at all. Egg-specific Tregs would account for a very small minority and it is difficult to understand how immunotherapy would cause an apparent decline in the whole CD4<sup>+</sup>FoxP3<sup>+</sup> population, which should comprise cells of different clonalities to different antigens.

However, a similar decline in CD4<sup>+</sup>FoxP3<sup>+</sup> cells was recently reported in wasp venom immunotherapy, demonstrated by detection of massive Treg homing to lymph nodes by *in vivo* ultrasonography [7]. Desensitization promotes the circulation of Tregs from the periphery to lymph nodes.

Only 2 patients abandoned the oral rush desensitization protocol due to repeated reactions, and both of these showed normal CD4<sup>+</sup>FoxP3<sup>+</sup> cell expansion. These findings suggest that tolerance depends on more than just the number of regulatory cells. Treg function in allergic patients could be affected by various genetic and environmental factors [8]. As Tregs are highly dependent on growth factors produced by effector cells, they may not be optimally stimulated and therefore may not function properly *in vivo*. We have previously reported that patients with marked effector function in terms of IgE levels or SPT results required a longer desensitization protocol [5].

In conclusion, providing very low and gradually increasing doses of allergen is critical to the expansion of Tregs, thus encouraging allergen desensitization. Oral desensitization enables allergen-induced FoxP3<sup>+</sup> cell expansion and seems to promote their movement from the periphery.

### Acknowledgements

We would like to thank Ana Ortega for her outstanding technical assistance and for creating a stimulating working atmosphere.

This study was supported by grants G-2008 C/6 and PI-2009/25 from the Castilla-La-Mancha Foundation for Health Research (Fundación para la Investigación Sanitaria en Castilla la Mancha [FISCAM]).

### References

- Akdis M, Verhagen J, Taylor A, Karamloo F, Karagiannidis C, Cramer R, Thunberg S, Deniz G, Valenta R, Fiebig H, Kegel C, Disch R, Schmidt-Weber CB, Blaser K, Akdis CA. Immune responses in healthy and allergic individuals are characterized by a fine balance between allergen-specific T regulatory 1 and T helper 2 cells. *J. Exp. Med.* 2004; 199: 1567-75.
- Fontenot JD, Gavin MA, Rudensky AY. FOXP3 programs the development and function of CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> regulatory T cells. *Nat. Immunol.* 2003; 4: 330-6.
- Sakaguchi S. Naturally arising Foxp3-expressing CD25<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup> regulatory T cells in immunological tolerance to self and non-self. *Nat Immunol* 2005; 6: 345-52.
- Radulovic S, Jacobson MR, Durham SR, Nouri-Aria KT. Grass pollen immunotherapy induces Foxp3-expressing CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> cells in the nasal mucosa. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2008; 121: 1467-72.
- García Rodríguez R, Urra JM, Feo-Brito F, Galindo PA, Borja J, Gómez E, Lara P, Guerra F. Oral rush desensitization to Egg: efficacy and safety. *Clin Exp Allergy.* 2011; 41: 1289-96.
- Jones SM, Pons L, Roberts JL, Scurlock AM, Perry TT, Kulis M, Shreffler WG, Steele P, Henry KA, Adair M, Francis JM, Durham S, Vickery BP, Zhong X, Burks AW. Clinical efficacy and immune regulation with peanut oral immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol.* 2009; 124:292-300.
- Kerstan A, Albert CH, Klein D, Broker EB, Trautmann A. Wasp venom immunotherapy induces activation and homing of CD41CD251 forkhead box protein 3-positive regulatory T cells controlling TH1 responses. *J Allergy Clin Immunol.* 2011; 127:495-501.
- Bacchetta R, Passerini L, Gambineri E, Dai M, Allan SE, Perroni L, Dagna-Bricarelli F, Sartirana C, Matthes-Martin S, Lawitschka A, Azzari C, Ziegler SF, Levings MK, Roncarolo MG. Defective regulatory and effector T cell functions in patients with FOXP3 mutations. *J Clin Invest.* 2006; 116:1713-22.

|| Manuscript received June 29, 2011; accepted for publication, July 28, 2011.

**José Miguel Urra Ardanaz**  
Laboratorio de Inmunología  
Hospital General de Ciudad Real  
13005 Ciudad Real, Spain  
E-mail: jmurra@sescam.jccm.es

### Atopic Manifestations in Patients With Ulcerative Colitis: A Report From Chile

A Boneberger,<sup>1</sup> E Hebel Weiss,<sup>2</sup> M Calvo,<sup>3</sup> K Radon<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Institute and Outpatient Clinic for Occupational, Social and Environmental Medicine, University Hospital of Munich (LMU), Munich, Germany  
<sup>2</sup>Facultad de Medicina, Universidad de la Frontera, Temuco, Chile  
<sup>3</sup>Facultad de Medicina, Universidad Austral de Chile, Valdivia, Chile

**Key words:** Atopy. Asthma. Allergic disease. Chile. Ulcerative colitis.

**Palabras clave:** Atopia. Asma. Enfermedad alérgica. Chile. Colitis ulcerosa.

The pathogenesis of ulcerative colitis (UC) is a complex interplay between genetic and environmental compounds. Epidemiological studies have shown that chronic inflammatory diseases such as psoriasis and atopic manifestations cluster in patients with inflammatory bowel disease (IBD) [1]. A definitive biological explanation of why atopic diseases are associated with IBD has not yet emerged [2]. We report on a study in which we analyzed the association between atopic disorders, including asthma, and UC, in the central southern region of Chile.

We performed a hospital-based, case-control study involving 52 patients with UC and 174 controls in 2 public university hospitals in Chile (Valdivia and Temuco) in 2009/2010. The cases (age range, 6-45 years) comprised all patients with an established diagnosis of UC according to the International Classification of Diseases (ICD-10). Diagnoses were established by routine clinical practice, and all patients were attending specialist gastrointestinal clinics. Controls were

# ANEXO IX

SERVICIO:		Nº Historia Clínica:	
Unidad:		Nombre Paciente:	
Habitación:	Cama:	Fecha Nacimiento:	Sexo:

### CONSENTIMIENTO INFORMADO DE DESENSIBILIZACIÓN RÁPIDA A HUEVO. ESPECIALIDAD DE ALERGIA

\*¿DESEO SER INFORMADO sobre mi enfermedad y la intervención que me van a realizar?

DESEO QUE LA INFORMACIÓN de mi enfermedad y la intervención que me van a realizar le sea proporcionada a mi familiar / tutor / representante legal:			
NOMBRE APELLIDOS (Paciente)	DNI	FIRMA	FECHA

De acuerdo al art. 9 de la Ley 41/2002 de 14 de Noviembre manifiesto mi "DESEO DE NO SER INFORMADO Y PRESTO MI CONSENTIMIENTO" para que se lleve a cabo el procedimiento descrito en este documento			
NOMBRE APELLIDOS (Paciente)	DNI	FIRMA	FECHA

⑩ IDENTIFICACIÓN Y DESCRIPCIÓN DEL PROCEDIMIENTO: **DESENSIBILIZACIÓN RÁPIDA A**

**HUEVO.** Como Ud sabe, hasta la actualidad el único tratamiento recomendado para su alergia a huevo ha sido la evitación estricta de su ingesta, que en su caso presenta dificultades añadidas al ser un producto muy utilizado en la fabricación de innumerables alimentos, en ocasiones con un deficiente etiquetado. En los últimos años han venido realizándose con éxito protocolos de inducción oral de tolerancia alimentaria, que consisten en conseguir la tolerancia inmunológica a un alimento – en su caso huevo- al que se es alérgico, mediante la administración de cantidades progresivamente crecientes en un período de tiempo variable ( días a semanas). Esta tolerancia se mantiene si el paciente ingiere el alimento a diario después de finalizar el procedimiento.

Al inicio del procedimiento le realizaremos pruebas cutáneas y determinaciones analíticas. Posteriormente, durante un periodo de 5 días, recibirá a diario dosis de huevo cada vez mayores hasta llegar a un huevo completo o a la máxima cantidad posible.

⑩ OBJETIVOS DEL PROCEDIMIENTO Y BENEFICIOS QUE ESPERAN ALCANZAR: Conseguir la tolerancia inmunológica a un alimento – en su caso huevo- al que se es alérgico, mediante la administración de cantidades progresivamente crecientes en un período de tiempo variable ( días a semanas). Esta tolerancia se mantiene si el paciente ingiere el alimento a diario después de finalizar el procedimiento. El objetivo mínimo es permitirle tolerar, en el período más breve posible, una cantidad de huevo que evite el riesgo de una reacción alérgica en caso de su ingesta inadvertida, y que, en la mayor parte de los casos, le permitiría una ingesta normal de huevo y derivados.

⑩ ALTERNATIVAS RAZONABLES AL PROCEDIMIENTO: Evitación estricta de la ingesta de huevo.

⑩ CONSECUENCIAS PREVISIBLES DE SU REALIZACIÓN: Tolerancia de la ingesta de huevo.

- ⑩ RIESGOS FRECUENTES: los síntomas de una reacción alérgica provocada por la administración de un alimento al que es alérgico pueden ser muy diversos siendo los más frecuentes el picor, la aparición de habones o hinchazón en la piel.
- ⑩ RIESGOS POCO FRECUENTES, CUANDO SEAN DE ESPECIAL GRAVEDAD Y ESTEN ASOCIADOS AL PROCEDIMIENTO POR CRITERIOS CIENTÍFICOS: Sensación de ahogo, mareo, pérdida de conciencia, hipotensión, shock.
- ⑩ RIESGOS Y CONSECUENCIAS EN FUNCIÓN DE LA SITUACIÓN CLÍNICA DEL PACIENTE Y DE SUS CIRCUNSTANCIAS PERSONALES O PROFESIONALES:
- ⑩ CONTRAINDICACIONES:

PACIENTE			
D/Dª			
DECLARO que he comprendido adecuadamente la información que contiene este documento, que firmo el consentimiento para la realización del procedimiento que se describe en el mismo, que he recibido copia del mismo y que conozco que el consentimiento puede ser revocado por escrito en cualquier momento			
NOMBRE / APELLIDOS	DNI	FIRMA	FECHA

FAMILIAR / TUTOR / REPRESENTANTE			
D/Dª			
DECLARO que he comprendido adecuadamente la información que contiene este documento, que firmo el consentimiento para la realización del procedimiento que se describe en el mismo, que he recibido copia del mismo y que conozco que el consentimiento puede ser revocado por escrito en cualquier momento			
TUTOR / FAMILIAR / REPRESENTANTE	DNI	FIRMA	FECHA

MÉDICO RESPONSABLE DR D/Dª			
DECLARO haber informado al paciente y al familiar, tutor o representante del mismo del objeto y naturaleza del Procedimiento que se le va a realizar, explicándole los riesgos y complicaciones posibles del mismo.			
MÉDICO RESPONSABLE	DNI	FIRMA	FECHA

# ANEXO X



## **CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS**

### **SEGURIDAD Y EFICACIA DE UN NUEVO PROTOCOLO DE DESENSIBILIZACIÓN RÁPIDA A HUEVO**

PACIENTE.....

**DIA 0**

FECHA.....

Fecha nacimiento:...../...../..... Edad..... años Sexo.....

**Patología alérgica:**

Rinitis.....Desde.....Alergenos.....

Asma.....Desde.....Alergenos.....

Dermatitis Atópica.....Desde.....Severidad.....

Alergia a otros alimentos.....Alimentos.....

**Anamnesis con huevo** (indicar la reacción más grave y gravedad de cada síntoma)

Fecha de la reacción:...../...../.....

Urticaria.....

Angioedema.....

Broncoespasmo.....

Dolor abdominal.....

Vómitos.....

Despeño diarreico.....

Mareo.....

Shock anafiláctico.....

Otros.....

Fecha de la última reacción o PC positiva...../...../.....

Nº de reacciones sufridas en total (excepto PC) antes de desensibilización:

Tolera bollería.....

**FIRMA DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO:**

NOMBRE.....DIA 0.....FECHA.....

GRUPO:

.....DESENSIBILIZACIÓN

.....INGESTA REGULAR CLARA COCIDA

.....CONTROL

**Pruebas cutáneas (pápula en mm):**

**Fecha.....**

Clara pasteur:.....

Clara fresca.....

Clara comercial.....

Clara cocida.....

OVA:.....

Ovomucoide:.....

**Prueba de Exposición Controlada:**

Clara cocida:.....Dosis.....

Clara cruda:.....Dosis.....

**IgE total:**

**IgE específica (KU/ml)**

**Fecha.....**

Clara:.....

OVA:.....

Ovomucoide:.....

Lisozima.....

Conalbúmina.....

**IgG4 específica**

**Fecha.....**

Clara:.....

OVA:.....

Ovomucoide:.....

**Otros estudios inmunológicos.....**

NOMBRE.....DIA .....FECHA.....

GRUPO:

.....DESENSIBILIZACIÓN

.....INGESTA REGULAR CLARA COCIDA

.....CONTROL

**En grupo desensibilizado:**

RESPUESTA A LA DESENSIBILIZACIÓN:

- Buena.....Dosis máx tolerada.....Días hasta la dosis.....
- Parcial.....Dosis máx tolerada.....Días hasta la dosis.....
- No respuesta.....Dosis máx tolerada.....Días hasta la dosis.....

REACCIONES DURANTE LA DESENSIBILIZACIÓN: Especificar síntomas

- Graves.....Número.....
- Moderadas.....Número.....
- Leves.....Número.....




NOMBRE.....

**DIA 21 (grupo activo)**

FECHA...../...../.....

**Pruebas cutáneas (pápula en mm):**

**Fecha**.....

Clara pasteur:.....

Clara fresca:.....

Clara comercial:.....

Clara cocida:.....

OVA:.....

Ovomucoide:.....

**IgE total:**

**IgE específica (KU/ml)**

**Fecha**.....

Clara:.....

OVA:.....

Ovomucoide:.....

Lisozima:.....

Conalbúmina:.....

**IgG específica**

**Fecha**.....

Clara:.....

OVA:.....

Ovomucoide:.....

**Otros estudios inmunológicos.....**

NOMBRE.....

**DIA 90**      FECHA...../...../.....

GRUPO:

.....DESENSIBILIZACIÓN

.....INGESTA REGULAR CLARA COCIDA

.....CONTROL

**Pruebas cutáneas (pápula en mm):**

**Fecha**.....

Clara pasteur:.....

Clara fresca:.....

Clara comercial:.....

Clara cocida:.....

OVA:.....

Ovomucoide:.....

**IgE total:**

**IgE específica (KU/ml)**

**Fecha**.....

Clara:.....

OVA:.....

Ovomucoide:.....

Lisozima:.....

Conalbúmina:.....

**IgG específica**

**Fecha**.....

Clara:.....

OVA:.....

Ovomucoide:.....

**Otros estudios inmunológicos**.....

NOMBRE.....

**DIA 180**

FECHA...../...../.....

GRUPO:

.....DESENSIBILIZACIÓN

**Pruebas cutáneas (pápula en mm):**

**Fecha**.....

Clara pasteur:.....

Clara fresca:.....

Clara comercial:.....

Clara cocida:.....

OVA:.....

Ovomucoide:.....

**Prueba de Exposición Controlada: Todos**

Clara cruda:.....Dosis.....

**IgE total:**

**IgE específica (KU/ml)**

**Fecha**.....

Clara:.....

OVA:.....

Ovomucoide:.....

Lisozima:.....

Conalbúmina.....

**IgG específica**

**Fecha.....**

Clara:.....

OVA:.....

Ovomucoide:.....

**Otros estudios inmunológicos.....**

NOMBRE.....

**DIA 365**

FECHA...../...../.....

GRUPO:

.....DESENSIBILIZACIÓN

**Pruebas cutáneas (pápula en mm):**

**Fecha**.....

Clara pasteur:.....

Clara fresca:.....

Clara comercial:.....

Clara cocida:.....

OVA:.....

Ovomucoide:.....

**Prueba de Exposición Controlada: Todos**

Clara cruda:.....Dosis.....

**IgE total:**

**IgE específica (KU/ml)**

**Fecha**.....

Clara:.....

OVA:.....

Ovomucoide:.....

Lisozima:.....

Conalbúmina.....

**IgG específica**

**Fecha.....**

Clara:.....

OVA:.....

Ovomucoide:.....

**Otros estudios inmunológicos.....**

NOMBRE.....

**DIA 2 años**

FECHA...../...../.....

GRUPO:

.....DESENSIBILIZACIÓN

**Pruebas cutáneas (pápula en mm):**

**Fecha**.....

Clara pasteur:.....

Clara fresca:.....

Clara comercial:.....

Clara cocida:.....

OVA:.....

Ovomucoide:.....

**Prueba de Exposición Controlada: Todos**

Clara cruda:.....Dosis.....

**IgE total:**

**IgE específica (KU/ml)**

**Fecha**.....

Clara:.....

OVA:.....

Ovomucoide:.....

Lisozima.....

Conalbúmina.....

**IgG específica**

**Fecha.....**

Clara:.....

OVA:.....

Ovomucoide:.....

**Otros estudios inmunológicos.....**